



HAL
open science

**Etudes sur la synthèse du coeur spiroimine de la
(-)-gymnodimine A et réaction d'addition asymétrique
de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael
cycliques**

Xavier Jusseau

► **To cite this version:**

Xavier Jusseau. Etudes sur la synthèse du coeur spiroimine de la (-)-gymnodimine A et réaction d'addition asymétrique de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael cycliques. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112283 . tel-01424103

HAL Id: tel-01424103

<https://theses.hal.science/tel-01424103>

Submitted on 2 Jan 2017

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

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



THÈSE DE DOCTORAT

présentée par

Xavier Jusseau

**ETUDES SUR LA SYNTHÈSE DU COEUR SPIROIMINE DE LA
(-)-GYMNODIMINE A**

ET

**RÉACTION D'ADDITION ASYMÉTRIQUE DE SILYLOXYFURANES
SUR DES ACCEPTEURS DE MICHAEL CYCLIQUES**

Travaux réalisés sous la direction du Dr. C. Guillou et du Dr. L. Chabaud
à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD
ED 470 Ecole doctorale Chimie de Paris Sud
Spécialité Chimie Organique

Soutenue le jeudi 28 novembre 2013 devant la Commission d'examen :

Mme Phannarath PHANSAVATH • Maître de conférences
Mr Bastien NAY • Chargé de Recherches au CNRS
Mr David BONNAFFE • Professeur
Mr Jean-Marc CAMPAGNE • Professeur
Mme Catherine GUILLOU • Directeur de Recherches au CNRS
Mr Laurent CHABAUD • Chargé de Recherches au CNRS

Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse



THÈSE DE DOCTORAT

présentée par

Xavier Jusseau

**ETUDES SUR LA SYNTHÈSE DU COEUR SPIROIMINE DE LA
(-)-GYMNODIMINE A**

ET

**RÉACTION D'ADDITION ASYMÉTRIQUE DE SILYLOXYFURANES
SUR DES ACCEPTEURS DE MICHAEL CYCLIQUES**

Travaux réalisés sous la direction du Dr. C. Guillou et du Dr. L. Chabaud
à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD
ED 470 Ecole doctorale Chimie de Paris Sud
Spécialité Chimie Organique

Soutenue le jeudi 28 novembre 2013 devant la Commission d'examen :

Mme Phannarath PHANSAVATH • Maître de conférences
Mr Bastien NAY • Chargé de Recherches au CNRS
Mr David BONNAFFE • Professeur
Mr Jean-Marc CAMPAGNE • Professeur
Mme Catherine GUILLOU • Directeur de Recherches au CNRS
Mr Laurent CHABAUD • Chargé de Recherches au CNRS

Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'institut de chimie des substances naturelles de Gif-sur-Yvette sous la direction du **Dr. Catherine Guillou** et du **Dr. Laurent Chabaud**. Je tiens donc à remercier très sincèrement toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser durant ces trois années et qui ont rendu ces moments inoubliables et exceptionnels.

Pour commencer, je remercie le **Pr. David Crich**, ancien directeur de l'ICSN, qui a validé mon admission à l'ICSN, un des établissements les plus prestigieux de France en terme de recherche en chimie organique. Je tiens à remercier aussi le **Pr. Max Malacria**, directeur de l'ICSN de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions par la suite.

D'autre part, je voudrais remercier très spécialement **Catherine Guillou** de m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son laboratoire. Pendant ces trois années elle m'a accordé sa confiance pour réaliser ce projet de recherche ambitieux et passionnant. J'ai ainsi pu réaliser ces travaux de thèse avec beaucoup d'autonomie. Elle m'a également très largement soutenu lors de ma recherche de post-doc.

Je serai également éternellement reconnaissant à **Laurent Chabaud** pour son encadrement journalier. Il m'a énormément apporté au cours de ma thèse grâce à son investissement dans ce projet et sa grande disponibilité. Il a su me transmettre son savoir et son savoir faire ainsi que sa rigueur. Toutes les discussions que nous avons pu avoir ont toujours été très enrichissantes pour moi et m'ont réellement permis d'avancer dans mes réflexions. Un grand merci également pour son aide lors de ma recherche de post-doc : les relectures de CV, de lettres de motivation, de présentations ainsi que les lettres de recommandation.

Je tiens à remercier le **Dr. Phannarath Pansavath** et le **Dr. Bastien Nay** d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit, ainsi que le **Pr. Jean-Marc Campagne** et le **Pr. David Bonnaffé** de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

Ces trois années n'auraient pas été aussi agréables sans toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans l'équipe. A commencer par ma collègue de tous les instants, **Elvina**, la seule à avoir traversé toutes ces expériences à mes cotés ! Merci pour toutes les discussions acharnées que nous avons pu avoir dans le laboratoire. Tu m'as fait devenir ce que je suis en quelque sorte comme tu l'as si bien dit un jour. J'ai gagné en maturité et tu m'as fait réfléchir sur le monde et les gens qui nous entourent. Car parler avec toi ce n'est pas seulement papoter, c'est refaire le monde à propos de tout ! Merci également d'avoir travaillé avec moi pendant plusieurs mois pour refaire des produits ou t'acharner sur des manips qui ne voulaient pas fonctionner.

Je pense aussi à celles qui m'ont accueilli lorsque je suis arrivé dans l'équipe, **Leslie** et **Mélanie**. Elles avaient su insuffler un réel esprit d'équipe et une ambiance de folie dans le groupe de part leur dynamisme leur générosité et leur personnalité si pétillante. Vous avez été mes exemples et vous m'avez donné envie de faire de ces trois années une période inoubliable.

Après leur départ, j'ai eu la chance de rencontrer la relève. Tout d'abord l'impétueux **Matt** qui nous a rejoint lors de son stage de M1 et qui n'a jamais réussi à nous quitter par la suite. Merci pour les moments partagés au labo. Mais aussi notre petit rayon de soleil punk **Tatiana**. Ce fut un réel plaisir de voir ton sourire tout les matins, de corriger tes fautes de français qui nous ont beaucoup fait rire et de commenter ton style. Je vous souhaite la plus grande des réussites pour le reste de votre thèse.

Je n'oublie pas non plus les employés de la start-up qui ont travaillé avec nous dans le plus grand secret. Mac **Julien** tu as su redynamiser et réorganiser le labo intelligemment, merci pour toutes tes petites astuces. Merci à une certaine **Julie** également. Certes ça a pris du temps mais j'ai adoré travailler à tes cotés. Dommage qu'on est passé plus de temps à essayer de communiquer qu'à vraiment le faire. Mais bon j'étais gronchon parfois et puis tu t'anguillais souvent. Du coup, ce n'était pas évident mais on a vraiment bien trippé quand j'ai compris à quelle point tu étais formidable!! Nan mais allô quoi...comment je n'ai pas pu le voir plus tôt !!

Pour finir une pensée pour les étudiants qui sont venus découvrir les joies de la recherche dans notre équipe : **Sophie** mais surtout **Margot** qui a été une stagiaire remarquable lorsque nous avons travaillé ensemble.

Ensuite comment ne pas citer le Comité des Étudiants de l'ICSN. Nous avons vécu une aventure merveilleuse tous ensemble même si tout n'avait pas démarré sous les meilleures hospices. Nous avons organisé les meilleures soirées jamais vécues à l'institut et formé une équipe soudée jusqu'au bout. Alors un grand merci à...

... **Jojo**, le plutôt bel homme qui fait des passes dignes d'un Da Rocha!!!

... **Olga**, la super-Moldave au grand coeur.

... **Alexandre**, le camarrade pour les dégustations de whisky à Edimbourg, et les bbq.

... **Corinne**, la miss poney pour les apéros DT et la vache qui tache.

... **Jérémy**, le chimiste fou de rhum arrangé et de T-shirt improbables.

... **Keihann**, l'i-phone man qui tripait avec Jérémy mais on comprenait jamais.

... **Angélique** la brillantissime, presque membre du CEI mais qui aurait mérité sa place.

... **J-P**, l'isolé du bâtiment 23b, que l'on a peu vu mais s'était toujours avec plaisir.

Je crois que j'oubliais la plus importante, celle sans quoi ces trois années auraient eu un goût bien insipide ! Des remerciements exclusifs pour la génialissime **Marion** qui a été la compère de tous les instants pendant trois ans. Les journées n'étaient jamais assez longues pour qu'on ait le temps de raconter tout ce qui nous arrivait. Enfin surtout toi, car tu faisais d'une histoire de deux minutes une épopée rocambolesque de deux heures. Néanmoins, c'était toujours un plaisir de t'écouter et d'entendre tes éclats de rire. Surtout que tu n'étais pas en reste quand il s'agissait de m'écouter raconter mes vieilles histoires. Une chose est sûre tu vas me manquer terriblement...

Ensuite comment ne pas mentionner, tous les terribles de l'équipe 45. Je me souviendrai toujours de l'ambiance chaleureuse qui régnait pendant les déjeuners et lors du café. Je garde toutefois une place particulière pour **Jérémy** le gros connard, **Claire** la tornade, **Dominique** la cuisinière au caractère de cochon, **Sandy** le squatteur, **Camille** ma co-lauréate des JCO, **Charlotte** la jardinière de caractère, **Florent** dit barberousse, **LFX** le Corse passionné à la gueule d'ange, mais aussi **Erell**, **Pierre-Marie**, **Mehdi** (x2), **Mélanie**, **Fabio**, **Nina** et tant d'autres.

Passons à présent aux amis du RER, avec une mention spéciale à ma midinette. Intarissable d'histoires farfelues, merci **Maria de la pinta**, vieille meuf au grand cœur qui a écouté mes histoires de Jean-Michel infos en bois. Je n'aurais souhaité personne d'autre au monde que toi pour partager mes trajets de RER tous les matins pendant deux ans. Une personnalité si pétillante, tu m'as donné la patate tous les jours, on a tellement hurlé dans le RER que tout le monde connaît nos vies jusqu'à Saint-Rémy. Tu vas me manquer aussi...

Jean-Michel surexcité n'aurait pas existé sans la joyeuse folie insufflée par **Sosooooooooo**. Une tornade d'énergie qui te donne envie de passer en mode surexcité malgré toi. On a tellement déliré ensemble dans le RER pour tout et surtout pour n'importe quoi. On a du passé pour des fous à maintes reprises. Merci pour les soirées chez toi et surtout les nuits de folie au globo. Je n'oublierai jamais tous ces moments qui ont fait passé ces deux dernières années beaucoup trop vite, et j'attends les prochains !!

Next, Jean-Michel ronchon enfin je veux dire **David** ou encore Tic et Tac quand on est ensemble comme nous a appelé Mimi et je trouve que ça nous va plutôt bien. Merci **Davidounet** pour les moments que l'on a partagé ensemble, tu as été d'un soutien très important ces deux dernières années. J'ai beaucoup apprécié tes conseils et j'ai surkiffé l'ambiance que tu as mis à mon pot de thèse. Je t'avais jamais vu comme ça mais ça m'a fait tellement plaisir que se soit ce jour là !!

The last but not the least, petite **Marie**, pour la différencier, la superwoman qui a mené de front sa vie privé et sa vie professionnel avec brio. Normal pour notre féministe de la première heure. Merci surtout pour le petit coup de fil qui a fait toute la différence dans ma recherche de post-doc, je t'en serai éternellement reconnaissant.

De plus ce travail n'aurait pas été possible sans les services communs de l'ICSN. Je souhaite remercier l'équipe d'HPLC : Odile, Suzanne, Nathalie et Franck, pour leur accueil toujours très chaleureux, Jean-François Gallard toujours présent pour résoudre les problèmes de RMN, ainsi que Nicolas Elie et Olinda Gimello pour leurs conseils en spectroscopie de masse et en LCMS. Je remercie aussi le service informatique.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu croiser dans les couloirs de l'ICSN ou sur le campus du CNRS. Les sourires et les quelques phrases échangées permettent toujours d'égayer le quotidien.

Il ne me reste plus qu'à remercier mes proches, mes amis et ma famille, sans qui je n'aurais jamais pu m'engager dans une telle aventure. Je pense à mes acolytes de la coloc : **Matthieu**, **Nicolas**, **Louise** et **Rachel** qui m'ont permis de si bien m'accoutumer à la vie parisienne, aux jeux de société et aux soirées arrosées. Mais aussi à la bande de buddies : **Erwan**, **Diane**,

Maxence et **Marie** ainsi que **Nicolas** et **Emilie** qui m'ont permis pendant ces trois années d'oublier le temps d'un soir, d'une après midi, ou d'un WE la thèse pour laisser libre place à la détente. Vous avez tous, probablement sans vous en rendre compte, contribué à ce que ces trois années soient juste inoubliables pour moi. J'ai passé sans doute trois des plus belles années de ma vie ici à Paris à vos cotés. Mais ce qui me réjouit le plus c'est que tous ça ce n'est que le début d'une longue aventure, il nous reste encore tant de moment à partager encore

Je ne remerciais jamais assez mes parents, **Paul** et **Madeleine**, qui ont toujours fait en sorte que je poursuive mes études dans les meilleures conditions possibles. Je souhaite également dire un grand merci à ma sœur **Laurence** qui a toujours été présente malgré la distance.

Bref, juste un immense **MERCI** à vous tous qui avez été présents pour moi de près ou de loin pour mener à bien la réalisation de cette thèse. Cela a pu vous sembler anodin mais ça représente vraiment beaucoup pour moi. C'est le véritable aboutissement de toutes ces années d'étude pour arriver au plus haut grade d'un diplôme universitaire.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	5
Table des matières	9
Liste des abréviations	13
Introduction générale.....	17
Chapitre 1: Les phycotoxines de la famille des spiroimines	19
I Introduction	19
II Isolement, structure et toxicité des spiroimines.....	21
II.1 Les gymnodimines.....	21
II.1.1 Origines et structures des toxines.....	21
II.1.2 Toxicité aigüe sur les souris.....	22
II.2 Les spirolides	23
II.2.1 Origines et structures des toxines.....	23
II.2.2 Toxicité aigüe sur les souris.....	25
II.3 Les pinnatoxines et ptériatoxines	27
II.3.1 Origines et structures des toxines.....	27
II.3.2 Toxicité aigüe sur les souris.....	29
II.4 Les prococontrolides et la spiro-prococontrolimine.....	31
III Réglementation et méthodes de détection des spiroimines.....	32
III.1 Législation en vigueur	32
III.2 Les méthodes de référence : bioessais sur les animaux.....	33
III.3 Les méthodes de détection alternatives.....	34
III.3.1 Les méthodes analytiques.....	34
III.3.2 Les méthodes basées sur les immuno-essais	35
III.3.3 Les méthodes basées sur tests cellulaires.....	35
III.3.4 Les méthodes basées sur des tests d'affinité récepteur/ligand.....	35
III.4 Détection spécifique des spiroimines	36
IV Mode d'action des spiroimines	37
IV.1 Cible présumée.....	37
IV.2 Les récepteurs nicotiques	38
IV.2.1 Découverte des récepteurs de l'acétylcholine.....	38
IV.2.2 Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs).....	39
IV.2.3 Mécanisme de fonctionnement des nAChRs.....	40
IV.2.4 L'AChBP comme modèle structural des nAChRs	41
IV.3 Action des spiroimines sur les récepteurs nicotiques	41
IV.3.1 Blocage de la transmission neuromusculaire par les spiroimines.....	41
IV.3.2 Blocage des récepteurs nicotiques neuronaux et musculaires par les spiroimines	42
IV.3.3 Etude de la compétition de liaison des spiroimines sur les récepteurs nicotiques neuronaux et musculaires	43
IV.4 Etudes de binding et co-cristallisation.....	44
IV.4.1 Co-cristallisation avec l'AChBP	44
IV.4.2 Etudes de modélisation moléculaire	45
IV.5 Implications thérapeutiques	46

V Conclusion	47
Chapitre 2 : Approche synthétique du cœur spiroimine des toxines	49
I Introduction	49
II Synthèse par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire	50
II.1 Hypothèse biosynthétique	50
II.2 Approches bio-inspirées de Kishi	51
III Synthèse par la réaction de Diels-Alder intermoléculaire.....	55
III.1 Exigences structurales du diénophile	55
III.2 Stratégies utilisant un lactame α -méthylénique	56
III.2.1 Approche énantiosélective de Murai	56
III.2.2 Approche énantiosélective de Romo dans la synthèse totale de la (-)-gymnodimine A.....	57
III.3 Approche énantiosélective de White utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum	60
III.4 Approche diastéréosélective de Nakamura utilisant une lactone α -méthylénique	60
IV Synthèse par réarrangements sigmatropiques.....	62
IV.1 Par le réarrangement d'Ireland-Claisen	62
IV.2 Par le réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans.....	63
V Synthèse par cyclisation anionique en cascade	65
VI Conclusion sur les approches synthétiques	66
VII Résultats antérieurs du laboratoire et objectifs du projet.....	66
VII.1 Analyse rétrosynthétique initiale.....	66
VII.1 Synthèse du motif spiroimine	68
VII.1.1 Par la réaction de Birch alkylante asymétrique	68
VII.1.2 Par la réaction d'alkylation allylique asymétrique.....	70
VII.1.3 Par la réaction d'allylation décarboxylante asymétrique.....	71
VII.1.4 Conclusion	72
VII.2 Activité biologique des spiroimines	73
VII.3 Introduction du motif buténolide	74
VII.4 Objectifs personnels.....	75
Chapitre 3 : Introduction de la chaîne latérale du cœur spiroimine	77
I Introduction	77
II Stratégie par la réaction de Tsuji-Trost	78
II.1 Avant-propos	78
II.2 Synthèse des précurseurs allyliques	79
II.2.1 Acylation de l'alcool.....	80
II.2.2 Réaction de Mitsunobu	81
II.2.3 Halogénéation de l'alcool.....	82
II.2.4 Réduction du β -cétoester (+)- 112 en alcool <i>syn</i> - 139	83
II.3 Résultats pour la réaction de Tsuji-Trost.....	84
II.3.1 Réaction de Tsuji-Trost sur des acétates allyliques moins encombrés	85
III Stratégie par activation à l'aide d'un acide de Lewis.....	87
III.1 Avant-propos	87
III.2 Mise au point des conditions réactionnelles	87
III.3 Addition d'autres nucléophiles	88
III.4 Détermination de la configuration du composé 158	90
III.5 Inversion de la diastéréosélectivité lors de la substitution nucléophile	91

III.5.1	Essai avec le diastéréoisomère <i>syn</i> -142	91
III.5.2	Essais en conditions thermiques	92
IV	Stratégie par addition nucléophile et réduction	93
IV.1	Stratégie de synthèse	93
IV.2	Réduction diastéréocontrôlée d'énones	94
IV.2.1	Insertion du nucléophile par addition-1,2	94
IV.2.2	Hydrogénation diastéréosélective de l'énone 174	94
IV.2.3	Hydrogénation diastéréosélective de l'énone déprotégée 178	95
IV.2.4	Hydrogénation diastéréosélective de l'acétal 181	96
IV.2.5	Hydrogénation diastéréosélective de la lactone 184	97
IV.2.6	Réduction de la lactone 184 par les hydrures de cuivre	100
IV.2.7	Réduction de la lactone 184 par transfert électronique	103
IV.2.8	Réduction de la lactone 184 par transposition réductive-1,3	103
IV.2.9	Conclusion sur les réductions diastéréocontrôlées	105
IV.3	Par addition-1,4 diastéréocontrôlée sur une énone	106
IV.3.1	Synthèse de l'énone 146	106
IV.3.2	Additions conjuguées	107
IV.3.3	Mécanisme proposé pour l'addition conjuguée	110
V	Conclusion	111
Chapitre 4 : Développement de la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue		
	asymétrique	113
VI	Introduction	113
VII	La réaction de MMV comme méthode d'introduction du buténolide	115
VII.1	Avant-propos	115
VII.2	La réaction de MMV asymétrique sur les énonés acycliques	116
VII.2.1	Avant-propos	116
VII.2.2	Acide de Lewis et ligands à chiralité axiale	116
VII.2.3	Acide de Lewis et ligands de symétrie C ₂	117
VII.2.4	Acide de Lewis et ligand dérivé de la (L)-DOPA	120
VII.2.5	Conclusion	120
VII.3	La réaction de MMV sur les accepteurs de Michael cycliques	121
VII.3.1	Version racémique et diastéréosélective avec les quinones	121
VII.3.2	Version asymétrique sur les quinones	124
VII.3.3	Addition sur les énonés cycliques	125
VII.4	Travaux antérieurs du laboratoire	128
VII.4.1	Réaction de MMV de silyloxyfuranes sur les énonés cycliques	128
VII.4.2	Réaction de MMV sur les β-cétoesters α, β-insaturés cycliques	129
VIII	Résultats personnels	131
VIII.1	Avant-propos	131
VIII.2	Dérivatisation du produit de couplage	132
VIII.3	Optimisation des conditions réactionnelles	133
VIII.3.1	Essais préliminaires	133
VIII.3.2	Influence du solvant	134
VIII.3.3	Effet d'un additif protique	137
VIII.3.4	Influence de la charge catalytique	138
VIII.4	Recherche du meilleur ligand	139
VIII.5	Influence de la taille de l'ester	141
VIII.5.1	Avant-propos	141

VIII.5.2	Synthèse des nouveaux β -cétoesters α,β -insaturés	142
VIII.5.3	Résultats.....	145
VIII.5.4	Influence de la présence de la forme énol.....	149
VIII.6	Optimisations sur l'ester éthylique.....	151
VIII.6.1	Etude de l'influence de l'encombrement stérique sur le silyloxyfurane.....	151
VIII.6.2	Etude de l'influence du contre-ion.....	151
VIII.6.3	Influence de la température.....	153
VIII.7	Etude de l'étendue de la réaction.....	154
VIII.7.1	Synthèse des accepteurs de Michael.....	154
VIII.7.2	Synthèse des dérivés silylés.....	156
VIII.7.3	Résultats.....	157
VIII.7.4	Détermination de la configuration relative et absolue.....	160
VIII.8	Considérations mécanistiques.....	161
VIII.8.1	Mécanisme réactionnel proposé.....	161
VIII.8.2	Origine de l'induction asymétrique.....	162
VIII.9	Dérivatisation du buténolide.....	166
IX	Conclusion	167
	Conclusion générale et perspectives	168
	Experimental part	175
I	Generality	175
I.1	Reagent and solvent.....	175
I.2	Chromatography technologies	175
I.3	Analyses instruments	175
II	Experimental part of chapter 3	177
III	Experimental part of chapter 4	205
III.1	General procedures.....	205
III.1.1	General Procedure A : trans-esterification of ketoester.....	205
III.1.2	General Procedure B : cyclisation of dioxolane.....	205
III.1.3	General Procedure C : Selenyl β -élimination.....	206
III.1.4	General Procedure D : Vinylogous Mukaiyama-Michael reaction	206
III.1.5	General Procedure E : Michael adduct derivatisation	207
	Références bibliographiques	273

LISTE DES ABREVIATIONS

Å : angström
AAA : alkylation allylique asymétrique
Ac : acétyle
ACh : acétylcholine
AChBP : acetylcholine binding protein
AChR : récepteur de l'acétylcholine
ACN : acétonitrile
ADA : allylation décarboxylante asymétrique
AK : amino-ketone (amino-cétone)
Alloc : allyloxy-carbonyle
APTS : acide *para*-toluène sulfonique
Ar : aromatique
ARfDs : acute reference doses
ASP : amnesic shellfish poisoning
AZP : azaspiracid shellfish poisoning
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINIM : binaphtyldiimines
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol
Bn : benzyle
Box : bis(oxazoline)
BTX : bungarotoxine
Bu : butyle
Bz : benzoyle
Cat : catalytique
Cbz : Carboxybenzyle
CCM : chromatographie sur couche mince
CE₅₀ : concentration donnant 50% de l'effet maximum
CFP : ciguatera fish poisoning
CLHP : Chromatographie Liquide Hautes Performances
COD : cycloocta-1,5-diène
Cy : cyclohexyle
DA : acide domoïque
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DACH : 1,2-diaminocyclohexane
Dba : dibenzilidène acétone
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEAD : diéthyl azodicarboxylate
DIAD : *diiso*-propyl azodicarboxylate
DemSPX : 13-déméthylspirolide
DIBAL : hydrure de *diisobutyl*aluminium
Dipp : 2,6-di-isopropylphenyl
DL : dose létale
DM : dynamique moléculaire
DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DME : diméthyléther
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DOPA : 3,4-dihydroxyphenylalanine
Dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
r.d. : rapport diastéréoisomérique
DSP : diarrheic shellfish poisoning
DTS : Diverted Total Synthesis
e.d. : excès diastéréomérique
EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique
e.e.: excès énantiomérique
EFSA : european food safety authority
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
éq. : équivalent
Et : éthyle
GP : groupe protecteur
GYM : gymnodimine
HFIP : hexafluoroisopropanol
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
i-Bu : *iso*-butyle
IBX : 1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3(1*H*)-one-1-oxyde
IC : concentration inhibitrice
IP : injection intrapéritonéale
IPNBSH : N-isopropylidène-N'-2-nitrobenzènesulfonyl hydrazine
i-Pr : *iso*-propyle
LC : liquid chromatography
LDA : lithium diisopropylamide
HMDS : bis(triméthylsilyl)amidure
LOD : limite de détection

LOQ : limite de quantification
MALDI : matrix-assisted laser desorption/ionization
mAChR : récepteur muscarinique de l'acétylcholine
MBA : mouse bioassay
Me : méthyle
MMV : Mukaiyama-Michael vinylogue
MOM : méthoxyméthyl
Ms : mésyle
MS : mass spectroscopy
MTBE : méthyl tert-butyl éther
nAChR : récepteur neuronal de l'acétylcholine
NBS : N-bromosuccinimide
NBSH : 2-nitrobenzènesulfonyl hydrazine
NHK : Nozaki-Hiyama-Kishi
NOE : nuclear overhauser effect
NOESY : nuclear overhauser effect spectroscopy
NSP : neurologic shellfish poisoning
Nu : nucleophile
OA : acide okadaïque
Ph : phényle
PHOX : (diphénylphosphino)phényl]-2-oxazoline
Piv : pivalate
PKS : polycétide synthase
PMB : *para*-méthoxy benzyle
PnTX : pinnatoxine
PP2A : protéine phosphatase 2A
PtTX : ptériatoxine
PSP : paralytic shellfish poisoning
PTX : pectenotoxine
Py = Pyr : pyridine
PyBox : pyridyl bis(oxazoline)
RBA : rat bioassay
RMN = NMR : résonance magnétique nucléaire
ROESY : rotating frame overhauser effect spectroscopy
RX : rayons-X
S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2
SPX : spirovide
SSP : Spiroimines Shellfish Poisoning
STX : saxitoxine
TA : température ambiante

TADDOL : a,a',a,a',-tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5- dimethanol
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TBDPS : tert-butyldiphénylesilyl
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
t-Bu : *tert*-butyle
TCT : 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine
Teoc : 2-(triméthylsilyl)éthyl carbonate
TES : triéthylsilyl
Tf: trifluorométhanesulfonyle
THF : tétrahydrofurane
TIPS : Triisopropylsilyl
TMG : tétraméthylguanidine
TMS : triméthylsilyl
TMSOF : 2-(triméthylsilyloxy)furane
Tol : tolyle
Trp : tryptophane
Ts = Tos : toluènesulfonyle
UE : union européenne
UPLC : ultra performance liquid chromatography
UV : ultraviolet
YTX : yessotoxine

INTRODUCTION GENERALE

Les mers et les océans recouvrent 71% de la surface de notre planète. Ces étendues d'eau contiennent d'immenses richesses qui assurent la survie des populations côtières. Parmi elles, le phytoplancton constitue le premier maillon de la chaîne alimentaire. Certaines espèces de ces microalgues libèrent des substances toxiques, aussi appelées phycotoxines, qui peuvent s'accumuler dans les chairs des mollusques bivalves les rendant impropres à la consommation humaine. Lorsqu'un tel risque existe des mesures temporaires d'interdiction de leur commercialisation sont prises, mettant en péril tout un secteur professionnel. La présence de ces phycotoxines dans les coquillages est un réel problème de santé publique, puisqu'elles sont désormais présentes sur l'ensemble du globe et de façon récurrente.

L'E.F.S.A. a alors réalisée des évaluations du risque de toxicité de ces toxines afin de mettre en place des réglementations et des méthodes de détections. La caractérisation structurale et la détermination de l'origine des toxines retrouvées dans les coquillages sont ainsi devenues essentielles ces dernières années. Néanmoins, l'émergence de nouvelles toxines est inévitable et une surveillance permanente des eaux littorales est indispensable.

En l'occurrence, une nouvelle famille de phycotoxines nommée « spiroimines » a été découverte au début des années 90. La principale caractéristique structurale de ces molécules est la fonction imine spirocyclique, qui semble conférer à la toxine son activité biologique. Toutefois, le mécanisme d'action n'est pas encore connu avec précision et l'isolement en faibles quantités de ces molécules constitue une limite pour l'étude de leur activité. Pour résoudre ce problème, la synthèse de ces phycotoxines est devenue un outil incontournable.

D'autre part, la synthèse d'analogues pourrait également être intéressante pour l'étude du mécanisme d'action et le développement de molécules d'intérêt pharmacologique. Le concept de DTS pour « Diverted Total Synthesis » a permis l'accès à de nombreuses nouvelles molécules actives.¹ Les analogues diffèrent de la cible naturelle en degré d'oxydation, nature des substituants, parfois même en stéréochimie ou encore par toute une partie de la molécule en ne gardant que le pharmacophore. L'objectif étant de baisser la toxicité et d'améliorer l'activité biologique.

Dans ce contexte, un programme de recherche pluridisciplinaire est né de la collaboration entre plusieurs équipes sur la synthèse et l'étude pharmacologique des phycotoxines de la famille des spiroimines. Le but de ce travail étant de réaliser la synthèse de fragments judicieusement choisis afin d'étudier leurs activités biologiques mais aussi de réaliser la synthèse totale de ces toxines. De ce fait, deux équipes de chimistes (celle du Dr. Catherine Guillou, ICSN, Gif-sur-Yvette et celle du Pr. Yannick Landais, ISM, Bordeaux 1) travaillent en étroite collaboration avec

¹ R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329.

l'équipe de neurobiologistes dirigée par le Dr. Jordi Molgò (NBCM, Gif-sur-Yvette) avec le support financier de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR).

À travers ce doctorat, une étude approfondie a été réalisée autour de la synthèse de la (-)-gymnodimine A, toxine de la famille des « spiroimines ». Nous présenterons dans le premier chapitre, les différentes molécules de cette famille de phycotoxines ainsi que leurs isollements et leurs propriétés biologiques. Le deuxième chapitre abordera l'état de l'art actuel des différentes approches synthétiques envisagées. Par la suite, le chapitre 3 exposera les travaux réalisés sur la synthèse du cœur spiroimine de la (-)-gymnodimine A. Enfin, le dernier chapitre présentera les résultats obtenus lors du développement d'une nouvelle méthodologie d'addition asymétrique de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael cycliques.

CHAPITRE 1: LES PHYCOTOXINES DE LA FAMILLE DES SPIROIMINES

I Introduction

Le monde marin, très largement inexploré, recèle de l'une des plus vastes biodiversités et représente une ressource formidable pour la découverte de nouvelles structures couvrant un large espace chimique, et possédant des activités biologiques intéressantes. L'isolement de métabolites secondaires issus de coraux, de bactéries, d'éponges ou encore de micro-algues connaît un intérêt grandissant aux yeux de la communauté scientifique ouvrant de nombreuses perspectives pour la découverte de molécules biologiquement actives.²

Les dinoflagellés sont des micro-organismes phytoplanctoniques, dont certaines espèces sécrètent des phycotoxines pour des raisons encore mal comprises. L'une d'entre elle pourrait être un rôle écologique. En effet, les propriétés antibactériennes et antifongiques supposées de ces toxines pourraient permettre d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes. D'autre part, certaines pourraient être des endotoxines produites dans le but de dissuader les prédateurs naturels. La genèse de ces toxines serait influencée par des facteurs génétiques et surtout environnementaux.³



© www.baladesnaturalistes.hautefort.com

Figure 1 : Efflorescence algale

Un phénomène bien connu responsable de la présence de ces phycotoxines est la prolifération incontrôlée d'algues, bien souvent des dinoflagellés. Leur concentration peut atteindre plusieurs millions de cellules par litre. Ce phénomène connu sous le nom d'efflorescence algale ou *bloom* en anglais n'est pas nouveau (Figure 1). Les premiers faits constatés remonteraient à une référence biblique (exode 7.20-21) "...et toutes les eaux du fleuve furent changées en sang. Les poissons qui étaient dans le fleuve périrent, le fleuve se corromptit,...". Cependant ce phénomène est de plus en plus fréquent de nos jours et présent sous toutes les latitudes. Deux types de facteurs sont mis en cause dans l'apparition d'efflorescences, les facteurs naturels tels que la circulation des eaux (upwelling, déversement des eaux fluviales dans la mer), la salinité, la température de l'eau, mais aussi les facteurs anthropogénique provenant des effluves des zones littorales. Malheureusement, ces derniers sont bien souvent considérés comme les facteurs prédominants.⁴

Au sein des 500 espèces de phytoplancton connues, environ 85 ont la capacité de produire des phycotoxines dangereuses pour l'homme ou la faune marine. Bien que ce soient des

² (a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. prod. Rep.* **2013**, *30*, 237. (b) Montaser, R.; Luesch, H. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475.

³ Marcaillou-Le Baut, C. *Biofutur* **2006**, *272*, 35.

⁴ (a) Hallegraeff, G. M.; Anderson, D. M.; Cembella, A. D.; Enevoldsen, H. O. *Harmful algal blooms- a Global review. In Manual on harmful marine microalgae* **2003**, 25. (b) Sellner, K.; Doucette, G.; Kirkpatrick, G. J. *Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 383.

métabolites présents naturellement dans ces micro-organismes, lors d'épisodes de prolifération anormales d'algues, elles peuvent devenir dangereuses. En effet, ces toxines sont accumulées dans la chaîne alimentaire depuis le zooplancton, les coquillages filtreurs (i.e. huîtres, moules, bigorneaux), les poissons herbivores pour être ensuite transmis aux niveaux trophiques supérieurs. Par accumulation dans les chairs de ces toxines, un réel problème sanitaire et économique se pose pour l'homme.⁵

A ce jour, il existe six différentes classes de phycotoxines répertoriées en fonction des symptômes observés chez l'homme après leur ingestion (Figure 2)⁶ :

- les toxines diarrhéiques (**DSP** = Diarrhetic Shellfish Poisoning)
- les toxines paralytiques (**PSP** = Paralytic Shellfish Poisoning)
- les toxines amnésiantes (**ASP** = Amnesic Shellfish Poisoning)
- les toxines neurologiques (**NSP** = Neurologic Shellfish Poisoning)
- les toxines du genre azaspiracide (**AZP** = Azaspiracid Poisoning)
- les toxines de la ciguatéra (**CFP** = Ciguareta Fish Poisoning)

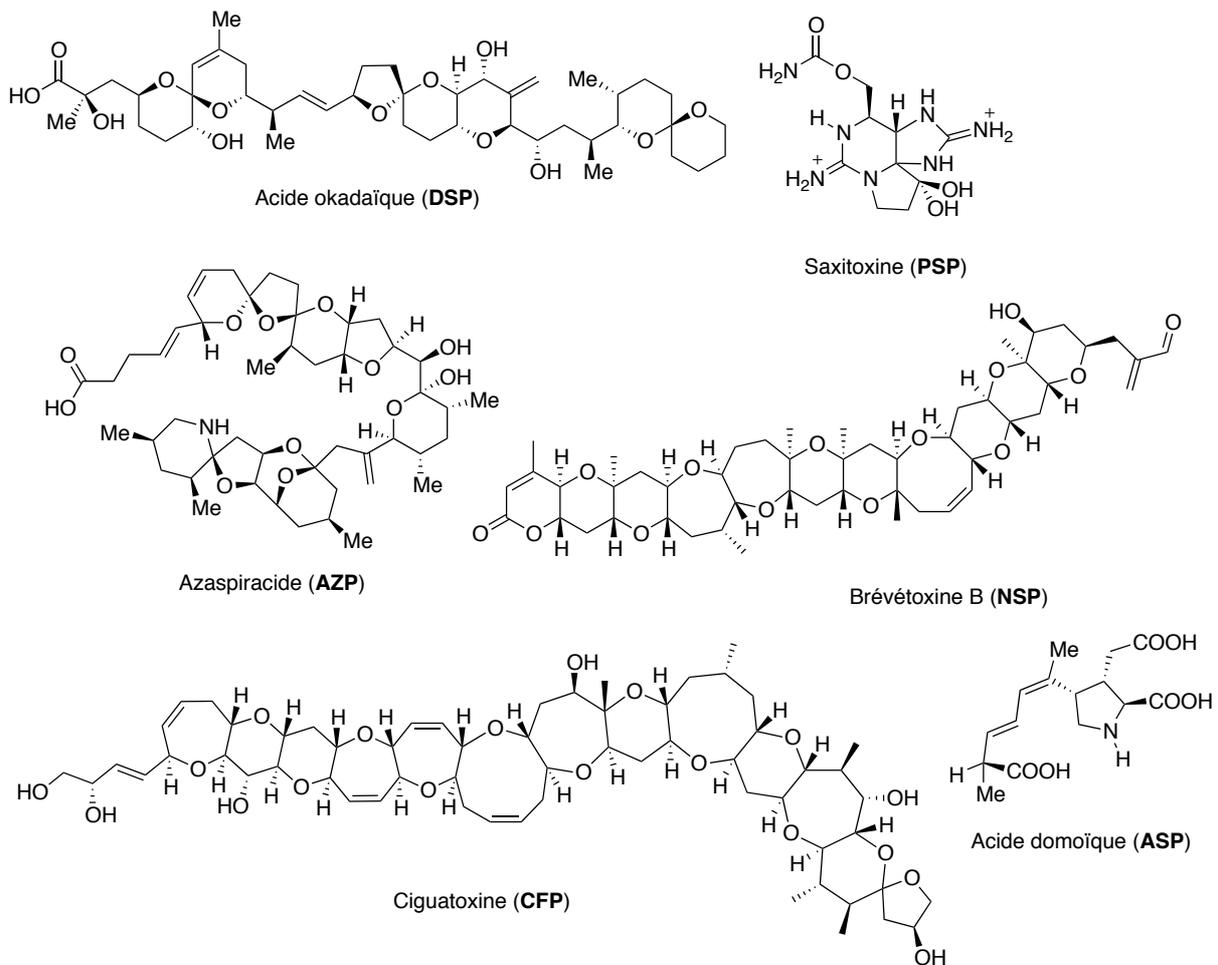


Figure 2 : Exemples de quelques phycotoxines marines

⁵ Wang, D.-Z. *Mar. Drugs* **2008**, 6, 349.

⁶ Gueret, S. M.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1350.

D'autres groupes de phycotoxines sont continuellement découverts au fil des épisodes d'efflorescences algales. Un nouveau groupe, les toxines spiroimines (**SSP** = Spiroimines Shellfish Poisoning) dites « à action rapide », du fait de leur capacité à causer une mort rapide chez la souris, a émergé ces dernières années. C'est dans cette catégorie que se place les gymnodimines (**GYMs**), les spiroïdes (**SPXs**), les pinnatoxines (**PnXs**), les ptériatoxines (**PtXs**), ainsi que les proocentrolides, et les spiro-proocentrimines.

Depuis les années 90, ces phycotoxines posent des problèmes récurrents de santé pour l'homme. De nombreux cas de problèmes sanitaires ont été détectés à travers le monde du fait de leur présence dans les coquillages consommés par l'homme. En France, les autorités sanitaires ont interdit à plusieurs reprises la consommation des huîtres et des moules dans le bassin d'Arcachon⁷ et une surveillance fréquente des eaux du littoral doit être effectuée.⁸

II Isolement, structure et toxicité des spiroimines

II.1 Les gymnodimines

II.1.1 Origines et structures des toxines

En 1993, dans le cadre d'un contrôle de salubrité des coquillages en Nouvelle-Zélande, des extraits d'huîtres ont présenté une forte toxicité par injection intrapéritonéale (IP) sur la souris, sans qu'aucune intoxication alimentaire n'ait été signalée *a posteriori*. Suite à des travaux d'isolement des molécules actives réalisés sur ces échantillons, une nouvelle phycotoxine a pu être caractérisée, la (-)-gymnodimine A **1a** (GYM A).⁹ L'origine de cette toxine a été attribuée au dinoflagellé *Gymnodinium cf. Mikimotoi* (*Karenia selliformis*) suite à l'isolement de la GYM A **1a** dans une culture de cette souche de dinoflagellé (Figure 3) et à l'observation simultanée d'une efflorescence algale de ce micro-organisme dans la région.



© www.marinespecies.org
Figure 3 : *Karenia selliformis*

La particularité structurale de cette molécule se situe à niveau de la présence d'un bicycle spiroimine-6,6 et d'une unité tétrahydrofurane. La configuration absolue de la GYM A **1a** a pu être déterminée grâce à l'analyse par diffraction de rayons-X du dérivé *p*-bromobenzamide **3** de la gymnodimine **2** obtenue après réduction de l'imine par NaBH₃CN (Schéma 1).¹⁰

⁷ (a) E.F.S.A. Journal **2010**, *8*, 1627. (b) Amzil, Z.; Sibat, M.; Royer, F.; Masson, N.; Abadie, E. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 168.

⁸ Hess, P.; Abadie, E.; Hervé, F.; Berteaux, T.; Séchet, V.; Aráoz, R.; Molgó, J.; Zakarian, A.; Sibat, M.; Rundberget, T.; Miles, C. O.; Amzil, Z. *Toxicon* **2013**, DOI : 10.1016/j.toxicon.2013.05.00.

⁹ Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7093.

¹⁰ Stewart, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H.; Robinson, W. T.; Hannah, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4889.

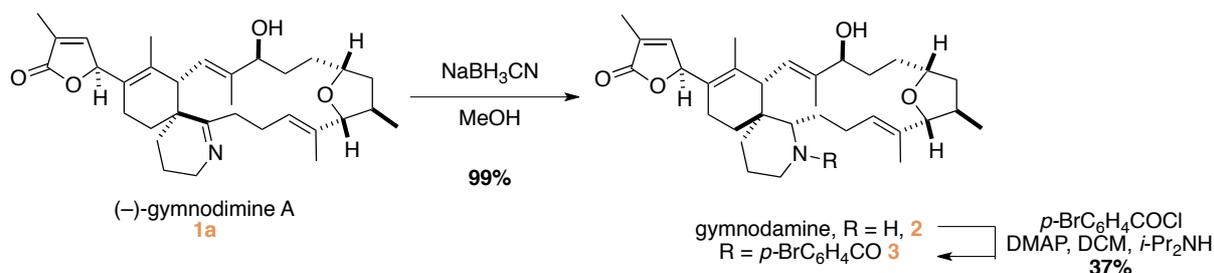


Schéma 1 : Détermination de la configuration absolue de (-)-gymnodimine A.

Par la suite, deux autres analogues, la GYM B **1b** et la GYM C **1c**, présentant un degré d'oxydation supplémentaire en C18 et un méthylène exocyclique en C17, épimères l'un de l'autre ont été isolés à partir de cultures de la même souche de dinoflagellé *Karenia selliformis* (Figure 4).¹¹ Plus récemment, un dernier analogue a été découvert lors de l'analyse d'extraits du dinoflagellé *Alexandrium peruvianum* provenant de la New River en Caroline du Nord. Celui-ci comporte un méthyl supplémentaire sur le macrocycle en position C12, et a été nommé 12-méthylgymnodimine **1d**.¹²

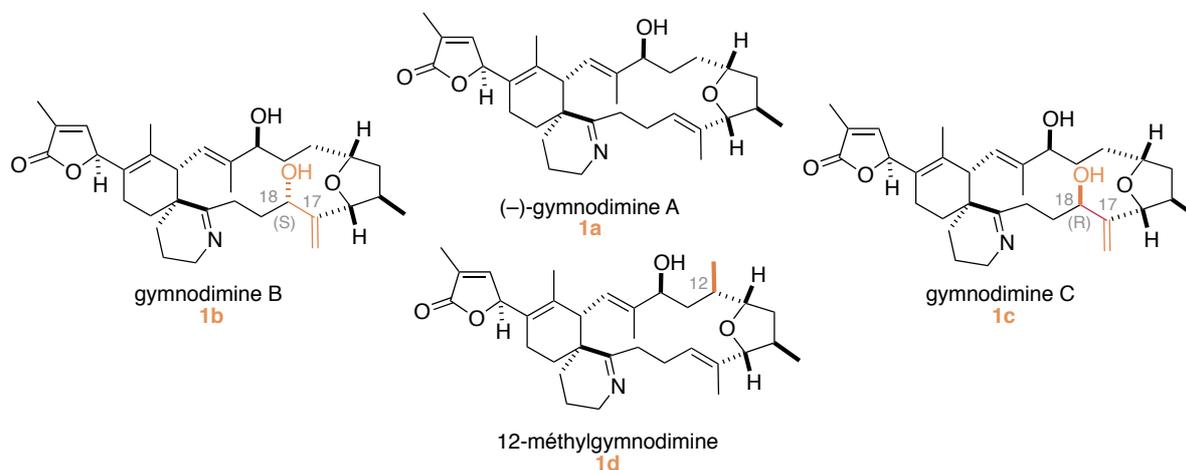


Figure 4 : Structure des gymnodimines isolées

II.1.2 Toxicité aigüe sur les souris

Lors du premier isolement de la GYM A **1a** en 1995, Seki *et al.*⁹ ont déterminé que la dose létale 50 (DL₅₀) par injection intrapéritonéale chez les souris était de 450 µg.kg⁻¹ (Tableau 1). Quelques années plus tard, Munday *et al.*,¹³ ont mesuré une DL₅₀ de seulement 96 µg.kg⁻¹ à partir d'un échantillon très pur de GYM A **1a**. D'autres études menées par Biré *et al.*¹⁴ ainsi que le groupe de Kharrat¹⁵ ont confirmé cette valeur de DL₅₀, mettant en avant l'importance de la pureté de l'échantillon. La GYM B **1b** quant à elle est 10 fois moins toxique. Qui plus est, lorsque l'imine est réduite comme dans la gymnodamine **2**, aucune toxicité n'est constatée à une DL_{min} supérieure à 4040 µg.kg⁻¹.

¹¹ (a) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1373. (b) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4838.

¹² Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C. R.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4243.

¹³ Munday, R.; Towers, N. R.; Mackenzie, L.; Beuzenberg, V.; Holland, P. T.; Miles, C. O. *Toxicon* **2004**, *44*, 173.

Composé	Souche de souris	Sexe de la souris	Toxicité aiguë ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	Référence
GYM A 1a (extrait de brut)	-	-	DL ₅₀ = 450	Seki (1995) ⁹
GYM A 1a (extrait de brut)	-	-	DL _{min} = 700	Stewart (1997) ¹⁰
GYM A 1a (pureté >95%)	Swiss albino	femelle	DL ₅₀ = 96 (79-118)	Munday (2004) ¹³
GYM A 1a (pure)	-	femelle	DL ₅₀ = 97-110	Biré (2004) ¹⁴
GYM A 1a (pure)	Swiss-Webster	male	DL ₅₀ = 80	Kharrat (2008) ¹⁵
GYM B 1b	Swiss-Webster	male	DL ₅₀ = 800	Kharrat (2008) ¹⁵
Gymnodamine 2	-	-	DL _{min} >4040	Stewart (1997) ¹⁰

DL₅₀ : Dose létale 50 ; DL_{min} : Dose létale minimale

Tableau 1: Toxicité aiguë des gymnodimines par injection intrapéritonéale chez la souris

Les symptômes physiques observés ont été étudiés chez les souris. Ceux-ci apparaissent très rapidement après l'injection intrapéritonéale, ce qui montre une absorption rapide dans le péritoine. Après l'injection de doses létales de **GYM A 1a**, les souris deviennent très actives puis après une minute, leurs mouvements deviennent plus lents et les souris marchent avec difficulté. Leurs membres inférieurs se paralysent et elles s'immobilisent. Des problèmes respiratoires apparaissent puis la mort des souris est observée 15 minutes plus tard.

En dépit de cette toxicité aiguë par IP, la **GYM A 1a** est beaucoup moins toxique lorsqu'elle est administrée par voie orale. En effet, aucune souris ayant reçu cette toxine par gavage d'extrait de palourdes à hauteur de 500 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ne meurt. Cependant, lorsque la toxine est délivrée dans l'alimentation de la souris, à une dose de 7500 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, elle entraîne la mort d'au moins quatre sujets sur cinq, après une durée moyenne de 4,4 minutes. La mesure de la DL₅₀ par voie orale a alors été évaluée à 755 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Les symptômes de la toxicité sont similaires à ceux observés par voie intrapéritonéale.

II.2 Les spiroïdides

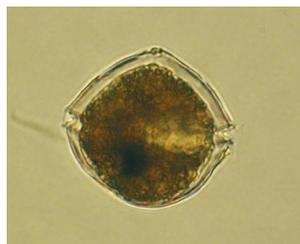
II.2.1 Origines et structures des toxines

Les spiroïdides ont été découverts en 1991 sur les côtes de la Nouvelle Ecosse, au Canada, lors d'un contrôle de routine de dépistage des toxines diarrhéiques effectué sur des extraits de moules et de coquilles Saint-Jacques. Ils constituent de loin la plus grande famille de toxines spiroimines, à ce jour pas moins de 14 molécules ont été identifiées.

Les spiroïdides sont des métabolites de deux espèces de dinoflagellés *Alexandrium ostenfeldii* et *Alexandrium peruvianum* (Figure 5).¹⁶ Leur prolifération coïncide avec les efflorescences algales estivales.

¹⁴ Biré, R. Contribution à l'appréciation du risque pour l'Homme lié à la présence de phycotoxines neurologiques dans les coquillages - Mise en place d'un système de management de la qualité en recherche PhD Thesis, University of Paris VII 278 pp. **2004**.

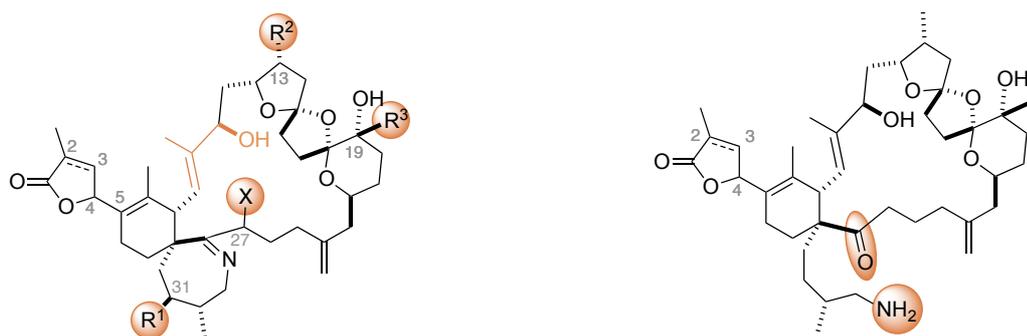
¹⁵ Kharrat, R.; Servent, D.; Girard, E.; Ouanounou, G.; Amar, M.; Marrouchi, R.; Benoit, E.; Molgó, J. J. *Neurochem.* **2008**, 107, 952.



© www.ifremer.fr

Figure 5 : *Alexandrium ostenfeldii*

Leur caractéristique structurale est la présence d'un motif spiroidimine-6,7 et d'un enchaînement d'au moins deux spiroacétales (Figure 6).



spirolide A : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = Me$; $X = H$: **SPX A 4a**

spirolide B : $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = Me$; $X = H$: **SPX B 4b**

spirolide C : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = R^2 = R^3 = Me$; $X = H$: **SPX C 4c**

spirolide D : $R^1 = R^2 = R^3 = Me$; $X = H$: **SPX D 4d**

13-déméthylspirolide C : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = R^3 = Me$; $R^2 = H$; $X = H$: **demSPX C 5**

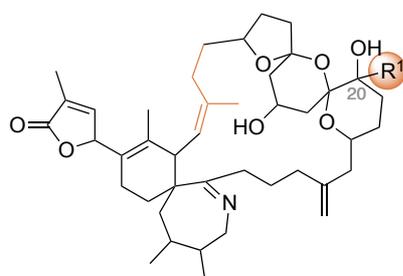
13,19-didéméthylspirolide C : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = Me$; $R^2 = R^3 = H$; $X = H$: **didemSPX C 6**

13-déméthylspirolide D : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = R^3 = Me$; $R^2 = H$; $X = H$ **7**

27-hydroxy-13,19-didéméthylspirolide C : $\Delta^{2,3}$; $R^1 = Me$; $R^2 = R^3 = H$; $X = OH$ **8**

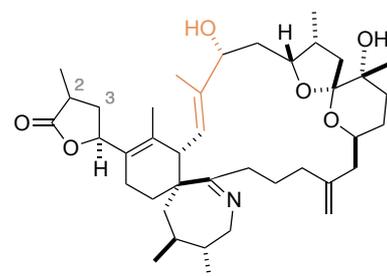
spirolide E **4e** : $\Delta^{2,3}$

spirolide F **4f**



spirolide G : $R^1 = H$ **4g**

20-méthylspirolide G : $R^1 = Me$ **9**



spirolide H **4h** : $\Delta^{2,3}$

spirolide I **4i**

Figure 6 : Structures des spirolides

Les premiers spirolides A-D **4a-d** ont été isolés par le groupe de Wright en 1995.¹⁷ Les structures de ces toxines ne diffèrent que par la présence d'un groupement méthyle en position C31 et la présence ou non d'une insaturation ($\Delta^{2,3}$) sur le motif γ -butyrolactone.

A cette époque, seules les structures des SPX B **4b** et D **4d** ont pu être élucidées. Ce n'est que quelques années plus tard, que la structure des SPX A **4a** et C **4c** a pu être mise à jour,

¹⁶ (a) Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Phycologia* **2000**, 39, 67. (b) Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, 24, 1817.

¹⁷ Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2159.

conjointement à l'isolement du demSPX C **5**.¹⁸ Des études de RMN combinées à de la modélisation moléculaire ont permis de déterminer la configuration relative des centres asymétriques de toutes ces toxines, à l'exception de la stéréochimie du carbone C4 à cause de la libre rotation de la liaison C4-C5.¹⁹ Il faudra attendre 2009 pour lever cette ambiguïté lorsque Forino *et al.*²⁰ élucident la configuration relative de tous les centres stéréogènes du 13,19-didéméthylspirovide C **6**, par une étude approfondie des conformations de cet analogue découvert quelques années auparavant.²¹ Ils assignent alors la configuration (R) au carbone C4.

D'autres spirovides de structure très proche, les SPX E **4e** et SPX F **4f**, ne possédant pas l'imine cyclique ne sont pas actifs dans le test de la souris. Cette particularité structurale pourrait ainsi provenir d'une métabolisation des toxines par les coquillages, puisque ces dernières ont uniquement été isolées à partir de leurs chairs. Ces dernières années, deux spirovides G **4g** et **9** possédant un macrocycle un peu différent ont été isolés en très faible quantité, ne permettant pas de déterminer leurs configurations relatives.^{21,22} Les spirovides H **4h** et I **4i** ne possédant que deux spirocycles sur la partie acétal ont également été découverts.²³

II.2.2 Toxicité aigüe sur les souris

Bien qu'aucune toxicité pour l'homme n'ait été démontrée à ce jour, les résultats constatés sur les souris lors des contrôles sanitaires sont sans appel. Les spirovides sont eux aussi des neurotoxines et certains présentent une toxicité aigüe par injection intrapéritonéale (Tableau 2).

Les données toxicologiques montrent une très forte hétérogénéité des résultats suivant les familles de spirovides. En effet, les spirovides les plus toxiques sont ceux de la famille du SPX C **4c**, **5** et **6** ainsi que le 20-méthylspirovide G **9**. En revanche les SPX A **4a**, B **4b** et D **4d** sont faiblement toxiques et les spirovides E **4e** et F **4f**, ne possédant pas le motif spiroimine cyclique, ainsi que le SPX H **4h** sont inactifs. Ces résultats tendent à montrer que la présence de la spiroimine est importante pour l'activité biologique mais que ce motif n'est pas le seul responsable de la toxicité.

¹⁸ Hu, T.; Burton, I. W.; Cembella, A. D.; Curtis, J. M.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 308.

¹⁹ Falk, M.; Burton, I. W.; Hu, T.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8659.

²⁰ Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3674.

²¹ MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 983.

²² Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 509.

²³ Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon, S. L. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1237.

Composé	Souche de la souris	Sexe de la souris	Toxicité aiguë ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	Référence
SPX A 4a	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 37 (35-44)	Munday (2011) ²⁴
SPX B 4b	-	-	DL ₁₀₀ = 250	Wright (1995) ¹⁷
SPX C 4c	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 8,0	Munday (2011) ²⁴
13-déméthyl SPX C 5	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 6,9 (5-8)	Munday (2011) ²⁴
13-déméthyl SPX C 5	-	-	DL ₅₀ = 27,9	Botana (2012) ²⁵
13,19-didéméthyl SPX C 6	-	-	DL ₅₀ = 32,2	Botana (2012) ²⁵
SPX D 4d	-	-	DL ₁₀₀ = 250	Wright (1995) ¹⁷
SPX E 4e	-	-	DL _{min} = >1000	Quilliam (2005) ²²
SPX F 4f	-	-	DL _{min} = >1000	Quilliam (2005) ²²
20-méthyl SPX G 9	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 8,0 (3,9-14,1)	Munday (2011) ²⁴
20-méthyl SPX G 9	-	-	DL _{min} > 63,5	Botana (2012) ²⁵
SPX H 4h	-	-	DL _{min} > 2000	MacKinnon (2009) ²³

DL₁₀₀ : Dose létale 100 ; DL₅₀ : Dose létale 50 ; DL_{min} : Dose létale minimale

Tableau 2 : Toxicité aiguë des spirolides par injection intrapéritonéale chez la souris

De même que pour les gymnodimines, les spirolides sont beaucoup moins toxiques par administration orale. Une seule étude récente a montré que les spirolides étaient 15 à 23 fois moins toxiques lorsque les souris les absorbent par gavage (Tableau 3). De plus, lorsque les toxines sont ingérées conjointement à la nourriture, une toxicité encore plus faible est constatée.²⁶ La faible toxicité aiguë par voie orale pourrait s'expliquer par l'élimination rapide des spirolides après ingestion, puisqu'ils sont rapidement retrouvés dans les urines.²⁷

²⁴ Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, *4*, 1.

²⁵ Otero, P.; Alfonso, A.; Rodriguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermudez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 232.

²⁶ Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, *4*, 1.

²⁷ Otero, P.; Alfonso, A.; Rodriguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermudez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 232.

Composé	Méthode d'alimentation	DL ₅₀ (µg.kg ⁻¹)
SPX A 4a	gavage	240
	alimentation	1200
SPX B 4b	gavage	440
SPX C 4c	gavage	53
	alimentation	500
13-deméthyl SPX C 5	gavage	130
	alimentation	500-590
20-méthyl SPX G 9	gavage	88
	alimentation	500

DL₅₀ : Dose létale 50

Tableau 3 : Toxicité aigüe des spiroïdes par administration orale chez la souris

II.3 Les pinnatoxines et ptériatoxines

II.3.1 Origines et structures des toxines

Les pinnatoxines (**PnTX**) et les ptériatoxines (**PtTX**) font partie d'une autre famille de spiroimines extraites de coquillages bivalves. Les pinnatoxines A **10a** et B **10b** ont été les premières toxines à être découvertes en 1995 par le groupe de Uemura à la suite de graves problèmes sanitaires en Chine et au Japon. Elles ont été isolées à partir de palourdes du genre *Pinna muricata*, un bivalve très apprécié pour la qualité de sa chair dans les sushis.²⁸ Peu après, l'étude de ce même coquillage a permis d'isoler la PnTX B **10b** et la PnTX C **10c** dans un mélange inséparables de diastéréomères 1/1²⁹ ainsi que la PnTX D **10d**³⁰. Dans le même temps, des travaux d'isolement de toxines issues de viscères d'huîtres du genre *Pteria penguin* (Figure 7) ont conduit à l'isolement des trois ptériatoxines A **11a**, B **11b** et C **11c**.³¹



© www.ryanphotographic.com

Figure 7 : *Pteria penguin*

²⁸ Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.-Z.; Chen, H.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155.

²⁹ Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Chou, T.; Nagatsu, A.; Haino, T.; Yamada, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3491.

³⁰ Chou, T.; Haino, T.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4027.

³¹ Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495.

En 2010, trois nouvelles pinnatoxines, PnTX E-G **10e-g**, extraites de glandes digestives d'huîtres du pacifique du genre *Crassostrea gigas* ont été caractérisées. Suite à cette étude, les auteurs ont pu mettre en évidence que seules les pinnatoxines G **10g** et F **10f** sont produites par des micro-organismes extérieurs aux coquillages. Toutes les autres pinnatoxines et ptériatoxines seraient vraisemblablement issues de la métabolisation de ces deux précurseurs par les bivalves filtreurs.³² En outre, des dinoflagellés péridinoïdes de Nouvelle Zélande et d'Australie ont permis la production et l'isolement des PnTX E-G **10e-g** étayant ainsi cette théorie.³³

D'un point de vue structural, toutes ces toxines présentent de très fortes similitudes au niveau du squelette macrocyclique (Figure 8). Elles se constituent toutes d'un cœur spiroimine-6,7, d'un tricycle spiroacétalique-6,5,6 et d'un acétal bicyclique ponté-5,6. Seuls les carbones C21, C22, C28 et C33 offrent des variations. C'est principalement sur la chaîne latérale R¹ en C33 que l'on observe le plus de modulation avec la présence de différentes fonctionnalités issues d'acides aminés. Les ptériatoxines diffèrent quant à elles par leurs chaînes latérales R¹ qui comportent toutes un motif dérivé de la cystéine.

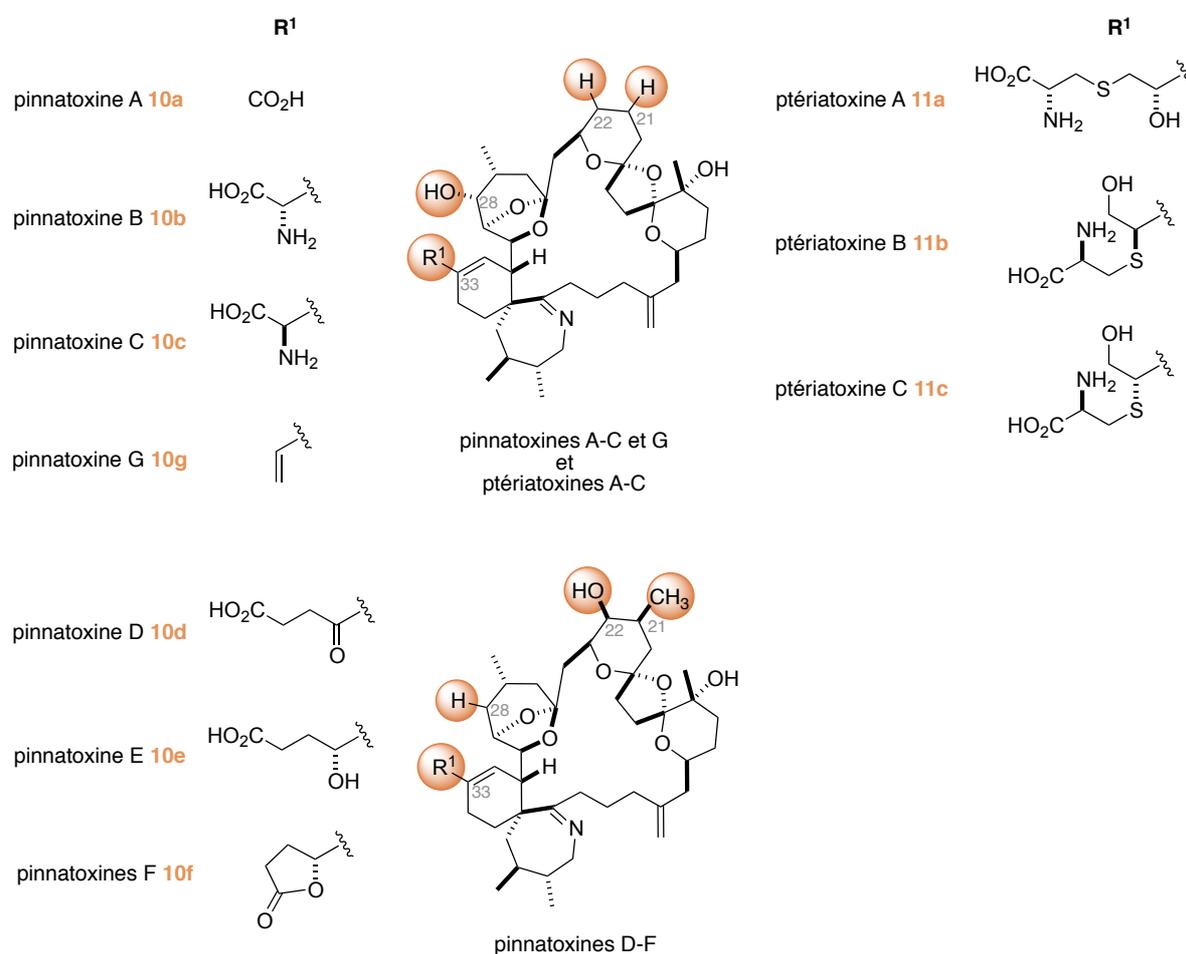


Figure 8 : Structures des différentes pinnatoxines et ptériatoxines isolées.

³² Selwood, A. I.; Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; van Ginkel, R.; Munday, R.; Rise, F.; McNabb, P. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 6532.

³³ (a) Rhodes, L.; Smith, K.; Selwood, A.; McNabb, P.; van Ginkel, R.; Holland, P.; Munday, R. *Harmful Algae* **2010**, *9*, 384. (b) Rhodes, L.; Smith, K.; Selwood, A.; McNabb, P.; Molenaar, S.; Munday, R.; Wilkinson, C.; Hallegraef, G. *New Zeal. J. Mar. Fresh.* **2011**, *45*, 703.

La structure et la stéréochimie de ces molécules ont été élucidées par des études RMN complètes (RMN ^1H , RMN ^{13}C , NOESY, ROESY,...) et également par l'étude des spectres de masse MS/MS en ionisation positive par électrospray. Ces composés ont tous la même configuration relative ; les PnTX B **10b** et C **10c** ainsi que les PtTX B **11b** et C **11c** étant des épimères.³⁴

Les configurations absolues des pinnatoxines A-C **10a-c**, ainsi que celles des trois ptériatoxines **11a-c** ont été élucidées grâce aux travaux impressionnants de synthèse totale de Kishi *et al.*³⁵ (voir Chapitre 2. II. 2.)

II.3.2 Toxicité aigüe sur les souris

Certaines des ptériatoxines et des pinnatoxines présentent une toxicité aigüe par injection intrapéritonéale chez la souris (Tableau 4).

Composé	Souche de la souris	Sexe de la souris	Toxicité aigüe ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	Référence
(+)-PnTX A 10a	-	-	DL ₉₉ = 180	Uemura (1995) ²⁸
(+)-PnTX A 10a	-	-	DL ₉₉ = 135	Kishi (1998) ^{35a}
(-)-PnTX A 10a (synthétique)	-	-	DL _{min} > 5000	Kishi (1998) ^{35a}
(-)-PnTX B et C 10b/10c (1/1)	-	-	DL ₉₉ = 22	Uemura (2001) ²⁹
PnTX D 10d	-	-	DL ₉₉ = 400	Uemura (1996) ³⁰
PnTX E 10e	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 45 (32-58) DL ₅₀ = 57 (40-75)	Selwood (2010) ³² Munday (2012) ³⁶
PnTX F 10f	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 16 DL ₅₀ = 13 (10-15)	Selwood (2010) ³² Munday (2012) ³⁶
PnTX E et F 10e/10f (15/85)	Swiss-albino	-	DL ₅₀ = 13 (12-16)	Rhodes (2010) ^{33a}
PnTX G 10g	Swiss-albino	femelle	DL ₅₀ = 50 (35-66) DL ₅₀ = 48 (36-68)	Selwood (2010) ³² Munday (2012) ³⁶
PtTX A 11a	-	-	DL ₉₉ = 100	Uemura (2001) ³¹
PtTX B et C 11a/11b (1/1)	-	-	DL ₉₉ = 8	Uemura (2001) ³¹

DL₉₉ : Dose létale 99 ; DL₅₀ : Dose létale 50 ; DL_{min} : Dose létale minimale

Tableau 4 : Toxicité aigüe des pinnatoxines et ptériatoxines par injection intrapéritonéale chez la souris

³⁴ Chou, T.; Osamu, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4023.

³⁵ (a) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647. (b) Matsuura, F.; Hao, J.; Reents, R.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3327. (c) Matsuura, F.; Peters, R.; Anada, M.; Harried, S. S.; Hao, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463.

³⁶ Munday, R.; Selwood, A. I.; Rhodes, L. *Toxicon* **2012**, *60*, 995.

Selon les études réalisées, la (+)PnTX A a une DL₉₉ comprise entre 135 et 180 µg.kg⁻¹. En revanche, son énantiomère non naturel obtenu par Kishi *et al.*, la (-)-PnTX A ne présente pas d'effet toxique à une dose de 5000 µg.kg⁻¹. La PnTX D **10d** est moins toxique que la PnTX A **10a**, cependant le mélange des PnTX B et C (**10b/10c** :1/1) est beaucoup plus toxique sur la souris puisqu'une DL₅₀ de seulement 22 µg.kg⁻¹ a été mesurée. De même les PnTX E, F et G **10e-g** sont toutes aussi toxiques avec des DL₅₀ faibles, entre 13 et 50 µg.kg⁻¹.

Concernant les pteriatoxines, la PtTX A **11a** possède une DL₉₉ de 100 µg.kg⁻¹ quand elle est administrée par IP, alors qu'un mélange 1:1 des PtTX B et C **11b/11c** se révèle beaucoup plus toxique avec une DL₉₉ très faible de 8 µg.kg⁻¹.

En ce qui concerne la toxicité aiguë par administration orale chez la souris, un nombre limité d'études ont été menées à ce jour, uniquement sur les pinnatoxines (Tableau 5). Récemment, Munday *et al.*³⁶ ont démontré que la PnTX E **10e** était très faiblement toxique par ingestion, probablement à cause de la présence de l'acide carboxylique rendant le composé hydrophile, facteur limitant pour l'absorption. En revanche la PnTX F **10f**, plus lipophile, comportant la lactone se révèle seulement deux fois moins toxique que lorsqu'elle est injectée par voie intrapéritonéale. Par ailleurs, la PnTX G **10g** montre une toxicité orale comparable à celle des spirolides.

Composé	Méthode d'alimentation	DL ₅₀ (µg.kg ⁻¹)	Référence
PnTX E 10e	gavage	2800	Munday (2012) ³⁶
PnTX F 10f	Gavage alimentation	25 50	Munday (2012) ³⁶
PnTX G 10g	gavage alimentation	150 400	Munday (2012) ³⁶
PnTX E et F 10e/10f (15/85)	alimentation	60	Rhodes (2010) ^{33a}

DL₅₀ : Dose létale 50

Tableau 5 : Toxicité aiguë des pinnatoxines par administration orale chez la souris

II.4 Les prorocontrolides et la spiro-prorocentrimine



© www.marinespecies.org

Figure 9 :
Prorocentrum lima

Le prorocontrolide A **12a** a été la première toxine marine de la famille des spiroimines, isolée par le groupe de Yasumoto en 1988, du dinoflagellé *Prorocentrum lima* (Figure 9).³⁷ Seule la structure plane de la toxine avait alors pu être élucidée (Figure 10).

Près de 10 ans plus tard, le prorocontrolide B **12b** a été découvert, son origine a été attribuée à un autre micro-organisme *Prorocentrum maculosum*.³⁸ Les auteurs ont alors pu déterminer la configuration relative d'une partie de la structure par des études de RMN et de modélisation. Cependant la configuration relative d'un des cycles par rapport aux autres reste une énigme.

Enfin, une autre toxine produite par des dinoflagellés du genre *Prorocentrum* a été affiliée à cette famille de toxine, la spiro-prorocentrimine **13**.³⁹

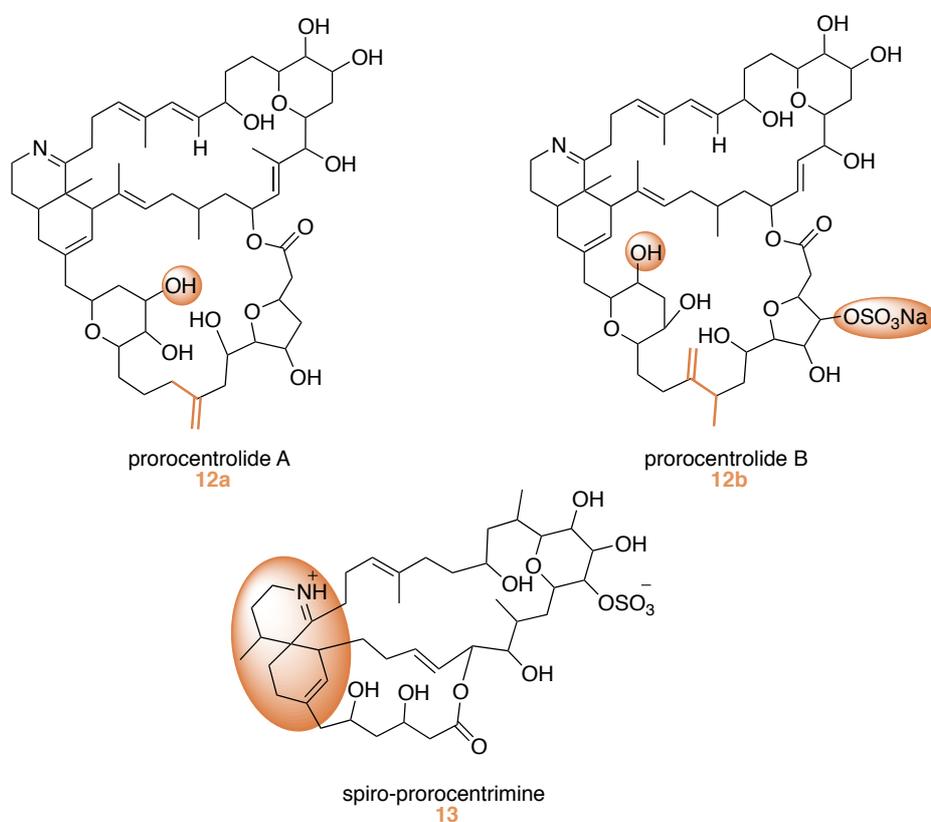


Figure 10 : Structures des prorocontrolides A et B et de la spiro-prorocentrimine.

Ces trois toxines partagent des similarités structurales, elles sont constituées de deux macrocycles dont une macrolactone, et d'un ou plusieurs éthers cycliques à 5 ou 6 chaînons. Dans le cas des prorocontrolides **12a-b** le macrocycle est relié par une imine bicyclique-6,6 tandis que pour la spiro-prorocentrimine **13**, il s'agit d'une spiroimine-6,6. Malgré ces différences, il semble tout à fait plausible que ces trois composés soient issus d'une voie biosynthétique apparentée.

³⁷ Torigoe, K.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7876.

³⁸ Hu, T.; deFreitas, A. S. W.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1010.

³⁹ Lu, C.-K.; Lee, G.-H.; Huang, R.; Chou, H.-N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1713.

A ce jour, seul des tests de toxicité par injection intrapéritonéale chez la souris ont été effectués sur ces composés lors de leur isolement. Le prococontrolide A présente une DL_{99} de $400 \mu\text{g.kg}^{-1}$ tandis que la spiro-prococontrolimine s'est révélé très faiblement toxique avec une DL_{99} mesurée de $2500 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

III Réglementation et méthodes de détection des spiroimines

III.1 Législation en vigueur

Bien qu'aucun cas d'intoxication n'ait été fatal pour l'homme à ce jour, en 2009, la commission européenne a demandé à l'E.F.S.A. (**E**uropean **F**ood **S**afety **A**uthority) de définir clairement les teneurs limites en toxine sans risque pour la santé humaine, et les méthodes d'analyses associées à leurs détections.⁴⁰

L'E.F.S.A. a alors défini les ARfDs (**A**cute **R**eference **D**oses) pour différents groupes de toxines : l'acide okaïdique et ses dérivés (OA), les azaspiracides (AZP), les yessotoxines (YTX), les saxitoxines (STX), les pectenotoxines (PTX), et l'acide domoïque (DA) (Tableau 6).

Ces valeurs désignent les quantités maximales de toxines contenues dans la nourriture qui peuvent être ingérées, sur une période de 24 h ou moins, sans risque appréciable pour la santé. Elles ont ensuite pu être comparées aux limites réglementaires en vigueur et il semblerait qu'actuellement, les protections sanitaires ne soient pas suffisantes. D'une façon générale, à part pour les YTX, les concentrations définies par les ARfDs sont très inférieures aux concentrations tolérées pour les mises sur le marché (Tableau 6).

En outre, la législation actuelle est bien trop insuffisante et ne prend pas en compte les familles de toxines émergentes, comme celles des spiroimines. Les développements et les validations de méthodes analytiques se sont donc multipliés ces dernières années pour détecter ces toxines mais le manque d'étalons de référence empêche encore d'avoir des procédures vraiment efficaces.

⁴⁰ Marine Biotoxins in Shellfish - Summary on regulated marine biotoxins *The E.F.S.A. Journal*, **2009**, 1306, p1.

Groupe de toxine	Limite en vigueur en 2009 (par kg de coquillage)	ARfDs (par kg de masse corporelle)	Concentration en toxine dans une part de 400g de coquillages pour une personne de 60kg (par kg de coquillage)
OA et analogues	160 µg	0,3 µg	45 µg
AZA	160 µg	0,2 µg	30 µg
PTX	160 µg	0,8 µg	120 µg
YTX	1 µg	25 µg	3,75 µg
STX	800 µg	0,5 µg	75 µg
DA	20 µg	30 µg	4,5 µg

Tableau 6 : Concentrations limites en toxines fixées par l'UE et valeurs d'ARfDs établies par l'E.F.S.A.

III.2 Les méthodes de référence : bioessais sur les animaux

Compte tenu du risque sanitaire, l'union européenne a alors validé différentes méthodes de détections des toxines en prenant en compte les limites de détection (**LOD**), et limites de quantification (**LOQ**) ainsi que la spécificité des méthodes d'analyses.

La législation européenne reconnaît le test biologique de la souris (**MBA : Mouse BioAssay**) comme test officiel pour la détection de certaines toxines marines, comme les toxines diarrhéiques, paralysantes ou de type azaspiracide, selon une procédure standardisée.⁴¹

Une fois préparés selon le protocole européen, les extraits de coquillages sont injectés par voie intrapéritonéale à trois souris de sexe masculin, pesant moins de 20 g. Si au moins deux souris sur trois meurent en moins de 24 h, l'échantillon est considéré comme positif et le lot de coquillages est interdit à la consommation. Malheureusement, ce test peut provoquer des résultats positifs même en cas d'absence de toxines, ce qui entraîne des fermetures administratives injustifiées. Bien que reconnu en Europe, la France a décidé d'interdire ce test depuis janvier 2010.

D'autres tests ont été reconnus par l'UE, tel que les bioessais sur les rats (**RBA : Rat BioAssay**). Cependant, ils ne sont applicables que dans le cas des toxines diarrhéiques mais les résultats ne sont ni quantitatifs ni objectifs.⁴⁰

⁴¹ Version du 5 juin 2009 disponible sur internet (<http://www.aesan.msp.es/en/CRLMB/web/home.shtml>)

III.3 Les méthodes de détection alternatives

La politique actuelle de la Commission européenne tend à supprimer le plus possible les tests toxicologiques sur les animaux. Pour plusieurs raisons, les bioessais sont souvent controversés. De façon générale, ces techniques manquent de spécificité et de sensibilité. De plus aucune élucidation précise de la toxine incriminée n'est possible et des faux positifs sont souvent générés. Les délais d'analyse sont longs, ce qui limite la réactivité des organismes de contrôle en cas de résultats positifs. D'autre part, ces tests souffrent d'un problème d'éthique, ce qui explique les efforts mis en oeuvre pour les remplacer. Les nouvelles méthodes de détection peuvent être classées en deux catégories :

- les méthodes analytiques, permettant d'identifier et de quantifier les toxines, pourvu que des standards soient disponibles pour l'étalonnage.

- les méthodes non-analytiques qui ne permettent pas nécessairement l'identification de la toxine responsable de la toxicité mais qui permet d'estimer la teneur globale en toxine dans le mélange, à l'image du MBA.⁴²

III.3.1 Les méthodes analytiques

Les techniques chromatographiques ont été largement développées pour la détection des phycotoxines car elles offrent à la fois une séparation, une identification et une quantification des différentes toxines présentes dans l'échantillon. Les limites de détection sont souvent plus basses que celles du test de la souris ce qui constitue un point positif pour une réglementation efficace et fiable. La chromatographie liquide couplée à différents modes de détection, fluorescence, UV masse, est facilement automatisable et fournit une quantification précise.

Plus récemment, les efforts se sont portés sur des méthodes capables de détecter plusieurs classes de toxines en une seule injection. En 2007, une technique de chromatographie liquide à très haute pression (CLHP-MS/MS) a été créée. Avec cette méthode, il est possible d'analyser 21 toxines marines en seulement 6,6 minutes.⁴³ Enfin, en 2009, une dernière méthode de détection multi-toxines a été développée, permettant de détecter 28 toxines grâce à une élution en milieu basique ne les dégradant pas.⁴⁴

Cependant, chaque année, la situation devient plus compliquée avec la découverte de nouvelles familles de toxines ou de nouveaux analogues. Les phycotoxines produites par les dinoflagellés peuvent aussi être métabolisées dans le coquillage et former de nouvelles structures, toxiques ou non. Ces facteurs, ajoutés au manque d'étalons de référence, rendent l'élaboration de ces techniques d'analyses difficiles.

⁴² Vilarino, N.; Louzao, M. C.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 397, 1673 et les références citées à l'intérieur.

⁴³ Fux, E.; McMillan, D.; Bire, R.; Hess, P. *J. Chromatogr. A* **2007**, 1157, 273.

⁴⁴ Gerssen, A.; Mulder, P. P. J.; McElhinney, M. A.; De Boer, J. *J. Chromatogr. A* **2009**, 1216, 1421.

III.3.2 Les méthodes basées sur les immuno-essais

Ces techniques immunochimiques sont basées sur l'affinité de reconnaissance entre un anticorps et un antigène. La plus importante d'entre elles est le test ELISA (**E**nzyme-**L**inked **I**mmuno**S**orbent **A**ssay) dans laquelle des enzymes sont utilisées comme étiquette lors de l'interaction entre la toxine et l'anticorps. Il faut alors faire un compromis entre un anticorps hautement spécifique, qui ne détectera qu'une seule toxine, et un anticorps moins spécifique qui aura alors la capacité de détecter tous les membres d'une famille de toxines. Des tests colorimétriques ont été développés pour les toxines de type DSP, PSP, ASP, NSP et CFP.⁴⁵

Le travail de Garthwaite *et al.* est l'un des plus notable puisqu'un seul test ELISA permet de détecter les toxines DSP, PSP, ASP et NSP.⁴⁶ Les tests biologiques de ce genre semblent prometteurs pour les analyses de routine et sont, de surcroît, très sensibles. Pour un coût plutôt faible, il est possible de détecter et de quantifier rapidement les toxines marines. Aucun équipement sophistiqué et aucune qualification spécifique ne sont requis pour effectuer les essais. Des kits ont d'ailleurs déjà été commercialisés pour les toxines DSP, PSP et ASP.

III.3.3 Les méthodes basées sur tests cellulaires

L'utilisation de cultures cellulaires pour la détection de toxines marines pourrait devenir une méthode alternative aux essais *in vivo*. Ces tests, effectués directement sur des cellules, peuvent être réparties en deux groupes : ceux basés sur la mesure de la viabilité des cellules et ceux basés sur l'observation de l'action de la toxine dans le processus biologique de la cellule. Dans ce dernier cas, cela permet, en plus, d'obtenir des informations sur les effets intrinsèques de la toxine sur le métabolisme cellulaire. Les tests *in vivo* sont principalement utilisés comme détecteur de cytotoxicité des extraits de coquillages. Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité de conserver en permanence des cultures cellulaires à disposition pour les contrôles de routine.⁴²

III.3.4 Les méthodes basées sur des tests d'affinité récepteur/ligand

Ces techniques utilisent les cibles naturelles des toxines afin de détecter leur présence, et sont à relier directement au mode d'action des molécules. Pour la plupart des toxines, ces cibles sont des protéines transmembranaires, qui sont peu stables et donc difficiles à manipuler. De plus les cibles biologiques de toutes les toxines ne sont pas connues, cependant le dépistage à haut-débit des extraits et la détection de nouvelles toxines sont les principaux avantages de cette méthode.

⁴⁵ Kreuzer, M.; O'Sullivan, C.; Guibault, G. G. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 4198. (b) Chu, F. S.; Hsu, K. H.; Huang, X.; Barrett, R.; Allison, C. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 4043. (c) Yu, F.-Y.; Liu, B.-H.; Wu, T.-S.; Chi, T.-F.; Su, M.-C. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 5334. (d) Baden, D. G.; Melinek, R.; Sechet, V.; Trainer, V. L.; Schlutz, D. R.; Rein, K. S.; Tomas, C. R.; Delgado, J.; Hale, L. *J. AOAC Int.* **1995**, *78*, 499. (e) Oguri, H.; Hiram, M.; Tsumuraya, T.; Fujii, I.; Maruyama, M.; Uehara, Y.; Nagumo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7608.

⁴⁶ Garthwaite, I.; Ross, K.M.; Miles, C. O.; Briggs, L. R.; Towers, N. R.; Borrell, T.; Busby, P. *J. AOAC Int.* **2001**, *84*, 1643.

Par exemple, les toxines OA, peuvent être détectées par inhibition de la protéine phosphatase 2A (PP2A) en utilisant une détection fluorimétrique.⁴⁷ Une très bonne corrélation avec les essais sur la souris a d'ailleurs été obtenue dans de nombreux laboratoires. Il est toutefois difficile de mettre au point des méthodes pouvant détecter plusieurs toxines en même temps et les validations pour uniformiser les essais dans les divers laboratoires manquent encore.⁴²

Malgré ces limitations, différents tests ont récemment été développés pour les toxines de la famille des spiroimines ciblant les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs).⁴⁸

III.4 Détection spécifique des spiroimines

Depuis que le mode d'action biologique des spiroimines a été suggéré par l'équipe de Munday en 2004, de nombreux tests basés sur l'interaction récepteur/ligand ont vu le jour.⁴⁹ En effet, les gymnodimines et les spiroolides sont connues pour engendrer, au cours du MBA, la mort des souris en quelques minutes seulement. Aux vues des symptômes observés sur les souris, les toxines agiraient via un blocage des (nAChRs) à la jonction neuromusculaire (*vide infra*).

Compte tenu de la bonne connaissance associée à ces récepteurs et de la commodité de leur utilisation, plusieurs méthodes de détections ont été mises au point ces dernières années. Notamment, Botana *et al.* ont développé des méthodes de détection basées sur un test de liaison entre l' α -bungarotoxine (α -BTX), connue pour être un antagoniste sélectif des nAChRs, et les spiroimines par mesure de polarisation de fluorescence.⁴⁸ Cette technique s'appuie sur la détection de petites molécules grâce à l'inhibition de l'interaction entre une protéine et son ligand.

Ils ont dans un premier temps élaboré un test utilisant comme matrice des membranes enrichies en nAChRs prélevées sur les tissus électriques d'un poisson de l'espèce *Triplophysa marmorata*, pour détecter la GYM A **1a**, le demSPX C **5** et le 13,19-didéméthylspiroolide C **6**.^{50,51} Par la suite, afin de rendre les tests plus pratiques et plus sensibles, des tests sur support solide ont été mis en place, en immobilisant les récepteurs nAChRs. Cette approche a permis de diversifier les techniques de détection : chimioluminescence, polarisation de fluorescence, colorimétrie, spectroscopie de masse ou encore en utilisant la technologie Luminex[®] pour la quantification.⁵²

⁴⁷ Gonzales, J. C.; Leira, F.; Fontal, O. I.; Vieytes, M.R.; Arevalo, F. F.; Vieites, J. M.; Bermudez-Puente, M.; Muniz, S.; Salgado, C.; Yasumoto, T.; Botana, L. M. *Anal. Chim. Acta.* **2002**, *466*, 233.

⁴⁸ Fonfría, E. S.; Vilarino, N.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Álvarez, M.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Botana, L. M. *Anal. Chim. Acta.* **2010**, *657*, 75.

⁴⁹ Munday, R.; Towers, N. R.; Mackenzie, L.; Beuzenberg, V.; Holland, P. T.; Miles, C. O. *Toxicon* **2004**, *44*, 173.

⁵⁰ Stirling, D. J. *N. Z. J. Mar. Freshwater Res.* **2001**, *35*, 851.

⁵¹ (a) Vilarino, N.; Fonfría, E. S.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 2708. (b) Fonfría, E. S.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Otero, P.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Alvarez, M.; Botana, L. M. *Anal. Biochem.* **2010**, *403*, 102.

⁵² (a) Rodriguez, L. P.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Antelo, A.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 5857. (b) Rodriguez, L. P.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Louzao, M. C.; Taylor, P.; Talley, T.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 2340. (c) Aráoz, R. M.; Ramos, S.; Pelissier, F.; Guérineau, V.; Benoit, E.; Vilarino, N.; Botana, L. M.; Zakarian, A.; Molgó, J. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 10445.

Si l'on compare la sensibilité des méthodes de détection pour le demSPX C 5, le test le plus sensible et le plus commode est celui développé par Botana en 2013 utilisant un support solide et la technologie Luminex® (Tableau 7).

Type d'essai	IC ₅₀ (nM)
Polarisation de fluorescence	100
Chimioluminescence	30
Luminex®	10

Tableau 7 : Comparaison de la sensibilité de la méthode de détection pour le demSPX C 5.

Cette technique a permis de mesurer un IC₅₀ de 10 nM, ce qui correspond à 3 µg de toxine par kilogramme de coquillage. Même si ce test est moins sensible pour la détection de la gymnodimine, il permet néanmoins de détecter les spiroïdes et la gymnodimine à des taux inférieurs aux normes de toxicité établies par l'E.F.S.A.

IV Mode d'action des spiroimines

IV.1 Cible présumée

Bien que le mode d'action des spiroimines ne soit pas encore totalement élucidé, un certain nombre d'éléments montrent que ces toxines agiraient sur les récepteurs muscariniques et/ou nicotiniques de l'acétylcholine (respectivement mAChRs et nAChRs). En effet, nous avons vu au cours des études de toxicité sur les rongeurs, qu'au niveau symptomatique, lors de l'administration par voie intrapéritonéale de doses létales de certaines de ces toxines, les souris étaient atteintes de troubles neurologiques suivis d'une mort rapide.

Pour tenter d'élucider le mode d'action des spiroïdes, des études histologiques d'organes internes et de cerveau ont été menées conjointement à des techniques d'immunochimie et d'analyses transcriptionnelles utilisant des biomarqueurs de blessures neuronales. Tout ceci a permis à l'équipe de Gill de montrer que ces toxines agissaient différemment selon les espèces animales mais qu'elles ciblaient toujours les mAChRs et nAChRs. Le demSPX C 5 cause des dommages neuronaux étendus dans le cerveau des souris et un accroissement du taux de transcription des mAChRs et nAChRs chez les rats.⁵³

Par ailleurs, certains des symptômes observés après l'injection intrapéritonéale de GYM A 1a ressemblent à ceux produits par des antagonistes des nAChRs, et ne se manifestent pas lorsque les animaux sont préalablement traités avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la néostigmine ou la physostigmine. En effet, en inhibant cette enzyme, on augmente la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique. Ainsi, le ligand naturel va entrer en compétition avec la GYM A 1a et celle-ci ne viendra pas se fixer sur le récepteur.

⁵³ Gill, S.; Murphy, M.; Clausen, J.; Richard, D.; Quilliam, M.; MacKinnon, S.; LaBlanc, P.; Mueller, R.; Pulido, O. *Neurotoxicology*, **2003**, *24*, 593.

Récemment, des travaux complémentaires ont été réalisés par l'équipe de Molgó sur l'action des pinnatoxines⁵⁴ et de la GYM A **1a**⁵⁵ sur les récepteurs nicotiques. Avant de détailler ces travaux nous allons tout d'abord rappeler les principales caractéristiques des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et leurs fonctionnements.

IV.2 Les récepteurs nicotiques

IV.2.1 Découverte des récepteurs de l'acétylcholine

Au début du siècle dernier, John Newport Langley postule l'existence de récepteurs engagés dans la reconnaissance et la transduction de signaux synaptiques chimiques appelés neuromédiateurs.⁵⁶ Il montre alors que la nicotine produit une contraction tonique de certains muscles de grenouille et que cette contraction est abolie par le curare.

Quelques années plus tard, Loewi et Dale reconnaissent l'acétylcholine comme neurotransmetteur endogène. Ils recevront d'ailleurs le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1936 pour cette découverte. Dale distingue l'action de la muscarine et de la nicotine, et parvient ainsi à différencier deux familles de récepteurs de l'acétylcholine, distinctes pharmacologiquement.⁵⁷ Ces deux produits naturels ont donné leur nom aux deux familles de récepteurs cholinergiques : le récepteur muscarinique (mAChR, récepteur métabotrope à sept segments transmembranaires) et le récepteur nicotinique (nAChR, récepteur ionotrope).

C'est la découverte inattendue, d'une source animale riche en nAChRs et d'une nouvelle toxine de venin de serpent qui a permis de grandes avancées sur le fonctionnement et l'élucidation structurale des nAChRs. En effet, les organes électriques des raies *Torpedo californica* et des anguilles *Electrophorus electricus* permettent à ces poissons de générer des courants électriques pour tuer leurs proies. Il s'est avéré que 400 g de tissu électrique de poissons frais permettait l'isolement de plusieurs milligrammes de nAChRs, ce qui a permis d'obtenir des modèles pour l'étude de ces récepteurs. C'est en 1952, que des travaux ont mis en évidence la libération d'acétylcholine, à partir de l'activation nerveuse des synapses de *Torpedo marmorata*. De leur côté, Lee *et al.*⁵⁸ ont découvert que le venin de cobra contenait un composé capable de bloquer la neurotransmission au niveau de la jonction neuromusculaire, ce qui provoquait la paralysie des animaux mordus par le serpent. Ils ont alors isolé de ce venin, un polypeptide appelé α -BTX, qui a montré une très haute affinité et un pouvoir bloquant irréversible envers les nAChRs.⁵⁹

⁵⁴ Aráoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.

⁵⁵ R. Kharrat, D. Servent, E. Girard, G. Ouanounou, M. Amar, R. Marrouchi, E. Benoit, J. Molgó, *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 952.

⁵⁶ Langley, J. N. *J. Physiol.* **1907**, *36*, 347.

⁵⁷ Dale, H. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1914**, *6*, 147.

⁵⁸ Chang, C. C.; Lee, C. Y. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1963**, *144*, 241.

⁵⁹ Halliwell, R. F. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 214 et les références citées.

IV.2.2 Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs)

Les techniques de clonage des nAChRs,⁶⁰ puis les images remarquables de ces récepteurs, obtenus par microscopie électronique,⁶¹ ont permis d'observer les cinq sous-unités α , α , β , γ et δ arrangées de manière symétrique autour du canal ionique, le tout perpendiculaire à la membrane. Plus tard une autre sous-unité, présente uniquement dans les récepteurs nicotiques de type musculaire, a été découverte, la sous-unité ϵ .

Actuellement, la plus haute résolution (4 Å) de la structure du récepteur complet a été obtenue en 2005 par l'équipe d'Unwin par cryomicroscopie électronique. Cette résolution ne permet pas de déterminer avec précision les interactions au niveau atomique, mais elle offre néanmoins une description détaillée des récepteurs nicotiques.⁶²

Les nAChRs sont donc composés de cinq sous-unités, qui sont arrangées autour d'un axe de pseudo-symétrie perpendiculaire à la membrane et forment ainsi un canal (Figure 11). La longueur de la protéine est d'environ 160 Å.

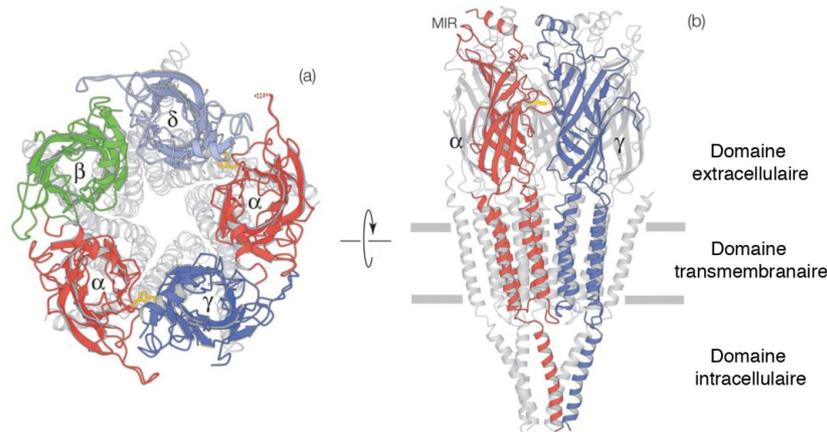


Figure 11 : Structure des nAChRs : (a) Vue de la fente synaptique (b) Coupe transversale perpendiculaire à la membrane.

Il a été mis en évidence que le résidu Trp149, représenté en jaune, était impliqué dans le site de fixation de l'ACh. Il existe au moins deux sites de fixation distincts localisés au niveau des jonctions des sous-unités α - γ et α - δ .⁶³

D'autre part, les nAChRs sont situés dans le cerveau, la moëlle épinière, les ganglions des systèmes nerveux orthosympathiques et parasymphathiques et aux jonctions neuromusculaires. Il existe plusieurs types de sous-unités α et β et les récepteurs nicotiques sont classés en deux grandes catégories : les musculaires, qui sont des hétéromères contenant des sous-unités $\alpha 1$, $\beta 1$,

⁶⁰ Sakmann, B.; Methfessel, C.; Mishina, M.; Takahashi, T.; Takai, T.; Kurasaki, M.; Fukuda, K.; Numa, S. *Nature* **1985**, *318*, 538.

⁶¹ (a) Toyoshima, C.; Unwin, N. *Nature* **1988**, *336*, 247. (b) Kubalek, E.; Ralston, S.; Lindstrom, J.; Unwin, N. *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 9.

⁶² Unwin, N. *J. Mol. Biol.* **2005**, *346*, 967.

⁶³ Sine, S. M.; Taylor, P. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 6692.

γ , δ et ϵ , et les neuronaux, qui peuvent être des homomères (constitués des sous-unités $\alpha 7$ - $\alpha 10$) ou des hétéromères (constitués de plusieurs combinaisons de $\alpha 2$ - $\alpha 6$ et $\beta 2$ - $\beta 4$). L'expression des sous-unités « musculaires » est pratiquement limitée aux tissus musculaires alors que les sous-unités « neuronales » se retrouvent principalement dans le cerveau mais également hors du système nerveux.⁶⁴

IV.2.3 Mécanisme de fonctionnement des nAChRs

Les récepteurs nicotiques sont des protéines allostériques au sens du modèle Monod-Wyman-Changeux : ils possèdent une structure quaternaire complexe avec des sous-unités agencées de façon symétrique et l'activation de ces sous-unités entraîne des transitions conformationnelles.⁶⁵ Ce sont en réalité des canaux ioniques transmembranaires, qui suite à la liaison d'agonistes tel que l'acétylcholine (ACh) permet leurs ouvertures (état actif ou ouvert, noté A) (Figure 12). Lorsque l'agoniste est retiré du milieu, le récepteur retourne dans son état de repos initial (état basal ou fermé, noté R), indépendamment de la nature de l'agoniste et de sa concentration. D'autre part, l'application prolongée d'un agoniste conduit à un état réfractaire à toute stimulation, appelé phénomène de désensibilisation.⁶⁶ Dans les années soixante-dix, Changeux *et al.* ont observé deux états désensibilisés différents : un état de désensibilisation rapide (noté I, de l'ordre de la milliseconde) et un état de désensibilisation lent (noté D, de l'ordre de la seconde) qui correspondent à un canal fermé.⁶⁷

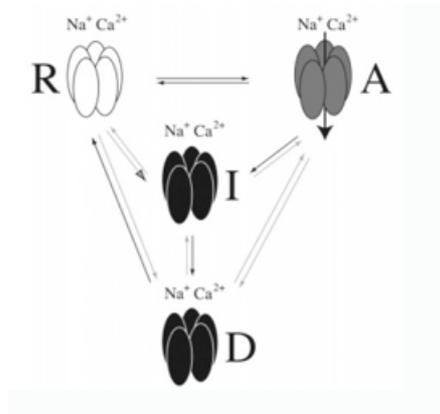


Figure 12 : Schéma représentant les trois états structuraux des nAChRs.

De plus, les nAChRs possèdent à la fois des sites orthostériques et des sites allostériques permettant une modulation de la réponse. Ainsi, la liaison des agonistes sur les sites orthostériques stabilise l'état ouvert, alors que la liaison des antagonistes stabilise les états fermés ou désensibilisés. Notons que la fixation de deux agonistes est nécessaire pour induire une rotation du domaine transmembranaire, permettant l'ouverture du canal et du passage des ions.

⁶⁴ Gotti, C.; Clementi, F.; *Progress in Neurobiology* **2004**, *74*, 363.

⁶⁵ (a) Monod, J.; Wyman, J.; Changeux, J. P. *J. Mol. Biol.* **1965**, *12*, 88-118 (b) Changeux, J. P.; Edelstein, S. J. *Science* **2005**, *308*, 1424.

⁶⁶ Katz, B ; Thesleff, S. *J. Physiol.* **1957**, *138*, 63.

⁶⁷ Heidmann, T ; Changeux, J. P. *Biochem. Biophys. Res.* **1980**, *97*, 889.

Tous les récepteurs de la famille possèdent plusieurs sites de liaison des agonistes (de 2 à 5) et la probabilité d'ouverture du canal augmente en fonction du taux d'occupation de ces sites.⁶⁸

IV.2.4 L'AChBP comme modèle structural des nAChRs

En 2001, la publication de la structure cristalline de l'« Acetylcholine Binding Protein » (AChBP) représente un tournant dans la compréhension de la structure et du mode d'action des récepteurs nicotiniques.⁶⁹ L'AChBP est une protéine soluble isolée de l'escargot *Lymnaea stagnalis*.⁷⁰ Elle est produite et stockée dans les cellules gliales, et relâchée dans la fente synaptique en présence d'ACh où elle module alors la transmission synaptique.

Cette protéine, formée de 210 résidus, possède une structure pentamérique stable. Presque tous les résidus conservés dans les différents nAChRs sont présents dans l'AChBP, notamment ceux du site de fixation du ligand. De façon très intéressante, l'AChBP est capable de lier les agonistes et antagonistes compétitifs connus des nAChRs, comme l'acétylcholine, la nicotine, la turbocurarine ou encore l' α -bungarotoxine. Tous ces éléments démontrent que l'AChBP peut être utilisée comme mime du domaine extra-cellulaire N-terminal de la sous-unité α des nAChRs.

L'AChBP possède un rôle naturel dans la modulation de la transmission synaptique mais ne possède pas le canal transmembranaire. La fixation d'un ligand ne provoque donc pas l'ouverture d'un canal mais certains mouvements peuvent toutefois être conservés. C'est grâce à cette différence notable que l'AChBP est plus soluble que les nAChRs et que des études de cristallographie par rayons-X ont pu être réalisées.

Cette homologie structurale permet à l'AChBP d'être un modèle fiable pour les études de modélisation.^{71,72} En effet, plusieurs structures cristallines de l'AChBP complexées avec des ligands ont été obtenues, aussi bien des agonistes comme la nicotine ou la carbamylcholine⁷³ que des antagonistes tels que l' α -cobratoxine,⁷⁴ mais surtout la GYM A **1a** et le SPX C **4c**.

IV.3 Action des spiroimines sur les récepteurs nicotiniques

IV.3.1 Blocage de la transmission neuromusculaire par les spiroimines

Comme mentionné précédemment, lorsque la GYM A **1a** est administrée par voie intrapéritonéale à des souris, la mort des animaux est observée en quelques minutes seulement

⁶⁸ Jackson, M. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, *81*, 3901.

⁶⁹ Brejc, K.; Van Dijk, W. J.; Klaassen, R. V.; Schuurmans, M.; Van Der Oost, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Nature* **2001**, *411*, 269.

⁷⁰ Smit, A. B.; Syed, N. I.; Schapp, D.; van Minnen, J.; Klumperman, J.; Kits, K. S.; Lodder, H.; van der Schors, R. C.; van Elk, R.; Sorgedragger, B.; Brejc, K.; Sixma, T. K.; Geraerts, W. P. *Nature* **2001**, *411*, 261.

⁷¹ Le Novere, N.; Grutter, T.; Changeux, J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 3210.

⁷² Dutertre, S.; Lewis, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2327.

⁷³ Celie, P. H.; van Rossum-Fikkert, S. E.; van Dijk, W. J.; Brejc, K.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Neuron* **2004**, *41*, 907.

⁷⁴ Nirthanan, S.; Gwee, M. C. E. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *94*, 1.

après l'injection. Aux vues de ces symptômes provoqués, les toxines agiraient *via* un blocage des nAChRs à la jonction neuromusculaire.

Dans une étude récente menée par l'équipe de Molgó,¹⁵ cette hypothèse a été confirmée. Il a été montré que la GYM A **1a** bloquait la transmission neuromusculaire sur des préparations de diaphragmes de souris soumis à un stimuli nerveux et qu'elle était 135 fois plus efficace que la turbocurarine, un puissant antagoniste irréversible des nAChRs. Simultanément, le groupe de Kerr en Nouvelle-Zélande a suggéré que les PnTX E **10e** et F **10f** possédaient une activité similaire sur les récepteurs nicotiques de type musculaire.⁷⁵

IV.3.2 Blocage des récepteurs nicotiques neuronaux et musculaires par les spiroimines

Ces études ont été réalisées par électrophysiologie et plus particulièrement par la technique du patch-clamp, qui désigne une technique d'enregistrement des courants ioniques transitant à travers les membranes cellulaires. Elle permet d'étudier les mécanismes de fonctionnement des canaux ioniques d'une cellule prise individuellement en permettant le suivi en direct des phénomènes d'ouverture des canaux.⁷⁶

Grâce à l'utilisation de myocytes d'embryons de Xénope,⁷⁷ connus pour exprimer les nAChRs à leurs surfaces, Molgó *et al.* ont pu confirmer que la GYM A **1a** bloquait bien les récepteurs nicotiques de type musculaire ($(\alpha 1)_2\beta\gamma\delta$). En effet, pour un potentiel de membrane de -90 mV, la mesure du courant nicotinique produit par l'ACh après la perfusion de 100 nM de toxine est quasi nulle. Après une période de 30 min ou après un lavage, ce courant revient à la normale.¹⁵

D'autre part, des expériences de patch-clamp sur des nAChRs d'ovocytes de Xénope ayant subi une incorporation d'ADN codant pour le gène du récepteur de sous-type $\alpha 7$, ont permis de montrer que la GYM A **1a** et la PnTX A **10a** bloquaient les récepteurs nicotiques neuronaux pendant 10-15 minutes. Dans le cas de la GYM A l'effet est réversible après lavage de la toxine alors que pour la PnTX A l'effet antagoniste persiste après lavage.^{15,78} Par cette méthode, les concentrations inhibitrices 50 (IC_{50}) de la GYM A **1a**, du demSPX C **5**,⁷⁹ de la PnTX A **10a** et de la PnTX G **10g** ont été mesurées sur plusieurs sous-types de récepteurs nicotiques musculaires et neuronaux (Tableau 8).

⁷⁵ Hellyer, S. D.; Selwood, A. I.; Rhodes, L.; Kerr, D. S. *Toxicon* **2011**, *58*, 693.

⁷⁶ Jackson, M. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 3901.

⁷⁷ La Xénope est une grenouille.

⁷⁸ Aráoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.

⁷⁹ Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 6076.

Toxine	IC ₅₀ sur les nAChRs musculaires	IC ₅₀ sur les nAChRs	IC ₅₀ sur les nAChRs
	de torpille ($\alpha 1$) ₂ $\beta\gamma\delta$ (nM)	neuronaux humains ($\alpha 4\beta 2$) (nM)	neuronaux humains ($\alpha 7$) (nM)
GYM A 1a	2,8 (1,9-4,1)	0,9 (0,6-1,2)	-
DemSPX C 5	0,51 (0,4-0,6)	3,9 (2,9-5,1)	-
PnTX A 10a	5,53 (4,5-6,8)	30,4 (19,4-47,5)	0,107 (0,086-0,132)
PnTX G 10g	-	-	5,06 (3,84-6,67)

Tableau 8 : IC₅₀ de la gymnodimine A, du 13-desmethylspiroolide C, et des Pinnatoxines A et G.

Toutes les toxines ont montré un fort effet antagoniste sur les nAChRs de type neuronaux et musculaires. Toutefois, les sélectivités pour un sous-type de récepteur sont limitées en ce qui concerne la GYM A **1a** et le demSPX C **5**. En revanche la PnTX A **10a** est clairement plus sélective des sous-types de récepteurs neuronaux $\alpha 7$. Les similitudes entre ces différentes toxines, gymnodimines, spiroolides et pinnatoxines tendent à montrer que le mode d'action peut probablement être généralisé à toute la famille des spiroimines.

IV.3.3 Etude de la compétition de liaison des spiroimines sur les récepteurs nicotiniques neuronaux et musculaires

Afin d'avoir une meilleure idée des interactions entre les spiroimines et les différents sous-types de nAChRs, des études de compétition de liaison sur des cellules de type HEK293⁸⁰ avec des ligands marqués ($[^{125}\text{I}]\alpha\text{-BTX}$ pour les récepteurs musculaires et $[^3\text{H}]\text{épibatidine}$ pour les récepteurs neuronaux) ont été réalisées. Elles permettent de mesurer l'affinité de l'antagoniste avec le récepteur (Tableau 9).^{15, 78, 79}

Il apparaît nettement que pour chaque sous-type de récepteurs, les affinités sont très élevées pour toutes les toxines. Cependant la même tendance que précédemment est observée, la GYM A **1a** et le demSPX C **5** ne sont pas spécifique d'un sous-type de récepteur. Par conséquent, on peut envisager que le site d'interaction entre le ligand et le récepteur se fait sur une séquence d'acides aminés présente sur tous les types de récepteurs.

Toxine	Ki sur les récepteurs musculaires		Ki sur les récepteurs neuronaux	
	(nM)		(nM)	
	($\alpha 1$) ₂ $\beta\gamma\delta$ torpille	$\alpha 7$ -5HT ₃ poussin	$\alpha 4\beta 2$ humain	$\alpha 3\beta 2$ humain
GYM A 1a	0,23±0,08	0,055±0,03	0,62±0,07	0,24±0,09
DemSPX C 5	0,08±0,002	-	0,58±0,07	0,021±0,005
PnTX A 10a	2,8±0,03	0,35±0,04	15,6±5,2	9,2±1,9
PnTX AK 10a	>1000	>10 000	>2000	>2000

Tableau 9 : Constante d'inhibition des spiroimines par compétition de liaison pour les nAChRs neuronaux et musculaires.

⁸⁰ Les cellules HEK (Human Embryonic Kidney) sont des cellules mutées par l'ADN du type de récepteur souhaité.

De la même façon, on constate que la PnTX A **10a** est moins affine que la GYM A **1a** et le demSPX C **5** pour les différents récepteurs, cependant on observe toujours une forte sélectivité pour le sous-type $\alpha 7$.

De façon très intéressante, Zakarian et ses collègues ont également testé un analogue synthétique de la PnTX A ne possédant pas le motif spiroimine, mais la forme céto-acide ouverte correspondante, la PnTX AK **10ak** (Figure 13).⁷⁸

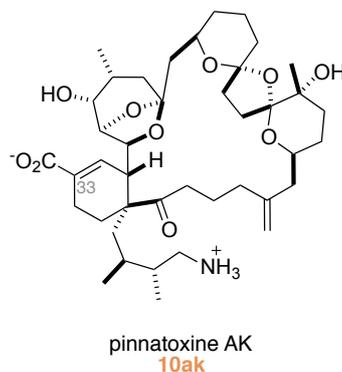


Figure 13 : Structure de la pinnatoxine AK.

Il s'est avéré que cet analogue ne possédait plus aucune activité antagoniste sur les différents sous-types de récepteurs, et que probablement l'imine était en grande partie responsable de l'affinité des toxines pour les récepteurs nicotiques. Ces résultats corroborent les observations faites sur la non toxicité des spirolides E **4e**, et F **4f** ne possédant pas le motif imine, mais sa forme ouverte.²²

Récemment une plus large gamme de récepteurs nicotiques, musculaires et neuronaux de mammifères ont été évalués dans des tests de liaison avec la GYM A **1a** et le demSPX C **5**.⁸¹ Une forte affinité de ces deux toxines pour les nAChRs neuronaux humains en particulier pour le sous-type $\alpha 7$, par rapport aux nAChRs musculaires a pu être mise en évidence. Cette observation va à l'encontre des précédent résultats qui ne montraient pas de sélectivité entre les nAChRs neuronaux humains et musculaires de souris.¹⁵

IV.4 Etudes de binding et co-cristallisation

IV.4.1 Co-cristallisation avec l'AChBP

Pour aller plus loin dans la compréhension du mode d'action des spiroimines, il faut se pencher sur l'étude de co-cristallisation faite en 2010, par Bourne *et al.* qui ont obtenu des structures cristallines de la GYM A **1a** et du demSPX C **5** liés à l'AChBP.⁷⁹

Les deux toxines montrent des orientations similaires dans la protéine et les modes de liaison sont très proches, c'est pourquoi nous ne développerons ici que le complexe GYM A-AChBP. Ce dernier adopte une forme conique, de dimension 13 x 6 x 6 Å. D'un côté, la GYM A **1a** se retrouve enveloppée dans la boucle C de la protéine, au travers d'interactions de Van der Waals étendues avec la fonction hydroxyle mais aussi grâce à des liaisons hydrogènes avec le cycle

⁸¹ Hauser, T. A.; Hepler, C. D.; Kombo, D. C.; Grinevich, V. P.; Kiser, M. N.; Hooker, D. N.; Zhang, J.; Mountfort, D.; Selwood, A.; Akireddy, S. R.; Letchworth, S. R.; Yohannes, D. *Neuropharmacology* **2012**, *62*, 2239.

butyrolactone (Figure 14). De l'autre côté, le motif tétrahydrofurane interagit avec la boucle E. L'imine cyclique centrale de la GYM A **1a** se trouve sous sa forme protonée et assure un positionnement idéal dans la poche de fixation par interaction avec le tryptophane 147. En revanche, peu d'interactions ont été observées avec la boucle F.

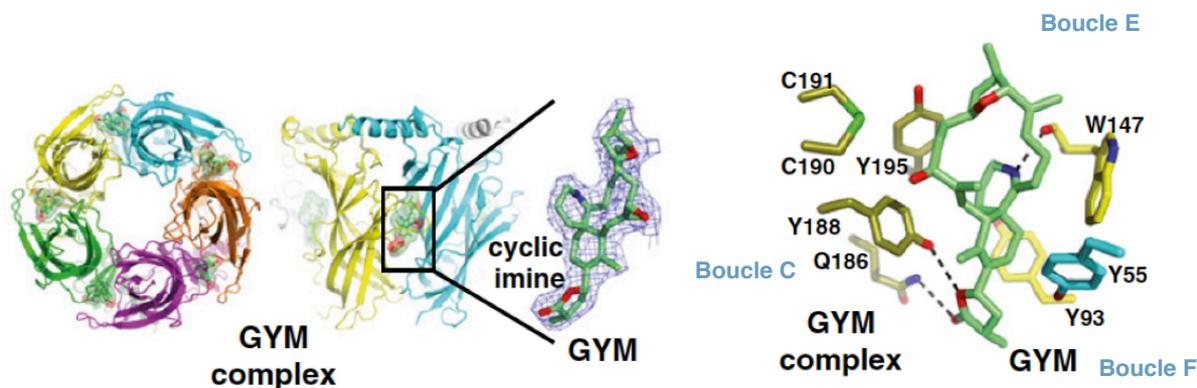


Figure 14 : Vue globale du complexe pentamérique formé par la (-)-gymnodimine A et l'AChBP (à gauche) et aperçu des sous-unités liant la toxine (à droite).

Le positionnement idéal de ces toxines dans la poche de fixation grâce à l'imine cyclique et le recouvrement important du squelette macrocyclique avec la surface hydrophobe de la protéine explique alors leur forte affinité pour les récepteurs nicotiniques. En revanche, leur faible sélectivité peut être expliquée par les interactions limitées avec la boucle F qui possède les domaines variables des récepteurs.⁸² En effet, dans les différents sous-types, de grandes différences dans les séquences d'acides aminés sont présentes sur cette partie des récepteurs. Des antagonistes interagissant avec cette boucle pourraient donc être des cibles potentielles pour la conception de molécules plus sélectives d'un sous-type de récepteur.

En résumé, ces études de co-cristallisation apportent des éléments de réponse essentiels sur les relations entre les structures des toxines et leurs toxicités. En effet, l'importance du motif spiroimine pour la fixation à l'AChBP ou aux nAChRs, explique la non toxicité des spiroïdes E et F dont la fonction imine est hydrolysée, ainsi que la faible affinité de la PnTX AK **10ak** pour les récepteurs nicotiniques. De plus, la perte totale d'activité observée lors de la réduction de la gymnodimine **1a** en gymnodamine **2** (Schéma 1), place l'imine cyclique au rang de fonction clé pour une bonne activité. Finalement, la perte de toxicité sur les spiroïdes H **4h** et I **4i** (Figure 6), possédant la spiroimine et un seul spiroacétal dans le macrocycle, reste encore à élucider.⁷⁹

IV.4.2 Etudes de modélisation moléculaire

En support de ces études de cristallisation, des travaux de modélisation moléculaire avec l'AChBP ont été réalisés pour la GYM A **1a** et le 13-desmethyl spiroïde C **5**.⁸³ Les coordonnées initiales de la protéine ont été déduites du travail de co-cristallisation effectué par Bourne *et al.*^{79,82}

⁸² Hibbs, R. E.; Sulzenbacher, J. S.; Talley, T. T.; Conrod, S.; Kem, W. R.; Taylor, P.; Marchot, P.; Bourne, Y. *The EMBO Journal* **2009**, *28*, 3040.

⁸³ Aráoz, R.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Molgó, J.; Iorga, B. I. *Rencontres en Toxinologie, édition de la SFET*, **2010**, 109.

Les conformations des ligands ont été construites par un docking moléculaire qui a permis de conserver la plupart des centres chiraux des deux molécules.

Comme aucun logiciel de docking ne permet de travailler avec des macrocycles flexibles, il a d'abord fallu construire les conformations actives des deux toxines. C'est une stratégie en deux étapes qui a été réalisée : recherche de tous les conformères possibles puis docking sur chacune d'entre elles. Le meilleur modèle a alors été sélectionné pour les simulations de dynamiques moléculaires (DM) du complexe protéine/ligand. Plusieurs DM ont été effectuées, avec ou sans la présence du ligand, et avec deux structures d'AChBP différentes.

Lors de la modélisation de la GYM A **1a**, un léger mouvement de fermeture de la boucle C a été observé de façon à envelopper au mieux la toxine. Une nouvelle liaison hydrogène entre la sérine 189 de la boucle C et la fonction alcool de la toxine est alors créée, tandis que celles qui étaient faites avec le cycle butyrolactone sont perdues. Par contre, la liaison hydrogène entre l'imine et l'oxygène du carbonyle du Trp147 est conservée. Ces interactions correspondent parfaitement à celles observées à l'état solide.

Par la suite, le groupe de Hauser a également effectué des travaux de modélisation de ces toxines avec les nAChRs de sous-type $\alpha 7$.⁸¹ En effet, ils ont eux mêmes mis en évidence une très forte affinité pour ce sous-type de récepteur. Une nouvelle fois, la très forte liaison hydrogène entre l'imine cationique et l'unité Trp 149 s'est révélée cruciale en plus de l'importance des interactions hydrophobiques du squelette macrocyclique permettant un excellent recouvrement avec la surface de la protéine.

Enfin, la PnTX A **10a** a également fait l'objet de travaux de modélisation sur différents récepteurs neuronaux ($\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$ humain) et musculaires ($\alpha 1_2\beta 1\gamma\delta$ torpille).⁵⁴ Encore une fois l'importance de la liaison hydrogène entre l'imine protonée et le Trp147, place cette fonction au rang d'élément clé de l'activité biologique. D'autre part, la sélectivité pour les différents sous-types de récepteur a pu être rationalisée. En effet, les nAChRs de sous-type $\alpha 7$ sont ceux qui offrent le plus de possibilité de liaisons hydrogène (7 liaisons), d'où une excellente affinité avec la PnTX A **10a** (Tableau 9, $K_i = 0,35\text{nM}$) alors que tous les autres sous-types possédant des K_i plus élevés n'en forment que cinq.

Ces simulations ont permis de mieux comprendre les interactions protéines/ligand et d'observer notamment, le rôle essentiel des fonctions imines de toutes ces toxines dans le positionnement à l'intérieur des récepteurs.

IV.5 Implications thérapeutiques

Il y a maintenant un certain nombre d'indices qui indique que la modulation du système cholinergique influence la progression de la maladie d'Alzheimer. En effet les études de Mousavi et Hellstrom-Lindahl ont montré que des agonistes et des antagonistes des nAChRs pouvaient diminuer les agrégats de peptide β -amyloïde responsables des troubles neurologiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.⁸⁴

⁸⁴ Mousavi, M.; Hellstrom-Lindahl, E. *Neurochem. Int.* **2009**, *54*, 237.

De plus, le blocage des mAChRs est une autre approche qui permet d'améliorer la transmission cholinergique.⁸⁵ En outre, des études récentes ont montré que le demSPX C 5 était un antagoniste de certains récepteurs muscariniques,⁸⁶ mais aussi, qu'il réduisait le taux de peptide β -amyloïde intracellulaire ainsi que le niveau de protéine tau hyper-phosphorylée, autre facteur impliqué dans la maladie d'Alzheimer.⁸⁷

Ces découvertes récentes laissent potentiellement entrevoir de merveilleuses applications dans le traitement de la maladie d'Alzheimer à l'aide de ces toxines.

V Conclusion

La gymnodimine appartient à une classe de phycotoxines émergentes issues d'algues marines. Bien que n'ayant pas encore de preuve de leurs implications dans des problèmes d'intoxications alimentaires, ces toxines dites « à action rapide » ont montré une forte toxicité chez les souris, surtout par voie intrapéritonéale.

La législation actuelle est encore peu précise sur les teneurs limites en toxines dans les aliments et sur les méthodes de détection à employer. Face aux controverses que suscite le test de la souris, des méthodes alternatives ont été envisagées, comme les techniques chromatographiques, les tests immunochimiques de type ELISA ou encore des méthodes de mesures physico-chimiques basées sur des tests de liaisons compétitifs. Dans tous les cas, la mise au point de nouveaux tests nécessite la mise à disposition de quantités non négligeables de toxines.

Les études très récentes de co-cristallisation avec un récepteur modèle, l'AChBP, ainsi que les travaux de modélisation moléculaire réalisés sur différents sous-types de récepteurs nicotiques ont permis d'éclaircir les interactions entre cette famille de toxine et la cible biologique. L'importance du motif spiroimine dans ces structures complexes a été maintes fois mise en exergue. De plus, les récentes découvertes liées à la maladie d'Alzheimer laissent entrevoir des applications potentielles pour le traitement de cette maladie.

Par conséquent, toutes les molécules de la famille des spiroimines présentent un intérêt très important, à la fois pour la mise au point de nouvelles méthodes de détection et pour la découverte de nouvelles propriétés biologiques. Un accès rapide au squelette de ces toxines, ou à des analogues simplifiés représente un intérêt majeur pour la communauté scientifique.

Nous allons donc maintenant voir plus en détail les efforts mis en place par les chimistes pour synthétiser ces différentes toxines.

⁸⁵ Langmead, C. J.; Watson, J.; Reavill, C. *Pharmacol. Ther.* **2008**, *117*, 232.

⁸⁶ Wandscheer, C. B.; Vilarino, N.; Espina, B.; Louzao, M. C.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1753.

⁸⁷ (a) Alonso, E.; Vale, C.; Vieytes, M. R.; Laferla, F. M.; Giménez-Llort, L.; Botana, L. M. *Neurochem. Int.* **2011**, *59*, 1056. (b) Alonso, E.; Otero, P.; Vale, C.; Alfonso, A.; Antelo, A.; Giménez-Llort, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Botana, L. M. *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 279.

CHAPITRE 2 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU CŒUR SPIROIMINE DES TOXINES

I Introduction

A ce jour, malgré la grande complexité structurale de cette famille de phycotoxines, de nombreuses spiroimines ont fait l'objet de travaux synthétiques, que ce soit des synthèses totales, des synthèses formelles, ou encore des études plus spécifiques sur un des motifs de ces molécules. En particulier, le cœur spiroimine, qui semble être un élément clé de l'activité biologique a attiré l'attention de nombreux chimistes (Figure 15).

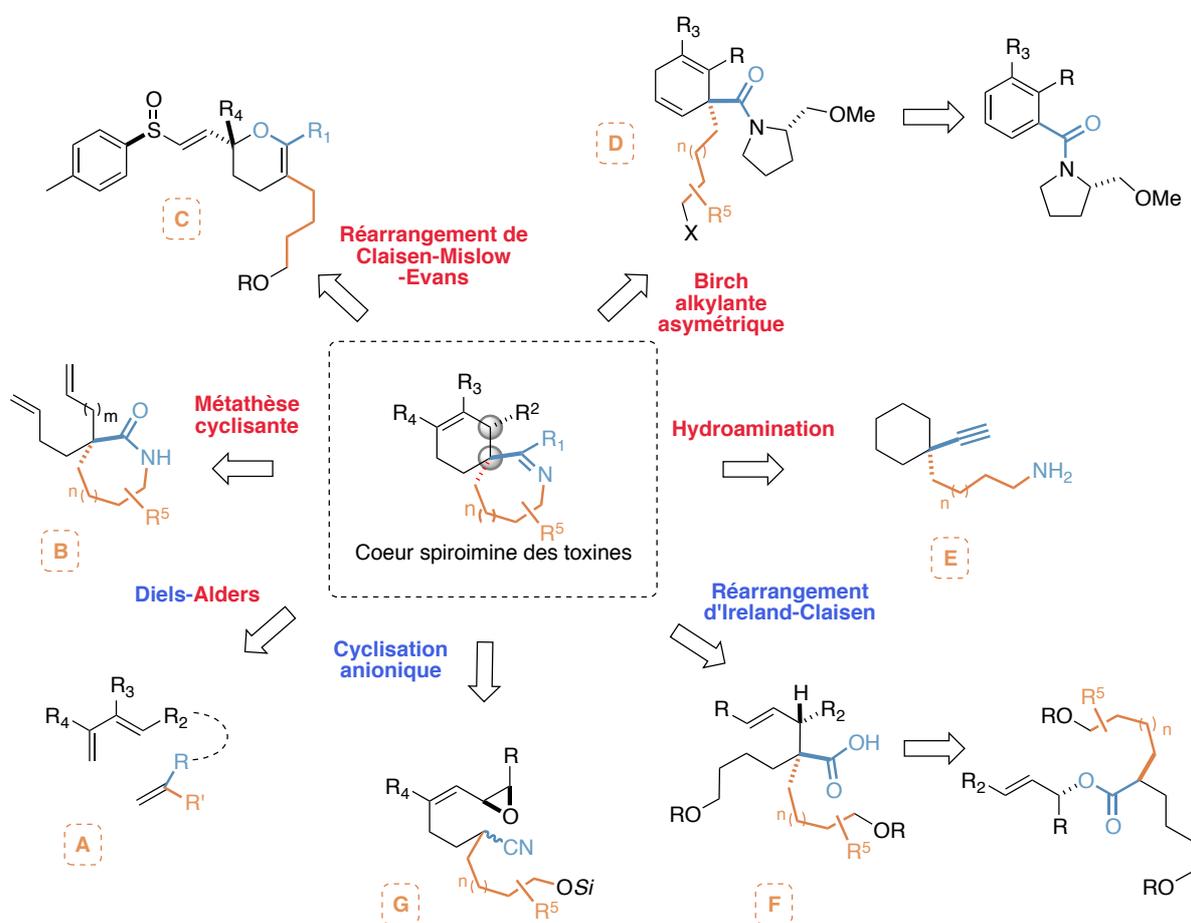


Figure 15 : Voies d'accès au cœur spiroimine des toxines.

Ces dernières années, plusieurs méthodologies ont été mises au point afin d'accéder rapidement et spécifiquement à des spiroimines-6,6 et -7,6 (Figure 15 en rouge). Ces méthodes font

entre autre appel à des réactions de Diels-Alder (A),⁸⁸ de métathèse cyclisante (B),⁸⁹ de réarrangement sigmatropique (C),⁹⁰ de réduction de Birch alkylante asymétrique (D),⁹¹ ou encore d'hydroamination d'alcyne⁹² catalysée par l'or (E).⁹³

En revanche, les approches synthétiques appliquées ou applicables en synthèse totale sont relativement moins nombreuses (Figure 15 en bleu). La grande majorité fait appel à des réactions de Diels-Alder intra- ou intermoléculaire (A), mais deux autres méthodes ont été décrites, un réarrangement d'Ireland-Claisen (F) ainsi qu'une cascade de cyclisation anionique (G).

Dans ce chapitre nous aborderons plus spécifiquement les travaux de synthèse totale énantiosélective en mettant en avant les stratégies utilisées pour construire les deux centres stéréogènes adjacents du cœur spiroimine. Nous décrirons ensuite dans une autre partie les approches développées au sein de notre laboratoire.

II Synthèse par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire

II.1 Hypothèse biosynthétique

Lors de l'isolement de la PnTX A **10a** en 1995, Uemura *et al.* ont émis l'hypothèse selon laquelle cette toxine pourrait être formée par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de l'intermédiaire **14**. Celle-ci permettrait la formation du motif cyclohexène suivie de la formation de la spiroimine, ou inversement, pour obtenir le cyclo-adduit **10a** (Schéma 2).²⁸

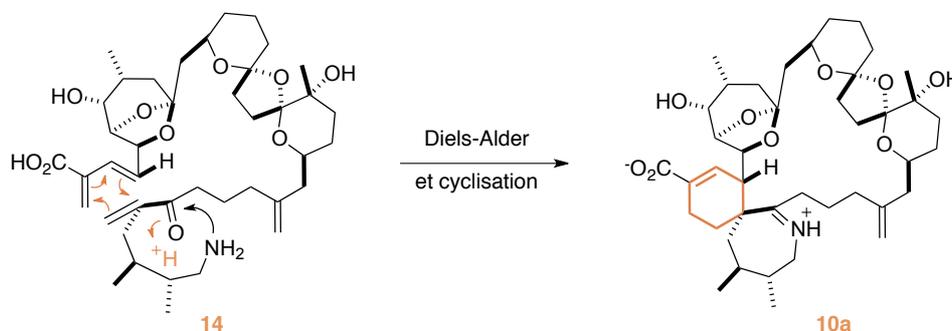


Schéma 2 : Hypothèse biosynthétique de la PnTX A

⁸⁸ (a) Crimmins, D.; Trzoss, M.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2005**, 39. (b) Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 399. (c) Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 403. (d) Guéret, S. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5226. (e) Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758.

⁸⁹ (a) Trzoss, M.; Brimble, M. A. *Synlett* **2003**, 2042. (b) Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5613.

⁹⁰ (a) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1629. (b) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519.

⁹¹ (a) Guéret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 963. (b) Jousseau, T.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1370.

⁹² Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4896.

⁹³ Guéret, S. M.; Brimble, M. A. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 425.

Notons que selon cette hypothèse, les deux centres asymétriques d'intérêt sont formés en une seule étape. De plus, les pinnatoxines proviendraient de polycétides, des métabolites secondaires issus de la condensation itérative de sous-unités « acétyles » ou « malonyles » par des enzymes spécialisées appelées « polycétides synthases » (*PKS*).⁹⁴

Cette théorie biogénétique a été étayée par les travaux de biosynthèse réalisés sur le demSPX **5**, à partir de molécules marquées.⁹⁵ La confirmation de l'hypothèse selon laquelle la famille des spiroimines avait pour origine les polycétides a ainsi pu être établie. Il a aussi été montré qu'une incorporation de glycine avait lieu dans la partie imine cyclique. Les très fortes analogies structurales de toutes ces toxines tendent à laisser penser qu'elles sont toutes issues de cette même biogénèse.

Par conséquent, cette hypothèse biogénétique a inspiré de nombreux groupes de recherche, notamment celui de Kishi qui a réalisé la synthèse totale biomimétique des pinnatoxines A **10a**,^{35a} B **10b**, C **10c**,^{35b} et des ptériatoxines **11a-c**.^{35c} Cette méthode a également été utilisée lors de l'étude de la formation du macrocycle de la gymnodimine **1a**.⁹⁶

II.2 Approches bio-inspirées de Kishi

Kishi et ses collègues ont réalisé des travaux de synthèse totale impressionnants sur 6 toxines en accomplissant la macrocyclisation par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre un diène et une cétone α,β -insaturée comme diénophile. La stratégie est exactement la même dans tous les cas, seule la méthode de génération du diène change.

Dans la synthèse de la PnTX A **10a** (Schéma 3),^{35a} le diène est formé *in situ* par action du DABCO qui effectue une réaction de type S_N2' sur le mésylate allylique **15**, suivi d'une élimination du proton en C31 (i.e. **16**). Dans les conditions optimisées, les produits majoritaires obtenus, *via* l'état de transition **17**, sont les cyclo-adduits *exo*-**18** et *endo*-**18**, isolé dans un mélange *exo:endo* 5:1. Malheureusement aucune sélectivité faciale (1:1) pour le produit *exo* souhaité n'a été observée, et le rendement en produit désiré a seulement été de 33 %.

Finalement, après quelques étapes de déprotection et formation de la spiroimine par cyclisation de l'amine sur la cétone, dans des conditions thermiques (chauffage à 200°C sous un vide de 1-2 Torr), la (-)-pinnatoxine A **10a** a été obtenue pour la première fois. Kishi *et al.* ont obtenu l'énantiomère non naturel ce qui leur a permis de confirmer la structure et de déterminer la configuration absolue de la molécule naturelle : la (+)-pinnatoxine A **10a**.

⁹⁴ Kuramoto, M.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 39.

⁹⁵ MacKinnon, S. L.; Cembella, A. D.; Burton, I. W.; Lewis, N.; LeBlanc, P.; Walter, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8724.

⁹⁶ Johannes, J. W.; Wenglowky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997.

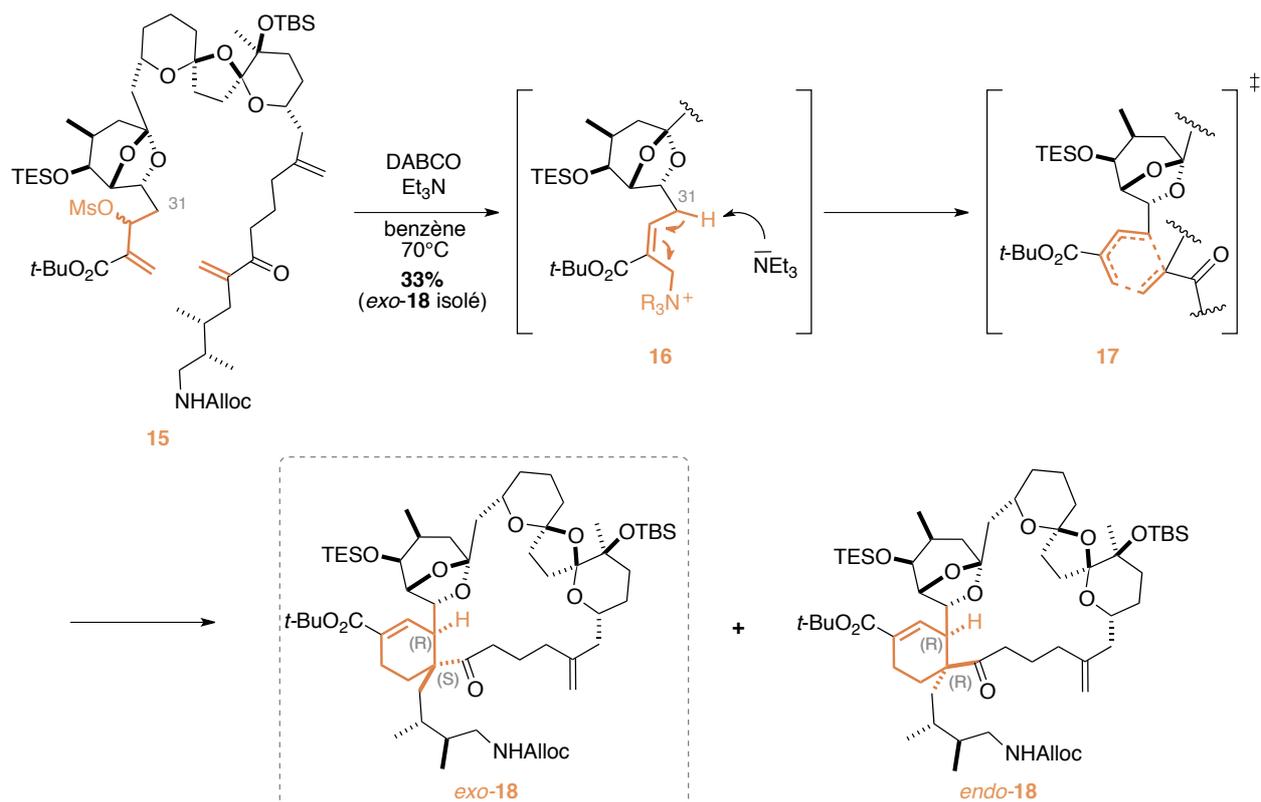


Schéma 3 : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de la PnTX A

Dans la synthèse des pinnatoxines B **10b**, C **10c** et des ptériatoxines **11a-c**, le diène **21** a été formé bien en aval de la macrocyclisation par un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'aldéhyde **19** et le bromure vinyl **20**, suivi d'une élimination pallado-catalysée (Schéma 4).^{35c} Les deux fragments, le diène **22** et le précurseur de la cétone α,β -insaturée **23**, ont ensuite été couplés par une réaction d'alkylation. Le précurseur clé de la réaction de DA **25**, nécessaire pour la synthèse des 5 toxines, a été obtenu après formation de l'acétal bicyclique. Il est intéressant de noter que l'épimère en C34 de l'intermédiaire **25** a aussi été préparé pour pouvoir synthétiser les PnTX B **10b** et C **10c** ainsi que les PtTX B **11b** et C **11c**.

En jouant sur la nature du groupement protecteur R^1 de l'alcool, il a été possible d'influencer la diastéréosélectivité *exo:endo* de la réaction de Diels-Alder ainsi que la sélectivité faciale. Il s'est avéré qu'en utilisant un ester *para*-méthoxybenzoïque ($R^1 = p\text{-OMePhCO}$), il était possible de favoriser la formation de l'adduit *exo* ainsi que la sélectivité faciale en faveur du produit désiré.

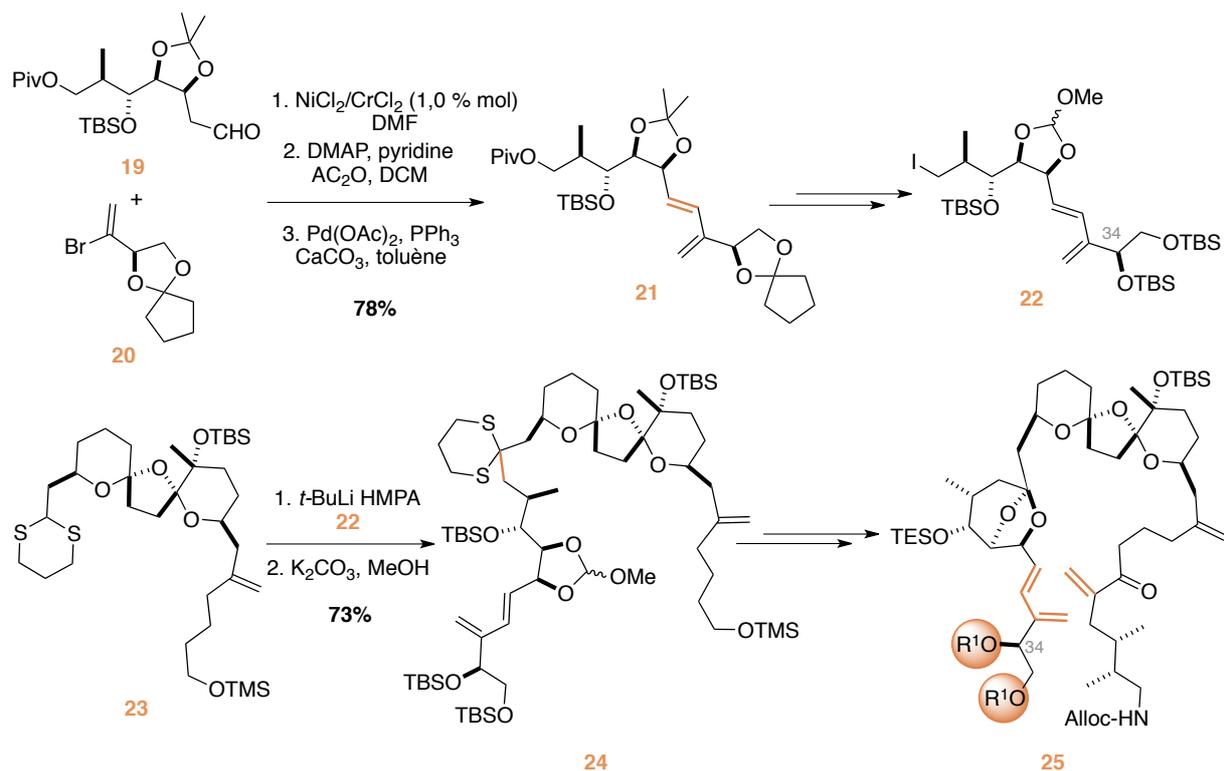


Schéma 4 : Synthèse du précurseur de la réaction de DA pour les PnTXs B, C et les ptériatoxines.

Conjointement à ces travaux Kishi et son équipe ont travaillé sur une synthèse biomimétique du squelette de la GYM A **1a**.⁹⁶ En effet, comme mentionné en début de chapitre, les analogies structurales de toutes les toxines de la famille des spiroimines tendent à conforter la théorie d'une seule et même voie biosynthétique. En revanche dans cette nouvelle approche, les auteurs postulent que la formation du macrocycle pourrait être facilitée par la formation d'un iminium α,β -insaturé en tant que diénophile.

Ce raisonnement s'inspire des travaux de MacMillan qui ont démontré qu'il était possible de catalyser par une amine secondaire la réaction de DA entre une cétone α,β -insaturée et un diène. L'activation de la cétone sous la forme d'un iminium rend le diénophile plus réactif et permet la réaction dans des conditions douces.⁹⁷

Les auteurs ont tout d'abord formé l'imine α,β -insaturée **27** qui a alors été engagée directement dans la réaction de Diels-Alder en présence d'un tampon pH 6,5 pour former le macrocycle (Schéma 5).

⁹⁷ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.

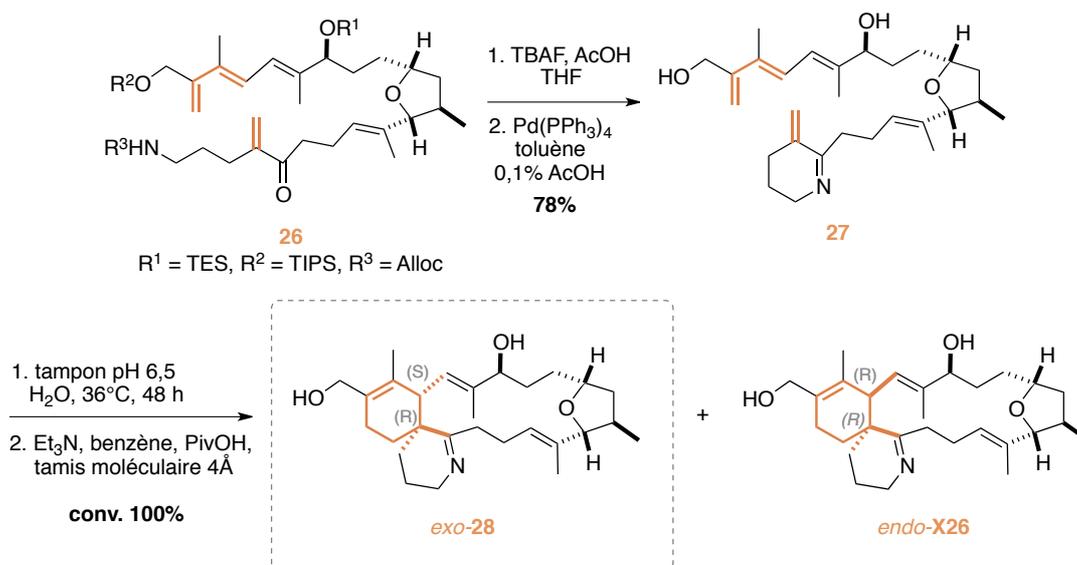


Schéma 5 : Macrocyclisation par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec un iminium.

Dans ces conditions, un mélange complexe de trois produits a été obtenu contenant une spiroimine et deux céto-amines diastéréomériques. Pour simplifier les analyses, la spiroimine a été reformée par chauffage du mélange réactionnel dans du benzène en présence de tamis moléculaire, conduisant à un mélange 1:1 des spiroimines *exo-28* et *endo-28*. Malgré l'absence de sélectivité *exo:endo*, la sélectivité faciale du produit *exo* est totale en faveur du produit désiré. De façon intéressante, l'isomère non désiré *endo-28* n'est pas stable dans l'eau et l'imine cyclique s'ouvre spontanément. Par contre, le produit désiré *exo-28*, de même stéréochimie que le produit naturel, garde sa fonction spiroimine intacte en condition aqueuse.

D'autre part, on peut souligner que les essais de macrocyclisation par la réaction de DA sur la cétone α,β -insaturée **26'** ($R^1 = R^2 = \text{TBS}$, $R^3 = \text{Teoc}$) dans le benzène à 185°C, ont conduit exclusivement aux produits *endo* non désirés, soulignant l'intérêt de la formation préalable de l'imine cyclique **27**.

Malgré la beauté des travaux réalisés pour toutes ces structures, et l'immense contribution fournie pour l'élucidation structurale de ces toxines *via* cette approche, il faut tout de même admettre que le contrôle de la stéréosélectivité de ces réactions reste un défi. Dans ce type d'approche, la sélectivité est trop souvent dépendante du substrat, et représente un très gros risque synthétique lorsqu'elle intervient en fin de synthèse.^{98,99} D'autres chercheurs se sont alors intéressés à la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, souvent plus facile à contrôler.

⁹⁸ Pour une revue sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de produits naturels, voir : Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.

⁹⁹ Pour une revue sur l'utilisation de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale, voir : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

III Synthèse par la réaction de Diels-Alder intermoléculaire

III.1 Exigences structurales du diénophile

Pour contourner les problèmes rencontrés lors des macrocyclisations par la réaction de DA intramoléculaire, les chimistes se sont alors tournés vers une stratégie alternative. Le plus évident a alors été d'utiliser une version intermoléculaire de la réaction de DA. Plusieurs cas de figure se présentent alors, soit la réaction de DA est réalisée tôt dans la synthèse en version asymétrique ou diastéréosélective sur des intermédiaires peu élaborés, soit plus tard dans la synthèse sur des intermédiaires chiraux en version diastéréo- ou énantiométrique.

Selon le principe de Alder-Stein, lors de la réaction de DA, le produit *endo* est favorisé dans des conditions cinétiques en raison des interactions orbitales secondaires favorables entre les deux partenaires.¹⁰⁰ Malheureusement, cette spécificité mécanistique ne permet pas d'obtenir la stéréochimie souhaitée pour les deux centres stéréogènes contigus du motif spiroimine. Il a alors fallu trouver une astuce pour contourner ce problème. C'est en s'inspirant des travaux de Roush qu'une solution a pu être trouvée. En effet, il a été démontré par son groupe qu'il était possible de contrôler la sélectivité de la réaction de DA en faveur du produit *exo* dans le cas de diénophiles cycliques possédant un α -méthylène *exo*-cyclique.¹⁰¹ Plusieurs stratégies utilisant des diénophiles *exo*-cycliques ont alors été employées (Figure 16).

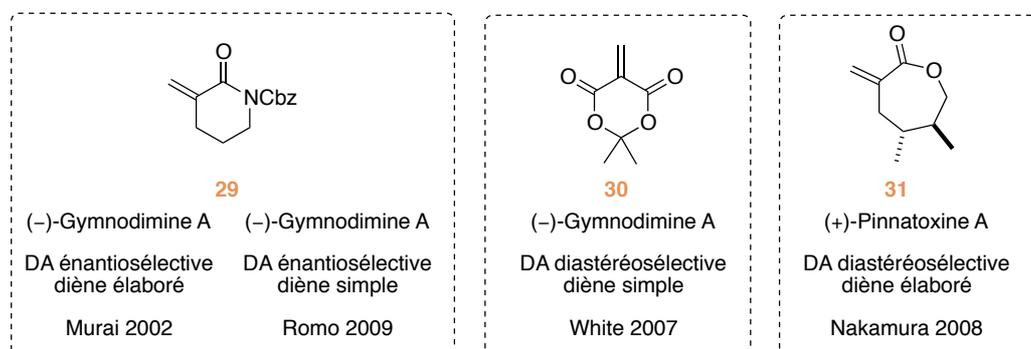


Figure 16 : Structure des diénophiles α -méthylénique *exo*-cyclique utilisés pour les réactions de DA.

Le seul exemple qui déroge à cette règle est celui de Brimble qui utilise le diène de Danishefsky **32** et un diénophile chiral acyclique **33**, lors d'une étude sur la synthèse du fragment spiroimine-6,7 des spiroïdes (Schéma 6).^{88d}

¹⁰⁰ Alder, K.; Stein, G. *Angewandte Chemie* **1937**, *50*, 510.

¹⁰¹ (a) Roush, W. R.; Essensfeld, A. P.; Warmus, J. S.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7309. (c) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380. (d) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151. (e) Qi, J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2795. (f) Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4863. (g) Takeda, K.; Imaoka, I.; Yoshii, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10839.

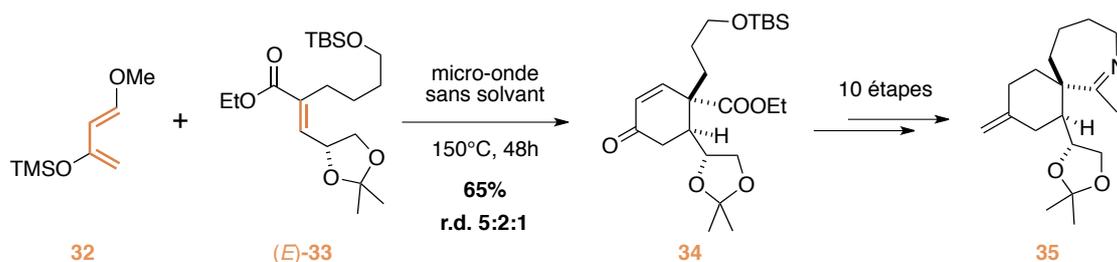


Schéma 6 : Stratégie de Brimble pour la synthèse du cœur spiroimine des spiroolides.

Avec cette stratégie, un mélange de 3 diastéréomères de l'énone **34** a été obtenu avec un rendement modeste de 65%. Le diastéréoisomère majoritaire possède la stéréochimie désirée. Le diastéréoisomère minoritaire est issu de l'attaque du diène sur la face opposée du diénophile, la sélectivité faciale étant guidée par la chiralité du dioxolane. Le dernier diastéréoisomère est un produit issu de la réaction du diénophile (*Z*)-**33**.

III.2 Stratégies utilisant un lactame α -méthylénique

III.2.1 Approche énantiosélective de Murai

L'approche de Murai *et al.* est basée sur une réaction de DA intermoléculaire entre le lactame **29** et un diène chiral **36** très élaboré possédant la partie tétrahydrofurane et le motif buténolide réduit de la GYM A **1a** (Schéma 7).¹⁰²

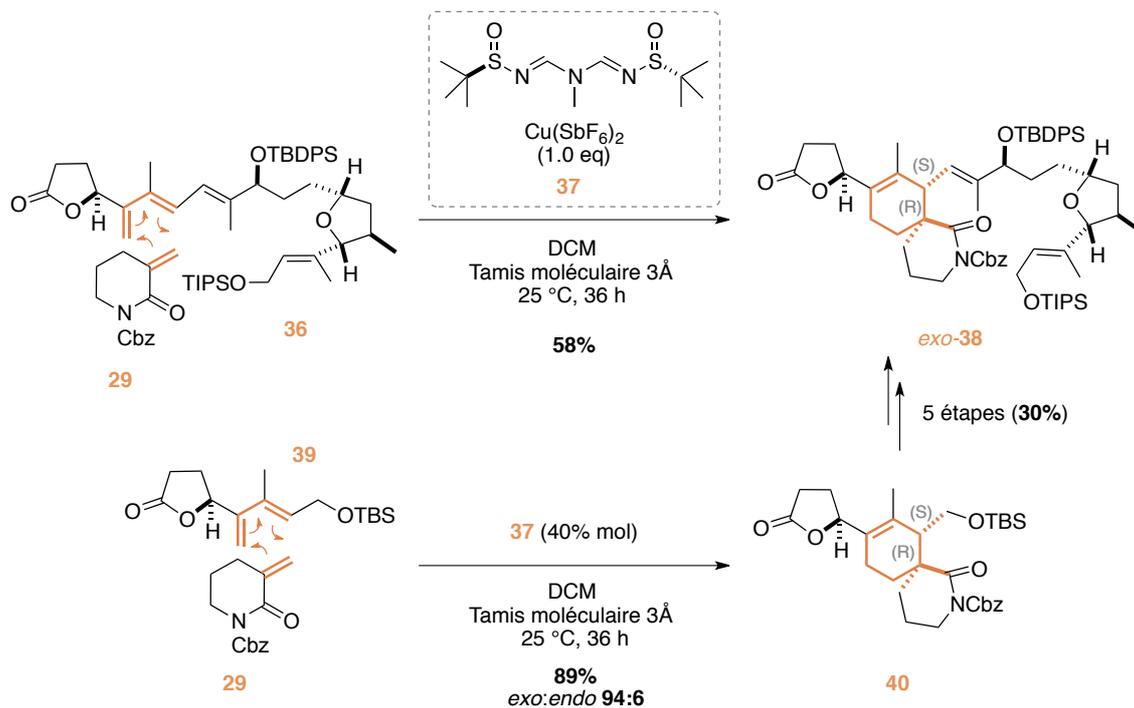


Schéma 7 : Réaction de Diels-Alder dans la stratégie de Murai.

¹⁰² Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 399.

Cette étape clé a été réalisée en présence d'un complexe chiral **37** formé à partir du ligand bis(sulfinyl)imidoamidines et de $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$. Ce catalyseur développé par Ellman *et al.* permet de catalyser les réactions de Diels-Alder avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivité.¹⁰³ Dans ces conditions optimisées, le cyclo-adduit *exo*-**38** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéroisomère avec un rendement de 58%. Cependant une quantité stœchiométrique de complexe d'Ellman est nécessaire.

De façon très intéressante les auteurs ont également réussi à synthétiser cet intermédiaire *exo*-**38** très avancé de la GYM A **1a** par une autre voie en réalisant la réaction de DA sur le diène **39** beaucoup moins fonctionnalisé. La diastéréosélectivité est légèrement plus faible (*exo:endo* 94:6) mais le rendement est excellent et seulement 0,4 équivalent de complexe de cuivre sont nécessaires.

III.2.2 Approche énantiosélective de Romo dans la synthèse totale de la (-)-gymnodimine A

La première, et la seule à ce jour, synthèse totale de la (-)-gymnodimine **1a** a été réalisée par Romo, en 2009, après 10 années de travaux.¹⁰⁴ La formation du cœur spiroimine a été envisagée par une réaction de DA asymétrique catalysée par un complexe de cuivre-(II) entre un diène (*E*)-**41** et le lactame α -méthylénique **29** (Schéma 8).¹⁰⁵

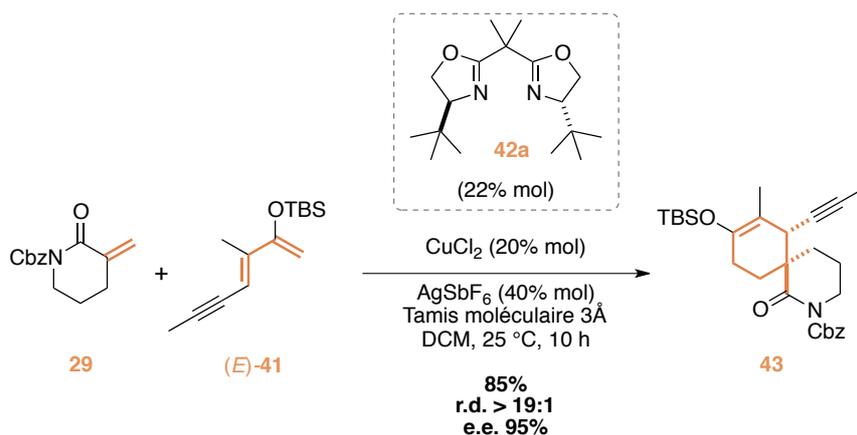


Schéma 8 : Réaction de DA asymétrique catalysée par un complexe de cuivre(II)-bis(oxazoline).

Après évaluation de plusieurs catalyseurs, c'est un complexe de cuivre-(II) avec la bis(oxazoline) **42a** qui s'est révélé être le plus efficace pour cette transformation.^{106, 88a} Le cyclo-adduit **43** a été obtenu avec un excellent rendement de 85% et de remarquables diastéréo- et énantiosélectivités.

¹⁰³ Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.

¹⁰⁴ Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402.

¹⁰⁵ (a) Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5127. (b) Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763.

¹⁰⁶ (a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (b) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

Romo a postulé un état de transition afin de rationaliser l'induction asymétrique du ligand chiral en s'appuyant sur les travaux d'Evans (Figure 17).

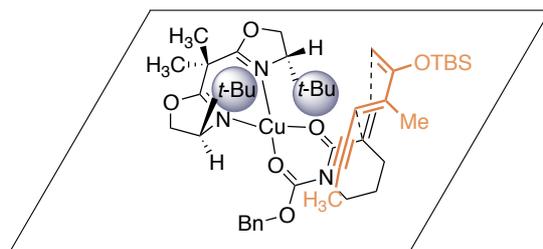


Figure 17 : Etat de transition favorisé pendant la réaction de Diels-Alder.

L'atome de cuivre se complexe probablement aux deux atomes d'oxygène du diénophile **29** et au ligand bis(oxazoline) **42a**. L'approche du diène (*E*)-**41** se ferait alors sur la face supérieure, à l'opposé du groupement *tert*-butyl du ligand, proche du méthylène *exo*-cyclique du diénophile. D'autre part, la diastéréosélectivité observée en faveur du cyclo-adduit *exo* pourrait être attribuée à la compensation des moments dipolaires du diène et du diénophile, conduisant à un moment dipolaire permanent plus faible pour cet état de transition *exo*.^{101c}

Initialement les auteurs envisageaient d'assembler le macrocycle par une réaction de Barbier sur le composé **43** pour ouvrir le lactame, suivie de la macrocyclisation par couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi. Malheureusement, la fonctionnalisation de l'alcyne en iodure de vinyl sur l'intermédiaire réactionnel, a été impossible.¹⁰⁷ Les auteurs ont donc effectué les jonctions dans le sens inverse (Schéma 9).

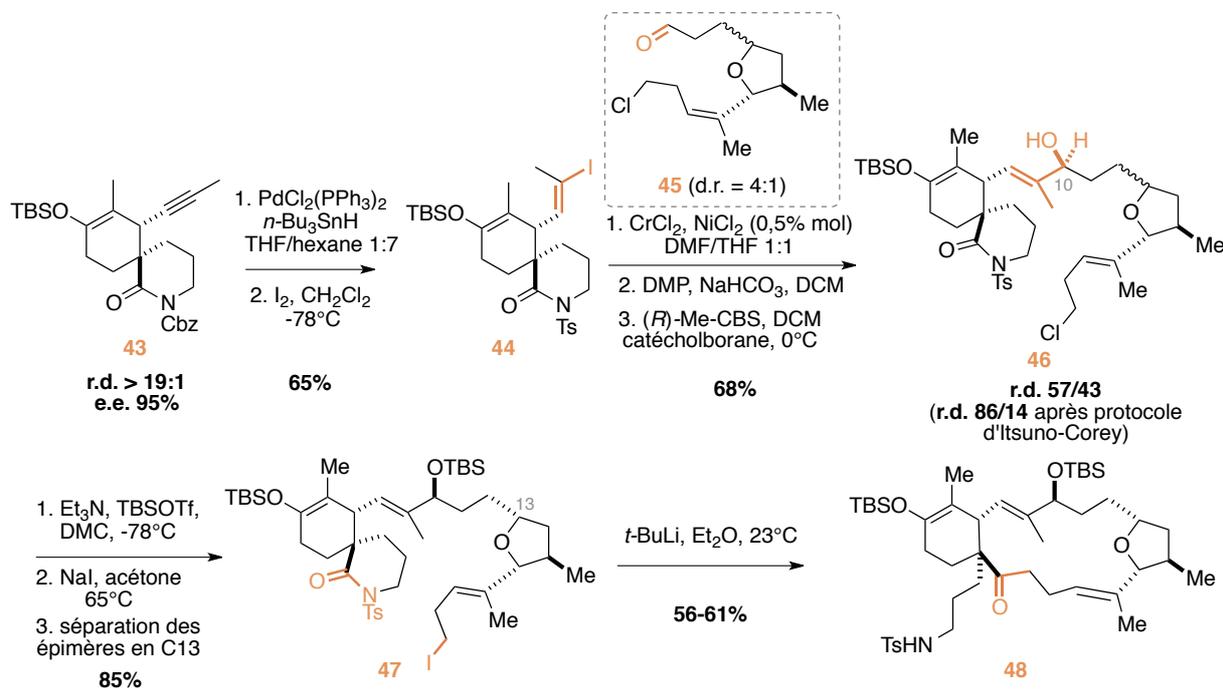


Schéma 9 : Formation du macrocycle de la (-)-gymnodimine A par Romo.

¹⁰⁷ Kong, K.; Moussa, Z.; Lee, C.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19844.

Malgré de nombreuses difficultés, l'alcyne **43** a pu être transformé en l'iodure de vinyl **44**, un intermédiaire clé de leur synthèse totale. Ce précurseur a ensuite été engagé dans la réaction de NHK avec la partie tétrahydrofurane de la gymnodimine **45**, fournissant un mélange 57/43 d'épimères en C10 des alcools allyliques **46**. Cependant le mauvais épimère a pu être recyclé en alcool **46** grâce à la séquence d'oxydation-réduction d'Itsuno-Corey (r.d. = 86/14).¹⁰⁸

Après protection de l'alcool puis réaction de Finkelstein, l'iodure d'alkyle **47** a été obtenu et les épimères en C13 séparés. La macrocyclisation par la réaction de Barbier, a ensuite été conduite à température ambiante, pour fournir le composé **48** avec des rendements de 56 à 61 %.

Après modification du groupement protecteur de l'atome d'azote, déprotection de l'alcool et hydrolyse de l'éther d'énol silylé, la cétone **49** obtenue a été engagée dans la réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue (Schéma 10).¹⁰⁹ En présence de deux équivalents de TiCl_4 et du silyloxyfurane **50**, l'intermédiaire **51** a été obtenu sans aucune diastéréosélectivité pour le produit désiré. A partir de ce buténolide, 5 étapes supplémentaires ont été nécessaires pour obtenir la GYM A **1a**.

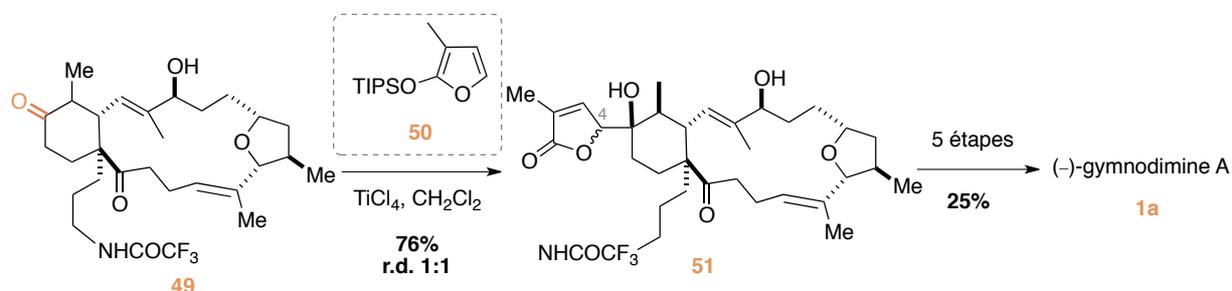


Schéma 10 : Insertion du buténolide par la réaction de Mukaiyama-Aldol vinylogue.

Notons qu'au cours de ces travaux, Romo a montré que certaines des imines spirocycliques synthétisées présentaient une très grande stabilité. En effet, elles ne sont pas hydrolysées en conditions acides (HCl 6N/THF (1/1)) ou basiques (NaOH 3N/EtOH (1/1)). Il semble évident que le carbone quaternaire adjacent à l'imine joue un rôle important sur la stabilité mais cela n'a pas été clairement prouvé.

¹⁰⁸ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

¹⁰⁹ Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909.

III.3 Approche énantiosélective de White utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum

La stratégie de White *et al.* repose sur la synthèse des centres asymétriques du motif spiroimine par une réaction de Diels-Alder diastéréosélective, entre le diénophile **30**, issu de l'acide de Meldrum et un diène chiral **52**, dérivé du (*S*)-glycéraldéhyde (Schéma 11).¹¹⁰

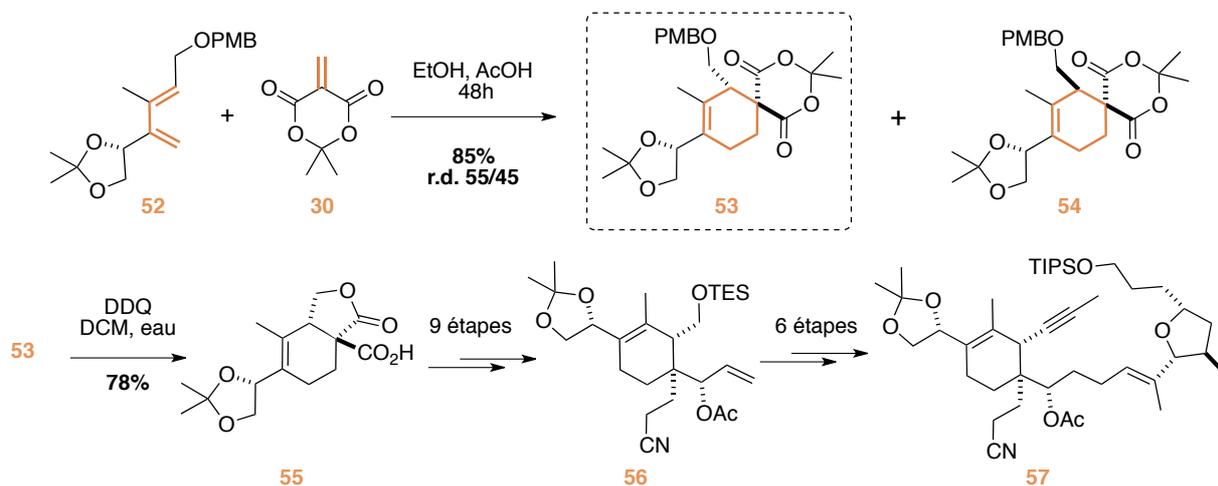


Schéma 11 : Réaction de DA intermoléculaire avec un dérivé de l'acide de Meldrum.

Cette cycloaddition a eu lieu avec une totale régiosélectivité, cependant le dioxolane chiral a conduit à une faible différenciation faciale, contrairement aux résultats obtenus par Brimble lorsque ce dernier est porté par le diénophile. Les diastéréoisomères **53** et **54**, facilement séparables, ont été isolés avec une très faible sélectivité de 55/45 en faveur du produit désiré **53**, mais avec un bon rendement global de 85 %.

Après d'intenses travaux de synthèse, le cyclo-adduit **53** a été converti en un intermédiaire de synthèse clé **56**, en 10 étapes. Ce fragment a pu être couplé avec la partie tétrahydrofurane de la GYM A par un couplage de Suzuki-Miyaura, afin d'obtenir après modifications fonctionnelles l'alcyne **57** en 6 étapes. Les auteurs n'ont malheureusement pas réussi à transformer cet alcyne en vue d'effectuer la réaction finale de macrocyclisation par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi.

III.4 Approche diastéréosélective de Nakamura utilisant une lactone α -méthylénique

Nakamura *et al.* ont réalisé en 2008, la synthèse totale de la PnTX A **10a** en basant leur stratégie de synthèse sur la construction du cœur spiroimine par une étape de réaction de Diels-Alder intermoléculaire. Les auteurs ont mis en jeu un diène **58** élaboré, contenant déjà la partie polyacétale

¹¹⁰ (a) White, J. D.; Wang, G. Q.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4983. (b) White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717.

de la toxine, avec une lactone α -méthylénique chirale¹¹¹ **31** comme partenaire diérophile (Schéma 12).¹¹²

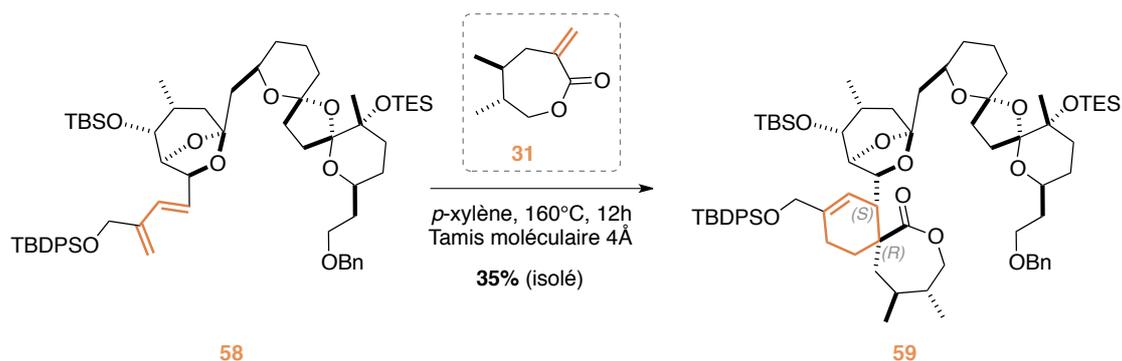


Schéma 12 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec une lactone α -méthylénique.

La réaction de Diels-Alder a été réalisée en tube scellé dans des conditions thermiques. Lors de cette réaction, quatre stéréomères ont été formés sur les huit possibles avec un rendement total de 83 %. Cependant, une modeste sélectivité en faveur des produits *exo* a été observée (72:28) ainsi qu'une faible sélectivité faciale (63:37). Après purification, la spiro lactone **59** a été obtenue avec un rendement de 35 %.

La fin de la synthèse met notamment en jeu une réaction très élégante de macrocyclisation par un couplage d'ényne catalysée par un complexe de ruthénium **61** dans les conditions développées par le groupe de Trost (Schéma 13).

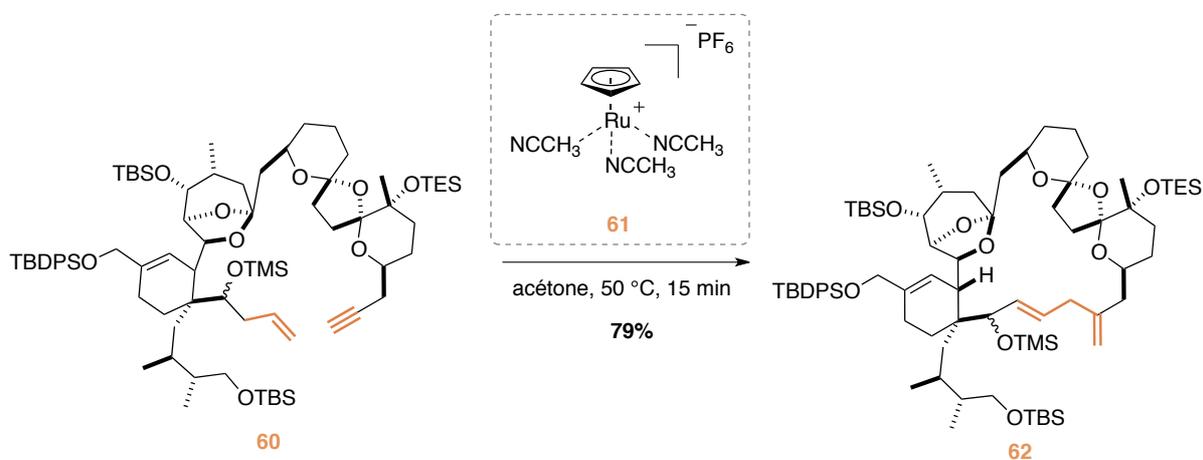


Schéma 13 : Macrocyclisation par réaction de métathèse ényne.

Pour conclure sur la réaction de DA intermoléculaire, nous avons vu que les travaux de Romo et Murai pour la synthèse de la (-)-gymnodimine A ont abouti à d'excellents résultats en terme de stéréosélectivité. En revanche les approches de White et Nakamura par des techniques similaires se

¹¹¹ Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1059.

¹¹² Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7091.

sont révélées moins fructueuses. D'autres voies de synthèse ont alors été développées pour générer les centres stéréogènes adjacents des spiroimines.

IV Synthèse par réarrangements sigmatropiques

IV.1 Par le réarrangement d'Ireland-Claisen

Au cours de leurs travaux sur l'étude de la synthèse du cœur spiroimine de la gymnodimine et des autres toxines de cette famille, Zakarian *et al.* se sont intéressés à l'utilisation du réarrangement d'Ireland-Claisen pour construire les deux centres chiraux adjacents.¹¹³

La configuration absolue des deux centres stéréogènes créés lors de ce réarrangement peut être prédite de façon fiable, en se basant sur l'état de transition chaise adopté lors du processus.¹¹⁴ Néanmoins, il faut être capable de contrôler la géométrie de l'énolate formé afin de s'assurer de l'issue de la réaction. En outre, dans le cas de la synthèse des spiroimines, la formation préalable d'un énolate de stéréochimie *Z* est essentielle pour garantir un transfert de chiralité efficace au cours du réarrangement afin de former les carbones quaternaire (C29) et tertiaire (C7) adjacents (i.e. **66**).

Le groupe de Zakarian a alors développé la première méthode permettant de contrôler la stéréochimie d'énolates d'esters α -branchés grâce à l'emploi de bases chirales.¹¹⁵ En s'appuyant sur cette méthode Zakarian *et al.* ont construit le cœur spiroimine de la pinnatoxine A **10a**¹¹⁶ et de la pinnatoxine G **10g**,⁵⁴ lors de leurs synthèses totales, ainsi que celui des spiroolides.¹¹⁷ Après formation stéréosélective de l'éther d'énol silylé à l'aide de l'amidure de lithium chiral **64**, celui-ci subit un réarrangement sigmatropique-[3,3] d'Ireland-Claisen *via* un état de transition chaise **65**, à l'origine du transfert de chiralité (Schéma 14).

¹¹³ (a) Qin, Y.-C.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466. (b) Gu, Z.; Herrmann, A. T.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Synlett* **2010**, *2010*, 1717.

¹¹⁴ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

¹¹⁵ (a) Shirai, R.; Aoki, K.; Sato, D.; Kim, H. D.; Murakata, M.; Yasukata, T.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690. (b) Shirai, R.; Sato, D.; Aoki, K.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5963.

¹¹⁶ (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774. (b) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6845.

¹¹⁷ (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839. (b) Stivala, C. E.; Gu, Z.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 804.

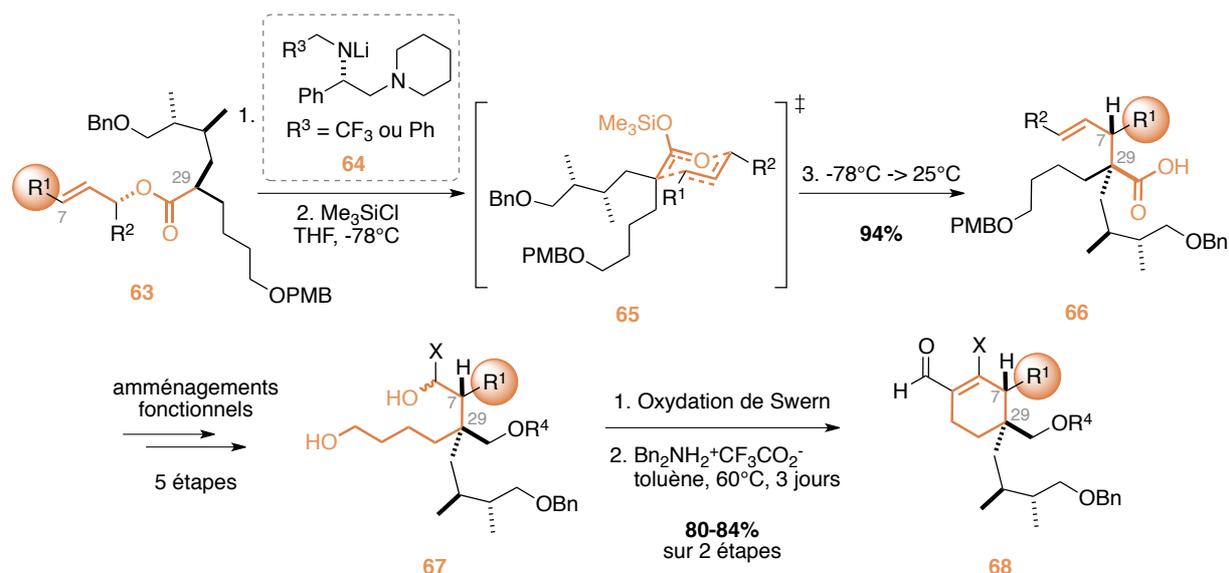


Schéma 14 : Réarrangement d'Ireland-Claisen pour la synthèse des spiroolides et de la pinnatoxine A.

L'acide **66** a alors subi quelques étapes d'aménagements fonctionnels pour fournir le diol **67**. La création du cycle à six chaînons **68**, possédant les deux centres stéréogènes, a été réalisée par une réaction d'aldolisation/crotonisation intramoléculaire, en présence de trifluoroacétate de dibenzylamine.

Dans les deux synthèses totales réalisées par le groupe de Zakarian,^{116a, 117} l'acide **66**, issu du réarrangement, a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement, démontrant la puissance de cet outil synthétique.

IV.2 Par le réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans

Un autre type de réarrangement a été utilisé par Zakarian *et al.* lors de leurs études sur la synthèse de la PnTX A **10a**.⁹⁰ Les auteurs ont développé une alternative très intéressante concernant la synthèse du centre quaternaire du motif spiroimine, basée sur une élégante cascade de réarrangements sigmatropiques. Il s'agit d'une réaction tandem combinant un réarrangement de Claisen puis de Mislow-Evans.¹¹⁸ La réaction de Claisen est un réarrangement sigmatropique-[3,3]¹¹⁹ permettant l'obtention de la cétone γ,δ -insaturée **71** (Schéma 15). La réaction de Mislow-Evans, quant à elle est un réarrangement sigmatropique-[2,3] qui se fait en présence d'un phosphite afin de piéger le groupement sulfénate de l'intermédiaire **72**.

¹¹⁸ Pour une revue sur les réarrangements sigmatropiques-[2,3] : Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885.

¹¹⁹ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157. Pour une revue sur le réarrangement de Claisen et ses variantes, voir : Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133.

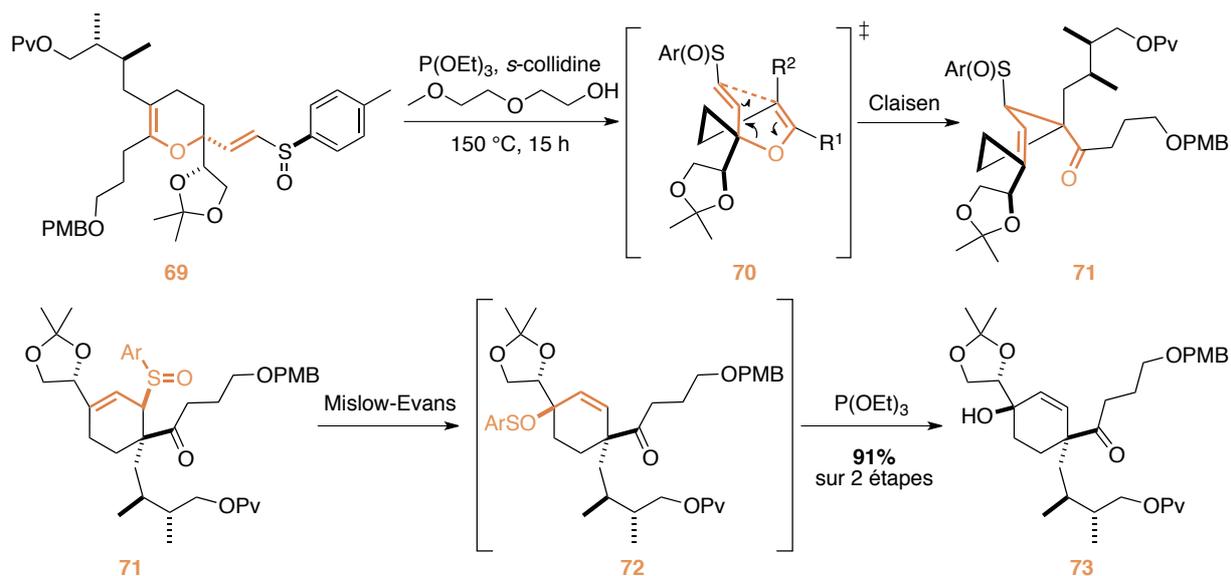


Schéma 15 : Cascade Claisen/Mislow-Evans pour la création du centre quaternaire.

Dans ces conditions, l'alcool allylique **73** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec un excellent rendement de 91 % sur deux étapes.

Après quatre transformations fonctionnelles et une réaction d'aza-Wittig, la spiroimine **75** a été synthétisée, mais se décompose rapidement dans l'eau (Schéma 16). La seule présence du carbone quaternaire et des deux méthyles vicinaux ne semble pas suffisante pour assurer une bonne stabilité.

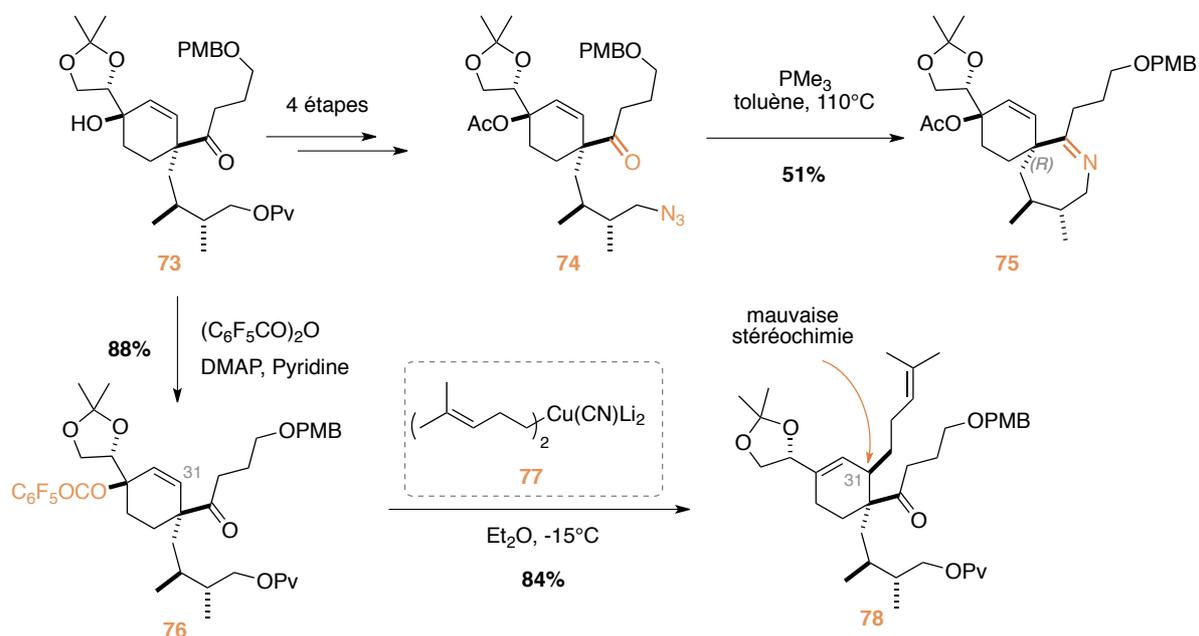


Schéma 16 : Cyclisation par une réaction d'aza-Wittig et fonctionnalisation en C31.

Zakarian *et al.* ont alors souhaité fonctionnaliser l'alcool **73**, pour introduire la chaîne latérale requise en position C31.¹²⁰ Après de nombreuses tentatives, ils ont découvert que la S_N2' utilisant des

¹²⁰ Beaumont, S.; Ilardi, E. A.; Tappin, N. D. C.; Zakarian, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5743.

cuprates était prometteuse.¹²¹ En effet, quand le pentafluorobenzoate **76** est traité avec le cuprate **77**, un seul régio- et diastéréoisomère du produit **78** a pu être obtenu. Malheureusement, les analyses par RMN NOE sur un dérivé de **78** ont montré que l'addition de la chaîne latérale se faisait avec la mauvaise sélectivité faciale en comparaison avec le produit naturel.^{120, 122}

Cette observation n'est pas en accord avec les travaux de Corey selon lesquels les cuprates s'additionnent en *anti* du groupement partant, *via* un mécanisme de type S_N2',¹²³ mais aucune explication n'a été donnée. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce résultat, comme la présence du centre quaternaire adjacent qui pourrait entraîner des gênes stériques avec la chaîne alkyle. Une approche dirigée par la fonction carbonyle n'est pas non plus à exclure.

V Synthèse par cyclisation anionique en cascade

Hirama *et al.* ont proposé une élégante réaction de double substitution nucléophile intramoléculaire diastéréosélective en cascade pour la création du cœur spiroimine de la pinnatoxine A **10a**.¹²⁴ Grâce à leurs précédentes études,¹²⁵ ce groupe de recherche a pu effectuer une synthèse formelle très convergente, la fin de la synthèse étant la même que celle de Kishi.^{35a}

Après avoir préparé le dérivé nitrile **79**, une première réaction d'époxydation a lieu en présence de 2,5 équivalents de KN(TMS)₂, suivie d'une cyclisation de type 6-*exo*-tet de l'anion en a du nitrile sur l'époxyde. Cette cascade réactionnelle a permis de former le cyclohexène **81** avec un bon rendement de 72 % (Schéma 17).

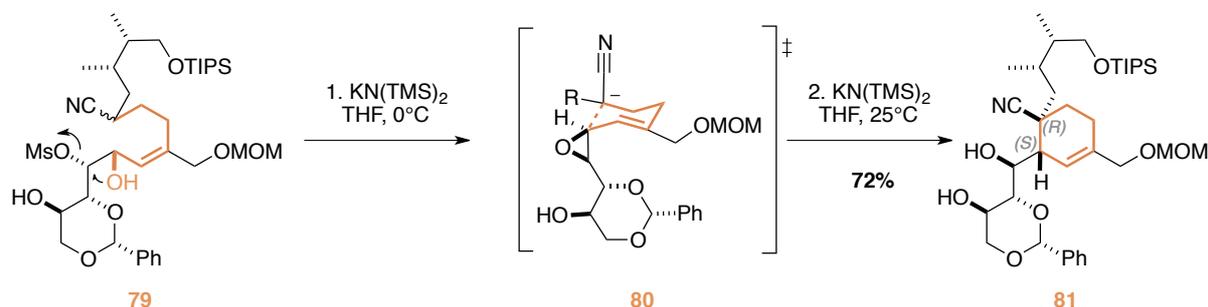


Schéma 17 : Cyclisation anionique en cascade.

La totale diastéréosélectivité observée lors de la création des carbones quaternaire et tertiaire adjacents peut être rationalisée par la géométrie de l'état de transition à six centres **80**. En effet, l'attaque de l'anion se fait en *anti* par rapport à l'époxyde en accord avec les effets stéréoelectroniques.

¹²¹ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005. Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.

¹²² Résultats non publiés par Pelc, M. *Université de l'état de Floride*, **2005**.

¹²³ Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063.

¹²⁴ Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirma, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505.

¹²⁵ (a) Nitta, A.; Ishiwata, A.; Noda, T.; Hirma, M. *Synlett* **1999**, 695. (b) Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hirma, M. *Synlett* **2003**, 891.

VI Conclusion sur les approches synthétiques

En conclusion de tous ces travaux de synthèse, il apparaît clairement que la synthèse stéréocontrôlée du motif spiroimine est un véritable challenge synthétique. L'hypothèse biomimétique reposant sur une réaction de Diels-Alder pour créer le motif cyclohexène de la spiroimine a été largement utilisée par les chercheurs. En effet, même si les réactions de DA intramoléculaires semblent difficiles à maîtriser pour obtenir de bonnes sélectivités, elles ont été brillamment employées par le groupe de Kishi. Plus avantageusement, la réaction de DA dans sa version intermoléculaire a donné d'excellents résultats pour les approches de Romo et de Murai qui ont tous deux utilisé un lactame α -méthylénique en tant que diénophile.

D'autres part, les réarrangements sigmatropiques utilisés par Zakarian et la cascade de substitutions nucléophiles intramoléculaires utilisée par Nakamura se sont révélées être des alternatives très élégantes et très efficaces.

Nous allons maintenant aborder les méthodes développées au laboratoire pour construire ce motif spiroimine, ainsi que le but du programme de recherche entrepris par le groupe.

VII Résultats antérieurs du laboratoire et objectifs du projet

Comme nous venons de le voir, bon nombre de méthodes ont été développées par les chimistes pour accéder de façon énantiosélective aux différentes toxines de la famille des spiroimines. A ce jour, 8 toxines ont fait l'objet de travaux de synthèse totale : les PtTXs A, B et C, les PnTXs A, B, C et G ainsi que la GYM A.

Malgré tous ces travaux de synthèse, aucune équipe de recherche n'a réalisé une étude de relation structure-activité des différentes molécules synthétisées. En accord avec les tests de toxicité sur les souris, les études de cristallisation et de modélisation moléculaire, le motif spiroimine semble être un élément structural clé pour l'activité biologique. En effet, excepté pour le spirovide H **4h**, ce motif est présent dans toutes les molécules biologiquement actives de la famille : gymnodimines, spirovides, pinnatoxines et ptériatoxines. Son rôle semble donc crucial, et il pourrait être l'un des pharmacophores de ces molécules.

Nous avons donc entrepris un programme de recherche basé sur la synthèse totale énantiosélective de la (-)-gymnodimine A **1a**. L'objectif global étant de développer une voie d'accès courte et convergente, afin de tester l'activité biologique des différents fragments pour déterminer le ou les pharmacophores.

VII.1 Analyse rétrosynthétique initiale

Dans le cadre du projet ANR (Neurospiroimine 2007-2010) sur la synthèse et de l'étude de l'activité biologique de la (-)-gymnodimine A **1a**, les partenaires du projet avaient envisagé des

disconnections permettant de fournir deux fragments clés (Schéma 18). L'un possédant la partie tétrahydrofurane **83** dont la synthèse a été réalisée par le groupe du Pr. Yannick Landais¹²⁶ (ISM, Bordeaux 1). L'autre fragment **82** possède le cœur spiroimine du produit naturel et fait l'objet de nombreuses recherches dans le laboratoire du Dr. C. Guillou (ICSN, Gif-sur-Yvette). Cette stratégie de synthèse se veut convergente afin de faciliter l'accès à divers analogues, nécessaires pour des études de relation structure-activité.

L'évaluation de l'activité biologique de chaque fragment clé sur différents types de récepteurs nicotiques par l'équipe de neurobiologistes du Dr. Jordi Molgó (NBCM, Gif-sur-Yvette) est évidemment envisagée afin d'obtenir des informations sur les pharmacophores de la molécule.

Plus précisément, la synthèse de ce composé macrocyclique a été considérée par une double déconnexion. La première pourrait se faire au niveau de l'alcool allylique faisant appel à une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi dans le sens synthétique, stratégie employée avec succès par Romo dans sa synthèse totale (Schéma 18). L'autre déconnexion en position α de l'imine ferait appel à une réaction d'alkylation pour fermer le macrocycle.

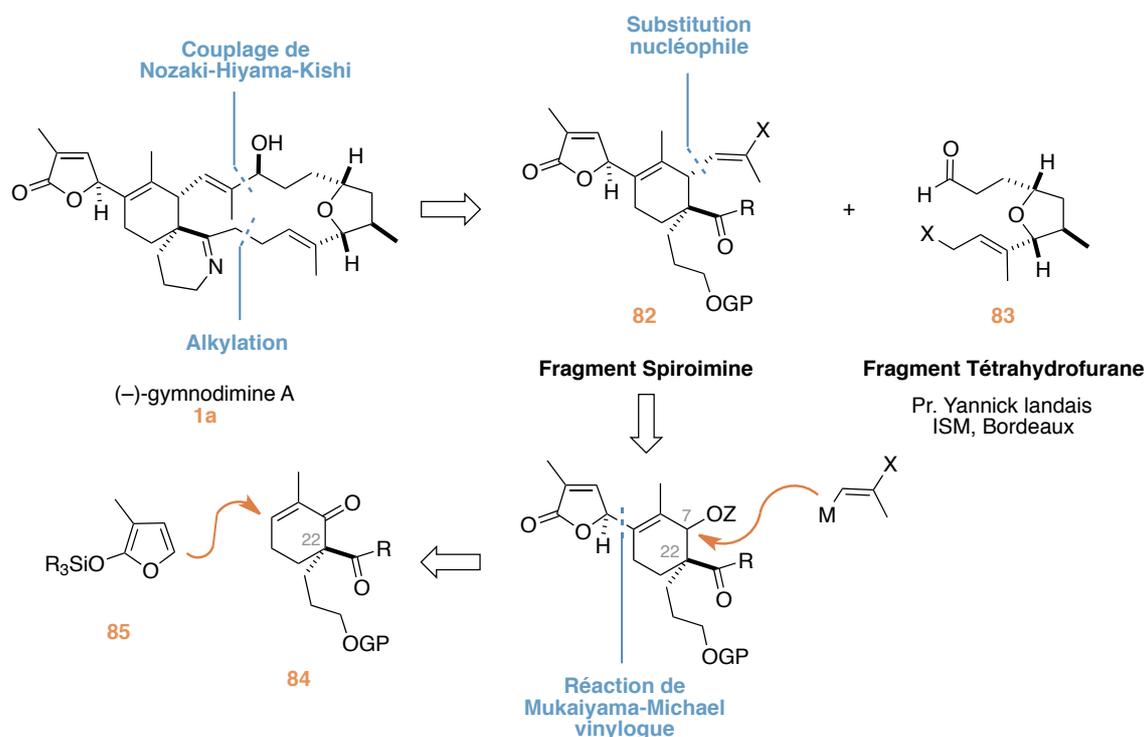


Schéma 18 : Analyse rétrosynthétique de la GYM A.

La construction du fragment spiroimine avait été initialement envisagée par deux étapes clés à partir d'une énone **84** possédant déjà le centre stéréogène en C22. Une première réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue aurait permis d'introduire le motif buténolide, puis ensuite l'insertion de la chaîne latérale du produit naturel en C7 aurait été réalisée par une réaction de substitution nucléophile.

¹²⁶ Toumieux, S.; Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Aràoz, R.; Molgó, J.; Landais, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3726.

Depuis le début du projet, de nombreux efforts ont été déployés dans notre laboratoire pour créer énantiosélectivement le carbone quaternaire afin d'avoir un accès rapide à des spiroimines-6,6 ou -6,7 différemment substituées. Nous allons donc voir plus en détail les différentes approches développées.

VII.1 Synthèse du motif spiroimine

VII.1.1 Par la réaction de Birch alkylante asymétrique

Pour former le centre quaternaire du motif spiroimine, la première stratégie du laboratoire était basée sur une réaction de Birch alkylante asymétrique.¹²⁷ En utilisant cette méthode, il était alors possible d'accéder à des molécules spirocycliques-6,6 et -6,7 hautement fonctionnalisées.

Au cours de sa thèse, le Dr. Thierry Jousseume a travaillé sur cette stratégie. Malheureusement, le groupe de Brimble a publié des travaux similaires au même moment (Schéma 19).^{91a} Leur méthodologie utilise des benzamides chiraux **86** dérivés du L-prolinol.

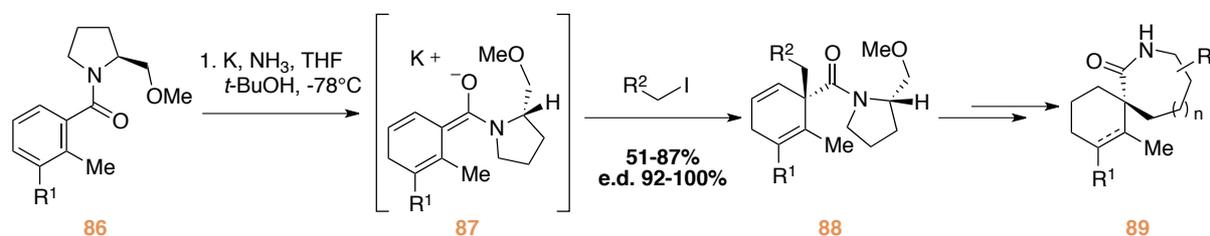


Schéma 19 : Réaction de Birch alkylante asymétrique développée par Brimble.

Les produits d'alkylation **88** ont été obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités, et de bons rendements pour des chaînes alkyles de taille et de substitution variées. Ils ont ensuite efficacement transformé ces composés en spiro lactames **89** énantio-pures.

L'approche qui avait été envisagée au laboratoire était légèrement différente.^{91b} Elle utilisait toujours des auxiliaires chiraux dérivés du L-prolinol, mais cette fois-ci afin de préparer des dérivés de type benzoxazépinone **90** comme précurseurs de la réaction de Birch (Schéma 20).¹²⁸

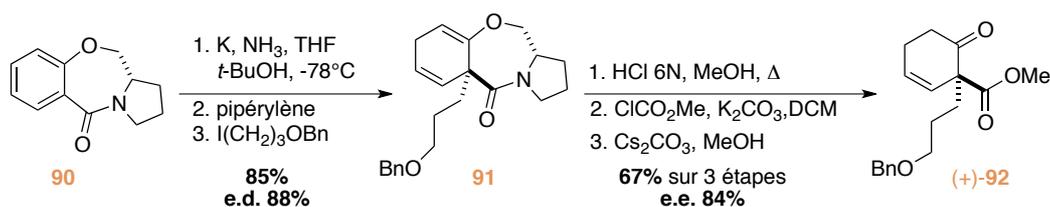


Schéma 20 : Réaction de Birch alkylante asymétrique à partir de benzoxazépinone **90**.

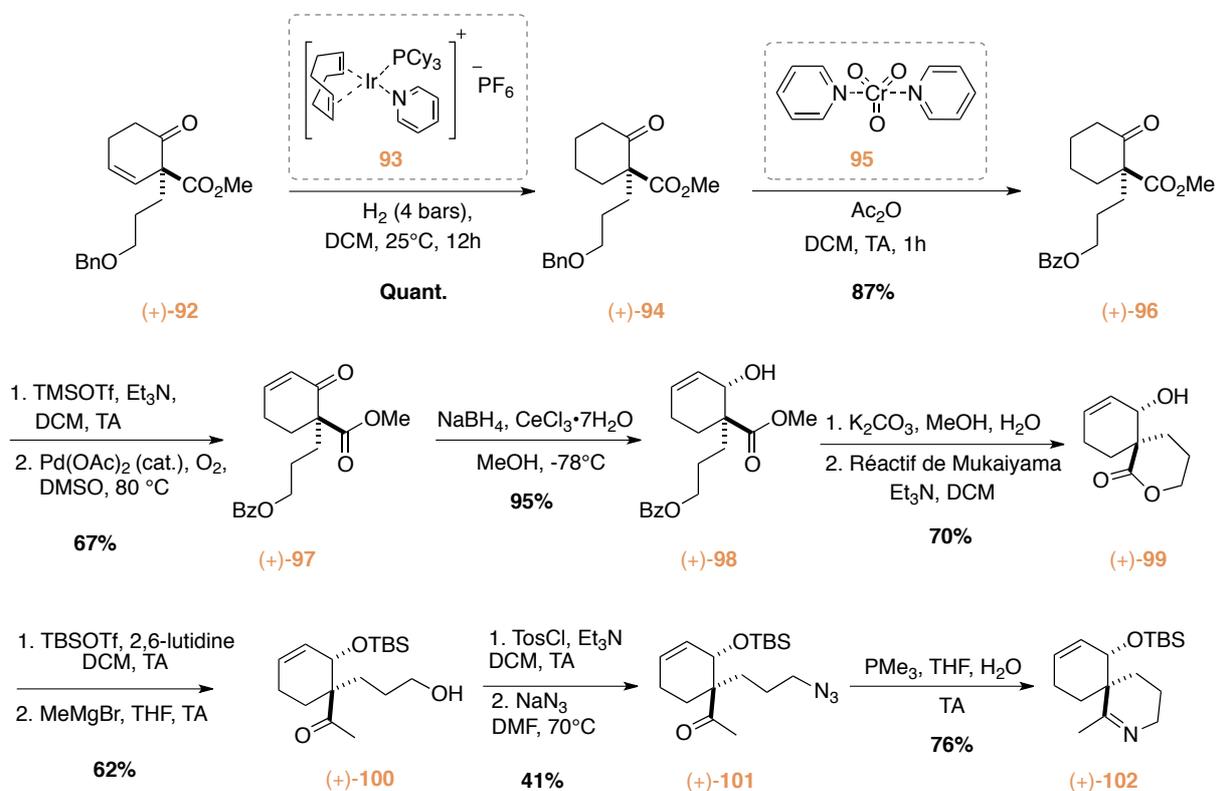
Grâce à ce substrat chiral, la réaction de Birch alkylante asymétrique a conduit au composé **91** avec un bon rendement de 85 % et un bon excès diastéréoisomérique de 88 %. Trois étapes ont été

¹²⁷ G. Schultz, A. *Chem. Comm.* **1999**, 1263.

¹²⁸ (a) Schultz, A. G.; Sundararaman, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4591. (b) Schultz, A. G.; Sundararaman, P.; Macielag, M.; Lavieri, F. P.; Welch, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4575.

nécessaires pour éliminer la copule chirale et former le β -cétoester (+)-**92** comportant le carbone quaternaire contenu dans la spiroimine. Notons qu'une légère diminution de l'énantiosélectivité a été observée, probablement due à une réaction de rétro-Dieckmann.^{91b}

Avec ce dérivé (+)-**92** énantioenrichi en main une voie d'accès au motif spiroimine (+)-**102** a alors été mise au point (Schéma 21).



L'hydrogénation de la double liaison du composé (+)-**92**, en présence du catalyseur de Crabtree **93** a conduit à la cétone (+)-**94**, dont le groupement benzyle a été oxydé en benzoate (+)-**96** grâce au réactif de Collins **95**. Une oxydation de Saegusa suivie de la réduction de la cétone dans les conditions de Luche ont conduit à l'alcool allylique (+)-**98**. La spiro lactone (+)-**99** a ensuite été obtenue par saponification des deux esters, et lactonisation en présence du sel de Mukaiyama. La protection de l'alcool secondaire, l'ouverture de la lactone puis la transformation de l'alcool primaire en azoture ont conduit à la méthylcétone (+)-**101**. Celle-ci a pu être engagée dans la réaction de Staudinger finale pour obtenir la spiroimine (+)-**102**. Il aura fallu 12 étapes, avec un rendement global de 7 %, pour parvenir au but.

Bien que la réaction de Birch alkylante asymétrique donne de bons rendements et de bons excès énantiomériques, l'accès au motif spiroimine à partir de l'intermédiaire (+)-**92** est relativement long. Cette voie ne pouvant être envisagée pour un accès rapide à des spiroimines énantioériquement pures, une seconde approche a alors été envisagée.

VII.1.2 Par la réaction d'alkylation allylique asymétrique

Cette nouvelle approche s'appuie sur une réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) de Tsuji-Trost sur un β -cétoester cyclique **103** (Schéma 22).¹²⁹ Un travail méthodologique a été entrepris par le Dr. Leslie Duroure lors de sa thèse afin de trouver les meilleures conditions pour obtenir le carbone quaternaire avec un bon excès énantiomérique. Il s'est avéré qu'en utilisant le ligand de Trost (*S,S*)-DACH-phényl **104**, le carbone quaternaire de l'intermédiaire (+)-**105** a pu être introduit à partir d'un cétoester **103** avec un excellent rendement de 87% et un bon excès énantiomérique de 82%.¹³⁰

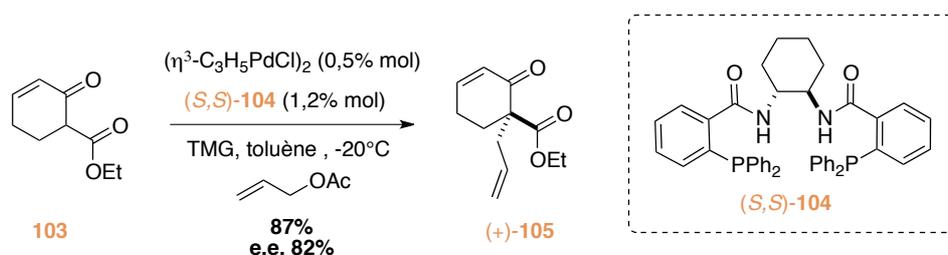


Schéma 22 : Réaction d'allylation de Tsuji-Trost asymétrique.

La synthèse de la spiroimine (+)-**102** énantiomériquement enrichie a alors pu être effectuée en 9 étapes (Schéma 23).

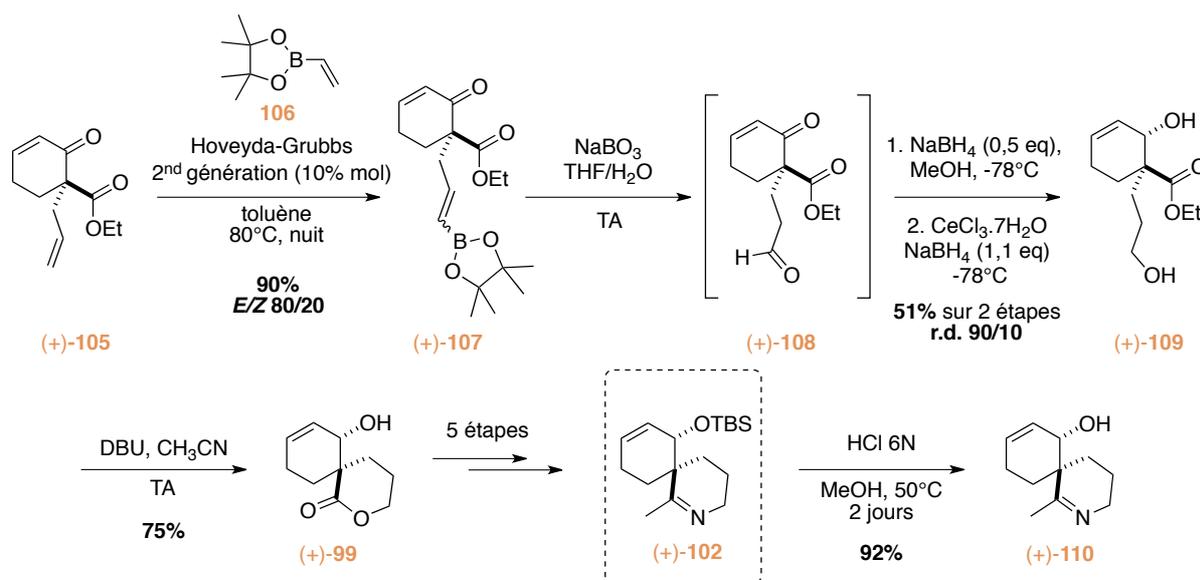


Schéma 23 : Accès au motif spiroimine énantiomériquement enrichie.

L'utilisation de la métathèse croisée entre le cétoester (+)-**105** et l'ester pinacolique de l'acide vinyl boronique **106**, suivie d'une étape d'oxydation a permis d'obtenir l'aldéhyde (+)-**108**. Un accès rapide à la spiro lactone (+)-**99** a ensuite été possible, après une double réduction suivie d'une étape

¹²⁹ Pour une revue sur la réaction d'allylation asymétrique de Tsuji-Trost voir : Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

¹³⁰ Duroure, L.; Jousseau, T.; Aràoz, R.; Barre, E.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Molgó, J.; Guillou, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8112.

de cyclisation en milieu basique. A partir de cette spirolactone (+)-**99** une séquence réactionnelle similaire à celle décrite précédemment (Schéma 21) a été effectuée pour obtenir la spiroimine (+)-**102**. Notons tout de même que la réaction de Staudinger a été réalisée en présence de triphénylphosphine supportée, pour faciliter la purification. De plus, le groupement TBS a pu être enlevé en milieu acide fort, pour conduire à l'alcool (+)-**110**, sans hydrolyse de la spiroimine.

Cette approche a permis d'améliorer la synthèse des spiroimines en version asymétrique. En effet, plus que 10 étapes sont nécessaires à partir du cétoester (+)-**105** pour un rendement global de 8%.

D'autre part dans l'optique de la synthèse totale de la GYM A **1a**, la réaction d'AAA de Tsuji-Trost a été réalisée sur des substrats plus fonctionnalisés (Schéma 24). En outre, le précurseur **111**, dont la fonction thioéther permet de masquer une cétone a permis d'obtenir l'e dérivé allylique (+)-**112** correspondant avec un rendement de 76% et un excès énantiomérique de 83%. De plus la réaction s'est avérée efficace sur plusieurs grammes.

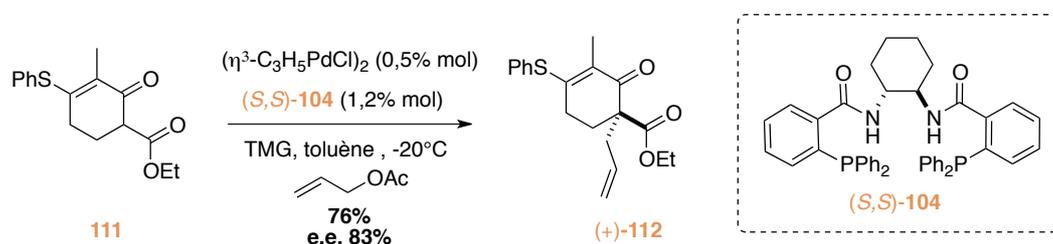


Schéma 24 : Réaction d'allylation de Tsuji-Trost asymétrique sur un β -cétoester fonctionnalisé.

Nonobstant les très bons résultats obtenus par cette approche, elle permet uniquement l'accès à des spiroimines-6,6. De plus, l'insertion de l'azoture à partir de l'allyle reste relativement longue. Une dernière voie d'accès aux spiroimines plus efficace a alors été explorée.

VII.1.3 Par la réaction d'allylation décarboxylante asymétrique

Une alternative à l'AAA de Tsuji-Trost mentionnée précédemment pour la formation de carbone quaternaire est l'allylation décarboxylante asymétrique (ADA). Elle permet la conversion directe de composés racémiques prochiraux en produits énantiomériquement enrichis au travers d'une réaction intramoléculaire hautement régiospécifique dans des conditions douces.¹³¹ De plus, dans notre cas, l'avantage de cette méthode est la possibilité d'introduire une chaîne carbonée plus fonctionnalisée qu'un groupement allylique, permettant une plus grande diversité structurale ainsi que la modulation de la taille du spirocycle.

¹³¹ Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Sherden, N. H.; Marinescu, S. C.; Harned, A. M.; Tani, K.; Seto, M.; Ma, S.; Novák, Z.; Krout, M. R.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Enquist, J. A.; White, D. E.; Levine, S. R.; Petrova, K. V.; Iwashita, A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.

Au cours de ses travaux de thèse, le Dr. Leslie Duroure a entrepris un travail méthodologique afin de trouver les conditions optimales permettant de générer le centre quaternaire de façon énantiométrique par cette méthode. En utilisant un ligand de type phosphinooxazoline tel que la (*S*)-*t*-BuPHOX,¹³² le composé d'allylation (-)-**114** a été obtenu avec un bon excès énantiomérique de 87% et un bon rendement de 78% (Schéma 25). Cependant, avec ce ligand commercial, le produit obtenu possède la mauvaise stéréochimie. Toutefois, en synthétisant l'autre énantiomère du ligand, un accès rapide au bon énantiomère reste possible.

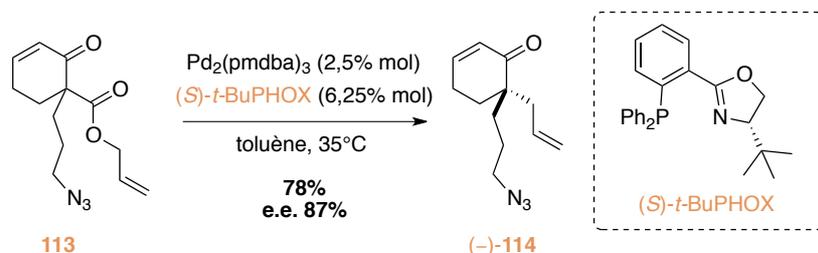


Schéma 25 : Réaction d'allylation décarboxylante asymétrique.

Il a alors été possible, après deux étapes supplémentaires de synthétiser le dérivé spiroimine (-)-**117** (Schéma 26). Une première étape d'isomérisation de la fonction allylique a permis d'accéder au composé (-)-**115**, puis une cycloaddition dipolaire-1,3 sous irradiation micro-onde entre la fonction azoture et l'alcène exocyclique a permis de former la spiroimine (-)-**117**. Cette méthode est très rapide car en 5 étapes seulement, la spiroimine (-)-**117** a pu être synthétisée avec un rendement global de 22% sans aucun groupement protecteur.

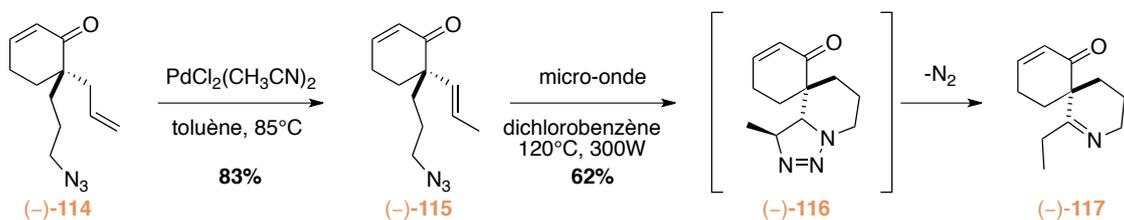


Schéma 26 : Cycloaddition dipolaire-1,3 pour la formation de la spiroimine.

VII.1.4 Conclusion

Trois approches pour la création du carbone quaternaire du cœur spiroimine de la gymnodimine ont été développées au sein du laboratoire (Schéma 27). Une première par la réduction de Birch alkylante asymétrique, où l'introduction d'une copule chirale permet de créer le centre quaternaire avec une bonne diastéréosélectivité de 94/6. Cependant la voie d'accès au motif spiroimine est relativement longue et fastidieuse, notamment à cause du clivage de la copule chirale. Deux autres méthodes basées sur une réaction d'alkylation allylique de type Tsuji-Trost ont alors été mises au point. Dans un premier temps la réaction d'AAA permet d'obtenir le centre stéréogène avec une bonne énantiosélectivité de 82% afin d'aboutir à des spiroimines énantiométriques. Et enfin la

¹³² Helmchen, G. n.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.

réaction d'ADA s'est révélée très efficace pour un accès rapide au cœur spiroimine, sur des substrats pouvant être préalablement fonctionnalisés.

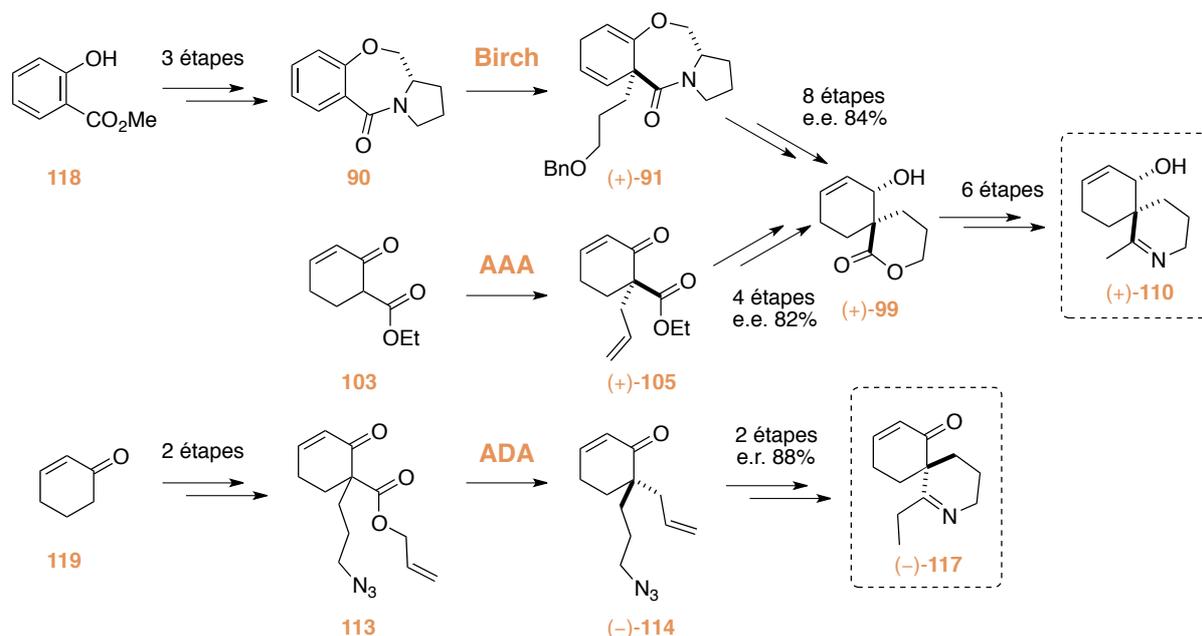


Schéma 27 : Récapitulatif des approches synthétiques du cœur spiroimine.

VII.2 Activité biologique des spiroimines

Comme nous avons pu le constater dans le chapitre précédent, le cœur spiroimine de cette famille de phycotoxines semble être très important pour l'activité biologique. Les spiroimines OTBS (+)-102 et OH (+)-110 synthétisées au laboratoire de structures simples ont alors été testées grâce à la technique du patch-clamp sur les récepteurs nicotiques humains $\alpha 4\beta 2$ et musculaires de torpille $\alpha 1_2\beta\gamma\delta$ (Figure 18).¹³⁰

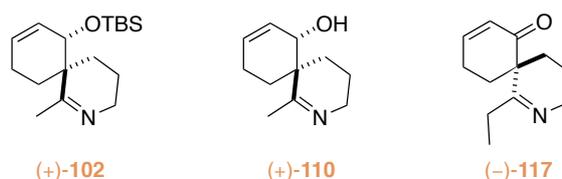


Figure 18 : Spiroimines testées pour l'évaluation de leur activité biologique.

Elles ont respectivement présenté une activité bloquante et antagoniste sur les récepteurs nicotiques neuronaux $\alpha 4\beta 2$ et musculaires $\alpha 1_2\beta\gamma\delta$, mais aucun effet agoniste. La spiroimine (+)-102 apparaît même plus antagoniste que son homologue déprotégé (+)-110 et semble pouvoir bloquer le canal contrairement à la spiroimine (+)-110. À chaque fois, les variations d'activité n'ont pas été très importantes entre la molécule racémique et le mélange optiquement actif, mais une légère baisse d'activité avec le racémique a été constatée.

D'autre part, la spiroimine (-)-117 a été évaluée biologiquement par un test de compétition avec l' α -BTX, un des antagonistes connus des nAChRs. Les résultats semblent indiquer que cette

spiroimine, de configuration absolue opposée à la molécule naturelle, présente elle aussi une activité antagoniste.

Pour la première fois, des études biologiques ont montré que le motif spiroimine, isolé du reste de la structure de la toxine, avait une activité antagoniste comme la molécule naturelle. Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle cet élément structural est essentiel pour l'activité biologique. Il a ainsi été établi que le cœur spiroimine des gymnodimines pouvait être considéré comme l'un des pharmacophores de cette famille de toxine.

VII.3 Introduction du motif buténolide

En parallèle de la conception du carbone quaternaire, il a été imaginé au laboratoire que l'introduction du motif buténolide sur le fragment cyclohexène de la GYM A **1a** pourrait se faire *via* une réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue. Ce type de réaction entre un silyloxyfurane et une énone cyclique permet d'accéder en une seule étape au motif buténolide en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (Schéma 28). Il a alors été démontré au laboratoire qu'il était possible de former les adduits de Michael **122** avec d'excellents rendements (jusqu'à 97%) et de bonnes diastéréosélectivités (jusqu'à > 95/5).¹³³ Nous reviendrons plus en détails sur ces travaux dans le chapitre 4, consacré à la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue.

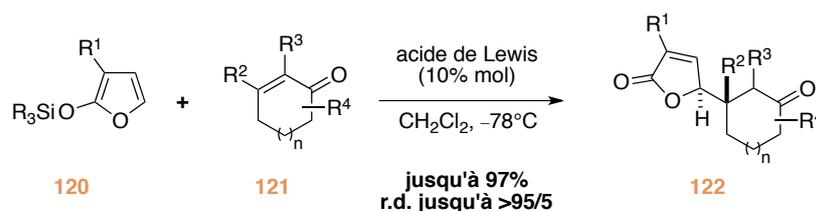


Schéma 28 : Développement de la réaction de MMV sur des accepteurs de Michael cycliques.

A ce stade, il est important de noter que la régénération de la double liaison du motif cyclohexène sur le composé **125**, nécessaire pour une approche de synthèse totale, n'a jamais pu être réalisée.

Différentes méthodes décrites dans la littérature ont été testées (Schéma 29). Notamment par oxydation de l'intermédiaire silylé **124** en présence d'IBX ou dans les conditions d'Ito-Saegusa à l'aide d'acétate de palladium-(II) et d'hydroquinone. Mais aussi des réactions de β -élimination à l'aide de sélénium, ou après bromation en présence de NBS et de LiBr (Schéma 29).

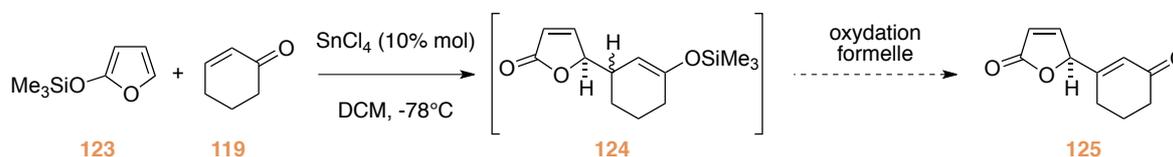


Schéma 29 : Essais de régénération de l'énone après la réaction de MMV.

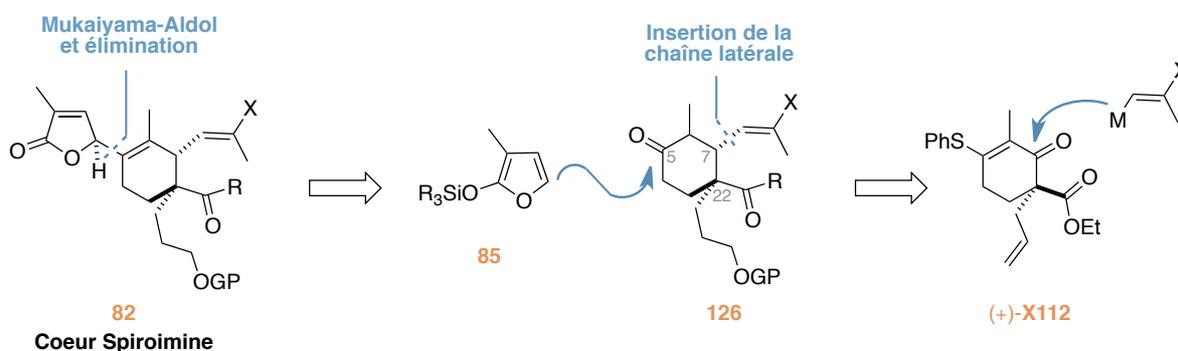
¹³³ Chabaud L; Jousseume, T.; Retailleau, P.; Guillou, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 28, 5471.

Face à ces difficultés, il nous a fallu revoir notre schéma rétrosynthétique afin de contourner ce problème.

VII.4 Objectifs personnels

Dans le schéma rétrosynthétique initial (Schéma 18), l'insertion du motif buténolide avait été envisagé très tôt dans la synthèse par une réaction de MMV. Cependant, à la suite des problèmes rencontrés pour régénérer la double liaison suite à l'addition de Michael, nous avons revisité notre analyse rétrosynthétique. De plus, Romo, lors de la synthèse totale de la GYM A a été confronté à des problèmes de stabilité du buténolide, l'obligeant à l'introduire très tard dans la synthèse par une réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue.¹⁰⁷

En s'appuyant sur ces précieuses informations et sur le savoir faire de notre laboratoire pour la création du centre quaternaire du motif spiroimine, nous avons alors proposé un schéma rétrosynthétique alternatif (Schéma 30).



Dans cette nouvelle approche, le motif buténolide du fragment Nord de la (-)-gymnodimine A serait introduit en fin de synthèse par une réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue, à l'image de la stratégie de Romo. Dans cette optique, il est alors nécessaire d'introduire une fonction cétone en position C5 sur le précurseur **126**. Cet intermédiaire clé pourrait alors être obtenu à partir du β-cétoester (+)-**112** possédant une cétone, masquée par une fonction thioéther, sur lequel il faudrait insérer un précurseur de la chaîne latérale en position C7. En effet, nous avons vu précédemment que nous étions capable d'obtenir ce composé possédant le centre quaternaire en position C22 avec un bon rendement et un e.e. de 83%.

Par conséquent, une partie de ces travaux de thèse a été consacrée à l'introduction de cette chaîne latérale du cœur spiroimine. L'approche imaginée reposerait sur l'addition diastéréosélective d'un nucléophile en position C7, ce dernier devant permettre une post-fonctionnalisation en vue de l'assemblage des deux fragments de la (-)-gymnodimine A.

D'autre part, nous avons également souhaité poursuivre les travaux effectués sur la réaction de MMV. En effet, grâce à cette approche, un motif buténolide peut être introduit sur une énone cyclique en une seule étape. De plus, les motifs γ-buténolides et γ-butyrolactones sont très présents

dans les produits naturels. Compte tenu des excellents résultats obtenus lors du développement de la version diastéréosélective de cette réaction, nous avons désiré entreprendre le développement d'une version asymétrique, en marge des travaux de synthèse totale (Schéma 31). En outre, aucune étude de ce genre n'avait été effectuée jusqu'ici à notre connaissance.

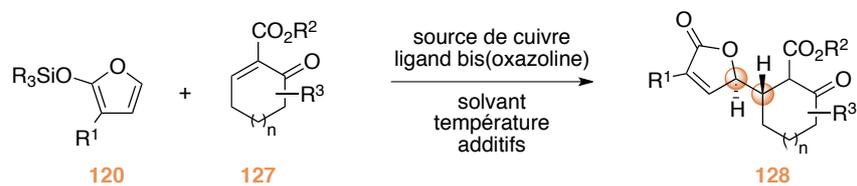


Schéma 31 : Développement méthodologique pour la réaction de MMV asymétrique.

Chacune de ces deux études fera l'objet d'un chapitre à part entière dans ce mémoire. Dans le premier chapitre nous présenterons les travaux de synthèse totale effectuée sur la fonctionnalisation du cœur spiroimine de la (-)-gymnodimine A. Dans un second chapitre, nous discuterons du développement méthodologique effectué sur la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue asymétrique.

CHAPITRE 3 : INTRODUCTION DE LA CHAÎNE LATERALE DU CŒUR SPIROIMINE

I Introduction

Nous venons de voir que notre laboratoire avait intensément travaillé sur le développement de nouvelles approches synthétiques pour former le carbone quaternaire du motif spiroimine. Notamment l'approche par la réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) de Tsuji-Trost permet d'introduire une chaîne allylique avec de bons excès énantiomériques. De plus, nous avons précédemment démontré que l'insaturation de l'allyl pouvait être fonctionnalisée pour former la spiroimine-6,6 de la GYM A **1a** (Schéma 23). Dans l'optique de la synthèse totale, la méthodologie mise au point par le Dr. Leslie Duroure sur les énones cycliques a été étendue à des substrats fonctionnalisés en vue de l'introduction du motif buténolide. Des composés possédant une fonction cétone masquée en position C5 ont notamment été soumis aux conditions optimisées (Schéma 24).

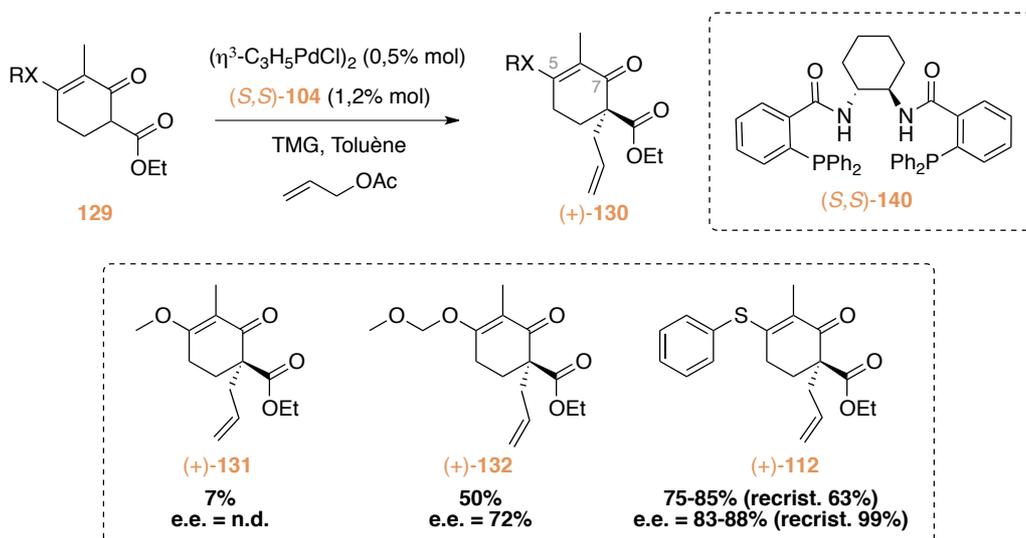


Schéma 32 : Réaction d'AAA sur des β -cétoesters fonctionnalisés.

Le β -cétoester allylique (+)-112, possédant le groupement phényl thioéther, a alors été obtenu avec un rendement de 75-85% et un excès énantiomérique de 83-88%. De plus, la réaction s'est avérée efficace sur plusieurs grammes et le composé énantiopure a été isolé avec un rendement de 63% après une seule recristallisation dans le pentane. Ce précurseur possède tous les atouts pour envisager la poursuite de la synthèse du cœur spiroimine **126** de la (-)-gymnodimine A. Notre but a alors été de s'appuyer sur la présence de ce carbone quaternaire pour introduire diastéréosélectivement un nucléophile précurseur de la chaîne latérale sur le carbone adjacent en position C7. L'insertion de ce nucléophile doit avoir lieu exclusivement sur la face inférieure du substrat du même côté que la chaîne allyle. Après fonctionnalisation de la fonction allyl et

lactonisation, nous pourrions obtenir la lactone **134**, un intermédiaire clé pour la synthèse du motif spiroimine (Schéma 33).

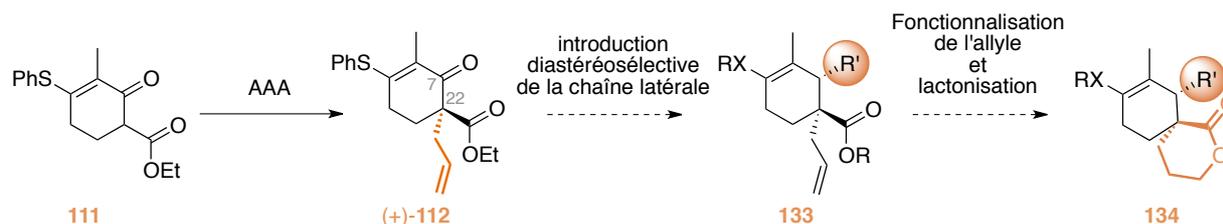


Schéma 33 : Stratégie de synthèse pour la synthèse du motif spiroimine.

En premier lieu, la stratégie envisagée pour insérer la chaîne latérale a été de s'appuyer sur une réaction de Tsuji-Trost à partir d'un dérivé allylique possédant en position C7 un groupement partant qui permettrait l'insertion d'un nucléophile.

II Stratégie par la réaction de Tsuji-Trost

II.1 Avant-propos

La réaction de Tsuji-Trost est une réaction bien connue pour la formation de liaisons carbone-carbone. En outre, il a été démontré que cette réaction pouvait se faire avec une totale régio- et stéréosélectivité.²¹⁹ D'un point de vue mécanistique, l'étape d'insertion oxydante du palladium dans l'allyle se fait toujours en *anti* du groupement partant, avec inversion de configuration. D'autre part, selon la nature du nucléophile mis en jeu il est possible de contrôler la stéréosélectivité de l'attaque de ce dernier. Les nucléophiles durs ($pK_a > 20$) effectuent une étape de transmétallation sur le palladium avant d'attaquer le ligand π -allyl sur la même face que le palladium, conduisant à une inversion globale de configuration.²²⁰ En revanche, les nucléophiles mous ou stabilisés ($pK_a < 20$) attaquent directement le π -allyl en *anti* du palladium, entraînant une double inversion, donc une rétention globale de configuration (Schéma 34).

²¹⁹ (a) Trost, B. M.; Fullerton, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292. (b) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2357. (c) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 197.

²²⁰ Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.

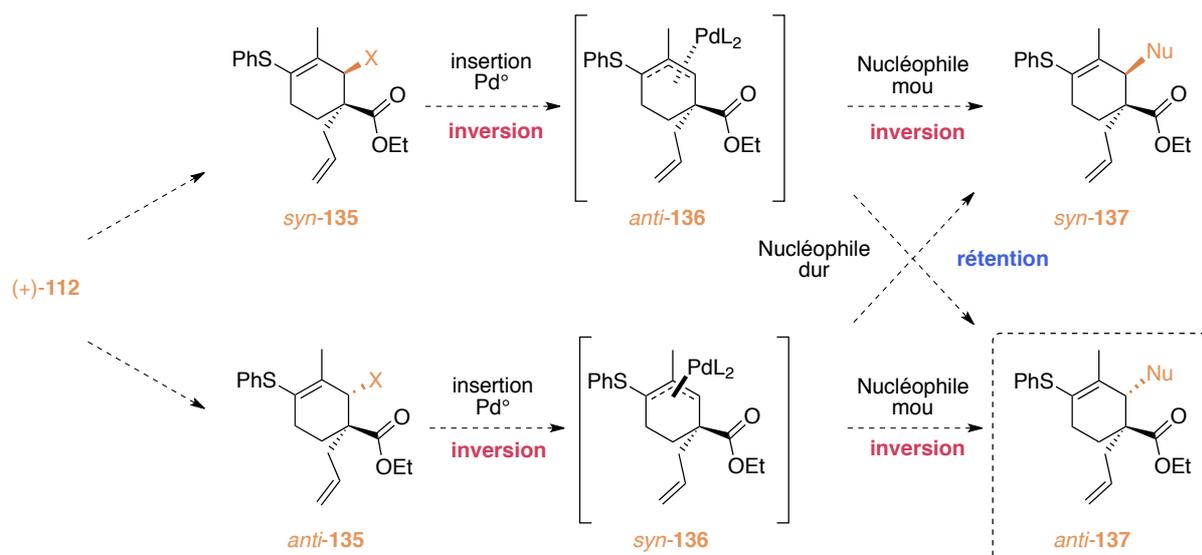


Schéma 34 : Stratégie pour la réaction de Tsuji-Trost en fonction du nucléophile et de l'allyle 135.

Ainsi, en fonction du nucléophile utilisé et du diastéréoisomère **135** obtenu lors de la réduction de (+)-**112**, nous pourrions avoir un contrôle total du processus afin de former le diastéréoisomère désiré *anti-137*.

II.2 Synthèse des précurseurs allyliques

Afin de réaliser la réaction de Tsuji-Trost de façon stéréocontrôlée, les dérivés allyliques doivent nécessairement être préparés diastéroselectivement. La réduction de la fonction cétone en position C7 a alors été envisagée afin d'obtenir sélectivement l'alcool correspondant. De façon très intéressante, dans les conditions de Luche,²²¹ l'alcool *anti-139* a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration relative *anti* avec une conversion totale (Schéma 35).

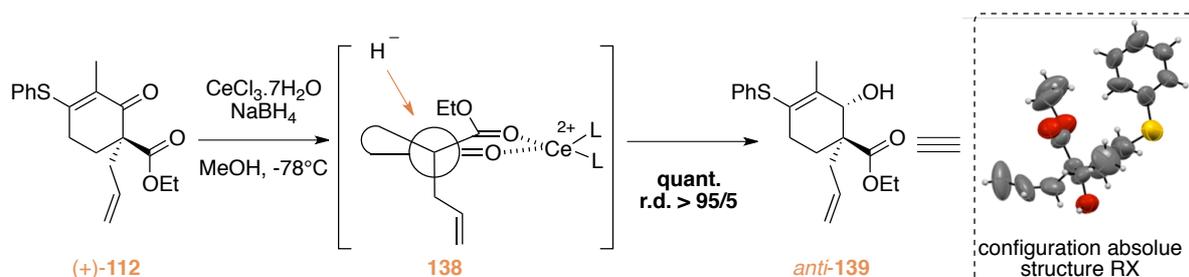


Schéma 35 : Réduction de Luche du β-cétoester allylique (+)-112.

La diastéroselectivité peut être rationalisée par la complexation du cérium avec les deux fonctions carbonyles conduisant à un modèle de type Felkin-Ahn modifié par chélation **138**.²²² La face inférieure du cyclohexène serait alors encombrée par la présence de la chaîne allyle, et l'hydrure

²²¹ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.

²²² Fraga, C. A. M.; Teixeira, L. H. P.; S. Menezes, C. M.; Sant'Anna, C. M. R.; Ramos, M. C. K. V.; Aquino Neto, F. R.; Barreiro, E. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2745.

attaquerait préférentiellement sur la face opposée pour conduire à l'alcool *anti*-139. La configuration absolue du diastéréoisomère *anti*-139 a été confirmée par diffraction des rayons-X.

A partir de cet alcool *anti*-139, la synthèse de différents dérivés allyliques a été envisagée (Schéma 36). Une réaction d'acylation pourrait conduire aux esters allyliques *anti*-140. D'autre part, à l'aide d'une réaction de Mitsunobu nous pourrions obtenir les esters allyliques *syn*-140, puisque cette réaction est stéréospécifique et s'effectue avec inversion de configuration.²²³ Cependant, notons que la formation du produit de rétention de configuration a déjà été observée dans le cas de certains alcools allyliques.²²⁴ Enfin, les dérivés halogénés 141 pourraient également être préparés avec possiblement le même problème de sélectivité.

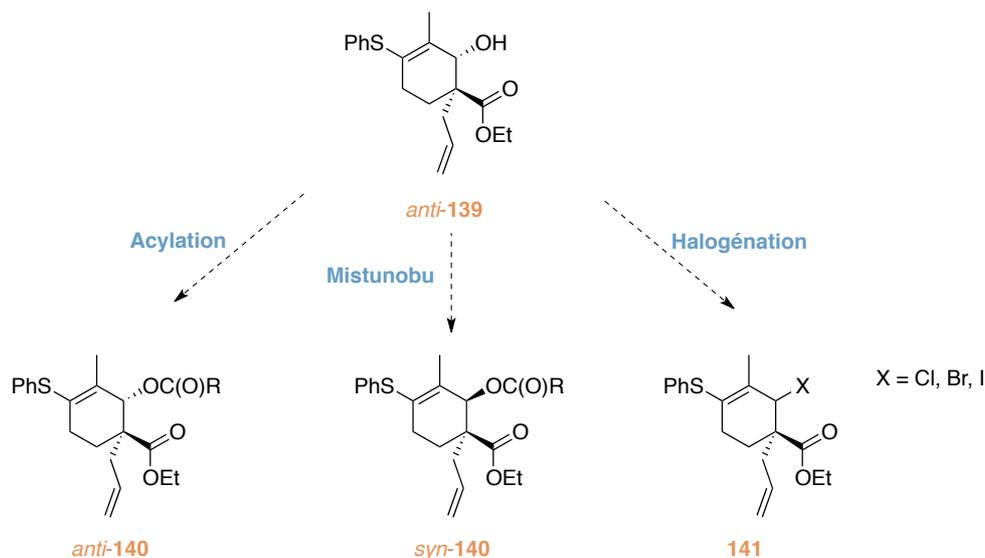


Schéma 36 : Stratégie de synthèse des dérivés allyliques.

II.2.1 Acylation de l'alcool

L'acétate allylique *anti*-142 a été formé en présence d'anhydride acétique et de DMAP dans le dichlorométhane à -40°C (Schéma 37). Dans ces conditions, le produit a été obtenu quantitativement.

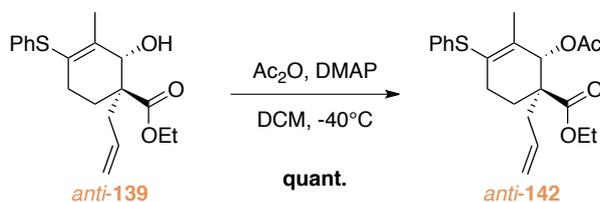


Schéma 37 : Formation de l'acétate allylique *anti*-142 par acylation.

²²³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1967**, *40*, 2380. (b) Grochowski, E.; Hilton, B. D.; Kupper, R. J.; Michejda, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6876. (c) Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235.

²²⁴ (a) Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645. (b) Ramesh, N. G.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 255. (c) Lopez, R.; Poupon, J.-C.; Prunet, J.; Férézou, J.-P.; Ricard, L. *Synthesis* **2005**, *2005*, 644.

Notons tout de même que le produit n'est pas stable dans le chloroforme deutéré, ni sur silice. Sa purification a uniquement été possible sur oxyde d'alumine. En conditions acides, la formation de produits d'élimination de l'acétate et d'hydrolyse de la fonction thioéther a été constatée (Schéma 38).

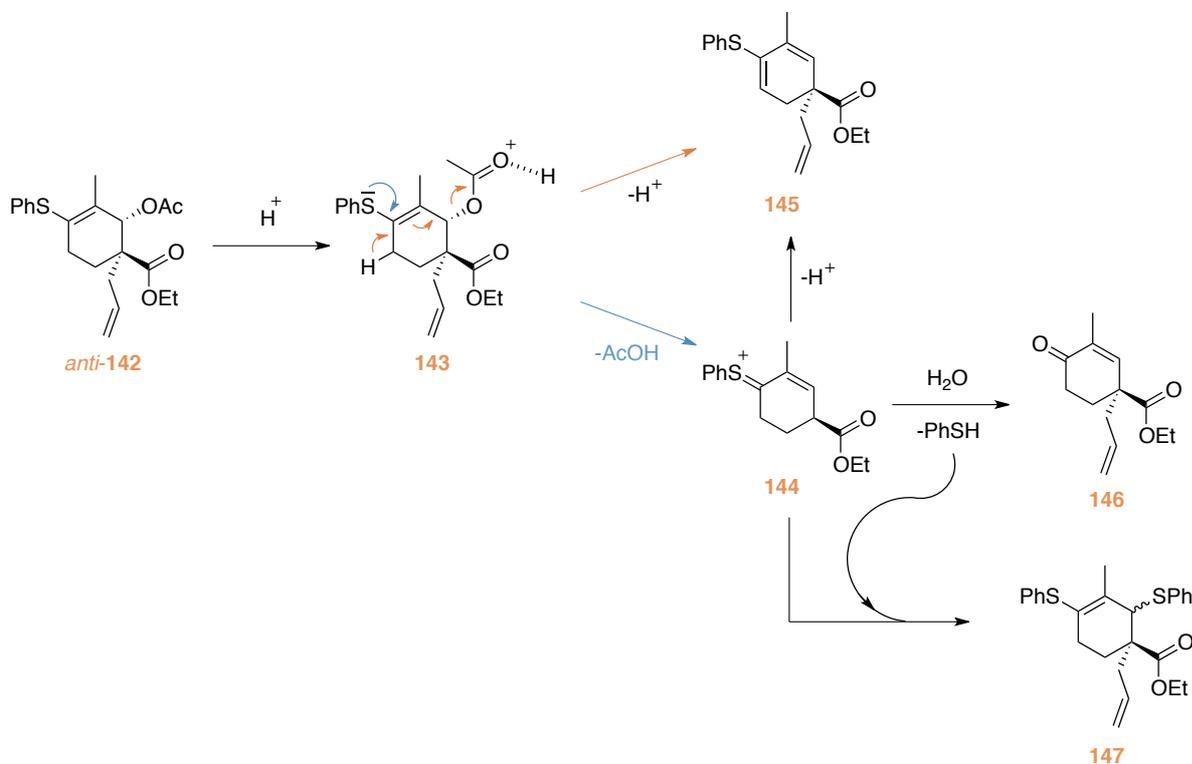


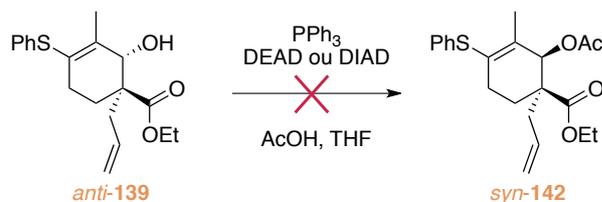
Schéma 38 : Formation des produits de dégradation de l'acétate allylique *anti*-142 en conditions acides.

La présence du thioéther d'énol sur l'allyl facilite le départ de l'acétate pour former le carbocation **144**. Ce dernier peut alors évoluer de trois façons. D'une part le diène **145** peut être formé par élimination d'un proton. D'autre part, en présence d'eau, la fonction thioéther peut être hydrolysée pour conduire à l'énone **146**, libérant du thiophénol dans le milieu. Ce dernier peut alors s'additionner sur le carbocation **144** pour conduire au produit de substitution nucléophile **147**.

Cette instabilité explique l'impossibilité de synthétiser des dérivés allyliques possédant un meilleur groupement partant. Notamment l'acylation de l'alcool *anti*-**139** avec un groupement trichloroacétate a uniquement conduit aux produits de dégradation **146** et **147**.

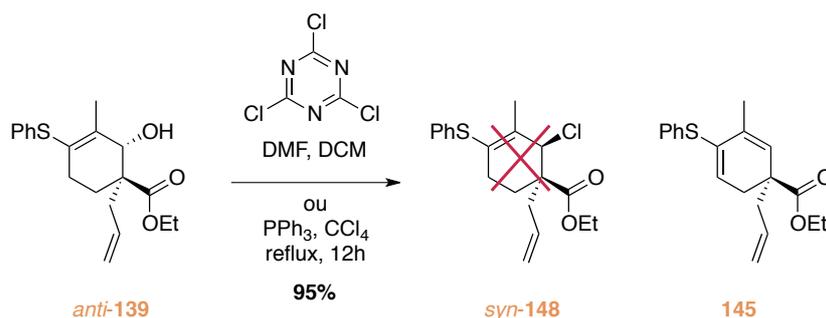
II.2.2 Réaction de Mitsunobu

Comme la réduction de la cétone (+)-**112** a conduit exclusivement à l'alcool *anti*-**139**, nous avons alors essayé d'utiliser la réaction de Mitsunobu pour atteindre l'autre diastéréoisomère de l'acétate allylique *syn*-**142**. Malheureusement, aucune conversion du produit de départ n'a été constatée dans les conditions utilisées, en présence de DEAD ou bien de DIAD (Schéma 39). La présence du carbone quaternaire en position α de l'alcool empêche probablement la formation de l'intermédiaire phosphonium.

Schéma 39 : Essais de formation de l'acétate allylique *syn*-142 par la réaction de Mitsunobu.

II.2.3 Halogénéation de l'alcool

La préparation de dérivés halogénés a ensuite été considérée pour permettre l'accès à d'autres dérivés allyliques plus réactifs que l'acétate et potentiellement de configuration *syn*. Un grand nombre de techniques d'halogénéation existent, cependant la plupart sont relativement drastiques et engendrent la formation d'halogénure d'acide dans le milieu. Or, il faut garder à l'esprit la sensibilité du produit de départ aux conditions acides. Nous avons alors anticipé que l'utilisation de réactifs tels que le chlorure de thionyle,²²⁵ les halogénures de phosphores,²²⁶ le phenylméthylène iminium,²²⁷ les benzoxazoliums,²²⁸ le réactif de Vilsmeier-Haack,²²⁹ ou les sels de Viehe²³⁰ pourraient probablement conduire à l'hydrolyse de l'alcool de départ par le même processus que pour l'acétate. Nous avons alors opté pour des conditions de chloration douces, telles que celles développées par Giacomelli²³¹ en présence de TCT et de DMF ou encore la réaction d'Appel utilisant la triphénylphosphine dans le tétrachlorure de carbone (Schéma 40).²³²

Schéma 40 : Essais de chloration de l'alcool *anti*-139.

Malheureusement, même dans ces conditions le produit de chloration *syn*-148 n'a pas été formé mais uniquement le diène 145 provenant probablement de l'élimination du chlore.

²²⁵ Pour une revue voir : Larock, R. C., *Comprehensive in Organic Transformation*, 2nd ed. : John Wiley & Sons : **1999**, 689.

²²⁶ Weiss, R. G.; Snyder, E. I., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1968**, 1358.

²²⁷ Fujisawa, T.; Iida, S.; Sato, T. *Chemistry Letters* **1984**, 13, 1173.

²²⁸ Mukaiyama, T.; Shoda, S.-i.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 383.

²²⁹ Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4901.

²³⁰ Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3129.

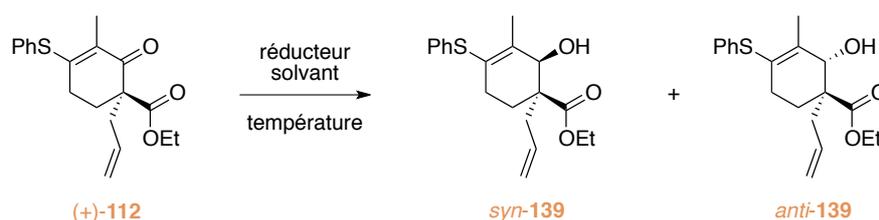
²³¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 553.

²³² Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801.

Nous en avons conclu qu'il serait très difficile d'accéder à des dérivés allyliques possédant un meilleur groupement partant que l'acétate. Par conséquent, nous avons opté pour la recherche de conditions qui permettraient d'inverser la diastéréosélectivité lors de la réduction du β -cétoster (+)-**112**, afin d'obtenir l'alcool *syn*-**139** et d'effectuer ensuite une simple acylation pour préparer le diastéréomère *syn*-**142** de l'acétate.

II.2.4 Réduction du β -cétoster (+)-**112** en alcool *syn*-**139**

Dans les conditions de Luche la réduction du β -cétoster (+)-**112** avait abouti exclusivement à l'alcool *anti*-**139**. Nous avons alors postulé que la diastéréosélectivité de la réaction était probablement due à la présence de cérium dans le milieu réactionnel qui favorisait un modèle de type Felkin-Ahn modifié par chélation. Nous avons donc testé différentes conditions de réduction en l'absence d'agent de chélation (Tableau 10).



Entrée	Réducteur	Solvant	Température	<i>syn/anti</i> ^(a)	Conversion % ^(a)
1	NaBH ₄	MeOH	-30°C	40/60	100
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBH ₄	MeOH	0°C -> 25°C	50/50	100
3	L-sélectride	THF	-78°C-> 25°C	30/70	40
4	<i>n</i> -Bu ₄ NBH ₄	THF	0°C -> 25°C	65/35	50
5	<i>n</i> -Bu ₄ NBH ₄	THF/MeOH (v/v : 5/1)	0°C -> 25°C	65/35	100 (25 ^(b))

(a) déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. (b) rendement isolé pour le diastéréoisomère *syn*-**139**.

Tableau 10 : Résultats pour la réduction du β -cétoster (+)-112** en alcool *syn*-**139**.**

Dans un premier temps, des conditions similaires à celles de la réduction de Luche ont été utilisées en omettant l'acide de Lewis. Une nette diminution de la diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère *anti* a alors été observée pour atteindre un ratio *syn/anti* de 40/60 (Tableau 10, entrée 1). Lorsqu'une source d'hydrure plus encombrée a été utilisée, telle que le borohydrure de tétrabutylammonium, la formation du diastéréoisomère *syn* a été légèrement favorisée pour atteindre un mélange 50/50 (Tableau 10, entrée 2). D'autre part, l'emploi de L-sélectride dans le THF a abouti à une faible conversion du β -cétoster (+)-**112** et une diastéréosélectivité *anti* majoritairement (Tableau 10, entrée 3). Finalement, l'emploi d'un solvant aprotique tel que le THF en présence du borohydrure de tétrabutylammonium a permis d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du diastéréoisomère *syn* (Tableau 10, entrée 4), cependant la conversion n'a pas été totale. Néanmoins, en conduisant la réaction dans un mélange de solvant THF/MeOH 5 pour 1 en volume,

à température ambiante, la totalité du produit de départ a été consommée sans changer la diastéréosélectivité (Tableau 10, entrée 5). Dans ces conditions, l'alcool *syn*-**139** a été isolé avec un rendement faible de 25% compte tenu des difficultés pour séparer les deux isomères sur alumine.

A partir de cet alcool *syn*-**139**, l'acétate correspondant a été synthétisé avec un bon rendement de 85% dans les conditions décrites précédemment (Schéma 41).

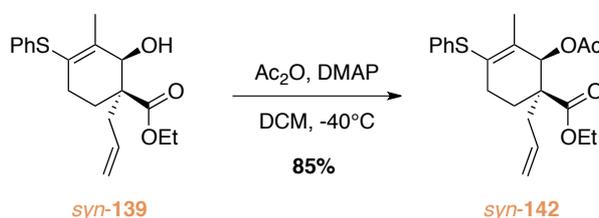


Schéma 41 : Formation de l'acétate allylique *syn*-**142** par acylation.

II.3 Résultats pour la réaction de Tsuji-Trost

Pour réaliser la réaction de Tsuji-Trost nous nous sommes appuyés sur les résultats obtenus par Godleski avec des acétates allyliques de (phénylthio)cyclohexène.²³³ Dans un premier temps, des conditions très similaires à celles décrites dans la littérature ont été testées en présence d'un nucléophile mou tel que le diméthylmalonate de sodium (Schéma 42). L'utilisation de l'acétate *anti*-**142** devrait alors conduire à la stéréochimie désirée.

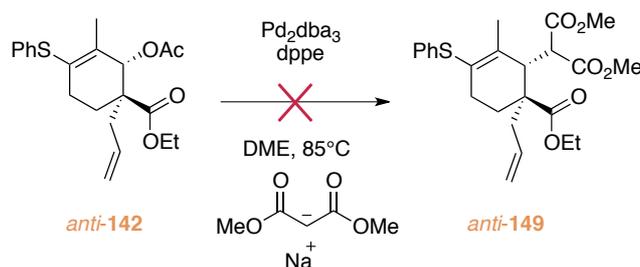
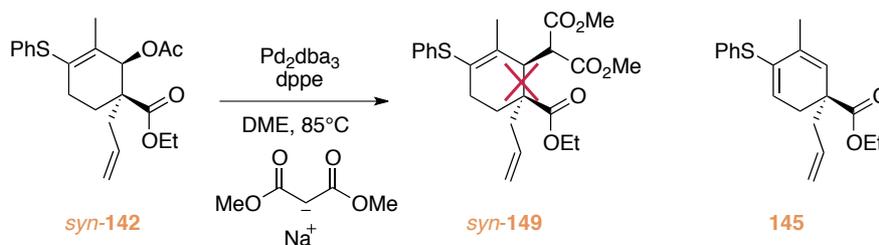


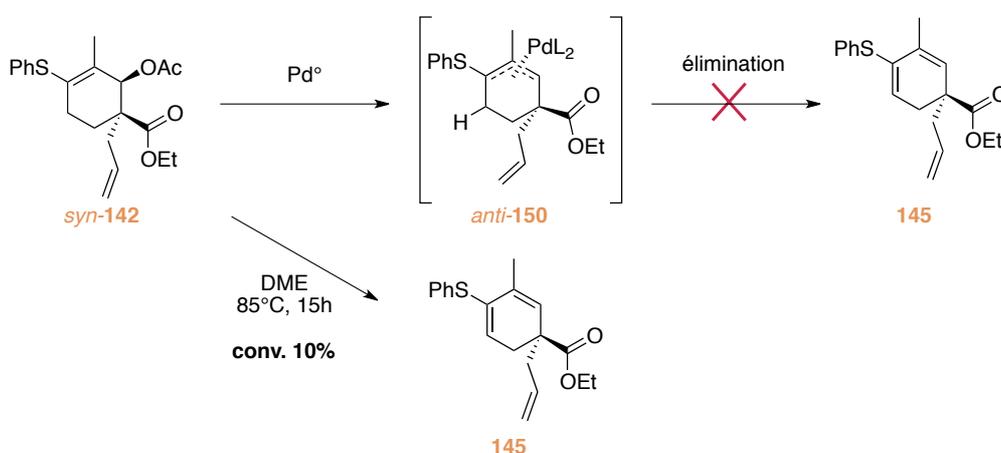
Schéma 42 : Réaction de Tsuji-Trost avec l'acétate allylique *anti*-**142**.

Malheureusement, aucune conversion du produit de départ n'a été constatée, en utilisant le dipalladium-tris(dibenzylidèneacétone) en combinaison avec le diphenylphosphino éthane (dppe). Par la suite, la source de palladium zéro a été changée, l'emploi de palladium tétrakis(triphénylphosphine) au reflux du THF, a alors conduit au même résultat. La réaction de Tsuji-Trost a alors été réalisée avec l'autre acétate *syn*-**142** afin de voir si une réactivité différente était observée (Schéma 43). De la même façon aucune trace de produit de couplage n'a été détectée dans le milieu réactionnel, mais uniquement la présence de produit de départ et de traces du diène **145**.

²³³ Godleski, S. A.; Villhauer, E. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2246.

Schéma 43 : Réaction de Tsuji-Trost avec l'acétate allylique *syn*-142.

La stabilité du produit de départ a alors été testée en conditions thermiques en soumettant l'acétate *syn*-142 à un chauffage prolongé dans le solvant de la réaction (Schéma 44). Nous avons alors constaté que le produit se dégradait partiellement après 15h de chauffage à reflux. Il semblerait donc que le diène **145** ne soit pas issu de l'élimination du palladium après formation du complexe π -allyl palladium *anti*-150 mais de la décomposition partielle de l'acétate.

Schéma 44 : Décomposition thermique de l'acétate allylique *syn*-142.

Cette constatation est importante puisqu'elle implique que la formation du complexe π -allyl palladium n'a probablement pas lieu. Nous avons alors cherché à comprendre pour quelles raisons l'étape d'insertion oxydante du palladium ne s'effectuait pas. La présence du carbone quaternaire ainsi que de la double liaison tétra-substituée pourrait rendre l'acétate allylique très encombré. Conscient de cette gêne stérique nous avons cherché à savoir quelle partie de la molécule était problématique pour la réactivité.

II.3.1 Réaction de Tsuji-Trost sur des acétates allyliques moins encombrés

Deux substrats qui pourraient nous permettre de répondre à cette question ont été synthétisés. L'un ne possédant pas le carbone quaternaire mais ayant la double liaison tétra-substituée **152** et l'autre sans substituant sur l'insaturation mais avec le carbone quaternaire **153** (Schéma 45).

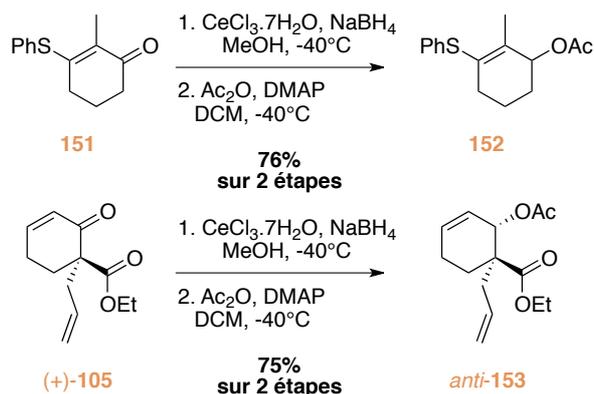


Schéma 45 : Synthèse des substrats moins encombrés pour la réaction de Tsuji-Trost.

L'acétate allylique **152** a été obtenu sous forme racémique avec un bon rendement de 76% en utilisant les conditions de Luche pour la réduction de la cétone puis la méthode d'acylation classique. Avec la même séquence, le composé *anti*-**153** a été obtenu avec 75% de rendement à partir du β -cétoster allylique (+)-**105**.

Ces deux substrats ont alors été engagés dans la réaction de Tsuji-Trost dans les conditions décrites par Godelski (Schéma 46).

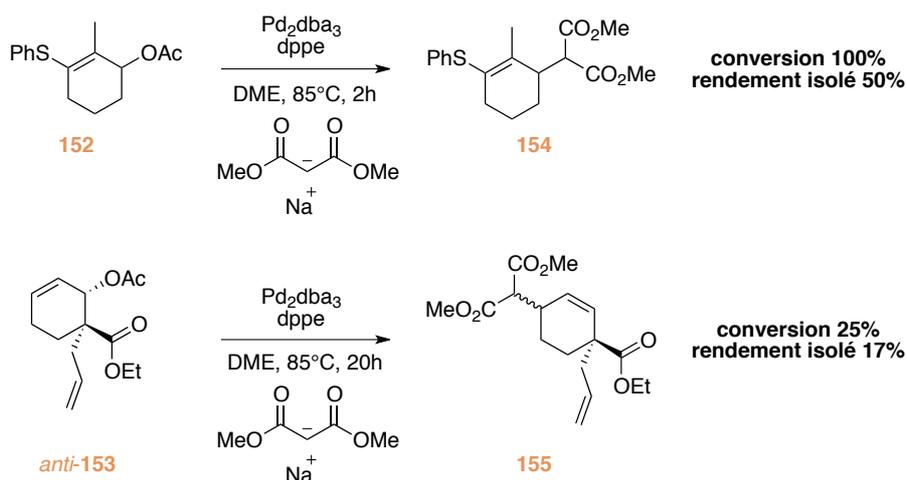


Schéma 46 : Réaction de Tsuji-Trost avec les acétates allyliques simplifiés.

Il apparaît alors clairement que le substrat *anti*-**153** ayant le carbone quaternaire possède une réactivité très faible. Une conversion de seulement 25% a été atteinte après un temps de réaction de 20h. De plus, l'attaque du malonate a eu lieu en position γ du carbone quaternaire. En revanche, le composé **152** a fourni aisément le produit de couplage après 2h de réaction. Nous avons alors postulé que la présence du carbone quaternaire serait un obstacle majeur pour la réaction de Tsuji-Trost. Par conséquent, notre stratégie de synthèse pour insérer la chaîne latérale du cœur spiroimine a été révisée.

III Stratégie par activation à l'aide d'un acide de Lewis

III.1 Avant-propos

Une méthode s'appuyant sur l'utilisation d'un acide de Lewis a alors été considérée pour permettre d'ajouter un nucléophile sur l'acétate allylique **142**. Cette technique permet la formation de liaisons carbone-carbone avec un large éventail de nucléophiles, tels que des éthers d'énols silylés, des allylsilanes, des composés aromatiques ainsi que des sources de cyanures.²³⁴

De plus, il a souvent été suggéré que cette réaction passait par la formation d'un carbocation allylique plutôt que par un mécanisme de type S_N2 .^{234b-c, 234e-g, 235} Par conséquent, les deux diastéréoisomères **142** devraient conduire au même produit de substitution nucléophile **137** (Schéma 47). La diastéréosélectivité pourrait alors être guidée par la présence du carbone quaternaire, et la régiosélectivité par le groupement thiophényl.

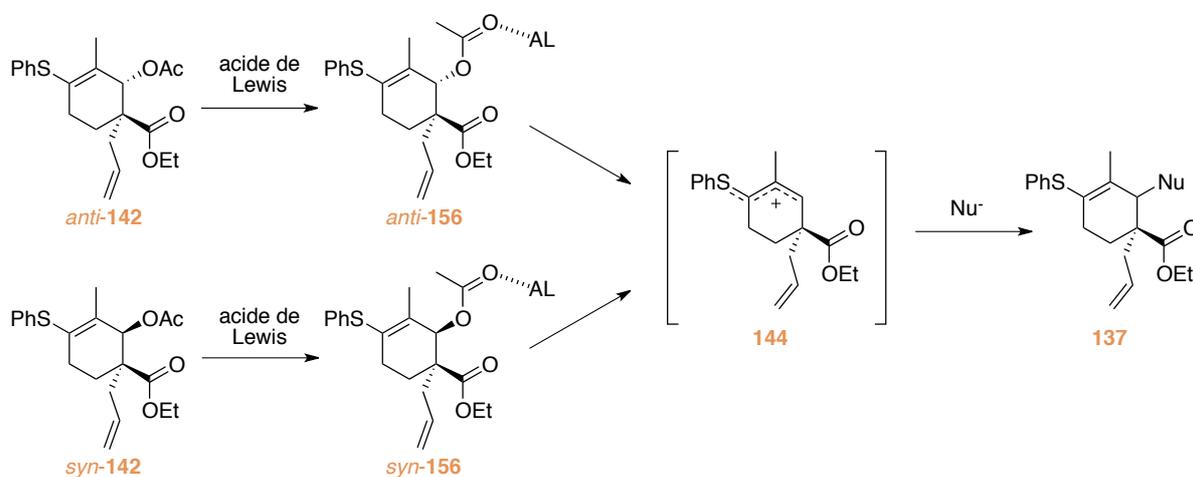


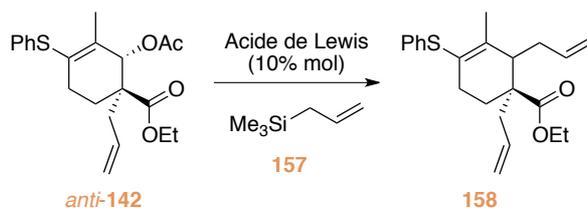
Schéma 47 : Activation des acétates allyliques **142** par un acide de Lewis.

III.2 Mise au point des conditions réactionnelles

Dans un premier temps la réaction de substitution nucléophile entre l'acétate allylique *anti*-**142** et l'allylsilane **157** a été réalisée en présence de différents acides de Lewis commerciaux (Tableau 11).

²³⁴ Pour des exemples de substitutions nucléophiles sur des acétates allyliques cycliques catalysées par des acides de Lewis voir : (a) Zaimoku, H.; Hatta, T.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6088. (b) Wuts, P. G. M.; Duda, N. *Synlett* **2007**, *2007*, 2185. (c) Malkov, A. V.; Baxendale, I. R.; Dvorak, D.; Mansfield, D. J.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2737. (d) Grieco, P. A.; Handy, S. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2645. (e) Grieco, P. A.; DuBay, W. J.; Todd, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8707. (f) Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6301. (g) Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2986. (h) Kudo, K.; Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4311. (i) Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2318.

²³⁵ Grieco, P. A.; Clark, J. D.; Jagoe, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5488.



Entrée	Acide de Lewis	Solvant	Température	r.d. (a)	Rendement %
1	LiClO ₄	Et ₂ O	0°C -> 25°C	n.d.	-
2	Sc(OTf) ₃	ACN	0°C -> 25°C	>95/5	50
3	Sc(OTf) ₃	ACN	-30°C	>95/5	99
4	BF ₃ .Et ₂ O	ACN	-30°C	>95/5	99
5	Me ₃ SiOTf	ACN	-30°C	>95/5	99

(a) déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

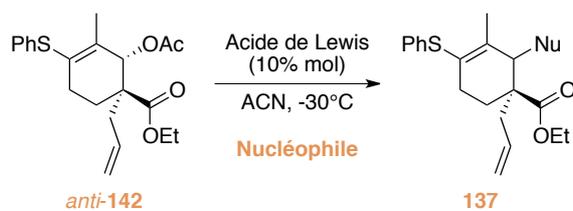
Tableau 11 : Résultats pour la substitution nucléophile de l'allyl acétate *anti*-142 en présence d'acide de Lewis.

Lorsque le perchlorate de lithium a été utilisé comme promoteur, aucune trace de produit de couplage n'a été détectée mais uniquement les produits de dégradation de l'acétate allylique (Tableau 11, entrée 1). Cependant avec le triflate de scandium-(III), le produit d'allylation a été formé avec une totale diastéréosélectivité et un rendement encourageant de 50% à température ambiante (Tableau 11, entrée 2). En diminuant la température à -30°C, le produit désiré **158** a été obtenu quantitativement (Tableau 11, entrée 3). L'emploi d'autres acides de Lewis tels que BF₃.Et₂O ou Me₃SiOTf a conduit aux mêmes résultats (Tableau 11, entrées 4-5).

III.3 Addition d'autres nucléophiles

Avec ce large choix de conditions permettant d'insérer l'allylsilane, nous avons alors essayé d'introduire d'autres nucléophiles plus intéressants qu'une chaîne allyle en vue de la post-fonctionnalisation du substrat (Tableau 12).

L'insertion d'autres nucléophiles silylés tels que le vinyltriméthylsilane **159** et le triméthylsilylpropyne **160** s'est révélée impossible (Tableau 12, entrées 1-4). Il en a été de même pour le vinyltributylétain **161** connu pour être un bon nucléophile (Tableau 12, entrée 5). L'addition d'un organozincique **162** a également été infructueuse (Tableau 12, entrée 6), de même que pour les réactions qui auraient pu permettre d'insérer une fonction nitrile (Tableau 12, entrées 7-8). D'autre part, l'utilisation des trifluoroborates de potassium **164** et **165** en présence de BF₃.Et₂O a également échoué (Tableau 12, entrées 9-10). Finalement, seule l'addition de l'éther d'énol silylé **166** a permis d'obtenir le produit de substitution nucléophile avec un bon rendement de 68% et une diastéréosélectivité intéressante de 85/15 (Tableau 12, entrée 11).



Entrée	Acide de Lewis	Nucléophile	r.d. ^(a)	Rendement %
1	Sc(OTf) ₃		n.d.	-
2	Me ₃ SiOTf	159	n.d.	-
3	Sc(OTf) ₃		n.d.	-
4	Me ₃ SiOTf	160	n.d.	-
5	Sc(OTf) ₃		n.d.	-
6	Sc(OTf) ₃		n.d.	-
7	Sc(OTf) ₃		n.d.	-
8	Me ₃ SiOTf	TMSCN	n.d.	-
9	BF ₃ .Et ₂ O		n.d.	-
10	BF ₃ .Et ₂ O		n.d.	-
11	Sc(OTf) ₃		85/15	68

(a) déterminé par RMN 1H du brut réactionnel.

Tableau 12 : Résultats pour l'insertion d'autres nucléophiles.

Compte tenu des difficultés rencontrées pour insérer d'autres nucléophiles, avant d'investiguer plus en détails d'autres conditions réactionnelles, nous avons cherché à savoir quel diastéréomère avait été obtenu par cette méthode pour le composé di-allylé **158**.

III.4 Détermination de la configuration du composé 158

La détermination de la configuration du diastéréomère **158** par RMN NOE, n'ayant pas été possible, le produit de couplage a alors été dérivatisé afin d'obtenir un composé qui pourrait donner : soit un spectre RMN NOE exploitable, soit un cristal analysable par diffraction des rayons-X. Nous avons alors opté pour la synthèse d'un composé bicyclique conformationnellement plus contraint et potentiellement cristallin de type semicarbazone **169** (Schéma 48).²³⁶

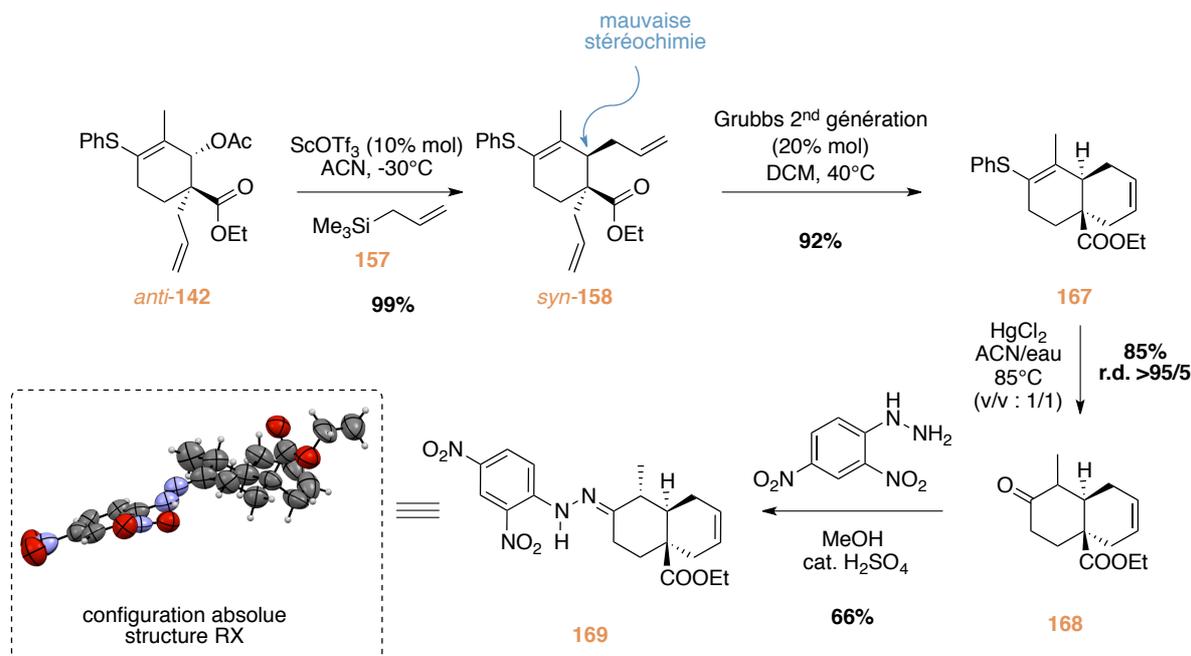


Schéma 48 : Détermination de la configuration de l'acétate allylique **158**.

Dans un premier temps les deux chaînes allyles ont été cyclisées *via* une réaction de métathèse à l'aide du catalyseur de Grubbs 2nd génération, pour conduire au bicyclic **167** avec un bon rendement de 92%. Ensuite, la fonction thioéther a été hydrolysée en présence de sel de mercure pour aboutir à la cétone α -méthylée **168** sous forme d'un seul diastéréoisomère. Finalement, la semicarbazone **169** a été synthétisée et cristallisée avec un rendement de 66%, ce qui nous a permis d'effectuer des analyses de RMN NOE et de diffraction des rayons-X. Les données recueillies nous ont permis de conclure que l'insertion de la chaîne allyle avaient eu lieu sur la face supérieure de sorte que le composé *syn-158* possède une stéréochimie opposée à celle souhaitée pour la synthèse de la (-)-gymnodimine A.

²³⁶ McQuillin, F. J.; Simpson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4726.

III.5 Inversion de la diastéréosélectivité lors de la substitution nucléophile

III.5.1 Essai avec le diastéréoisomère *syn*-142

Nous avons postulé que la réaction de substitution nucléophile passait par un mécanisme carbocationique. Par conséquent les deux diastéréoisomères de l'acétate allylique **142** conduiraient au même produit de couplage. Nous avons tenu à vérifier cette hypothèse puisqu'un mécanisme de type S_N2 n'est pas totalement à exclure (Schéma 49).

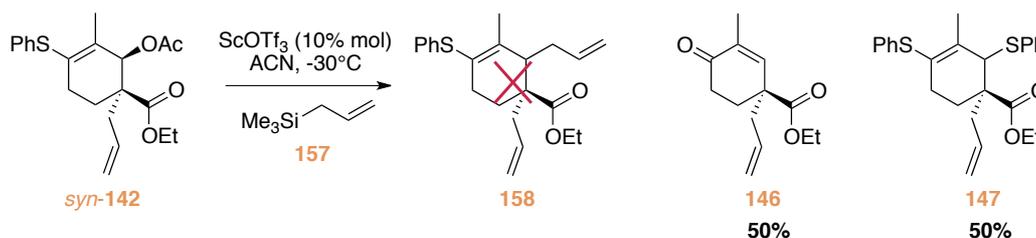


Schéma 49 : Réaction entre l'allyltriméthylsilane et l'acétate allylique *syn*-142.

En présence de triflate de scandium-(III) et de l'allylsilane **157**, aucune trace du produit d'allylation **158** n'a pu être détectée, mais uniquement les produits d'hydrolyse **146** et **147**. Il est probable que la formation du carbocation **144** n'ait pas lieu en présence de l'acide de Lewis et que les produits de dégradation soient formés après hydrolyse. Cette observation n'est pas totalement surprenante, d'un point de vue conformationnel (Figure 19).

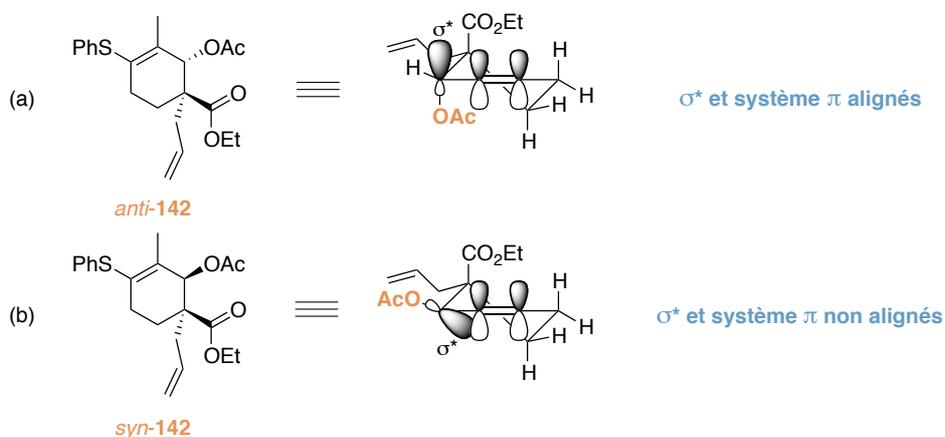


Figure 19 : Représentation des conformations possibles pour les acétates allyliques *anti*-142 et *syn*-142.

En se référant au cliché de diffraction des rayons-X de l'alcool *anti*-139 (Schéma 35) on remarque que l'alcool se trouve en position pseudo-axiale. Cette conformation serait très probablement extrapolable au dérivé acétate *anti*-142. Par conséquent, l'orbital σ^* de la liaison C-OAc de ce diastéréoisomère serait mieux alignée avec le système p de la double liaison du cyclohexène pour permettre la formation du carbocation **144** (Figure 19a). En revanche, pour l'autre substrat *syn*-142, l'acétate se placerait probablement en position pseudo-équatoriale (Figure 19b). Dans ce cas

l'orbital s^* de la liaison C-OAc ne serait pas alignée avec le système p. L'ionisation de l'acétate allylique *anti*-142 serait sans doute plus favorable que celle du composé *syn*-142.^{234c}

III.5.2 Essais en conditions thermiques

Récemment, Sarpong *et al.* ont mis en évidence la possibilité de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler lors de la formation du cycle C de la venenatine et de l'alstovenine.²³⁷ En effet, la diastéréosélectivité a pu être complètement inversée en passant des conditions acides aux conditions thermiques en présence d'un nucléophile relai. Ce dernier pouvant être le solvant de la réaction ou bien un nucléophile externe.

Inspiré par leurs travaux, nous avons postulé qu'en conditions thermiques, il pourrait être possible que le solvant de la réaction participe en tant que partenaire nucléophile lors de la substitution de l'acétate (Schéma 50).

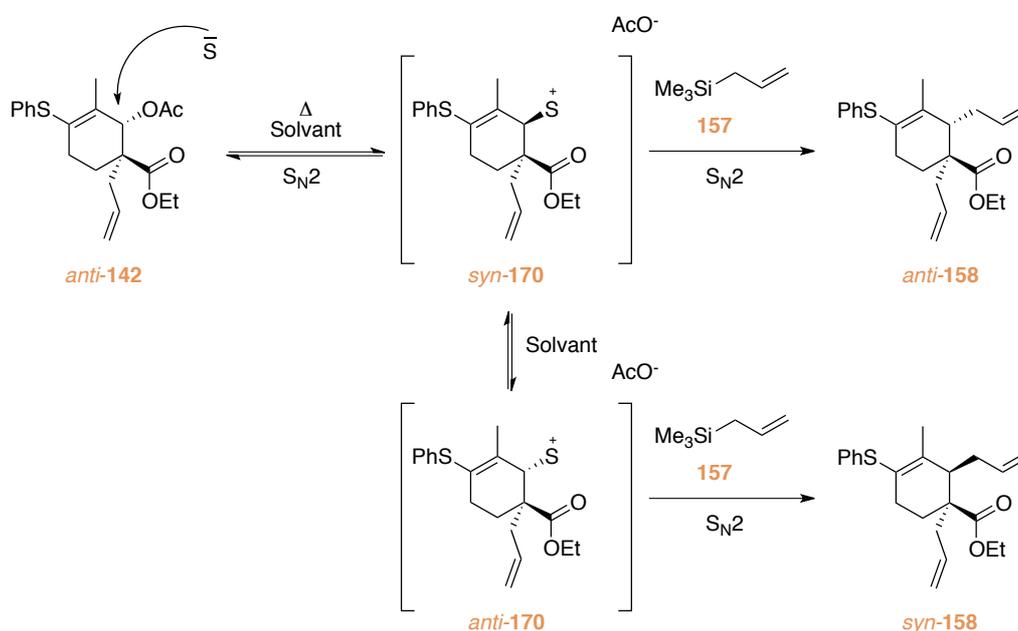


Schéma 50 : Hypothèse mécanistique pour la participation du solvant.

Selon cette hypothèse, une double inversion de configuration par deux mécanismes de type S_N2 , par le solvant et par l'allylsilane pourrait conduire à la formation du produit désiré *anti*-158. Néanmoins, la possibilité d'obtenir le produit *syn* n'est pas négligeable étant donné que l'intermédiaire *syn*-170 peut à son tour subir une réaction de substitution par une molécule de solvant pour conduire à l'espèce *anti*-170.

La réaction d'allylation en conditions thermiques a donc été réalisée dans l'acétonitrile et dans l'isopropanol afin d'évaluer la réactivité (Schéma 51).

²³⁷ Lebold, T. P.; Wood, J. L.; Deitch, J.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Sarpong, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 126.

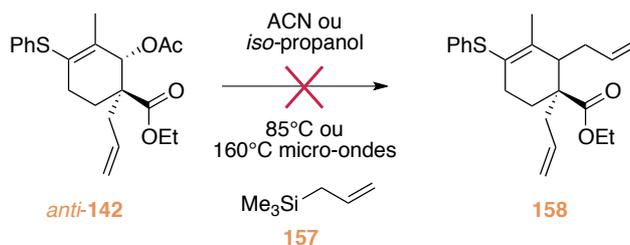


Schéma 51 : Essais de substitution nucléophile en conditions thermiques.

Par chauffage conventionnel à 85°C ou par chauffage aux micro-ondes à 160°C, dans aucun cas le produit de couplage **158** n'a été observé. Le produit de départ est majoritairement récupéré avec dans certains cas la présence de diène **145**. Il semblerait que le produit de départ *anti*-**142** ne soit pas très stable lorsqu'il est soumis à un chauffage prolongé. De plus, l'allylsilane ou le solvant ne sont peut-être pas suffisamment nucléophiles pour déplacer l'acétate en conditions thermiques.

L'inversion totale de la diastéréosélectivité de la réaction de substitution de l'acétate *anti*-**142** semble donc être une entreprise difficile. En effet, la totale sélectivité pour le diastéréoisomère *syn*-**158** en présence d'acide de Lewis et la non-réactivité en conditions thermiques nous ont incité à abandonner cette voie de synthèse au profit d'une autre stratégie.

IV Stratégie par addition nucléophile et réduction

IV.1 Stratégie de synthèse

Compte tenu des difficultés rencontrées pour insérer la chaîne latérale de la GYM A **1a** par substitution d'un groupement partant en position C7, une toute autre séquence réactionnelle d'addition nucléophile/réduction a été imaginée (Schéma 52).

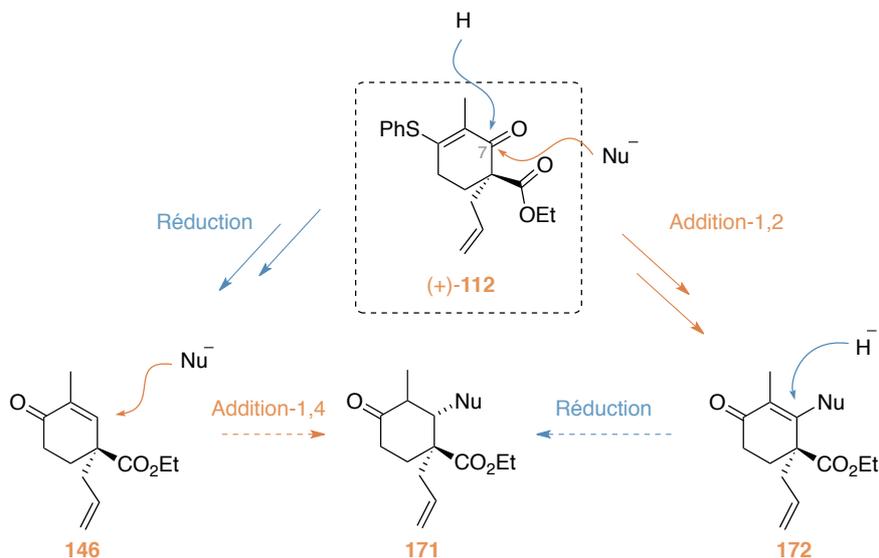


Schéma 52 : Nouvelle stratégie de synthèse par une séquence d'addition nucléophile/réduction.

A partir du dérivé (+)-**112** deux substituants doivent être insérés sur le carbonyle en position C7 : un hydrogène et une chaîne carbonée. Deux voies semblent alors envisageables : insérer dans un premier temps l'hydrure, puis effectuer une addition de Michael diastéréocontrôlée sur la cétone **146**, ou bien insérer en premier la chaîne carbonée par une addition nucléophile-1,2 puis réduire l'énone **172** diastéréosélectivement.

IV.2 Réduction diastéréocontrôlée d'énones

IV.2.1 Insertion du nucléophile par addition-1,2

Dans leur synthèse totale de la GYM A **1a**, Romo *et al.* ont installé en position C7 un alcyne, transformé par la suite en iodure de vinyl afin de réaliser la connexion des deux fragments. Dans notre cas, l'introduction d'un tel précurseur est impossible puisque nous prévoyons une étape de réduction par hydrogénation. Par conséquent, l'insertion d'un précurseur d'aldéhyde permettant une post-fonctionnalisation efficace a été envisagée.²³⁸ L'addition de l'anion lithié du 1,3-dithiane sur le cétoester (+)-**112** a alors été réalisée (Schéma 53). L'alcool **173** a alors été obtenu avec un très bon rendement de 95% et un r.d. de 80/20. Les deux diastéréoisomères ont ensuite été hydrolysés en milieu acide en présence d'acide *para*-toluènesulfonique pour conduire à l'énone **174** avec un rendement de 78%.

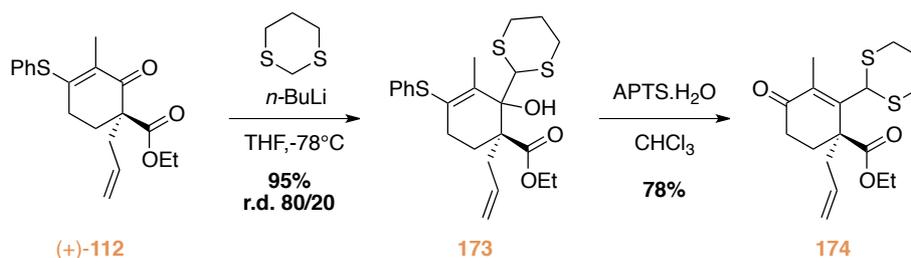


Schéma 53 : Insertion du 1,3-dithiane sur le β -cétoester (+)-**112**.

Il est important de noter que les réactions d'hydrogénation ont été réalisées sur des substrats modèles possédant la fonction allylique, mais que dans l'optique de la synthèse totale, cette insaturation sera au préalable fonctionnalisée si nécessaire.

IV.2.2 Hydrogénation diastéréosélective de l'énone **174**

Une façon de contrôler la diastéréosélectivité de la réduction de la double liaison de l'énone **174** serait d'effectuer une réaction d'hydrogénation en présence du catalyseur de Crabtree **93**. En effet, ce dernier est bien connu pour se chélater aux hétéroatomes tel que l'oxygène afin d'orienter la sélectivité des réactions d'hydrogénation.²³⁹ Nous avons postulé que la fonction ester de l'énone **174** pourrait diriger l'hydrogénation en se chélatant à l'iridium. La réduction de la double liaison devrait alors se produire par la face supérieure du substrat et par conséquent la fonction dithiane devrait se

²³⁸ Arthuis, M.; Beaud, R.; Gandon, V.; Roulland, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10510.

²³⁹ (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655. (b) Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 190.

retrouver sur la face opposée. L'hydrogénation de l'énone **174** dans le DCM en présence de 5% de catalyseur de Crabtree **93** a donc été testée (Schéma 54).

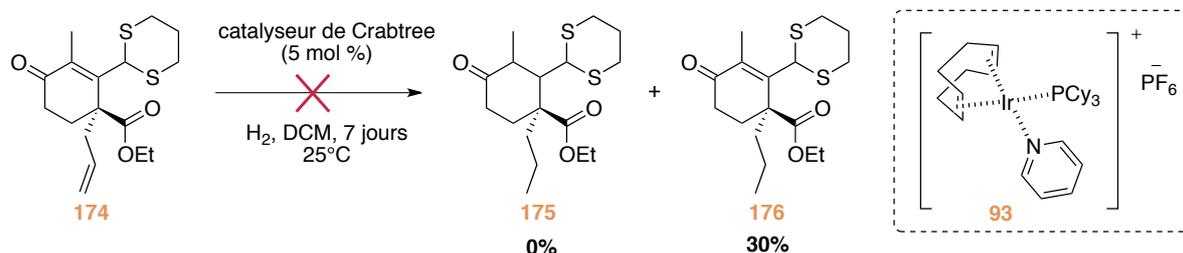


Schéma 54 : Essai de réduction avec le catalyseur de Crabtree.

Néanmoins, après 7 jours de réaction aucune trace du produit de réduction **175** n'a été détectée. Le produit de départ a majoritairement été récupéré ainsi que 30% du produit **176** avec uniquement la fonction allylique réduite. Nous avons supposé que la présence des atomes de soufre sur la fonction thioacétal empoisonnait le catalyseur,²⁴⁰ puisque l'allyle n'est même pas totalement réduit. Cette même réaction d'hydrogénation a été réalisée à l'aide de palladium sur charbon dans l'éthanol.²⁴¹ Dans ce cas, le produit de départ a été intégralement récupéré. Nous avons alors décidé de déprotéger la fonction thioacétal afin de vérifier l'incompatibilité de ce groupement protecteur avec la stratégie envisagée.

IV.2.3 Hydrogénation diastéréosélective de l'énone déprotégée **178**

La déprotection de la fonction thioacétal a été réalisée en condition douce en présence de sels de cuivre avec un excellent rendement de 91% (Schéma 55).²⁴²

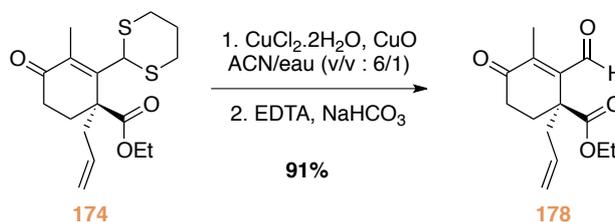


Schéma 55 : Déprotection de la fonction thioacétale du composé **174**.

La réduction de l'énone **178** a alors été mise en œuvre en utilisant le catalyseur de Crabtree **93** (Schéma 56).

²⁴⁰ (a) Zhang, X.-Q.; Li, Y.-Y.; Zhang, H.; Gao, J.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2049. (b) Reyes, P.; Fernández, J.; Pecchi, G.; Garcia Fierro, J. L. *J. Chem. Technol. Biot.* **1998**, *73*, 1.

²⁴¹ (a) Kodpinid, M.; Siwapinyoyos, T.; Thebtaranonth, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4862. (b) Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346.

²⁴² Nagase, H.; Watanabe, A.; Harada, M.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Yoza, K.; Fujii, H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 539.

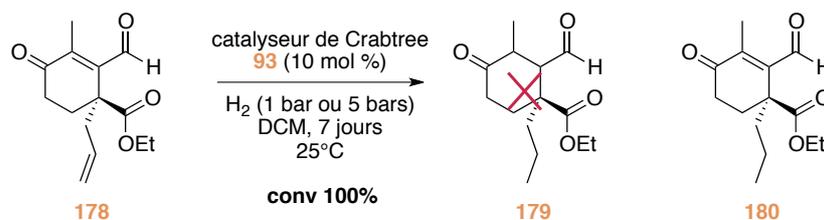


Schéma 56 : Essais de réduction de l'énone 178 avec le catalyseur de Crabtree 93.

En conduisant la réaction en présence d'hydrogène à pression atmosphérique, seule la fonction allylique a été réduite. L'augmentation de la pression d'hydrogène à 5 bars n'a malheureusement pas permis d'hydrogéner l'énone non plus. L'hypothèse selon laquelle la présence des atomes de soufre empoisonnait le catalyseur à l'iridium était vraisemblable puisqu'avec le composé **178** le catalyseur de Crabtree permet tout de même la réduction de la double liaison allylique.

D'autre part, le manque de réactivité de la part de la double liaison conjuguée pourrait être attribuée à la présence des deux groupements électro-attracteurs qui la rendent pauvre en électrons. Par conséquent, nous avons choisi de transformer la fonction aldéhyde pour contourner le problème. Dans un premier temps, nous avons décidé de la protéger.

IV.2.4 Hydrogénation diastéréosélective de l'acétal **181**

La protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal a été réalisée en présence d'acide *para*-toluènesulfonique et d'un large excès de 2-éthyl-2-méthyl-1,3-dioxolane, servant de solvant (Schéma 57).²⁴³

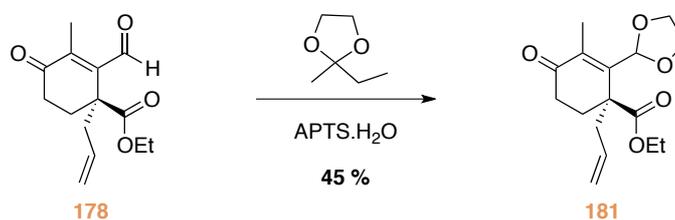


Schéma 57 : Protection de l'aldéhyde 178 sous forme de dioxolane.

L'acétal **181** correspondant a ainsi été obtenu avec un rendement de 45%. Ce dernier a alors été engagé dans la réaction d'hydrogénation à l'aide du catalyseur de Crabtree (Schéma 58).

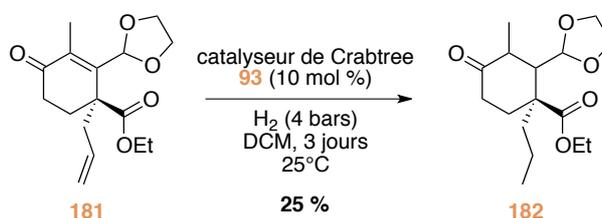


Schéma 58 : Hydrogénation de l'acétal 181 à l'aide du catalyseur de Crabtree 93.

²⁴³ Voyle, M.; Kyler, K. S.; Arseniyadis, S.; Watt, D. S.; Dunlap, N. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 470.

Lorsque l'hydrogénation a été menée à pression atmosphérique, seule la fonction allylique a été réduite. En revanche, sous une pression de 4 bars, les deux insaturations ont été hydrogénées avec un rendement modeste de 25% en produit désiré **182** sur une échelle de 0,1 mmol. Malheureusement, quand la même réaction a été conduite sur une plus grosse échelle, de l'ordre de la millimole, il s'est avéré impossible d'obtenir une conversion totale même après une semaine de réaction. D'autre part, le produit de départ **181** s'est progressivement dégradé dans ces conditions. Compte tenu de l'instabilité de l'acétal **181**, du faible rendement de la réaction d'hydrogénation et des problèmes rencontrés à plus grande échelle, l'utilisation de cette méthode nous a semblé inappropriée dans une optique de synthèse totale. Par conséquent, une autre transformation fonctionnelle de l'aldéhyde a été envisagée, pour espérer une meilleure réactivité lors de l'hydrogénation diastéréosélective de l'énone.

IV.2.5 Hydrogénation diastéréosélective de la lactone **184**

La réduction chimio-sélective de la fonction aldéhyde de l'énone **178** a alors été entreprise en présence de 0,35 équivalent de tétraborohydruure de sodium dans l'éthanol à -78°C (Schéma 59).

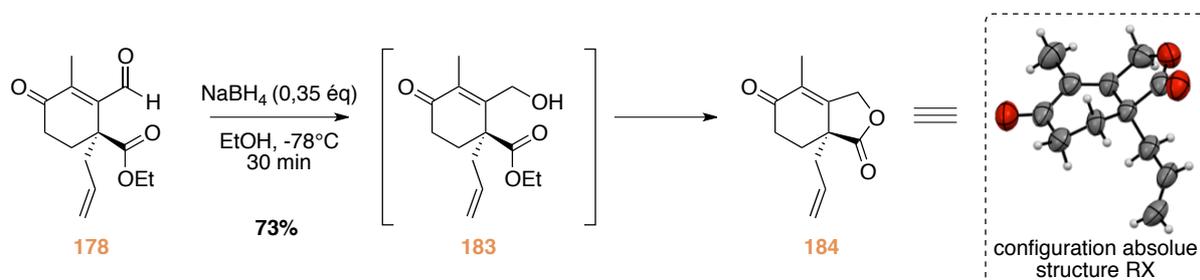
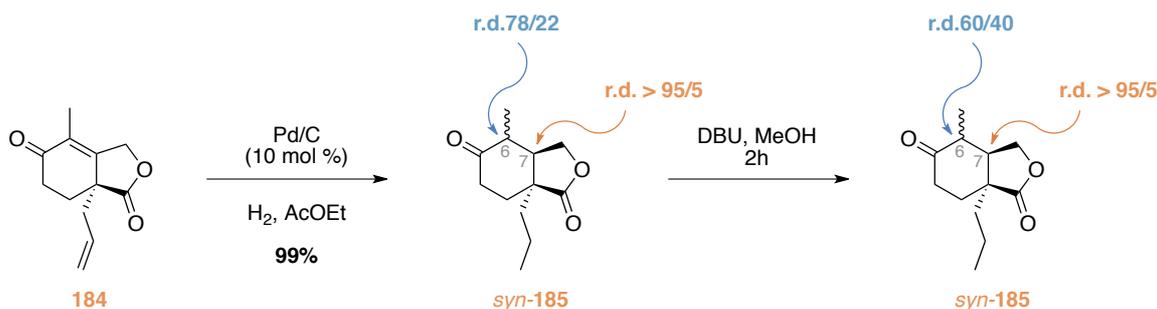


Schéma 59 : Réduction de l'aldéhyde **178** et lactonisation.

La fonction aldéhyde a alors été sélectivement réduite pour conduire à l'alcool **183** qui se cyclise partiellement dans le milieu réactionnel. Après purification sur silice, seule la lactone **184** a été isolée avec un rendement de 73%. En outre, nous avons obtenu un cliché de diffraction des rayons-X de ce composé cristallin. À l'état solide, il apparaît assez nettement que ce bicyclic est plan et que la chaîne allyle se place en position axiale sur la face inférieure de la lactone. La fonction ester n'est alors plus présente sur la face supérieure afin de guider le catalyseur de Crabtree en vue d'une hydrogénation diastéréosélective. Nous avons envisagé qu'il pourrait être possible de tirer profit de cette conformation pour hydrogéner l'énone préférentiellement par la face supérieure puisque l'autre face est encombrée par le groupement allylique.

Dans un essai préliminaire, l'énone **184** a été hydrogénée à l'aide de palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle (Schéma 60).²⁴⁴ Dans ces conditions les deux insaturations ont été réduites.

²⁴⁴ (a) Vettel, P. R.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5430. (b) Renoud-Grappin, M.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3902. (c) Yamashita, S.; Iso, K.; Kitajima, K.; Himuro, M.; Hiramata, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2408.

Schéma 60 : Hydrogénation de la lactone **184**.

La cétone **185** a alors été obtenue sous la forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères dans un rapport de 78/22. Selon le mécanisme d'hydrogénation décrit par Horiuti-Polanyi,²⁴⁵ les deux atomes d'hydrogène seraient additionnés sur la même face, addition *syn* (Schéma 61). Par conséquent on pourrait penser que la diastéréosélectivité observée résulte de la sélectivité faciale lors de l'addition de l'hydrogène.

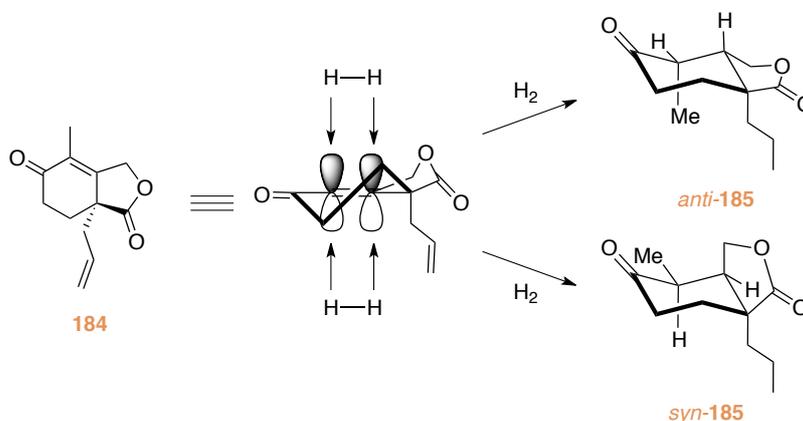


Schéma 61 : Hydrogénation selon le mécanisme d'Horiuti-Polanyi.

Cependant l'énone **185** possède un groupement méthyle épimérisable en position C6, par conséquent les deux diastéréoisomères obtenus pourraient provenir de cette épimérisation. Pour le savoir, nous avons soumis le produit **185** à l'action du DBU en milieu protique (Schéma 60). Une modification du rapport diastéréoisomérique des produits d'hydrogénation **185** a alors été observée pour atteindre un ratio de 60/40. La diastéréosélectivité de la réaction a donc été totale au niveau du carbone stéréogène en position C7.

L'analyse par RMN NOE du mélange d'épimères **185** nous indiquait que l'hydrogénation avait lieu sur la face inférieure. Pour nous en assurer, la lactone **185** a été dérivatisée afin de s'affranchir du centre stéréogène épimérisable. Les différents essais pour former l'éther d'énol silylé ayant donné un mélange de régioisomères, nous avons alors méthylé la position C6 en conditions thermodynamiques (Schéma 62).

²⁴⁵ Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 1164.

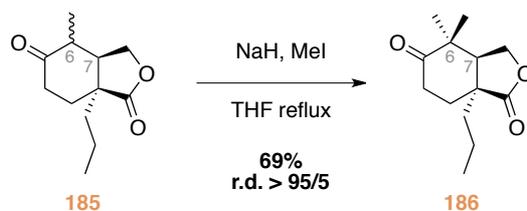


Schéma 62 : Méthylation du produit d'hydrogénation 185.

A l'aide d'hydruure de sodium au reflux du THF, en présence de iodure de méthyle, le carbone en position C6 a été méthylé sélectivement afin d'obtenir le produit gem-diméthyle **186** sous forme d'un seul diastéréoisomère. L'analyse par RMN NOE de ce dernier a mis en évidence que l'hydrogénation de l'énone avait lieu par la face inférieure, conduisant à la mauvaise stéréochimie sur le carbone C7.

Les conditions réactionnelles ont alors été changées pour tenter d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction d'hydrogénation (Tableau 13).

Entrée	Catalyseur	solvant	additif	r.d. ^(a) <i>syn/anti</i>
1	Pd/C	AcOEt	-	> 95/5
2	Pd/C	THF	-	> 95/5
3	Pd/C	DCM	-	n.d. ^(b)
4	Pd/C	EtOH	-	> 95/5
5	Pd/BaSO ₄	EtOH	-	> 95/5
6	Pd/C	EtOH	DBU	> 95/5
7	Pd/C	EtOH	HClO ₄	> 95/5

(a) déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. (b) seule la fonction allylique a été hydrogénée.

Tableau 13 : Résultats pour les différentes conditions d'hydrogénation de la lactone 184.

Dans un premier temps, la nature du solvant a été modifiée, malheureusement quelque soit le solvant utilisé (éthanol, dichlorométhane, tétrahydrofurane) à la place de l'acétate d'éthyle, la diastéréosélectivité a été identique (Tableau 13, entrées 1-4). Notons tout de même que dans le dichlorométhane seule la fonction allylique a été hydrogénée (Tableau 13, entrée 3). La modification de la nature de la phase supportée du palladium n'a pas permis non plus d'inverser la diastéréosélectivité du processus (Tableau 13, entrée 5).²⁴⁶ La réaction d'hydrogénation a alors été réalisée en conditions acides (HClO₄)²⁴⁷ et basiques (DBU).²⁴⁸ En effet dans le cas où la formation d'un état semi-hydrogéné serait l'étape cinétiquement déterminante, l'épimérisation du groupement

²⁴⁶ (a) Cohen, N.; Banner, B. L.; Blount, J. F.; Tsai, M.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3229. (b) Jiang, X.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4893.

²⁴⁷ McKenzie, T. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 629.

²⁴⁸ Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4039.

méthyle en position équatorial pourrait s'avérer favorable.²⁴⁹ Malheureusement, même dans ces conditions, la diastéréosélectivité de la réduction est restée inchangée (Tableau 13, entrées 6-7). Il semblerait donc que l'étape cinétiquement déterminante lors de l'hydrogénation soit l'adsorption de l'oléfine à la surface du métal.

Malgré la présence de la chaîne allyle sur la face inférieure, le métal s'additionne sur cette même face. En regardant la conformation des intermédiaires réactionnels envisageables après adsorption sur le métal, cette sélectivité peut être rationalisée. En effet, il est possible de décrire deux conformations A et B (Figure 20).

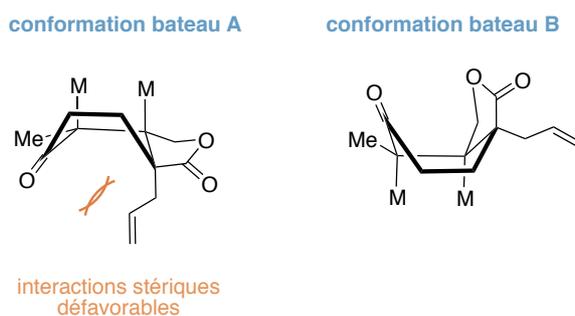


Figure 20 : Conformations possibles pour l'hydrogénation de la lactone 184.

Lorsque le complexe s avec le métal est formé sur la face supérieure (conformation bateau A), le groupement allylique se retrouverait en position axiale, en revanche, dans la conformation bateau B ce dernier se placerait en position équatoriale. Cette conformation minimisant les interactions stériques serait probablement plus favorable, expliquant ainsi la diastéréosélectivité observée.

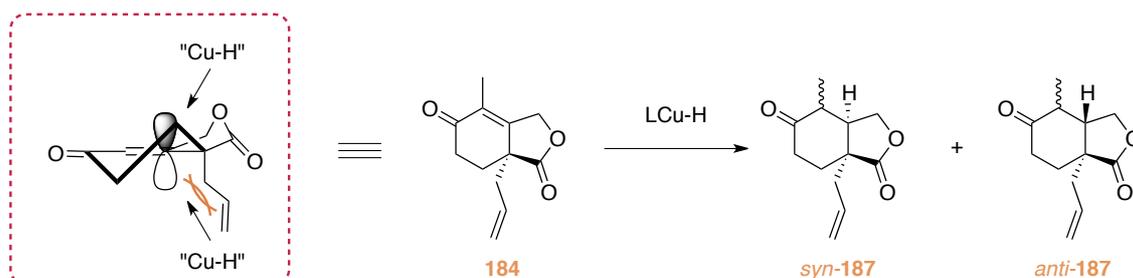
Nous avons alors abandonné l'idée d'effectuer la réduction de l'énone par une réaction d'hydrogénation au profit d'autres méthodes qui pourraient inverser la diastéréosélectivité.

IV.2.6 Réduction de la lactone 184 par les hydrures de cuivre

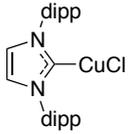
A l'image de l'addition-1,4 d'organocuprates sur des énones, il est également possible d'utiliser ce type de réactif pour l'addition d'hydrures afin d'effectuer une réaction de réduction.²⁵⁰ Au travers de cette approche, nous pourrions être capable de surmonter les problèmes de sélectivité rencontrés lors des réactions d'hydrogénation. En effet, en utilisant des hydrures de cuivre suffisamment encombrés, l'attaque de ces derniers devrait être guidée par des facteurs stériques et se produire sur la face supérieure de l'énone **184** (Schéma 63). De plus, cette technique offre l'avantage de ne pas réduire la fonction allylique.

²⁴⁹ (a) Siegel, S.; Dunkel, M. In *Advances in Catalysis*; Adalbert, F., Ed.; Academic Press: **1957**; Vol. 9, p 15. (b) Siegel, S. In *Advances in Catalysis*; D.D. Eley, H. P., Paul, B. W., Eds.; Academic Press: **1966**; Vol. 16, p 123.

²⁵⁰ (a) Lipshutz, B. H. In *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH: **2002**, p 167. (b) Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.

Schéma 63 : Réduction de la lactone **184** par des hydrures de cuivre.

Nous avons alors testé différentes sources d'hydruure de cuivre qui pourraient nous permettre de réduire diastéréosélectivement la lactone **184** (Tableau 14).

Entrée	Conditions	rendement	r.d. <i>syn/anti</i>
1	$[(PPh_3)Cu-H]_6$ Toluène, 25°C	-	n.d.
2	<i>n</i> -BuLi, CuCN, DIBAL HMPA, THF, -50°C → -20°C	52%	> 95/5 ^(a)
3 ^(b)	 NaO <i>t</i> -Bu, Ph ₂ SiH ₂ Toluène, <i>t</i> -BuOH, 25°C	-	n.d.

(a) déterminé par RMN ¹H sur le composé **185** après hydrogénation de l'allyle en présence de Pd/C dans le DCM. (b) NHC-CuCl préparé selon le protocole de Buchwald (référence ²⁵¹)

Tableau 14 : Résultats pour la réduction de la lactone **184** par les hydrures de cuivre.

L'un des hydrures de cuivre le plus décrit dans la littérature est le réactif de Stryker. Ce dernier est commercial et permet de réduire les énones sélectivement dans des conditions très douces.²⁵² Malheureusement, aucune trace de la formation du produit de réduction **187** n'a été observée à l'aide ce réactif (Tableau 14, entrée 1). Nous avons ensuite opté pour l'utilisation d'un hydruure de cuivre alkylé.²⁵³ En présence de ce dernier la cétone *syn*-**187** a été obtenue avec un rendement de 52%, mais malheureusement la diastéréosélectivité de la réaction a été totale en faveur du composé *syn* issu de

²⁵¹ Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417. NHC préparé selon le protocole d'Arduengo : Arduengo III, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.

²⁵² (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291. (b) Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677. (c) Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237. (d) Park, K.; Scott, W. J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6313.

²⁵³ (a) Daniewski, A. R.; Uskokovifá, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5599. (b) Loughlin, W. A.; Haynes, R. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 807. (c) Daniewski, A. R.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *66*, 626. (d) Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 944.

l'attaque de l'hydrure par la face inférieure. En dernier recours, nous avons utilisé un hydrure de cuivre plus encombré, formé à partir d'un carbène N-hétérocyclique.²⁵¹ Malheureusement dans ces conditions, le produit de réduction de l'énone n'a pas été obtenu.

De façon très surprenante, l'utilisation des hydrures de cuivre ne nous a pas permis d'accéder au diastéréoisomère désiré *anti*-**187**. Il semblerait que l'attaque de l'hydrure ne soit pas guidée par des facteurs stériques. Pour rationaliser la diastéréosélectivité obtenue il faut nous intéresser au mécanisme de la réaction (Schéma 64). Il n'existe que peu de détails sur le mécanisme de ces réactions de réduction par les hydrures de cuivre. On peut néanmoins suggérer que le mécanisme s'apparente à celui de l'addition conjuguée d'un organocuprate.²⁵⁴

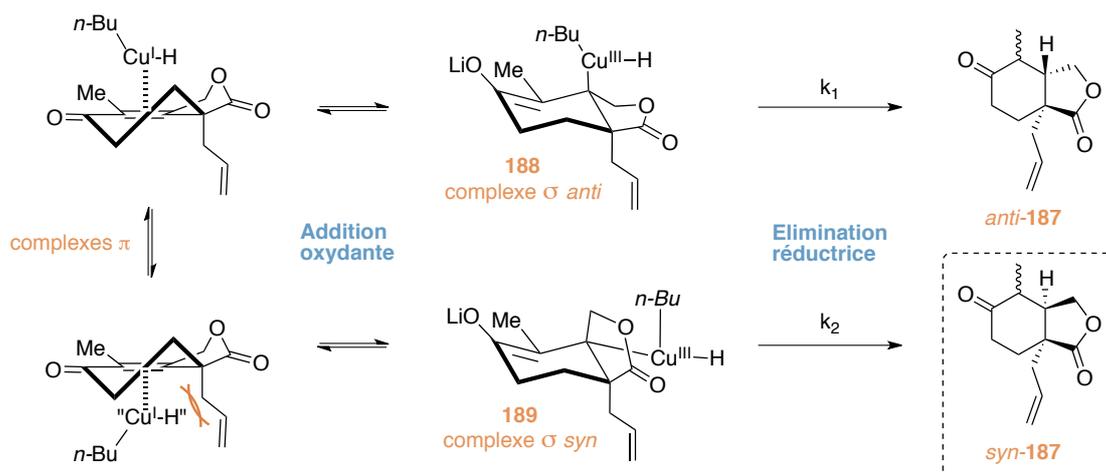


Schéma 64 : Mécanisme proposé de la réduction par les hydrures de cuivre.

Tout d'abord, l'hydrure de cuivre(I) et l'oléfine **184** formeraient un complexe π. Après addition oxydante du cuivre deux complexes σ **188** et **189** de cuivre(III) seraient alors envisageables. Par la suite, l'étape d'élimination réductrice conduirait aux produits de réduction *syn*-**187** et *anti*-**187**.

Deux considérations mécanistiques importantes sont alors à prendre en compte, l'étape d'addition oxydante serait réversible, et l'étape cinétiquement déterminante du processus serait l'élimination réductrice. Le processus serait en définitive sous contrôle thermodynamique.

Par conséquent, bien que l'attaque du cuivre sur la face supérieure soit probablement plus favorable, l'issue de la réaction serait guidée par la cinétique de l'élimination réductrice $k_2 > k_1$. Le complexe σ de cuivre(III) *syn*-**189** semblerait alors plus favorable pour réaliser cette étape du processus aboutissant alors exclusivement au produit de réduction *syn*-**187**. Beaucoup d'incertitudes existent quant à la nature des états de transition (attaque axiale *vs.* attaque équatoriale), aucun consensus au sein de la communauté scientifique n'a été trouvé.²⁵⁵ L'issue de la réaction semble dépendante de la nature du substrat.

²⁵⁴ Mori, S.; Nakamura, E. In *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2002, p 315.

²⁵⁵ Mori, S.; Nakamura, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1534.

IV.2.7 Réduction de la lactone **184** par transfert électronique

Pour finir nous avons essayé de réduire la lactone **184** par transfert électronique pour voir si cette approche pouvait inverser l'issue de la réaction. Dans certains cas les résultats sont totalement différents par rapport aux méthodes précédemment évaluées.^{244b-c, 253d} En l'occurrence, la réduction de l'énone a été réalisée dans les conditions de Birch (Schéma 65).²⁵⁶

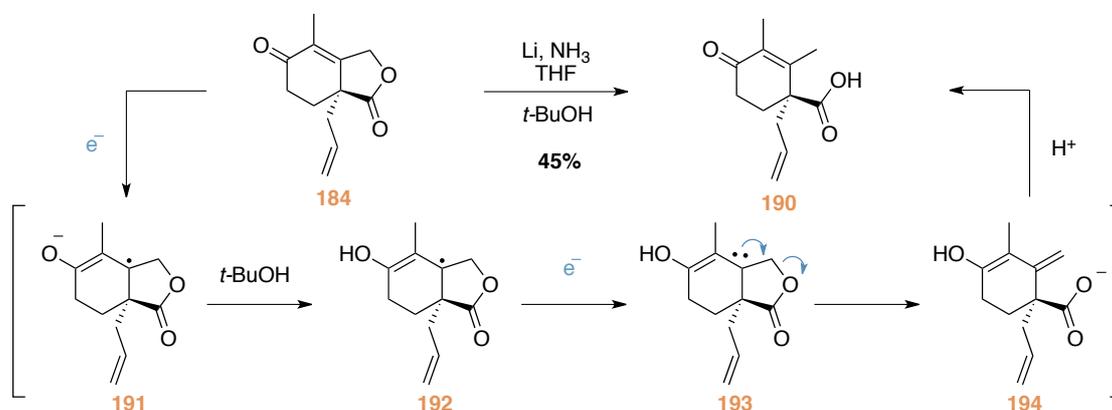


Schéma 65 : Réduction de la lactone **184** dans les conditions de Birch.

A l'aide de lithium dans un mélange ammoniac/THF en présence de *tert*-butanol comme agent de protonation, le produit formé n'a pas été la cétone **187**, mais l'acide **190** issu de la fragmentation de la lactone. En effet, après formation du radical anion **191**, un deuxième transfert d'électron permet d'accéder à l'énolate conjugué **193**. Ce dernier peut alors évoluer pour former le carboxylate **194** de pKa plus faible. Après traitement acide du milieu réactionnel, l'acide **190** a été isolé avec un rendement de 45%.

Nous avons opté pour une seconde méthode de réduction à l'aide d'iodure de samarium.²⁵⁷ Malheureusement, aucune trace du produit de réduction n'a pu être détectée.

Devant l'incapacité à réduire diastéréosélectivement et avec la stéréochimie désirée l'insaturation de l'énone malgré toutes les stratégies, nous nous sommes tournés vers une autre approche qui s'appuie sur la modification de la fonction cétone de la lactone **184**.

IV.2.8 Réduction de la lactone **184** par transposition réductive-1,3

Une méthodologie très intéressante qui pourrait nous permettre d'installer la stéréochimie souhaitée sur le carbone en position C7 serait la transposition réductive-1,3 d'un dérivé diazène.²⁵⁸ En effet, dans les années 1970, Hutchins et Kabalka ont décrit la réduction de tosylhydrazones de cétones α,β -insaturées **195**, suivie de la migration de la double liaison par un réarrangement

²⁵⁶ (a) Bielska, A. A.; Ory, D. S.; Covey, D. F. *Steroids* **2011**, *76*, 986. (b) Nakazaki, K.; Hayashi, K.; Hosoe, S.; Tashiro, T.; Kuse, M.; Takikawa, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9029. (c) Dumas, F.; Thominaux, C.; Miet, C.; d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Nour, M.; Cavé, C.; Morgant, G.; Tran Huu-Dau, M.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9649.

²⁵⁷ Watanabe, H.; Takano, M.; Umino, A.; Ito, T.; Ishikawa, H.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 359.

²⁵⁸ (a) Ripoll, J.-L.; Vallée, Y. *Synthesis* **1993**, *1993*, 659.

sigmatropique-[1,5] (Schéma 66).²⁵⁹ Il est très important de noter que ce réarrangement est stéréospécifique. Par conséquent, si la réduction de l'hydrazone est stéréosélective, le transfert de l'atome d'hydrogène le sera également.²⁶⁰

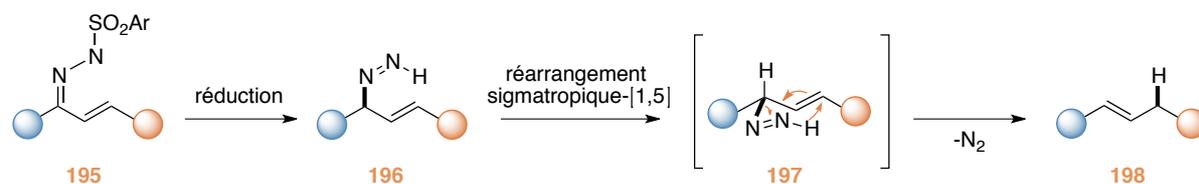


Schéma 66 : Mécanisme de la réaction de transposition réductive-1,3.

A partir de la lactone **184**, l'hydrazone correspondante **199** a été synthétisée afin d'effectuer la réaction de transposition réductive (Schéma 67). La tosylhydrazone **199** a été quantitativement obtenue par réaction acido-catalysée avec la *para*-toluènesulfonyl hydrazine dans l'éthanol. La réduction de cette dernière a ensuite été possible grâce aux conditions de McIntosh, à l'aide de cathécolborane en présence de deux poids de silice dans le chloroforme à -40°C suivie de l'ajout d'acétate de sodium au reflux du chloroforme.^{260d} Le réarrangement sigmatropique-[1,5] du diazène correspondant a alors été réalisé pour conduire à l'alcène **200**.

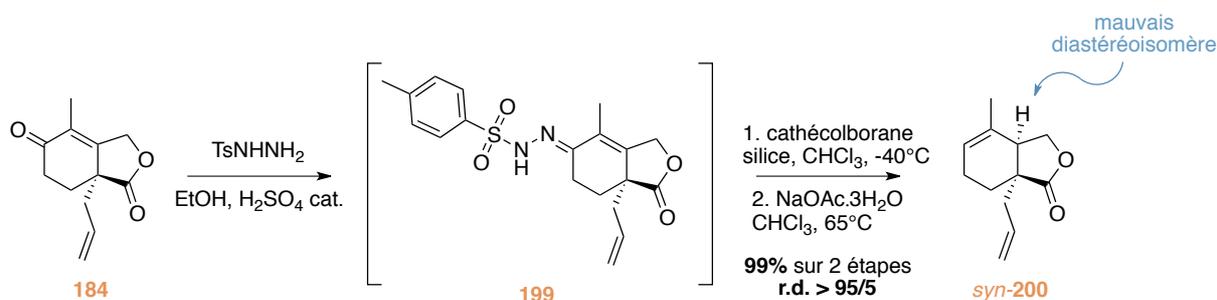


Schéma 67 : Transposition-1,3 réductive à partir de la lactone **184**.

Malheureusement, l'alcène obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère *syn*-**200** possède la mauvaise stéréochimie au niveau du carbone en position C7 comme l'ont démontré les analyses de RMN NOE. Cette constatation signifie que la réduction de l'hydrazone **199** s'effectue exclusivement par une attaque de l'hydrure sur la face supérieure.

Ceci a été vérifié par la réduction de la fonction cétone de la lactone **184** qui a conduit exclusivement à l'alcool *anti*-**201** en présence de tétraborohydruure de tétrabutylammonium avec un

²⁵⁹ (a) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662. (b) Hutchins, R. O.; Kacher, M.; Rua, L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 923. (c) Kabalka, G. W.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1834. (d) Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2299. (e) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.

²⁶⁰ (a) Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5337. (b) Chai, Y.; Vicic, D. A.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1039. (c) Movassaghi, M.; Piizzi, G.; Siegel, D. S.; Piersanti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859. (d) Qi, W.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 357. (e) Yajima, A.; Toda, K.; Okada, K.; Yamane, H.; Yamamoto, M.; Hasegawa, M.; Katsuta, R.; Nukada, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3212.

excellent rendement de 92% (Schéma 68). L'analyse par diffraction des rayons-X de ce solide cristallin a permis de confirmer la stéréochimie de l'alcool *anti*-201.

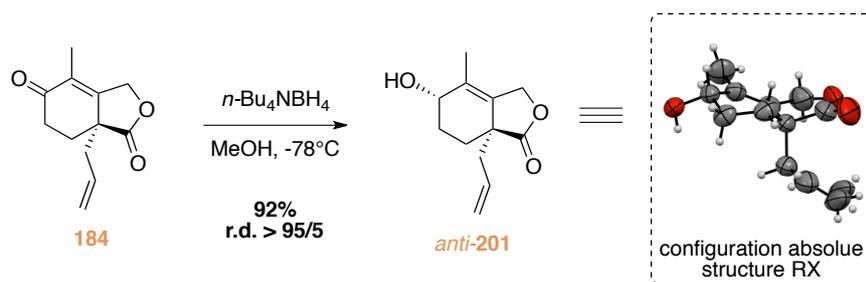


Schéma 68 : Réduction diastéréosélective de fonction cétone de la lactone 184.

Nous avons alors envisagé d'utiliser une réaction de Mitsunobu qui permettrait de former l'hydrazine *syn*-202 après inversion de configuration (Schéma 69).²⁶¹

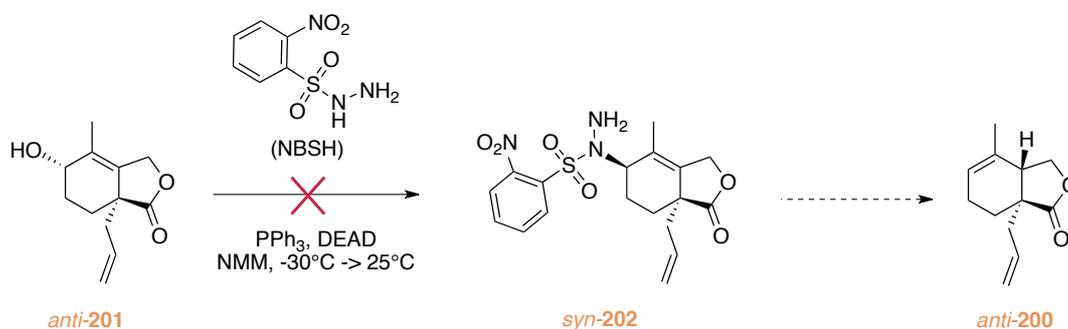


Schéma 69 : Réaction de Mitsunobu à partir de l'alcool *anti*-201.

Malheureusement, la réaction de Mitsunobu sur cet alcool *anti*-201 n'a pas été possible. Le produit de départ a été intégralement récupéré dans les conditions testées. La faible stabilité thermique du NBSH nécessitant de mener la réaction de Mitsunobu à basse température, cette étape peut s'avérer difficile dans le cas d'alcools encombrés.

L'astucieuse alternative proposée par Movassaghi, employant la *N*-isopropylidene-*N'*-2-nitrobenzenesulfonyl hydrazine (IPNBSH), stable à plus haute température a été envisagée.²⁶² Bien que plus stable, ce réactif est aussi plus sensible à l'encombrement stérique. Même dans ces nouvelles conditions, nous n'avons pas été en mesure de former l'hydrazine *syn*-202. Cette stratégie a par conséquent été abandonnée face à ces problèmes de réactivité.

IV.2.9 Conclusion sur les réductions diastéréocontrôlées

En dépit des nombreuses stratégies mises en places pour contrôler la stéréochimie sur le carbone en position C7 par réduction diastéréosélective, toutes les méthodes se sont soldées par un

²⁶¹ (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492. (b) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4841. (c) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8572.

²⁶² Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838.

échec. En effet, soit le substrat a été inerte vis à vis des conditions testées, soit le produit de réduction a été obtenu avec une totale diastéréosélectivité en faveur du mauvais stéréoisomère.

Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes tournés vers une approche alternative ou le précurseur de la chaîne latérale serait directement inséré de façon diastéréosélective.

IV.3 Par addition-1,4 diastéréocontrôlée sur une énone

IV.3.1 Synthèse de l'énone 146

L'énone **146** est facilement préparable à partir de l'alcool *anti*-**139**, par une séquence d'élimination de l'alcool suivie de l'hydrolyse du thioéther d'énol (Schéma 70).^{263, 233}

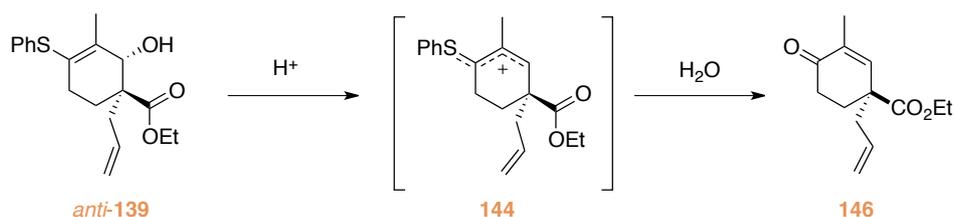


Schéma 70 : Hydrolyse de l'alcool *anti*-**139**.

Entrée	Conditions	Conversion % ^(a)	Rendement %
1	HCl _{aq} (2N), Et ₂ O	58	38 ^{(a), (b)}
2	CH ₃ Cl, APTS.H ₂ O	100	58 ^{(a), (c)}
3	HgCl ₂ ACN/eau (v/v : 3/1)	100	85% ^(d)

(a) déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. (b) présence de 20% de diène **145** et 42% de produit de départ. (c) présence de 42% du produit d'addition du thiophénol **147**. (d) rendement isolé.

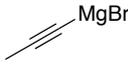
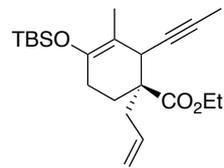
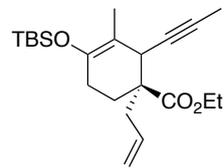
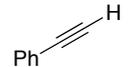
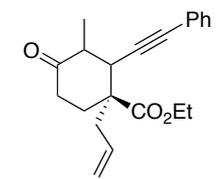
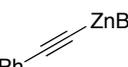
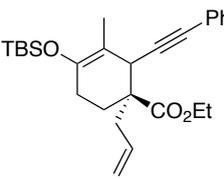
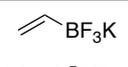
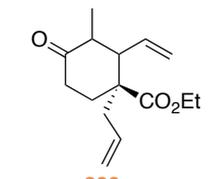
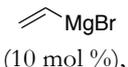
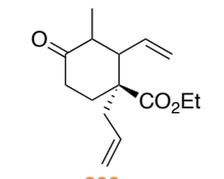
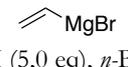
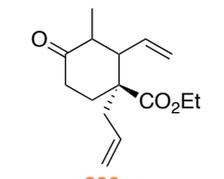
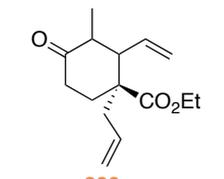
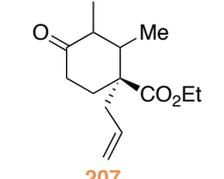
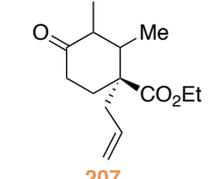
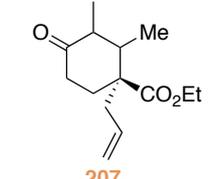
Tableau 15 : Résultats pour l'hydrolyse de l'alcool *anti*-**139**.

Lorsque l'alcool *anti*-**139** a été hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique, une faible conversion a été observée. De plus, l'énone **146** a été formée en compétition avec le diène **145** (Tableau 15, entrée 1). D'autre part, quand l'acide *para*-toluènesulfonique a été utilisé, bien que la conversion ait été totale, seulement 58% de produit désiré a été obtenu. L'autre produit **147** étant issu de l'addition du thiophényl libéré dans le milieu réactionnel sur l'intermédiaire **144**. En utilisant le chlorure mercurique le produit d'hydrolyse **146** a alors été exclusivement formé avec un bon rendement de 85%.

²⁶³ (a) Petrova, K. V.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 293. (b) Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109. (c) Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Macaev, F. Z.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9178.

IV.3.2 Additions conjuguées

Avec l'accepteur de Michael **146** en main des additions conjuguées de nucléophiles ont été testées, en utilisant les techniques décrites dans la littérature (Tableau 16).

Entrée	Conditions	Produit	Rendement
1	 MgBr CuBr.SMe ₂ (14% mol) TBSCl	 203	-
2	 n-BuLi, AlMe ₃ (3,0 éq) TBSOTf (3,0 éq)	 203	-
3	 n-BuLi, Me ₂ AlCl (2,3 éq) Ni(acac) ₂ (22% mol) DIBAL-H (20% mol)	 204	-
4	 TBSOTf (1,25 éq)	 205	-
5	 Rh[(COD)dppb]PF ₆ (10% mol) ACN/eau	 206	-
6	 CuI (10 mol %), LiCl	 206	-
7	 CuI (5,0 éq), n-Bu ₃ P	 206	-
8	MeLi CuI (1,0 éq)	 206	-
9	MeLi CuCN (1,0 éq)	 207	-
10	MeLi CuI (1,0 éq), TMSCl	 207	96 ^{0/0(a)}
11	MeLi CuI (1,0 éq), TBSCl	 207	-

(a) isolé sous la forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères.

Tableau 16 : Résultats pour l'addition conjuguée sur l'énone 146.

Dans un premier temps nous avons tenté d'ajouter des nucléophiles possédant une triple liaison afin de pouvoir envisager une post-fonctionnalisation en iodure de vinyl à l'image de la stratégie de Romo.¹⁰⁴ Cependant l'utilisation de cuprates,²⁶⁴ d'aluminates²⁶⁵ ou d'organozinciques²⁶⁶ s'est révélée infructueuse (Tableau 16, entrées 1-4). Nous avons ensuite essayé d'ajouter des nucléophiles comportant un carbone sp^2 tels que des dérivés vinyliques permettant également des transformations fonctionnelles intéressantes en vue de la poursuite de la synthèse totale. Cependant l'addition du vinyltrifluoroborate de potassium catalysée par le rhodium a également connue une issue défavorable (Tableau 16, entrée 5).²⁶⁷

Nous sommes alors revenu aux additions d'organocuprates en présence d'une quantité catalytique de cuivre et de chlorure de lithium (Tableau 16, entrée 6)²⁶⁸ ou bien en utilisant un excès de nucléophile et de tributylphosphine (Tableau 16, entrée 7)²⁶⁹. Dans les deux cas, aucune conversion du produit de départ n'a été constatée.

Conscient de l'encombrement stérique autour de la position γ de l'accepteur de Michael à cause du carbone quaternaire, nous avons alors testé d'autres conditions pour l'addition d'organocuprates en utilisant le méthyllithium afin de générer une espèce nucléophile de petite taille. En présence d'iodure de cuivre-(I) stœchiométrique, aucune conversion n'a été observée (Tableau 16, entrées 8). La formation d'un organocuprate d'ordre supérieur à l'aide de cyanure de cuivre-(I) n'a pas non plus abouti au produit désiré (Tableau 16, entrée 9).^{121,270} Cependant l'ajout de TMSCl²⁷¹ dans le milieu réactionnel en présence du réactif de Gilman a permis d'obtenir le produit d'addition conjuguée **207** avec un excellent rendement de 96% (Tableau 16, entrée 10). Le produit isolé n'est pas l'éther d'énol silylé mais le produit hydrolysé **207** dans un mélange de quatre diastéréoisomères inséparables. La même réaction réalisée en présence de TBSCl n'a par contre pas donné le produit d'addition conjuguée (Tableau 16, entrée 11). Ce résultat souligne l'importance du rôle du chlorure de triméthylsilyle. En effet, il a été démontré que cet additif était compatible avec les organocuprates à basse température, et qu'il accélérerait considérablement la réaction d'addition.²⁷¹

²⁶⁴ (a) Toyota, M.; Asano, T.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3929. (b) Giomi, D.; Piacenti, M.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4649. (c) Toyota, M.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4565. (d) Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; Groot, A. d. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10073.

²⁶⁵ (a) Schubert, M.; Metz, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2954. (b) Schwartz, J.; Carr, D. B.; Hansen, R. T.; Dayrit, F. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3053.

²⁶⁶ Kim, S.; Joo, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7627.

²⁶⁷ Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3552.

²⁶⁸ (a) Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8273. (b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5869.

²⁶⁹ (a) Sakaki, S.; Musashi, Y. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1914. (b) Kawabata, T.; Grieco, P. A.; Sham, H. L.; Kim, H.; Jaw, J. Y.; Tu, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3346. (c) Suzuki, M.; Suzuki, T.; Kawagishi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1247.

²⁷⁰ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938. (b) Kress, M. H.; Kaller, B. F.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8047.

²⁷¹ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. (c) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. (d) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4025.

Nous avons alors cherché à déterminer quel était le rapport diastéréoisomérique ainsi que la nature du produit majoritaire **207**. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de trouver des conditions qui permettaient de s'affranchir du centre stéréogène en position α de la cétone, afin de déterminer plus aisément le r.d. de l'addition de Michael. En effet, la méthylation régiosélective de la cétone **207** ainsi que la transformation en éther d'énol silylé ont conduit à l'obtention de mélanges complexes de régioisomères.

Face à ces problèmes nous avons envisagé d'introduire un autre nucléophile qui pourrait nous permettre d'effectuer des transformations fonctionnelles après l'addition-1,4 afin de pouvoir déterminer quel était le diastéréomère obtenu. En l'occurrence, l'insertion d'un vinyl a été examinée (Schéma 71).

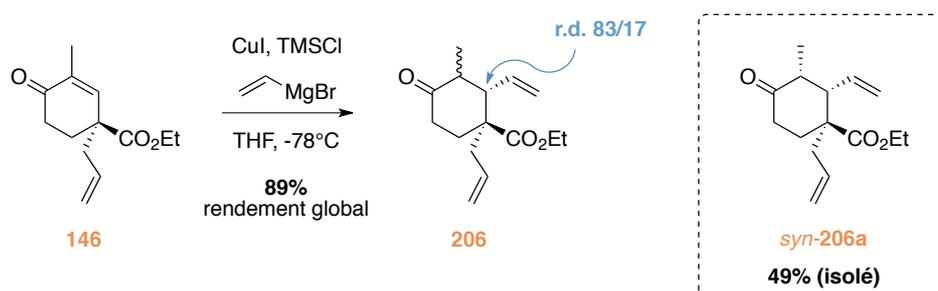


Schéma 71 : Addition de Michael du bromure de vinyl magnésium sur l'énone 146.

En utilisant les conditions optimisées précédemment pour l'addition du méthyl lithium, la cétone **206** a été facilement obtenue avec un rendement de 89%, sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères. Cependant, nous avons eu la chance d'isoler avec 49% de rendement le diastéréoisomère majoritaire *syn-206a*. A partir de ce dernier nous avons été en mesure, par analyse de RMN NOE, de déterminer la configuration des deux centres stéréogènes créés lors de l'addition conjuguée (Figure 21).

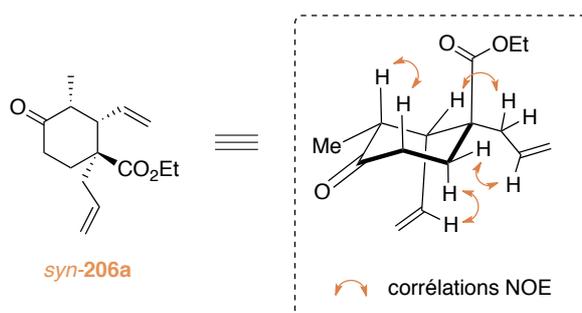
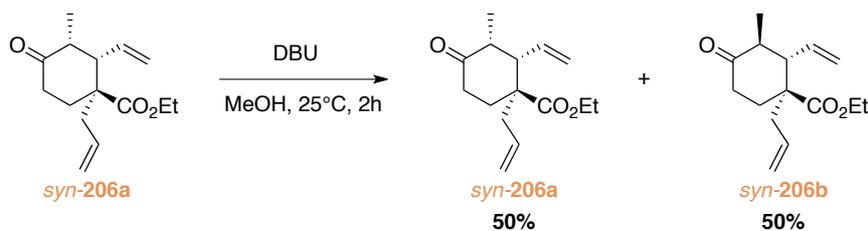


Figure 21 : Corrélations NOE pour le diastéréoisomère *syn-206a*.

Pour déterminer la diastéréosélectivité de l'addition conjuguée, le méthyle en position α de la cétone *syn-206a* a été épimérisé à l'aide de DBU dans le méthanol (Schéma 72).

Schéma 72 : Epimérisation du méthyle de la cétone *syn*-206a.

En comparant les spectres RMN ^1H du mélange des diastéréoisomères *syn*-206a/*syn*-206b 50/50 ainsi obtenu avec celui du brut réactionnel après l'addition de Michael, nous avons pu définir que le r.d. de l'addition était de 83/17 en faveur du diastéréoisomère souhaité.

IV.3.3 Mécanisme proposé pour l'addition conjuguée

Bien que la réaction d'addition conjuguée d'organocuprate soit connue depuis plus d'un demi-siècle, le mécanisme en reste très obscure.²⁵⁴ En effet, la grande difficulté réside dans la nature des espèces mises en jeu, compte tenu de la diversité et de la complexité des clusters de cuivre envisageables. Plusieurs mécanismes ont alors été postulés au cours de ces dernières décennies : au départ un mécanisme concerté à 4 ou 6 centres a été suggéré, ensuite c'est un mécanisme par transfert mono-électronique conduisant à une espèce de cuivre-(III) qui a été envisagé. Aujourd'hui, la théorie communément acceptée est celle de la formation d'un complexe de cuivre-(III) par transfert de deux électrons provenant du cuivre. De plus, l'implication du TMSCl dans le processus a également été le sujet de nombreuses hypothèses mécanistiques.²⁷² Néanmoins, il semble vraisemblable que son rôle soit de piéger le complexe π formé initialement (Schéma 73). Ceci ayant pour effet de modifier l'étape cinétiquement déterminante.

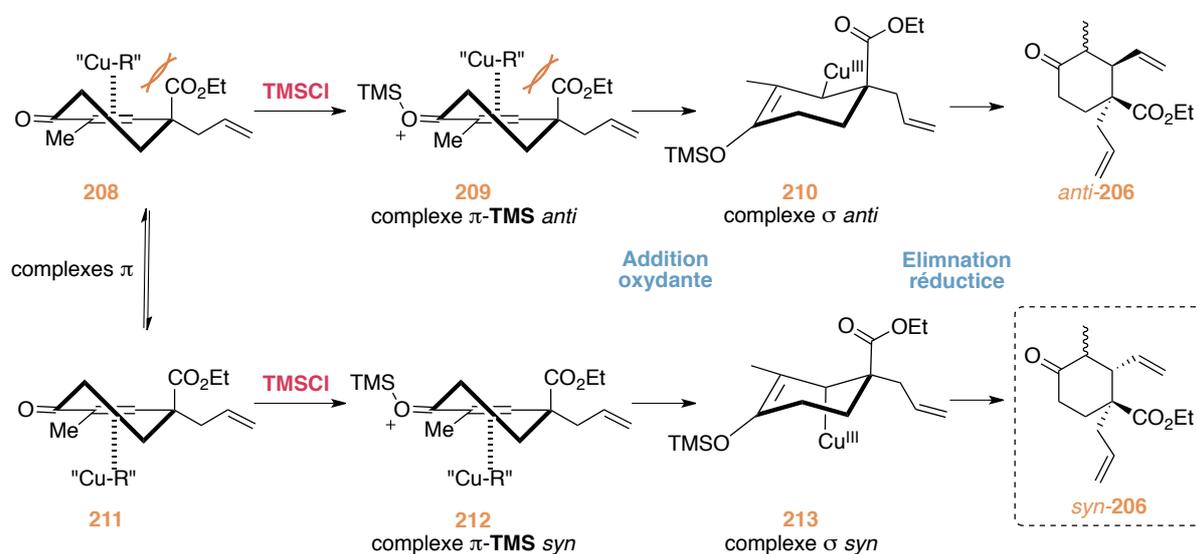


Schéma 73 : Mécanisme proposé pour l'addition conjuguée.

²⁷² Frantz, D. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3288.

Dans un premier temps, l'espèce de cuivre(I) générée dans le milieu réactionnel viendrait se coordonner sur l'oléfine afin de former les complexes π **208** et **211**. S'en suivrait alors l'étape cinétiquement déterminante de formation des complexes π -TMS **209** et **212**. Le processus d'addition oxydante aurait ensuite lieu de façon irréversible pour former les complexes σ **210** et **213**. La sélectivité faciale de l'addition dépendrait alors de la conformation du substrat de départ. La face supérieure de l'énone **146** étant encombré par la présence de la fonction ester en position axiale, l'autre face semble plus accessible pour la formation du complexe π **211** conduisant au diastéréoisomère majoritaire *syn*-**206**.

V Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons pu voir les difficultés que nous avons rencontré pour installer la stéréochimie désirée sur le carbone en position C7 à partir du β -cétoester allylique (+)-**112**.

Tout d'abord nous avons envisagé une approche faisant appel à la réaction de Tsuji-Trost pour introduire sélectivement un nucléophile à partir d'un dérivé allylique. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir les produits de couplage dans les conditions testées. En outre, nous avons montré que la présence du carbone quaternaire était responsable du manque de réactivité.

Une stratégie alternative a alors été envisagée à partir de ces mêmes acétates allyliques, en réalisant une réaction de substitution nucléophile catalysée par un acide de Lewis. L'introduction d'une chaîne carbonée en position C7 a alors été réalisable avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité totale mais en faveur du mauvais diastéréoisomère. En outre, nous n'avons pas réussi à inverser la diastéréosélectivité de cette réaction.

Une troisième approche a donc été considérée, basée sur l'insertion d'un nucléophile directement sur le β -cétoester allylique (+)-**112** pour ensuite effectuer des réactions de réductions diastéréosélectives. Toutes les stratégies mises en place se sont soldées par des échecs. En effet, soit le substrat est resté inerte vis-à-vis des conditions testées, soit le produit de réduction a été obtenu avec une totale diastéréosélectivité en faveur du mauvais stéréoisomère.

C'est finalement la dernière voie de synthèse examinée qui nous a permis d'entrevoir une issue favorable. En effet, par addition-1,4 diastéréosélective sur l'énone **146**, une chaîne carbonée possédant une fonction alcène a été insérée avec la stéréochimie souhaitée en vue de la synthèse de la (-)-gymnodimine A. Malgré un rapport diastéréoisomérique modeste de 83/17, les nombreuses techniques d'additions-1,4 disponibles à ce jour laissent envisager la possibilité d'améliorer cette sélectivité. En outre, on peut même imaginer une approche faisant appel à des conditions énantiosélectives.

CHAPITRE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA REACTION DE MUKAIYAMA-MICHAEL VINYLOGUE ASYMETRIQUE

VI Introduction

Les motifs γ -buténolide **214** et γ -butyrolactone **215** sont présents dans de nombreux produits naturels. Au delà de la GYM A **1a** et des spirolides **4-9**, on les retrouve dans d'autres molécules d'intérêt biologique, à l'instar des lachnones **216**,¹⁸⁸ de la (+)-tubérférine **217**¹⁸⁹ ou des lancifodilactones **218**¹⁹⁰ (Figure 22).

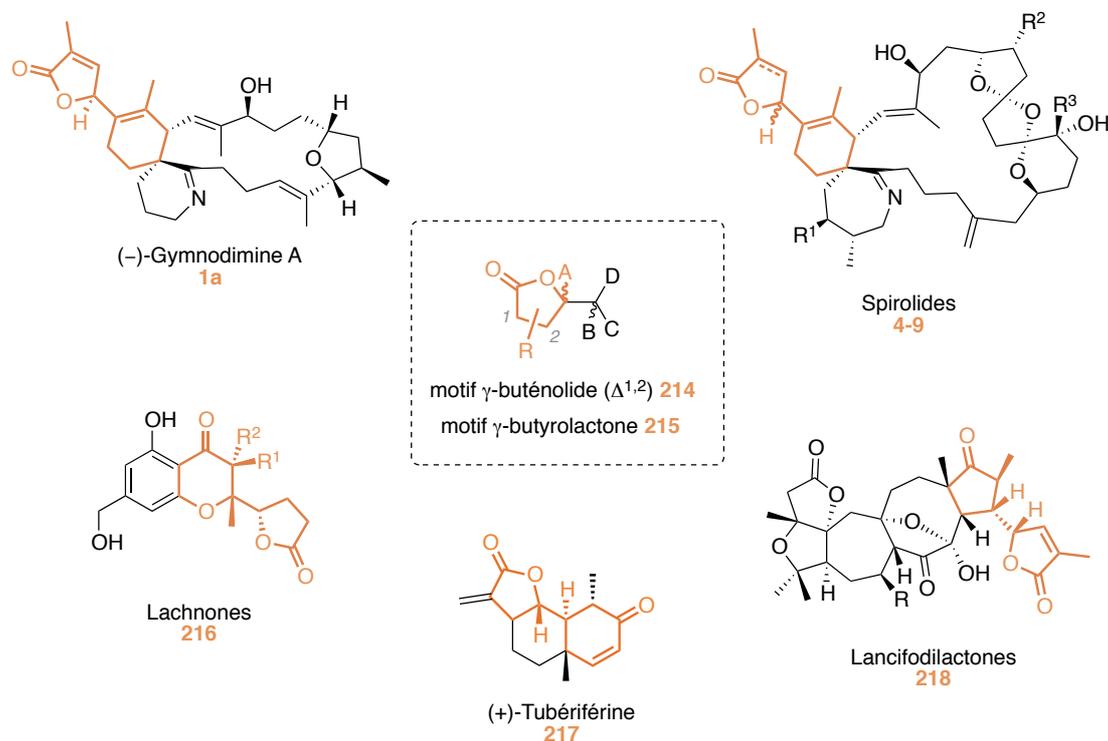


Figure 22 : Exemples de produits naturels possédant un motif γ -buténolide ou γ -butyrolactone.

Le motif γ -buténolide possède également un potentiel synthétique intéressant du fait de la réactivité de la lactone et de la double liaison.¹⁹¹ De plus, la réduction de la double liaison permet d'accéder au motif γ -butyrolactone. Par conséquent, un accès rapide à des buténolides optiquement actifs présente un intérêt synthétique majeur. Les chimistes ont alors développé des méthodologies pour introduire énantiosélectivement des buténolides.

De nombreuses voies d'accès au motif buténolide ont été utilisées en synthèse totale, dont des réactions de métathèse cyclisante, des réactions de β -élimination, ou encore des réactions de

¹⁸⁸ Rukachaisirikul, V.; Chantaruk, S.; Pongcharoen, W.; Isaka, M.; Lapanun, S. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 980.

¹⁸⁹ Barrera, J. B.; Breton, J. L.; Fajardo, M.; Gonzalez, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3475.

¹⁹⁰ Xiao, W.-L.; Huang, S.-X.; Zhang, L.; Tian, R.-R.; Wu, L.; LiLi, Pu, J.-X.; Zheng, Y.-T.; Lu, Y.; Li, R.-T.; Zheng, Q.-T.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 650.

¹⁹¹ Pour deux revues sur la chimie des buténolides : (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353, (b) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625.

lactonisation directe.¹⁹² Cependant les voies les plus rapides restent l'addition directe du buténolide non-activé, de son énolate de métal, ou de l'analogue silylé sur un électrophile. Peu d'exemples d'additions énantiosélectives directes d'un buténolide non-activé ont été développés à ce jour.¹⁹³ En revanche, dans le second cas de nombreuses approches ont été mises au point, en particulier avec le précurseur silylé. Dans ce cas, il s'agit de la réaction de Mukaiyama vinylogue mettant en jeu un silyloxyfurane **219** et un électrophile (Schéma 74).

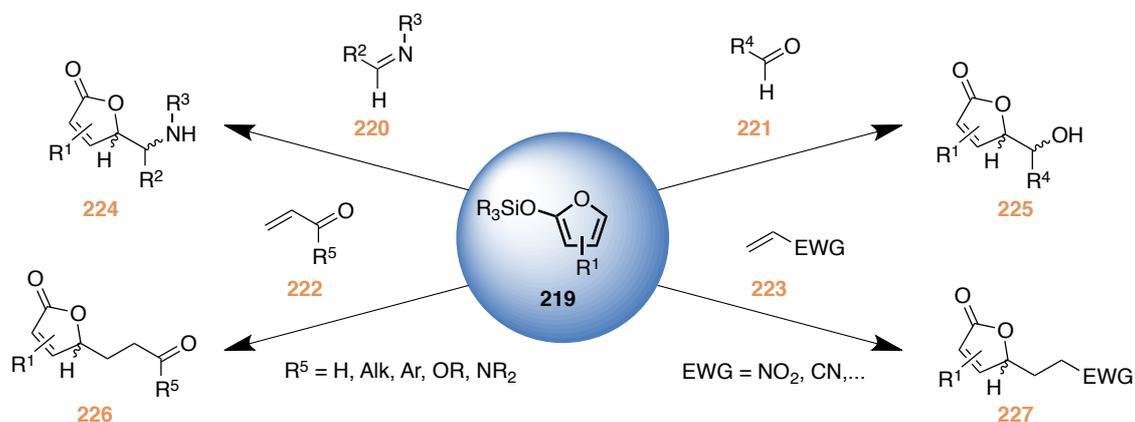


Schéma 74 : Diversité des électrophiles utilisés dans la réaction de Mukaiyama.

Un large éventail d'électrophiles a été étudié, tels que des imines **220** (réaction de Mukaiyama-Mannich vinylogue),¹⁹⁴ des aldéhydes **221** (réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue),¹⁹⁵ ou encore des accepteurs de Michael (réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue : MMV). On peut différencier les accepteurs de Michael carbonylés de type **222** des autres accepteurs **223**, à l'image des nitro-alcènes¹⁹⁶ ou encore des acrylonitriles.^{196b, 197}

¹⁹² Ugurchieva, T. M.; Veselovsky, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 337.

¹⁹³ Pour des exemples récents voir : (a) Cui, H.-L.; Huang, J.-R.; Lei, J.; Wang, Z.-F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720. (b) Luo, X.; Zhou, Z.; Yu, F.; Li, X.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 518. (c) Quintard, A.; Lefranc, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540. (d) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572. (e) Zhang, Y.; Yu, C.; Ji, Y.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1303. (f) Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2119. (g) Zhang, W.; Tan, D.; Lee, R.; Tong, G.; Chen, W.; Qi, B.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10069.

¹⁹⁴ Pour des exemples voir : (a) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221. (b) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.

¹⁹⁵ Pour deux revues voir : (a) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929. (b) Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076. Pour un exemple appliqué à la synthèse totale de la GYM A : (c) Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909.

¹⁹⁶ Pour des exemples récents voir : (a) Scettri, A.; De Sio, V.; Villano, R.; Acocella, M. R. *Synlett* **2009**, 2629. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narasimhulu, G.; Reddy, N. S.; Reddy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3760.

¹⁹⁷ Rosso, G. B.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.

Compte tenu de notre analyse rétrosynthétique initiale nous avons envisagé d'introduire le motif buténolide par une réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue entre un silyloxyfurane **85** et un accepteur de Michael cyclique **84** (Schéma 18). Avant de présenter les résultats que nous avons obtenus, nous allons effectuer un état de l'art des méthodologies mises au point afin de mieux cerner le contexte de cette étude sur la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue.

VII La réaction de MMV comme méthode d'introduction du buténolide

VII.1 Avant-propos

La réaction de Mukaiyama-Michael est une réaction importante de la chimie organique car elle permet la création d'une liaison carbone-carbone et ouvre l'accès à des composés 1,5-dicarbonylés **230** par l'addition d'un éther d'énol silylé **228** sur un accepteur de Michael **229** (Schéma 75). C'est une alternative très intéressante à la réaction d'addition d'énolates sur des composés α,β -insaturés, car la régiosélectivité est souvent meilleure et les conditions réactionnelles plus douces.¹⁹⁸

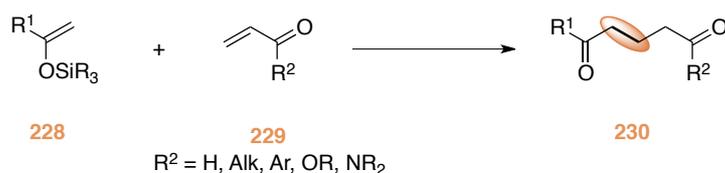


Schéma 75 : Réaction de Mukaiyama-Michael.

Les premiers travaux ont été publiés par Mukaiyama en 1974.^{198a} Initialement, une quantité stœchiométrique de chlorure de titane-(IV) a été utilisée en tant qu'acide de Lewis afin d'activer la fonction carbonyle. Ce n'est qu'en 1985 que l'équipe de Mukaiyama a découvert que l'utilisation de perchlorate de trityle permettait de réaliser la même réaction d'addition en utilisant une quantité catalytique de promoteur.¹⁹⁹ Dès lors, plusieurs groupes ont révélé l'efficacité de différents acides de Lewis, utilisés en quantité catalytique, dans les réactions de Mukaiyama-Michael.²⁰⁰

Par analogie, il est possible d'ajouter des éthers d'énols silylés vinylogues²⁰¹ cycliques **219** ou acycliques²⁰² **233** sur des accepteurs de Michael **231**. Il s'agit dans ce cas de la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogues (Schéma 76).

¹⁹⁸ (a) Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223. (b) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *43*, 779.

¹⁹⁹ Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 953.

²⁰⁰ (a) Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 463. (b) Ohki, H.; Wada, M.; Akiba, K.-y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4719. (c) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9773.

²⁰¹ La vinylogie est définie comme la transmission des propriétés électroniques à travers un système conjugué.

²⁰² Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.

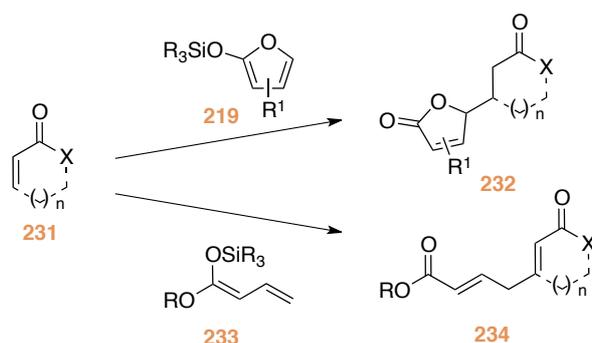


Schéma 76 : Addition d'éthers d'énols silylés vinylogues sur des accepteurs de Michael.

Dans ce chapitre nous ne présenterons que les études menées avec des éthers d'énols silylés cycliques de type silyloxyfurane **219**, puisque c'est ce précurseur qui permet d'accéder au motif buténolide. De plus, nous nous focaliserons uniquement sur les méthodes asymétriques dans le cas des accepteurs de Michael acycliques, alors que nous verrons en détails tous les travaux effectués sur les accepteurs de Michael cycliques. D'autre part, nous ne traiterons pas le cas des aldéhydes α,β -insaturés puisque les méthodologies développées sont très différentes de la stratégie que nous avons envisagée.

VII.2 La réaction de MMV asymétrique sur les énonnes acycliques

VII.2.1 Avant-propos

Fukuyama *et al.* ont été les premiers à utiliser la réaction de MMV pour introduire le motif buténolide sur des accepteurs de Michael acycliques lors de leurs travaux sur la synthèse de la mitomycine.²⁰³ Très rapidement après la découverte du potentiel de cette réaction plusieurs équipes se sont attachées à développer des versions asymétriques pour introduire le motif buténolide, mais également pour accéder à des lactones hautement fonctionnalisées. Dans ce domaine, l'utilisation des acides de Lewis chiraux tient une place toute particulière.

VII.2.2 Acide de Lewis et ligands à chiralité axiale

Deux méthodologies ont été mises au point avec des ligands à chiralité axiale. Initialement, c'est le groupe de Katsuki qui a étudié l'addition de silyloxyfuranes **235** sur un accepteur de Michael de type oxazolidinone **236** (Schéma 77).²⁰⁴ Inspiré par les résultats obtenus par Kobayashi²⁰⁵ dans les réactions de Diels-Alder sur ce type de substrat, un système à base de scandium-(III) en présence de ligands de type BINOL **238** a alors été utilisé. Dans ce cas les produits de couplage **237** ont été obtenus avec de très bonnes diastéréosélectivités, mais l'énantiosélectivité est restée modeste avec un e.e. maximum de 68%.

²⁰³ Pour les travaux pionniers de Fukuyama voir : (a) Fukuyama, T.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6299. (b) Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7881. (c) Fukuyama, T.; Goto, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6491. (d) Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303.

²⁰⁴ (a) Kitajima, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 568,570. (b) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17015.

²⁰⁵ Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623, et les références citées.

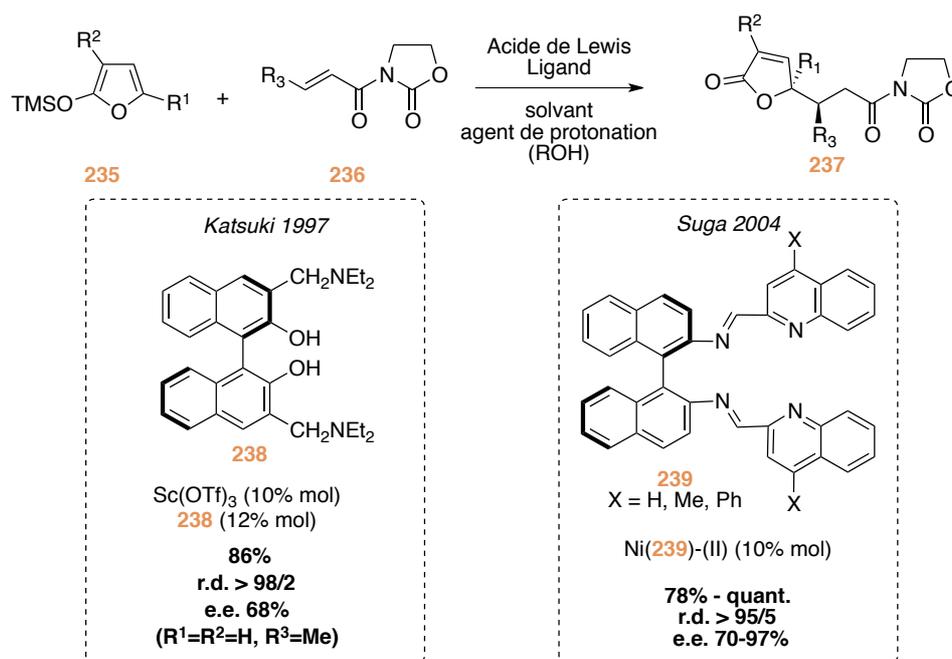


Schéma 77 : Catalyse de la réaction de MMV par les ligands à chiralité axiale.

Par la suite, Suga *et al.* ont développé un système très proche, en employant des binaphtyldiimines (BINIM) **239**, dérivées du BINOL, en combinaison avec un sel de nickel-(II).²⁰⁶ Les modifications apportées par Suga à l'aide de ses BINIM **239** se sont révélées décisives pour atteindre d'excellentes énantiosélectivités. Par ailleurs, notons l'importance de la présence de la copule oxazolidinone sur l'énone **236** qui permet la coordination du substrat au métal par deux points de chélation *via* les deux fonctions carbonyles. Cette spécificité limite les conformations des complexes métal-ligand-substrat afin d'obtenir de bonnes sélectivités.

VII.2.3 Acide de Lewis et ligands de symétrie C₂

Parmi les ligands de symétrie C₂, les pyridyl bis(oxazolines) (PyBox) et les bis(oxazolines) (Box), introduites respectivement par Nishiyama²⁰⁷ et Masamune²⁰⁸ dans les années 90, tiennent une importance toute particulière en catalyse asymétrique. En effet, les complexes métalliques de PyBox²⁰⁹ et de Box²¹⁰ ont été très utilisés pour la formation de liaisons carbone-carbone stéréocontrôlées dans des réactions de Diels-Alder, de cyclopropanation, d'aldolisation, d'addition de Michael et bien d'autres.

De ce fait, ces ligands ont été les plus couramment employés pour l'introduction du motif buténolide sur les accepteurs de Michael acycliques. D'autre part, suite aux investigations pionnières réalisées par le groupe de Katsuki, de nombreux travaux ont été menés sur l'oxazolidinone **240** en tant que partenaire électrophile (Schéma 78). En effet, en parallèle de leurs

²⁰⁶ Suga, H.; Kitamura, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *Chem. Comm.* **2004**, 1414.

²⁰⁷ Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

²⁰⁸ Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.

²⁰⁹ Pour une revue sur l'utilisation des PyBox en synthèse asymétrique voir : Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119.

²¹⁰ Pour une revue sur l'utilisation des Box en synthèse asymétrique voir : Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.

recherches sur les complexes de BINOL, ces derniers avaient également démontré que la *t*-Bu-Box **42a** permettait d'obtenir de très bons résultats en terme d'énantiosélectivité (e.e. = 95%) pour l'addition du TMSOF **123**. Cependant la diastéréosélectivité restait modeste. Leur méthode avait toutefois été valorisée lors de la synthèse totale de la *trans*-whisky lactone énantiopure.²¹¹

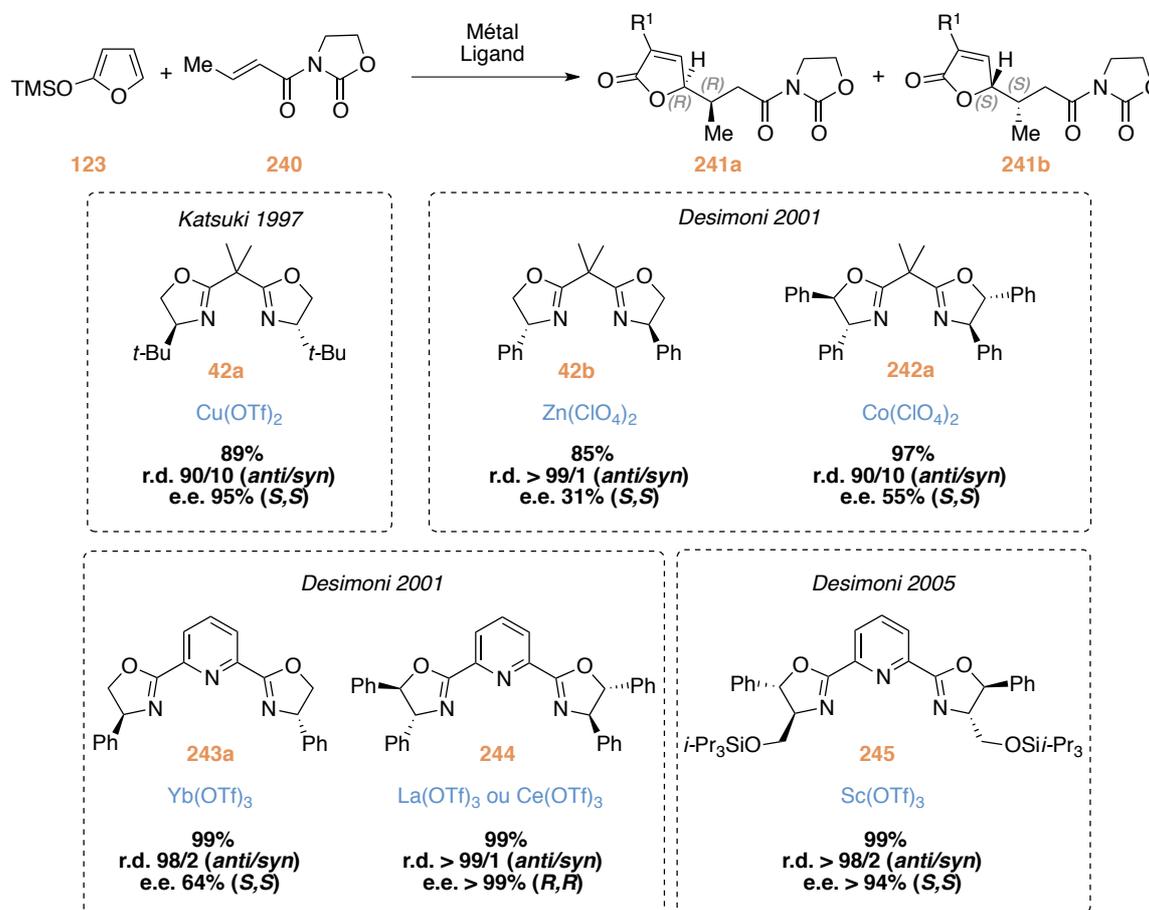


Schéma 78 : Catalyse de la réaction de MMV par les ligands de type bis(oxazoline) et pyridyl bis(oxazoline).

Les résultats obtenus pour cette transformation n'ayant pas été suffisamment satisfaisants, le groupe de Desimoni s'est attaqué à la recherche d'un meilleur système catalytique quelques années plus tard. Ces derniers ont tout d'abord entrepris un criblage de métaux (Ni^{II}, Mg^{II}, Co^{II}, Zn^{II}, Sc^{III}, Ce^{IV}) en présence de deux ligands bis(oxazolines) **42b** et **242a** (Schéma 78).²¹² Malheureusement, bien que les rendements et les diastéréosélectivités aient souvent été très satisfaisants, les excès énantiomériques ont été décevants. Le meilleur résultat ayant été obtenu pour le perchlorate de cobalt(II) en présence de la diphenyle bis(oxazoline) **242a** avec un modeste excès énantiomérique de 55%.

Les auteurs se sont alors tournés vers des ligands pyridyl bis(oxazoline) tridentates permettant parfois d'atteindre de meilleures performances que leurs homologues bidentates. Un large éventail de métaux de transition (Mg^{II}, Co^{II}, La^{III}, Ce^{III}, Eu^{III}, Yb^{III}) a alors de nouveau été testé avec les PyBox **243a** et **244** (Schéma 78).²¹² Les résultats obtenus avec la PyBox **243a** ont

²¹¹ Nishikori, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1165.

²¹² Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203.

encore une fois été décevants puisque le meilleur e.e. est de 64%. En revanche, à l'aide du ligand **244** en présence de triflate de cérium ou de lanthane seul l'énantiomère **241a** a été isolé quantitativement.

Malgré les performances atteintes par les auteurs, ces derniers ont réitéré leur approche quelques années plus tard en testant un nouveau ligand de type PyBox **245**, possédant une fonction alcool protégée par un groupement TIPS.²¹³ En présence de triflate de scandium-(III) le buténolide **241b** a cette fois-ci été obtenu quantitativement avec presque d'aussi bonnes sélectivités que précédemment.

Les équipes de Kim et Desimoni ont plus récemment développées deux méthodologies, utilisant d'autres accepteurs de Michael que les dérivés d'oxazolidinones, mais en conservant la présence de deux points de chélation sur le substrat (Schéma 79). Le groupe de Kim²¹⁴ a alors employé des énones α' -phosphoriques ainsi que des énones α' -phénylsulfonyles **246** alors que celui de Desimoni²¹⁵ s'est servi d'une énone de *N*-oxyde de pyridine **248**. Dans les deux cas, le système catalytique est basé sur l'utilisation de complexe bis(oxazoline) de cuivre-(II).

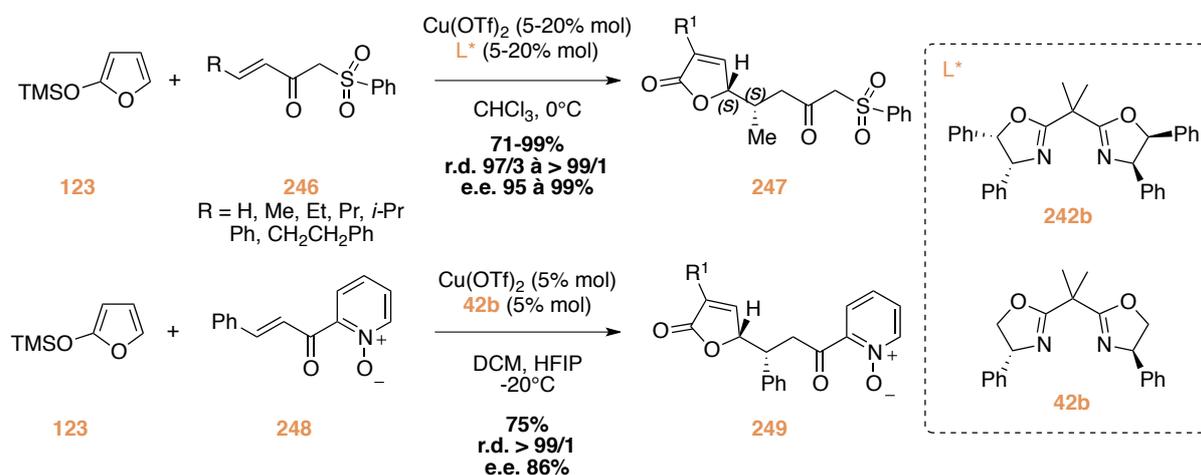


Schéma 79 : Réaction de MMV sur les énones α' -phénylsulfonyles et les *N*-oxyde de pyridines.

Kim *et al.* ont alors démontré que les énones α' -phénylsulfonyles **246** étaient supérieures aux énones α' -phosphoriques en terme d'énantiosélectivité. Dans les conditions optimisées, en terme de charge catalytique et de ligand, les résultats obtenus ont été à tout point de vue excellents avec des e.e. supérieurs à 95% et des r.d. supérieurs à 97/3. En ce qui concerne l'énone de *N*-oxyde de pyridine **248**, les résultats ont été légèrement moins bons mais sont restés tout à fait satisfaisants avec une diastéréosélectivité totale et un e.e. optimisé de 86%.

Pour finir, un tout autre genre de ligand de symétrie C_2 a été utilisé par Feng pour l'insertion du motif buténolide sur des chalcones (Schéma 80).²¹⁶ Notons que cet exemple est le seul qui utilise un accepteur de Michael monodentate. L'emploi de leur dérivé *N,N'*-dioxyde de la *L*-proline **252** en présence de scandium a abouti à d'excellents résultats pour l'addition du

²¹³ Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816.

²¹⁴ Yang, H.; Kim, S. *Synlett* **2008**, *2008*, 555.

²¹⁵ Livieri, A.; Boiocchi, M.; Desimoni, G.; Faita, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11662.

²¹⁶ Zhang, Q.; Xiao, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5748.

silyloxyfurane **250**, quel que soit la nature des groupements aromatiques portés par les chalcones **251**.

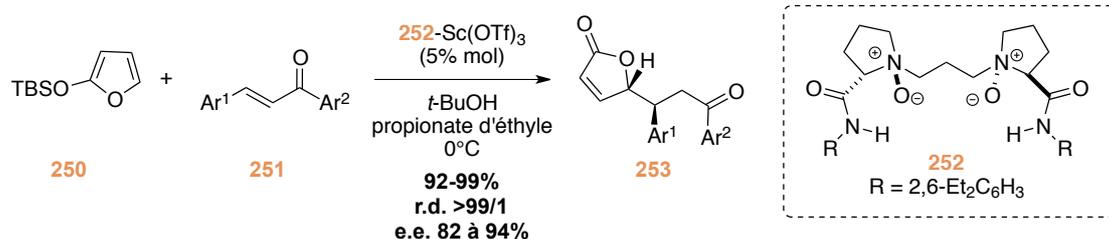


Schéma 80 : Réaction de MMV sur les chalcones **251** à l'aide du dérivé *N,N'*-dioxyde **252**.

VII.2.4 Acide de Lewis et ligand dérivé de la (L)-DOPA

En 2006, Ishihara rapporte l'utilisation d'un nouveau genre de ligand mimant les interactions intramoléculaires cation- π , entre un métal et un noyau aromatique, de certaines métallo-enzymes (Schéma 81).²¹⁷ Il s'agit d'un complexe de cuivre(II) dérivé de la L-DOPA ne comportant qu'un seul centre stéréogène. Ce nouveau système catalytique a été utilisé pour réaliser des réactions énantiosélectives de Diels-Alder, de Mukaiyama-Michael mais aussi de MMV.

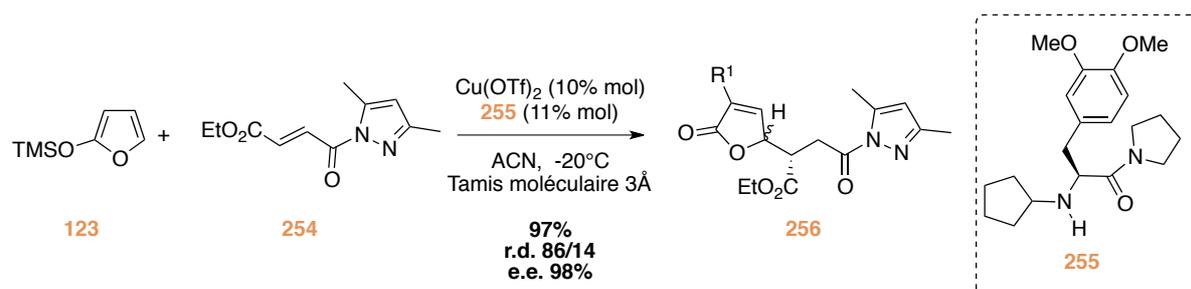


Schéma 81 : Catalyse de la réaction de MMV par un complexe cation- π dérivé de la (L)-DOPA.

De très bons résultats en terme de rendement et d'énantiosélectivité ont été obtenus, la diastéréosélectivité ayant été plus décevante. Les auteurs proposent un état de transition mettant en jeu une interaction cation- π faible entre le cuivre et le noyau aromatique du ligand **255**.²¹⁸

VII.2.5 Conclusion

De nombreux travaux ont été effectués sur le développement de méthodes d'introduction énantiosélectives du motif buténolide sur des accepteurs de Michael acycliques. De plus, rappelons que nous n'avons pas abordé les travaux réalisés sur les aldéhydes α,β -insaturés s'appuyant sur l'emploi d'organocatalyseurs.

Les méthodes mises en avant jusqu'ici font toutes appel à l'utilisation d'acides de Lewis en combinaison avec des ligands chiraux. Plusieurs familles de ligands ont révélé leur efficacité telles que les dérivés du BINOL à chiralité axiale, les *N,N'*-dioxydes dérivés la L-proline, ainsi qu'un dérivé de la L-DOPA. Cependant, une famille sort indéniablement du lot : les dérivés de type

²¹⁷ Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921.

²¹⁸ (a) van der Helm, D.; Lawson, M. B.; Enwall, E. L. *Acta Crystallogr.* **1972**, *B28*, 2307. (b) Muhonen, H.; Hämmäläinen, R. *Finn. Chem.Lett.* **1983**, 120.

bis(oxazoline) Box et PyBox. En effet, ces derniers ont été employés de façon récurrente dans les diverses méthodologies développées pour catalyser l'addition de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael bidentates.

En revanche, peu d'attention a été portée sur l'addition asymétrique de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael cycliques.

VII.3 La réaction de MMV sur les accepteurs de Michael cycliques.

A l'origine, les silyloxyfuranes ont été utilisés comme des diènes riches en électrons qui réagissent facilement avec des alcènes électro-déficients tels que des accepteurs de Michael au travers de réaction de Diels-Alder.²¹⁹ Dans la plupart des cas le cyclo-adduit intermédiaire n'est pas isolable et conduit aux produits d'hydrolyse. En 1980, Chan et Brownbridge ont été les premiers à observer une addition spontanée de type Michael du bis-triméthylsilyloxyfurane sur des énones cycliques telles que des chromones ou benzoquinones.²²⁰ Peu après, l'addition de Michael sur la cyclohexénone de silyloxy pyrroles et de silyloxy thiophènes a été décrite en présence de tétrachlorure d'étain-(IV).²²¹ De nombreux travaux ont par la suite été publiés concernant l'addition de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael et en particulier les quinones.

VII.3.1 Version racémique et diastéréosélective avec les quinones

L'addition-1,4 racémique de silyloxyfuranes sur des dérivés de quinones activées **257** a été très étudiée pour la synthèse de composés aromatiques polycycliques tels des pyronaphtoquinones **261**, ainsi que des analogues de la kalafungine **262**, de la rabelomycine, ou de la juglomycine **263** (Schéma 82).²²²

²¹⁹ Pour le premier exemple de la réaction de DA avec un silyloxyfurane voir : Asaoka, M.; Miyake, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 167.

²²⁰ Brownbridge, P.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3431.

²²¹ Fiorenza, M.; Reginato, G.; Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 551.

²²² (a) Brimble, M. A.; Gibson, J. J.; Baker, R.; Brimble, M. T.; Kee, A. A.; O'Mahony, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4891. (b) Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 179. (c) Aso, M.; Hayakawa, K.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5597. (d) Brimble, M. A.; Stuart, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 881. (e) Brimble, M. A.; Nairn, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 579. (f) Brimble, M. A.; Ireland, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3109. (g) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Florke, U.; Jones, P. G.; Chrapkowski, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 471. (g) Brimble, M. A.; Elliott, R. J. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7715.

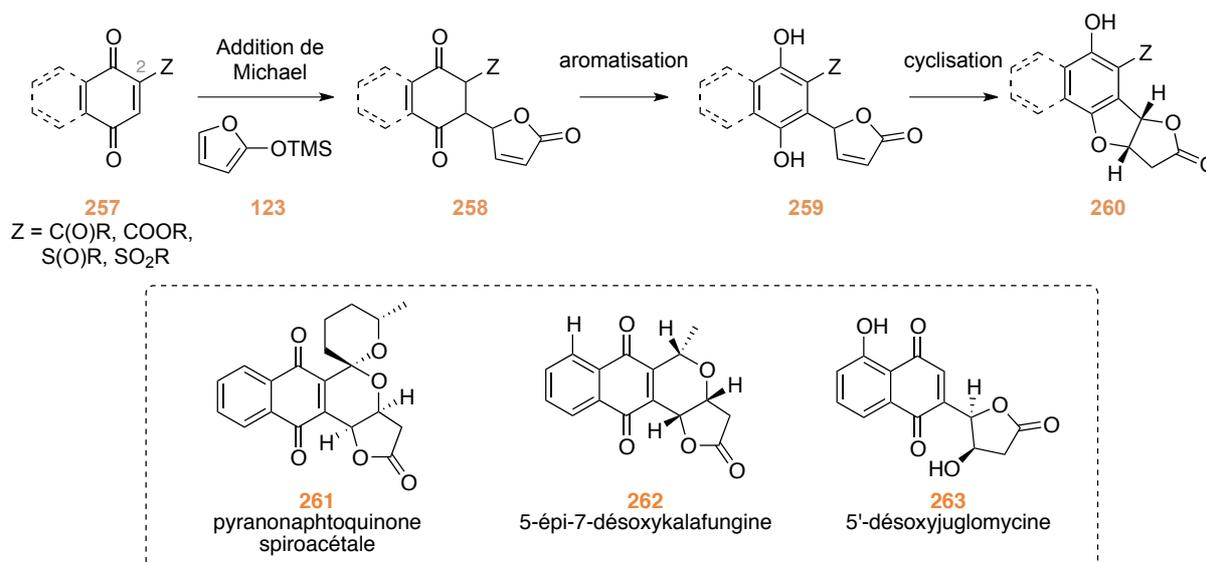


Schéma 82 : Réaction d'addition de silyloxyfuranes sur les quinones.

En effet, l'addition du silyloxyfurane **123** sur des quinones **257** génère en premier lieu l'adduit de Michael **258** qui se réaromatise spontanément en phénol **259**. Une deuxième addition de Michael intramoléculaire du phénol sur le buténolide aboutit alors à la lactone **260** de configuration *cis*. Cette structure a permis d'accéder rapidement au squelette de nombreux produits naturels.

Compte tenu de la forte réactivité des deux partenaires de la réaction, de nombreux efforts ont été déployés pour mettre au point une version diastéréosélective en incorporant une copule chirale sur l'accepteur de Michael. C'est tout d'abord le groupe de Brimble qui a entrepris d'insérer en position C2 un sulfoxyde chirale sur la benzoquinone **264** (Schéma 83).²²³

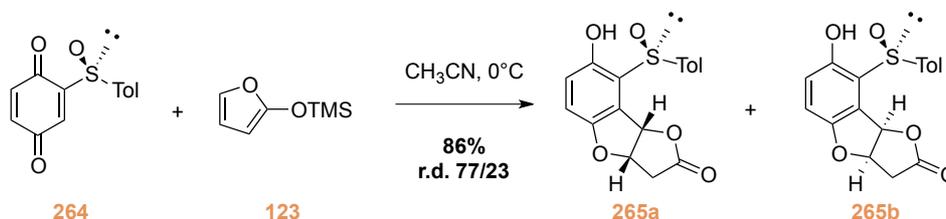


Schéma 83 : Version diastéréosélective de Brimble avec un sulfoxyde chiral.

En utilisant le *p*-toluènesulfoxyde **264** comme auxiliaire chirale, les auteurs ont obtenu le furobenzofurane correspondant **265** avec un r.d. modeste de 77/23. Pour expliquer la diastéréosélectivité observée, deux mécanismes ont été envisagés : soit une attaque de type Diels-Alder du silyloxyfurane, soit une attaque de type Michael.

Afin de clarifier la situation, Carreño et Ruano ont entrepris une étude mécanistique.²²⁴ Dans un premier temps la réaction entre la benzoquinone **264** et le méthoxyfurane **266** a été effectuée (Schéma 84). Dans cette réaction aucune trace de l'adduit de DA n'a pu être isolé, mais

²²³ Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Reid, D. C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 263.

²²⁴ Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4357.

simplement le produit **268**. D'après ce résultat, il semblerait que le furobenzofurane **265** résulte d'une attaque de type Michael (i.e. **267**).

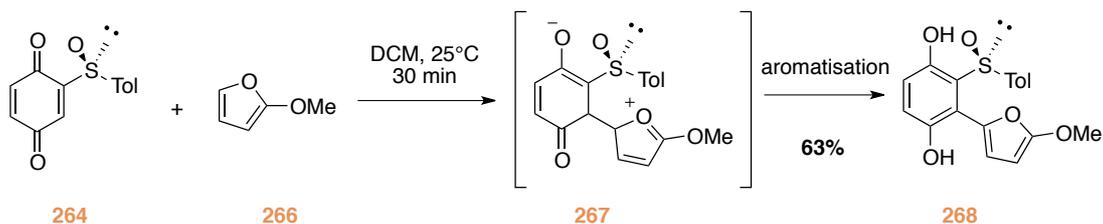


Schéma 84 : Réaction du sulfoxyde chiral avec le méthoxybenzofurane.

En outre, une étude RMN ^1H a permis de détecter les adduits de Michael **269a** et **269b** sans pouvoir les isoler. En s'appuyant sur ces observations, les auteurs ont alors proposé un mécanisme, comme décrit dans le Schéma 85.

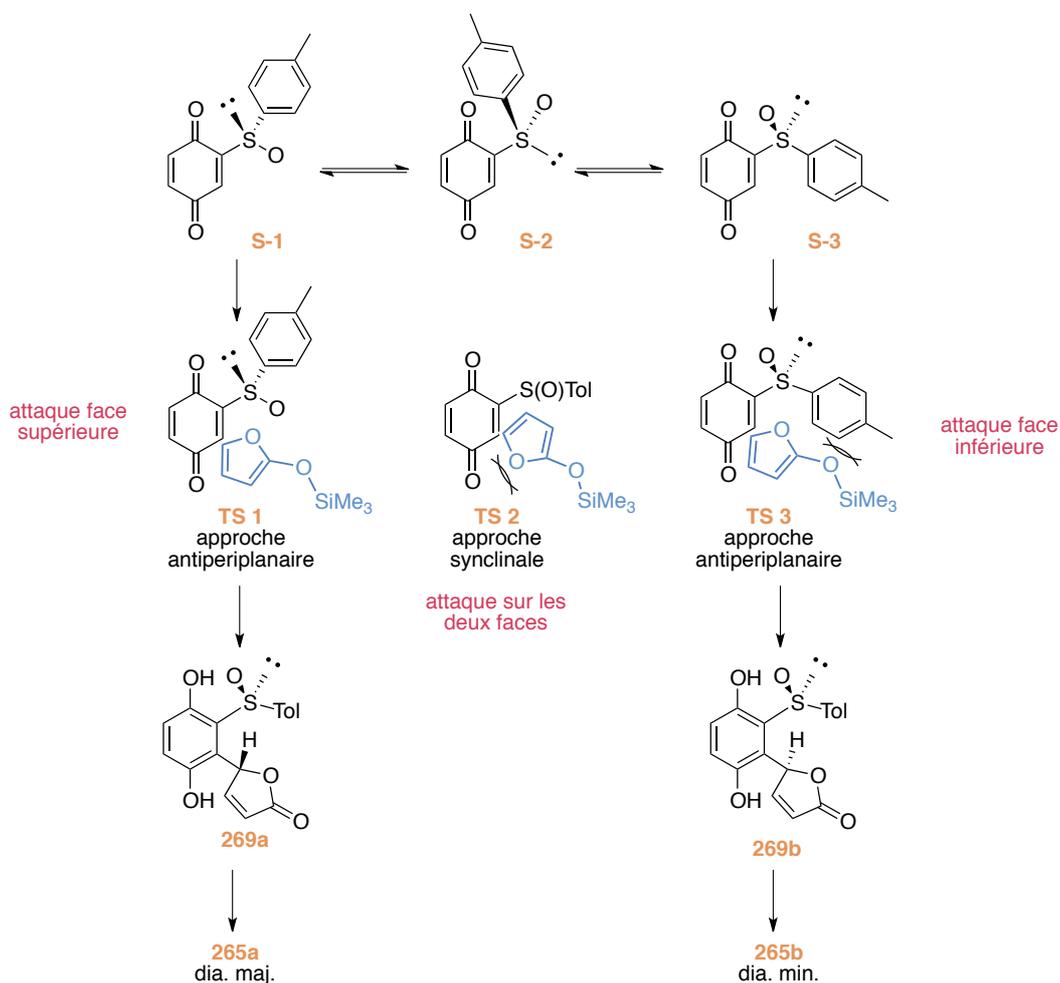


Schéma 85 : Mécanisme proposé pour la réaction de MMV sur les sulfoquinones chirales.

Si l'on considère les trois conformères possibles pour la sulfoquinone **S-1**, **S-2** et **S-3**, seulement deux d'entre eux permettent une différenciation faciale du substrat (**S-1** et **S-3**). Par ailleurs, l'attaque du nucléophile sur le conformère **S-1** se ferait sur la face supérieure qui est la moins encombrée stériquement à cause de la présence du groupement tolyle sur la face opposée. En revanche, en ce qui concerne le conformère **S-3** l'attaque aurait lieu sur la face inférieure à cause de la répulsion avec l'atome d'oxygène. D'autre part, les approches antiperiplanaires des

deux états de transition **TS1** et **TS3** seraient plus favorables qu'une attaque synclinale du silyloxyfurane (**TS2**). Enfin, une meilleure stabilité et une réactivité supérieure du conformère **S-1** (*s-cis*), associées à une minimisation des interactions stériques dans **TS1** sembleraient expliquer la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du composé **265a**.

En ce basant sur ce mécanisme les auteurs ont alors postulé qu'en augmentant l'encombrement stérique du sulfoxide, un meilleur diastérocontrôle devrait être possible. En effet, le sulfoxide de *tert*-butyl a permis d'atteindre un r.d. de 98/2.

Bien que très efficace, cette méthode n'a pas pu être appliquée aux naphtoquinones. En effet, la réactivité entre un silyloxyfurane et une naphtoquinone portant un sulfoxide en C2 est très faible. Par conséquent, Brimble *et al.* se sont tournés vers l'insertion d'autres copules chirales provenant d'esters **270a-c** ou d'amides **270d-e** (Schéma 86).²²⁵ Malheureusement, pour ces substrats les résultats ont été décevants, la meilleure diastéréosélectivité (17/83) ayant été obtenue avec la copule oxazolidinone **270e**.

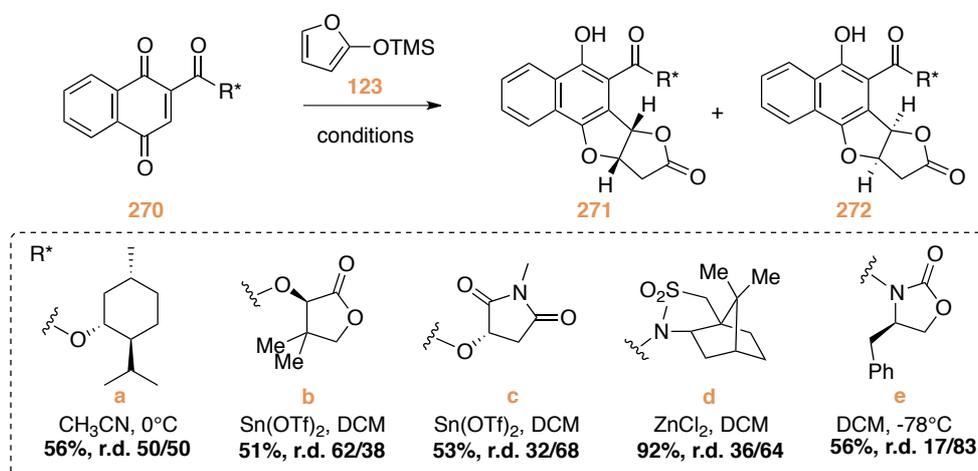


Schéma 86 : Copules chirales testées pour l'addition du TMSOF 123 sur les naphtoquinones 270.

VII.3.2 Version asymétrique sur les quinones

Lors de leurs études pour réaliser une réaction de Diels-Alder asymétrique sur le diénophile naphtoquinone **273**, Brimble *et al.* ont testé de nombreux systèmes catalytiques sans grand succès.²²⁶ Ils se sont finalement penchés sur l'utilisation de ligands bis(oxazolines) en présence d'acide de Lewis. Bien que les performances aient été relativement modestes, ils ont testé leurs conditions optimales en présence de différents diènes dont le TMSOF **123** (Schéma 87a). Par la suite les mêmes auteurs ont entrepris une démarche similaire pour réaliser, à l'aide de PyBox cette fois-ci, l'addition asymétrique du TMSOF **123** sur la benzoquinone **276** (Schéma 87b).²²⁷

²²⁵ (a) Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Reid, D. C. W.; Roberts, T. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5363. (b) Brimble, M. A.; McEwan, J. F.; Turner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1257.

²²⁶ Brimble, M. A.; McEwan, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4069.

²²⁷ Towers, M. D. K. N.; Woodgate, P. D.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2003**, part i, 43.

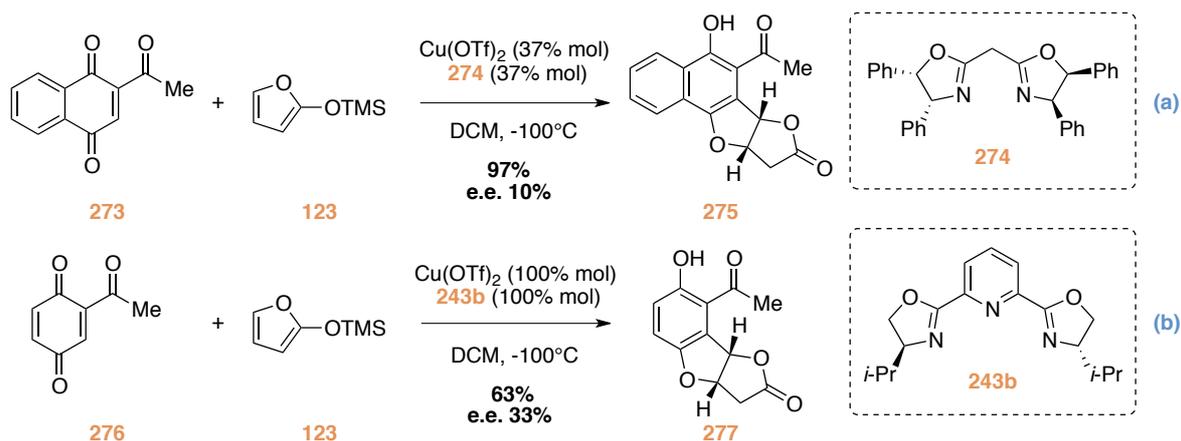


Schéma 87 : Addition énantiosélective sur les quinones et les naphtoquinones.

Malheureusement, dans les deux cas les performances obtenues ont été très modestes en terme d'énantiosélectivité, en comparaison avec les résultats obtenus par Carreño et Ruano pour l'addition diastéréosélective. En ce qui concerne la 2-acétyl-1,4-naphtoquinone **273**, l'utilisation de la bis(oxazoline) **274** a conduit à un e.e. de seulement 10%, alors que, l'addition sur la 2-acétyl-1,4-benzoquinone **276** a abouti à un e.e. de 33%, avec une quantité stoechiométrique de complexe de cuivre.

L'excellente réactivité entre les silyloxyfuranes et les dérivés quinones a été maintes fois exploitée pour construire des squelettes poly-aromatiques élaborés. Cette forte réactivité a permis de développer des méthodologies diastéréosélectives efficaces grâce à l'utilisation d'auxiliaires chiraux. Néanmoins elle a très probablement été un obstacle pour la mise au point de versions énantiosélectives. Abordons à présent le cas des accepteurs de Michael cycliques plus classiques.

VII.3.3 Addition sur les énones cycliques

Les précédents concernant l'addition de silyloxyfuranes sur des énones cycliques sont relativement peu nombreux. Les premiers exemples sont apparus au début des années 2000 lorsque l'addition conjuguée sur des cyclopentenones catalysée par un acide de Lewis a été décrite par Haynes²²⁸ et Ghosez²²⁹ (Schéma 88). Les buténolides **279** et **282** ont alors été obtenus avec un bon rendement, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

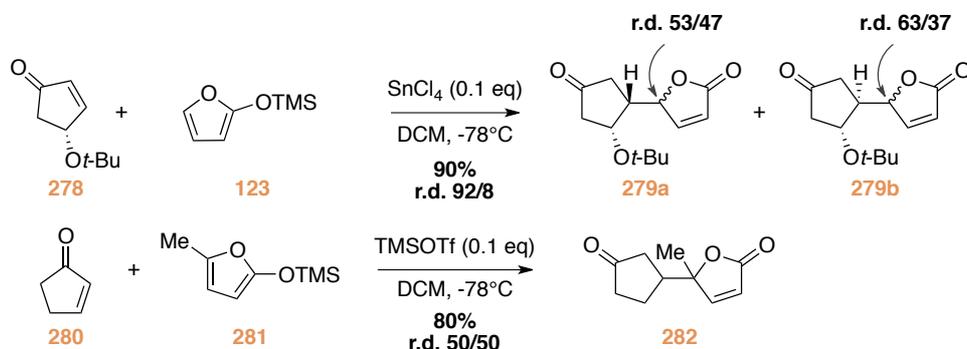


Schéma 88 : Addition de silyloxyfuranes sur des cyclopentenones.

²²⁸ Haynes, R. K.; Lam, W. W. L.; Yeung, L.-L.; Williams, I. D.; Ridley, A. C.; Starling, S. M.; Vonwiller, S. C.; Hambley, T. W.; Lelandais, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4552.

²²⁹ Trembleau, L.; Patiny, L.; Ghosez, L. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6377.

Par la suite, deux autres publications ont fait état de telles additions mais cette fois-ci sur la cyclohexénone **119** (Schéma 89).

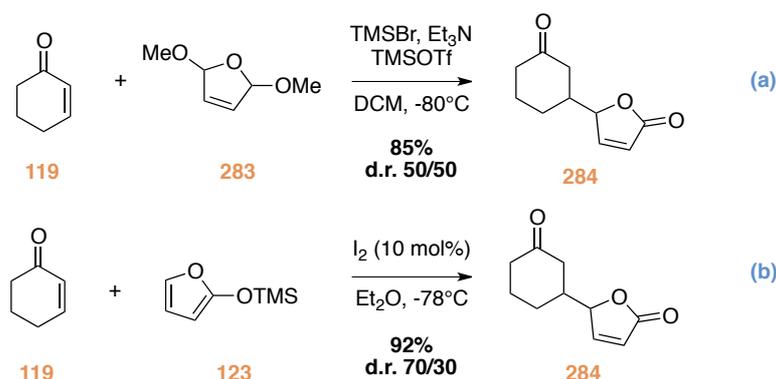


Schéma 89 : Additions de silyloxyfuranes sur la cyclohexénone **119**.

Dans les conditions de Malanga²³⁰ (Schéma 89a), le silyloxyfurane **123** a été généré *in situ* à partir du 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane **283** en présence de TMSBr pour former efficacement l'adduit **284** sans diastéréosélectivité. En revanche, en utilisant de l'iode, le même produit a été obtenu avec un r.d. de 70/30 (Schéma 89b). Notons que l'espèce active est très probablement l'iodure de triméthylsilane généré *in situ*.^{196b}

D'autre part, quelques exemples d'addition sur des accepteurs de Michael de type diénone²³¹ **285** et diénimide²³² **288** ont également été décrits, catalysés respectivement par des ions fluorure (Schéma 90a) ou par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 90b).

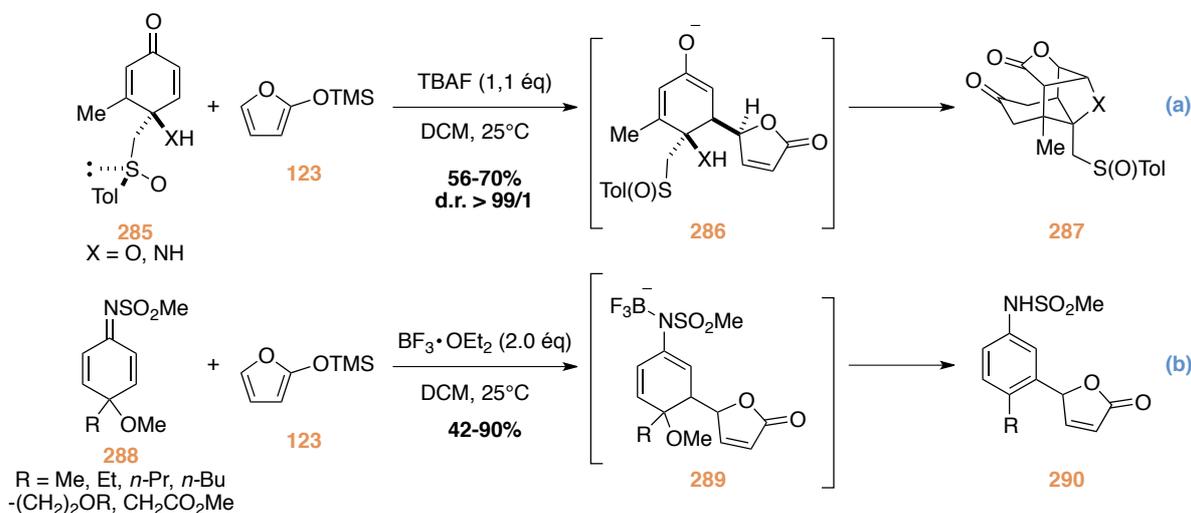


Schéma 90 : Addition du TMSOF sur des dérivés de type diénone **285** et diénimide **288**.

Après une cascade d'additions intramoléculaires, l'adduit de Michael **286** issu de la diénone **285** permet d'obtenir les composés cages **287** avec une parfaite diastéréosélectivité. L'addition du TMSOF **123** sur les diénimides **288** a par ailleurs abouti à l'obtention des anilines correspondantes **290** après réaromatisation spontanée des adduits de Michael **289**.

²³⁰ Garzelli, R.; Samaritani, S.; Malanga, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4183.

²³¹ Carreño, M. C.; Luzón, C. G.; Ribagorda, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 208.

²³² Giroux, M.-A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M.-A.; Sabot, C.; Canesi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3871.

Enfin, un exemple intéressant d'addition du silyloxyfurane **123** sur des chroménones **291a-c** a été récemment décrit par le groupe Brimble (Schéma 91).²³³ Les chroménones simples **291a-b** et la chroménone activée en C3 par une fonction cétone **291c**, ont permis d'obtenir les adduits de Michael correspondants avec de bons rendements mais des r.d. modestes. Bien que le produit de couplage résulte formellement d'une addition de MMV, l'espèce réactive serait probablement le benzopyrylium **293**.²³⁴

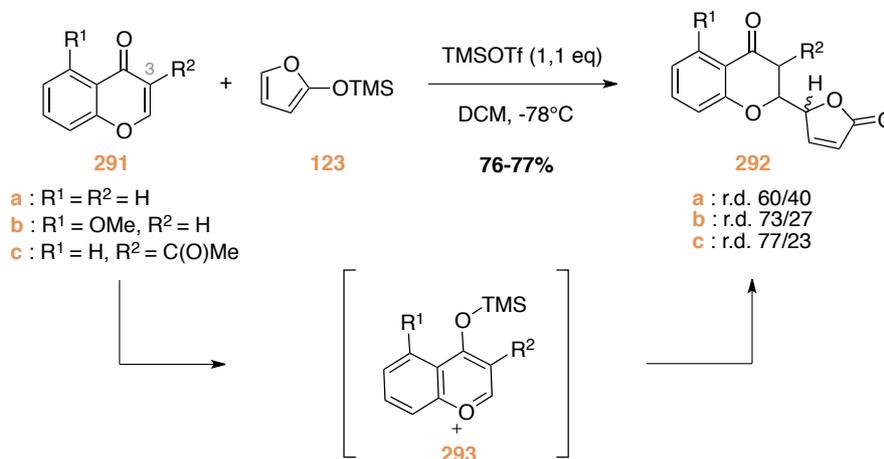


Schéma 91 : Addition du TMSOF sur les chroménones.

Notons que les auteurs ont ensuite entrepris quelques essais pour rendre le processus énantiosélectif, en utilisant de nouveaux des sels de cuivre-(II) en présence du ligand **274** (Schéma 92).

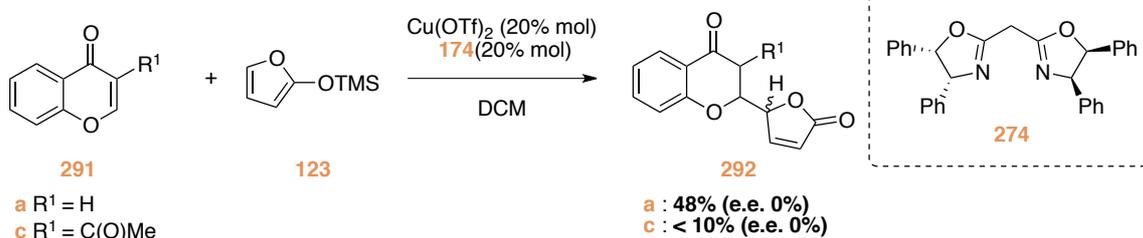


Schéma 92 : Addition asymétrique du TMSOF sur les chroménones.

Cependant, leurs efforts ont été vains. D'une part les rendements ont été faibles, et aucune énantiosélectivité n'a été observée.

Dans le cadre de la synthèse totale de la (-)-gymnodimine A, le groupe avait initialement envisagé d'introduire le motif buténolide par une réaction de MMV d'un silyloxyfurane **85** sur une cyclohexénone fonctionnalisée **84** (Schéma 18). Compte tenu du peu de travaux réalisés sur cette réaction, l'équipe a entrepris, il y a quelques années, d'étudier la réactivité et la diastéréosélectivité sur des substrats modèles.

²³³ Stubbing, L. A.; Li, F. F.; Furkert, D. P.; Caprio, V. E.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6948.

²³⁴ Qin, T.; Johnson, R. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1714.

VII.4 Travaux antérieurs du laboratoire

VII.4.1 Réaction de MMV de silyloxyfuranes sur les énones cycliques

Ces travaux ont été initiés par les Dr Laurent Chabaud et Dr. Thierry Jousseume.¹³³ Ils ont tout d'abord travaillé sur la réaction entre le TMSOF **123** et la cyclohexénone **119** afin de mettre au point les conditions réactionnelles (Schéma 93).

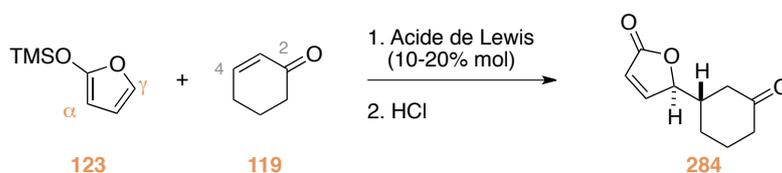


Schéma 93 : Réaction de MMV du TMSOF sur la cyclohexénone.

En l'occurrence, en présence d'un acide de Lewis le produit d'addition de Mukaiyama-Michael vinylogue **284** a été exclusivement obtenu. Afin de définir les meilleures conditions en terme de rendement et de diastéréosélectivité un éventail d'acides de Lewis commerciaux, énumérés dans le Tableau 17, a été testé.

Entrée	Acide de Lewis	Rendement (%)	r.d. ^(a)
1	SnCl ₄	96	77/23
2	Sn(OTf) ₂	95	73/27
3	TiCl ₄	91	75/25
4	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	n.d. ^(b)	n.d. ^(b)
5	BF ₃ ·OEt ₂	51	57/43
6	Cu(OTf) ₂	77	70/30

(a) déterminé par RMN ¹H du brut. (b) n.d. : non défini.

Tableau 17 : Recherche du meilleur acide de Lewis pour la réaction de MMV.

Pour la plupart des acides de Lewis les rendements ont été très satisfaisants, le meilleur rapport diastéréoisomérique ayant été atteint avec le chlorure d'étain-(IV) (Tableau 17, entrée 1, r.d. 77/23). Ces conditions optimales ont ensuite été utilisées pour étudier la généralité de la réaction (Schéma 94).

Dans le dichlorométhane à -78°C et en présence d'une quantité catalytique de SnCl₄ (10-20% mol), une très bonne tolérance aux variations structurales sur le substrat a été constatée. Aussi bien au niveau de la taille du cycle que de la substitution de la cyclohexénone. En effet, même le substrat possédant un méthyle en position C3 (**299** ; R² = Me) a permis d'obtenir l'adduit de Michael comportant un carbone quaternaire avec une bonne diastéréosélectivité (r.d. 92/8). D'autre part, cette étude a montré que la diastéréosélectivité augmentait dans une certaine

mesure avec la taille du groupement silylé du silyloxyfurane (TBS > TMS), ce qui rejoint certaines observations faites par Mukaiyama²³⁵ et Fujita.²³⁶

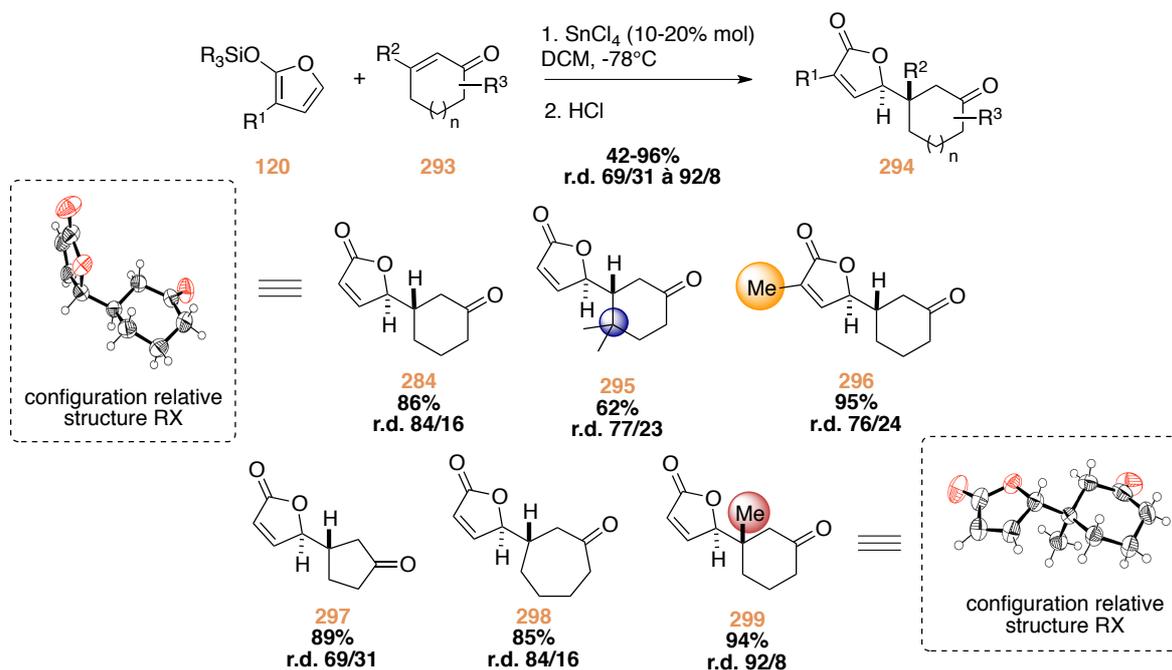


Schéma 94 : Etendue de la réaction de MMV de silyloxyfuranes sur les énones cycliques.

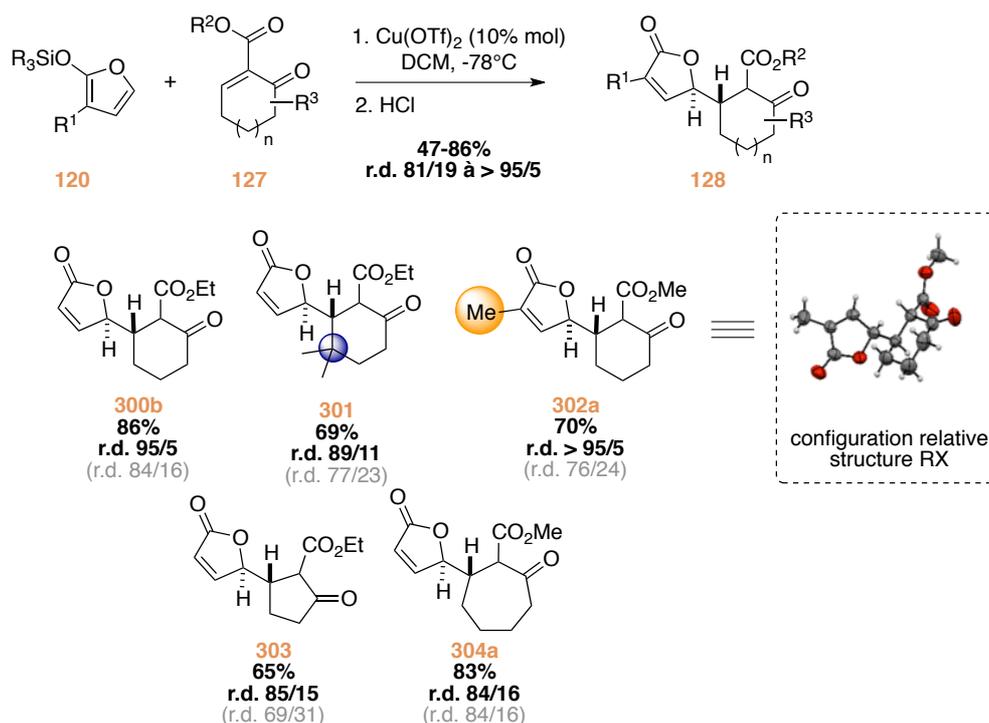
La configuration relative de certains de ces buténolides a pu être déterminée par l'analyse de diffraction des rayons-X. La structure à l'état solide montre dans chaque cas que l'isomère majoritaire possède une configuration relative *anti* entre les deux centres asymétriques créés (Schéma 94).

VII.4.2 Réaction de MMV sur les β -cétoesters α, β -insaturés cycliques

Dans le but d'étendre la réaction à d'autres substrats, l'addition de silyloxyfuranes **120** sur des β -cétoesters α, β -insaturés **127** a ensuite été envisagée (Schéma 95). Ce type d'accepteurs de Michael bidentates devrait permettre une double chélation sur le métal ainsi que l'utilisation d'un acide de Lewis moins fort que le chlorure d'étain-(IV) puisque l'insaturation est doublement activée. Le triflate de cuivre-(II) s'est alors révélé suffisamment activant pour permettre cette addition de Michael.

²³⁵ Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1017.

²³⁶ Pour une discussion sur l'influence du groupement silylé sur la sélectivité, voir : (a) Otera, J.; Fujita, Y.; Sato, T.; Nozaki, H.; Fukuzumi, S.; Fujita, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5054. (b) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9409.

Schéma 95 : Etendue de la réaction de MMV de silyloxyfuranes sur les β -cétoesters α,β -insaturés.

L'étendue de la réaction a pu être examinée en prenant soin d'utiliser des substrats **127** équivalents aux énonés **293** afin d'évaluer l'impact de la fonction ester sur la réactivité et la diastéréosélectivité. De façon très intéressante, dans la plupart des cas la diastéréosélectivité de la réaction s'est révélée meilleure (Schéma 95, en gris les r.d. des énonés correspondantes), mais les rendements légèrement inférieurs.

Comme précédemment la configuration relative de certains de ces buténolides a pu être déterminée. L'analyse par diffraction des rayons-X a révélée que le diastéréomère majoritaire possédait une configuration relative *anti*, identique à celle des adduits de Michael **294** possédant la fonction cétone.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'addition diastéréosélective de silyloxyfuranes sur des énonés et des β -cétoesters α,β -insaturés cycliques étant relativement satisfaisants, nous avons logiquement été incités à entreprendre le développement d'une version asymétrique de cette réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue. En effet, les motifs γ -buténolide et γ -butyrolactone connectés à des cycles sont présents dans de nombreux produits naturels dont la (-)-gymnodimine A (Figure 22). En outre, la réaction avec les β -cétoesters α,β -insaturés utilisant le triflate de cuivre-(II) comme acide de Lewis laissait entrevoir la possibilité d'utiliser des ligands chiraux. Nous avons pu constater lors des rappels bibliographiques que ce métal est communément employé en catalyse asymétrique. De plus, à notre connaissance, aucune étude de ce genre sur des substrats cycliques n'avait été menée. Toutes ces raisons nous ont conduit à mener cette étude en marge des travaux de la synthèse totale de la (-)-gymnodimine A.

VIII Résultats personnels

VIII.1 Avant-propos

À notre connaissance, il n'existait pas d'exemple d'addition énantiosélective de silyloxyfuranes sur des β -cétoesters α, β -insaturés cycliques. Néanmoins, quelques études d'addition asymétrique de nucléophiles sur ce type d'accepteurs de Michael ont déjà fait l'objet de publications.²³⁷

Tout d'abord citons les travaux de Bernardi *et al.* qui ont utilisé deux systèmes catalytiques différents pour réaliser l'addition asymétrique d'esters d'énols silylés **305** sur la carboxycyclopenténone **306** (Schéma 96).²³⁸ Les auteurs ont testé des complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II) ainsi que des complexes de titane-(IV) en présence de ligand de type TADDOL **308**.

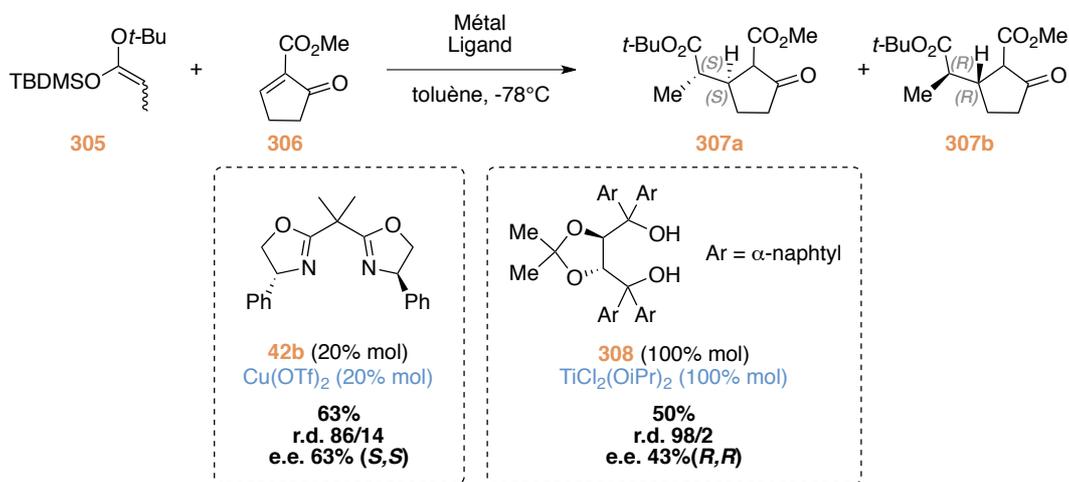


Schéma 96 : Additions asymétriques développées par Bernardi sur la carboxycyclopenténone **306**.

Malgré leurs efforts d'optimisation, les deux systèmes catalytiques testés par le groupe de Bernardi ont conduit à des énantiosélectivités modestes. Pour le complexe de TADDOL **308**, une quantité stoechiométrique a été nécessaire pour assurer une bonne diastéréosélectivité de 98/2 en faveur du composé *syn* **307a** et un e.e. de 43%. En revanche, avec la bis(oxazoline) **42b** il a été possible d'utiliser une quantité catalytique d'acide de Lewis. Les performances en terme d'énantiosélectivité pour ce catalyseur se sont révélées meilleures avec un e.e. de 63%. Notons que cet exemple est le premier à décrire une réaction de Mukaiyama-Michael asymétrique catalytique en acide de Lewis et que les deux méthodes donnent les énantiomères opposés. De plus, les auteurs remarquent que dans leurs conditions, aucune énantiosélectivité n'a été obtenue pour l'accepteur de Michael à 6 chaînons correspondant.

²³⁷ Pour une revue sur des additions asymétriques sur les β -cétoesters voir : Schotes, C.; Mezzetti, A. *ACS Catal.* **2012**, 2, 528.

²³⁸ (a) Bernardi, A.; Colombo, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8921. (b) Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Sanguinetti, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13009.

D'autre part, en 2008, Snapper a mis au point une réaction d'allylation conjuguée d'Hosomi-Sakurai énantiosélective sur une série de β -cétoesters α,β -insaturés **309** (Schéma 97).²³⁹ Dans cette étude, les auteurs ont testé une grande variété de ligands chiraux en présence d'acide de Lewis, et ont mis en évidence que seuls les complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II) permettaient d'obtenir une induction asymétrique significative.

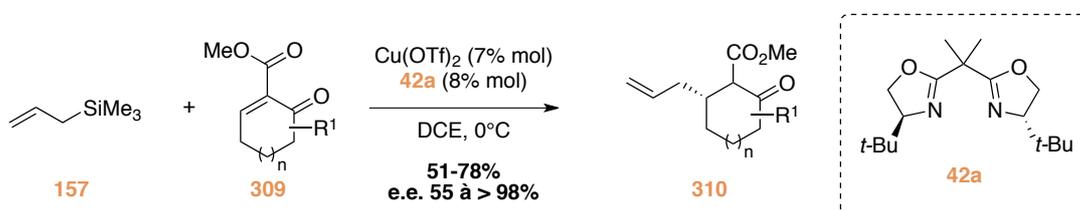


Schéma 97 : Alkylation d'Hosomi-Sakurai énantiosélective de Snapper.

A l'aide de la bis(oxazoline) *tert*-butyle **42a**, les produits d'allylation **310** ont été obtenus avec de bons excès énantiomériques et des rendements satisfaisants. En outre, la méthode a prouvé son efficacité sur des cycles de taille variée et s'est révélée tolérante à la présence de substituants.

A la lumière des travaux sus cités, ainsi que des rappels bibliographiques pour la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue asymétrique sur les accepteurs de Michael acycliques, il nous est apparu évident d'utiliser des complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II). Nous avons donc pris comme point de départ pour notre étude méthodologique l'utilisation du triflate de cuivre-(II) en combinaison avec des ligands de type bis(oxazoline) pour le développement de la réaction de MMV asymétrique.

VIII.2 Dérivatisation du produit de couplage

Avant toute chose, il est important de noter que lorsque la réaction de MMV est menée sur les β -cétoesters α,β -insaturés **127**, le produit de couplage **128** possède 3 centres asymétriques contigus, dont l'un est épimérisable *via* une forme énol **OH-128** (Schéma 98). Il est alors possible de former 6 diastéréoisomères et donc 12 énantiomères, rendant la détermination des rapports diastéréomériques et des excès énantiomériques difficile.

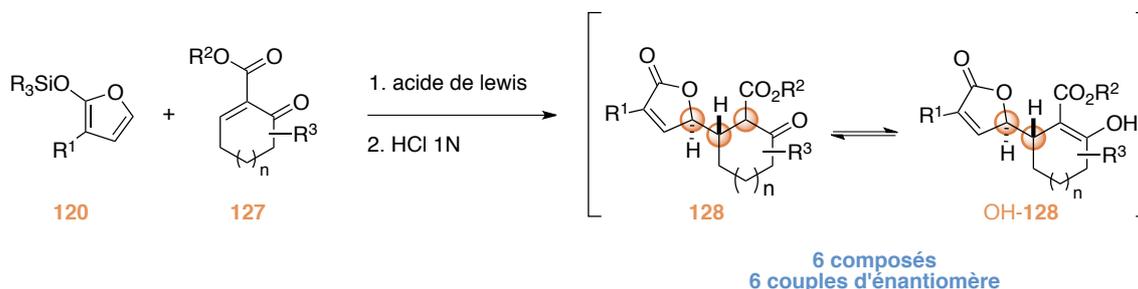


Schéma 98 : Tautomérisation du produit de couplage de la réaction de MMV.

Pour palier à ce problème, les buténolides **128** ont alors été transformés en leurs équivalents phospho-énols **P128**, permettant alors de supprimer le centre stéréogène

²³⁹ Shizuka, M.; Snapper, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5049.

épimérisable. Les dérivés phosphates ainsi obtenus sont stables et ne possèdent plus que deux carbones asymétriques, donc potentiellement 2 diastéréoisomères et 4 énantiomères (Schéma 99).

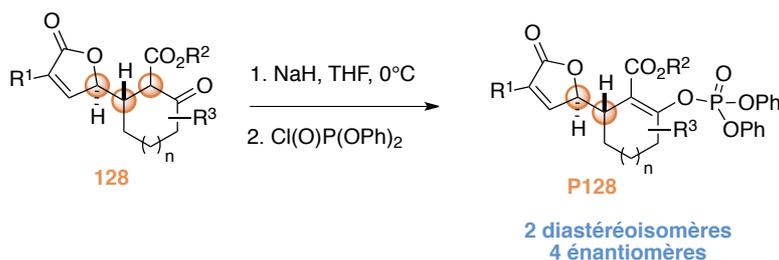


Schéma 99 : Dérivatisation des buténolides sous forme de phosphates d'énols.

Notons que l'utilisation de l'hydruire de sodium dans le THF à 0°C pour déprotoner le β-cétoester n'engendre aucune épimérisation au niveau du carbone asymétrique en position γ du buténolide (Schéma 100). En effet, aucune incorporation de deutérium n'a été constatée sur le carbone en position γ du buténolide 300b. Par contre une diminution de 33% du signal du proton énolique du tautomère OH-311 a été constatée en RMN du proton.

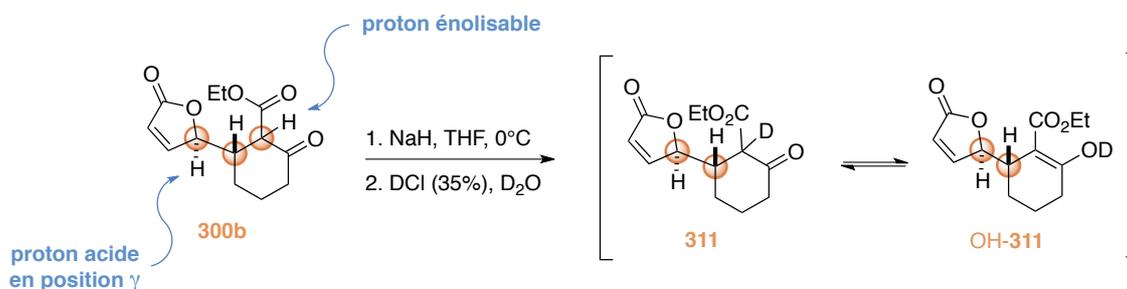


Schéma 100 : Expérience de deutération du buténolide 300b.

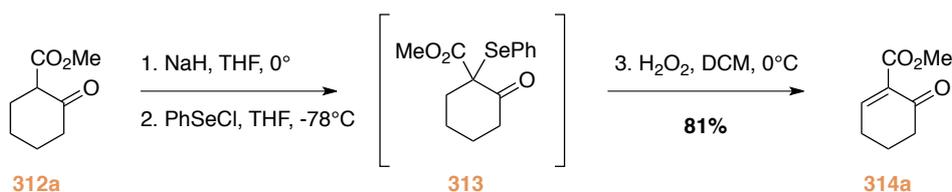
Par conséquent, les rapports diastéréomériques ainsi que les excès énantiomériques ont tous été déterminés par analyse HPLC chirale des dérivés phosphates. A présent, puisque ces considérations d'ordre général ont été abordées, nous allons pouvoir discuter des résultats de l'étude méthodologique à proprement parlé.

VIII.3 Optimisation des conditions réactionnelles

VIII.3.1 Essais préliminaires

Comme point de départ de notre étude, nous avons choisi d'utiliser les conditions opératoires mises au point au laboratoire pour la version diastéréosélective de la réaction de MMV sur les β-cétoesters α,β-insaturés. Nous avons donc commencé par synthétiser un accepteur de Michael modèle, facilement accessible à partir d'un β-cétoester cyclique commercial. Une méthode couramment employée pour la préparation de ces substrats consiste à déprotoner le β-cétoester correspondant à l'aide d'une base telle que l'hydruire de sodium, puis de piéger l'énolate à l'aide de chlorure de phénylsélénium. L'intermédiaire sélénié est ensuite oxydé afin de réaliser une étape de *syn*-élimination du proton en position β (Schéma 101).^{239, 240}

²⁴⁰ Baker, R.; Selwood, D. L.; Swain, C. J.; Webster, N. M. H.; Hirshfield, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 471.

Schéma 101 : Synthèse du β -cétoester α,β -insaturé **314a**.

Par cette séquence réactionnelle l'accepteur de Michael **314a** a pu être synthétisé avec un rendement de 81% à partir du 2-oxocyclohexancarboxylate de méthyle **312**. Le substrat modèle a ensuite été engagé dans la réaction de MMV avec le triméthylsilyloxyfurane **123** commercial.

Pour débiter, nous avons réalisé le couplage dans le dichlorométhane à -78°C , en présence de triflate de cuivre-(II) et nous avons sélectionné la (+)-2,2'-isopropylidènebis[(4R)-4-phényl-2-oxazoline] **42b** comme ligand chiral (Schéma 102).²⁴¹ Cette bis(oxazoline) est disponible commercialement et a été fréquemment employée dans les exemples mentionnés au début de ce chapitre.

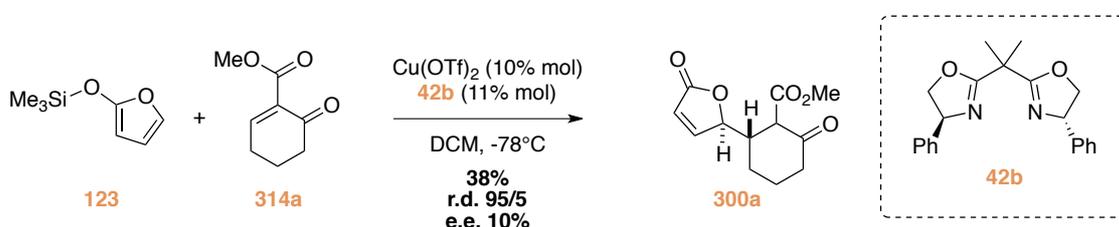


Schéma 102 : Essai préliminaire de la réaction de MMV asymétrique.

Dans ces conditions initiales, le produit de couplage **300a** a été obtenu avec un rendement faible de 38%, une très bonne diastéréosélectivité comparable à celle sans le ligand chiral, mais malheureusement avec une très faible énantiosélectivité de 10%.

VIII.3.2 Influence du solvant

Nous avons alors décidé de commencer par étudier l'influence du solvant sur l'induction asymétrique. En effet, une cause possible de la perte d'énantiosélectivité dans le processus pourrait être la formation de triflate de triméthylsilyle (Me_3SiOTf) dans le milieu réactionnel (Schéma 103).²⁴²

En effet, après l'addition du TMSOF **123** sur l'accepteur de Michael activé **314a***, deux voies sont possibles pour l'évolution de l'intermédiaire silylé **315**. Dans la première (voie A), le groupement triméthylsilyle peut migrer directement sur l'énolate par une réaction intra- ou intermoléculaire afin de former **316**. Dans la seconde (voie B), le contre ion triflate pourrait d'abord réagir avec le groupement silylé, et ainsi libérer l'énolate de cuivre **317**. Ce dernier réagirait alors seulement dans un second temps avec le Me_3SiOTf généré *in situ* pour conduire au produit **316**. C'est donc par l'intermédiaire de cette seconde voie qu'il serait possible de former le triflate de triméthylsilyle.

²⁴¹ Jusseau, X.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2289. (*Synfacts* **2013**, *6*, 0645 et *Synfacts* **2013**, *7*, 0761).

²⁴² Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570.

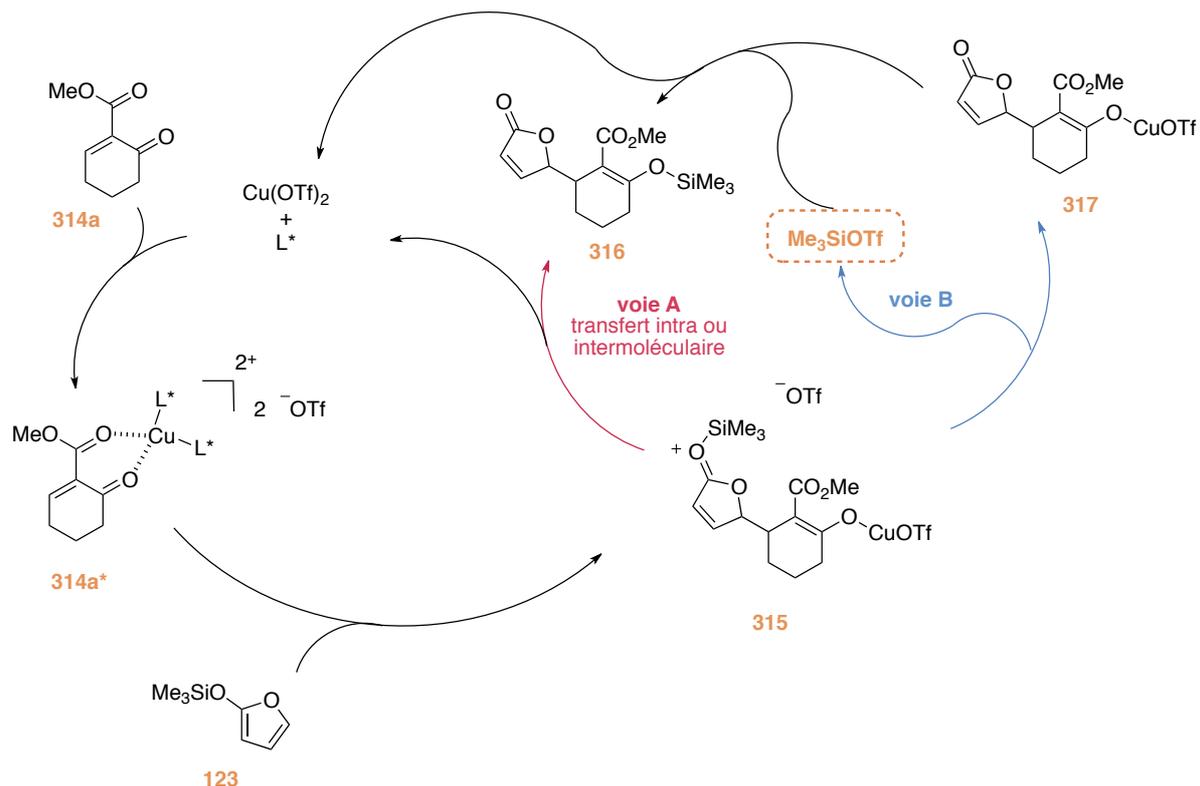


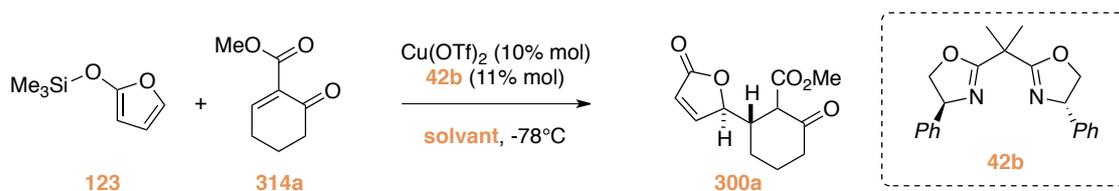
Schéma 103 : Mécanisme proposé pour la formation du Me_3SiOTf lors de la réaction de MMV.

Or, ce sous produit éventuel de la réaction est un acide de Lewis fort capable de promouvoir la réaction avec des quantités catalytiques, sans induction asymétrique.²⁴³ Par conséquent, si la vitesse de la réaction de MMV catalysée par le Me_3SiOTf est plus rapide que la vitesse de la réaction de l'énolate **317** sur le Me_3SiOTf , alors une partie de la transformation serait catalysée de façon racémique.

Une manière de limiter cette réaction secondaire serait d'utiliser un solvant peu polaire. En effet, un solvant apolaire devrait favoriser le transfert intra ou intermoléculaire (voie A), mais aussi diminuer la dissociation du triflate de triméthylsilyle et donc limiter la formation de l'ion Me_3Si^+ responsable de la réaction en version racémique.

Une série de solvants moins polaires que le dichlorométhane a donc été évaluée sur la réaction de MMV (Tableau 18). Tous les solvants testés sont de nature aprotique mais de polarité différente.

²⁴³ Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899.



Entrée	Solvant	Constante diélectrique à 20°C (F.m ⁻¹)	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	DCM	8,93	38	95/5	10
2	THF	7,58	65	> 99/1	60
3	CHCl ₃ ^(b)	4,81	58	95/5	58
4	Et ₂ O	4,33	46	98/2	59
5	toluène	2,38	n.d.	-	-
6	toluène/DCM (3/1)	-	33	95/5	60
7	toluène/THF (1/1)	-	58	> 99/1	68
8	toluène/THF (3/1)	-	73	> 99/1	69

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) réaction conduite à -40°C.

Tableau 18 : Evaluation des différents solvants dans la réaction de MMV.

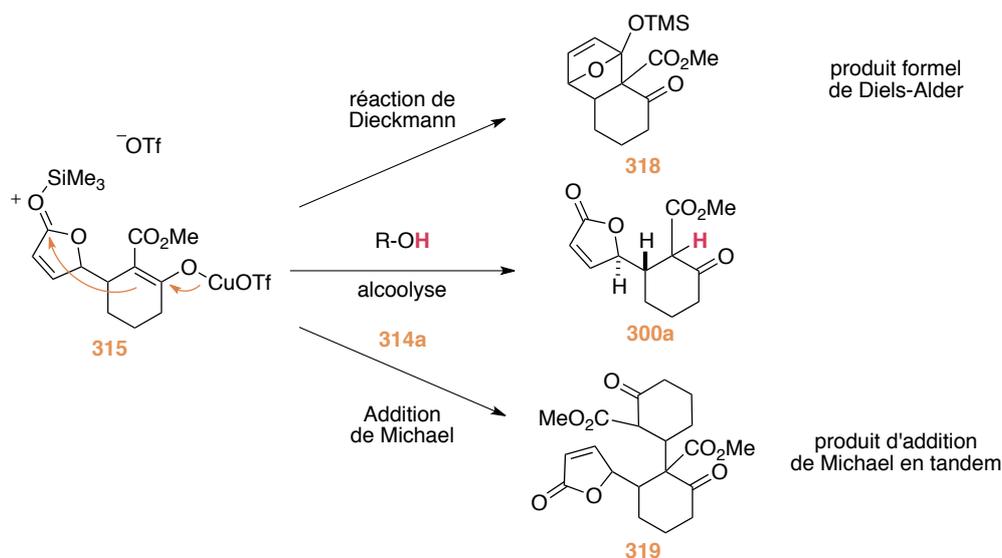
Pour tous les solvants étudiés, les rapports diastéréoisomériques ont été supérieurs à 95/5, allant jusqu'à l'obtention d'un seul diastéréoisomère lorsque le solvant est composé de THF (Tableau 18, entrées 2, 7 et 8). De plus, lorsque la polarité du solvant a été diminuée, en passant du DCM (Tableau 18, entrée 1) aux autres solvants : THF, CHCl₃, ou Et₂O, l'excès énantiomérique a été amélioré de près de 40%. En revanche, dans le toluène la réaction n'a pas été possible à cause de l'insolubilité du système catalytique. Pour contourner ce problème nous avons alors effectué des mélanges de solvant entre le toluène et un solvant un peu plus polaire (Tableau 18, entrées 6-8).

De toute évidence, les performances du système ont été améliorées par l'ajout d'un solvant moins polaire tel que le toluène. En effet, lorsque la réaction a été menée dans un mélange toluène/DCM (v/v : 3/1) l'énantiosélectivité a été significativement augmentée (Tableau 18, entrée 6, e.e. = 60%). De même, avec un mélange 1/1 de toluène et de THF l'excès énantiomérique a été amélioré de 8% en comparaison au THF seul. Finalement, en diminuant encore la proportion de THF jusqu'à un mélange 3/1 en volume une très faible augmentation du e.e. a été observée (Tableau 18, entrée 8, e.e. 69%). Cependant le rendement a été significativement amélioré avec 73% de produit de couplage isolé.

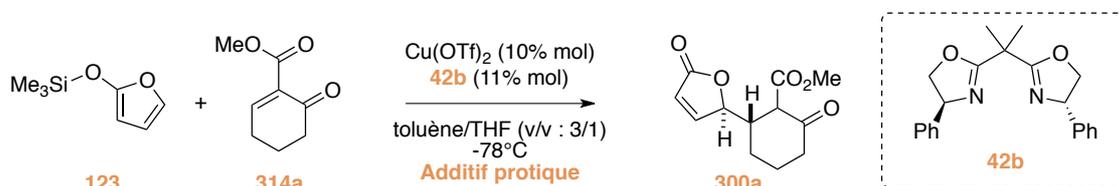
D'après ces résultats, on se rend compte de l'impact déterminant du solvant sur l'énantiosélectivité du processus. Logiquement le solvant sélectionné pour la suite des optimisations a été le mélange 3/1 en volume de toluène et de THF.

VIII.3.3 Effet d'un additif protique

Lors de leurs travaux sur les oxazolidinones **236**, Katsuki *et al.* ont observé la formation d'un produit formel de Diels-Alder équivalent à **318** dans notre cas (Schéma 104).²⁰⁴ Ce produit serait issu de l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'énolate **315** sur l'oxonium. D'autre part, le groupe de Suga a également constaté dans certains cas la formation d'un produit d'addition de Michael en tandem de type **319**.²⁰⁶ L'emploi d'un d'additif protique leur a ainsi permis d'améliorer le rendement et dans certains cas l'énantiosélectivité de la réaction. L'alcoolyse de l'énolate de cuivre **315** a conduit au produit désiré sans risque de réactions secondaires.

Schéma 104 : Evolutions possibles de l'intermédiaire énolate **315**.

Nous avons alors envisagé d'utiliser un additif protique tel que l'hexafluoroisopropanol (HFIP). Cet alcool est couramment utilisé, puisqu'il est suffisamment acide pour permettre l'alcoolyse de l'énolate, mais peu nucléophile et peu coordinant. En effet, un alcool coordinant pourrait engendrer une modification de la géométrie du complexe de cuivre et potentiellement modifier l'induction chirale. Néanmoins, l'emploi de HFIP n'a pas été significatif sur le rendement de la réaction puisqu'il est resté de 73%. D'autre part, même si l'excès énantiomérique a été très légèrement amélioré de 2% (Tableau 19, entrée 2), cette augmentation ne justifie pas son emploi par la suite.



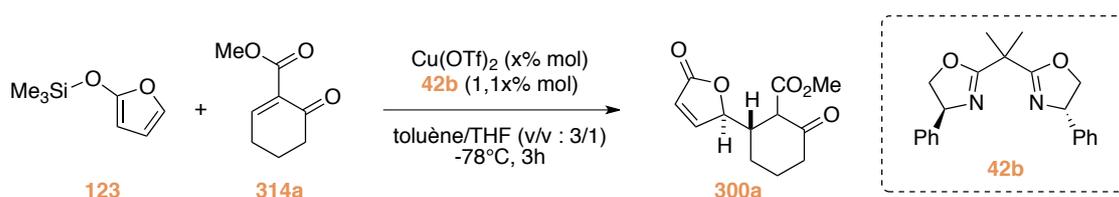
Entrée	Additif	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	-	73	> 99/1	69
2	HFIP	73	> 99/1	71

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate.

Tableau 19 : Effet du HFIP sur la réaction de MMV.

VIII.3.4 Influence de la charge catalytique

Les performances du système en terme d'énantiosélectivité restant inchangées jusque là, nous avons voulu nous assurer que les substrats ne réagissaient pas entre eux en l'absence de catalyseur. En effet, dans les travaux sur les quinones activées (VII.3.1), la réaction avec le silyloxyfurane a été effectuée sans promoteur. Or, ceci aurait un impact désastreux, puisque le produit de couplage ainsi formé serait sous forme racémique. La réaction a alors été réalisée sans catalyseur et en présence de 20% de ce dernier pour voir si une augmentation de la charge catalytique avait une influence (Tableau 20). La réaction a été effectuée à -78°C dans un mélange de toluène et de THF (v/v : 3/1) sur un temps de réaction de 3h, temps nécessaire pour observer une conversion totale lorsque la charge catalytique est de 10%.



Entrée	Charge catalytique x	Conversion ^(b) (%)	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	10	>99	73	>99/1	69
2	20	>99	73	>99/1	69
3	0	10	n.d.	-	-

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) évaluée par analyse RMN ^1H du mélange réactionnel brut.

Tableau 20 : Effet de la quantité de catalyseur sur la réaction de MMV.

Lorsque la réaction a été réalisée en présence de 20% de catalyseur (Tableau 20, entrée 2), aucune modification des performances n'a été détectée. Ensuite, quand la réaction a été menée sans triflate de cuivre-(II) (Tableau 20, entrée 3), la présence de 10% de produit de couplage **300a** a été constatée par RMN ^1H du mélange réactionnel brut.

Cependant, lors de l'analyse par CCM après 3 heures de réaction, aucune trace du produit d'addition n'avait été remarquée. Cette observation nous a alors laissé penser que le produit de couplage **300a** pouvait être formé lors du traitement de la réaction. En l'occurrence, la réaction a été interrompue par hydrolyse à -78°C à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La réaction de couplage pourrait alors provenir de la formation d'acide triflique lors de l'hydrolyse, capable de promouvoir la réaction de MMV avant que le silyloxyfurane **123** ne soit totalement hydrolysé.

Nous avons alors modifié les conditions du traitement, notamment en effectuant l'hydrolyse par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pour s'assurer que le milieu réactionnel soit constamment à pH basique. Dans ce cas, la présence de 25% de produit de couplage **300a** a été observée par RMN ^1H . Nous avons alors simplement concentré à sec le milieu réactionnel puisque le triméthylsilyloxyfurane **123** est relativement volatile ($\Gamma_{\text{éb}} = 34\text{-}35^{\circ}\text{C}$ sous 9 mmHg). Cette fois-ci, 20% de produit de couplage a été constaté. Il est important de noter

que dans les deux cas aucune trace du buténolide **300a** n'a été détectée par CCM avant l'arrêt de la réaction.

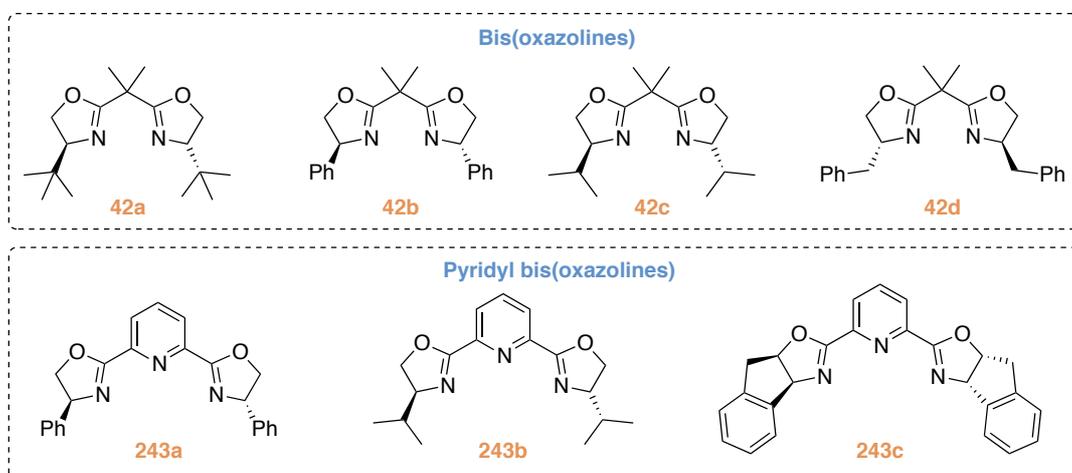
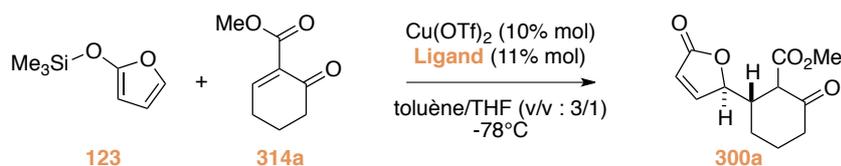
En conclusion, lorsque la réaction n'est pas totale, nous risquons de former du produit de couplage racémique lors du traitement. Ce qui signifie que les excès énantiomériques en seront altérés. Cependant, en se basant sur l'analyse faite lors de la CCM du milieu réactionnel il ne semble pas que la réaction ait lieu sans catalyseur. Pour s'assurer d'obtenir les meilleures performances, il faut donc consommer la totalité de l'accepteur de Michael avant le traitement. En gardant cette information importante en tête nous nous sommes alors attaqués à un élément clé responsable de l'énantiosélectivité : la nature du ligand chiral.

VIII.4 Recherche du meilleur ligand

Le ligand joue un rôle primordial dans l'énantiosélectivité de la réaction. Un criblage de ligands commerciaux a donc été entrepris en conservant les conditions réactionnelles mises au point jusque là. Nous avons choisi de nous limiter aux ligands de type bis(oxazoline) et pyridyl bis(oxazoline) (Tableau 21). Ces ligands ont été les plus utilisés pour les réactions avec des accepteurs de Michael bidentates catalysées par le cuivre (*vide supra*). De plus, si l'on se réfère aux résultats de Snapper pour l'allylation conjuguée d'Hosomi-Sakurai énantiosélective, les autres familles de ligands testées n'ont abouti à aucune induction chirale pour ce même accepteur de Michael **314a**.²³⁹

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 21. Comme à l'habitude la diastéréosélectivité de la réaction a été excellente quelque soit le ligand utilisé. D'autre part, on remarque immédiatement que les ligands de la famille des PyBox n'ont induit aucune énantiosélectivité (Tableau 21, entrées 5-7). Il est important de préciser que des problèmes de solubilité du système catalytique ont été rencontrés pour ces réactions. Pour s'assurer de la dissolution complète du complexe de cuivre un ajout de solvant polaire (THF) a été nécessaire jusqu'à un mélange toluène/THF v/v = 1/1. Rappelons que dans l'étude de l'influence du solvant (VIII.3.2) nous avons montré que des performances similaires étaient obtenues entre ce système de solvants et le mélange sélectionné (v/v/ : 3/1).

L'absence d'énantiosélectivité ne peut donc pas être attribuée à cette modification. En outre, une réactivité relativement faible de ces complexes a été remarquée, les temps de réaction s'élevant à plusieurs jours pour assurer une conversion complète.



Entrée	Ligand	Temps de réaction	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	42a	2h	52	98/2	3
2	42b	2h	73	>99/1	69
3	42c	3 jours	33	>99/1	71
4	42d	2h	68	98/2	-77
5 ^(b)	243a	4 jours	52	99/1	0
6 ^{(b), (c)}	243b	5 jours	59	95/5	0
7 ^(b)	243c	4 jours	44	99/1	0

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) réaction effectuée dans un mélange toluène/THF (v/v : 1/1). (c) réaction réalisée 24h à -78°C puis 4 jours à -35°C.

Tableau 21 : Effet de la nature du ligand chiral sur la réaction de MMV.

En revanche, les résultats avec les ligands bis(oxazolines) sont totalement différents. A l'exception de la Box *tert*-butyle **42a** qui a fourni un mélange quasiment racémique (Tableau 21, entrée 1), les autres bis(oxazolines) **42b-d** ont donné des résultats similaires avec de bons e.e. de l'ordre de 70% (Tableau 21, entrées 2-4). Notons que la Bn-Box **42d** possédant une configuration absolue opposée aux autres ligands **42a-c** a permis d'obtenir l'autre énantiomère du buténolide **300a**.

Par ailleurs, nous avons remarqué de façon assez surprenante une très faible réactivité en présence du ligand *iso*-propyle **42c**. En effet, malgré un temps de réaction de 3 jours, il n'a jamais été possible d'atteindre une conversion totale du produit de départ. Une meilleure énantiosélectivité pourrait être obtenue avec ce ligand si la réaction était totale aux vues des observations faites précédemment.

A ce stade de l'étude méthodologique, deux choix s'offraient à nous, soit nous synthétisions d'autres ligands de type bis(oxazoline) décrits dans la littérature, soit nous envisagions la possibilité de nous focaliser sur d'autres paramètres. Nous avons décidé de nous limiter à l'utilisation de ces quatre bis(oxazolines) commerciales **42a-d**. Nous nous sommes tournés vers un autre facteur facilement modulable : l'ester de l'accepteur de Michael. Nous avons donc fait varier la taille de ce groupement ester afin d'étudier l'impact que cela pourrait avoir sur l'énantiosélectivité.

VIII.5 Influence de la taille de l'ester

VIII.5.1 Avant-propos

En 2000, Evans *et al.* ont étudié l'addition de thioesters d'énols silylés sur des malonates α,β -insaturés, catalysée par des complexes de cuivre(II) à base de ligands bis(oxazolines). Au cours de leurs investigations, ils ont été amenés à examiner l'effet de la taille de l'ester sur l'énantiosélectivité de cette addition de Michael (Schéma 105).

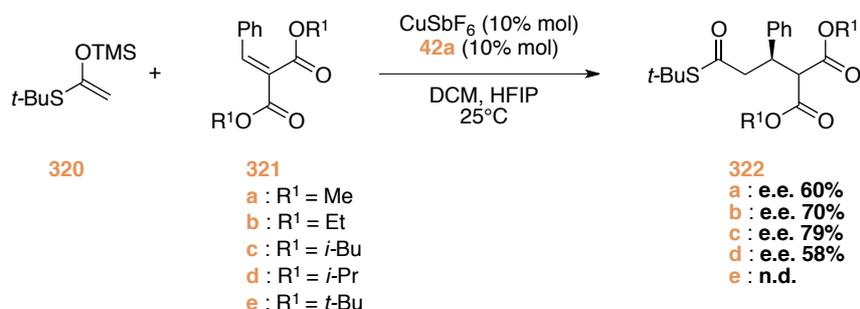


Schéma 105 : Effet de la taille de l'ester des malonates pour l'addition de thioesters d'énols silylés.

Les auteurs ont conclu qu'à température ambiante l'excès énantiomérique augmentait avec l'encombrement stérique jusqu'à un point critique où l'effet s'inversait, l'ester *iso*-propylique **321d** dans leur cas. Cependant un tel effet à basse température a été perdu et les performances pour tous les esters ont été identiques.²⁴⁴ L'hypothèse sous-jacente des auteurs était que le ligand bis(oxazoline) pouvait transférer sa chiralité à l'ester afin de rapprocher l'inducteur chiral du centre réactionnel et ainsi d'augmenter l'énantio-discrimination faciale. Ce phénomène, appelé transfert de chiralité (*chiral relay* en anglais), a été introduit par Davies quelques années plus tôt.²⁴⁵ Cette idée brillante a ensuite été reprise par Sibi et Renaud afin de transférer une information chirale initialement portée par un acide de Lewis à un substrat achiral.²⁴⁶ Nous avons donc imaginé transposer cette approche à notre substrat (Schéma 106).

²⁴⁴ Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134.

²⁴⁵ (a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Garner, A. C.; Sellers, T. G. R. *Pure and Applied Chemistry* **1998**, *70*, 1501. (b) D. Bull, S.; G. Davies, S.; W. Epstein, S.; A. Leech, M.; V. A. Ouzman, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2321. (c) D. Bull, S.; G. Davies, S.; W. Epstein, S.; V. A. Ouzman, J. *Chem. Comm.* **1998**, 659.

²⁴⁶ (a) Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8444. (b) Quaranta, L.; Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2001**, *4*, 39. Pour une revue sur le transfert de chiralité voir : (c) Corminboeuf, O.; Quaranta, L.; Renaud, P.; Liu, M.; Jasperse, C. P.; Sibi, M. P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 28-35.

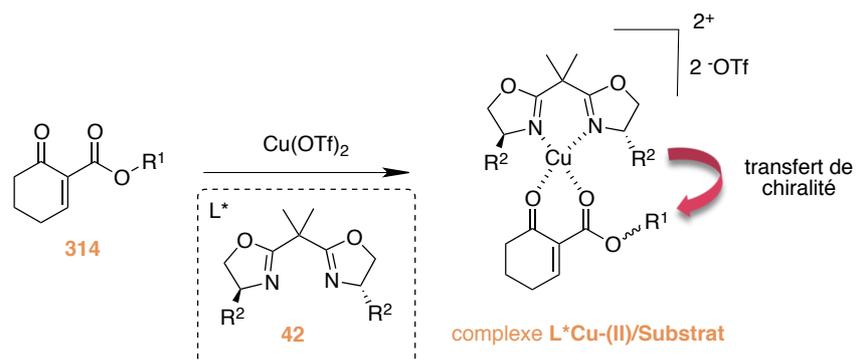


Schéma 106 : Transfert de chiralité du ligand bis(oxazoline) à l'accepteur de Michael achiral.

On peut aisément entrevoir que la formation du complexe **L*Cu(II)/Substrat** puisse engendrer un transfert de chiralité depuis le ligand bis(oxazoline) vers l'ester qui adopterait une conformation préférentielle. Ce relais de chiralité pourrait alors entraîner une modulation de la sélectivité faciale lors de l'attaque du silyloxyfurane. En effet, en jouant sur les interactions entre l'ester et le ligand, un meilleur contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction pourrait être possible.

VIII.5.2 Synthèse des nouveaux β -cétoesters α,β -insaturés

Nous avons choisi de synthétiser une gamme de β -cétoesters α,β -insaturés **314** proposant des interactions stériques croissantes (éthyle < *iso*-butyle < *iso*-propyle < *tert*-butyle) ainsi que des esters capables d'éventuelles interactions p (benzyle, phényle) (Figure 23).

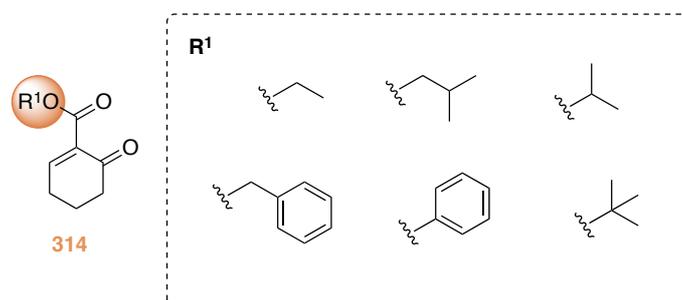


Figure 23 : Accepteurs de Michael envisagés pour l'étude de l'influence de l'ester.

Pour la synthèse de l'ester éthylique nous avons employé la même méthode que pour le dérivé méthyle **314a** puisque le 2-oxocyclohexancarboxylate d'éthyle **312b** est commercial. Nous avons donc appliqué le protocole de *syn*-élimination du proton en position β par la chimie du sélénium (Schéma 107). Par cette séquence réactionnelle l'accepteur de Michael **314b** a été synthétisé avec un rendement de 59%.

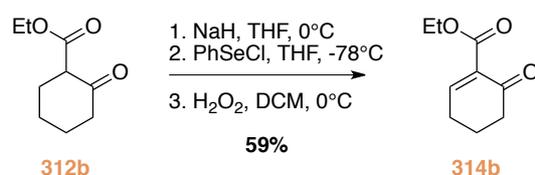


Schéma 107 : Synthèse du 6-oxocyclohex-1-énecarboxylate d'éthyle **314b**.

En revanche, pour les autres composés, nous avons décidé de ne pas utiliser la chimie du sélénium puisque les β -cétoesters correspondants n'étaient pas commerciaux. Nous nous

sommes alors tourné vers une voie de synthèse alternative tout aussi simple et robuste (Schéma 108).²⁴⁷ La synthèse décrite par Kato consiste en une première étape d'alkylation régiosélective d'un β -cétoester acyclique **323** par le bromodioxolane **324**. La déprotection de l'acétal **325** suivie d'une réaction d'aldolisation/crotonisation en conditions douces conduit alors aux β -cétoesters **326** désirés.

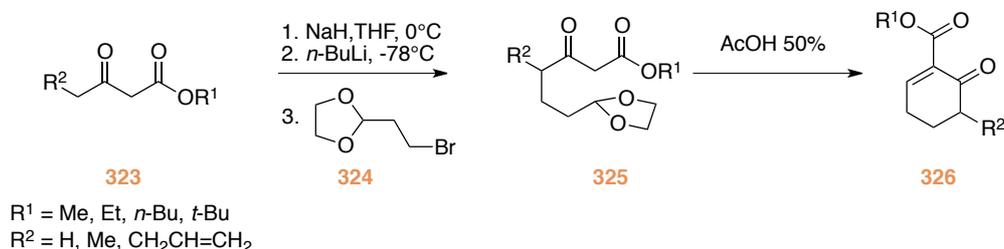


Schéma 108 : Synthèse des β -cétoesters α,β -insaturés décrite par Kato.

Dans un premier temps, quatre esters commerciaux **327a-d** ont été engagés dans l'étape d'alkylation. La position 1 la plus acide du β -cétoester **327** a été déprotonée par l'hydrure de sodium. Le proton en position 2 a ensuite été arraché en présence *n*-butyllithium pour former un intermédiaire bis anionique qui a subi une réaction de monoalkylation régiosélective en position 2 avec le 1,2-bromodioxolane **324** (Schéma 109).

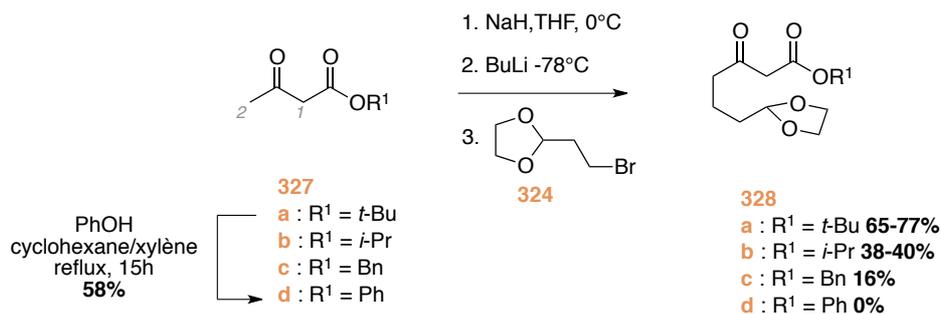
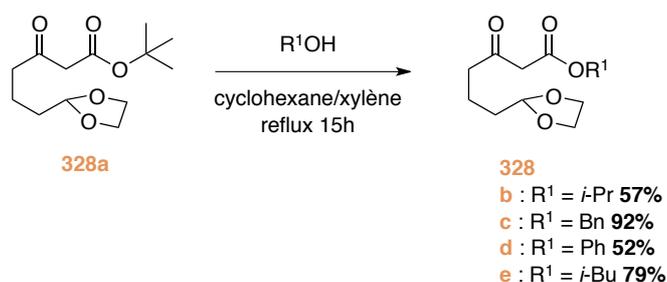


Schéma 109 : Alkylation des β -cétoesters acycliques **327**.

Dans ces conditions, des rendements faibles ont été obtenus pour les esters *iso*-propylique **327b** et benzylique **327c**. De plus, pour le β -cétoester phénylique **327d** le produit désiré n'a pas été isolé. Seul le produit d'alkylation **328a** du β -cétoester *tert*-butylique **327a** a été obtenu avec un bon rendement de l'ordre de 65-77%.

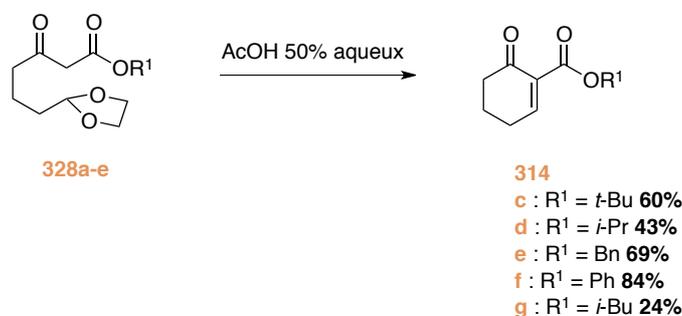
Par conséquent, nous avons choisi de synthétiser les β -cétoesters alkylés **328b-e** à partir du dérivé *tert*-butylique **328a** par trans-estérification, en présence de l'alcool correspondant par chauffage à 135°C dans un mélange xylène/cyclohexane (Schéma 110).

²⁴⁷ Kato, M.; Kamat, V. P.; Yoshikoshi, A. *Synthesis* **1988**, 1988, 699.

Schéma 110 : Trans-estérification du β -cétoester *tert*-butylique **328a**.

Dans ces conditions tous les esters ciblés ont été synthétisés avec de bons rendements de l'ordre de 52-92% à partir d'un seul synthon. Notons que même l'ester phénylique **328d** a été accessible dans ces conditions.

Par la suite les β -cétoesters α,β -insaturés cycliques **314c-g** ont été préparés par traitement des intermédiaires dioxolanes **328** dans l'acide acétique, permettant en une seule étape la déprotection du dioxolane et la cyclisation par aldolisation/crotonisation (Schéma 111).

Schéma 111 : Cyclisation des intermédiaires dioxolanes **328**.

Les nouveaux accepteurs de Michael ont été obtenus avec des rendements isolés modestes à bons, bien que la réaction soit quantitative sur les bruts réactionnels. Des problèmes de stabilité ont été constatés lors de la purification sur silice pour les dérivés **314c-e** et **314g**. En effet, même si seule la forme céto-ester des dérivés **314** a été observée par RMN ¹H sur les bruts réactionnels, après passage sur silice, la présence d'un mélange de cétoester **314** et d'énol OH-**314** a été observée (Schéma 112).

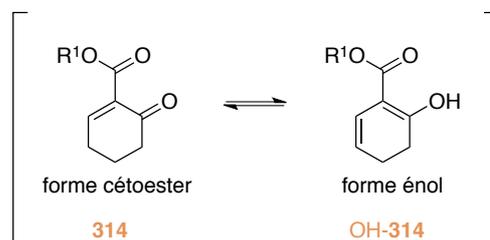


Schéma 112 : Equilibre céto-énolique des accepteurs de Michael.

Cette observation avait déjà été faite par Christoffers qui a été capable, dans le cas de certains esters, d'isoler chacune des formes tautomères **314**/OH-**314**.²⁴⁸

²⁴⁸ J. Christoffers, *J. Org. Chem.* **1998**, 4539.

Afin d'obtenir les accepteurs de Michael majoritairement sous la forme cétoester, la plupart d'entre eux ont été isolés par distillation sous pression réduite, ce qui justifie les rendements modestes. L'ester phénilyque **314d** purifié par cristallisation a été obtenu avec un excellent rendement de 84%. Cependant, dans la plupart des cas même lorsque le produit est purifié par distillation la présence d'une quantité plus ou moins importante de la forme énol a été observée.

VIII.5.3 Résultats

Tous les esters précédemment synthétisés **314b-g** ont alors été évalués dans la réaction de MMV avec le silyloxyfurane **123** en combinaison avec tous les ligands bis(oxazolines) évalués auparavant (Schéma 114). En effet, il est difficile de prédire quelle couple fournira les meilleurs résultats sans en passer par l'expérimentation.

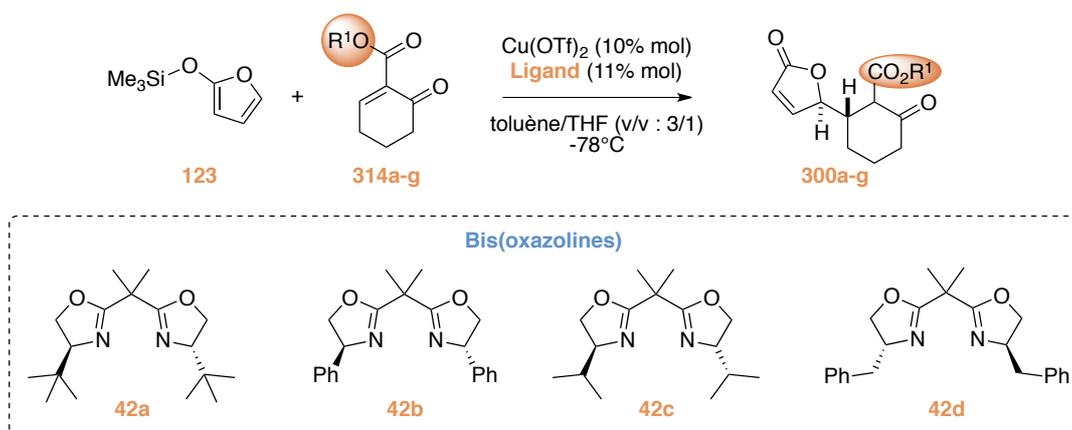
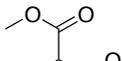
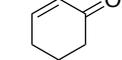
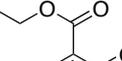
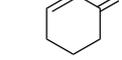
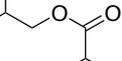
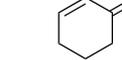
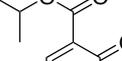
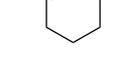
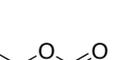
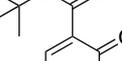
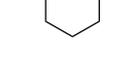
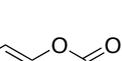
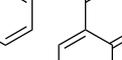
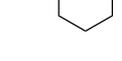
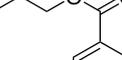
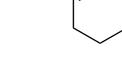
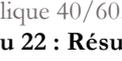


Schéma 113 : Evaluation de tous les couples ligand/ester.

Les résultats sont classés par accepteur de Michael dans le Tableau 22. Tout d'abord, nous constatons que la diastéréosélectivité de la réaction a été excellente pour tous les esters étudiés (>95/5) à l'exception peut-être de l'ester phénilyque où les r.d. ont été de l'ordre de 92/8 à 96/4 (Tableau 22, entrées 21-24).

D'autre part les rendements de couplage ont tous été bons voire excellents (52 à 94%) dans le cas où les réactions étaient rapides, habituellement de l'ordre de 2-3h pour obtenir une conversion totale. Cependant, avec l'ester *tert*-butylique **314c**, malgré des temps de réaction très longs, les rendements ont été faibles (Tableau 22, entrées 17 à 20). Ce dernier est probablement trop encombré pour permettre le couplage avec le silyloxyfurane. De surcroît, dans le cas où le ligand porte également un groupement *tert*-butyle **42a**, aucune conversion n'a été observée (Tableau 22, entrée 17). Une autre particularité a été la très mauvaise réactivité du système impliquant l'ester méthylique et le ligand **42c** avec un rendement de seulement 25% (Tableau 22, entrée 3).

Entrée	Accepteur de Michael	Ligand	Temps de réaction	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1		42a	2h	52	98/2	3
2		42b	2h	73	>99/1	69
3		42c	3 jours	33	>99/1	71
4		42d	2h	68	98/2	-77
5		42a	2,5h	71	98/2	0
6		42b	2,5h	71	99/1	68
7		42c	2,5h	75	99/1	88
8		42d	2,5h	79	99/1	-80
9		42a	-	n.d.	-	-
10		42b	24h	70	>99/1	85
11		42c	24h	73	>99/1	74
12		42d	24h	68	>99/1	-67
13		42a	3h	52	97/3	0
14		42b	3h	75	>99/1	61
15		42c	3h	74	>99/1	85
16		42d	3h	94	99/1	-66
17		42a	2,5 jours	n.d.	-	-
18		42b	30h	67	>99/1	4
19		42c	2,5 jours	36	95/5	26
20		42d	2,5 jours	26	96/4	-43
21		42a	2h	77	94/6	15
22		42b	2,5h	83	92/8	33
23		42c	24h	76	96/4	73
24		42d	2h	80	93/7	-69
25		42a	-	n.d.	-	-
26 ^(b)		42b	2h	57	>99/1	78
27 ^(b)		42c	2h	57	>99/1	95
28 ^(b)		42d	2h	57	>99/1	-91

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) substrat sous la forme d'un mélange céto-énolique 40/60.

Tableau 22 : Résultats obtenus pour les différents esters dans la réaction de MMV.

De plus, l'utilisation du ligand bis(oxazoline) *tert*-butyle **42a** a fourni pour tous les esters un mélange quasiment racémique (Tableau 22, entrées 1, 5, 13, et 21). Par conséquent ce ligand a été abandonné pour certains des esters lors de cette étude (Tableau 22, entrées 9 et 25).

Abordons à présent l'interprétation des résultats en terme d'énantiosélectivité. Pour cela nous avons représenté sous forme de diagrammes les résultats obtenus pour chaque bis(oxazoline) à l'exception de celle portant les groupements *tert*-butyles **42a** pour laquelle les résultats sont décevants. En l'occurrence, nous avons classé les esters par encombrement stérique croissant en partant de l'ester méthylique jusqu'à l'ester *tert*-butylique.

Nous nous sommes basés sur la « A-value » de ces groupements esters pour effectuer ce classement. La « A-value » est une valeur numérique utilisée pour déterminer l'encombrement stérique. Elle est dérivée de l'énergie d'interconversion (ΔG) nécessaire à un cyclohexane monosubstitué pour que le dit substituant passe de la position équatoriale préférentielle à la position axiale défavorable.²⁴⁹

Commençons par les performances obtenues grâce à la bis(oxazoline) *iso*-propyle **42c**, puisque c'est celle qui a donné les meilleures énantiométries quelque soit l'ester mis en jeu (Figure 24). Pour ce ligand une tendance générale a été dégagée. Lorsque l'encombrement stérique de l'ester a été augmenté, l'excès énantiomérique a fait de même dans un premier temps jusqu'à atteindre un maximum pour l'ester benzylique avec un e.e. de 95% (Tableau 22, entrée 27). Par la suite, l'excès énantiomérique a diminué progressivement pour n'atteindre plus que 26% avec l'ester *tert*-butylique très encombré (Tableau 22, entrée 19).

Variation de l'excès énantiomérique en fonction de la taille de l'ester pour la bis(oxazoline) *iso*-propyle **42c**

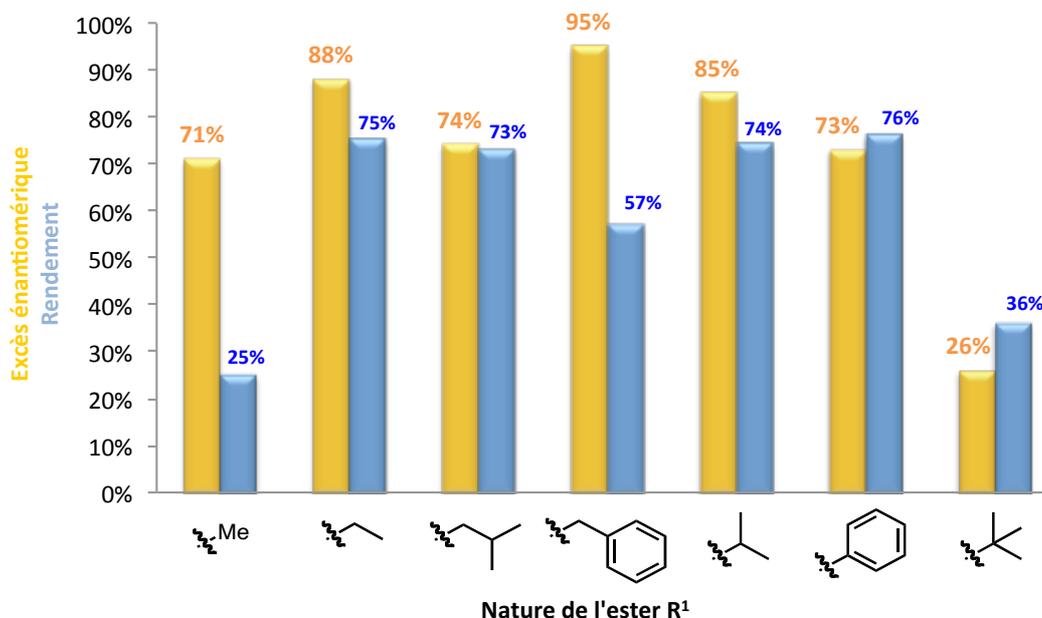


Figure 24

²⁴⁹ E.L. Eliel, S.H. Wilen and L.N. Mander, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley, New York (1994).

Si l'on considère maintenant le ligand bis(oxazoline) phényle **42b**, une tendance similaire a été observée (Figure 25). Cette fois-ci l'excès énantiomérique maximum a été atteint pour l'ester *iso*-butylique avec un e.e. de 85% (Tableau 22, entrée 10). Par la suite, une diminution progressive du e.e. a été constatée jusqu'à une perte totale de sélectivité faciale pour l'ester *tert*-butylique. Pour ce ligand les rendements de couplage ont été plus homogènes vis-à-vis de tous les esters 57 à 83%.

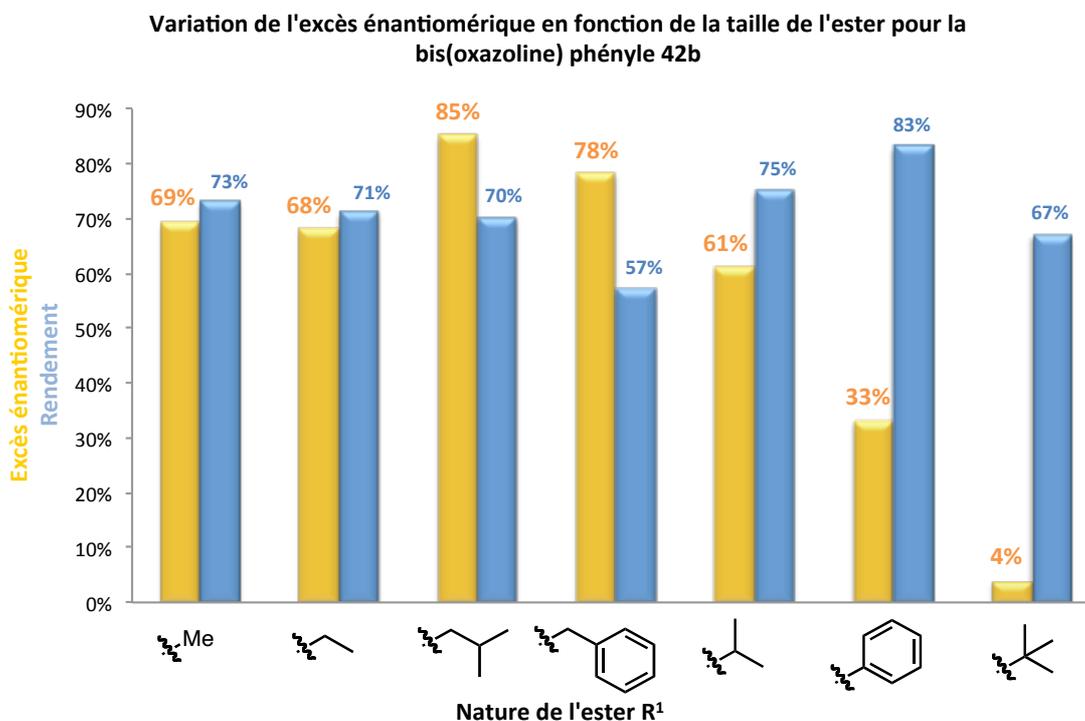


Figure 25

Enfin, avec le ligand bis(oxazoline) benzyle **42d** cette tendance est moins marquée (Figure 26). Le meilleur résultat a été obtenu pour l'ester benzylique avec un e.e. de 91% (Tableau 22, entrée 28), cependant les valeurs de e.e. ne forment pas une parabole autour de ce maximum et fluctuent assez aléatoirement en fonction de la nature de l'ester.

En conclusion de ces résultats, la nature de l'ester porté par l'accepteur de Michael influence indéniablement l'énantiosélectivité de la réaction de MMV. Néanmoins, il est assez difficile de conclure quant à un réel transfert de chiralité. En revanche, on peut certifier que la bis(oxazoline) et l'ester rentre en jeu dans le processus de discrimination faciale.

D'autre part, les meilleures performances en terme d'énantiosélectivité ont été obtenues avec l'ester benzylique **314e** et les ligands Box *iso*-propyle **42c** et benzyle **42d**, soit respectivement 95% et 91% d'e.e. Cependant les rendements obtenus avec cet ester sont modestes, seulement 57% (Tableau 22, entrée 27 et 28). En effet, nous avons constaté que ce substrat était relativement instable. Nous avons eu beaucoup de mal à le préparer, et il a une forte tendance à polymériser. De plus, il n'a pas été possible de l'isoler sous sa forme cétoester uniquement (substrat sous forme céto-énolique 40/60).

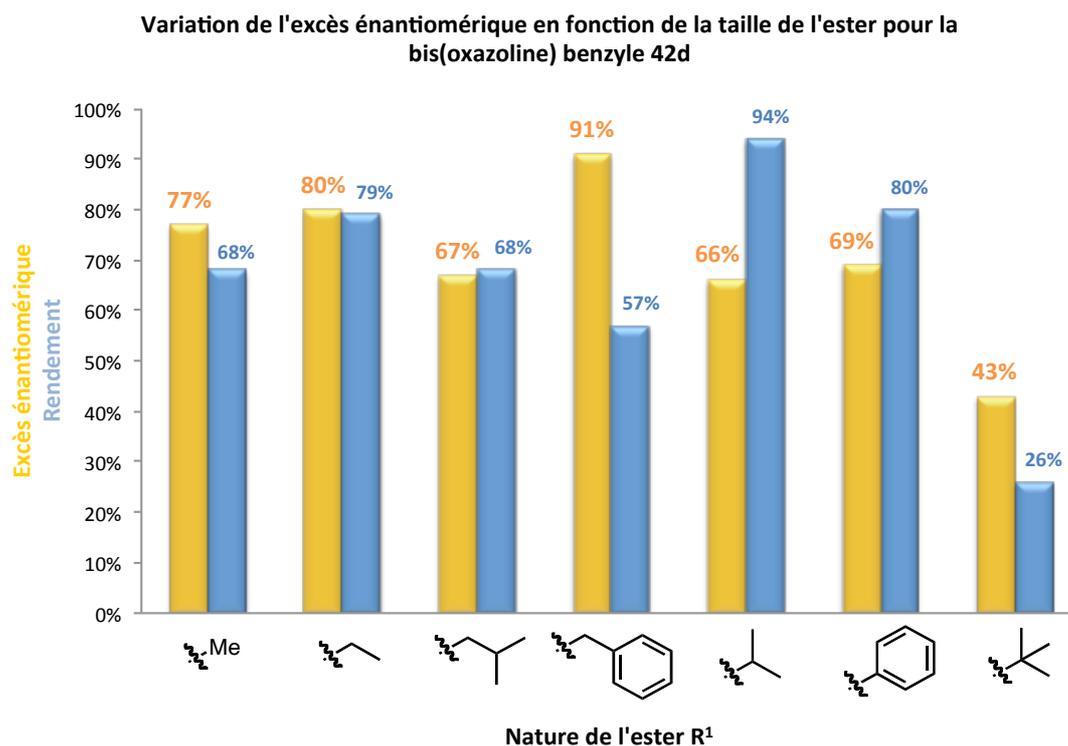
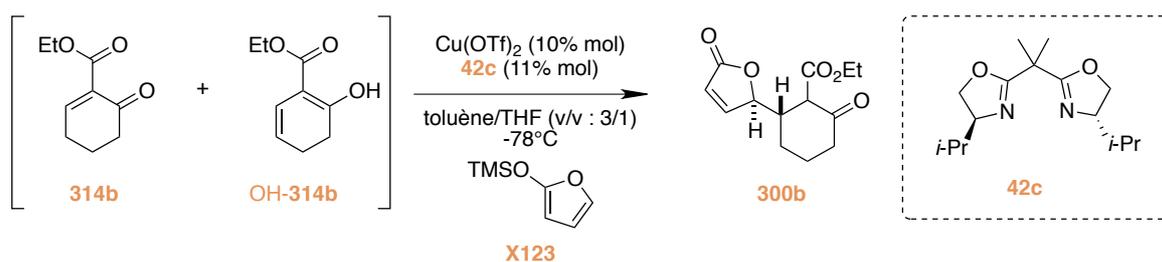


Figure 26

VIII.5.4 Influence de la présence de la forme énol

Afin de connaître l'influence de la présence de la forme énol OH-**314** sur les performances de la réaction de MMV en terme de rendement et d'énantiosélectivité, nous l'avons réalisé avec un mélange céto/énol (**314b**/OH-**314b** : 70/30) (Schéma 114). En effet, dans le cas de l'ester éthylique **314b** nous étions en possession, après distillation, de fractions contenant la forme cétoester uniquement ainsi que des fractions contenant un mélange de forme céto/énol (**314b**/OH-**314b** : 70/30).

Schéma 114 : Réaction de MMV pour différents ratio des formes céto-énoliques de **314b**.

Lorsque l'accepteur de Michael est présent sous la forme cétoester seule **314b** (Tableau 23, entrée 1) le rendement de la réaction de MMV a été légèrement meilleur que dans le cas d'un mélange céto-énolique 70/30 (Tableau 23, entrée 2, 63%). Cependant, de façon intéressante l'énantiosélectivité de la réaction n'a pas été affectée par la présence de substrat sous la forme énol OH-**314b**.

Entrée	Ratio céto/énol 314b/OH-314b	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	100/0	75	>99/1	88
2	70/30	63%	>99/1	89

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate.

Tableau 23 : Effet de la proportion de forme céto/énol sur la réaction de MMV.

Cette diminution du rendement pourrait s'expliquer par deux phénomènes. D'un côté la forme énol OH-**314b** ne permet pas l'addition de Michael, et les deux formes ne semblent pas en équilibre dynamique en solution en présence de l'acide de Lewis. De l'autre côté, la dimérisation du substrat est possible. Cette réaction a déjà été décrite par Christoffers en présence de chlorure ferrique. A température ambiante, la forme cétoester **314** jouant le rôle d'accepteur de Michael et la forme énol OH-**314b** celui de donneur vinylogue pour former le dimère correspondant **329** (Schéma 115).

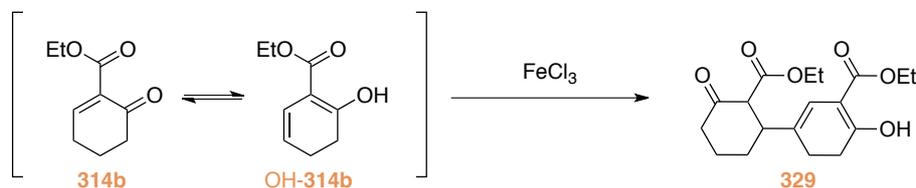


Schéma 115 : Dimérisation de l'accepteur de Michael en présence de FeCl₃.

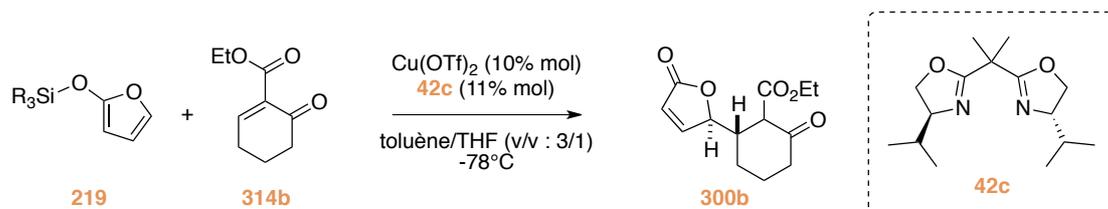
Il semble donc important de minimiser la proportion de la forme énol du substrat pour maximiser les rendements. Cependant, dans le cas où l'on souhaite étudier les performances en terme d'énantiosélectivité, la présence des deux formes en mélange n'a pas d'impact sur les résultats.

Cette observation explique les faibles rendements obtenus lorsque la réaction de MMV a été réalisée sur l'ester benzylique **314e** isolé dans un mélange céto-énolique 40/60 (Tableau 22, entrées 25-28). Nous avons alors décidé d'utiliser l'ester éthylique, plus stable, en combinaison avec la Box *iso*-propyle **42c** pour approfondir l'étude méthodologique. En effet, c'est ce système qui nous permet d'obtenir les résultats les plus satisfaisants avec un rendement de 75%, un rapport diastéréoisomérique supérieur à 99/1 et un excellent excès énantiomérique de 88% (Tableau 22, entrée 7).

VIII.6 Optimisations sur l'ester éthylique

VIII.6.1 Etude de l'influence de l'encombrement stérique sur le silyloxyfurane

Les groupements alkyles portés par le silyloxyfurane **219** pourraient influencer l'approche de celui-ci sur l'accepteur de Michael **314b** et donc modifier l'énantiosélectivité de la réaction de MMV. Par conséquent, l'influence de la taille du groupement silylé porté par le silyloxyfurane a été étudiée (Tableau 24).



Entrée	Nature de R	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	Me ₃ (TMS)	75	>99/1	88
2	Me ₂ t-Bu (TBS)	69	>99/1	84%

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate.

Tableau 24 : Influence de la taille du groupement silylé sur la réaction de MMV.

Une légère diminution de l'excès énantiomérique a été constatée lorsque l'encombrement stérique sur le silyloxyfurane a été augmenté en passant du TMS (Tableau 24, entrée 1) au TBS (Tableau 24, entrée 2). Par conséquent le TMSOF disponible commercialement a été conservé comme précurseur du motif buténolide.

VIII.6.2 Etude de l'influence du contre-ion

Il a été largement démontré que la nature du contre-ion des complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II) pouvait influencer leurs activités catalytiques.²⁵⁰ En effet, en fonction de sa force de coordination, le contre-ion peut être présent deux fois, une fois où pas du tout au niveau des positions apicales du complexe. D'autre part dans le cas où il n'est pas absent, il peut être plus ou moins dissocié du métal. Ces variations modifient la sphère de coordination du cuivre et peuvent de tout évidence induire des distorsions dans la géométrie du complexe. De telles modifications peuvent être cruciales pour l'induction chirale.

Nous avons par conséquent testé quatre contre-ions différents (SbF₆⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻ et BF₄⁻) en fonction des sels d'argent à notre disposition. En effet, les sels de cuivre correspondants ne sont pas disponibles commercialement, contrairement au triflate de cuivre. Nous nous sommes alors inspiré du protocole d'Evans pour préparer les complexes de cuivre **330b-e** possédant le nouveau contre-ion (Schéma 116).

²⁵⁰ (a) D. A. Evans ; S. J. Miller ; T. Lectka ; P. von Matt, *J. Am. Chem.Soc.*, **1999**, 121, 7559. (b) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325.

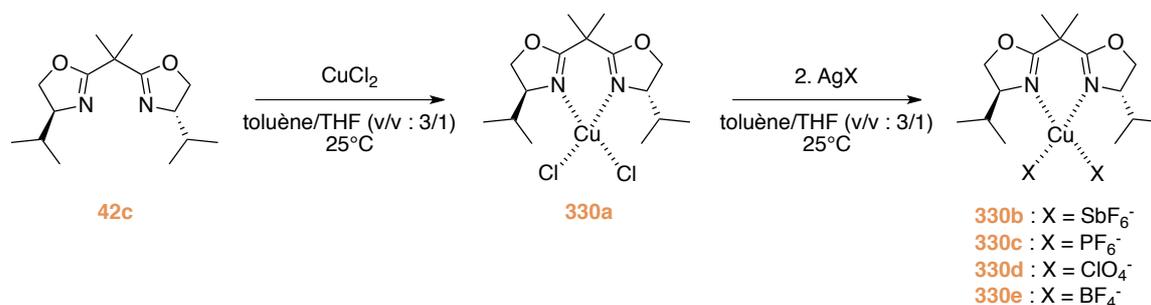


Schéma 116 : Formation des complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II) avec différents contre-ions.

La bis(oxazoline) *iso*-propyle **42b** a tout d'abord été complexée avec le chlorure de cuivre-(II) puis un échange de contre-ion a été opéré en présence du sel d'argent correspondant. Après plusieurs heures d'agitation, les complexes **330b-e** ont été préformés en solution dans le solvant de la réaction. Le précipité de chlorure d'argent a finalement été éliminé par filtration sur filtre millipore. Ces solutions de complexe de cuivre-(II) ont alors été employées dans la réaction de MMV entre l'accepteur de Michael **314b** et le silyloxyfurane **123** (Schéma 117).

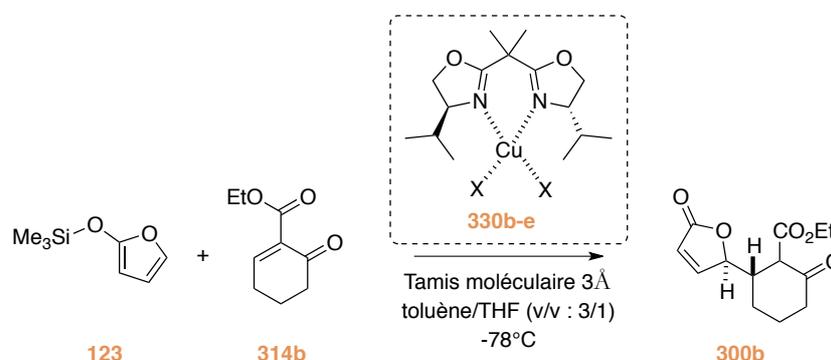


Schéma 117 : Evaluation de l'effet du contre-ion sur la réaction de MMV.

Notons que ces réactions ont été réalisées en présence de tamis moléculaire 3Å car lors de la préformation des complexes **330b-e**, nous ne pouvions exclure l'absorption d'eau dans le solvant lors de l'étape de filtration. Bien que nous ayons utilisé des solvants anhydres, nous n'avons pas travaillé en boîte à gants.

De plus, Evans *et al.* ont constaté que la présence d'eau dans le milieu réactionnel pouvait diminuer le rendement de la réaction en empêchant le substrat de se lier au complexe de cuivre-(II) par la formation de complexes aquo. D'autre part les traces d'eau pourraient hydrolyser partiellement le silyloxyfurane **123** pour former du TMSOTf qui catalyserait la réaction en version racémique (*vide supra*).

Nous avons alors effectué une réaction de contrôle avec le contre-ion triflate dans les conditions standards en présence de tamis moléculaire 3Å pour s'assurer qu'il n'avait pas d'influence sur l'énantiosélectivité (Tableau 25, entrée 2). Effectivement, aucun effet n'a été observé lorsque la réaction a été menée en présence de tamis moléculaire. Notons que ces réactions ont été réalisées avec le substrat **314b** sous forme céto-énolique dans un mélange 70/30, ce qui explique les rendements plus faibles qu'à l'accoutumé.

Entrée	Contre-ion	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1^(b)	OTf	75	>99/1	88
2^(c)	OTf	59	>99/1	90
3 ^(c)	SbF ₆	41	99/1	59
4 ^(c)	PF ₆	51	>99/1	80
5 ^(c)	ClO ₄	50	>99/1	49
6 ^(c)	BF ₄	50	99/1	56

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) réaction réalisée sans tamis 3Å. (c) accepteur de Michael sous forme céto-énolique 70/30.

Tableau 25 : Effet de la nature du contre-ion sur les performances de la réaction de MMV.

Dans un premier temps, nous pouvons constater que les rapports diastéréomériques n'ont pas été affectés. Cependant, les excès énantiomériques sont très dépendants de la nature du contre-ion du complexe. Malheureusement, pour tous les contre-ions étudiés, l'énantiosélectivité de la réaction a été inférieure à celle pour le contre-ion triflate, qui reste donc la référence (Tableau 25, entrées 3-6).

VIII.6.3 Influence de la température

Pour finir, l'influence de la température a été évaluée. La réaction de MMV a donc été réalisée à -95°C (Schéma 118). A cette température, le rendement dépasse les 80%, ce qui devient relativement satisfaisant. De plus, l'excès énantiomérique a été légèrement amélioré atteignant 91%. Nous avons alors décidé de stopper le travail d'optimisation des conditions réactionnelles sur ces résultats.

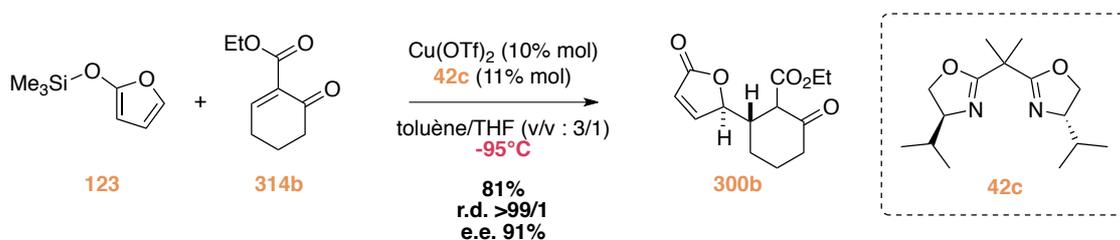


Schéma 118 : Résultats pour la réaction MMV menée à -95°C.

En conclusion de ce développement méthodologique, nous avons déterminé, que la réaction devait être mise en œuvre dans un mélange de solvant toluène/THF (v/v : 3/1) en présence de triflate de cuivre-(II) en combinaison de la bis(oxazoline) *iso*-propyle **42c**. En conduisant la réaction à -95°C l'énantiosélectivité est améliorée, cependant l'excès atteint à -78°C reste relativement satisfaisant. D'autre part, même si nous avons constaté que l'accepteur de Michael permettant d'atteindre la meilleure énantiosélectivité a été celui possédant l'ester benzylique (Tableau 22, entrée 27, e.e. = 95%), le rendement atteint a été modeste (57%). Ce dernier étant relativement difficile à isoler sous sa forme cétoester, nous avons sélectionné l'ester éthylique pour l'exemplification de la méthode.

VIII.7 Etude de l'étendue de la réaction

VIII.7.1 Synthèse des accepteurs de Michael

Afin d'étudier l'étendue de la réaction mise au point, nous avons envisagé de tester les conditions opératoires sur différents accepteurs de Michael en faisant varier l'encombrement stérique sur le cycle à 6 chaînons, la taille du cycle ainsi que la nature de l'accepteur de Michael. Les différents accepteurs de Michael considérés sont représentés dans le Schéma 119.

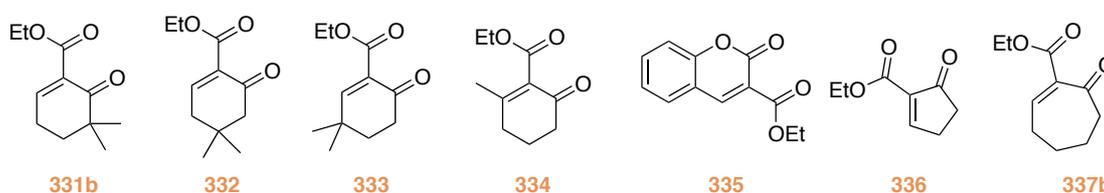


Schéma 119 : Accepteurs de Michael envisagés pour l'exemplification.

Tout d'abord, les accepteurs de Michael à 5 et à 7 chaînons ont été obtenus à partir des cycles saturés correspondant **338** et **339b** commerciaux en une seule étape par β -élimination à l'aide de la chimie du sélénium avec de bons rendements (Schéma 120).

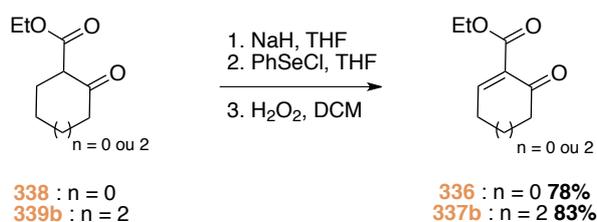


Schéma 120 : Synthèse des accepteurs de Michael à 5 et 7 chaînons.

D'autre part, le 5,5-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **331b** a été préparé à partir de la 2-méthylcyclohexanone **340** (Schéma 121). Cette dernière a tout d'abord été méthylée en conditions thermodynamiques, afin d'obtenir l'énone diméthylée en position α **341** avec un rendement de 72%. Par la suite, il s'est avéré impossible d'introduire directement la fonction ester éthylique.

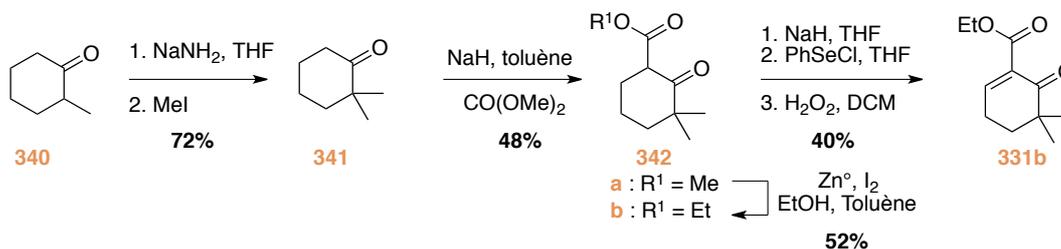


Schéma 121 : Synthèse du 5,5-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **331b**.

L'introduction d'un ester méthylique intermédiaire a par contre été réalisable avec un rendement non optimisé de 48%. La trans-estérification de l'ester méthylique **342a** a ensuite été conduite en présence de zinc et d'une quantité catalytique d'iode au reflux du toluène. Enfin la génération de l'insaturation a été effectuée par β -élimination dans les conditions habituelles.

Le composé **332** possédant un gem-diméthyle en position C4 a été obtenu par addition-1,4 du bromure de méthyle magnésium sur la 3-méthylcyclohex-2-ènone **343** suivie de l'addition de

carbonate de diéthyle en milieu basique pour former **345**. L'étape de β -élimination a conduit au 4,4-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **332** en 3 étapes avec un rendement global de 42% (Schéma 122).

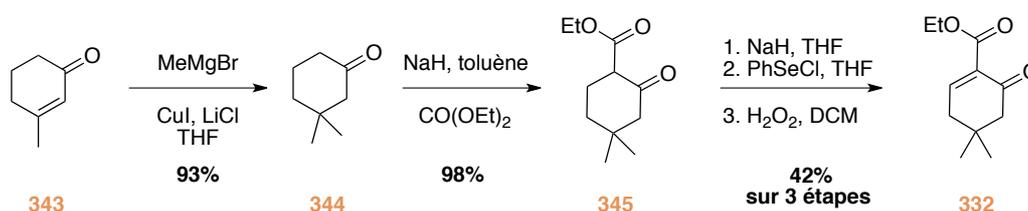


Schéma 122 : Synthèse du 4,4-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **332**.

Le 3,3-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **333** quant à lui a été préparé en 3 étapes par hydrogénation de la double liaison de la 4,4-diméthylcyclohex-2-ène **346**, puis acylation dans les conditions décrites auparavant (Schéma 123). Enfin la régénération de la double liaison a conduit au produit souhaité **333** avec un rendement global de 25%.

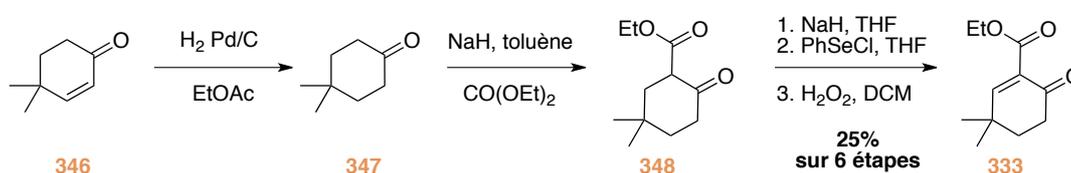


Schéma 123 : Synthèse du 3,3-diméthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **333**.

Le 2-méthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **334** a été synthétisé par une réduction de Birch du 2-méthoxy-6-méthylbenzoate d'éthyle **349**. Après hydrolyse du diène **350** en milieu acide, l'accepteur de Michael **334** a été isolé avec un rendement de 55% sur deux étapes (Schéma 124).

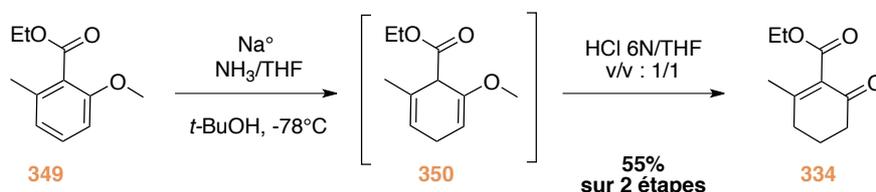


Schéma 124 : Synthèse du 2-méthyl-6-oxocyclohex-1-èncarboxylate d'éthyle **334**.

Enfin, le dérivé de coumarine **335** a été obtenu en une seule étape, par condensation du diéthyle malonate **352** sur le salycaldéhyde **351** dans la pipéridine, avec un bon rendement de 59% (Schéma 125).

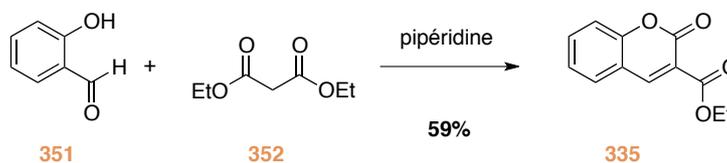


Schéma 125 : Synthèse du 2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate d'éthyle **335**.

VIII.7.2 Synthèse des dérivés silylés

Nous avons aussi voulu effectuer des modifications sur la substitution du silyloxyfurane, mais aussi changer la nature de l'hétéroatome en testant un dérivé silylé de thiophénone. Les différents dérivés silylés ciblés sont représentés sur le Schéma 126.

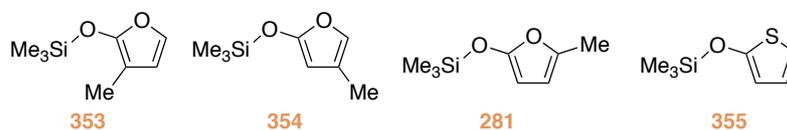
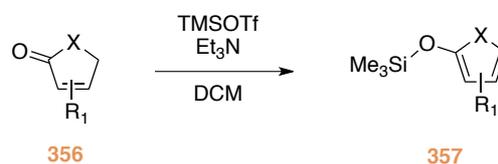


Schéma 126 : Dérivés silylés envisagés pour l'exemplification.

Ces nucléophiles **357** ont été synthétisés directement à partir de leurs homologues furanones et thiophénones **656** en présence de triéthylamine et par action du triméthylsilyle trifluorométhanesulfonate (Schéma 127).

Schéma 127 : Synthèse des dérivés silylés **357**.

Les produits silylés ont été obtenus avec des rendements faibles (32 à 59%) malgré une conversion totale du produit de départ (Tableau 26). En effet, la purification par distillation sous pression réduite de ces composés facilement hydrolysables a été relativement délicate.

Entrée	Produit de départ	Produit obtenu	Rendement (%)
1			25
2 ²⁵¹			31
3			33
4			32

Tableau 26 : Résultats pour la synthèse des dérivés silylés.

²⁵¹ Le produit de départ a été obtenu par réduction de l'anhydride citraconique, selon le protocole de Johnson, A. W.; Gowada, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734.

VIII.7.3 Résultats

Avec tous ces substrats en main nous avons alors pu évaluer l'efficacité de la méthodologie développée en les soumettant aux conditions réactionnelles optimisées (Schéma 128). Nous avons d'abord effectué ces réactions à -78°C , en envisageant de les réaliser à plus basse température dans le cas où les performances seraient décevantes.

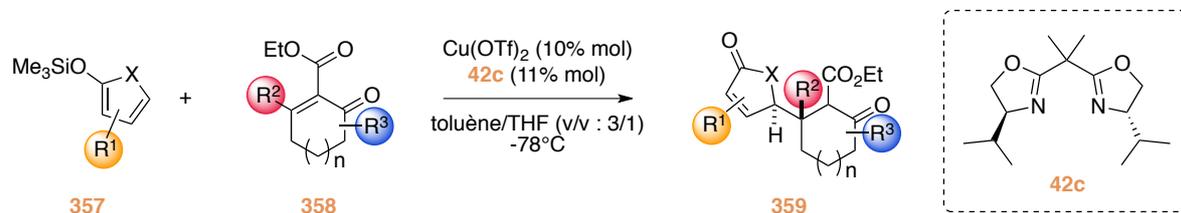
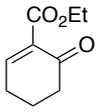
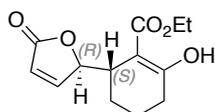
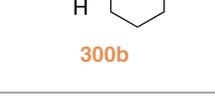
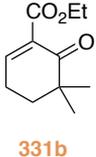
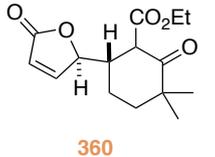
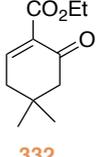
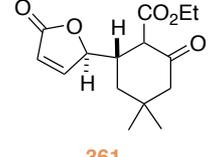
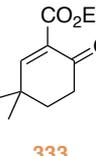
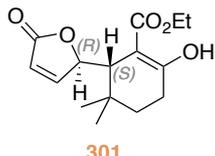
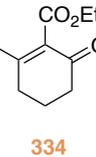
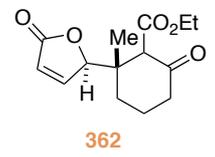
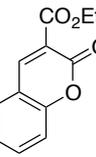
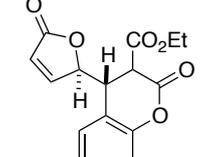


Schéma 128 : Evaluation des conditions optimisées sur les substrats synthétisés.

Tout d'abord analysons les résultats obtenus pour les cycles à 6 chaînons (Tableau 27). Pour rappel le dérivé cyclohexyle sans substituant **314b** sur lequel a été effectué le travail d'optimisation a abouti à l'obtention d'un seul diastéréoisomère avec un e.e. de 91% à -95°C et de 88% à -78°C (Tableau 27, entrées 1 et 2). Notons dès à présent que les rapports diastéréoisomériques sont excellents pour tous les substrats à 6 chaînons.

D'autre part, lorsque deux substituants méthyles sont présents en a de la cétone sur la position C5 du cycle, une forte chute de l'énantiosélectivité de près de 30% a été observée (Tableau 27, entrée 3). En revanche, quand le gem-diméthyle est positionné sur le carbone 4, la discrimination faciale a été conservée (Tableau 27, entrée 4), et même améliorée jusqu'à un excès énantiomérique de 96% quand ils sont en position C3 (Tableau 27, entrée 5). De plus, le buténolide **301** a été cristallisé, et l'analyse par diffraction des rayons-X a permis de déterminer la configuration absolue (*6S*, *7R*) des deux centres stéréogènes.

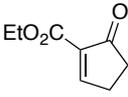
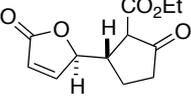
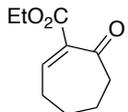
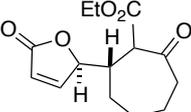
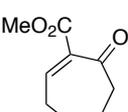
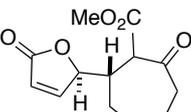
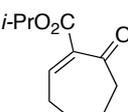
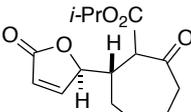
Par ailleurs, la réaction de MMV n'a pas eu lieu dans les conditions optimisées lorsqu'un substituant méthyle se trouve sur la position réactive de l'accepteur de Michael (i.e. **334**) (Tableau 27, entrée 7), alors qu'en version racémique, la réaction avait été possible (Tableau 27, entrée 6). D'autre part, avec le dérivé de type chroménone **335** de structure complètement différente des cyclohexénones l'addition du TMSOF a été réalisée avec un bon rendement de 87%. De plus, le produit a été obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant nous n'avons pas réussi à déterminer l'excès énantiomérique, que se soit, par analyse par HPLC chirale du produit de couplage ou bien du dérivé phosphate. En effet, la séquence de déprotonation/alkylation pour former le dérivé phosphate correspondant a uniquement conduit à des mélanges complexes.

Entrée	Produit de départ	Produit obtenu	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1			75	>99/1	88
2			81	>99/1 ^(b)	91 ^(b)
3			82	99/1 ^(b)	60 ^(c)
4			79	>99/1	90
5			74	>99/1	96
6			n.d.	-	-
7			87	95/5 ^(d)	n.d.

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) réaction effectuée à -95°C. (c) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé *p*-nitrobenzoate. (d) déterminé par RMN ¹H, produit présent sous forme d'un seul diastéréoisomère cétoester.

Tableau 27 : Résultats de l'exemplification pour les cycles à 6 chaînons.

Intéressons nous maintenant aux résultats obtenus pour les cycles à 5 et 7 chaînons (Tableau 28).

Entrée	Produit de départ	Produit obtenu	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1			76	75/25	82 ^(b)
2 ^(c)	336	303	63	78/22	84 ^(b) (88 ^(d))
3			72	99/1	74
4 ^(e)			65	>99/1	79
5 ^{(e), (e)}			87	>99/1	54
6 ^{(e), (f)}	337b	304b	82	>99/1	73
7			81	>99/1	73
	337a	304a			
8			75	>99/1	68
	337c	304c			

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate. (b) e.e. du diastéréoisomère majoritaire. (c) réaction effectuée à -95°C. (d) e.e. du diastéréoisomère minoritaire. (e) réaction effectuée avec le ligand bis(oxazoline) phényle **42b**. (f) réaction effectuée avec le ligand bis(oxazoline) benzyle **42d**.

Tableau 28 : Résultats de l'exemplification pour les cycles à 5 et 7 chaînons.

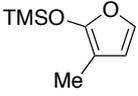
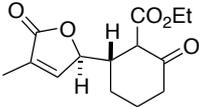
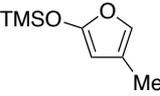
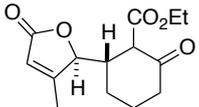
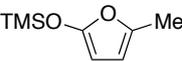
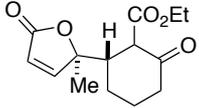
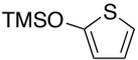
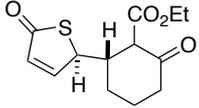
Pour ces deux cycles, la réaction a tout d'abord été menée à -78°C dans les conditions standards. Le buténolide **303** a alors été formé avec une diastéréosélectivité moyenne de 75/25 (Tableau 28, entrée 1) et une énantiosélectivité intéressante de 82%. En réalisant la même réaction à -95°C, ces performances ont alors été légèrement améliorées (Tableau 28, entrée 2).

D'autre part, le buténolide **304b** de son côté a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un e.e. plus faible de 74% à -78°C (Tableau 28, entrée 3). Lorsque la manipulation a été réitérée à -95°C, l'excès énantiomérique a atteint 79% (Tableau 28, entrée 4).

Des expériences supplémentaires ont alors été réalisées avec le cycle à 7 chaînons pour augmenter l'excès énantiomérique puisque la diastéréosélectivité était excellente. Nous avons notamment tenté d'utiliser les autres ligands bis(oxazolines) **42b** et **42d** (Tableau 28, entrées 5 et 6) ou de modifier la taille de l'ester (Tableau 28, entrées 7 et 8). Malheureusement dans tous les cas la stéréosélectivité n'a pas été améliorée.

Ces résultats additionnels mettent en avant le fait que les conditions sélectionnées lors de l'étude méthodologique sont les plus performantes, et pas seulement pour le cycle à 6 chaînons.

Intéressons nous à présent aux résultats obtenus pour l'addition des différents dérivés silylés synthétisés précédemment (Tableau 29).

Entrée	Dérivé silylé	Produit obtenu	Rendement (%)	r.d. ^(a)	e.e. ^(a) (%)
1	 353	 302b	69	>99/1	60
2	 354	 364	n.d.	-	-
3 ^(c)	 281	 365	n.d.	-	-
4	 355	 366	83	n.d.	n.d.

(a) déterminé par HPLC sur colonne chirale OJ-H sur le dérivé phosphate.

Tableau 29 : Résultats de l'exemplification pour les différents dérivés silylés.

Les résultats obtenus avec ces dérivés silylés modifiés ont été relativement décevants. En effet, lorsque le groupement méthyle a été placé en position α du silyloxyfuran l'énantiosélectivité de la réaction a été fortement diminuée atteignant un e.e. de 60% (Tableau 29, entrée 1). De plus, si ce même groupement est positionné sur les carbones b ou g du nucléophile, il n'a pas été possible d'isoler le produit de la réaction proprement. En effet, un mélange complexe de produits a été obtenu, résultant probablement de l'addition de la position a et/ou g de ces silyloxyfuranes sur l'accepteur de Michael.

Le triméthyl(thiophen-2-yloxy)silane **355** pour sa part a été proprement additionné sur le b-cétoester **314b** pour fournir l'adduit **366** avec un rendement de 83%. Cependant la détermination de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité se sont révélées impossibles. L'addition d'hydrure de sodium à 0°C, dans le but de former le dérivé phosphate, a conduit à la dégradation du produit probablement à cause de l'acidité du proton au pied du buténolide.

VIII.7.4 Détermination de la configuration relative et absolue

Les deux buténolides **300d** et **300f** ont permis d'obtenir des cristaux lorsqu'ils ont été transformés en leurs équivalents phosphates **P300d** et **P300f**. La configuration relative a alors pu être élucidée par analyse de diffraction des rayons-X (Figure 27). Une configuration relative *anti* entre les deux carbones asymétriques a été observée au même titre que lors de l'étude menée en version racémique dans notre laboratoire.

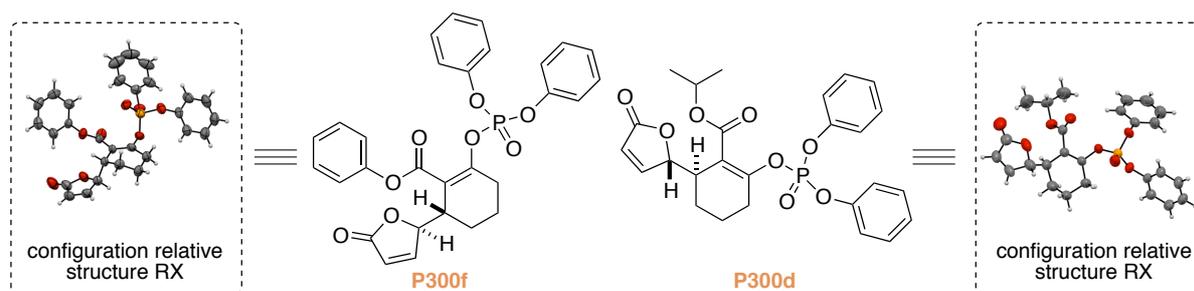


Figure 27 : Configuration relative de deux buténolides sous forme de phosphates P300d et P300f.

D'autre part, deux buténolides non dérivatisés **300b** et **301** ont également été cristallisés (Figure 28). Cette fois-ci, les analyses par diffraction des rayons-X ont permis d'accéder à la configuration absolue des produits d'addition, indiquant que le silyloxyfurane attaque sur la face *Si* du β -cétoester.

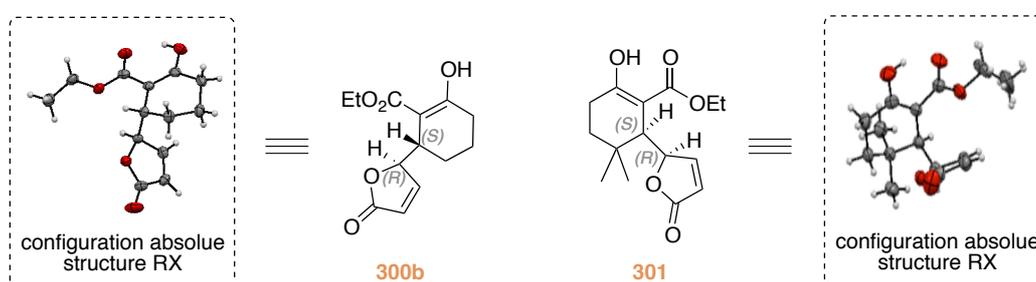


Figure 28 : Configuration absolue des deux buténolides 300b et 301.

VIII.8 Considérations mécanistiques

A la lumière de tous les résultats obtenus jusqu'à aujourd'hui dans notre laboratoire sur la réaction de MMV catalysée par le triflate de cuivre-(II), et à l'aide des précédents travaux de la littérature nous avons tenté de proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.

VIII.8.1 Mécanisme réactionnel proposé

Lors de l'étude sur la version racémique de la réaction de MMV, nous avons proposé un mécanisme réactionnel permettant de rationaliser la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, il a été constaté à plusieurs reprises, aussi bien sur les énones cycliques que sur les β -cétoesters α,β -insaturés que les buténolides obtenus possédaient une configuration relative *anti*. Observation que nous avons également faite.

Si l'on se réfère aux travaux de Brimble²²³ ainsi que les études de Ruano,^{224, 252} une telle diastéréosélectivité peut alors être envisagée par deux types de mécanisme (Schéma 129). D'une part, une approche de type Diels-Alder a été envisagée. En effet, ces accepteurs de Michael sont connus pour être des diénophiles, ils réagissent facilement en conditions thermiques ou en présence d'acides de Lewis avec des diènes pour conduire aux cyclo-adduits correspondants.²⁵³

²⁵² Arroyo, Y.; de Paz, M.; Rodriguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; Garcia Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5638.

²⁵³ (a) Marx, J. N.; Cox, J. H.; Norman, L. R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4489. (b) Liu, H.-J.; Ngooi, T. K.; Browne, E. N. C. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 3143. (c) Liu, H.-J.; Ulibarri, G.; Browne, E. N. C. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1545. (d) Richardson, B. M.; Welker, M. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1299.

En outre, un produit d'addition de DA a déjà été isolé lors de la réaction sous pression entre une cyclopenténone et un silyloxyfurane.²²⁹ D'autre part, une addition de type Michael *via* un état de transition ouvert n'est pas non plus à exclure.^{223, 224, 225b} L'étude mécanistique qui a été menée par le groupe de Ruano sur l'addition de silyloxyfuranes sur des sulfoquinones suggérait clairement un tel mécanisme (Schéma 85).

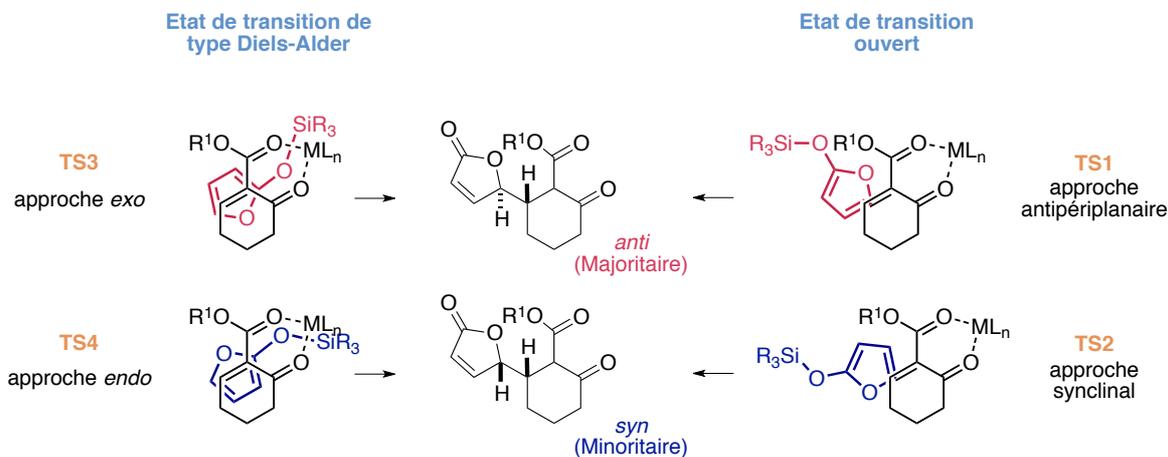


Schéma 129 : Mécanisme proposé pour la réaction de MMV.

Ces deux approches sont tout à fait envisageables, en effet, dans chacune d'elles un type d'attaque a pu être mis en avant pour expliquer l'obtention du diastéréomère majoritaire de configuration relative *anti*.

Dans l'état de transition ouvert, l'attaque se ferait préférentiellement par une approche antipériplanaire **TS1**, alors que dans l'état de transition de type Diels-Alder, une approche *exo* **TS3** (en référence au cycle) permettrait de justifier de la diastéréosélectivité. Il est alors relativement difficile de trancher entre ces deux approches.

L'amélioration des r.d. obtenus avec les β -cétoesters α,β -insaturés en comparaison aux énonés (VII.4.2) pourrait être expliquée par un état de transition de type DA. En effet, dans ce cas l'ajout de l'ester *exo*-cyclique sur l'accepteur de Michael pourrait favoriser l'approche *exo* par stabilisation de l'état de transition **TS3** *via* des interactions orbitales secondaires avec le carbonyle de l'ester. En revanche, ni l'approche synclinale dans l'état de transition **TS2** ni l'approche antipériplanaire **TS1** ne semblerait favorisée en présence de l'ester.

De plus, lorsque la taille de l'ester est augmentée, les r.d. devraient être moins bons dans le cas d'un état de transition de type DA. En effet, dans cette approche le silyloxyfurane semblerait alors plus interagir avec cette partie de la molécule.^{253d} En l'occurrence, une très légère augmentation de la proportion du diastéréoisomère *syn* a été constatée pour les esters phénylique et *tert*-butylique (Tableau 22, entrées 19-20 et 21-24). Cette variation de la diastéréosélectivité étant trop peu prononcée, intéressons nous à l'origine de l'induction asymétrique avant de conclure quant à un type de mécanisme possible.

VIII.8.2 Origine de l'induction asymétrique

Grâce à la détermination de la configuration absolue de deux buténolides par analyse de diffraction des rayons-X nous avons pu déduire que l'attaque du silyloxyfurane avait lieu sur la

face *Si* de l'accepteur de Michael. Afin de pouvoir rendre compte de cette induction asymétrique, nous nous sommes intéressés à la géométrie du complexe bis(oxazoline) de cuivre(II). Nous avons particulièrement porté notre attention sur le complexe de cuivre et d'ester malonique α,β -insaturé **367** caractérisé à l'état solide par le groupe d'Evans (Figure 29).²⁴⁴

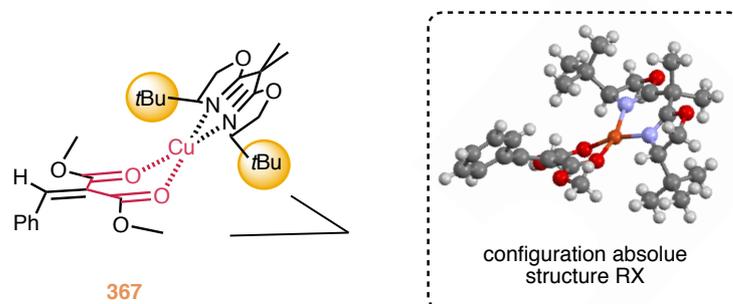


Figure 29 : Complexe bis(oxazoline) de cuivre(II) avec un ester malonique α,β -insaturé.

Ces études cristallographiques ont permis de mettre en évidence que le substrat se liait de façon bidentate au métal, et surtout que le cuivre était dans une géométrie plan carré légèrement distordue. De plus, il a été observé que le complexe bis(oxazoline) se positionnait préférentiellement sur une des faces du substrat. En effet, le cuivre se positionne au sommet d'un cycle à 6 chaînons (en rouge) possédant une conformation demi bateau. Cette géométrie n'est pas surprenante puisque ce cycle doit permettre la mise en place de 5 angles de 120° (C-C-O, C-C-C, C-O-Cu) et un angle de 90° (O-Cu-O). C'est cette inclinaison du complexe bis(oxazoline) de cuivre par rapport au plan du substrat qui permet notamment d'expliquer la stéréosélectivité. En effet, si ce dernier s'était retrouvé dans le plan du substrat dans une géométrie plan carré, les substituants du ligand bis(oxazoline) auraient été très éloignés du carbone prochiral. Ces observations expliquent parfaitement que la face inférieure du malonate soit plus accessible pour l'attaque du nucléophile, ce qui leur a permis de rationaliser la configuration absolue du produit de couplage obtenu. Ce modèle a alors été appliqué à notre substrat en envisageant deux complexes différents **A** et **B** comme décrit sur la Figure 30.

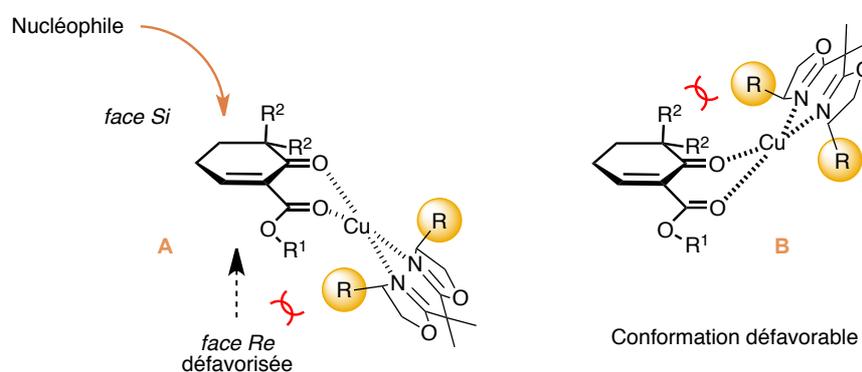


Figure 30 : Complexes de cuivre proposés pour expliquer la discrimination faciale.

Si le cuivre est représenté dans une géométrie plan carré et qu'il est positionné au sommet du cycle à 6 chaînons formé avec le substrat, ce dernier peut se retrouver sur la face inférieure de l'accepteur de Michael (complexe **A**) ou sur la face supérieure (complexe **B**).

Le complexe **B** pourrait alors être moins stable à cause d'interactions stériques entre le substituant R de la bis(oxazoline) et le groupement R² du substrat, favorisant le complexe **A**. Dans ce dernier, la face inférieure est alors très nettement encombrée par le complexe bis(oxazoline) permettant une attaque du silyloxyfurane sur la face *Si*.

Par ailleurs, en considérant le complexe **A**, on constate la proximité de l'ester R¹ et du groupement R de la bis(oxazoline). Par conséquent, la présence d'un ester encombré sur l'accepteur de Michael semblerait néfaste à l'énantiosélectivité. Ce dernier se positionnerait sans doute à l'opposée de la bis(oxazoline), les deux inducteurs de chiralité se retrouveraient chacun sur une face opposée induisant un effet antagoniste. Or, nous avons pu constater que lorsque l'ester était volumineux (*iso*-propyle, phényle et *tert*-butyle) la stéréosélectivité faciale diminuait (Tableau 22, entrées 13-24).

Par contre, si l'ester R¹ et le groupement R de la bis(oxazoline) agissent en synergie, l'énantiosélectivité pourrait alors être augmentée. En l'occurrence, l'ester benzylique qui pourrait permettre des interactions π , mais qui est relativement encombrant est celui qui a donné les meilleurs excès énantiomériques (Tableau 22, entrées 27 et 28).

Ces observations confortent l'idée que le complexe **A** serait favorisé. Par conséquent, en ne considérant que ce complexe **A**, deux types d'approches du nucléophile restent toujours envisageables compte tenu des états de transition proposés précédemment (Figure 31).

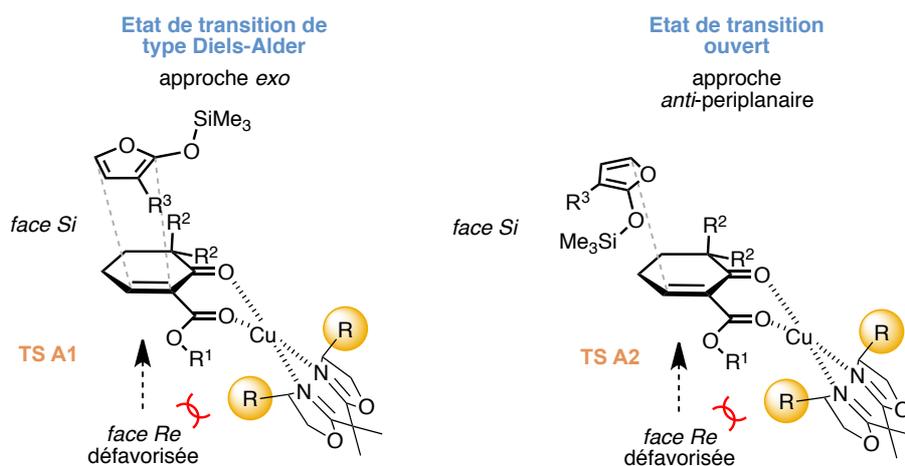


Figure 31 : Approche *exo* vs approche antipériplanaire.

Le silyloxyfurane peut attaquer *via* un état de transition de type Diels-Alder **TS A1**, ou bien au travers d'une approche antipériplanaire *via* un état de transition ouvert **TS A2**. Les énantiosélectivités obtenues lors de l'exemplification nous apportent alors des informations cruciales. En effet, avec le substrat **331b** (R² = Me) une forte chute de la sélectivité faciale a été observée (R² = H, e.e. 88%, R² = Me, e.e. 60%). Dans ce cas, si le groupement méthyle se trouve en position pseudo-axiale sur la face supérieure du cycle, les deux faces de l'accepteur de Michael se retrouvent encombrées. Par conséquent, une approche *exo* par un état de transition de type Diels-Alder pourrait expliquer un tel résultat. Dans l'approche antipériplanaire le silyloxyfurane et le groupement R² semblent trop éloignés pour qu'il y ait des interactions stériques défavorables.

De plus, sur ce même type de substrat **331a**, lorsque Snapper a effectué la réaction d'allylation asymétrique en présence d'un complexe bis(oxazoline) de cuivre(II) un excellent

excès énantiomérique de 97% a été obtenu (Schéma 130).²³⁹ Or l'attaque de l'allylsilane se fait très probablement *via* une approche antipériplanaire. Notons qu'ils observent la même sélectivité faciale que dans notre étude.

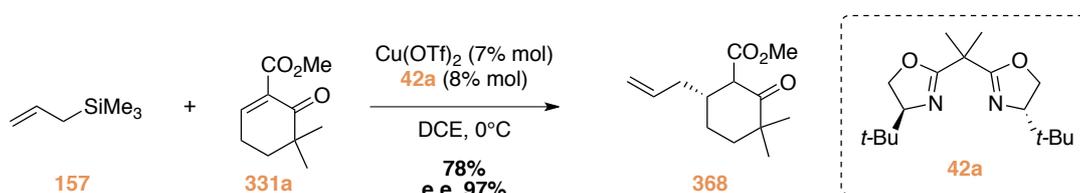


Schéma 130 : Résultat de Snapper pour la réaction d'Hosomi-Sakurai asymétrique.

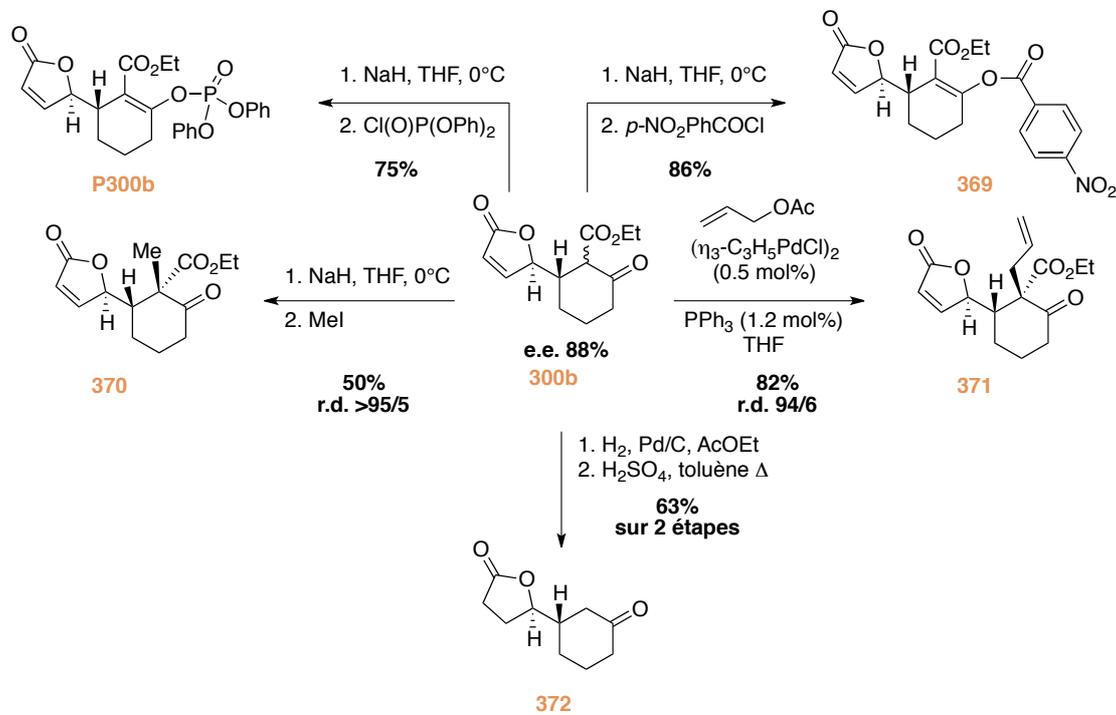
D'autre part, de mauvaises énantiosélectivités ont été obtenues par Snapper lorsque les groupements méthyles se trouvaient plus proche du centre réactionnel, soit sur les carbones 3 ou 4. Cependant, dans notre cas les énantiosélectivités pour ces deux types de substrats sont excellentes, ce qui dénote probablement une différence au niveau de l'approche du nucléophile.

De plus, un dernier point est à considérer. Lorsqu'un groupement méthyle a été ajouté sur le silyloxyfurane en position α ($R^3 = \text{Me}$), une très forte chute de l'énantiosélectivité a été observée (e.e. = 60%). Ceci pourrait s'expliquer une fois de plus par une approche de type DA du silyloxyfurane. On remarque que lorsqu'un substituant se trouve sur cette position, il vient directement interagir avec la partie ester de l'accepteur de Michael. A l'opposé, dans une approche antipériplanaire, l'énantiosélectivité de la réaction ne devrait pas être affectée. Il aurait été intéressant d'analyser les résultats obtenus avec les silyloxyfuranes **354** et **281** pour pouvoir étayer cette hypothèse, malheureusement, les réactions n'ont pas abouti.

Toutes ces observations convergent vers un état de transition de type Diels-Alder avec une approche *exo* du silyloxyfurane. Cependant, dans le cas où les e.e. sont faibles nous ne pouvons pas totalement exclure la possibilité d'un état de transition ouvert.

VIII.9 Dérivatisation du buténolide

Afin de démontrer l'intérêt synthétique de notre méthodologie, nous avons effectué quelques transformations chimiques sur le buténolide **300b** issu de la réaction de MMV asymétrique (Schéma 131).

Schéma 131 : Dérivatisation du produit de la réaction de MMV **300b**.

En l'occurrence, des réactions de *O*-acylation ont été réalisables par déprotonation du β-cétoester en présence d'hydrure de sodium. Elles ont abouti au phosphate **P300b** et au dérivé *p*-nitrobenzoate **369** avec d'excellents rendements, respectivement de 75% et 86%. De façon plus intéressante, nous avons été capable de méthyler diastéréosélectivement la position α de la cétone mais avec un rendement modeste de 50%. Une réaction similaire à l'aide de bromure d'allyle n'ayant pas été possible, une chaîne allyle a été insérée sur cette même position dans les conditions de Tsuji-Trost. Le produit d'allylation **371** a alors été obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité de 94/6 et un excellent rendement de 82%. Pour finir, il a été possible d'accéder au composé formel d'addition d'un silyloxyfurane sur une énone **372** après une séquence d'hydrogénation avec du palladium sur charbon, suivie de la décarboxylation de l'ester éthylique en conditions acides.

IX Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons vu que la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue était une stratégie de synthèse très efficace pour accéder rapidement aux motifs γ -buténolide et γ -butyrolactone. En nous appuyant sur un travail méthodologique à partir d'un accepteur de Michael modèle, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse asymétrique permettant de connecter de façon énantiométrée un buténolide sur un cycle.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence des paramètres clés de la réaction tels que la nature du solvant, la structure du ligand, l'influence de la nature de l'ester du β -cétoester, et l'influence de la température. A partir de nos observations nous avons donc déterminé les conditions optimales.

Ainsi, la réaction doit être mise en œuvre dans un mélange de solvant toluène/THF (v/v : 3/1) en présence de triflate de cuivre-(II), en combinaison avec la bis(oxazoline) *iso*-propyle **42c**, en conduisant la réaction à -78°C ou à -95°C . D'autre part, la taille du groupement ester de l'accepteur de Michael influence de façon non négligeable l'issue de la réaction. L'ester benzylique s'est révélé le plus performant en terme d'énantiosélectivité, mais en vue d'une application synthétique, c'est l'ester éthylique plus stable qui est le plus approprié.

Les performances atteintes avec l'accepteur de Michael modèle **314b** ayant été satisfaisantes (rendement 75%, e.e. 88% (-78°C), e.e. 91% (-95°C)), nous avons alors étudié l'étendue de la réaction, sur d'autres accepteurs de Michael et avec d'autres silyloxyfuranes. Nous avons mis en évidence que la méthodologie développée se révélait relativement tolérante au niveau des modifications sur l'accepteur de Michael. Aussi bien au niveau de la présence de substituants sur un cycle à 6 chaînons que sur la taille du cycle. Cependant aucune modification sur le dérivé silylé n'a pu être apportée sans altérer fortement les performances du système.

Par ailleurs, grâce à cette étude nous avons pu proposer un modèle d'état de transition de type Diels-Alder avec une approche *exo* du silyloxyfurane qui permet de rationaliser l'induction asymétrique observée.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La (-)-gymnodimine A **1a** est une phycotoxine marine de structure complexe qui présente un cœur spiroimine original et un motif buténolide relié à un cycle à 6 chaînons (Figure 32). D'une part, le travail présenté dans ce manuscrit a été consacré à la synthèse du cœur spiroimine de cette molécule naturelle. D'autre part, le développement de la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue asymétrique permettant d'insérer un motif buténolide sur des accepteurs de Michael cycliques a été exposé.

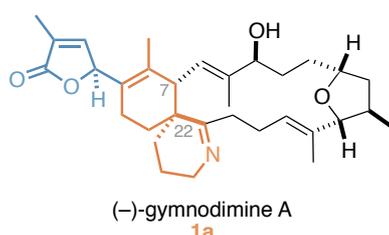


Figure 32 : Structure de la GYM A.

Les deux premiers chapitres ont abordé le contexte bibliographique dans lequel se situe ce travail. Le chapitre 1 présentait les différentes phycotoxines de la famille des spiroimines ainsi que leurs propriétés biologiques, tandis que le chapitre 2 faisait un bilan des différentes approches synthétiques réalisées à ce jour.

Au cours de ce travail, la mise en place de la chaîne latérale de la (-)-gymnodimine A en position C7 en a du carbone quaternaire a été explorée par plusieurs approches diastéreocontrôlées.

➤ Insertion diastéréosélective de la chaîne latérale de la (-)-gymnodimine A

Dans le chapitre 3 nous avons pu voir les différentes stratégies de synthèse que nous avons testé pour installer la stéréochimie désirée sur le carbone en position C7 à partir du β -cétoester (+)-.

▪ Stratégie par substitution nucléophile d'un dérivé allylique

Tout d'abord nous avons synthétisé un dérivé allylique possédant un groupement partant en position C7 afin d'insérer un nucléophile carboné (Schéma 132). A partir de l'acétate allylique *anti*-**142** la réaction de Tsuji-Trost n'a pas été possible à cause de l'encombrement stérique trop important du carbone quaternaire.

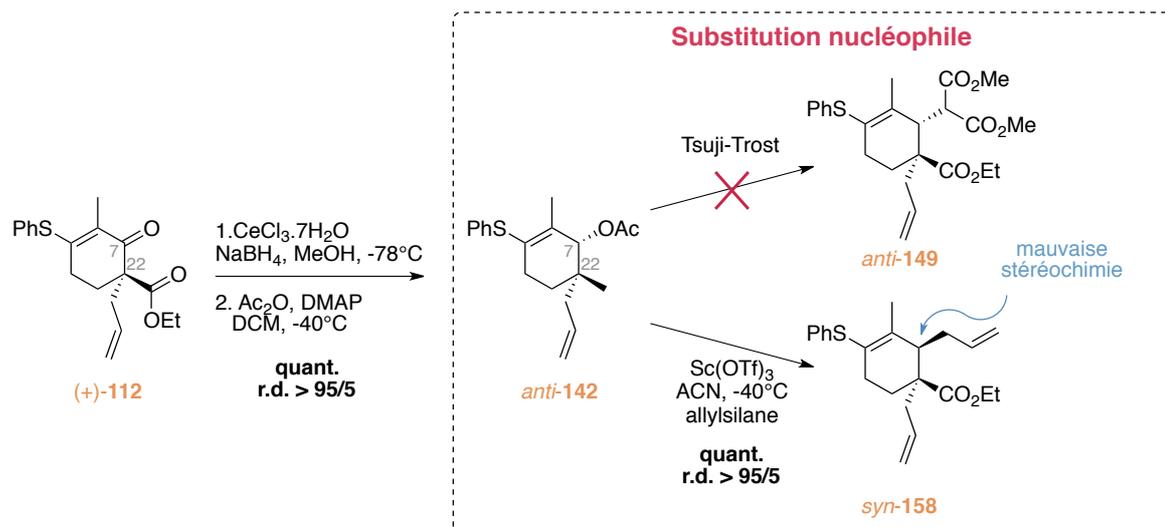


Schéma 132 : Insertion d'une chaîne carbonée en position C7 par une réaction de substitution nucléophile.

En revanche, à l'aide d'un acide de Lewis, tel que le triflate de scandium-(III), l'introduction d'une chaîne allyle a été réalisée avec un excellent rendement et une excellente diastéréosélectivité. Malheureusement c'est le mauvais diastéréoisomère qui a été exclusivement obtenu et nous n'avons pas réussi à inverser la diastéréosélectivité.

▪ Stratégie par insertion d'un nucléophile puis réduction diastéréosélective

Nous avons alors décidé de commencer par insérer un nucléophile carboné en position C7 sur le β-cétoester (+)-112 afin de réaliser par la suite une réaction d'hydrogénation diastérocontrôlée à l'aide du catalyseur de Crabtree (Schéma 133). A partir du substrat 174 possédant la fonction thioacétale, la double liaison de l'énone n'a pas été réduite en présence de ce catalyseur dans le DCM sous atmosphère d'hydrogène. Il en a été de même avec le substrat 178 comportant l'aldéhyde dans des conditions similaires.

Par ailleurs, lorsque l'aldéhyde a été réduit en fonction alcool, la lactone 184 a été obtenue. Plusieurs transformations ont alors été testées pour réduire cette lactone qui possédait en apparence une conformation favorable puisque la chaîne allyle en position pseudo-axiale semblait encombrer la face inférieure du bicyclic. En l'occurrence, l'hydrogénation en présence de palladium sur charbon a fourni le produit de réduction *syn*-185 quantitativement mais avec la mauvaise stéréochimie. De plus, à l'aide d'un hydruure de cuivre la cétone *syn*-187 a été obtenue avec le même problème de diastéréosélectivité. Enfin, en utilisant une réaction de transposition réductive par un réarrangement sigmatropique-[1,5], le mauvais diastéréoisomère *syn*-200 a une nouvelle fois été exclusivement formé. Face à ces problèmes une autre approche a été envisagée.

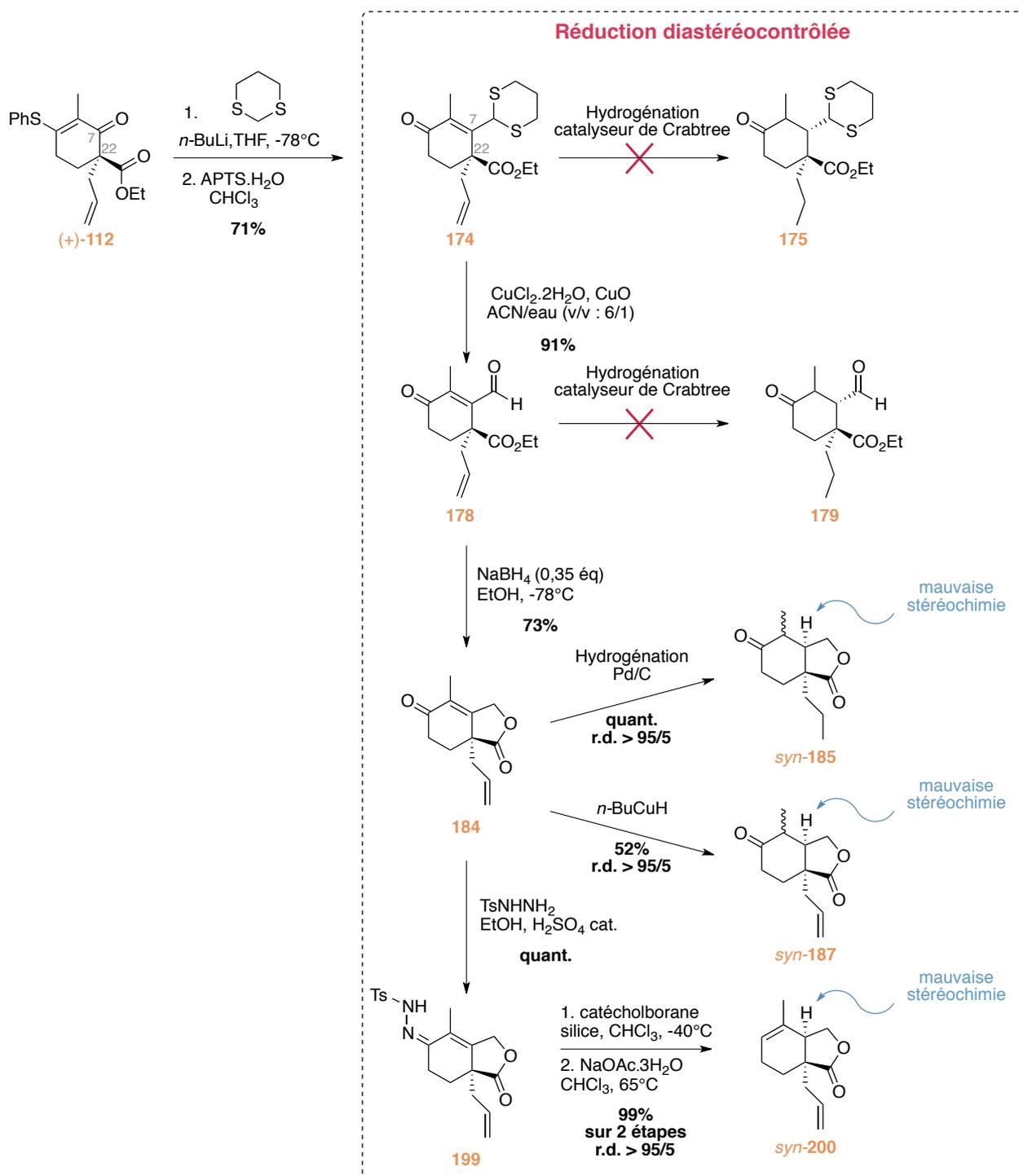


Schéma 133 : Réduction diastéréosélective après insertion d'un nucléophile en position C7.

▪ Stratégie par addition de Michael diastéréosélective sur une énone

Une dernière voie, faisant appel à une addition-1,4 sur l'énone **146** a finalement été employée. Elle a permis d'insérer directement, en une seule étape, un nucléophile carboné sur la position C7. Dans des conditions bien particulières, à l'aide de TMSCl, le produit de couplage **206** a été obtenu avec un bon rendement de 89% et une diastéréosélectivité encourageante de 83/17 en faveur du produit désiré.

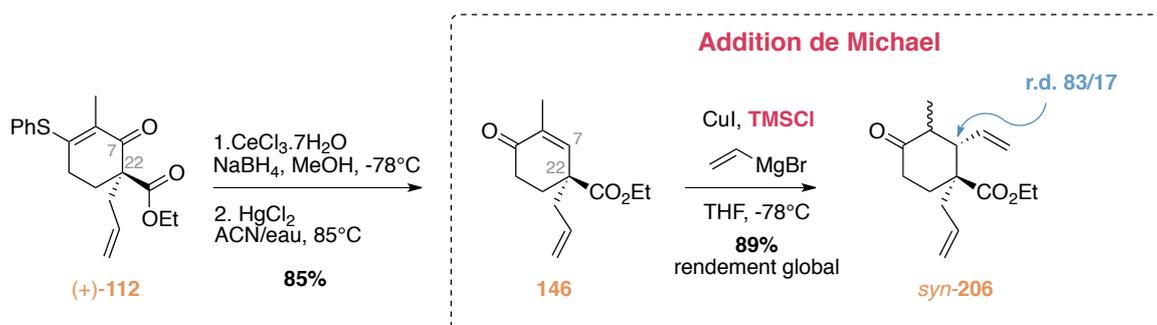


Schéma 134 : Insertion d'un nucléophile carboné en position C7 par addition de Michael.

➤ Perspectives pour l'insertion de la chaîne latérale de la (-)-gymnodimine A

Plusieurs techniques pourraient être explorées en prenant en compte les leçons que nous avons apprises au cours de ces diverses approches. Tout d'abord, nous pourrions utiliser une autre méthode de réduction de la lactone **184**. En effet, comme nous sommes capable de réduire diastéréosélectivement la lactone **184** en alcool *anti*-**201**, nous pourrions effectuer une réaction d'hydrogénolyse décarboxylante pallado-catalysé d'un formiate allylique (Schéma 135).²⁵⁴ En 1993 Tsuji a démontré qu'il était possible de contrôler la stéréochimie de la jonction de cycle d'hydrindane par cette méthode par opposition à la stéréochimie obtenue lors de la transposition réductive de tosylhydrazones.

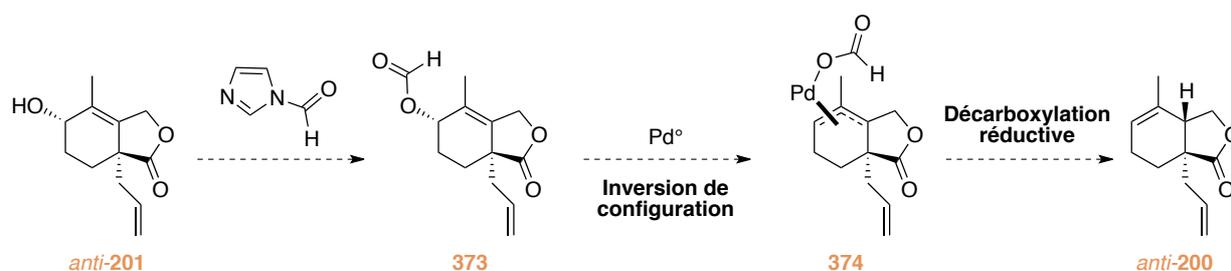


Schéma 135 : Décarboxylation réductive à partir de l'alcool *anti*-**201**.

En effet, à partir du formiate allylique **373** l'insertion oxydante du palladium devrait avoir lieu avec inversion de configuration pour former l'allylpalladium **374**. Ce dernier conduirait à l'alcène *anti*-**200** de stéréochimie désirée par rétention de configuration lors de l'étape de décarboxylation réductive.

²⁵⁴ (a) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5483. (b) Tietze, L. F.; Krimmelbein, I. *K. Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541.

De plus, les nombreuses techniques d'addition-1,4 existant à ce jour laisseraient envisager la possibilité d'améliorer la diastéréosélectivité de l'addition de Michael.²⁵⁵ Notamment, l'utilisation d'un organocuprate mixte comportant un groupement intransférable volumineux pourrait peut-être améliorer la sélectivité faciale. D'autre part il faudrait réaliser cette même réaction avec un autre organocuprate permettant de poursuivre la synthèse totale de la GYM A **1a**.

Le chapitre 4 quant à lui a été consacré à l'addition énantiosélective de silyloxyfuranes sur des β -cétoesters α,β -insaturés cycliques *via* une réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue (MMV) catalysée par des complexes bis(oxazolines) de cuivre-(II).

➤ Développement méthodologique de la réaction de MMV énantiosélective

Au cours du chapitre 4 nous avons effectué un travail méthodologique afin de trouver les conditions optimales permettant d'additionner énantiosélectivement un silyloxyfurane sur un accepteur de Michael cyclique. Nous avons alors étudié une réaction de référence en faisant varier les différents paramètres du système tels que la nature du solvant, la structure du ligand chiral, l'influence de la nature de l'ester de l'accepteur de Michael, et de la température.

Ainsi la réaction doit être mise en œuvre dans un mélange de solvant toluène/THF (v/v : 3/1) en présence de triflate de cuivre-(II), en combinaison avec la bis(oxazoline) *iso*-propyle **42c**, en conduisant la réaction à -78°C ou à -95°C (Schéma 136). D'autre part, la taille du groupement ester de l'accepteur de Michael influence de façon non négligeable l'issue de la réaction. L'ester benzylique s'est révélé le plus performant en terme d'énantiosélectivité, permettant d'atteindre un e.e. de 95%, mais en vue d'une application synthétique, c'est l'ester éthylique plus stable qui est le plus approprié.

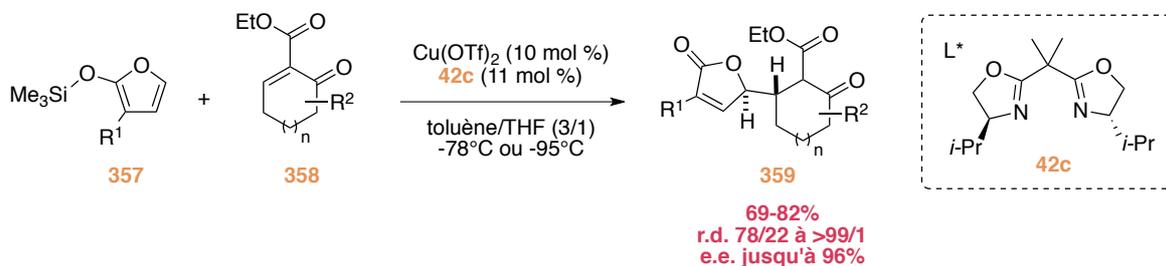


Schéma 136 : Résultat obtenu pour la réaction de MMV énantiosélective.

Avec les conditions mises au point, nous avons étudié l'étendue de la réaction sur d'autres accepteurs de Michael et avec d'autres silyloxyfuranes. Nous avons alors mis en évidence que la méthodologie développée se révélait relativement tolérante au niveau des modifications sur l'accepteur de Michael. Aussi bien au niveau de la présence de substituants sur un cycle à 6 chaînons que sur la taille du cycle. Cependant aucune modification sur le dérivé silylé n'a pu être apportée sans altérer fortement les performances du système.

²⁵⁵ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005. (b) Breit, B.; Demel, P., Copper-mediated Diastereoselective Conjugate Addition and Allylic Substitution Reactions. In *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2002; pp 188-223.

➤ Mécanisme proposé pour la réaction de MMV énantiosélective

Par ailleurs, grâce à cette étude et aux résultats antérieurs du laboratoire nous avons proposé un modèle permettant de rationaliser la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction (Figure 33).

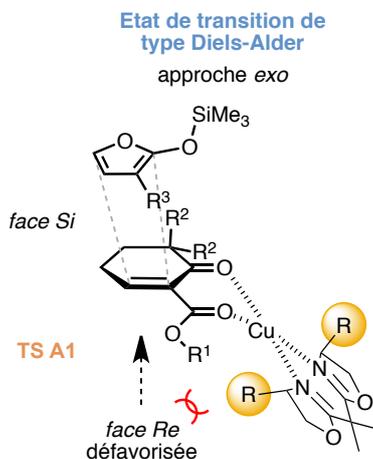


Figure 33 : Approche proposée du silyloxyfurane sur l'accepteur de Michael dans la réaction de MMV.

En l'occurrence, nous avons proposé un d'état de transition de type Diels-Alder avec une approche *exo* du silyloxyfurane. Ce modèle nous a permis d'expliquer les résultats obtenus dans la plupart des cas. Cependant, lorsque les e.e. sont faibles nous ne pouvons pas totalement exclure la possibilité d'un état de transition ouvert.

➤ Perspectives pour la réaction de MMV énantiosélective

Il pourrait être intéressant de tester les conditions réactionnelles avec d'autres accepteurs de Michael bidentates du même type ainsi que d'autres nucléophiles de type silyloxy pyrrole qui permettraient d'accéder au motif γ -butyrolactame.

EXPERIMENTAL PART

I Generality

I.1 Reagent and solvent

All reactions were performed with anhydrous solvents obtained by purification on a Innovative Technology Inc. PureSolv column, except methanol and ethanol which were distilled over iodine and magnesium. Toluene was directly bought with anhydrous grade from Sigma-Aldrich.

Most of the reagents were used without further purification except those mentioned. Triethylamine, and pyridine were distilled over KOH, *p*-toluene sulfonic acid was crystallized from HCl 1N and dried under high vacuum. Molecular sieves 3Å or 4Å was activated before utilisation by thermic method : heating at 200°C under high vacuum overnight. For copper and pallado-catalysed reactions, round bottom flasks were washed with HCl 3N, water and acetone and dried in oven. All sensitive reactions were performed under inert atmosphere. Alkylolithiums were titrated according to Burchat's procedure with N-benzylamine.²⁵⁶

I.2 Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography is performed on an aluminum foil, which is coated with a thin layer of silica gel (60 F₂₅₄). Usual methods for revelation were employed : ultraviolet light (with a wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific color reagents (like potassium permanganate, phosphomolybdic acid, vanillin, draggendorf reagent).

Compounds were purified by flash chromatography on silica gel with Combiflash® companion system (pressure: 300 mbar). For high resolution and reproductibility, normal-phase packed Redisep® or Interchim® columns were used.

I.3 Analyses instruments

NMR spectra were recorded on Bruker avance-300 or Bruker AC-500 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Usually, compounds were dissolved in chloroform-d (CDCl₃) and sometimes in methanol-d (MeOD), toluene-d₈ (C₆D₅CD₃) or DMSO-d₆. For ¹H NMR, the NMR spectroscopic data are given in parts per million (ppm). Coupling constant, usually denoted J, are given in units of hertz (Hz). Multiplicity are designed by abbreviation : singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of doublet of doublet of doublet (dddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), multiplet (m), sept. (septuplet).

²⁵⁶ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **1997**, *542*, 281-283.

For ^{13}C NMR, chemical shifts are also expressed in parts per million (ppm) and the central signal of CDCl_3 as used as internal standard ($\delta = 77.0$ ppm). Two-dimensional NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC and NOE) provide more information for structure characterization.

Mass data were obtained on a AUTOMASS ThermoFinnigan spectrometer with electrospray or electronebulisation ionisation and quadrupole mass filter. HRMS data were recorded either by LCT spectrometer (Waters) or by LCT Premier XE (Waters) with ESI ionisation and TOF analyser.

LCMS analyses were obtained on a LCT Premier XE apparatus (Waters). The components of the sample are ionized by electrospray (ESI) and ions are separated by a time of flight (TOF) analyzer in W form. Chromatographic system is composed by an Acquity UPLC (Waters) with gradient procedure : $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 95/5 to 100% ACN over 7min. Detection is possible thanks to an ultraviolet detector (UV) and a photodiode array detector (PDA).

Melting points were determined on a B540 Büchi melting point apparatus and were uncorrected.

Optical rotary power was determined in a 10 cm cell on a JASCO P-1010 polarimeter. Samples are solubilized in chloroform and specific optical rotation are defined by the equation following : $[\alpha_D] = 100 a / l c$ (a : angle in $^\circ$, l : path length in dm, c : sample concentration $c = 1 = 10$ mg/mL).

Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analysed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilisation in dichloromethane.

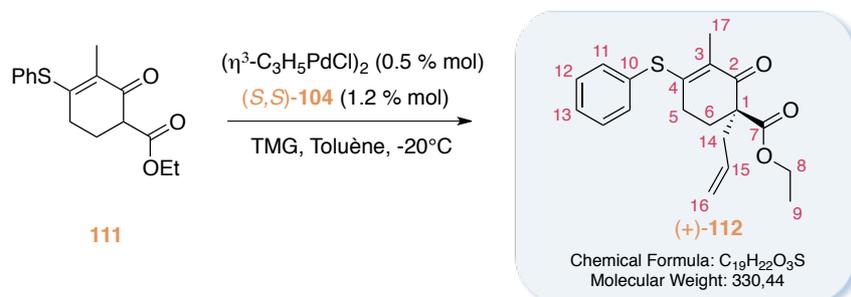
Reactions under microwaves were performed in a Discover[®] apparatus created by CEM society.

Enantiomeric excess measurements were obtained on a chiral HPLC composed by a Waters 2695 separations module and a Waters 996 photodiode array detector (PDA). Solvent and column are precised for each compounds.

GCMS data were recorded by a QP2010 Shimadzu apparatus with electron (IE) or chemical ionization (positive CI or negative NCI) by using ammoniac or isobutane as gas reactant.

II Experimental part of chapter 3

(R)-ETHYL 1-ALLYL-3-METHYL-2-OXO-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of allylpalladium chloride dimer (3.2 mg, 9.00 mmol, 0.50 % mol) and (*S,S*)-DACH-phenyl Trost ligand (*S,S*)-**104** (14.3 mg, 20.0 mmol, 1.20 % mol) in toluene (2.9 mL) was added allyl acetate (278 mL, 2.58 mmol, 1.50 equiv.). The initial clear yellow solution faded and became cloudy. 1,1,3,3-tetramethylguanidine (259 μ L, 2.06 mmol, 1.20 equiv.) was added and the mixture returned to a clear yellow solution. Ethyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate **111** (500.0 mg, 1.72 mmol, 1.00 equiv.) was added slowly and the reaction was stirred overnight at room temperature under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 80/20) on silica gel to the title compound (+)-**112** as a yellow solid (429 mg, 76 %).

M.S. (ESI, m/z)

331.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₂₃O₃S⁺: 331.1368, found: 331.1365.

I.R ν (cm⁻¹)

3076, 2979, 2923, 1726, 1656, 1580, 1475, 1440, 1218, 1021, 918, 748, 705, 692 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.52-7.44 (m, 2H, H11), 7.43-7.34 (m, 3H, H12, H13), 5.72 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.0, 6.9$ Hz, 1H, H15), 5.11-5.01 (m, 2H, H16), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H8), 2.65 (tdd, $J = 13.9, 7.2, 1.1$ Hz, 1H, H14a), 2.51 (tdd, $J = 13.9, 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H14b), 2.39-2.22 (m, 2H, H6a, H5a), 2.16-2.03 (m, 1H, H5b), 1.99 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H, H17), 1.84 (ddd, $J = 14.3, 10.1, 5.1$ Hz, 1H, H6b), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H9).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 191.8 (Cq, C2), 171.3 (Cq, C7), 156.7 (Cq, C4), 135.5 (CH, 2xC11), 133.6 (CH, 2xC12), 129.7 (Cq, C10), 129.5 (CH, C13), 129.4 (CH, C15), 129.2 (Cq, C3), 118.6 (CH₂, C16), 61.2 (CH₂, C8), 55.4 (Cq, C1), 38.7 (CH₂, C14), 29.6 (CH₂, C6), 27.3 (CH₂, C5), 14.2 (CH₃, C9), 12.8 (CH₃, C17).

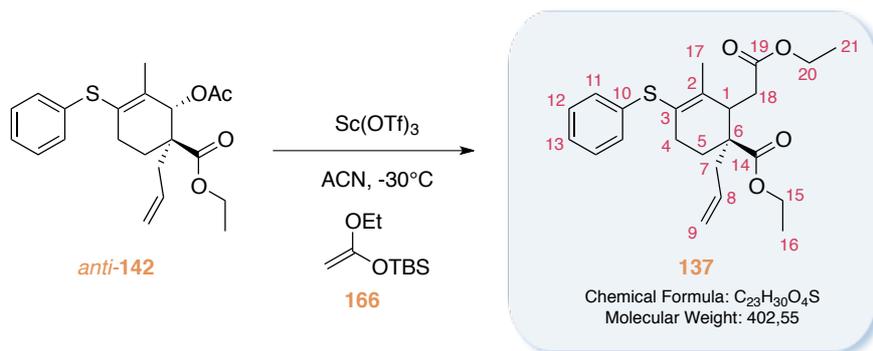
α_D +57.0 (c = 0.350, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent: Heptane/iPrOH (96/04), column: IC 5 μ m (4,6 x 250 mm), injection volume: 10 μ L, flow: 1.0 mL/min : (*R*) Enantiomer, retention time: 15.3 min , area: 94.1 % ; (*S*) Enantiomer: retention time: 16.8 min , area: 5.9 %.

ee = 88%

(1R)-ETHYL 1-ALLYL-2-(2-ETHOXY-2-OXOETHYL)-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

To a solution of (1R,2R)-ethyl 2-acetoxy-1-allyl-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti-142* (50.0 mg, 0.134 mmol, 1.00 eq) in ACN (0.6 mL) was added *tert*-butyl((1-ethoxyvinyl)oxy)dimethylsilane **166** (109 mg, 0.536 mmol, 4.00 eq) at room temperature. The solution was cooled to -30°C , then Sc(OTf)_3 (6.0 mg, 0.012 mmol, 0.10 eq) was added. The solution was stirred for 2 h at -30°C then saturated aqueous ammonium chloride was added and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound **137** as a colorless oil (m = 36.0 mg, d.r. 85/15, 68%).

M.S. (ESI, m/z)

403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 425.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{S}$: 403.1935, found: 403.1943.

I.R ν (cm^{-1})

2980, 1730, 1207, 1176, 1024 cm^{-1} .

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz) d.r. 85/15

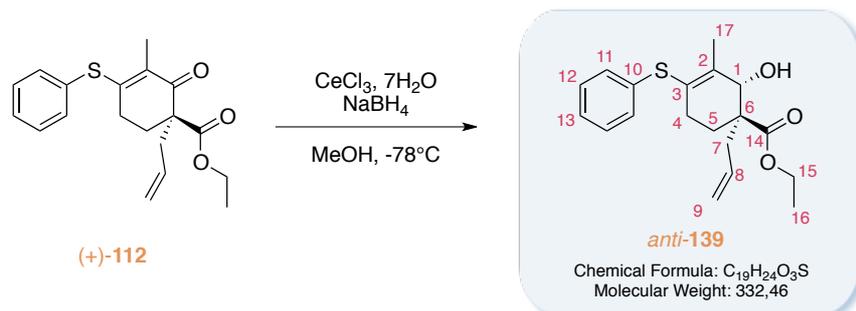
δ (ppm) main dia. : 7.31-7.01 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.52 (m, 1H, H8), 4.99-4.84 (m, 2H, H9), 4.15-3.86 (m, 4H, H15, H20), 2.81 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H1), 2.43-2.14 (m, 4H, H7, H18), 2.14-1.98 (m, 2H, H4), 1.93 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H, H17), 1.80-1.61 (m, 2H, H5), 1.22-1.12 (m, 6H, H16, H21).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 175.1 (Cq, C14), 172.4 (Cq, C19), 140.4 (Cq, C2), 135.4 (Cq, C10), 133.5 (CH, C8), 129.5 (CH, 2xC11), 128.9 (CH, 2xC12), 126.2 (CH, C13), 124.3 (Cq, C3), 118.3 (CH₂, C9), 60.7 (CH₂, C15), 60.6 (CH₂, C20), 48.8 (Cq, C6), 45.0 (CH, C1), 38.9 (CH₂, C7), 38.2 (CH₂, C18), 27.9 (CH₂, C4), 22.8 (CH₂, C5), 21.0 (CH₃, C17), 14.2 (CH₃, C16), 14.1 (CH₃, C21).

ad -123.3 (c = 0.800, MeOH)

(1R,2R)-ETHYL 1-ALLYL-2-HYDROXY-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

To a solution of (*R*)-ethyl 1-allyl-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate (+)-**112** (200 mg, 0.605 mmol, 1.0 eq) in MeOH (6.1 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (361 mg, 0.968 mmol, 1.6 eq) at room temperature. The solution was cooled to -78°C , then NaBH_4 (96.0 mg, 2.541 mmol, 4.2 eq) was added portionwise. The solution was stirred for 2h30 at -78°C then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (heptane/EtOAc 85/15) to afford the title compound *anti*-**139** as a white solid (m = 200.0 mg, 99%).

M.S. (ESI, m/z)315.1 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$: 315.1419, found: 315.1426.**I.R** ν (cm^{-1})3510, 2932, 1700, 1221, 1183, 1019 cm^{-1} .**NMR ^1H** (MeOD, 300MHz)

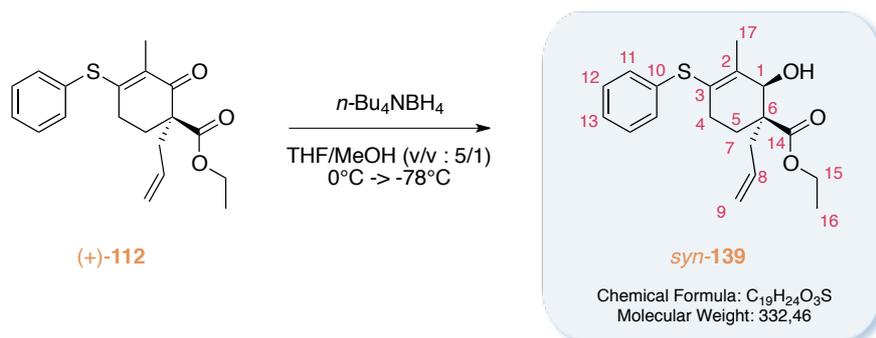
δ (ppm): 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H12), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H13), 7.15 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H, H11), 5.77 (m, 1H, H8), 5.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, OH), 5.09-4.99 (m, 2H, H9), 4.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H1), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H15), 2.48 (dd, $J = 13.5, 8.6$ Hz, 1H, H7a), 2.18 (dd, $J = 13.5, 8.6$ Hz, 1H, H7b), 2.13-2.05 (m, 2H, H4), 2.00 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H, H17), 1.83-1.74 (m, 2H, H5), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H16).

NMR ^{13}C (MeOD, 75MHz)

δ (ppm): 173.6 (Cq, C14), 142.5 (Cq, C2), 134.9 (Cq, C10), 133.7 (CH, C8), 129.1 (CH, 2xC12), 128.2 (CH, 2xC11), 125.9 (CH, C13), 124.8 (Cq, C3), 117.7 (CH_2 , C9), 69.2 (CH, C1), 59.8 (CH_2 , C15), 50.2 (Cq, C6), 39.7 (CH_2 , C7), 29.4 (CH_2 , C4), 25.8 (CH_2 , C5), 20.1 (CH_3 , C17), 14.1 (CH_3 , C16).

ad -+44.9 (c = 0.583, MeOH)**m.p.** 97-100°C.

(1*R*,2*S*)-ETHYL 1-ALLYL-2-HYDROXY-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of (*R*)-ethyl 1-allyl-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate (+)-**112** (500 mg, 1.513 mmol, 1.00 eq) in THF/MeOH (v/v : 5/1, 9.0 mL) at 0°C was added *n*-Bu₄NBH₄ (1.17 g, 4.539 mmol, 3.00 eq). The solution was allowed to warm up to RT for 2hrs. Saturated ammonium chloride was added, followed with brine. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through neutral aluminium oxide gel (Heptane/EtOAc 75/25) to afford the title compound *syn*-**139** as a colourless oil (m = 126 mg, 25%).

M.S. (ESI, m/z)

315.1 [M-OH]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₂₃O₂S: 315.1419, found: 315.1432.

I.R ν (cm⁻¹)

3461, 2921, 1732, 1716, 1211, 1040, 1022 cm⁻¹.

NMR ¹H (MeOD, 300MHz)

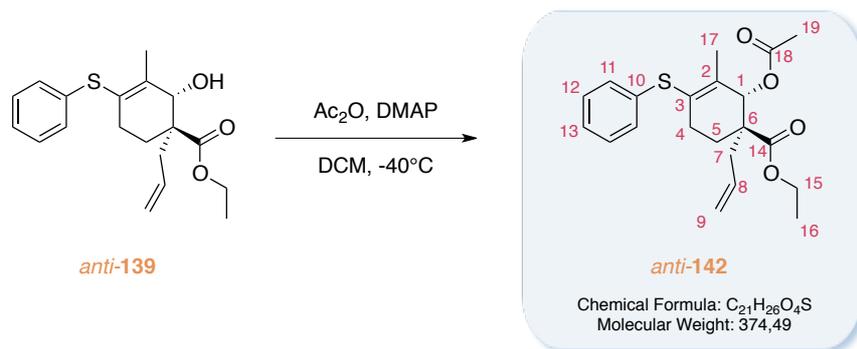
δ(ppm): 7.39-7.20 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.56 (m, 1H, H8), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, OH), 5.02 (brs, 1H, H9a), 4.99 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1H, H9b), 4.16-4.00 (m, 2H, H15), 3.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H1), 2.30 (dd, *J* = 13.9, 6.6 Hz, 1H, H7a), 2.10-1.90 (m, 4H, H7b, H4, H5a), 2.00 (s, 3H, H17), 1.60 (m, 1H, H5b), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (MeOD, 75MHz)

δ(ppm): 173.7 (Cq, C14), 138.8 (Cq, C2), 134.3 (CH, C8), 133.6 (Cq, C10), 129.4 (CH, 2xC12), 129.2 (CH, 2xC11), 126.4 (CH, C13), 125.8 (Cq, C3), 118.0 (CH₂, C9), 73.2 (CH, C1), 59.7 (CH₂, C15), 49.9 (Cq, C6), 35.9 (CH₂, C7), 27.6 (CH₂, C4), 21.0 (CH₂, C5), 19.7 (CH₃, C17), 14.2 (CH₃, C16).

α_D -180.7 (c = 0.833, MeOH)

(1R,2R)-ETHYL 2-ACETOXY-1-ALLYL-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of (1R,2R)-ethyl 1-allyl-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti-139* (225 mg, 0.677 mmol, 1.0 eq) in DCM (4.5 mL) at -40°C was added DMAP (87.0 mg, 0.711 mmol, 1.05 eq) then Ac₂O (67.0 μL, 0.711 mmol, 1.05 eq). The solution was stirred for 30 min, then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through neutral aluminium oxide gel (heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound *anti-142* as a colourless oil (m = 251 mg, 99%).

M.S. (ESI, m/z)

315.1 [M-OAc]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₂₃O₂S: 315.1419, found: 315.1417.

I.R ν (cm⁻¹)

2982, 2937, 1738, 1223, 1214, 1179, 1016 cm⁻¹.

NMR ¹H (MeOD, 300MHz)

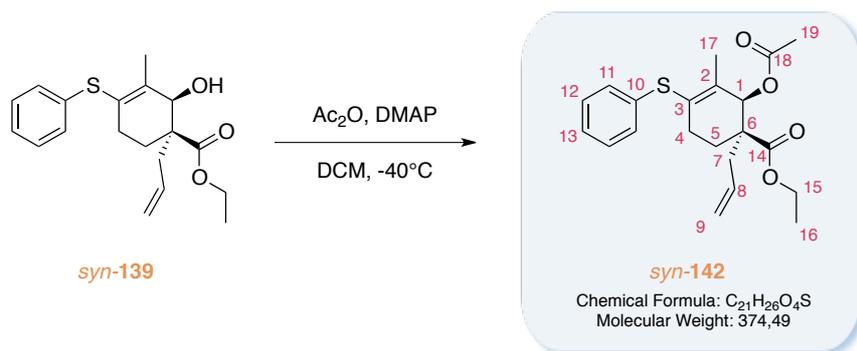
δ (ppm): 7.34-7.16 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.79 (s, 1H, H1), 5.70 (m, 1H, H8), 5.03 (brs, 1H, H9a), 4.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H9b), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H15), 2.37 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H, H7a), 2.27-2.14 (m, 3H, H7b, H4), 2.12 (s, 3H, H19), 2.04-1.92 (m, 1H, H5a), 1.95 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H, H17), 1.81 (m, 1H, H5b), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (MeOD, 75MHz)

δ (ppm): 174.5 (Cq, C14), 172.3 (Cq, C18), 136.5 (Cq, C2), 135.5 (Cq, C10), 134.0 (CH, C8), 132.7 (Cq, C3), 131.7 (CH, 2xC12), 130.2 (CH, 2xC11), 127.9 (CH, C13), 118.9 (CH₂, C9), 73.1 (CH, C1), 62.0 (CH₂, C15), 51.1 (Cq, C6), 40.8 (CH₂, C7), 30.2 (CH₂, C4), 27.9 (CH₂, C5), 21.0 (CH₃, C19), 19.7 (CH₃, C17), 14.7 (CH₃, C16).

ad -+151.6 (c = 0.583, MeOH)

(1*R*,2*S*)-ETHYL 2-ACETOXY-1-ALLYL-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of (1*R*,2*S*)-ethyl 1-allyl-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate *syn*-139 (126 mg, 0.379 mmol, 1.00 eq) in DCM (3.0 mL) at -40°C was added DMAP (51.0 mg, 0.417 mmol, 1.10 eq) then Ac₂O (40.0 μL, 0.417 mmol, 1.10 eq). The solution was stirred for 30 min, then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT and water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through neutral aluminium oxide gel (Heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound *syn*-142 as a colorless oil (m = 121 mg, 85%).

M.S. (ESI, m/z)

315.1 [M-OAc]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₂₃O₂S: 315.1419, found: 315.1446 .

I.R ν (cm⁻¹)

3073, 2980, 1736, 1222 cm⁻¹.

NMR ¹H (MeOD, 300MHz)

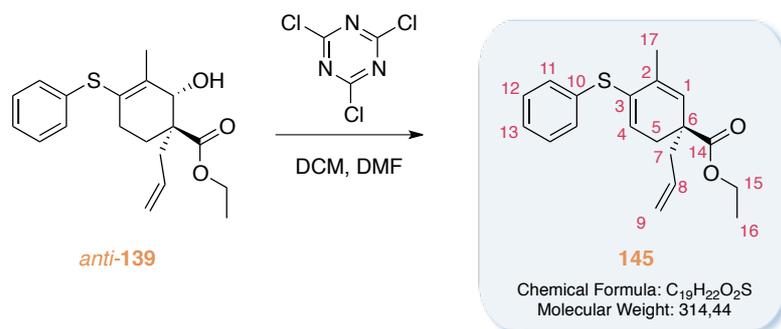
δ(ppm): 7.39-7.22 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.62 (m, 1H, H8), 5.51 (s, 1H, H1), 5.09-4.96 (m, 2H, H9), 4.10 (dq, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H, H15), 2.42 (ddd, *J* = 14.0, 6.9, 1.6 Hz, 1H, H7a), 2.22 (dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, 1H, H7b), 2.17-2.07 (m, 2H, H5), 2.05-1.93 (m, 1H, H4a), 2.01 (s, 3H, H19), 2.00 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, H17), 1.90-1.76 (m, 1H, H4b), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (MeOD, 75MHz)

δ(ppm): 174.9 (Cq, C14), 171.7 (Cq, C18), 134.9 (Cq, C2), 133.9 (CH, C8), 133.8 (Cq, C10), 132.8 (CH, 2xC11), 132.7 (Cq, C3), 130.2 (CH, 2xC12), 128.4 (CH, C13), 119.2 (CH₂, C9), 75.7 (CH, C1), 62.0 (CH₂, C15), 50.4 (Cq, C6), 37.4 (CH₂, C7), 28.6 (CH₂, C4), 23.5 (CH₂, C5), 21.0 (CH₃, C19), 19.5 (CH₃, C17), 14.5 (CH₃, C16).

α_D -152.8 (c = 0.933, MeOH)

(S)-ETHYL 1-ALLYL-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEXA-2,4-DIENECARBOXYLATE



Procedure

To a solution of cyanuric chloride (29.0 mg, 0.158 mmol, 1.05 eq) in DCM (0.4 mL) was added DMF (32.0 μ L, 0.2 mL/mmol of cyanuric chloride). The suspension was stirred until complete dissolution, then a solution of (1R,2R)-ethyl 1-allyl-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti-139* (50.0 mg, 0.150 mmol, 1.0 eq) in DCM (0.4 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C for 3h, then quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with water then brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound **145** as a colourless oil (m = 45.0 mg, 95%).

M.S. (ESI, m/z)

315.1 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₂₃O₂S: 315.1419, found: 315.1429.

I.R ν (cm⁻¹)

2978, 1726, 1582, 1478, 1439, 1207, 1186, 1024 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, 300MHz)

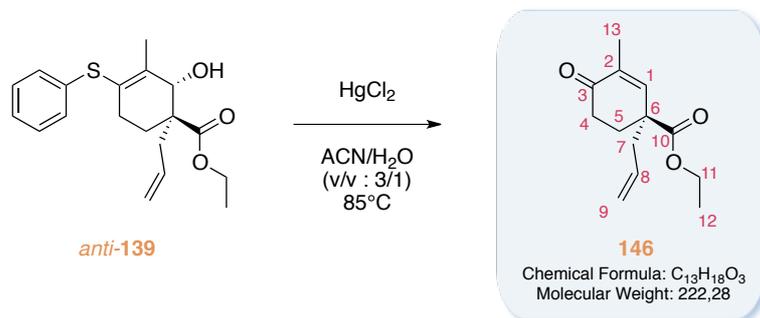
δ (ppm): 7.34-7.11 (m, 5H, H11, H12, H13), 6.26 (t, J = 4.6 Hz, 1H, H4), 5.73 (m, 1H, H8), 5.72 (s, 1H, H1), 5.12 (brs, 1H, 9a), 5.07 (brd, J = 7.2 Hz, 1H, 9b), 4.18 (dq, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H, H15), 2.79 (dd, J = 17.6, 4.9 Hz, 1H, H7a), 2.57-2.33 (m, 3H, H5, H7b), 1.75 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H17), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz)

δ (ppm): 174.9 (Cq, C14), 136.9 (Cq, C10), 133.8 (CH, C8), 133.2 (Cq, C2), 133.1 (CH, C1), 130.5 (Cq, C3), 128.7 (CH, 2xC11), 127.5 (CH, 2xC12), 126.8 (CH, C4), 125.6 (CH, C13), 117.6 (CH₂, C9), 60.7 (CH₂, C15), 46.0 (Cq, C6), 41.4 (CH₂, C7), 31.9 (CH₂, C5), 18.9 (CH₃, C17), 13.2 (CH₃, C16).

ad -+12.3 (c = 0.867, MeOH)

**(R)-ETHYL 1-ALLYL-3-METHYL-4-OXOCYCLOHEX-2-
ENECARBOXYLATE**

**Procedure :**

A solution of (1R,2R)-ethyl 1-allyl-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti*-**139** (500 mg, 1.504 mmol, 1.00 eq) and HgCl₂ (430 mg, 1.579 mmol, 1.05 eq) in ACN/H₂O (v/v : 3/1, 6.0 mL) was heated at 75°C for 15h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, and concentrated under vacuo. The residue was triturated in DCM, and filtered through a pad of celite®. The filtrate was concentrated under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 85/15) to afford the title compound **146** as a colourless oil (m = 284 mg, 85%).

M.S. (ESI, m/z)

223.1 [M+ H]⁺, 264.1 [M+MeCN+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₂NO₃: 264.1589, found: 264.1600.

I.R ν (cm⁻¹)

2980, 1726, 1678, 1207, 1161, 1021 cm⁻¹.

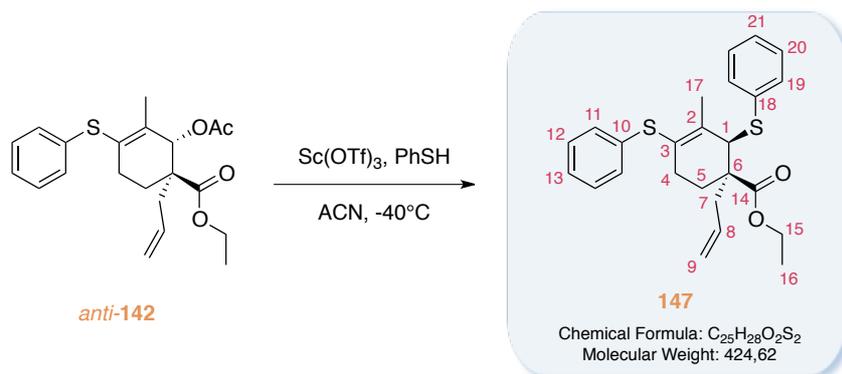
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ(ppm): 6.59 (s, 1H, H1), 5.63 (m, 1H, H8), 5.12-4.99 (m, 2H, H9), 4.21-4.01 (m, 2H, H11), 2.54-2.26 (m, 5H, H4, H5a, H7), 1.91 (m, 1H, H5b) 1.74 (s, 3H, H13), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 198.8 (Cq, C3), 173.2 (Cq, C10), 145.6 (CH, C1), 135.5 (Cq, C2), 132.3 (CH, C8), 119.4 (CH₂, C9), 61.3 (CH₂, C11), 47.8 (Cq, C6), 43.3 (CH₂, C7), 34.7 (CH₂, C4), 30.5 (CH₂, C5), 16.2 (CH₃, C13), 14.3 (CH₃, C12).

α_D -45.7 (c = 0.883, CHCl₃)

(1*S*,2*S*)-ETHYL 1-ALLYL-3-METHYL-2,4-BIS(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE**Procedure :**

To a solution of the (1*R*,2*R*)-ethyl 2-acetoxy-1-allyl-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti*-139 (50.0 mg, 0.134 mmol, 1.00 eq) in ACN (1.0 mL) was added thiophenol (41.0 μ L, 0.401 mmol, 3.00 eq) at -40°C, followed by Sc(OTf)₃ (6.4 mg, 0.013 mmol, 0.10 eq). The solution was stirred for 1h at -40°C then saturated ammonium chloride was added. The mixture was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 95/5) to afford the title compound **147** as a white solid (m = 51.0 mg, d.r. 90/10, 90%).

M.S. (ESI, m/z)315.1 [M-SPh]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₁₉H₂₃O₂S: 315.1419, found: 315.1426 .**I.R** ν (cm⁻¹)3072, 2939, 1728, 1474, 1439, 1280, 1212 cm⁻¹.**NMR** ¹H (MeOD, 300MHz)

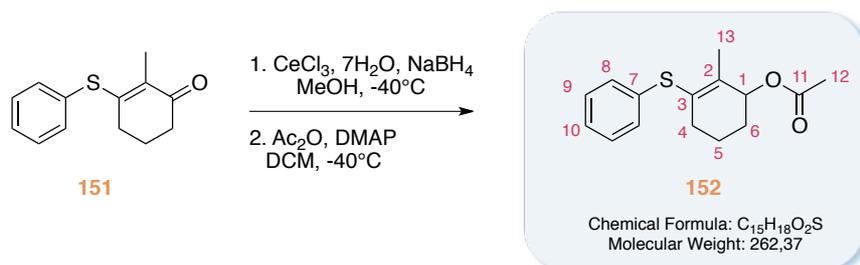
δ (ppm): 7.57-7.18 (m, 10H, H_{Ar}), 5.62 (tdd, $J = 16.6, 10.4, 7.4$ Hz, 1H, H₈), 5.08-4.97 (m, 2H, H₉), 4.01 (qd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₁), 3.57 (qd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.46 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, 1H, H_{7a}), 2.37 (dd, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 1H, H_{7b}), 2.24 (brs, 3H, H₁₇), 2.17-1.97 (m, 3H, H₄, H_{5a}), 1.84 (m, 1H, H_{5b}), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₆).

NMR ¹³C (MeOD, 75MHz)

δ (ppm): 175.2 (C_q, C₁₄), 137.5 (C_q, C₁₀), 137.4 (C_q, C₁₈), 136.1 (C_q, C₂), 134.5 (CH, C₈), 132.9 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.45 (C_q, C₃), 128.43 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 118.9 (CH₂, C₉), 61.6 (CH₂, C₁₅), 59.6 (CH, C₁), 52.0 (C_q, C₆), 39.8 (CH₂, C₇), 28.8 (CH₂, C₄), 23.7 (CH₂, C₅), 21.2 (CH₃, C₁₇), 14.2 (CH₃, C₁₆).

 α_D -231.1 (c = 0.900, MeOH)**m.p.** 97-101°C.

2-METHYL-3-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-2-EN-1-YL ACETATE

**Procedure :**

To a solution 2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-enone **151** (150 mg, 0.687 mmol, 1.00 eq) in MeOH (7.0 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (589 mg, 1.580 mmol, 2.30 eq) at room temperature. The solution was cooled to -40°C , then NaBH_4 (52.0 mg, 1.374 mmol, 2.00 eq) was added. The solution was stirred for 1h at -40°C then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture was dissolved in DCM (5.0 mL), cooled to -40°C , DMAP (101 mg, 0.824 mmol, 1.20 eq) and acetic anhydride (78.0 μL , 0.824 mmol, 1.20 eq) were added. The reaction mixture was stirred for 1h then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture was purified through alumina oxide gel (Heptane/EtOAc 95/5) to afford the title compound **152** as a colorless oil (m = 137 mg, 76%).

M.S. (ESI, m/z)

203.1 $[\text{M}-\text{OAc}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{S}$: 203.0894, found: 203.0891.

I.R ν (cm^{-1})

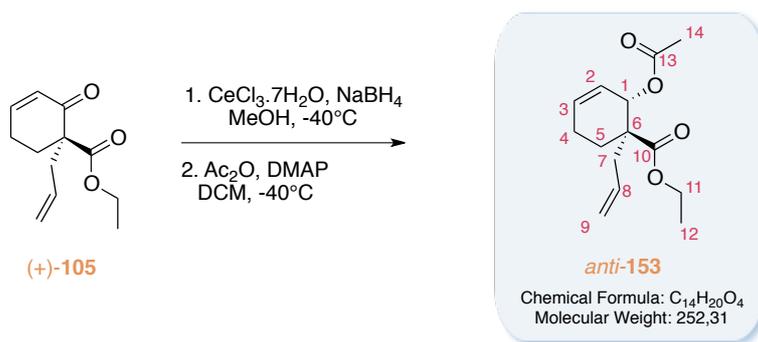
2936, 2862, 1732, 1582, 1230 cm^{-1} .

NMR ^1H (MeOD, 300MHz)

δ (ppm): 7.36-7.18 (m, 5H, H10, H9, H8), 5.37 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H1), 2.23-2.03 (m, 2H, H4), 2.09 (s, 3H, H12), 1.93 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H, H13), 1.85-1.54 (m, 4H, H5, H6).

NMR ^{13}C (MeOD, 75MHz)

δ (ppm): 174.2 (Cq, C11), 134.6 (Cq, C2), 132.1 (Cq, C7), 130.2 (CH, 2xC8), 129.7 (Cq, C3), 128.7 (CH, 2xC9), 126.4 (CH, C10), 71.7 (CH, C1), 30.9 (CH₂, C4), 28.4 (CH₂, C6), 19.8 (CH₃, C12), 19.2 (CH₂, C5), 17.2 (CH₃, C13).

(1*R*,2*S*)-ETHYL 2-ACETOXY-1-ALLYLCYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE**Procedure :**

To a solution (*R*)-ethyl 1-allyl-2-oxocyclohex-3-enecarboxylate (+)-**105** (200 mg, 0.960 mmol, 1.00 eq) in MeOH (10.0 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (823 mg, 2.208 mmol, 2.30 eq) at room temperature. The solution was cooled to -40°C , then NaBH_4 (73.0 mg, 1.920 mmol, 2.00 eq) was added. The solution was stirred for 1h at -40°C then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture was dissolved in DCM (5.0 mL), cooled to 0°C , DMAP (101 mg, 0.824 mmol, 1.20 eq) and acetic anhydride (78.0 μL , 0.824 mmol, 1.20 eq) were added. The reaction mixture was stirred for 1h then saturated ammonium chloride was added. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture was purified through silica gel (heptane/EtOAc 80/20) to afford the title compound *anti*-**153** as a colorless oil ($m = 180$ mg, 75%)

M.S. (ESI, m/z)

193.1 $[\text{M}-\text{OAc}]^+$, 316.1 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$: 193.1229, found: 193.1223.

I.R ν (cm^{-1})

2937, 1729, 1641, 1447, 1369, 1233 cm^{-1} .

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

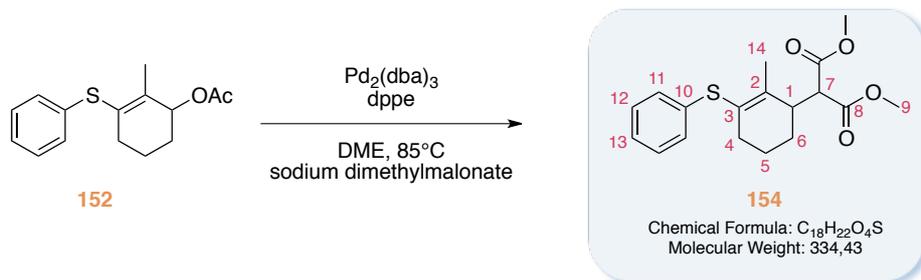
δ (ppm): 5.94 (td, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, H2), 5.84 (tdd, $J = 10.1, 4.4, 2.1$ Hz, 1H, H3), 5.73 (m, 1H, H8), 5.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H1), 5.11-5.01 (m, 2H, H9), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H11), 2.51 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H, H7a), 2.31 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H, H7b), 2.20-2.01 (m, 3H, H4, H5a), 2.10 (s, 3H, H14), 1.80 (ddd, $J = 13.4, 8.9, 6.6$ Hz, 1H, H5b), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H12).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 173.5 (Cq, C10), 170.2 (Cq, C13), 133.1 (CH, C8), 132.2 (CH, C2), 124.7 (CH, C3), 118.1 (CH₂, C9), 68.6 (CH, C1), 60.7 (CH₂, C11), 48.7 (Cq, C6), 39.0 (CH₂, C7), 26.1 (CH₂, C5), 22.9 (CH₂, C4), 21.2 (CH₃, C14), 14.2 (CH₃, C12).

μD +156.0 ($c = 0.364$, CHCl_3)

**DIMETHYL 2-(2-METHYL-3-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-2-EN-1-
YL)MALONATE**

**Procedure :**

To a solution of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.4 mg, 4.8×10^{-3} mmol, 2.5% mol) and dppe (7.6 mg, 0.019 mmol, 0.10 eq) in distilled and degassed DME (0.3 mL) was added a solution of sodium dimethylmalonate (1.0M in DME, 0.21 mL, 0.210 mmol, 1.10 eq; made from dimethylmalonate and sodium hydride (washed with heptane)). (1R,2R)-ethyl 1-allyl-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate **152** (50.0 mg, 0.191 mmol, 1.00 eq) in DME (0.5 mL) was then added at RT. The solution was stirred for 2hrs at 80°C . The reaction was then cooled to 25°C , quenched with saturated ammonium chloride, diluted with water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **154** as a colourless oil ($m = 32.0$ mg, 50%).

M.S. (ESI, m/z)

352.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 357.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}$: 357.1137, found: 357.1124.

I.R ν (cm^{-1})

2951, 1733, 1582, 1435, 1143 cm^{-1} .

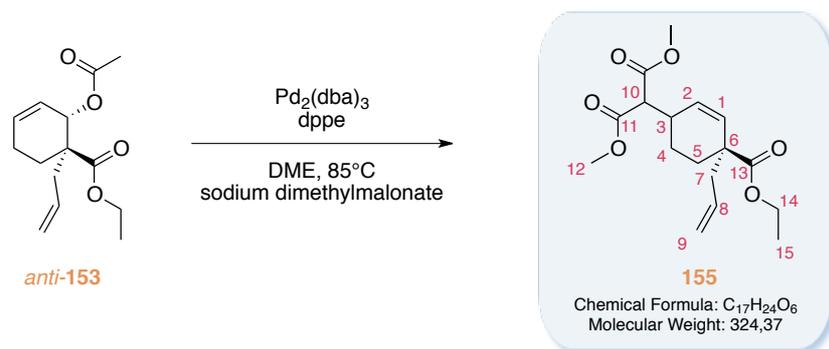
NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm): 7.23-7.13 (m, 5H, H11, H12, H13), 3.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H7), 3.68 (s, 3H, H9), 3.66 (s, 3H, H9'), 2.98. (td, $J = 6.2, 5.2$ Hz, 1H, H1), 2.25-1.99 (m, 2H, H4), 1.88 (s, 3H, H14), 1.81-1.69 (m, 2H, H6), 1.62 (m, 1H, H5a), 1.49 (m, 1H, H5b).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 169.5 (Cq, C8), 168.7 (Cq, C8'), 139.0 (Cq, C2), 136.0 (Cq, C10), 128.9 (CH, 2xC12), 128.8 (CH, 2xC11), 128.7 (Cq, C3), 125.6 (CH, C13), 53.9 (CH, C7), 52.6 (CH₃, C9), 52.3 (CH₃, C9'), 41.9 (CH, C1), 31.9 (CH₂, C4), 25.8 (CH₂, C6), 21.1 (CH₂, C5), 20.0 (CH₃, C14).

DIMETHYL 2-((4R)-4-ALLYL-4-(ETHOXYCARBONYL)CYCLOHEX-2-EN-1-YL)MALONATE

**Procedure :**

To a solution of Pd_2dba_3 (8.1 mg, 8.85×10^{-3} mmol, 2.50% mol) and dppe (14.0 mg, 0.035 mmol, 0.10 eq) in distilled and degassed DME (1.0 mL) was added a solution of sodium dimethyl malonate (1.0M in DME, 0.40 mL, 0.400 mmol, 1.10 eq ; made from dimethylmalonate and sodium hydride (washed with heptane)). (1R,2S)-ethyl 2-acetoxy-1-allylcyclohex-3-enecarboxylate *anti*-**153** (90.0 mg, 0.354 mmol, 1.00 eq) in DME (0.6 mL) was then added at RT. The solution was stirred for 17hrs at 80°C. The reaction was then cooled to RT, quenched with saturated ammonium chloride, diluted with water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **155** as a colourless oil (m = 20.0 mg, 17%, d.r. 86/14 by ^1H NMR of the crude, only the main dia. was isolated).

M.S. (ESI, m/z)

325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 342.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 347.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_6$: 342.1917, found: 342.1913.

I.R ν (cm^{-1})

2955, 1727 (br), 1436, 1197, 1144, 1024 cm^{-1} .

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz) main dia.

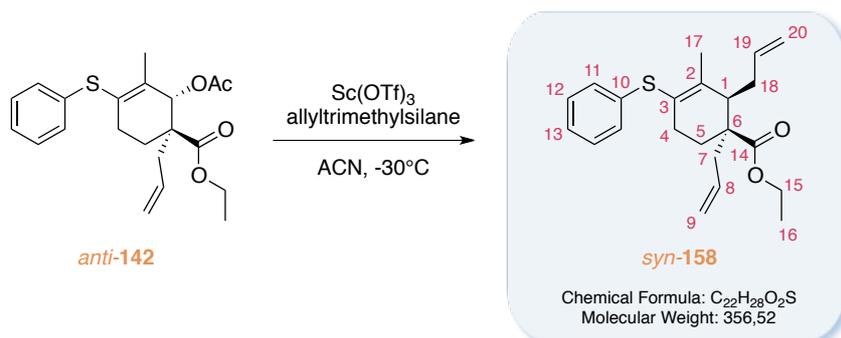
δ (ppm): 5.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H1), 5.74-5.62 (m, 2H, H2, H8), 5.08 (brs, 1H, H9a), 5.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H9b), 4.21-4.08 (m, 2H, H14), 3.75 (s, 6H, H12), 3.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H10), 2.94-2.82 (m, 1H, H3), 2.47-2.28 (m, 2H, H7), 2.01 (ddd, $J = 13.5, 9.8, 3.6$ Hz, 1H, H5a), 1.78 (m, 1H, H4a), 1.68 (m, 1H, H5b), 1.52 (m, 1H, H4b), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H15).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 175.0 (Cq, C13), 168.7 (Cq, C11), 168.6 (Cq, C11'), 133.3 (CH, C1), 131.8 (CH, C2), 128.6 (CH, C8), 118.4 (CH₂, C9), 60.7 (CH₂, C14), 56.1 (CH, C10), 52.5 (CH₃, C12), 52.4 (CH₃, C12'), 46.9 (Cq, C6), 43.5 (CH₂, C7), 34.7 (CH, C3), 27.7 (CH₂, C5), 23.0 (CH₂, C4), 14.2 (CH₃, C15).

ad-21.6 (c = 0.933, MeOH)

(1*R*,2*S*)-ETHYL 1,2-DIALLYL-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-
ENECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of (1*R*,2*R*)-ethyl 2-acetoxy-1-allyl-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *anti*-142 (30.0 mg, 0.080 mmol, 1.00 eq) in ACN (1.0 mL) was added allyltrimethylsilane (39.0 μ L, 0.220 mmol, 3.00 eq) at -30°C, followed by Sc(OTf)₃ (4.0 mg, 0.008 mmol, 0.10 eq). The solution was stirred for 2h at -40°C then saturated ammonium chloride was added. The mixture was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 95/5) to afford the title compound *syn*-158 as a colourless oil (m = 30.0 mg, d.r. 95/5, 99%).

M.S. (ESI, m/z)

357.2 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₂H₂₈O₂S : 357.1902, found: 357.1888.

I.R ν (cm⁻¹)

3074, 2979, 1727, 1204, 1133, 913 cm⁻¹.

NMR ¹H (MeOD, 300MHz)

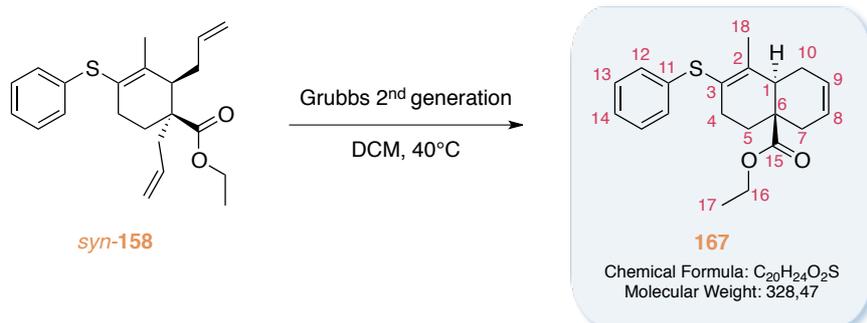
δ (ppm): 7.37-7.10 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.85 (m, 1H, H19), 5.64 (m, 1H, H8), 5.08-4.94 (m, 4H, H9, H20), 4.16 (m, 2H, H15), 2.45-1.89 (m, 8H, H18, H7, H5a, H4, H1), 2.07 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, H17), 1.76 (m, 1H, H5b), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (MeOD, 75MHz)

δ (ppm): 177.0 (Cq, C14), 142.5 (Cq, C2), 138.7 (CH, C19), 137.0 (Cq, C10), 134.9 (CH, C8), 130.7 (CH, 2xC11), 130.1 (CH, 2xC12), 127.3 (CH, C13), 125.2 (Cq, C3), 118.7 (CH₂, C9), 116.4 (CH₂, C20), 61.6 (CH₂, C15), 50.6 (CH, C1), 50.0 (Cq, C6), 40.6 (CH₂, C7), 38.8 (CH₂, C18), 29.2 (CH₂, C4), 23.5 (CH₂, C5), 22.4 (CH₃, C17), 14.6 (CH₃, C16).

α_D -79.0 (c = 0.900, MeOH)

**(4a*R*,8a*S*)-ETHYL 8-METHYL-7-(PHENYLTHIO)-1,4,4A,5,6,8A-
HEXAHYDRONAPHTHALENE-4A-CARBOXYLATE**

**Procedure :**

To a degassed solution of (1*R*,2*S*)-ethyl 1,2-diallyl-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate *syn*-**158** (200 mg, 0.561 mmol, 1.00 eq) in DCM (5.6 mL) was added Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (95.0 mg, 0.112 mmol, 0.20 eq) at room temperature. The solution was warm to 40°C, for 15h under an aluminium foil. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 95/5) to afford the title compound **167** as a colourless oil (*m* = 170 mg, 92%).

M.S. (ESI, *m/z*)329.2 [M+H]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, *m/z*)Calculated for C₂₀H₂₅O₂S : 329.1575, found: 329.1569.**I.R** ν (cm⁻¹)3025-2848, 1725, 1582, 1439, 1180, 1024 cm⁻¹.**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz)

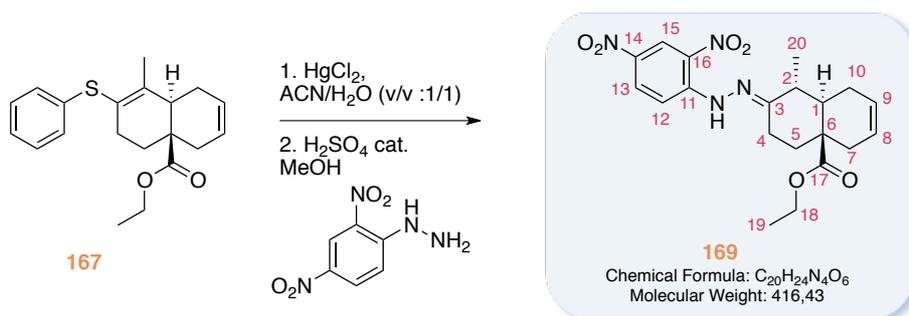
δ (ppm) : 7.30-7.19 (m, 4H, H12, H13), 7.12 (m, 1H, H14), 5.75 (m, 1H, H9), 5.65 (m, 1H, H8), 4.22-4.02 (m, 2H, H16), 2.72-2.50 (m, 3H, H1, H7a, H10a), 2.40 (m, 1H, H10b), 2.29-2.17 (m, 2H, H4), 2.16-1.98 (m, 2H, H5a, H7b), 2.05 (s, 3H, H18), 1.76-1.61 (m, 1H, H5b), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H17).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 174.3 (Cq, C15), 143.4 (Cq, C2), 136.9 (Cq, C11), 128.8 (CH, 2xC12), 127.9 (CH, C9), 127.7 (CH, 2xC13), 126.1 (CH, C14), 124.4 (CH, C8), 122.2 (Cq, C3), 60.2 (CH₂, C16), 45.1 (Cq, C6), 44.2 (CH, C1), 37.1 (CH₂, C7), 34.9 (CH₂, C5), 30.0 (CH₂, C4), 27.4 (CH₂, C10), 18.1 (CH₃, C18), 14.2 (CH₃, C17).

ad +94.1 (*c* = 0.980, CHCl₃)

(4aR,8aS,E)-ETHYL 2-(2-(2,4-DINITROPHENYL)HYDRAZONO)-1-METHYL-1,2,3,4,4a,5,8,8a-OCTAHYDRONAPHTHALENE-4a-CARBOXYLATE

**Procedure :**

To a solution of (4aR,8aS)-ethyl 8-methyl-7-(phenylthio)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydronaphthalene-4a-carboxylate **167** (100 mg, 0.304 mmol, 1.00 eq) in ACN/H₂O (v/v : 1/1, 1.5 mL) was added HgCl₂ (87.0 mg, 0.319 mmol, 1.05 eq) at room temperature. The solution was stirred 15h at 75°C. The reaction mixture was concentrated under vacuo, then triturated in MTBE, and filtered through a pad of celite®. The filtrate was concentrated under vacuo, then the crude mixture was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 90/10) to afford (4aR,8aR)-ethyl 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-4a-carboxylate **168** as a colourless oil (m = 59.0 mg, d.r. >95/5, 85%). The intermediate was dissolved in MeOH (7.0 mL) at 0°C, then 2,4-dinitrophenylhydrazine (236 mg, 1.190 mmol, 3.90 eq) was added. A solution of concentrated sulfuric acid (47.0 mg, 0.476 mmol, 1.60 eq), in MeOH (1.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture, and warmed up to 25°C over 1h30. The reaction mixture was then diluted with water, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound **169** as an orange solid (m = 71.0 mg, d.r. >95/5, 56% over two steps).

M.S. (ESI, m/z)417.2 [M+H]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₂₀H₂₅N₄O₆ : 417.1774, found: 417.1769.**I.R** ν (cm⁻¹)3327, 2926, 1726, 1618, 1591, 1519, 1505, 1333, 1307 1279 cm⁻¹.**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz)

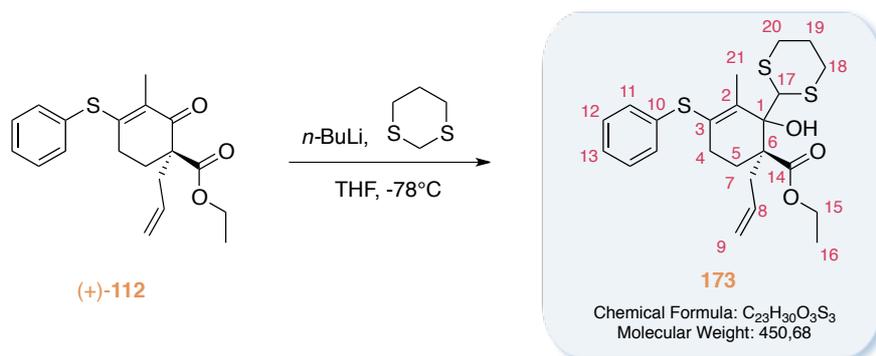
δ(ppm) : 11.05 (s, 1H, NH), 8.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H15), 8.28 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H, H13), 7.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H12), 5.72 (m, 1H, H9), 5.64 (m, 1H, H8), 4.29-4.03 (m, 2H, H18), 3.05 (dq, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H, H2), 2.83 (dt, *J* = 14.9, 3.4 Hz, 1H, H4a), 2.61 (dd, *J* = 17.2, 5.6 Hz, 1H, H4b), 2.40-2.27 (m, 3H, H7a, H10), 2.14 (m, 1H, H7b), 1.93 (m, 1H, H5a), 1.62 (dd, *J* = 17.5, 11.5 Hz, 1H, H1), 1.53 (td, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 1H, H5b), 1.32-1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H20), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H19).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 174.0 (Cq, C17), 162.9 (Cq, C3), 145.3 (Cq, C11), 137.0 (Cq, C14), 129.7 (CH, C13), 128.9 (Cq, 16), 126.8 (CH, C9), 123.8 (CH, C8), 122.9 (CH, C15), 115.8 (CH, C12), 59.9 (CH₂, C18), 46.5 (CH, C1), 45.1 (Cq, C6), 40.2 (CH, C2), 36.5 (CH₂, C7), 35.6 (CH₂, C5), 28.4 (CH₂, C10), 23.9 (CH₂, C4), 13.2 (CH₃, C19), 12.8 (CH₃, C20).

α_D +40.7 (c = 0.700, MeOH/DCM v/v : 2/1)

(1R)-ETHYL 1-ALLYL-2-(1,3-DITHIAN-2-YL)-2-HYDROXY-3-METHYL-4-(PHENYLTHIO)CYCLOHEX-3-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

To a cooled solution (0°C) of 1,3-dithiane (873 mg, 7.263 mmol, 1.20 eq) in THF (22.0 mL) was slowly added *n*-butyllithium (1.3 M in hexane, 5.12 mL, 6.658 mmol, 1.10 eq). The mixture was stirred at 0°C for 30 mins. The solution was cooled to -78°C, then a solution of (R)-ethyl 1-allyl-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate (+)-**112** (2.00 g, 6.053 mmol, 1.00 eq) in THF (12.0 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 1h at -78°C then HCl 1N was added dropwise at this temperature. The mixture was warmed to RT then water was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 87/13) to afford the title compound **173** as a colorless oil (*m* = 2.60 g, d.r. 80/20, 95%).

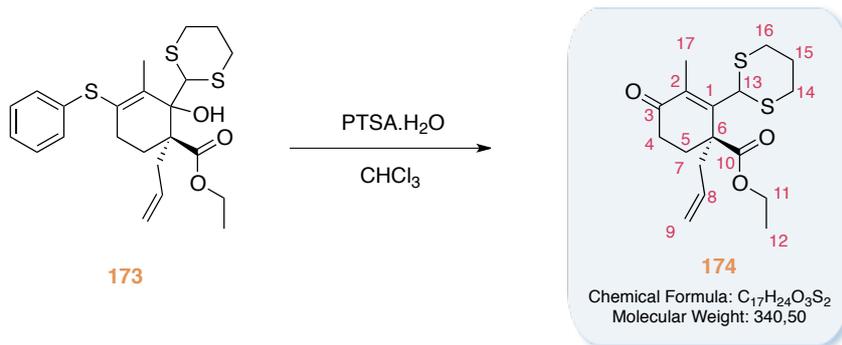
M.S. (ESI, *m/z*)433.1 [M-OH]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, *m/z*)Calculated for C₂₃H₂₉O₂S₃ : 433.1330, found: 433.1334.**I.R** ν (cm⁻¹)3528, 2897, 1731, 1696, 1276, 1201, 1019 cm⁻¹.**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz) d.r. 80/20

δ (ppm) main dia. : 7.48-7.13 (m, 5H, H11, H12, H13), 5.83 (m, 1H, H8), 5.07-4.96 (m, 2H, H9), 4.32-4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H15), 4.19 (s, 1H, H17), 3.01-2.65 (m, 5H, H7a, H18, H20), 2.34-1.69 (m, 7H, H4, H5, H7b, H19), 2.20 (s, 3H, H21), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H16).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 175.7 (Cq, C14), 136.7 (Cq, C2), 134.3 (Cq, C10), 133.2 (CH, C8), 131.9 (CH, 2xC11), 131.2 (Cq, C3), 128.8 (CH, 2xC12), 126.8 (CH, C13), 118.7 (CH₂, C9), 78.8 (Cq, C1), 61.5 (CH₂, C15), 60.6 (CH, C17), 54.2 (Cq, C6), 36.5 (CH₂, C7), 32.6 (CH₂, C18), 32.5 (CH₂, C20), 27.1 (CH₂, C4), 25.6 (CH₂, C19), 22.5 (CH₂, C5), 17.2 (CH₃, C21), 14.2 (CH₃, C16).

**(R)-ETHYL 1-ALLYL-2-(1,3-DITHIAN-2-YL)-3-METHYL-4-
OXOCYCLOHEX-2-ENECARBOXYLATE**

**Procedure :**

To a solution of (1R)-ethyl 1-allyl-2-(1,3-dithian-2-yl)-2-hydroxy-3-methyl-4-(phenylthio)cyclohex-3-enecarboxylate **173** (2.60 g, 6.037 mmol, 1.00 eq) in CHCl₃ (30.0 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (2.30 g, 12.07 mmol, 2.00 eq). The mixture was stirred at 25°C for 15h. Then water was added, and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with water then brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 85/15) to afford the title compound **174** as a white solid (m = 1.60 g, 78%).

M.S. (ESI, m/z)

341.1 [M+H]⁺, 358.1 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₇H₂₅O₃S₂: 341.1227, found: 341.1245

I.R ν (cm⁻¹)

2981, 2920, 1723, 1667, 1441, 1156 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ(ppm): 5.77 (m, 1H, H8), 5.15-5.02 (m, 2H, H9), 4.80 (s, 1H, H13), 4.24-4.03 (m, 2H, H11), 2.98-2.69 (m, 5H, H7a, H14, H16), 2.60-2.24 (m, 4H, H4a, H5, H7b), 2.18 (s, 3H, H17), 2.10-1.68 (m, 3H, H4b, H15), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H12).

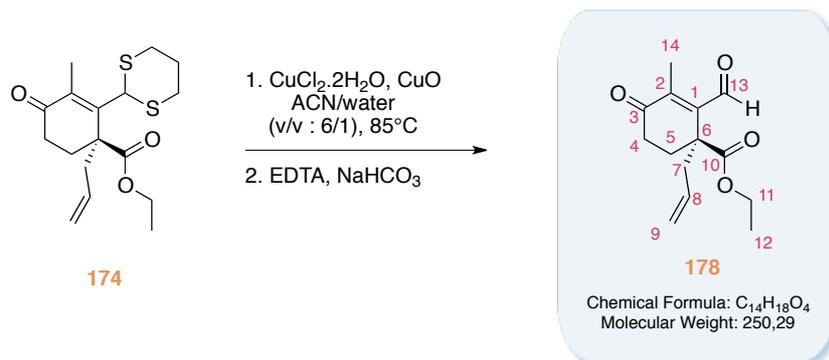
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 198.2 (Cq, C3), 173.1 (Cq, C10), 149.8 (Cq, C1), 139.1 (Cq, C2), 134.0 (CH, C8), 118.9 (CH₂, C9), 61.7 (CH₂, C11), 51.5 (Cq, C6), 49.6 (CH, C13), 40.1 (CH₂, C7), 33.4 (CH₂, C5), 32.7 (CH₂, C14), 32.6 (CH₂, C16), 28.7 (CH₂, C4), 25.4 (CH₂, C15), 14.9 (CH₃, C17), 14.1 (CH₃, C12).

α_D -120.5 (c = 0.867, CHCl₃)

m.p. 76-78°C.

**(R)-ETHYL 1-ALLYL-2-FORMYL-3-METHYL-4-OXOCYCLOHEX-2-
ENECARBOXYLATE**

**Procedure :**

To a solution of (R)-ethyl 1-allyl-2-(1,3-dithian-2-yl)-3-methyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate **174** (1.60 g, 4.699 mmol, 1.00 eq) in ACN/water (v/v : 6/1, 47.0 mL) was added copper-(II) chloride dihydrate (5.60 g, 32.89 mmol, 7.00 eq) and copper-(II) oxide (2.60 g, 32.89 mmol, 7.00 eq) at room temperature. The solution was reflux for 3h then cooled to room temperature and filtered through a pad of celite®. The filtrate was concentrated under vacuo then dissolved in chloroform (150 mL). EDTA.2Na.2H₂O (12.3 g, 32.89 mmol, 7.00 eq) was added followed by saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 min at 25°C then extracted twice with CHCl₃. The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃, then brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 87/13) to afford the title compound **178** as a yellow oil (m = 1.06 g, 91%).

M.S. (ESI, m/z)

251.1 [M+H]⁺, 268.1 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₄H₁₉O₄: 251.1283, found: 251.1281.

I.R ν (cm⁻¹)

2931, 1733, 1681, 1445 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

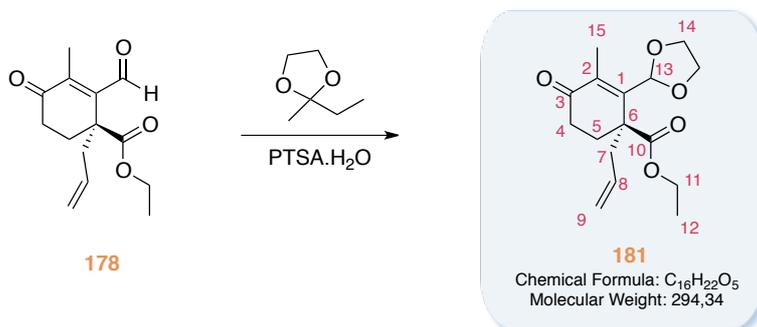
δ (ppm): 10.29 (s, 1H, H13), 5.73 (m, 1H, H8), 5.10-5.03 (m, 2H, H9), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H11), 2.82-2.65 (m, 2H, H7), 2.64-2.55 (m, 2H, H4), 2.24 (s, 3H, H14), 2.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H5), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 199.7 (Cq, C13), 193.0 (Cq, C3), 174.0 (Cq, C10), 147.0 (Cq, C1), 144.5 (Cq, C2), 133.8 (CH, C8), 119.0 (CH₂, C9), 61.4 (CH₂, C11), 47.3 (Cq, C6), 39.8 (CH₂, C7), 33.7 (CH₂, C4), 30.4 (CH₂, C5), 14.0 (CH₃, C12), 10.3 (CH₃, C14).

a_D -23.3 (c = 0.867, CHCl₃)

**(R)-ETHYL 1-ALLYL-2-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-METHYL-4-
OXOCYCLOHEX-2-ENECARBOXYLATE**

**Procedure :**

To a solution of (R)-ethyl 1-allyl-2-formyl-3-methyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate **178** (329 mg, 1.314 mmol, 1.00 eq) and 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane (9.90 mL, 78.87 mmol, 60.0 eq) was added *p*-toluenesulfonic acid (23.0 mg, 0.131 mmol, 0.10 eq). The solution was stirred for 3h at room temperature then *p*-toluenesulfonic acid (69.0 mg, 0.394 mmol, 0.30 eq) was added. The mixture was stirred for 15h at room temperature then diluted with MTBE and washed with saturated NaHCO₃, water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under vacuo. The crude mixture was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **181** as a colourless oil (m = 173 mg, 45%)

M.S. (ESI, m/z)

295.2 [M+H]⁺, 358.2 [M+CH₃CN+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₆H₂₃O₅: 295.1545, found: 295.1550.

I.R ν (cm⁻¹)

2980, 1730, 1678, 1444, 1222, 1054 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

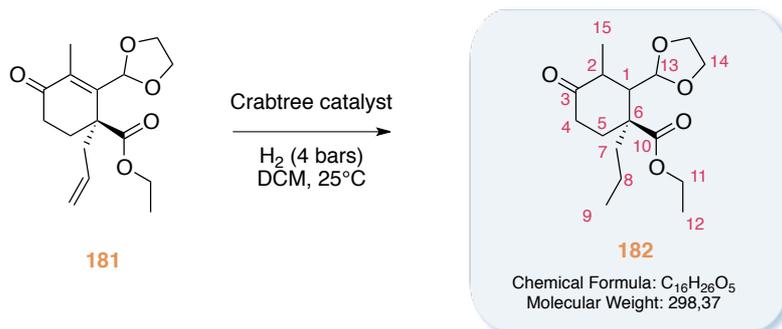
δ(ppm): 5.94 (tdd, *J* = 17.1, 10.1, 7.3 Hz, 1H, H8), 5.61 (s, 1H, H13), 5.17-5.04 (m, 2H, H9), 4.28-4.08 (m, 2H, H11), 4.07-3.86 (m, 4H, H14), 2.81-2.63 (m, 2H, H7), 2.55-2.47 (m, 2H, H4), 2.20-2.12 (m, 2H, H5), 1.94 (s, 3H, H15), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 198.6 (Cq, C3), 174.6 (Cq, C10), 149.4 (Cq, C1), 137.3 (Cq, C2), 135.0 (CH, C8), 118.3 (CH₂, C9), 102.0 (CH, C13), 65.2 (CH₂, C14), 64.7 (CH₂, C14'), 60.9 (CH₂, C11), 48.4 (Cq, C6), 40.3 (CH₂, C7), 33.4 (CH₂, C4), 30.8 (CH₂, C5), 14.1 (CH₃, C12), 11.6 (CH₃, C15).

ad -180.7 (c = 1.00, CHCl₃)

**(1S)-ETHYL 2-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-METHYL-4-OXO-1-
PROPYLCYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

To a solution of (*R*)-ethyl 1-allyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-methyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate **181** (25.0 mg, 0.086 mmol, 1.00 eq) in DCM (1.5 mL) was added Crabtree catalyst (7.0 mg, 0.009 mmol, 0.11 eq). The mixture was stirred for 15h under an atmosphere of hydrogen (P = 4 bars). The solvent was removed under vacuo. The crude mixture was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 80/20) to afford the title compound **182** as a colourless oil (m = 6.60 mg, 25%).

M.S. (ESI, m/z)

299.2 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₆H₂₇O₅: 299.1858, found: 299.18582

I.R ν (cm⁻¹)

2960, 1719, 1217, 1108 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

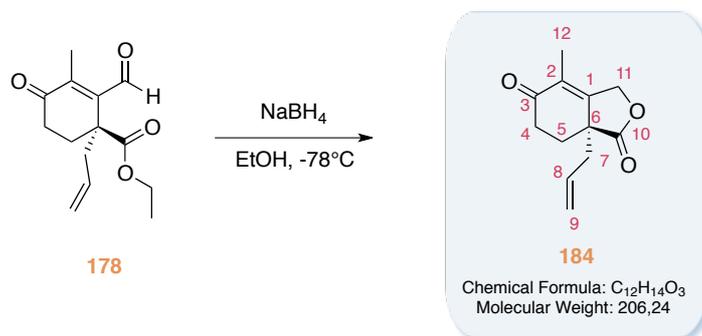
δ (ppm): 4.98 (s, 1H, H13), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H11), 3.90 (m, 1H, H14a), 3.89-3.54 (m, 3H, H14b, H14c, H14d), 2.92 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H, H1), 2.38-2.18 (m, 4H, H5a, H4, H2), 1.86 (m, 1H, H5b), 1.68-1.42 (m, 2H, H7), 1.38-1.09 (m, 2H, H8), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H12), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H15), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H9).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 210.6 (Cq, C3), 175.3 (Cq, C10), 103.3 (CH, C13), 65.1 (CH₂, C14), 63.7 (CH₂, C14'), 60.9 (CH₂, C11), 50.1 (Cq, C6), 48.3 (CH, C1), 44.3 (CH, C2), 40.4 (CH₂, C7), 38.0 (CH₂, C4), 30.2 (CH₂, C5), 17.8 (CH₂, C8), 14.5 (CH₃, C9), 14.2 (CH₃, C12), 10.3 (CH₃, C15).

ad +0.8 (c = 0.508, CHCl₃)

(R)-7a-ALLYL-4-METHYL-7,7a-DIHYDROISOBENZOFURAN-1,5(3H,6H)-DIONE

**Procedure :**

To a solution of (*R*)-ethyl 1-allyl-2-formyl-3-methyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate **178** (30.0 mg, 0.120 mmol, 1.00 eq) in EtOH (1.0 mL) at -78°C , was added NaBH₄ (2.0 mg, 0.048 mmol, 0.40 eq). The solution was stirred for 30 min at -78°C then saturated ammonium chloride was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture (mixture of the free alcohol and the cyclized product) was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **184** as a white solide (*m* = 17.9 mg, 73%). (NB : the free alcohol cyclize upon silica)

M.S. (ESI, *m/z*)248.1 [M+CH₃CN+H]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, *m/z*)Calculated for C₁₄H₁₈NO₃: 248.1287, found: 248.1279.**I.R** ν (cm⁻¹)2940, 1782, 1661, 1450, 1354, 1170, 1115, 1010 cm⁻¹.**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz)

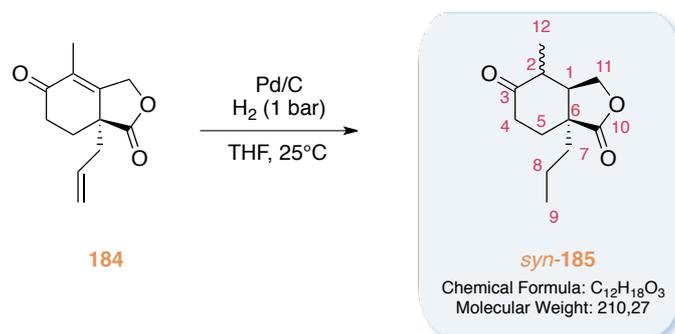
δ (ppm): 5.80 (m, 1H, H8), 5.24-5.13 (m, 2H, H9), 4.97-4.81 (m, 2H, H11), 2.69-2.42 (m, 4H, H4, H7), 2.30 (ddd, *J* = 13.6, 5.4, 2.0 Hz, 1H, H5a), 2.30 (d, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H, H5b), 1.73 (t, *J* = 1.0 Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 196.4 (Cq, C3), 177.1 (Cq, C10), 154.0 (Cq, C1), 131.1 (CH, C8), 129.3 (Cq, C2), 120.6 (CH₂, C9), 67.9 (CH₂, C11), 45.6 (Cq, C6), 40.2 (CH₂, C7), 32.7 (CH₂, C4), 28.2 (CH₂, C5), 10.2 (CH₃, C12).

 α_D +164.0 (*c* = 0.608, MeOH)

**(3*a*R,7*a*S)-4-METHYL-7*a*-PROPYLTETRAHYDROISOBENZOFURAN-
1,5(3*H*,6*H*)-DIONE**

**Procedure :**

To a solution of (*R*)-7*a*-allyl-4-methyl-7,7*a*-dihydroisobenzofuran-1,5(3*H*,6*H*)-dione **184** (30.0 mg, 0.073 mmol, 1.00 eq) in THF (1.0 mL) was added Pd/C (10%, 5.0 mg). The mixture was stirred for 15h under an atmosphere of hydrogen. The crude mixture was filtered through a pad of celite®, and the solvent was removed under vacuo. The crude mixture was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 65/35) to afford the title compound *syn*-**185** as a colourless oil (m = 30.1 mg, d.r. 63/37, 99%).

M.S. (ESI, m/z)

252.2 [M+CH₃CN+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₄H₂₂NO₃: 252.1600, found: 252.1597.

I.R ν (cm⁻¹)

2955, 2927, 1768, 1712, 1468, 1106 cm⁻¹.

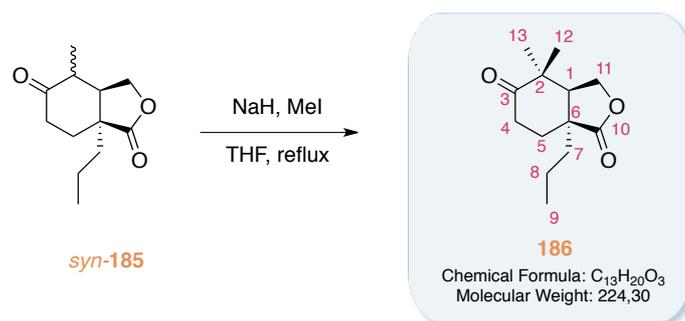
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) d.r. 63/37

δ(ppm): 4.48 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H, H11*a* dia. min.), 4.30 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1H, H11*a* dia. maj.), 4.13 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H, H11*b* dia. min.), 3.72 (dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 1H, H11*b*, dia. maj.), 2.91 (ddd, *J* = 9.6, 7.9, 5.6 Hz, 1H, H1, dia. maj.), 2.74 (dq, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 1H, H2, dia. maj.), 2.54-2.30 (m, 4H, H4 dia. maj., H1, H5'*a*, dia. min.), 2.26-2.11 (m, 4H, H5*a* dia. maj., H2, H4, dia. min.), 2.08-1.91 (m, 2H, H5*b* dia. maj., H5'*b*, dia. min.), 1.84-1.25 (m, 8H, H7, H8 dia. maj., H7, H8, dia. min.), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H12 dia. min.), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H12 dia. maj.), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H9, dia. maj.), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H9, dia. min.).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 212.0 (Cq, C3 dia. maj.), 210.9 (Cq, C3 dia. min.), 180.8 (Cq, C10 dia. maj.), 179.8 (Cq, C10 dia. min.), 70.0 (CH₂, C11 dia. min.), 67.8 (CH₂, C11 dia. maj.), 48.1 (CH, C2 dia. min.), 46.5 (Cq, C6 dia. maj.), 46.0 (Cq, C6 dia. min.), 44.5 (CH, C1 dia. min.), 43.1 (CH, C1 dia. maj.), 42.1 (CH, C2 dia. maj.), 39.4 (CH₂, C7 dia. maj.), 38.7 (CH₂, C7 dia. min.), 36.4 (CH₂, C4 dia. maj.), 36.3 (CH₂, C4 dia. min.), 30.2 (CH₂, C5 dia. maj.), 29.4 (CH₂, C5 dia. min.), 17.7 (CH₂, C8 dia. maj.), 17.4 (CH₂, C8 dia. min.), 14.3 (CH₃, 2x C9 both dia.), 13.0 (CH₃, C12 dia. min.), 11.3 (CH₃, C12 dia. maj.).

(3a*R*,7a*S*)-4,4-DIMETHYL-7a-PROPYLTETRAHYDROISOBENZOFURAN-1,5(3*H*,6*H*)-DIONE



Procedure :

To a suspension of sodium hydride (3.40 mg, 0.085 mmol, 1.15 eq) in THF (0.5 mL) was added a solution of (3a*R*,7a*S*)-4-methyl-7a-propyltetrahydroisobenzofuran-1,5(3*H*,6*H*)-dione *syn*-**185** (15.5 mg, 0.074 mmol, 1.00 eq) in THF (1.0 mL). The mixture was heated 2h under reflux then MeI (15.0 μ L, 0.078 mmol, 1.10 eq) was added, and the mixture was heated 15h under reflux. The reaction was cooled to 25°C then quenched with hydrochloric acid 1M and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo, then the crude mixture was purified through silica gel (Heptane/EtOAc 65/35) to afford the title compound **186** as a yellow oil (m = 11.0 mg, d.r. >95/5, 69%).

M.S. (ESI, m/z);

225.2 [M+H]⁺, 266.2 [M+CH₃CN+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₄NO₃: 266.1756, found: 266.1759.

I.R ν (cm⁻¹)

2955, 2927, 1768, 1712, 1469, 1107 cm⁻¹.

NMR ¹H (toluene-d₈, 300MHz)

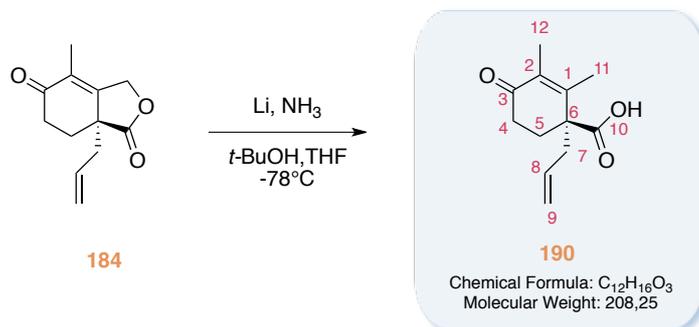
δ (ppm): 3.61 (dd, *J* = 9.6, 8.6 Hz, 1H, H11a), 3.18 (dd, *J* = 9.6, 8.6 Hz, 1H, H11b), 2.06 (m, 1H, H4a), 1.96 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H1), 1.86-1.72 (m, 2H, H4b, H5a), 1.58 (m, 1H, H7a), 1.44 (m, 1H, H5b), 1.31 (m, 1H, H7b), 1.24-1.07 (m, 2H, H8), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H9), 0.76 (s, 3H, H13), 0.71 (s, 3H, H12).

NMR ¹³C (toluene-d₈, 75MHz)

δ (ppm): 211.0 (Cq, C3), 179.6 (Cq, C10), 67.0 (CH₂, C11), 48.2 (CH, C1), 45.0 (Cq, C6), 44.8 (Cq, C2), 39.2 (CH₂, C7), 34.8 (CH₂, C4), 30.4 (CH₂, C5), 25.9 (CH₃, C13), 21.7 (CH₃, C12), 18.0 (CH₂, C8), 10.9 (CH₃, C9).

ad +21.2 (c = 0.433, CHCl₃)

(R)-1-ALLYL-2,3-DIMETHYL-4-OXOCYCLOHEX-2-ENECARBOXYLIC ACID

**Procedure :**

To a cooled (-78°C) blue solution of lithium (5.4 mg, 0.776 mmol, 4.00 eq) in liquid ammonia (10.0 mL) was added a solution of (R)-7a-allyl-4-methyl-7,7a-dihydroisobenzofuran-1,5(3H,6H)-dione **184** (40.0 mg, 0.194 mmol, 1.0 eq) and *tert*-butanol (15.0 mg, 0.194 mmol, 1.00 eq) in THF (2.0 mL). The reaction mixture was stirred at -78°C for 10 min and became yellow, then lithium (20.0 mg, 2.882 mmol, 15.0 eq), was added and the solution came back to a blue dark color. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min. The reaction was quenched with an excess of 1,3-pentadiene then the reaction was allowed to warm up to room temperature to evaporate the ammonia. The reaction mixture was made acidic to pH = 1 with HCl 1N, and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo and the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 30/70) to afford the title compound **190** as a colourless oil (m = 18.0 mg, 45%).

M.S. (ESI, m/z)

209.1 [M+H]⁺, 250.1 [M+CH₃CN+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₂H₁₇O₃: 209.1178, found: 209.1186.

I.R ν (cm⁻¹)

3400, 2928, 1727, 1653, 1641, 1378, 1174 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

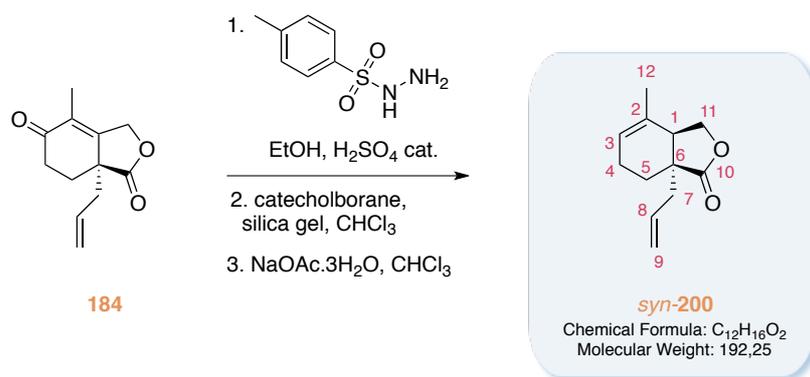
δ (ppm): 5.63 (tdd, J = 16.7, 10.2, 7.2 Hz, 1H, H8), 5.16-5.02 (m, 2H, H9), 2.68-2.33 (m, 4H, H7, H4), 2.24 (td, J = 13.6, 5.7 Hz, 1H, H5a), 2.04 (m, 1H, H5b), 1.91 (s, 3H, H11), 1.75 (s, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 197.6 (Cq, C3), 179.3 (Cq, C10), 152.1 (Cq, C1), 134.3 (Cq, C2), 132.9 (CH, C8), 119.5 (CH₂, C9), 51.2 (Cq, C6), 40.2 (CH₂, C7), 33.8 (CH₂, C4), 29.8 (CH₂, C5), 18.1 (CH₃, C11), 11.6 (CH₃, C12).

ad -18.3 (c = 0.800, CHCl₃)

(7aR)-7a-ALLYL-4-METHYL-3,3a,7,7a-TETRAHYDROISOBENZOFURAN-1(6H)-ON

**Procedure :**

To a solution of (*R*)-7a-allyl-4-methyl-7,7a-dihydroisobenzofuran-1,5(3*H*,6*H*)-dione **184** (25.0 mg, 0.121 mmol, 1.00 eq) in EtOH (1.0 mL) was added a drop of a solution of EtOH (1.0 mL) containing a drop of H₂SO₄ 96%, then *p*-toluenesulfonyl hydrazide (29.3 mg, 0.157 mmol, 1.30 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 2h then concentrated under vacuo. The residue was triturated in CHCl₃, then the suspension was filtered through a pad of celite®. The filtrate was concentrated under vacuo to afford the intermediate hydrazone as a white foam (45.0 mg, 99%). The hydrazone was then dissolved in CHCl₃ (1.6 mL), cooled to -40°C, then two weight of silica (90.0 mg) were added, followed by catecholborane (76.0 μL, 0.720 mmol, 6.00 eq). The reaction mixture was stirred for 30 min at -40°C and became a slurry. The mixture was diluted with CHCl₃ (2.0 mL), then NaOAc.3H₂O (244 mg, 1.800 mmol, 15.0 eq) was added and refluxed for 6h. The reaction mixture was quenched with water, and extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo and the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound *syn*-**200** as a colourless oil (m = 23.0 mg, d.r. >95/5, 99%).

M.S. (ESI, m/z)193.1 [M+H]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₁₂H₁₇O₂: 193.1229, found: 193.1220.**I.R** ν (cm⁻¹)2917, 1768, 1370, 1105 cm⁻¹.**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz)

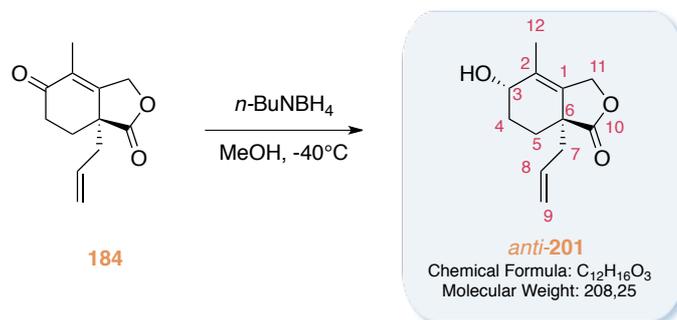
δ(ppm): 5.75 (m, 1H, H8), 5.52 (brs, 1H, H3), 5.11-5.01 (m, 2H, H9), 4.38 (dd, *J* = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H11a), 3.88 (dd, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H, H11b), 2.63 (dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 1H, H1), 2.34 (ddd, *J* = 13.3, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H7a), 2.21 (dd, *J* = 13.9, 8.04 Hz, 1H, H7b), 2.08-1.86 (m, 2H, H4), 1.72 (ddd, *J* = 13.3, 7.7, 5.6 Hz, 1H, H5a), 1.62 (brs, 3H, H12), 1.50 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 5.9 Hz, 1H, H5b).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 180.6 (Cq, C10), 132.8 (CH, C8), 130.8 (Cq, C2), 123.5 (CH, C3), 119.3 (CH₂, C9), 70.2 (CH₂, C11), 45.0 (Cq, C6), 42.9 (CH, C1), 39.1 (CH₂, C7), 26.4 (CH₂, C5), 21.8 (CH₂, C4), 21.4 (CH₃, C12).

a_D +18.6 (c = 1.533, CHCl₃)

(7aR)-7a-ALLYL-5-HYDROXY-4-METHYL-5,6,7,7a-TETRAHYDROISOBENZOFURAN-1(3H)-ONE

**Procedure :**

To a cooled solution (-40°C) of (*R*)-7a-allyl-4-methyl-7,7a-dihydroisobenzofuran-1,5(3*H*,6*H*)-dione **184** (150 mg, 0.728 mmol, 1.00 eq) in MeOH (13.0 mL) was added *n*-Bu₄NBH₄ (187 mg, 0.728 mmol, 1.50 eq) was added and the mixture was stirred for 6h. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo and the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound *anti*-**201** as a colourless oil (m = 139 mg, d.r. >95/5, 92%).

M.S. (ESI, m/z)

209.1 [M+H]⁺, 250.1 [M+CH₃CN+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₂H₁₇O₃: 209.1178, found: 209.1182.

I.R ν (cm⁻¹)

3401, 2946, 1755, 1640, 1185, 1111, 994 cm⁻¹.

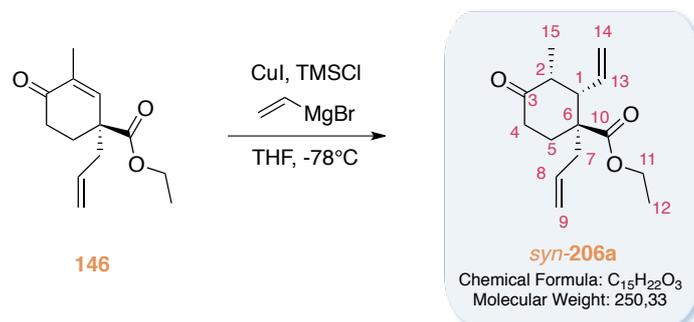
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ(ppm): 5.75 (m, 1H, H8), 5.14-5.04 (m, 2H, H9), 4.69 (brs, 2H, H11), 4.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H3), 2.50-2.31 (m, 2H, H7), 2.10 (dddd, *J* = 13.4, 7.2, 3.4 Hz, 1H, H4a), 1.97 (td, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H, H5a), 1.77-1.43 (m, 2H, H5b, H4b), 1.67 (s, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ(ppm): 178.7 (Cq, C10), 132.7 (Cq, C1), 132.3 (CH, C8), 131.7 (Cq, C2), 119.4 (CH₂, C9), 70.6 (CH, C3), 68.4 (CH₂, C11), 45.0 (Cq, C6), 40.5 (CH₂, C7), 28.6 (CH₂, C4), 27.2 (CH₂, C5), 15.0 (CH₃, C12).

α_D +4.7 (c = 0.733, CHCl₃)

(1R)-ETHYL 1-ALLYL-3-METHYL-4-OXO-2-VINYLCYCLOHEXANECARBOXYLATE**Procedure :**

To a cooled suspension (-78°C) of CuI (46.0 mg, 0.241 mmol, 1.10 eq) in THF (1.5 mL) was added dropwise a solution of vinylmagnesium bromide (0.70 M in THF, 0.69 mL, 0.482 mmol, 2.20 eq). The reaction mixture was allowed to warm up to 0°C over a period of 10 min (the reaction mixture became green then black). The reaction mixture was then cooled to -78°C and a solution of (R)-ethyl 1-allyl-3-methyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate **146** (50.0 mg, 0.219 mmol, 1.00 eq) and TMSCl (139 μL, 1.095 mmol, 5.00 eq) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 1h, then quenched with HCl 1M, and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuo and the crude mixture purified through silica gel (Heptane/EtOAc 80/20) to afford the title compound *syn*-**206** as a colourless oil (m = 49.0 mg, d.r. 83(70/30)/17(50/50), 89%).

The main diastereomer *syn*-**206a** was then purified through silica gel (Heptane/EtOAc 80/20) to afford a colourless oil (m = 27.0 mg, 49%).

M.S. (ESI, m/z)

251.2 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₃O₃: 251.1647, found: 251.1648.

I.R ν (cm⁻¹)

2979, 1712, 1453, 1213 cm⁻¹.

NMR ¹H (acetone-d₆, 300MHz)

δ(ppm): 5.77 (m, 1H, H8), 5.39 (ddd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H, H13), 5.24 (qd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H, H14a), 5.16-5.03 (m, 3H, H14b, H9), 4.15-4.01 (m, 2H, H11), 3.08 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H, H7a), 3.02 (quint., *J* = 6.1 Hz, 1H, H2), 2.82 (m, 1H, H1), 2.70 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H, H7b), 2.60 (dt, *J* = 14.9, 6.7 Hz, 1H, H4a), 2.26-2.14 (m, 2H, H4b, H5a), 2.03 (m, 1H, H5b), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H12), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H15),

NMR ¹³C (acetone-d₆, 75MHz)

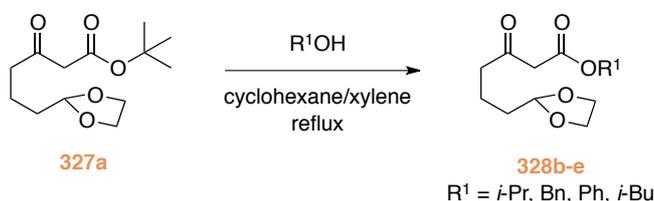
δ(ppm): 210.8 (Cq, C3), 174.4 (Cq, C10), 135.4 (CH, C13), 134.7 (CH, C8), 120.1 (CH₂, C14), 118.9 (CH₂, C9), 60.9 (CH₂, C11), 56.9 (CH, C1), 50.8 (Cq, C6), 42.7 (CH, C2), 39.1 (CH₂, C7), 37.2 (CH₂, C4), 26.7 (CH₂, C5), 14.5 (CH₃, C12), 12.9 (CH₃, C15).

α_D -6.3 (c = 1.100, CHCl₃)

III Experimental part of chapter 4

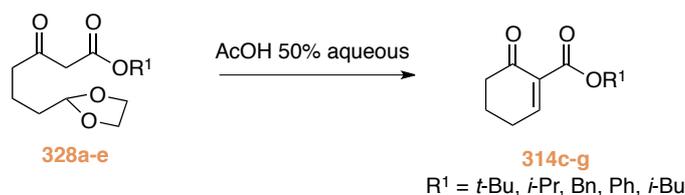
III.1 General procedures

III.1.1 General Procedure A : trans-esterification of ketoester²⁵⁷



To a solution of *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **327a** (1.00 eq) in xylene/cyclohexane (v/v : 1/1 ; 1.0-3.0 mL/mmol) was added the corresponding alcohol (1.05 to 6.00 eq) and the mixture was heated at 135°C until completion was reached. All volatiles were removed by distillation under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc) to afford the corresponding ester **328**.

III.1.2 General Procedure B : cyclisation of dioxolane²⁵⁸



A solution of alkyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a-e** in 50% aqueous acetic acid (13.0 mL/mmol) at 25°C was stirred until completion was reached. The mixture was then diluted with water, saturated with NaCl, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The traces of acetic acid were azeotroped with toluene. The resulting oil was purified by flash chromatography or distilled under reduced pressure to afford the title compound **314c-g**.

²⁵⁷ Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713.

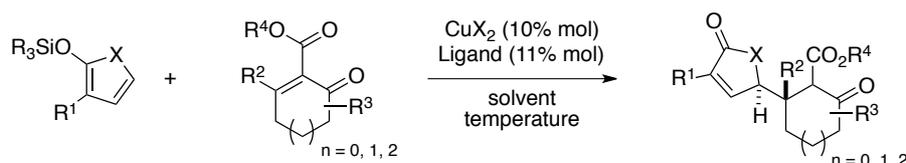
²⁵⁸ Kato, M.; Kamat, V. P.; Yoshikoshi, A. *Synthesis* **1988**, *1988*, 699.

III.1.3 General Procedure C : Selenyl β -elimination



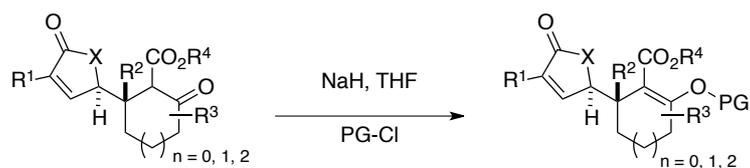
To a cooled suspension (0°C) of sodium hydride (60%, 1.20 eq) in THF (2.0 mL/mmol) was added a solution of β -ketoester (1.00 eq) in THF (1.5 mL/mmol). The slurry was allowed to warm up to 25°C and stirred until gas release has stopped. The reaction mixture was then cooled to -78°C and a solution of phenylselenenyl chloride (1.10 eq) in THF (1.5 mL/mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to 25°C and stirred until completion. The reaction was quenched with aqueous HCl (1N), and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was dissolved in DCM (18.0 mL/mmol) cooled to 0°C then 30% aqueous hydrogen peroxide (3.00 eq) was slowly added. The mixture was stirred at 0°C until completion. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography or distilled under reduced pressure to afford the title compound.

III.1.4 General Procedure D : Vinylogous Mukaiyama-Michael reaction



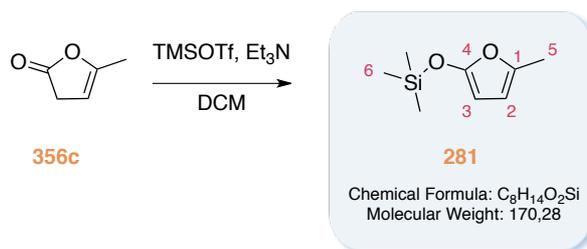
To a cooled solution (-78°C) of copper-(II) triflate (0.10 eq) and ligand (0.11 eq) in the appropriate solvent (38 mL/mmol) under argon was added a solution of α,β -unsaturated β -ketoester in the appropriate solvent (0.8 mL/mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature then the silyloxyfuran was added (1.20 eq). The reaction was monitored by TLC until completion. The reaction was quenched with aqueous saturated ammonium chloride, at -78°C, then allowed to warm up to 25°C and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was treated with THF/aqueous hydrochloric acid 1N (v/v : 1/1 ; 10.0 mL/mmol) at 25°C for 30 min. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound.

III.1.5 General Procedure E : Michael adduct derivatisation



To a cooled suspension (0°C) of sodium hydride (1.20 eq) in THF (4.5 mL/mmol) under argon was added a solution of butenolide (1.00 eq) in THF (4.5 mL/mmol). After stirring for 30 min, the corresponding electrophile, diphenyl phosphoryl chloride (0.95 eq) or 4-nitrobenzoyl chloride (1.10 to 1.20 eq) was added and the mixture was allowed to warm up slowly to 25°C. The reaction was monitored by TLC (usually 1-2h). The reaction was quenched with aqueous saturated ammonium chloride, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound.

TRIMETHYL((5-METHYLFURAN-2-YL)OXY)SILANE

**Procedure :**

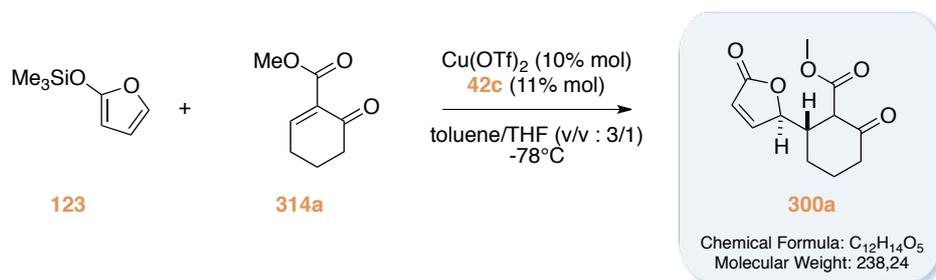
To a cooled solution (0°C) of 5-methylfuran-2(3H)-one **356c** (3.0 mL, 33.39 mmol, 1.0 eq) in DCM (70.0 mL) was added triethylamine (7.00 mL, 50.09 mmol, 1.50 eq), followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (7.90 mL, 43.41 mmol, 1.30 eq). The reaction mixture was stirred for 6h at 0°C, then the mixture was left aside, the superior limpid oil was then purified by distillation under reduced pressure (P = 10 mbar, T_{cb}° = 80-85°C) to afford the title compound **281** as a colourless oil (1.90 g, 33%).

NMR ¹H (CDCl₃, 500MHz)

δ (ppm): δ 5.78 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H, H2), 4.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H3), 2.18 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H5), 0.31 (s, 9H, H6),

All other data were similar to the literature: M. Asaoka, K. Miyake, H. Takei, *Chem. Lett.* **1977**, 2, 167.

**METHYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from methyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314a** (30.0 mg, 0.195 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (7.2 mg, 0.020 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.7 mg, 0.022 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (40 μ L, 0.234 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 3 days at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50/50) to afford the title compound **300a** as a colorless oil (15.3 mg, 33%).

M.S. (ESI, m/z)

261.1 [M + Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₂H₁₄O₅Na 261.0739, found 261.0742.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2950, 1743, 1711 cm^{-1} .

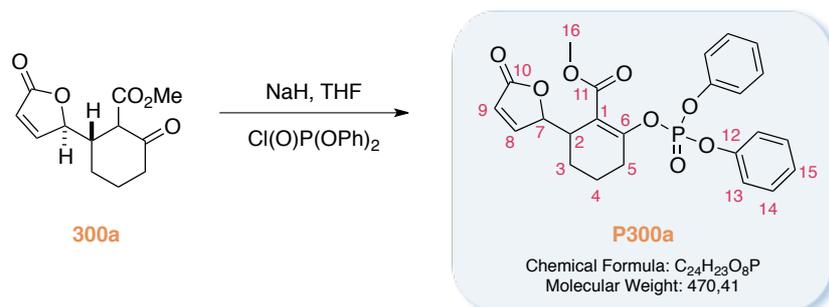
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 44/56

δ (ppm): 12.66 (s, 1H, OH enol), 7.48 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, enol), 7.40 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H, keto), 6.11 (m, 2H, enol+keto), 5.37 (td, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H, enol), 5.10 (td, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H, keto), 3.83 (s, 3H, enol), 3.73 (s, 3H, keto), 3.33 (m, 1H, enol), 3.29 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, keto), 2.87 (m, 1H, keto), 2.55 (m, 1H, keto), 2.44-2.28 (m, 3H, keto+enol), 2.24-1.52 (m, 8H, keto+enol).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.3 (Cq), 178.7 (Cq), 176.3 (Cq), 173.1 (Cq), 170.1 (Cq), 165.6 (Cq), 155.4 (CH), 154.3 (CH), 121.6 (CH), 121.5 (CH), 95.6 (Cq), 85.2 (CH), 84.7 (CH), 56.7 (CH), 52.3 (CH₃), 51.7 (CH₃), 42.9 (CH), 40.8 (CH₂), 34.6 (CH), 28.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 18.9 (CH₂).

METHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENE CARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from methyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300a** (24.0 mg, 0.101 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 4.9 mg, 0.121 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (20.0 mL, 0.096 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300a** as a colourless oil (34.4 mg, d.r. >99/1, 72%).

M.S. (ESI, m/z)

471.1 [M+H]⁺, 493.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{PNa}$: 493.1028, found : 493.1035

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2944, 1754, 1717, 1589, 1487, 1434, 1364, 1295, 1184, 1159, 1129, 940 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 500MHz)

δ (ppm): 7.36 (dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 1H, H8), 7.31-7.25 (m, 4H, H14), 7.20-7.11 (m, 6H, H13, H15), 5.98 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1H, H9), 5.09 (m, 1H, H7), 3.47 (s, 3H, H16), 3.30 (brs, 1H, H2), 2.36 (m, 2H, H5), 1.73-1.52 (m, 4H, H3, H4)

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.7 (Cq, C10), 166.6 (Cq, C11), 154.9 (CH, C8), 154.8 (d, $J_{P-C} = 8.2$ Hz, Cq, C1), 150.5 (d, $J_{P-C} = 7.7$ Hz, Cq, 2xC12), 130.1 (CH, 4xC14), 125.8 (CH, 2xC15), 122.1 (CH, C9), 120.2 (d, $J_{P-C} = 5.0$ Hz, CH, 4xC13), 115.4 (d, $J_{P-C} = 8.2$ Hz, Cq, C6), 84.9 (CH, C7), 52.1 (CH₃, C16), 38.1 (CH, C2), 28.7 (CH₂, C5), 23.0 (CH₂, C4), 19.7 (CH₂, C3).

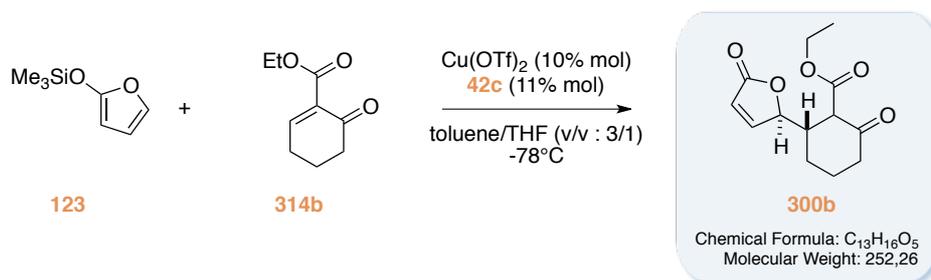
$\alpha_D +32.6$ ($c = 0.973$, CHCl₃).

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 20.6 min, area : 85.7% ; minor enantiomer, retention time : 63.1 min, area : 14.3%.

e.e. : 71%

**ETHYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314b** (35.0 mg, 0.208 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (7.6 mg, 0.021 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (6.2 mg, 0.023 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (42.0 μL , 0.250 mmol, 1.2 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2.5 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **300b** as a brown solid (39.4 mg, 75%).

M.S. (ESI, m/z)275.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ 275.0895, found 275.0899.**I.R** $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2940, 1745, 1711, 1641, 1613, 1220, 818 cm^{-1} .**NMR ¹H** (CDCl_3 , 300MHz) keto/enol 56/44

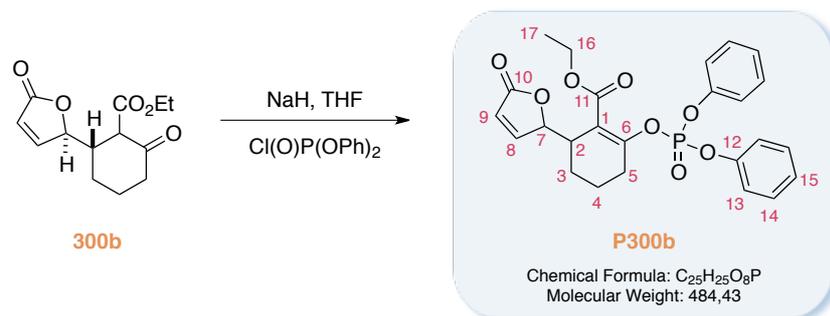
δ (ppm): 12.70 (s, 1H, OH enol), 7.44 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H, enol), 7.36 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, keto), 6.07 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H, enol), 6.03 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H, keto), 5.33 (ddd, $J = 4.8, 2.1, 1.6$ Hz, 1H, enol), 5.05 (ddd, $J = 3.2, 2.0, 1.6$ Hz, 1H, keto), 4.35-4.03 (m, 4H, keto+enol), 3.28 (m, 1H, enol), 3.21 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, keto), 2.82 (m, 1H, keto), 2.48 (m, 1H, keto), 2.39-2.22 (m, 3H, keto+enol), 2.18-1.47 (m, 8H, keto+enol), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, enol), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, keto).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 204.4 (Cq), 176.2 (Cq), 173.1 (Cq), 172.2 (Cq), 171.9 (Cq), 169.6 (Cq), 155.4 (CH), 154.4 (CH), 121.7 (CH), 121.5 (CH), 95.2 (Cq), 85.2 (CH), 84.8 (CH), 61.4 (CH_2), 60.8 (CH_2), 56.9 (CH), 42.8 (CH), 40.8 (CH_2), 34.5 (CH), 28.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

m.p. 55-58 $^\circ\text{C}$.

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300b** (39.4 mg, 0.156 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.3 mg, 0.187 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (31.0 μL , 0.148 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300b** as a colourless oil (57.4 mg, d.r. >99/1, 75%).

M.S. (ESI, m/z)507.1 [M+Na]⁺**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₂₅H₂₅O₈PNa : 507.1185, found : 507.1200**I.R** $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2942, 1753, 1713, 1487, 1434, 1296, 948 cm^{-1} .**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.45 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, H8), 7.39-7.30 (m, 4H, H14), 7.26-7.16 (m, 6H, H13, H15), 6.07 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H, H9), 5.17 (m, 1H, H7), 4.19 (m, 2H, H16), 3.39 (m, 1H, H2), 2.46 (m, 2H, H5), 1.87-1.53 (m, 4H, H3, H4), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H17).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

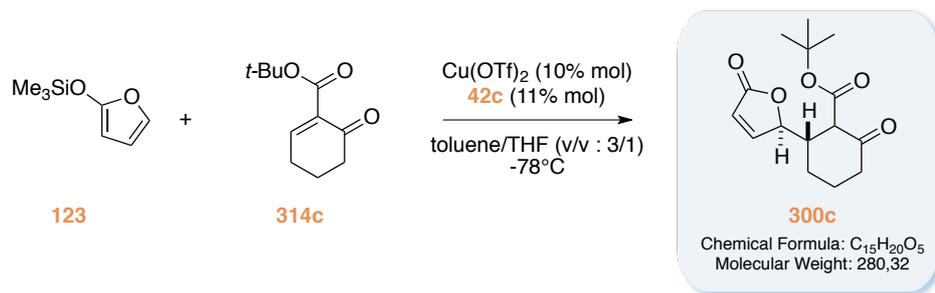
δ (ppm): 172.5 (Cq, C10), 165.9 (Cq, C11), 154.7 (CH, C8), 154.0 (d, $J_{P-C} = 8.0$ Hz, Cq, C1), 150.3 (d, $J_{P-C} = 7.6$ Hz, Cq, 2xC12), 129.8 (CH, 4xC14), 125.6 (CH, 2xC15), 122.0 (CH, C9), 120.0 (d, $J_{P-C} = 2.0$ Hz, CH, 2xC13), 119.9 (d, $J_{P-C} = 2.0$ Hz, CH, 2xC13'), 115.6 (d, $J_{P-C} = 7.6$ Hz, Cq, C6), 84.7 (CH, C7), 61.2 (CH₂, C16), 37.9 (CH, C2), 28.4 (CH₂, C5), 22.7 (CH₂, C4), 19.5 (CH₂, C3), 13.9 (CH₃, C17).

 $\alpha_D +47.2$ (c = 0.992, CHCl₃)**H.P.L.C.**

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 17.2 min, area : 93.2% ; minor enantiomer, retention time : 43.0 min, area : 6.0%

e.e. : 88%

**TERT-BUTYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from *tert*-butyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314c** (35.0 mg, 0.178 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (6.5 mg, 0.018 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.9 mg, 0.020 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (36.0 μL , 0.214 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 2 days at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50/50) to afford the title compound **300c** as a colorless oil (18.2 mg, 36%).

M.S. (ESI, m/z)

298.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₄NO₅: 298.1654, found: 298.1663.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2938, 1753, 1711, 1638, 1228, 1143 cm^{-1} .

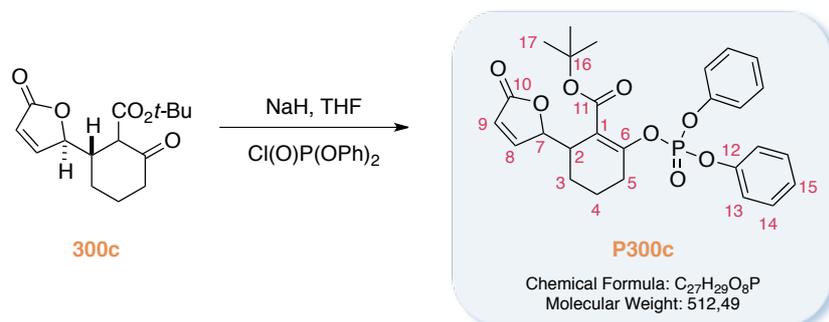
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 50/50

δ (ppm): 12.80 (s, 1H, OH enol), 7.42 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, enol), 7.35 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, keto), 6.03 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H, enol), 6.00 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H, keto), 5.25 (m, 1H, enol), 5.01 (m, 1H, keto), 3.15 (m, 1H, enol), 3.01 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, keto), 2.74 (m, 1H, keto), 2.40 (m, 1H, keto), 2.29-2.18 (m, 2H, keto+enol), 2.05 (m, 1H, keto), 1.96 (m, 1H, keto), 1.79 (m, 1H, keto), 1.72-1.42 (m, 6H, keto+enol), 1.46 (s, 9H, enol), 1.39 (s, 9H, keto).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 205.0 (Cq), 175.4 (Cq), 173.2 (Cq), 172.3 (Cq), 171.7 (Cq), 168.8 (Cq), 155.5 (CH), 154.7 (CH), 121.7 (CH), 121.5 (CH), 96.4 (Cq), 85.4 (CH), 84.9 (CH), 82.3 (Cq), 57.4 (CH), 42.7 (CH), 41.0 (CH₂), 34.9 (CH), 28.7 (CH₂), 28.3 (CH₃), 28.0 (CH₃), 27.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.4 (CH₂), 18.9 (CH₂).

TERT-BUTYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from *tert*-butyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300c** (33.2 mg, 0.118 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 5.7 mg, 0.142 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (23.0 μ L, 0.112 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300c** as a colourless oil (42.4 mg, d.r. 95/5, 74%).

M.S. (ESI, m/z)

530.2 [M+NH₄]⁺, 535.1 [M+Na]⁺, 547.1 [M+Cl].

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₂₉O₈PNa : 535.1498, found : 535.1494.

I.R ν (cm⁻¹)

2978, 1755, 1703, 1488, 1298, 1184, 1154, 1129, 950 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.52 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H, H8), 7.32-7.22 (m, 4H, H14), 7.19-7.09 (m, 6H, H13, H15), 6.14 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H, H9), 5.21 (m, 1H, H7), 3.40 (brs, 1H, H2), 2.50 (m, 2H, H5), 1.88-1.52 (m, 4H, H3, H4), 1.49 (s, 9H, H17).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.6 (Cq, C10), 165.2 (Cq, C11), 154.8 (CH, C8), 152.6 (d, J_{P-C} = 7.7 Hz, Cq, C1), 150.8 (d, J_{P-C} = 7.1 Hz, Cq, 2xC12), 129.7 (CH, 4xC14), 125.6 (CH, 2xC15), 122.2 (CH, C9), 120.1 (d, J_{P-C} = 5.1 Hz, CH, 4xC13), 117.1 (d, J_{P-C} = 9.1 Hz, Cq, C6), 84.7 (d, J_{P-C} = 2.0 Hz, CH, C7), 82.4 (Cq, C16), 38.0 (CH, C2), 28.2 (CH₂, C5), 28.0 (3xCH₃, C17) 22.5 (CH₂, C4), 19.7 (CH₂, C3).

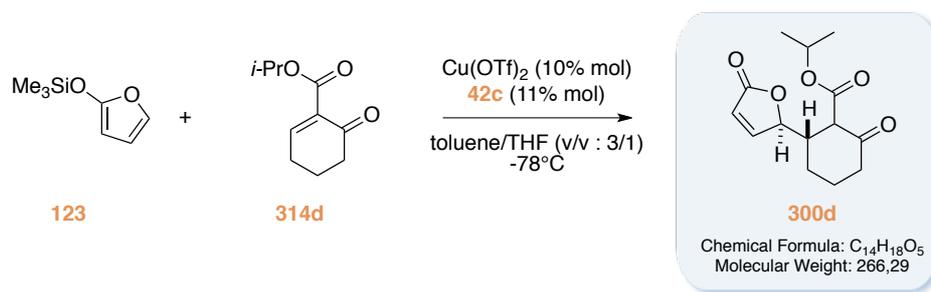
a_D +14.4 (c = 0.927, CHCl₃).

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 14.5 min, area : 59.8% ; minor enantiomer, retention time : 45.9 min, area : 34.8%.

e.e. : 26%.

**ISO-PROPYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from *iso*-propyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314d** (35.0 mg, 0.192 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (7.4 mg, 0.019 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.6 mg, 0.021 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (39.0 μL , 0.230 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 3 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **300d** as a colourless oil (37.6 mg, 74%).

M.S. (ESI, m/z)

284.1 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₄H₂₂NO₅: 284.1498, found 284.1491.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2938, 1754, 1713, 1638, 1226, 1106 cm^{-1} .

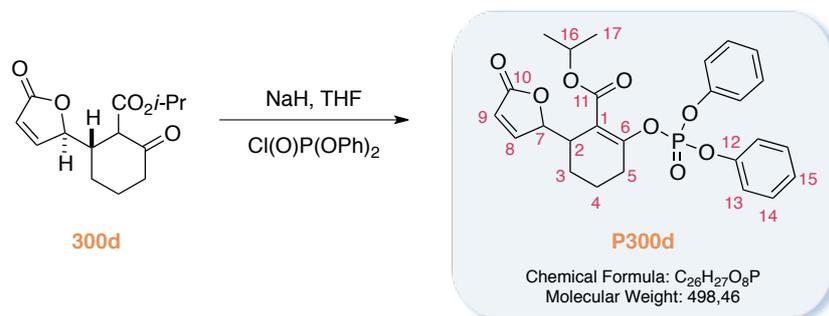
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 50/50

δ (ppm): 12.74 (s, 1H, OH enol), 7.40 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, enol), 7.32 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, keto), 6.02 (dd, $J = 5.7, 2.2$ Hz, 1H, enol), 5.98 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H, keto), 5.27 (ddd, $J = 4.7, 2.2, 1.6$ Hz, 1H, enol), 5.12-4.91 (m, 3H, keto+enol), 3.23 (m, 1H, enol), 3.12 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, keto), 2.78 (m, 1H, keto), 2.43 (m, 1H, keto), 2.30-2.19 (m, 2H, keto+enol), 2.07 (m, 1H, keto), 1.97 (m, 1H, keto), 1.80 (m, 1H, keto), 1.46-1.73 (m, 5H, keto+enol), 1.29-1.12 (m, 12H, keto).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.5 (Cq), 176.1 (Cq), 173.1 (Cq), 172.2 (Cq), 171.5 (Cq), 169.2 (Cq), 155.5 (CH), 154.5 (CH), 121.8 (CH), 121.5 (CH), 95.4 (Cq), 85.3 (CH), 84.8 (CH), 69.2 (CH), 68.6 (CH), 56.9 (CH), 42.7 (CH), 40.9 (CH₂), 34.5 (CH), 29.7 (CH), 28.7 (CH), 27.2 (CH), 24.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 18.9 (CH₂).

ISO-PROPYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from *iso*-propyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300d** (37.6 mg, 0.141 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.8 mg, 0.169 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (28.0 μ L, 0.134 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300d** as a colourless oil (49.7 mg, >99/1, 71%).

M.S. (ESI, m/z)

497.1 [M-H]⁻, 516.2 [M+NH₄]⁺, 521.1 [M+Na]⁺, 533.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₆H₂₇O₈PNa : 521.1341, found : 521.1343

I.R ν (cm⁻¹)

2980, 1757, 1708, 1486, 1301, 953 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.39 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H, H8), 7.32-7.22 (m, 4H, H14), 7.19-7.09 (m, 6H, H13, H15), 6.02 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H, H9), 5.10 (m, 1H, H7), 4.97 (m, 1H, H16), 3.33 (brs, 1H, H2), 2.41 (m, 2H, H5), 1.78-1.43 (m, 4H, H3, H4), 1.15 (m, 6H, H17).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.6 (Cq, C10), 165.6 (Cq, C11), 154.7 (CH, C8), 153.6 (d, J_{P-C} = 7.7 Hz, Cq, C1), 150.3 (d, J_{P-C} = 7.1 Hz, Cq, 2xC12), 129.9 (CH, 4xC14), 125.6 (CH, 2xC15), 122.2 (CH, C9), 120.11 (d, J_{P-C} = 5.1 Hz, CH, 2xC13), 120.08 (d, J_{P-C} = 5.1 Hz, CH, 2xC13'), 116.1 (d, J_{P-C} = 8.7 Hz, Cq, C6), 84.7 (CH, C7), 69.2 (CH, C16), 38.0 (CH, C2), 28.4 (CH₂, C5), 22.7 (CH₂, C4), 21.7 (CH₃, C17), 21.6 (CH₃, C17'), 19.6 (CH₂, C3).

a_D +47.6 (c = 1.40, CHCl₃)

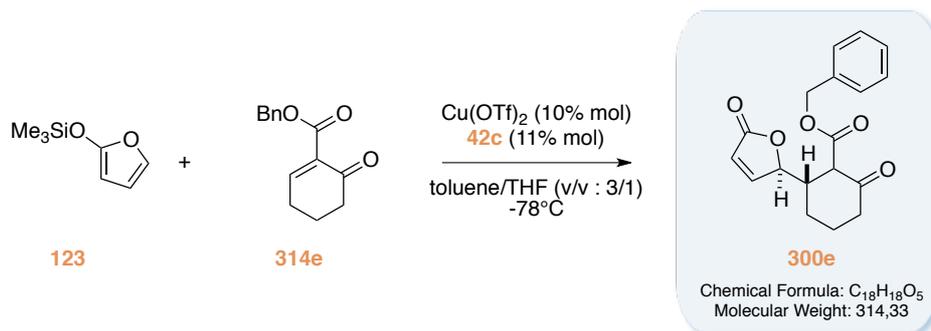
m.p. 136-138°C.

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 16.6 min, area : 92.3% ; minor enantiomer, retention time : 42.7 min, area : 77.7%.

e.e. : 85%

**BENZYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from benzyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314e** (40.0 mg, 0.174 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (6.2 mg, 0.017 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.1 mg, 0.019 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (35.0 μ L, 0.209 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2.5 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **300e** as a colorless oil (31.2 mg, 57%).

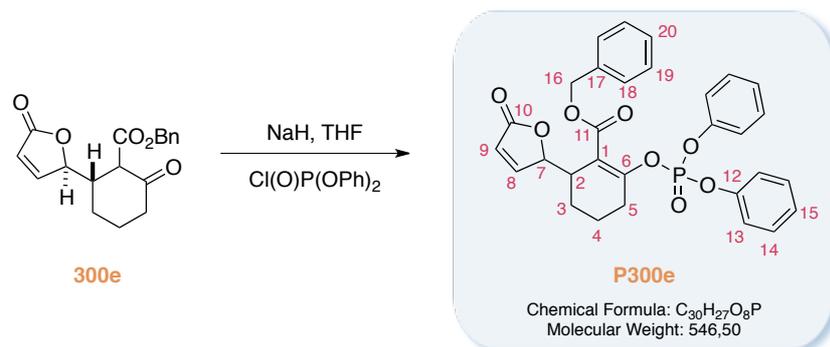
M.S. (ESI, m/z)332.1 [M+NH₄]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₁₈H₂₂NO₅: 332.1498, found 332.1497.**I.R** $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2948, 1748, 1713, 1643, 1602, 1267, 1219, 1158, 818 cm^{-1} .**NMR** ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 37/63

δ (ppm): 12.57 (s, 1H, OH enol), 7.36-7.23 (m, 11H, keto+enol), 7.13 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H, keto), 5.90 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H, enol), 5.57 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H, keto), 5.22 (m, 1H, enol), 5.16 (s, 2H, enol), 5.12 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, keto), 5.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, keto), 4.94 (m, 1H, keto), 3.25 (m, 1H, enol), 3.19 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, keto), 2.77 (m, 1H, keto), 2.44 (m, 1H, keto), 2.32-2.20 (m, 3H, keto+enol), 2.06 (m, 1H, keto), 1.95 (m, 1H, keto), 1.90-1.43 (m, 6H, keto+enol).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.3 (Cq), 176.8 (Cq), 173.1 (Cq), 172.1 (Cq), 171.6 (Cq), 169.5 (Cq), 155.5 (CH), 154.3 (CH), 135.2 (Cq), 135.1 (Cq), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.61 (CH), 128.59 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 121.6 (CH), 121.3 (CH), 94.89 (Cq), 85.3 (CH), 84.7 (CH), 67.2 (CH₂), 66.5 (CH₂), 56.8 (CH), 43.0 (CH), 40.9 (CH₂), 34.5 (CH), 28.7 (CH₂), 27.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 18.8 (CH₂).

BENZYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from benzyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300e** (27.4 mg, 0.087 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 4.2 mg, 0.104 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (18.0 μL , 0.083 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300e** as a colourless oil (23.0 mg, d.r. >99/1, 51%).

M.S. (ESI, m/z)

545.1 [M-H]⁻, 564.2 [M+NH₄]⁺, 573.1 [M+Na]⁺, 581.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₀H₂₇O₈PNa : 573.1341, found : 573.1334.

I.R ν (cm⁻¹)

2953, 1755, 1720, 1488, 1297, 1185, 1160, 1131, 952 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 500MHz)

δ (ppm): 7.36-7.11 (m, 16H, H8, HAr), 5.80 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H, H9), 5.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H16a), 5.06 (dt, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H, H7), 4.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H16b), 3.42-3.33 (brs, 1H, H2), 2.49-2.40 (m, 2H, H5), 1.89-1.53 (m, 4H, H3, H4).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.6 (Cq, C10), 165.8 (Cq, C11), 154.7 (Cq, C1), 154.8 (CH, C8), 150.3 (Cq, 2xC12), 135.3 (Cq, C17), 129.9 (CH, 4xC14), 128.8 (CH, 2xC18), 128.5 (CH, 2xC19), 128.4 (CH, C20), 125.7 (CH, 2xC15), 121.9 (CH, C9), 120.1 (d, $J_{PC} = 2.0$ Hz, CH, 2xC13), 120.0 (d, $J_{PC} = 2.0$ Hz, CH, 2xC13'), 115.1 (d, $J_{PC} = 2.0$ Hz, Cq, C6), 84.8 (CH, C7), 67.0 (CH₂, C16), 38.0 (CH, C5), 28.5 (CH₂, C2), 23.1 (CH₂, C4), 19.5 (CH₂, C3).

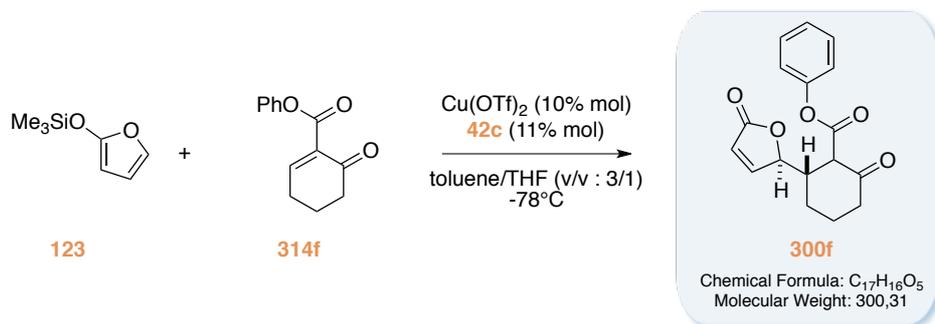
$\alpha_D +36.9$ (c = 1.54, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (60/40), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow : 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 13.7 min, area : 97.5% ; minor enantiomer, retention time : 32.4 min, area : 2.5%

e.e. : 95%

**PHENYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from phenyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314f** (40.0 mg, 0.185 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (7.0 mg, 0.019 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.4 mg, 0.020 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (37.0 μ L, 0.232 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **300f** as a colorless oil (42.3 mg, 76%).

M.S. (ESI, m/z)

318.1 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₇H₂₀NO₅: 318.1341, found 318.1326.

I.R ν (cm⁻¹)

2949, 1751, 1713, 1593, 1185, 1160, 733 cm⁻¹.

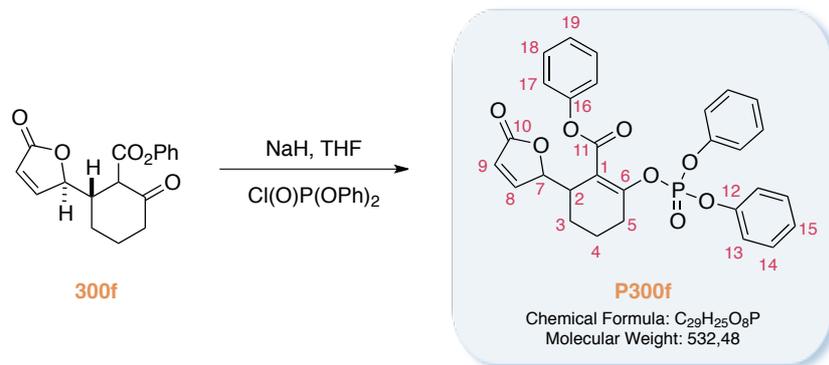
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 63/37

δ (ppm): 12.35 (s, 1H, OH enol), 7.49 (dd, *J* = 5.7, 1.7 Hz, 1H, enol), 7.38-7.28 (m, 5H, keto+enol), 7.23-7.11 (m, 2H, keto+enol), 7.09-7.00 (m, 4H, keto+enol), 6.09-6.05 (m, 2H, keto+enol), 5.32 (m, 1H, enol), 5.06 (m, 1H, keto), 3.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, keto), 3.39 (m, 1H, enol), 2.83 (m, 1H, keto), 2.51 (m, 1H, keto), 2.40-2.29 (m, 3H, keto+enol), 2.12 (m, 1H, keto), 2.03 (m, 1H, keto), 1.90 (m, 1H, keto), 1.78-1.56 (m, 5H, keto+enol).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.1 (Cq), 178.3 (Cq), 173.0 (Cq), 172.1 (Cq), 170.7 (Cq), 168.6 (Cq), 155.5 (CH), 154.8 (CH), 150.4 (Cq), 149.9 (Cq), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 121.8 (CH), 121.6 (CH), 121.4 (CH), 94.8 (Cq), 85.7 (CH), 84.9 (CH), 56.9 (CH), 43.0 (CH), 41.0 (CH₂), 34.8 (CH), 28.8 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.6 (CH₂), 18.5 (CH₂).

PHENYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from phenyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300f** (44.5 mg, 0.148 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 7.1 mg, 0.178 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (29.0 μL , 0.141 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300f** as a colourless oil (60.0 mg, d.r. 96/4, 76%).

M.S. (ESI, m/z)

531.1 [M-H]⁻, 550.2 [M+NH₄]⁺, 555.1 [M+Na]⁺, 567.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{PNa}$: 555.1185, found : 555.1176.

I.R. $\nu(\text{cm}^{-1})$

2949, 1752, 1487, 1297, 1184, 1159, 948 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.54 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, H8), 7.39-7.05 (m, 15H, HAr), 6.17 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H, H9), 5.26 (m, 1H, H7), 3.49 (brs, 1H, H2), 2.62 (m, 2H, H5), 2.04-1.75 (m, 4H, H3, H4).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.4 (Cq, C10), 164.7 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.9$ Hz, Cq, C11), 155.7 (d, $J_{\text{P-C}} = 7.7$ Hz, Cq, C1), 154.8 (CH, C8), 150.4 (Cq, C16), 150.2 (d, $J_{\text{P-C}} = 7.2$ Hz, Cq, 2xC12), 129.89 (CH, 2xC14), 129.85 (CH, 2xC14), 129.4 (CH, 2xC18), 125.9 (CH, C19), 125.7 (CH, 2xC15), 122.1 (CH, C9), 121.6 (CH, 2xC17), 120.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.0$ Hz, CH, 4xC13), 115.0 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.5$ Hz, Cq, C6), 85.2 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.0$ Hz, CH, C7), 38.3 (CH, C2), 28.7 (CH₂, C5), 23.6 (CH₂, C4), 19.6 (CH₂, C3).

$\alpha_{\text{D}}^{20} +3.2$ ($c = 0.700$, CHCl₃)

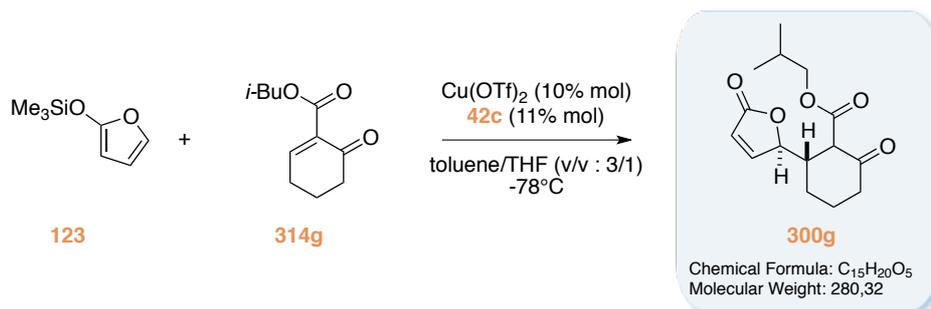
m.p. 145-147°C.

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (85/15), column : IC 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 48.0 min, area : 83.1% ; minor enantiomer, retention time : 37.5 min, area : 13.2%.

e.e. : 73%

**ISO-BUTYL 2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from *iso*-butyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314g** (35.0 mg, 0.178 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (6.5 mg, 0.018 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.3 mg, 0.020 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (36.0 μL , 0.214 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 24 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **300g** as a colorless oil (36.3 mg, 74%).

M.S. (ESI, m/z)

344.1 [M+CH₃CN+Na]⁺, 298.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₄NO₅: 298.1654, found 298.1662.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2960, 1750, 1713, 1644, 1610, 1222, 1157 cm^{-1} .

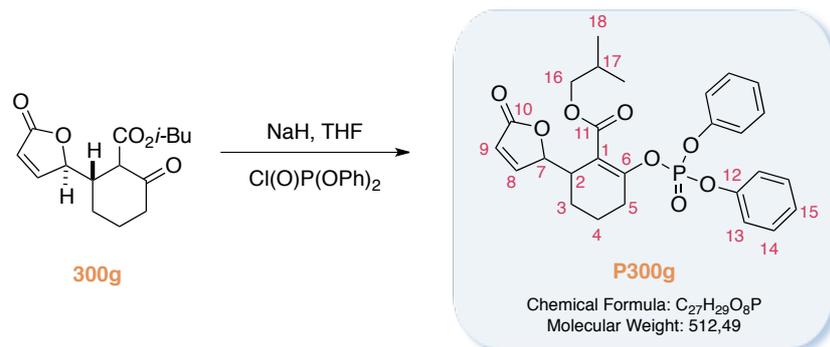
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 40/60

δ (ppm): 12.65 (s, 1H, OH enol), 7.41 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, enol), 7.31 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, keto), 6.01 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 1H, enol), 5.98 (dd, $J = 5.7, 2.2$ Hz, 1H, keto), 5.32 (td, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H, enol), 5.01 (td, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H, keto), 3.86 (m, 4H, keto+enol), 3.26 (m, 1H, enol), 3.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H keto), 2.78 (m, 1H, keto), 2.50-1.40 (m, 14H, keto+enol), 0.90 (dd, $J = 6.7, 0.6$ Hz, 6H, enol), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, keto).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.4 (Cq), 176.7 (Cq), 173.1 (Cq), 172.2 (Cq), 172.0 (Cq), 169.7 (Cq), 155.3 (CH), 154.4 (CH), 121.65 (CH), 121.63 (CH), 95.3 (Cq), 85.1 (CH), 84.8 (CH), 71.6 (CH₂), 70.9 (CH₂), 56.8 (CH), 42.3 (CH), 40.8 (CH₂), 34.6 (CH), 28.7 (CH₂), 27.7 (CH), 27.5 (CH), 27.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 21.8 (CH₂), 19.23 (CH₃), 19.21 (CH₃), 19.1 (CH₃), 19.01 (CH₃), 18.99 (CH₂).

ISO-BUTYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from *iso*-butyle 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300g** (36.3 mg, 0.129 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.2 mg, 0.155 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (25.0 μ L, 0.123 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P300g** as a colourless oil (45.0 mg, d.r. >99/1, 72%).

M.S. (ESI, m/z)

511.1 [M-H]⁻, 530.2 [M+NH₄]⁺, 535.1 [M+Na]⁺, 547.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₂₉O₈PNa : 535.1498, found : 535.1490.

I.R ν (cm⁻¹)

2964, 1778, 1757, 1714, 1487, 1304, 1140, 953 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.49 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H, H8), 7.43-7.32 (m, 4H, H14), 7.31-7.19 (m, 6H, H13, H15), 6.12 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H, H9), 5.20 (m, 1H, H7), 3.85 (m, 2H, H16), 3.44 (brs, 1H, H2), 2.51 (m, 2H, H5), 1.91 (m, 1H, H17), 1.86-1.57 (m, 4H, H3, H4), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H18).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.6 (Cq, C10), 166.1 (Cq, C11), 154.7 (CH, C8), 154.0 (d, J_{P-C} = 7.7 Hz, Cq, C1), 150.4 (d, J_{P-C} = 7.1 Hz, Cq, 2xC12), 129.9 (CH, 4xC14), 125.6 (CH, 2xC15), 122.1 (CH, C9), 120.09 (d, J_{P-C} = 4.9 Hz, CH, 2xC13), 120.04 (d, J_{P-C} = 4.9 Hz, CH, 2xC13'), 115.6 (d, J_{P-C} = 8.2 Hz, Cq, C6), 84.8 (d, J_{P-C} = 2.0 Hz, CH, C7), 71.5 (CH₂, C16), 37.9 (CH, C2), 28.5 (CH₂, C5), 27.5 (CH, C17), 22.7 (CH₂, C4), 19.6 (CH₂, C3), 19.20 (CH₃, C18), 19.19 (CH₃, C18').

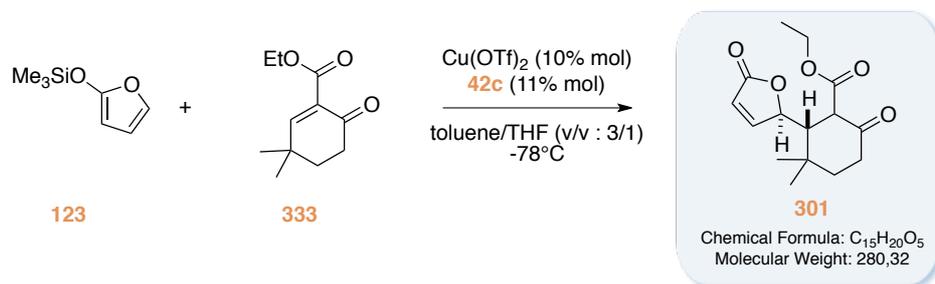
α_D +30.9 (c = 1.607, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 10.0 min, area : 87.0% ; minor enantiomer, retention time : 14.2 min, area : 13.0%.

e.e. : 74%

ETHYL 3,3-DIMETHYL-6-OXO-2-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 3,3-dimethyl-6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **333** (40.0 mg, 0.204 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (7.2 mg, 0.020 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.9 mg, 0.022 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (42.0 μL , 0.245 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **301** as a white solid (42.0 mg, 74%).

M.S. (ESI, m/z)

298.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 298.1654, found: 298.1645.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2965, 1752, 1714, 1636, 1604, 1284, 1218, 812 cm^{-1} .

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz) keto/enol 10/90

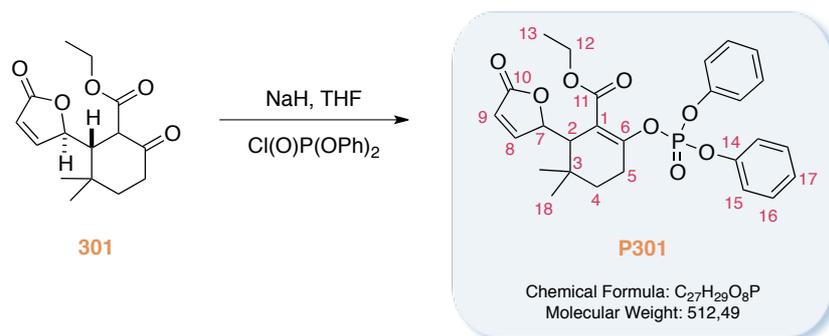
δ (ppm): 12.46 (s, 1H, OH enol), 7.37 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H, enol), 7.25 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H, keto), 5.90-5.85 (m, 2H, keto+enol), 5.28-5.24 (m, 2H, keto+enol), 4.22-4.00 (m, 4H, keto+enol), 3.33 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, keto), 2.66 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H enol), 2.55-2.00 (m, 6H, keto+enol), 1.33-1.15 (m, 8H, keto+enol), 1.13 (s, 6H, keto+enol), 0.93 (s, 6H, keto+enol).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) enol form: 205.1 (Cq), 176.3 (Cq), 173.2 (Cq), 157.1 (CH), 120.1 (CH), 92.7 (Cq), 82.8 (CH), 60.4 (CH₂), 45.4 (CH), 32.6 (Cq), 30.7 (CH₂), 28.4 (CH₃), 27.7 (CH₃), 26.2 (CH₂), 14.2 (CH₃).

m.p. = 109-112 $^\circ\text{C}$.

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-5,5-DIMETHYL-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 3,3-dimethyl-6-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **301** (20.0 mg, 0.071 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 3.4 mg, 0.086 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (14.0 μ L, 0.068 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P301** as a colourless oil (15.0 mg, d.r. >99/1, 44%).

M.S. (ESI, m/z)

511.1 [M-H]⁻, 513.2 [M+H]⁺, 530.2 [M+NH₄]⁺, 535.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₂₉O₈PNa : 535.1498, found : 535.1475.

I.R ν (cm⁻¹)

2962, 1756, 1703, 1488, 1296, 1186, 946 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.38-7.26 (m, 5H, H8, H16), 7.22-7.12 (m, 6H, H15, H17), 5.92 (dd, $J = 5.7, 2.2$ Hz, 1H, H9), 5.32-5.29 (m, 1H, H7), 4.12-3.83 (m, 2H, H12), 3.02-2.96 (brs, 1H, H2), 2.54-2.43 (m, 2H, H5), 2.24-2.09 (m, 1H, H4a), 1.39-1.28 (m, 1H, H4b), 1.19 (s, 3H, H18), 1.12 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H, H13), 1.02 (s, 3H, H18').

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.6 (Cq, C10), 166.1 (Cq, C11), 156.3 (CH, C8), 155.6 (d, $J_{P-C} = 8.8$ Hz, CH, C1), 150.4 (d, $J_{P-C} = 7.1$ Hz, Cq, C14), 150.3 (d, $J_{P-C} = 7.1$ Hz, Cq, C14'), 129.87 (CH, 2xC16), 129.82 (CH, 2xC16'), 125.6 (d, $J_{P-C} = 1.1$ Hz, CH, C17), 125.5 (d, $J_{P-C} = 1.1$ Hz, CH, C17'), 121.0 (CH, C9), 120.1 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz, CH, 2xC15), 120.0 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz, CH, 2xC15'), 112.6 (d, $J_{P-C} = 8.2$ Hz, Cq, C6), 82.2 (d, $J_{P-C} = 2.2$ Hz, CH, C7), 61.2 (CH₂, C12), 48.3 (CH, C2), 32.0 (CH₂, C5), 31.4 (Cq, C3), 27.8 (CH₃, C18), 27.2 (CH₃, C18'), 26.7 (CH₂, C4), 14.0 (CH₃, C13).

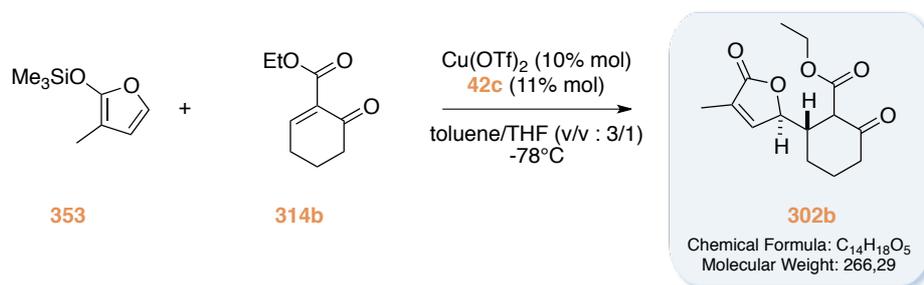
$\alpha_D +42.0$ (c = 0.808, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (90/10), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 11.5 min, area : 97.9% ; minor enantiomer, retention time : 18.1 min, area : 2.1%.

e.e. : 96%

**ETHYL 2-(4-METHYL-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)-6-
OXOCYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **314b** (35.0 mg, 0.208 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (7.6 mg, 0.021 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (6.2 mg, 0.023 mmol, 0.11 eq), 2 trimethyl((3-methylfuran-2-yl)oxy)silane **353** (43.0 mg, 0.250 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50/50) to afford the title compound **302b** as a colourless oil (38.2 mg, 69%).

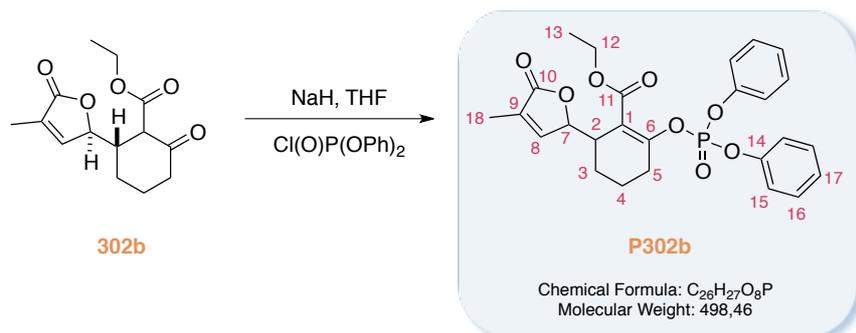
M.S. (ESI, m/z)284.1 [M+NH₄]⁺.**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for C₁₄H₂₂NO₅: 284.1498, found: 284.1487.**I.R** ν(cm⁻¹)2930, 1755, 1715, 1646, 1616, 1248, 1225, 1060, 734 cm⁻¹.**NMR ¹H** (CDCl₃, 300MHz) keto(d.r. 60/40)/enol 65/35

δ (ppm): 12.72 (s, 1H, OH enol), 7.04 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, enol), 6.97 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, keto dia.1), 6.95 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, keto dia.2), 5.44 (m, 1H, keto dia.1), 5.22 (m, 1H, enol), 4.95 (m, 1H, keto dia.2), 4.37-4.04 (m, 6H, keto dia.1+ keto dia.2+enol), 3.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, keto dia.1), 3.26 (m, 1H, enol), 3.19 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, keto dia.2), 3.08 (m, 1H, enol), 2.86-2.46 (m, 5H, keto dia.1+ keto dia.2+enol), 2.38-2.27 (m, 3H, keto dia.1+keto dia.2), 2.23-1.52 (m, 20H, keto dia.1+ keto dia.2+enol), 1.40-1.22 (m, 9H, keto dia.1+ keto dia.2+enol).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 208.1 (Cq), 204.7 (Cq), 175.9 (Cq), 175.0 (Cq), 172.0 (Cq), 169.8 (Cq), 147.8 (CH), 146.7 (CH), 146.6 (CH), 130.5 (Cq), 129.8 (Cq), 95.5 (Cq), 83.0 (CH), 82.8 (CH), 82.5 (CH), 61.4 (CH₂), 60.8 (CH₂), 60.7 (CH₂), 56.7 (CH), 48.9 (CH), 42.9 (CH), 40.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 34.5 (CH), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 18.9 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃), 10.7 (CH₃), 10.6 (CH₃), 10.5 (CH₃).

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-6-(4-METHYL-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 2-oxo-6-(4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **302b** (35.0 mg, 0.131 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.3 mg, 0.157 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (26.0 μL , 0.124 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P302b** as a colourless oil (15.0 mg, d.r. >99/1, 24%).

M.S. (ESI, m/z)

497.1 [M-H]⁻, 499.2 [M+H]⁺, 516.2 [M+NH₄]⁺, 521.1 [M+Na]⁺, 533.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{P}$: 499.1522, found : 499.1507.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2928, 1756, 1714, 1488, 1297, 1185, 952 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.43-7.34 (m, 4H, H16), 7.31-7.19 (m, 6H, H15, H17), 7.04 (m, 1H, H8), 5.07-5.01 (m, 1H, H7), 4.22-4.01 (m, 2H, H12), 3.43-3.33 (m, 1H, H2), 2.54-2.45 (m, 2H, H5), 1.92 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H, H18), 1.90-1.68 (m, 4H, H3, H4), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H13).

NMR ¹³C (CDCl₃, 125MHz)

δ (ppm): 173.7 (Cq, C10), 166.2 (Cq, C11), 153.7 (d, $J_{\text{P-C}} = 7.9$ Hz, Cq, C1), 150.4 (d, $J_{\text{P-C}} = 7.3$ Hz, Cq, 2xC14), 147.0 (CH, C8), 130.6 (Cq, C9), 129.9 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz, CH, 4xC16), 125.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.8$ Hz, CH, 2xC17), 120.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.0$ Hz, CH, 2xC15), 120.09 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.0$ Hz, CH, 2xC15), 115.9 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.2$ Hz, Cq, C6), 82.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.0$ Hz, CH, C7), 61.3 (CH₂, C12), 38.1 (CH, C2), 28.4 (CH₂, C5), 23.0 (CH₂, C4), 19.6 (CH₂, C3), 14.0 (CH₃, C13), 10.7 (CH₃, C18).

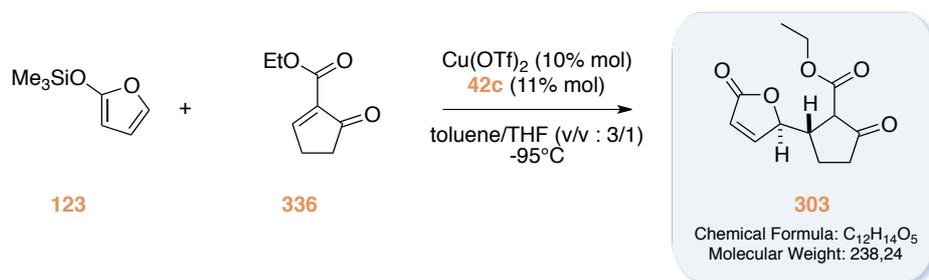
$\alpha_{\text{D}}^{20} +15.5$ ($c = 0.917$, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 16.6 min, area : 79.6% ; minor enantiomer : retention time : 50.4 min, area : 20.4%.

e.e. : 59%

**ETHYL 2-OXO-5-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOPENTANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 3 ethyl 5-oxocyclopent-1-enecarboxylate **336** (40.0 mg, 0.259 mmol, 1.0 eq), copper(II) triflate (9.4 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq), 2,2-Bis((4S)-(-)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (7.6 mg, 0.029 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (53.0 μL , 0.311 mmol, 1.2 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 2 hrs at -95°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 40/60) to afford the title compound **303** as a colorless oil (39.0 mg, d.r. 56/19/25, 63%).

M.S. (ESI, m/z)

256.1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 256.1185, found: 256.1190.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2983, 1751, 1721, 1658, 1268, 1160, 1101, 1025, 733 cm^{-1} .

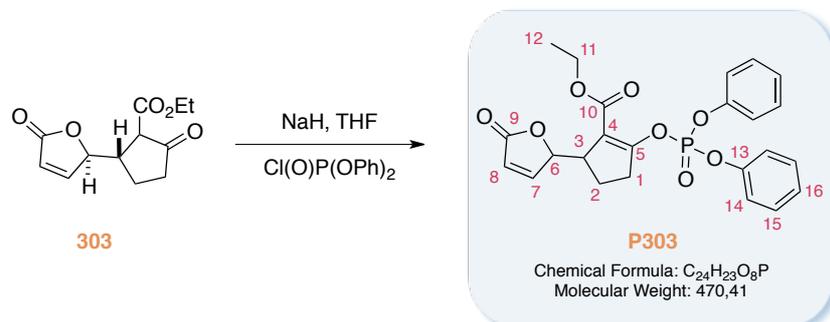
NMR ¹H (CDCl_3 , 300MHz) keto (d.r. 75/25)/enol 75/25

δ (ppm) main dia. keto form: 7.37 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.13 (td, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.55-1.39 (m, 4H), 1.30-1.14 (m, 3H).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) main dia. keto form: 208.5 (Cq), 172.1 (Cq), 168.4 (Cq), 154.6 (CH), 122.1 (CH), 83.0 (CH), 61.9 (CH₂), 54.8 (CH), 42.9 (CH), 37.8 (CH₂), 23.5 (CH₂), 14.1 (CH₃).

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-5-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOPENT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 2-oxo-5-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclopentanecarboxylate **303** (39.0 mg, 0.164 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 7.8 mg, 0.196 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (32.0 μL , 0.155 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the titles compounds **P303** (d.r. 78/22, major diastereomer, 33.0 mg, 45% ; minor diastereomer, 10.0 mg, 14%) both as colourless oils.

Major diastereomer :**M.S.** (ESI, m/z)469.1 [M-H]⁻, 471.1 [M+H]⁺, 493.1 [M+Na]⁺, 488.1 [M+NH₄]⁺, 505.1 [M+Cl].**H.R.M.S.** (ESI, m/z)Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{P}$: 471.1209, found : 471.1205.**I.R** $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2979, 1754, 1698, 1652, 1589, 1487, 1301, 1182, 1159, 944 cm^{-1} .**NMR ¹H** (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm): 7.45-7.35 (m, 5H, H15, H7), 7.34-7.22 (m, 6H, H14, H16), 6.16 (dd, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 1H, H8), 5.53 (dd, $J = 4.4, 1.9$ Hz, 1H, H6), 4.25-4.12 (m, 2H, H11), 3.69-3.60 (m, 1H, H3), 2.75-2.64 (m, 2H, H1), 2.14-1.97 (m, 1H, H2a), 1.66-1.57 (m, 1H, H2b), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 172.8 (Cq, C9), 162.9 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.6$ Hz, Cq, C10), 159.9 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.5$ Hz, Cq, C5), 154.0 (CH, C7), 150.2 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.8$ Hz, Cq, C13), 150.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.8$ Hz, Cq, C13'), 129.97 (CH, 2xC15), 129.95 (CH, 2xC15'), 125.9 (CH, 2xC16), 122.9 (CH, C8), 120.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz, CH, 2xC14), 120.0 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz, CH, 2xC14'), 113.7 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.3$ Hz, Cq, C4), 84.2 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.7$ Hz, CH, C6), 60.7 (CH₂, C11), 43.9 (CH, C3), 32.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.1$ Hz, CH₂, C1), 20.5 (CH₂, C2), 14.2 (CH₃, C12).

 $\alpha_D +52.7$ (c = 1.50, CHCl_3)**H.P.L.C.**

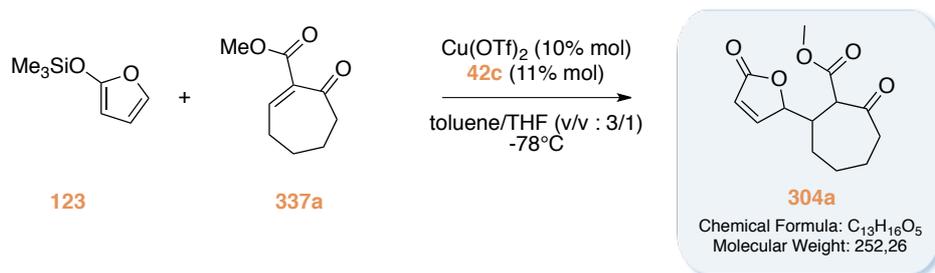
Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer : retention time : 29.8 min, area : 91.8% ; minor enantiomer : retention time : 14.7 min, area : 8.2%

e.e. : 84%**Minor diastereomer :**

Major enantiomer, retention time : 12.7 min, area : 78.4% ; minor enantiomer, retention time : 18.8 min, area : 5.0%

e.e. : 88%

**METHYL 2-OXO-7-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEPTANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from methyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **337a** (35.0 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq), copper(II) triflate (6.5 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq), 2,2-Bis((4S)-(-)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.3 mg, 0.020 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (36.0 μL , 0.214 mmol, 1.2 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 24 hrs at -78°C. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **304a** as a colorless oil (36.3 mg, d.r. 72/13/15, 81%).

M.S. (ESI, m/z)

316.1 (100) $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$, 275.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 253.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$: 253.1076, found: 253.1088.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2936, 1751, 1706, 1637, 1601, 1438, 1160 cm^{-1} .

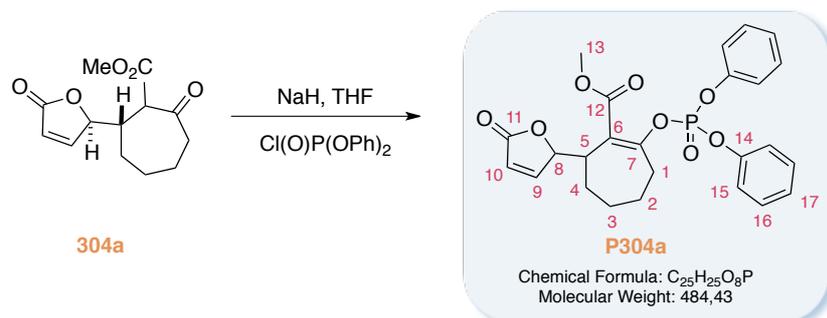
NMR ¹H (keto (d.r. 85/15)/enol 85/15)

δ (ppm) main dia. keto: 7.42 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.08 (td, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.02-1.19 (m, 6H).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) main dia. keto form: 205.5 (Cq), 172.3 (Cq), 169.4 (Cq), 153.7 (CH), 123.0 (CH), 85.1 (CH), 60.2 (CH), 53.0 (CH_3), 41.4 (CH_2), 40.1 (CH), 28.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 25.0 (CH_2).

METHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-7-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE



Procedure :

Prepared according to general procedure E from methyl 2-oxo-7-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cycloheptanecarboxylate **304a** (36.0 mg, 0.142 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.8 mg, 0.171 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (28.0 μL , 0.135 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P304a** as a colourless oil (35.0 mg, d.r. >99/1, 52%).

M.S. (ESI, m/z)

507.1 [M+Na]⁺, 485.1 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₅H₂₆O₈P : 485.1365, found : 485.1363.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2937, 1754, 1712, 1590, 1488, 1295, 1186, 946 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.40 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, H9), 7.32-7.23 (m, 4H, H16), 7.19-7.08 (m, 6H, H15, H17), 6.02 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H, H10), 5.15 (dd, $J = 5.6, 1.9$ Hz, 1H, H8), 3.44 (s, 3H, H13), 3.19 (m, 1H, H5), 2.84 (m, 1H, H1a), 2.44 (m, 1H, H1b), 1.90-1.51 (m, 6H, H2, H3, H4).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.4 (Cq, C11), 167.8 (d, $J = 2.1$ Hz, Cq, C12), 156.5 (d, $J = 9.3$ Hz, Cq, C7), 154.8 (CH, C9), 150.4 (d, $J = 2.1$ Hz, Cq, C14), 150.3 (d, $J = 2.1$ Hz, Cq, C14'), 129.9 (CH, 4xC16), 125.6 (CH, 2xC17), 122.1 (CH, C10), 120.1 (d, $J = 3.5$ Hz, CH, 2xC15), 120.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH, 2xC15'), 119.5 (d, $J = 3.5$ Hz, Cq, C6), 85.1 (d, $J = 2.0$ Hz, CH, C8), 52.1 (CH₃, C13), 41.6 (CH, C5), 32.5 (CH₂, C1), 28.0 (CH₂, C4), 24.7 (CH₂, C3), 23.6 (CH₂, C2).

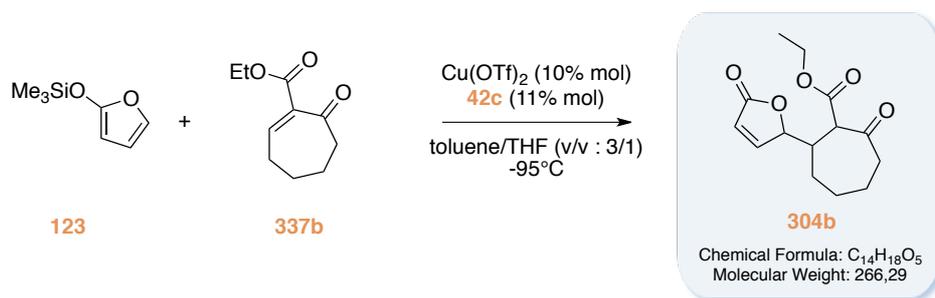
$\alpha_D^{25} +25.1$ ($c = 1.006$, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (70/30), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 12.8 min, area : 86.4% ; minor enantiomer, retention time : 20.9 min, area : 13.6%.

e.e. : 73%.

**ETHYL 2-OXO-7-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEPTANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 5-oxocyclopent-1-enecarboxylate **337b** (40.0 mg, 0.220 mmol, 1.0 eq), copper(II) triflate (8.0 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (6.5 mg, 0.024 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (44.0 μL , 0.263 mmol, 1.2 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 2 hrs at -95°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50/50) to afford the title compound **304b** as a colorless oil (38.0 mg, d.r. 40/40/20, 65%).

M.S. (ESI, m/z)

281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 303.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 344.2 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$: 281.1389, found: 281.1375.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2936, 1755, 1705, 1450, 1161, 1102, 1033, 819 cm^{-1} .

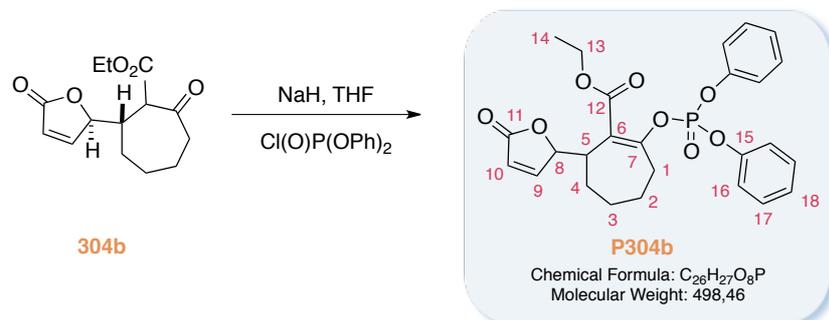
NMR ¹H (CDCl_3 , 300MHz) keto (d.r. 50/50)/enol 80 / 20

δ (ppm): 13.34 (s, 1H, OH enol), 7.58 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, keto dia. 1), 7.36 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 2H, keto dia. 2+enol), 6.12-6.06 (m, 2H, keto dia. 1+ keto dia. 2), 6.00 (m, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H, enol), 5.20 (td, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H, keto dia. 1), 5.15 (td, $J = 1.8, 5.1$ Hz, 1H, enol), 5.02 (td, $J = 1.8, 4.6$ Hz, 1H, keto dia. 2), 4.29-4.00 (m, 6H, keto dia. 1+keto dia.2+enol), 3.86 (dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz, 1H, keto dia.1), 3.37 (m, 1H, enol), 3.27 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, keto dia.2), 2.92-1.10 (m, 35H, ketodia.1+keto dia. 2+enol).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 206.6 (Cq), 205.6 (Cq), 181.0 (Cq), 172.2 (Cq), 172.0 (Cq), 169.1 (Cq), 168.9 (Cq), 155.2 (CH), 154.8 (CH), 153.7 (CH), 123.0 (CH), 122.4 (CH), 121.5 (CH), 86.3 (CH), 85.1 (CH), 84.4 (CH), 62.0 (CH₂), 61.4 (CH₂), 60.8 (CH₂), 60.4 (CH), 59.5 (CH), 42.7 (CH₂), 42.6 (CH), 41.4 (CH₂), 40.0 (CH), 38.0 (CH), 34.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.0.

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-7-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 2-oxo-7-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cycloheptanecarboxylate **304b** (38.0 mg, 0.142 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.8 mg, 0.171 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (28.0 μ L, 0.135 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P304b** as a colourless oil (35.0 mg, d.r. >99/1, 52%).

M.S. (ESI, m/z)

497.1 [M-H]⁻, 499.1 [M+H]⁺, 516.2 [M+NH₄]⁺, 521.1 [M+Na]⁺, 533.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₆H₂₈O₈P : 499.1522, found : 499.1529.

I.R ν (cm⁻¹)

2933, 1754, 1706, 1589, 1488, 1294, 1185, 1024, 944 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.51 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H, H9), 7.43-7.32 (m, 4H, H17), 7.29-7.18 (m, 6H, H16, H18), 6.13 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H, H10), 5.27 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H, H8), 4.20-4.01 (m, 2H, H13), 3.35-3.25 (m, 1H, H5), 3.01-2.87 (m, 1H, H1a), 2.64-2.51 (m, 1H, H1b), 2.00-1.68 (m, 6H, H4, H3, H2), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H14).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.4 (Cq, C11), 167.4 (d, $J_{PC} = 2.2$ Hz, Cq, C12), 155.9 (CH, C9), 155.8 (Cq, C7), 154.7 (Cq, 2xC15), 150.4 (d, $J_{PC} = 8.7$ Hz, Cq, C6), 129.9 (CH, 4xC17), 125.6 (CH, 2xC18), 122.2 (CH, C10), 120.1 (d, $J_{PC} = 2.2$ Hz, CH, 2xC16), 120.0 (d, $J_{PC} = 2.2$ Hz, CH, 2xC16'), 85.0 (d, $J_{PC} = 2.2$ Hz, CH, C8), 61.4 (CH₂, C13), 41.6 (CH, C5), 32.3 (CH₂, C1), 27.9 (CH₂, C4), 24.8 (CH₂, C3), 23.6 (CH₂, C2), 14.0 (CH₃, C14).

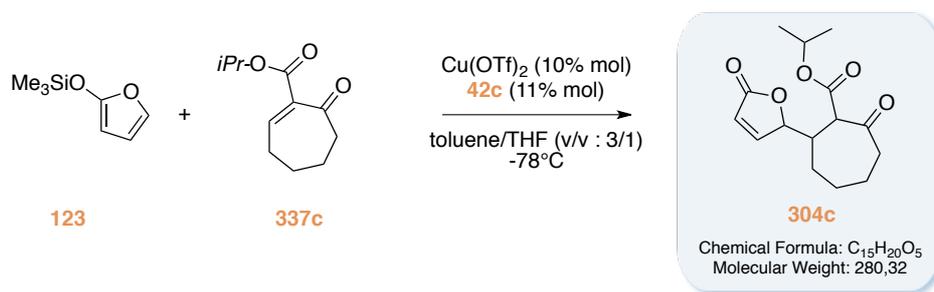
α_D +23.0 (c = 1.42, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (80/20), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 11.4 min, area : 89.6% ; minor enantiomer : retention time : 18.5 min, area : 10.4%.

e.e. : 79%

**ISO-PROPYL 2-OXO-7-(-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEPTANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from *iso*-propyl 7-oxocyclohept-1-enecarboxylate **337c** (60.0 mg, 0.306 mmol, 1.0 eq), copper(II) triflate (11.2 mg, 0.031 mmol, 0.1 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (9.0 mg, 0.034 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (62 μL , 0.367 mmol, 1.2 eq), in toluene/THF (v/v: 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50/50) to afford the title compound **304c** as a colorless oil (64.0 mg, d.r. 74/11/15, 75%).

M.S. (ESI, m/z)

281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 303.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 344.2 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$: 281.1389, found: 281.1375.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2936, 1755, 1705, 1450, 1161, 1102, 1033, 819 cm^{-1} .

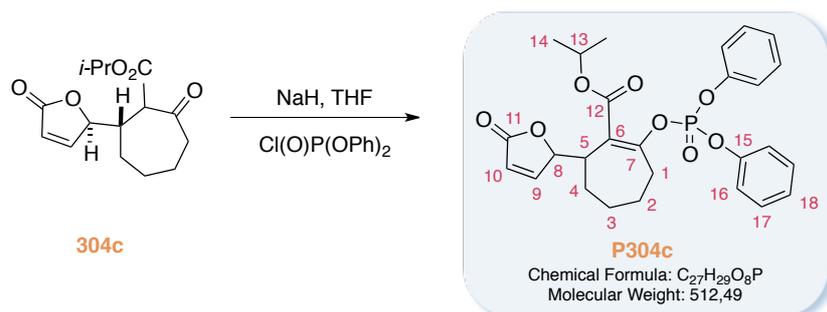
NMR ¹H (CDCl_3 , 300MHz) keto (87/13)/enol 85/15

δ (ppm) main dia. keto form: 7.37 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.03 (td, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.96 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.00-1.40 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) main dia. keto form: 205.7 (Cq), 172.4 (Cq), 168.4 (Cq), 153.8 (CH), 123.0 (CH), 85.2 (CH), 69.8 (CH), 60.4 (CH), 41.3 (CH₂), 39.9 (CH), 28.7 (CH₂), 28.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

ISO-PROPYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-7-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from *iso*-propyl 2-oxo-7-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cycloheptanecarboxylate **304c** (40.0 mg, 0.142 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 6.8 μg , 0.171 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (28.0 mL, 0.135 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P304c** as a colourless oil (45.0 mg, d.r. >99/1, 62%).

M.S. (ESI, m/z)

513.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 535.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{P}$: 513.1678, found : 513.1666.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2936, 1756, 1702, 1590, 1489, 1295, 1186, 950 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm): 7.45 (dd, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 1H, H9), 7.37-7.27 (m, 4H, H17), 7.22-7.12 (m, 6H, H16, H18), 6.08 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H, H10), 5.21 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1H, H8), 4.99 (hept., $J = 3.9$ Hz, 1H, H13), 3.22 (m, 1H, H5), 2.86 (m, 1H, H1a), 2.55 (m, 1H, H1b), 1.95-1.53 (m, 6H, H2, H3, H4), 1.22 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, H14), 1.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, H14').

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 172.4 (Cq, C11), 166.9 (d, $J = 2.0$ Hz, Cq, C12), 155.1 (d, $J = 8.8$ Hz, Cq, C7), 154.7 (CH, C9), 150.3 (d, $J = 1.6$ Hz, Cq, 2xC15), 129.8 (CH, 4xC17), 125.6 (CH, 2xC18), 122.3 (CH, C10), 120.5 (d, $J = 8.7$ Hz, Cq, C6), 120.1 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, 2xC17), 120.0 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, 2xC17'), 85.0 (d, $J = 2.0$ Hz, CH, C8), 69.3 (CH, C13), 41.6 (CH, C5), 32.0 (CH_2 , C1), 27.8 (CH_2 , C4), 24.8 (CH_2 , C2), 23.5 (CH_2 , C3), 21.6 (CH_3 , C14), 21.5 (CH_3 , C14').

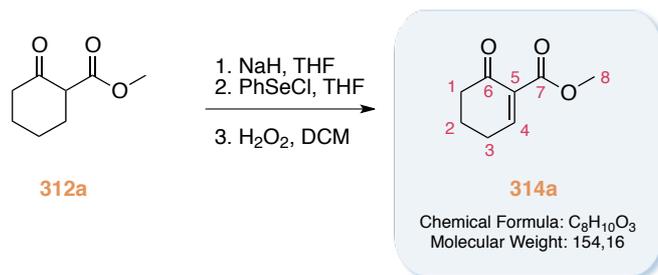
$\alpha_D +28.5$ ($c = 0.867$, CHCl_3)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (70/30), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 10.5 min, area : 83.8% ; minor enantiomer, retention time : 17.9 min, area : 16.2%.

e.e. : 68%

METHYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

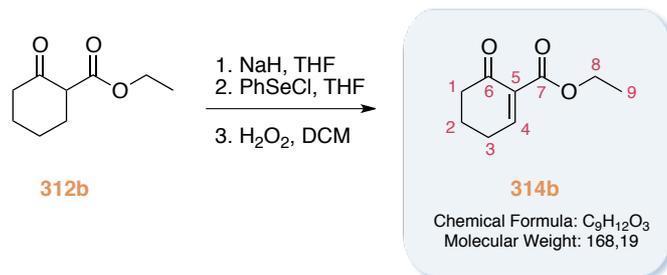
Prepared according to general procedure C from methyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **312a** (1.82 mL, 12.60 mmol, 1.00 eq), using sodium hydride (564 mg, 14.08 mmol, 1.10 eq), phenylselenenyl chloride (1.82 mL, 13.40 mmol, 1.05 eq), and 30% aqueous hydrogen peroxide (4.30 mL, 37.83 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by distillation under reduced pressure ($P = 6.10$ mbar, $T_{\text{cb}} = 130-135^\circ\text{C}$) to afford the title compound **314a** as a colourless oil (1.56 g, 81%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) : 7.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H4), 3.69 (s, 3H, H8), 2.45-2.39 (m, 4H, H1, H3), 1.96 (m, 2H, H2).

All other data were similar to the literature: Hamed, O.; El-Qisairi, A.; Henry, P.M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 180.

ETHYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

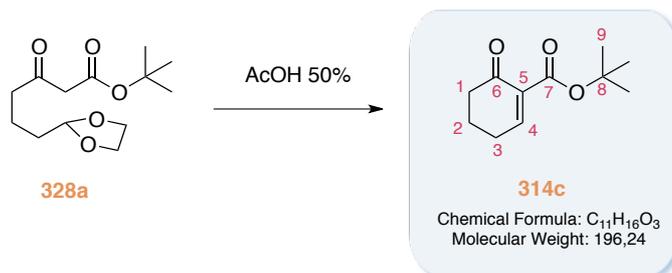
**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **312b** (5.00 mL, 31.26 mmol, 1.00 eq), using sodium hydride (1.50 g, 37.51 mmol, 1.20 eq), phenylselenenyl chloride (6.60 g, 34.39 mmol, 1.10 eq), and 30% aqueous hydrogen peroxide (10.6 mL, 93.78 mmol, 3.00 eq) The crude mixture was purified by distillation under reduced pressure ($P = 0.30$ mbar, $T_{\text{cb}}^{\circ} = 115\text{-}120^{\circ}\text{C}$) to afford the title compound **314b** as a colourless oil (3.10 g, 59%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) : 7.68 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H4), 4.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H8), 2.57-2.49 (m, 4H, H1, H3), 2.13-2.02 (m, 2H, H2), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9).

All other data were similar to the literature: Michiharu, K.; Kamat V.P., Akira, Y.; *Synthesis*. **1988**, *9*, 699.

TERT-BUTYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE**Procedure :**

Prepared according to general procedure B from *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a** (1.53 g, 5.923 mmol, 1.00 eq), in 50% aqueous acetic acid (77.0 mL) and stirred for 3.5 days. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/MTBE 60/40) to afford the title compound **314c** as a colourless oil (700 mg, 60%).

NMR ¹H (d₆ DMSO, 300MHz) keto/enol 57/43

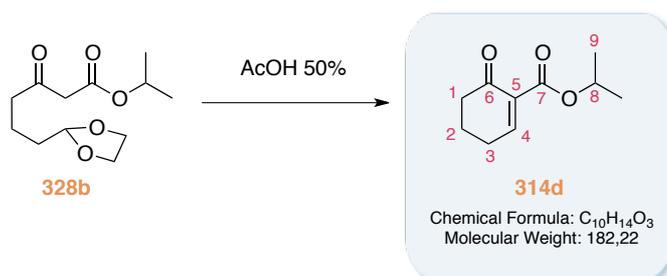
δ (ppm) keto form: 7.50 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H4), 2.57-2.35 (m, 4H, H1, H3), 1.98-1.88 (m, 2H, H2), 1.45 (s, 9H, H9).

NMR ¹³C (d₆ DMSO, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 194.4 (Cq, C6), 163.9 (Cq, C7), 154.6 (CH, C4), 134.1 (Cq, C5), 81.4 (Cq, C8), 38.1 (CH₂, C1), 7 (3xCH₃, C9), 25.2 (CH₂, C3), 21.8 (CH₂, C2).

All other data were similar to the literature: Michiharu, K.; Kamat V.P., Akira, Y.; *Synthesis*. **1988**, *9*, 699.

ISO-PROPYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure B from *iso*-propyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxobutanoate **328b** (1.30 g, 5.322 mmol, 1.00 eq), in 50% aqueous acetic acid (70.0 mL) and stirred for 24 hrs. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/MTBE 50/50) to afford the title compound **314d** as a colourless oil (420 mg, 43%).

M.S. (ESI, m/z)

183.1 [M+H]⁺, 205.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₀H₁₅O₃ : 183.1021, found : 183.1016.

I.R ν(cm⁻¹)

2981, 1732, 1709, 1710, 1682, 1373, 1268 cm⁻¹.

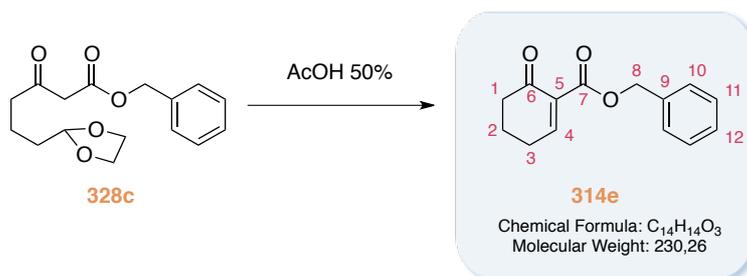
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 82/18

δ (ppm) keto form: 7.57 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H4), 5.18-5.02 (m, *J* = 6.3 Hz, 1H, H8), 2.52-2.44 (m, 4H, H1, H3), 2.09-1.97 (m, 2H, H2), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H9).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 194.4 (Cq, C6), 164.2 (Cq, C7), 154.9 (CH, C4), 133.7 (Cq, C5), 68.6 (CH, C8), 38.7 (CH₂, C1), 27.9 (CH₂, C3), 22.2 (CH₂, C2), 21.7 (CH₃, 2xC9).

BENZYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE



Procedure :

Prepared according to general procedure B from benzyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxobutanoate **328c** (1.57 g, 5.371 mmol, 1.00 eq), in 50% aqueous acetic acid (70.0 mL) and stirred for 24 hrs. The crude mixture was purified by distillation under reduced pressure ($P = 0.54$ mbar, $T_{\text{eb}} = 150\text{-}165^\circ\text{C}$) to afford the title compound **314e** as a colourless oil (850 mg, 69%).

M.S. (ESI, m/z)

231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 253.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 294.1 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$: 253.0841, found : 253.0833.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2949, 1734, 1645, 1253, 1215 cm^{-1} .

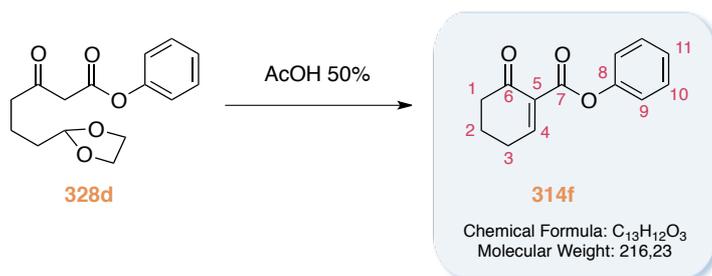
NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz) keto/enol 88/12

δ (ppm) keto form: 7.74 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H4), 7.48-7.34 (m, 5H, H12, H11, H10), 5.29 (s, 2H, H8), 2.59-2.50 (m, 4H, H1, H3), 2.15-2.03 (m, 2H, H2).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) keto form: 194.3 (Cq, C6), 164.4 (Cq, C7), 156.4 (CH, C4), 135.7 (Cq, C9), 133.0 (Cq, C5), 128.6 (CH, 2xC11), 128.3 (CH, C12), 128.2 (CH, 2xC10), 66.8 (CH_2 , C8), 38.8 (CH_2 , C1), 26.2 (CH_2 , C3), 22.1 (CH_2 , C2).

PHENYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure B from phenyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxobutanoate **328d** (1.11 g, 3.990 mmol, 1.00 eq), in 50% aqueous acetic acid (50.0 mL) and stirred for 24 hrs. The crude mixture was purified by recrystallization in MTBE to afford the title compound **314f** as white solid (725 mg, 84%).

M.S. (ESI, m/z)

217.1 [M+H]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₃H₁₃O₃ : 217.0865, found : 217.0870.

I.R ν (cm⁻¹)

1737, 1677, 1262, 1181 cm⁻¹.

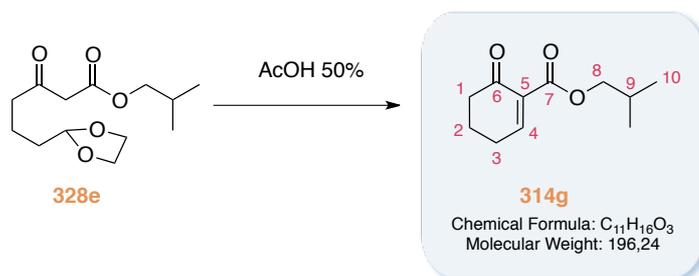
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.88 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H4), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H10), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H11), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H9), 2.65-2.52 (m, 4H, H1, H3), 2.16-2.04 (m, 2H, H2).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 194.0 (Cq, C6), 163.0 (Cq, C7), 157.4 (CH, C4), 150.6 (Cq, C8), 132.7 (Cq, C5), 129.4 (CH, 2xC10), 126.0 (CH, C11), 121.6 (CH, 2xC9), 38.7 (CH₂, C1), 26.4 (CH₂, C3), 22.1 (CH₂, C2).

m.p. = 68-74°C.

ISO-BUTYL 6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE**Procedure :**

Prepared according to general procedure B from *iso*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxobutanoate **328e** (1.13 g, 4.375 mmol, 1.00 eq), in 50% aqueous acetic acid (57.0 mL) and stirred for 30 hrs. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 80/20) to afford the title compound **314g** as a colourless oil (207 mg, 24%).

M.S. (ESI, m/z)

195.1 [M-H], 197.1 [M+H]⁺, 219.1 [M+Na]⁺, 260.1 [M+CH₃CN+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₁H₁₆O₃Na : 219.0997, found : 219.0998.

I.R ν (cm⁻¹)

2961, 1736, 1712, 1647, 1265, 1220 cm⁻¹.

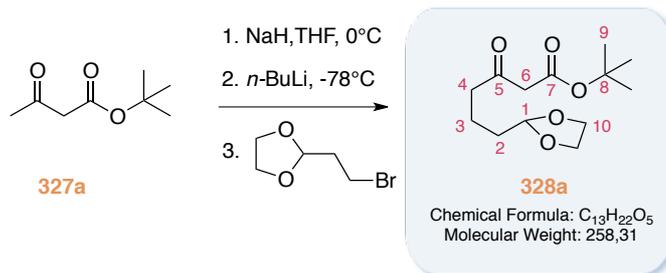
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.64 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H4), 3.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H8), 2.55-2.46 (m, 4H, H1, H3), 2.10-1.91 (m, 3H, H2, H9), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H10).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 194.5 (Cq, C6), 164.8 (Cq, C7), 155.7 (CH, C4), 133.4 (Cq, C5), 71.2 (CH₂, C8), 38.7 (CH₂, C1), 27.7 (CH, C9), 26.1 (CH₂, C3), 22.2 (CH₂, C2), 19.1 (CH₃, 2x C10).

TERT-BUTYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-OXOHXANOATE



Procedure :

To a cooled suspension (0°C) of sodium hydride (61.0 mg, 1.157 mmol, 1.20 eq) in THF (4.0 mL) under argon was slowly added the *tert*-butyl 3-oxobutanoate **327a** (0.21 mL, 1.264 mmol, 1.00 eq). The mixture was stirred at 0°C for 30 min and became homogenous. Then *n*-BuLi (0.92 M in hexane, 1.7 mL, 1.517 mmol, 1.20 eq) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min and became orange, 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (0.22 mL, 1.896 mmol, 1.50 eq) was added and the mixture was allowed to warm up to 25°C and stirred an additional 3h. The mixture became a yellow slurry. The reaction was quenched with aqueous saturated ammonium chloride to pH = 7, then extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **328a** as a colourless oil (250 mg, 77%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 82/18

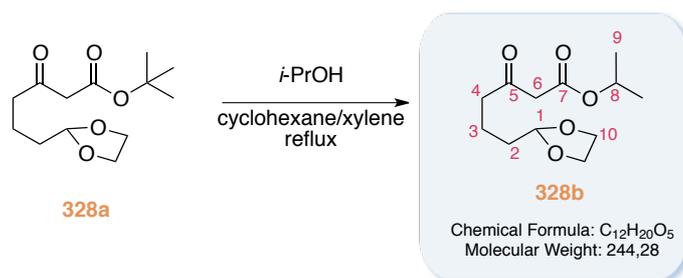
δ (ppm) keto form: 4.87 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H1), 4.03-3.80 (m, 4H, H10), 3.36 (s, 2H, H6), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H4), 1.82-1.65 (m, 4H, H3, H2), 1.49 (s, 9H, H9).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 202.9 (Cq, C5), 166.5 (Cq, C7), 104.2 (CH, C1), 81.9 (Cq, C8), 64.9 (CH₂, 2xC10), 50.7 (CH₂, C6), 42.5 (CH₂, C4), 32.8 (CH₂, C2), 28.0 (3xCH₃, C9), 17.1 (CH₂, C3).

All data were similar to the literature: Michiharu, K.; Kamat V.P., Akira, Y.; *Synthesis*. **1988**, *9*, 699-701.

ISO-PROPYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-OXOHEXOANOATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a** (100 mg, 0.387 mmol, 1.00 eq), propan-2-ol (70.0 mg, 1.161 mmol, 3.00 eq), in xylene/cyclohexane (1.0 mL/1.0 mL) and refluxed for 3 days. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **328b** as a colourless oil (54.0 mg, 57%).

M.S. (ESI, m/z)

245.1 [M+H]⁺, 262.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₂H₂₁O₅ : 245.1389, found : 245.1393.

I.R ν (cm⁻¹)

2981, 2882, 1736, 1713, 1141, 1103 cm⁻¹.

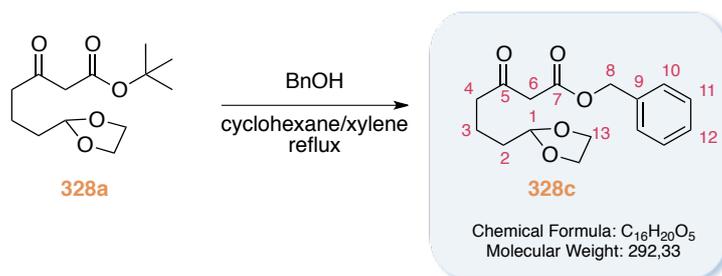
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 5.03 (sept., $J = 6.3$ Hz, 1H, H8), 4.82 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H1), 3.98-3.76 (m, 4H, H10), 3.37 (s, 2H, H6), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H4), 1.78-1.60 (m, 4H, H3, H2), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H9).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 202.7 (Cq, C5), 167.0 (Cq, C7), 104.4 (CH, C1), 69.2 (CH, C8), 65.1 (CH₂, 2xC10), 49.9 (CH₂, C6), 42.7 (CH₂, C4), 33.0 (CH₂, C2), 21.9 (CH₃, 2xC9), 18.0 (CH₂, C3).

BENZYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-OXOHEXOANOATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a** (2.00 g, 7.743 mmol, 1.00 eq), benzyl alcohol (4.80 mL, 46.46 mmol, 6.00 eq), in xylene/cyclohexane (20.0 mL/20.0 mL) and refluxed for 3.5 days. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **328c** as a colourless oil (2.07 g, 92%).

M.S. (ESI, m/z)

293.1 [M+H]⁺, 310.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₆H₂₁O₅ : 293.1389, found : 293.1381.

I.R ν(cm⁻¹)

2953, 2885, 1741, 1714, 1139 cm⁻¹.

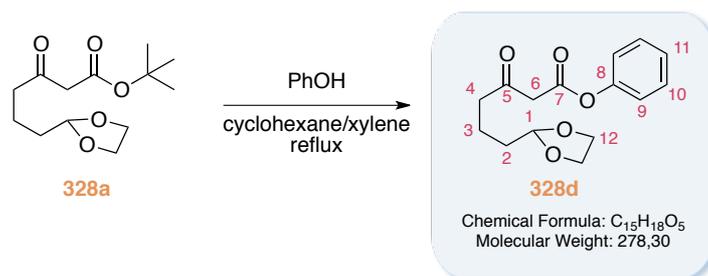
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.36-7.31 (m, 5H, H10, H11, H12), 5.15 (s, 2H, H8), 4.81 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1), 3.98-3.75 (m, 4H, H13), 3.46 (s, 2H, H6), 2.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H4), 1.77-1.58 (m, 4H, H3, H2).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 202.1 (Cq, C5), 167.1 (Cq, C7), 135.3 (Cq, C9), 128.6 (CH, 2xC11), 128.5 (CH, C12), 128.4 (CH, 2xC10), 104.2 (CH, C1), 67.1 (CH₂, C8), 64.9 (CH₂, 2xC13), 49.3 (CH₂, C6), 42.6 (CH₂, C4), 32.7 (CH₂, C2), 17.8 (CH₂, C3).

PHENYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-OXOHEXANOATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a** (2.00 g, 7.743 mmol, 1.00 eq), phenol (3.64 g, 38.72 mmol, 5.00 eq), in xylene/cyclohexane (20.0 mL/20.0 mL) and refluxed for 3.5 days. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 70/30) to afford the title compound **328d** as a colourless oil (1.11 g, 52%).

M.S. (ESI, m/z)

279.1 [M+H]⁺, 296.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₁₉O₅ : 279.1232, found : 279.1241.

I.R ν(cm⁻¹)

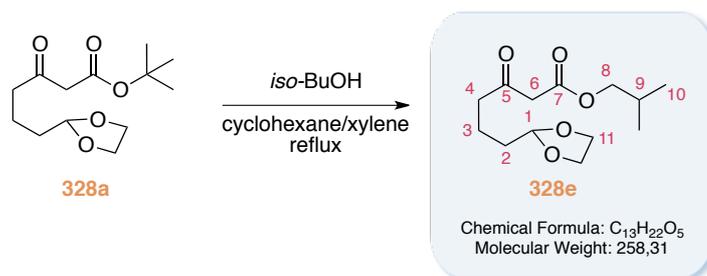
2954, 2885, 1758, 1715, 1190, 1128 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 85/15

δ (ppm) keto form: 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H10), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H11), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H9), 4.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H1), 4.03-3.83 (m, 4H, H12), 3.70 (s, 2H, H6), 2.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H4), 1.87-1.66 (m, 4H, H3, H2).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 201.9 (Cq, C5), 165.9 (Cq, C7), 150.5 (Cq, C8), 129.5 (CH, 2xC10), 126.2 (CH, C11), 121.5 (CH, 2xC9), 104.2 (CH, C1), 64.9 (CH₂, 2xC12), 49.2 (CH₂, C6), 42.7 (CH₂, C4), 32.7 (CH₂, C2), 17.8 (CH₂, C3).

ISO-BUTYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-3-OXOHXANOATE**Procedure :**

Prepared according to general procedure A from *tert*-butyl 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxohexanoate **328a** (1.43 g, 5.540 mmol, 1.00 eq), 2-methylpropan-1-ol (1.54 mL, 16.61 mmol, 3.00 eq), in xylene/cyclohexane (10.0 mL/10.0 mL) and refluxed for 15 hrs. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 80/20) to afford the title compound **328e** as a colourless oil (1.13 g, 79%).

M.S. (ESI, m/z)

257.1 [M-H]⁻, 281.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₃H₂₂O₅Na : 281.1365, found : 281.1360.

I.R ν(cm⁻¹)

2961, 2878, 1739 (ν_{C=O}), 1714, 1233, 1137 cm⁻¹.

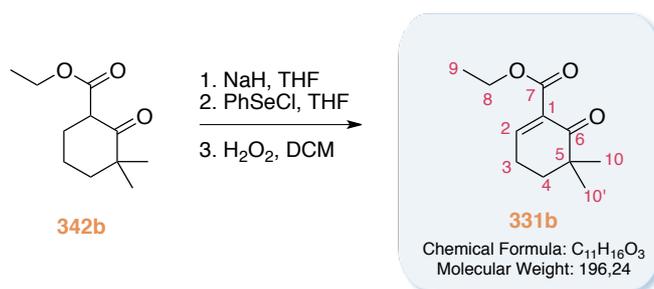
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol (90/10)

δ (ppm) keto form: 4.81 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H1), 3.98-3.76 (m, 4H, H11), 3.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H8), 3.40 (s, 2H, H6), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H4), 1.98-1.83 (m, *J* = 6.7 Hz, 1H, H9), 1.78-1.58 (m, 4H, H3, H2), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H10).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 202.5 (C_q, C5), 167.4 (C_q, C7), 104.3 (CH, C1), 71.6 (CH₂, C8), 65.0 (CH₂, 2xC11), 49.4 (CH₂, C6), 42.8 (CH₂, C4), 33.1 (CH₂, C2), 27.8 (CH, C9), 19.2 (CH₃, 2xC10), 18.0 (CH₂, C3).

ETHYL 5,5-DIMETHYL-6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from ethyl 3,3-dimethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate **342b** (250 mg, 1.261 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 61.0 mg, 1.513 mmol, 1.20 eq), phenylselenenyl chloride (273 mg, 1.426 mmol, 1.10 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (0.43 mL, 3.783 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 70/30) to afford the title compound **331b** as a colourless oil (100 mg, 40%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

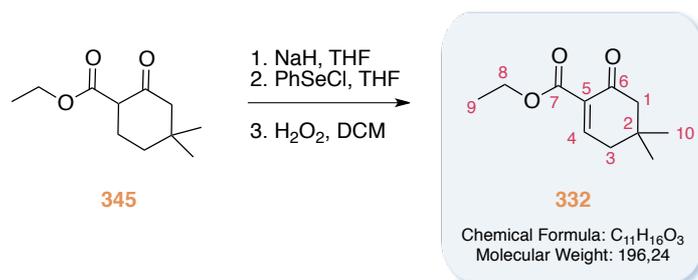
δ (ppm): 7.53 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H2), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H8), 2.53 (dt, $J = 4.0, 6.1$ Hz, 2H, H3), 1.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H4), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9), 1.16 (s, 6H, H10, H10').

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 199.5 (Cq, C6), 165.3 (Cq, C7), 153.5 (CH, C2), 131.8 (Cq, C1), 61.1 (CH₂, C8), 41.9 (Cq, C5), 35.6 (CH₂, C4), 23.8 (CH₃, C10, C10'), 23.3 (CH₂, C3), 14.2 (CH₃, C9).

All other data were similar to the literature: Keranen, M. D.; Kot, K.; Hollmann, C.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3379.

ETHYL 4,4-DIMETHYL-6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from ethyl 4,4-dimethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate **345** (2.00 g, 10.09 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 600 mg, 12.11 mmol, 1.20 eq), phenylselenenyl chloride (2.13 g, 11.10 mmol, 1.10 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (3.50 mL, 30.27 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 75/25) to afford the title compound **332** as a colourless oil (830 mg, 42%).

M.S. (ESI, m/z)

195.1 [M-H]⁻, 197.1 [M+H]⁺, 219.1 [M+Na]⁺, 260.1 [M+CH₃CN+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₁H₁₆O₃Na : 219.0997, found : 219.0997.

I.R ν(cm⁻¹)

2960, 1738, 1712, 1684, 1371, 1269, 1250, 1050 cm⁻¹.

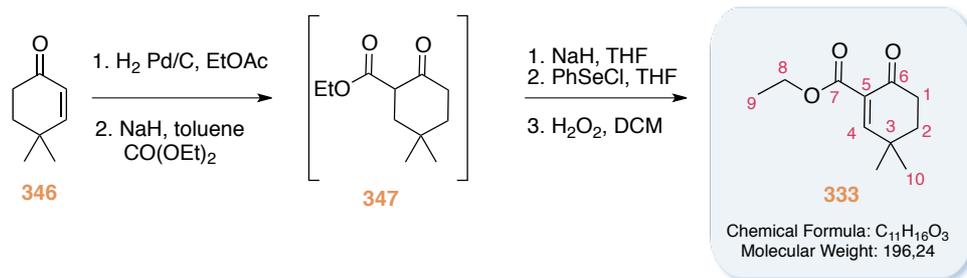
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 85/15

δ (ppm) keto form: 7.60 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H₄), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₈), 2.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, H₃), 2.39 (s, 2H, H₁), 1.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉), 1.09 (s, 6H, H₁₀, H₁₀[′]).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) keto form: 194.7 (C_q, C₆), 164.5 (C_q, C₇), 154.3 (CH, C₄), 132.2 (C_q, C₅), 61.1 (CH₂, C₈), 52.6 (CH₂, C₁), 42.7 (C_q, C₂), 40.3 (CH₂, C₃), 28.2 (CH₃, C₁₀, C₁₀[′]), 14.2 (CH₃, C₉).

ETHYL 3,3-DIMETHYL-6-OXOCYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

To a solution of 4,4-dimethylcyclohex-2-enone **346** (1.42 g, 11.40 mmol, 1.00 eq) in ethyl acetate (22.0 mL) was added supported palladium on charcoal (10%, 29.0 mg, 2.5 mg/mmol), and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen (P_{atm}) for 4h. The mixture was filtered on a pad of celite®, and the filtrate was concentrated under vacuo. The resulting oil was engaged into the next step without further purification. A solution of 4,4-dimethylcyclohexanone in DME (3.6 mL) was added to a suspension of sodium hydride (602 mg, 25.08 mmol, 2.20 eq) in DME (9.7 mL) at room temperature, then anhydrous diethyl carbonate (7.18 mL, 59.30 mmol, 5.20 eq) was added and the suspension was refluxed for 4h. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with water, acidified to pH = 2 with aqueous hydrochloric acid (1N), and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was filtered through a pad of silica and eluted with heptane. The resulting oil was engaged into the next step without further purification. To a solution of ethyl 5,5-dimethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate **347** (1.05 g, 5.29 mmol, 1.00 eq) in DCM (5.3 mL) was added pyridine (0.51 mL, 6.35 mmol, 1.20 eq), followed by phenylselenenyl chloride (1.22 g, 6.35 mmol, 1.20 eq) and the reaction mixture was stirred for 2h at RT. The reaction was quenched with aqueous hydrochloric acid (1N), and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was dissolved in DCM (35.0 mL) then 30% aqueous hydrogen peroxide (1.80 mL, 15.87 mmol, 3.00 eq) was added at 0°C and the solution was maintained for 1h at this temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure ($P = 1.5$ mbar, $T_{eb}^{\circ} = 115-120^{\circ}C$) to afford the title compound **333** as a colourless oil (560 mg, 25% overall).

M.S. (ESI, m/z)

197.1 [M+H]⁺, 219.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₁H₁₆O₃Na : 219.0997, found : 219.0995.

I.R ν(cm⁻¹)

2960, 1738, 1712, 1686, 1368, 1269, 1230 cm⁻¹.

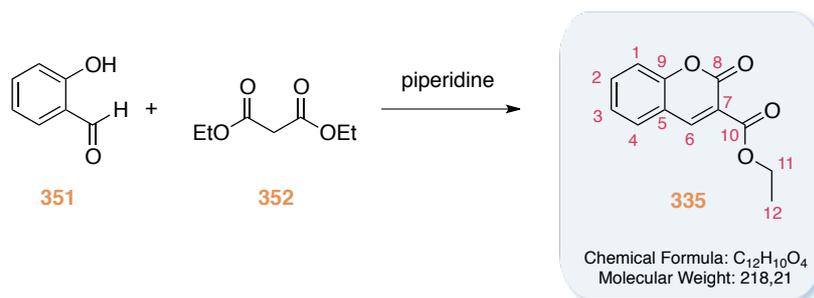
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.26 (s, 1H, H4), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H8), 2.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H1), 1.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H2), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9), 1.20 (s, 6H, H10).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 194.5 (Cq, C6), 164.9 (Cq, C7), 163.8 (CH, C4), 130.4 (Cq, C5), 61.2. (CH₂, C8), 35.5 (CH₂, C1), 35.2 (CH₂, C2), 33.5 (Cq, C3), 27.4 (CH₃, 2xC10), 14.2 (CH₃, C9).

ETHYL 2-OXO-2H-CHROMENE-3-CARBOXYLATE

**Procedure :**

To a solution of 2-hydroxybenzaldehyde **351** (1.00 mL, 9.384 mmol, 1.00 eq) and diethyl malonate **352** (1.42 mL, 9.384 mmol, 1.00 eq) under argon was added a catalytic amount of piperidine (3 drops). The reaction mixture was stirred for 15h at 25°C and became a white slurry. The reaction was diluted with water and neutralised with aqueous HCl (1N). The precipitate was filtered, washed with water, and recrystallized in ethanol to afford the title compound **335** as a white solid (1.21 g, 59%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

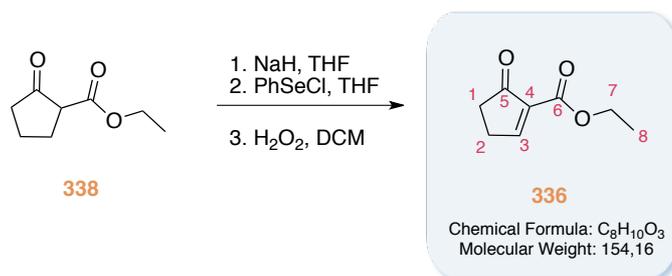
δ (ppm): 8.56 (s, 1H, H6), 7.72-7.62 (m, 2H, H2, H4), 7.43-7.33 (m, 2H, H1, H3), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H11), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 163.1 (Cq, C10), 156.7 (Cq, C9), 155.2 (Cq, C8), 148.6 (CH, C6), 134.3 (CH, C2), 129.5 (CH, C4), 124.8 (CH, C3), 118.3 (Cq, C7), 117.9 (Cq, C5), 116.8 (CH, C1), 62.0 (CH₂, C11), 14.3 (CH₃, C12).

All data were similar to the literature: Vanden Eynde, J. J.; Rutot, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2687-2694.

ETHYL 5-OXOCYCLOPENT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate **338** (1.56 g, 10.00 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 480 mg, 12.00 mmol, 1.20 eq), phenylselenenyl chloride (2.30 g, 12.00 mmol, 1.20 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (3.50 mL, 30.0 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 70/30) to afford the title compound **336** as a yellow oil (1.20 g, 78%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

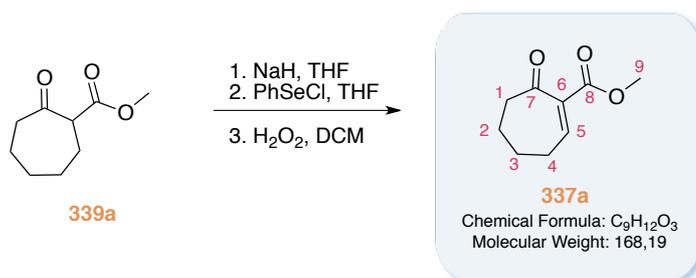
δ (ppm): 8.35 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H7), 2.73-2.67 (m, 2H, H1), 2.54-2.49 (m, 2H, H2), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H8).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 203.0 (Cq, C5), 171.9 (CH, C3), 161.9 (Cq, C6), 137.4 (Cq, C4), 61.0 (CH₂, C7), 35.7 (CH₂, C1), 26.6 (CH₂, C2), 14.2 (CH₃, C8).

All other data were similar to the literature: Souza, F. E. S.; Sutherland, H. S.; Carlini, R.; Rodrigo, R. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 6568-6570.

METHYL 7-OXOCYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from methyl 2-oxocycloheptanecarboxylate **339a** (1.00 g, 5.875 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 270 mg, 6.756 mmol, 1.15 eq), phenylselenenyl chloride (1.26 g, 6.850 mmol, 1.12 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (2.00 mL, 17.63 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 75/25) to afford the title compound **337a** as a yellow oil (870 mg, 88%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

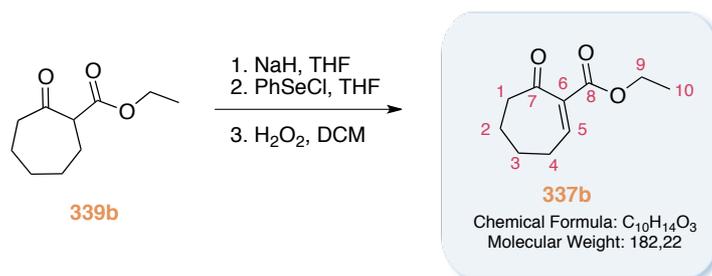
δ (ppm): 7.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H5), 3.79 (s, 3H, H9), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H1), 2.53 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H, H4), 1.92-1.84 (m, 2H, H2), 1.83-1.76 (m, 2H, H3).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 202.3 (Cq, C7), 165.6 (Cq, C8), 149.1 (CH, C5), 136.6 (Cq, C6), 52.3 (CH₃, C9), 43.7 (CH₂, C1), 28.9 (CH₂, C4), 24.4 (CH₂, C2), 22.6 (CH₂, C3).

All other data were similar to the literature : Ikeda, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* 2009, 11, 1833.

ETHYL 7-OXOCYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure C from ethyl 2-oxocycloheptanecarboxylate **339b** (1.84 g, 10.00 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 440 mg, 11.00 mmol, 1.10 eq), phenylselenenyl chloride (2.01 g, 10.50 mmol, 1.05 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (3.50 mL, 30.00 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 75/25) to afford the title compound **337b** as a yellow oil (1.50 g, 82%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

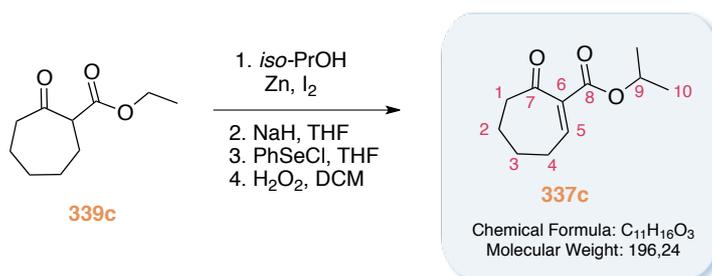
δ (ppm): 7.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H5), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H9), 2.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H1), 2.58-2.49 (m, 2H, H4), 2.07-1.70 (m, 4H, H2, H3), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H10)

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 202.3.0 (Cq, C7), 165.2 (Cq, C8), 148.5 (CH, C5), 137.0 (Cq, C6), 61.2 (CH₂, C9), 43.7 (CH₂, C1), 29.0 (CH₂, C4), 24.4 (CH₂, C2), 22.7 (CH₂, C3), 14.1 (CH₃, C10).

All other data were similar to the literature : Huebner, C. F.; Dorfman, L.; Robison, M. M.; Donoghue, E.; Pierson, W. G.; Strachan, P. J. *Org. Chem.* **1963**, 28, 3134-3140.

ISO-PROPYL 7-OXOCYCLOHEPT-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

To a suspension of zinc (861 mg, 13.16 mmol, 2.00 eq) and ethyl 2-oxocycloheptanecarboxylate **339c** (1.12 g, 6.580 mmol, 1.00 eq), in toluene (16.0 mL) was added isopropanol (1.50 mL, 19.74 mmol, 3.00 eq) followed by a catalytical amount of diiodide (100 mg, 0.393 mmol, 0.06 eq) and the mixture was refluxed for 3 days. The reaction was then cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl and made acidic with aqueous HCl (1N). The mixture was filtered and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The title compound was prepared according to general procedure C from unpurified *iso*-propyl 2-oxocycloheptanecarboxylate, sodium hydride (60%, 303 mg, 7.567 mmol, 1.15 eq), phenylselenenyl chloride (1.41 g, 7.370 mmol, 1.12 eq) and 30% aqueous hydrogen peroxide (2.00 mL, 19.74 mmol, 3.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 75/25) to afford the title compound **337c** as a yellow oil (645 mg, 50%).

M.S. (ESI, m/z)

197.1 [M+H]⁺, 260.1 [M+CH₃CN+Na]⁺, 415.1.2 [2M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₁H₁₇O₃: 197.1178, found : 197.1175.

I.R ν(cm⁻¹)

2934, 1716, 1690, 1454, 1373, 1254, 1106, 1015 cm⁻¹.

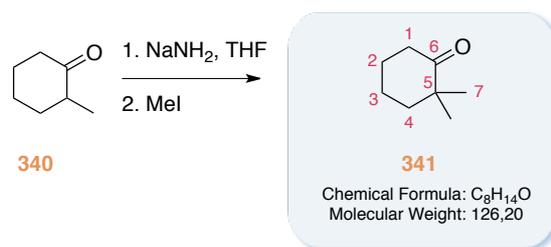
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H5), 5.02 (hept., *J* = 6.3 Hz, 1H, H9), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H1), 2.42 (ddd, *J* = 5.8 Hz, 2H, H4), 1.85-1.65 (m, 4H, H2, H3), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H10).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 202.3 (Cq, C7), 164.7 (Cq, C8), 148.1 (CH, C5), 137.3 (Cq, C6), 68.7 (CH, C9), 43.8 (CH₂, C1), 28.9 (CH₂, C4), 24.5 (CH₂, C2), 22.7 (CH₂, C3), 21.8 (CH₃, 2x C10).

2,2-DIMETHYLCYCLOHEXANONE

**Procedure :**

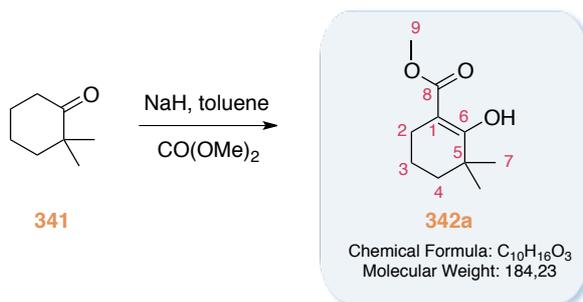
To a suspension of sodium amide (4.85 g, 43.25 mmol, 1.05 eq) in THF (20.0 mL) was added 2-methylcyclohexanone **340** (5.00 mL, 41.19 mmol, 1.00 eq). The reaction mixture was refluxed for 1h then cooled to 5°C, and iodomethane (2.82 mL, 45.31 mmol, 1.10 eq) was slowly added. The reaction mixture was refluxed for 3h, then cooled to room temperature and filtered on a pad of celite®. The filtrate was concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure ($P = 17.0$ mbar, $T_{\text{eb}}^\circ = 70\text{-}75^\circ\text{C}$) to afford the title compound **341** as a colourless oil (3,93 g, 72%).

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm): δ 2.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H1), 1.86-1.55 (m, 6H, H4, H3, H2), 1.08 (s, 6H, H7).

All other data were similar to the literature: Reetz, M. T.; Kindler, A. J. *Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5-C7.

METHYL 3,3-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXANECARBOXYLATE

**Procedure :**

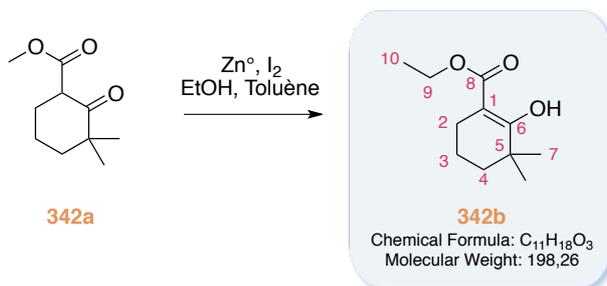
To a suspension of sodium hydride (1.90 g, 47.58 mmol, 3.00 eq) in toluene (20.0 mL) under argon was added a solution of 2,2-dimethylcyclohexanone **341** (2.00 g, 15.86 mmol, 1.00 eq) and dimethyl carbonate (5.35 mL, 63.44 mmol, 4.00 eq) in toluene (20.0 mL) and the mixture was refluxed for 15h. The reaction was then cooled to room temperature and poured into ice-cooled water, then acidified with aqueous HCl (1N). The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure (P = 1.0 mbar, T_{cb}^o = 65-70°C) to afford the title compound **342a** as a colourless oil (1.40 g, 48%).

NMR ¹H (d₆-DMSO, 300MHz) keto/enol 30/70

δ (ppm): δ 3.70 (dd, J = 12.3, 5.7 Hz, 1H, H1 keto), 3.70 (s, 3H, H9 enol), 3.62 (s, 3H, H9 keto), 2.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H2 enol), 1.89-1.46 (m, 10H, H4, H3 keto+enol, H2 keto), 1.17 (s, 3H, H7, keto), 1.13 (s, 6H, H7 enol), 0.96 (s, 3H, H7', keto).

All other data were similar to the literature: Wada, A.; Sakai, M.; Kinumi, T.; Tsujimoto, K.; Yamauchi, M.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6922-6927.

ETHYL 3,3-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXANECARBOXYLATE

**Procedure :**

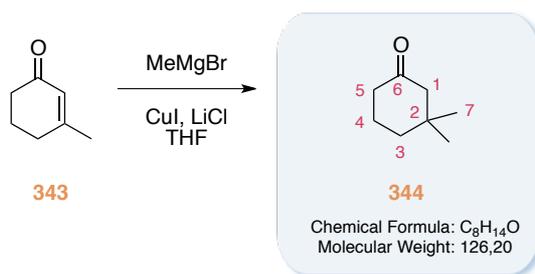
To a suspension of zinc (355 mg, 5.428 mmol, 2.00 eq) and methyl 3,3-dimethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate **342a** (500 mg, 2.714 mmol, 1.00 eq) in toluene (7.0 mL) under argon was added ethanol (0.50 mL, 8.142 mmol, 3.00 eq) followed by a catalytical amount of diiodide (20.0 mg, 0.079 mmol, 0.04 eq). The mixture was refluxed for 3 days then cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl and made acidic with aqueous HCl (1N). The mixture was filtered and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by filtration over a pad of silice and eluted with Heptane /EtOAc (v/v : 1/1) to afford the title compound **342b** as a colourless oil (280 mg, 52%).

NMR ¹H (MeOD, 300MHz) keto/enol 12/88

δ (ppm) enol form: δ 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H9), 2.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H2), 1.66-1.55 (m, 4H, H4, H3), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H10), 1.19 (s, 6H, H7).

All other data were similar to the literature: Keranen, M. D.; Kot, K.; Hollmann, C.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 3379.

3,3-DIMETHYLCYCLOHEXANONE

**Procedure:**

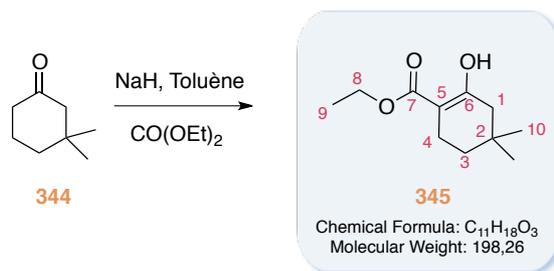
To a cooled solution ($0^{\circ}C$) of lithium chloride (224 mg, 5.290 mmol, 0.20 eq) and copper-(I) iodide (504 mg, 2.645 mmol, 0.10 eq) in THF (53.0 mL) under argon was added 3-methylcyclohex-2-enone **343** (3.00 mL, 26.45 mmol, 1.00 eq). The reaction mixture was stirred for 10 min then methylmagnesium bromide (1.4 M in THF/Toluene, 22.7 mL, 31.74 mmol, 1.20 eq) was slowly added over the course of 10 min. After 30 min at $0^{\circ}C$, the reaction mixture was poured into an aqueous solution of saturated ammonium chloride, then extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated with precautions under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 80/20) to afford the title compound **344** as a colourless oil (3.10 g, 93%).

NMR 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

δ (ppm): δ 2.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H5), 2.17 (s, 2H, H1), 1.81 (m, 2H, H4), 1.51 (t, $J = 6.0$ Hz 2H, H3), 0.91 (s, 6H, H7).

All other data were similar to the literature: Reetz, M. T.; Kindler, A. J. *Organomet. Chem.* 1995, 502, C5-C7.

ETHYL 4,4-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXANECARBOXYLATE

**Procedure:**

To suspension of sodium hydride (60%, 95.0 mg, 2.379 mmol, 3.00 eq) and diethylcarbonate (0.20 mL, 1.586 mmol, 2.00 eq) in toluene (2.0 mL) under reflux was added a solution of 3,3-dimethylcyclohexanone **344** (100 mg, 0.793 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.0 mL). The reaction mixture was stirred for 2h then cooled to room temperature and quenched with aqueous saturated ammonium chloride, then extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated with under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 90/10) to afford the title compound **345** as a colorless oil (154 mg, 98%).

M.S. (ESI, m/z)

199.1 [M+H]⁺, 262.1 [M+CH₃CN+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₁H₁₉O₃: 199.1334, found : 199.1331.

I.R ν(cm⁻¹)

2960, 1738, 1712, 1684, 1371, 1269, 1250, 1050 cm⁻¹.

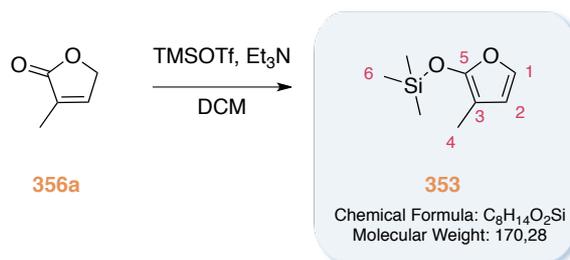
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 10/90

δ (ppm) enol form : δ 12.17 (s, 1H, OH) 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H8), 2.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H4), 2.02 (s, 2H, H1), 1.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H3), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H9), 0.93 (s, 6H, H10, H10').

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) enol form : 172.7 (Cq, C6), 171.3 (Cq, C7), 96.3 (Cq, C5), 60.2 (CH₂, C8), 42.6 (CH₂, C1), 35.1 (CH₂, C3), 29.7 (Cq, C2), 28.0 (CH₃, C10, 10'), 20.0 (CH₂, C4), 14.3 (CH₃, C9).

TRIMETHYL((3-METHYLFURAN-2-YL)OXY)SILANE

**Procedure :**

To a cooled solution (0°C) of 3-methylfuran-2(5H)-one **356a** (690 mg, 7.034 mmol, 1.00 eq) in DCM (8.0 mL) was added triethylamine (1.70 mL, 11.96 mmol, 1.70 eq), followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.70 mL, 9.144 mmol, 1.30 eq). The reaction mixture was stirred for 2h at 0°C, then monitored by ¹H NMR. Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.40 mL, 2.210 mmol, 0.30 eq) was added at 0°C and the mixture was stirred an additional 1h, ¹H NMR on an aliquot showed no remaining starting material. The mixture was concentrated under vacuo (P = 80 mbar, T° = 25°C). The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure (P = 20 mbar, T_{eb}° = 60-65°C) to afford the title compound **353** as a colourless oil (300 mg, 25%).

NMR ¹H (CDCl₃, 500MHz)

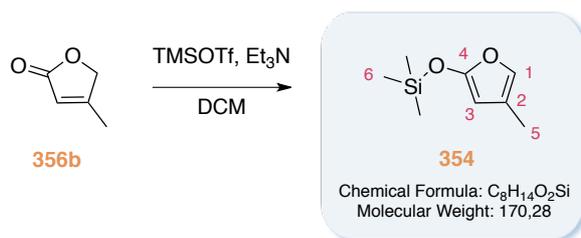
δ (ppm): δ 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H1), 6.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H2), 1.84 (s, 3H, H4), 0.29 (s, 9H, H6),

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 152.6 (Cq, C5), 131.2 (CH, C1), 113.4 (CH, C2), 92.2 (Cq, C3), 8.3 (CH₃, C4), 0.1 (3xCH₃, C6).

All other data were similar to the literature: Zheng, X.; Dai, X.-J.; Yuan, H.-Q.; Ye, C.-X.; Ma, J.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3494.

TRIMETHYL((4-METHYLFURAN-2-YL)OXY)SILANE

**Procedure**

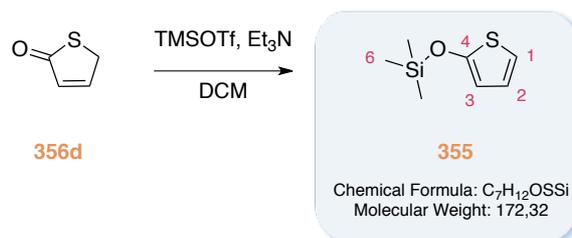
To a cooled solution (0°C) of 4-methylfuran-2(5H)-one **356b** (1.40 g, 14.27 mmol, 1.00 eq) in DCM (10.0 mL) was added triethylamine (2.20 mL, 15.70 mmol, 1.10 eq), followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (2.60 mL, 14.27 mmol, 1.00 eq). The reaction mixture was stirred for 2h at 0°C. The mixture was concentrated under vacuo (P = 80 mbar, T° = 25°C). The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure (P = 25 mbar, T_{cb}° = 70-77°C) to afford the title compound **354** as a colourless oil (760 mg, 31%).

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): δ 6.62 (t, J = 1.1 Hz, 1H, H1), 5.02 (d, J = 1,1 Hz, 1H, H3), 1.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H5), 0.31 (s, 9H, H6).

All other data were similar to the literature: Yoshii, E.; Koizumi, T.; Kitatsuji, E.; Kawazoe, K.; Kaneko, T. *Heterocycles* **1976**, *4*, 1663.

TRIMETHYL(THIOPHEN-2-YLOXY)SILANE

**Procedure :**

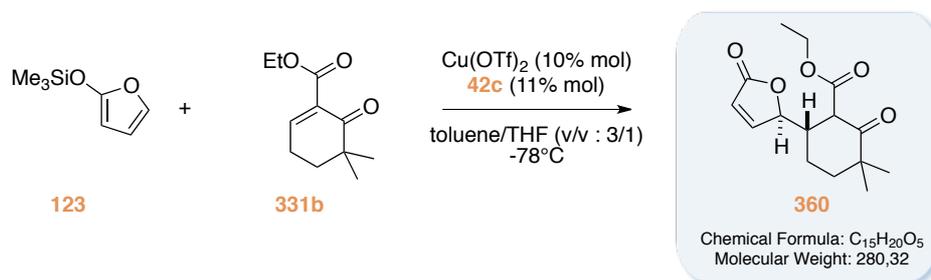
To a cooled solution (0°C) of thiophen-2(5H)-one **356d** (0.4 mL, 4.953 mmol, 1.0 eq) in DCM (10.0 mL) was added triethylamine (0.80 mL, 5.696 mmol, 1.15 eq), followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.00 mL, 5.399 mmol, 1.09 eq). The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C, then monitored by NMR. The mixture was concentrated under vacuo (P = 80 mbar, T° = 25°C). The resulting oil was purified by distillation under reduced pressure (P = 6 mbar, T_{eb}° = 55-60°C) to afford the title compound **355** as a colourless oil (270 mg, 32%).

NMR ¹H (CDCl₃, 500MHz)

δ (ppm): δ 6.65 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 1H, H1), 6.50 (dd, J = 5.9, 1.6 Hz, 1H, H2), 6.14 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H, H3), 0.27 (s, 9H, H6).

All other data were similar to the literature : Fiorenza, M.; Reginato, G.; Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 551.

**ETHYL 3,3-DIMETHYL-2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 3,3-dimethyl-6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **331b** (30.0 mg, 0.153 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (5.5 mg, 0.015 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (4.5 mg, 0.017 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (31.0 μL , 0.183 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **360** as a colourless oil (35.0 mg, 82%).

M.S. (ESI, m/z)

298.2 [M+NH₄]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₅H₂₄NO₅: 298.1654, found: 298.1659.

I.R. $\nu(\text{cm}^{-1})$

2977, 1751, 1707, 1642, 1601, 1259, 1080, 1032, 734 cm^{-1} .

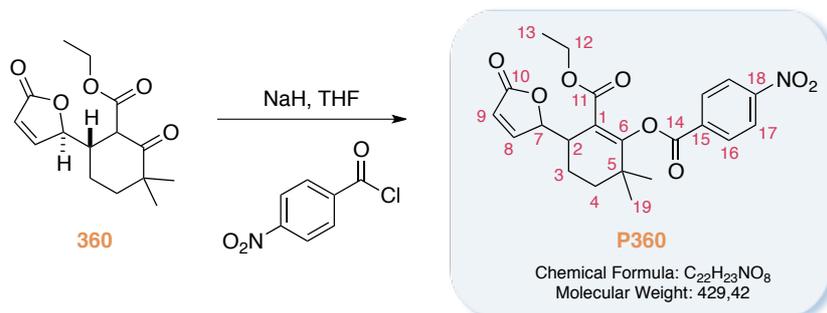
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz) keto/enol 50/50

δ (ppm): 12.95 (s, 1H, OH enol), 7.38 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H, enol), 7.30 (dd, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 1H, keto), 6.03 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H, enol), 5.97 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H, keto), 5.27 (ddd, $J = 4.8, 2.1, 1.8$ Hz, 1H, enol), 5.00 (m, 1H, keto), 4.24-3.98 (m, 4H, keto+enol), 3.38 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, keto), 3.23 (m, 1H, enol), 2.76 (m, 1H, enol), 2.00 (m, 1H, keto), 1.84-1.30 (m, 7H, keto+enol), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, enol), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, keto), 1.14 (s, 3H, keto), 1.12 (s, 3H, enol), 1.11 (s, 3H, enol), 1.01 (s, 3H, keto).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 209.1 (Cq), 182.2 (Cq), 173.1 (Cq), 172.5 (Cq), 172.3 (Cq), 170.3 (Cq), 155.4 (CH), 154.5 (CH), 121.5 (CH), 121.4 (CH), 93.6 (Cq), 85.0 (CH), 84.9 (CH), 61.4 (CH₂), 60.9 (CH₂), 53.0 (CH), 44.7 (CH), 43.1 (CH₂), 38.0 (CH), 35.8 (Cq), 35.3 (CH₂), 35.0 (Cq), 27.1 (CH₂), 26.9 (CH₃), 24.9 (CH₂), 24.4 (CH₃), 23.5 (CH₃), 18.9 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

2-(ETHOXYCARBONYL)-6,6-DIMETHYL-3-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-EN-1-YL 4-NITROBENZOATE

**Procedure:**

Prepared according to general procedure E (from ethyl 3,3-dimethyl-2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **360** (33.0 mg, 0.118 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 5.6 mg, 0.193 mmol, 1.20 eq), 4-nitrobenzoyl chloride (26.0 mg, 0.141 mmol, 2.00 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **P360** as a yellow oil (45.0 mg, d.r. 99/1, 89%).

M.S. (ESI, m/z)

447.2 [M+NH₄]⁻, 452.1 [M+Na]⁺, 464.1 [M+Cl]⁻.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₂H₂₃NO₈Na : 452.1321, found : 452.1331.

I.R ν (cm⁻¹)

2933, 1754, 1737, 1714, 1528, 1347, 1263, 1100 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): δ 8.36. (d, J = 8.7 Hz, 2H, H16), 8.29. (d, J = 8.7 Hz, 2H, H17), 7.60. (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H, H8), 6.15. (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H, H9), 5.33 (brs, 1H, H7), 4.06-3.94 (m, 2H, H12), 3.60-3.54 (brq, 1H, H2), 1.92-1.83 (m, 1H, H4a), 1.81-1.73 (m, 1H, H4b), 1.67-1.53 (m, 2H, H3), 1.15 (s, 6H, H19), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H13).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.8 (Cq, C10), 165.0 (Cq, C11), 162.6 (Cq, C14), 162.5 (Cq, C6), 155.1 (CH, C8), 150.9 (Cq, C18), 134.8 (Cq, C15), 131.2 (CH, 2xC16), 123.8 (CH, 2xC17), 122.0 (CH, C9), 115.9 (Cq, C1), 84.6 (CH, C7), 61.2 (CH₂, C12), 38.1 (CH₂, C4), 36.7 (Cq, C5), 35.2 (CH, C2), 26.7 (CH₃, C19), 26.3 (CH₃, C19), 19.5 (CH₂, C3), 13.9 (CH₃, C13).

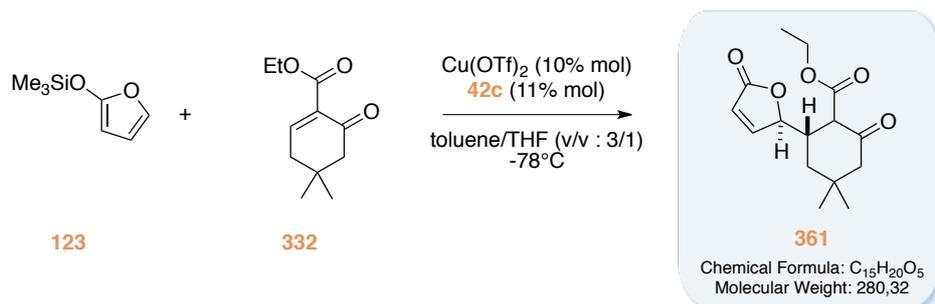
α_D +59.9 (c = 1.067, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (90/10), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 27.4 min, area : 79.0% ; minor enantiomer, retention time : 22.1 min, area : 20.1%.

e.e. : 59%

**ETHYL 4,4-DIMETHYL-2-OXO-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE**

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **332** (45.0 mg, 0.204 mmol, 1.00 eq), copper(II) triflate (7.2 mg, 0.020 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.9 mg, 0.022 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsiloxy)furan **123** (42.0 μL , 0.245 mmol, 1.20 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2 hrs at -78°C . The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **361** as a colourless oil (45.0 mg, 79%).

M.S. (ESI, m/z)

298.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 298.1654, found: 298.1653.

I.R. $\nu(\text{cm}^{-1})$

2964, 1752, 1713, 1636, 1604, 1284, 1218, 812 cm^{-1} .

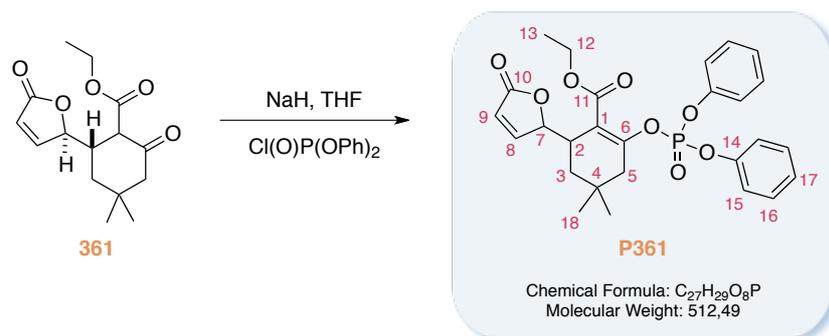
NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz) keto/enol 90/10

δ (ppm): 12.57 (s, 1H, OH enol), 7.34 (m, 1H, enol), 7.31 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H, enol), 6.11 (m, 1H, enol), 5.98 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H, keto), 5.02 (m, 1H, enol), 4.98 (m, 1H, keto), 4.30-3.98 (m, 4H, keto+enol), 3.30 (m, 1H, enol), 3.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, keto), 2.91 (m, 1H, keto), 2.24-2.08 (m, 2H, keto+enol), 1.85 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H, keto), 1.66 (s, 1H, keto), 1.55-1.14 (m, 7H, enol), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, keto), 1.05 (s, 3H, keto), 0.99 (s, 3H, enol), 0.91 (s, 3H, enol), 0.88 (s, 3H, keto).

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) keto form: 204.6 (Cq), 172.2 (Cq), 169.9 (Cq), 154.6 (CH), 121.6 (CH), 84.8 (CH), 61.4 (CH_2), 55.6 (CH), 53.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 39.3 (CH), 34.4 (Cq), 31.6 (CH_3), 25.0 (CH_3), 14.0 (CH_3).

ETHYL 2-((DIPHENOXYPHOSPHORYL)OXY)-4,4-DIMETHYL-6-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CYCLOHEX-1-ENECARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure E from ethyl 4,4-dimethyl-2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **361** (45.0 mg, 0.161 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 7.7 mg, 0.193 mmol, 1.20 eq), diphenylphosphoryl chloride (32.0 μL , 0.153 mmol, 0.95 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 40/60) to afford the title compound **P361** as a colourless oil (62.5 mg, d.r. >99/1, 80%).

M.S. (ESI, m/z)

511.1 [M-H]⁻, 513.1 [M+H]⁺, 530.2 [M+NH₄]⁺, 535.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₃₀O₈P : 513.1678, found : 513.1665.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2960, 1756, 1722, 1590, 1488, 1297, 1186, 950 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.35-7.25 (m, 5H, H8, H16), 7.20-7.09 (m, 6H, H15, H17), 6.05 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H, H9), 5.20 (dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz, 1H, H7), 4.14-3.94 (m, 2H, H12), 3.36-3.23 (m, 1H, H2), 2.26-2.02 (m, 2H, H5), 1.43 (ddd, $J = 13.5, 5.8, 2.3$ Hz, 1H, H3a), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H13), 0.98-0.89 (m, 1H, H3b), 0.91 (s, 3H, H18), 0.88 (s, 3H, H18').

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.5 (Cq, C10), 166.0 (d, $J_{P-C} = 1.6$ Hz, Cq, C11), 154.3 (CH, C8), 151.1 (d, $J_{P-C} = 7.7$ Hz, Cq, C1), 150.4 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz, Cq, C14), 150.3 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz, Cq, C14'), 129.9 (CH, 4xC16), 125.7 (CH, 2xC17), 122.8 (CH, C9), 120.1 (CH, 4xC15), 115.8 (d, $J_{P-C} = 8.9$ Hz, Cq, C6), 83.8 (d, $J_{P-C} = 1.7$ Hz, CH, C7), 61.4 (CH₂, C12), 41.8 (CH₂, C5), 37.0 (CH, C2), 34.6 (CH₂, C3), 30.8 (CH₃, C18), 30.4 (Cq, C4), 24.6 (CH₃, C18'), 14.0 (CH₃, C13).

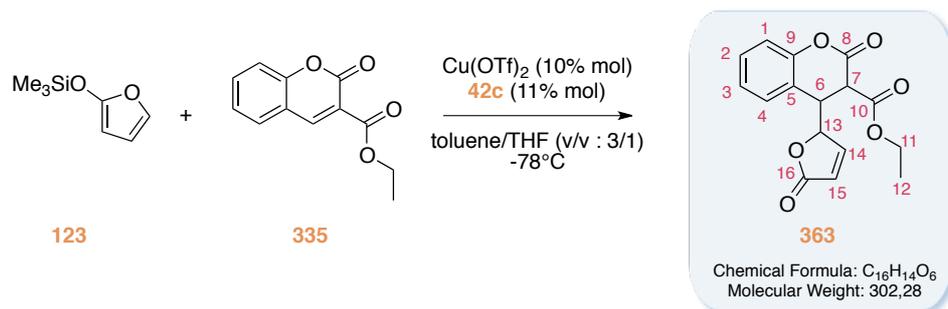
$\alpha_D +80.7$ ($c = 1.225$, CHCl₃)

H.P.L.C.

Eluent : Hexane/EtOH (90/10), column : OJ-H 5 mm (4.6 x 250mm), injection volume : 10 mL, flow 1.0 mL/min : major enantiomer, retention time : 14.6 min, area : 94.8% ; minor enantiomer : retention time : 19.8 min, area : 5.16%.

e.e. : 90%

ETHYL 2-OXO-4-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)CHROMAN-3-CARBOXYLATE

**Procedure :**

Prepared according to general procedure D from ethyl 2-oxo-2*H*-chromene-3-carboxylate **335** (40.0 mg, 0.183 mmol, 1.00 eq), copper-(II) triflate (6.5 mg, 0.018 mmol, 0.10 eq), 2,2-Bis((4*S*)-(–)-4-isopropylloxazoline)propane **42c** (5.3 mg, 0.020 mmol, 0.11 eq), 2-(trimethylsilyloxy)furan **123** (94.0 μL , 0.245 mmol, 3.00 eq), in toluene/THF (v/v : 3/1) and stirred for 2 days at -78°C. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **363** as a colourless oil (48.0 mg, 87%).

M.S. (ESI, m/z)

301.1 [M-H], 320.1 [M+NH₄]⁺, 325.1 [M+Na]⁺, 366.1 [M+CH₃CN+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_6$: 301.0712, found : 301.0713

I.R ν (cm⁻¹)

2984, 1768, 1740, 1653, 1489, 1161 cm⁻¹.

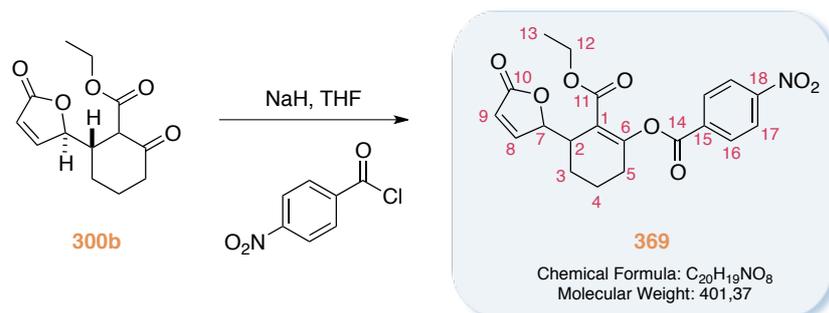
NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 7.45-7.37 (m, 2H, H14, H2), 7.26-7.20 (m, 2H, H3, H4), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H1), 6.25 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H, H15), 5.07 (dt, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, H13), 4.21-4.01 (m, 2H, H11), 4.14 (dt, $J = 2.0$ Hz, 1H, H7), 3.68 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, H6), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H12).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 171.1 (Cq, C16), 165.9 (Cq, C10), 162.8 (Cq, C8), 152.5 (CH, C14), 151.4 (Cq, C9), 130.5 (CH, C2), 129.3 (CH, C4), 125.4 (CH, C3), 123.9 (CH, C15), 117.7 (Cq, C5), 117.6 (CH, C1), 82.4 (CH, C13), 62.8 (CH₂, C11), 48.5 (CH, C7), 43.8 (CH, C6), 13.0 (CH₃, C12).

**2-(ETHOXYCARBONYL)-3-(5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEX-1-EN-1-YL 4-NITROBENZOATE**

**Procedure:**

Prepared according to general procedure E from ethyl 2-oxo-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300b** (30.0 mg, 0.119 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (60%, 5.7 mg, 0.143 mmol, 1.20 eq), 4-nitrobenzoyl chloride (27.0 μg , 0.143 mmol, 1.20 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/AcOEt 50/50) to afford the title compound **369** as a yellow oil (41.0 mg, 86%).

M.S. (ESI, m/z)

400.1 [M-H]⁻, 419.1 [M+NH₄]⁺, 424.1 [M+Na]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{Na}$: 424.1008, found: 424.0998.

I.R. $\nu(\text{cm}^{-1})$

2943, 1752, 1715, 1526, 1349, 1264, 1129, 1074 cm^{-1} .

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

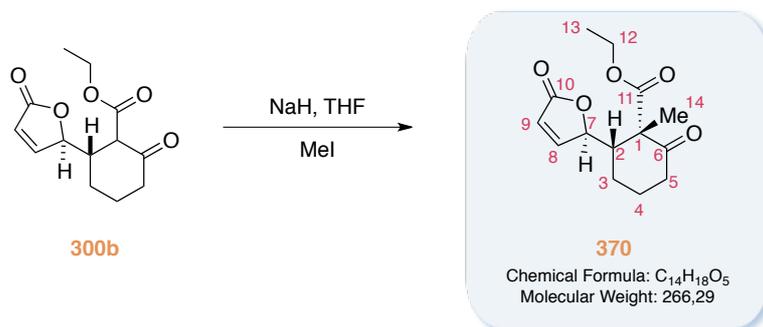
δ (ppm): δ 8.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H16), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H17), 7.59 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, H8), 6.16 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H, H9), 5.32 (ddd, $J = 4.8, 2.1, 1.6$ Hz, 1H, H7), 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H12), 3.58 (brs, 1H, H2), 2.54-2.31 (m, 2H, H5), 2.01-1.72 (m, 4H, H3, H4), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H13).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 172.7 (Cq, C10), 164.9 (Cq, C11), 162.3 (Cq, C14), 158.1 (Cq, C1), 155.0 (CH, C8), 150.9 (Cq, C18), 134.6 (Cq, C15), 131.2 (CH, 2xC17), 123.7 (CH, 2xC16), 122.0 (CH, C9), 117.0 (Cq, C6), 84.78 (CH, C7), 61.2 (CH₂, C12), 37.3 (CH, C2), 28.7 (CH₂, C5), 22.6 (CH₂, C4), 19.3 (CH₂, C3), 14.0 (CH₃, C13).

ad +68.6 (c = 1.48, CHCl₃)

(1*S*,6*S*)-ETHYL 1-METHYL-2-OXO-6-((*R*)-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE



Procedure:

To a cooled (0°C) solution of sodium hydride (60%, 5.8 mg, 0.143 mmol, 1.20 eq) in THF (1.0 mL) was added a solution of (6*S*)-ethyl 2-oxo-6-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300b** (30.0 mg, 0.119 mmol, 1.00 eq) in THF (1.0 mL). The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes then iodomethane (150 mL, 2.380 mmol, 20.0 eq) was added and the mixture was allowed to slowly warm up to 25°C and stirred for 15h. The reaction was quenched with aqueous saturated ammonium chloride then extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 40/60) to afford the title compound **370** as a colourless oil (16.0 mg, d.r. >95/5, 50 %).

M.S. (ESI, m/z)

265.1 [M-H]⁻, 267.1 [M+H]⁺, 284.1 [M+NH₄]⁺, 289.1 [M+Na]⁺, 330.1 [M+Na+CH₃CN]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₄H₁₈O₅Na : 289.1052, found : 289.1038

I.R ν(cm⁻¹)

2943, 1756, 1712, 1449, 1089 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

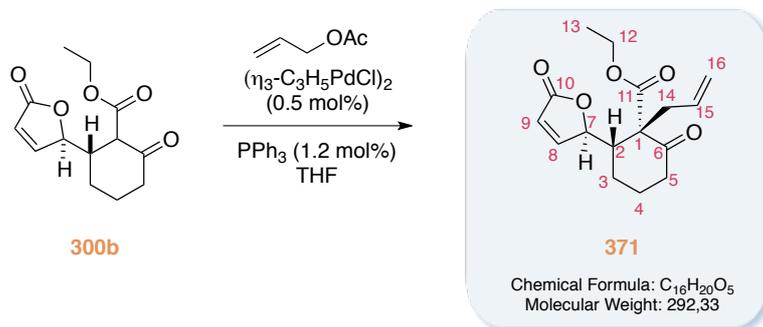
δ (ppm): 7.83 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H, H8), 6.13. (dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H, H9), 5.47. (ddd, *J* = 3.4, 2.2, 1.6 Hz, 1H, H7), 4.24-4.12 (m, 2H, H12), 2.54-2.44 (m, 2H, H5), 2.08-1.95 (m, 2H, H2, H4a), 1.79-1.47 (m, 3H, H4b, H3), 1.52 (s, 3H, H14), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 204.8 (Cq, C6), 172.6 (Cq, C10), 171.8 (Cq, C11), 156.2 (CH, C8), 122.2 (CH, C9), 83.76 (CH, C7), 61.8 (CH₂, C12), 59.7 (CH, C5), 51.0 (Cq, C1), 39.9 (CH, C2), 25.0 (CH₂, C4), 24.2 (CH₂, C3), 19.3 (CH₃, C14), 14.0 (CH₃, C13).

α_D +80.8 (c = 1.000, CHCl₃)

(1*S*,6*S*)-ETHYL 1-ALLYL-2-OXO-6-((*R*)-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-2-
YL)CYCLOHEXANECARBOXYLATE



Procedure :

To a solution of allylpalladium(II) chloride dimer (1.0 mg, 1.98×10^{-3} mmol, 0.50% mol) and triphenylphosphine (1.3 mg, 4.75×10^{-3} mmol, 1.20% mol) in THF (1.5 mL) was added allylacetate (64.0 μL , 0.594 mmol, 1.50 eq), and the mixture was cooled to 0°C. A cooled solution (0°C) of sodium (6*S*)-ethyl 2-oxo-6-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate in THF (3.0 mL) (made from (6*S*)-ethyl 2-oxo-6-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300b** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 eq), and sodium hydride (17.0 mg, 0.436 mmol, 1.10 eq) at 0°C), was added dropwise. The solution was slowly warmed up to 25°C over a period of 15h. The mixture was then quenched with 1M HCl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 65/35) to afford the title compound **371** as a colourless oil (95.0 mg, d.r. 94/6, 82%).

M.S. (ESI, m/z)

293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 315.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 293.1389, found : 293.1385.

I.R $\nu(\text{cm}^{-1})$

2939, 1757, 1712, 1448, 1233, 1206, 1088, 820 cm^{-1} .

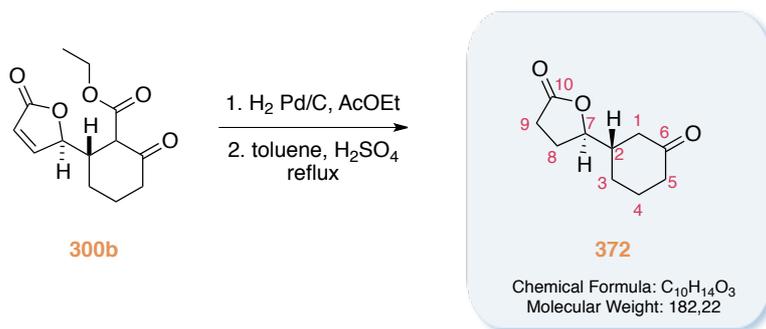
NMR ¹H (CDCl_3 , 300MHz) r.d. 94/6

δ (ppm): 7.71 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, H8), 6.09 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H, H9), 5.65 (m, 1H, H15), 5.42 (m, 1H, H7), 5.18-5.05 (m, 2H, H16), 4.22-4.07 (m, 2H, H12), 3.00 (dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, 1H, H14a), 2.59 (dd, $J = 14.1, 5.8$ Hz, 1H, H14b), 2.52-2.39 (m, 2H, H5), 2.30 (m, 1H, H2), 1.96 (m, 1H, H3a), 1.60-1.39 (m, 3H, H3b, H4), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H13).

NMR ¹³C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm): 204.3 (Cq, C6), 172.5 (Cq, C10), 170.9 (Cq, C11), 132.7 (CH, C8), 122.2 (CH, C9), 120.0 (CH₂, C16), 121.3 (CH, C15), 83.1 (CH, C7), 62.9 (Cq, C1), 61.9 (CH₂, C12), 46.0 (CH₂, C5), 40.3 (CH, C2), 36.3 (CH₂, C14), 24.1 (CH₂, C3), 23.6 (CH₂, C4), 14.0 (CH₃, C13).

ad - 138.7 ($c = 0.867$, CHCl_3)

(R)-5-((S)-3-oxocyclohexyl)dihydrofuran-2(3H)-one**Procedure:**

To a solution of (6*S*)-ethyl 2-oxo-6-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate **300b** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 eq) in ethyl acetate (4.0 mL) was added supported palladium on charcoal (10%, 15.0 mg), and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen (P_{atm}) for 15h. The mixture was filtered on a pad of celite®, and the filtrate was concentrated under vacuo. The resulting oil was engaged into the next step without further purification. A solution of (6*S*)-ethyl 2-oxo-6-((*R*)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)cyclohexanecarboxylate in toluene (1.5 mL) and sulfuric acid (2N, 1.5 mL) was refluxed for 2h. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 40/60) to afford the title compound **372** as a colourless oil (45.0 mg, 63% over 2 steps).

M.S. (ESI, m/z)

181.1 [M-H]⁻, 183.1 [M+H]⁺, 205.1 [M+Na]⁺, 246.1 [M+Na+CH₃CN]⁺.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₀H₁₅O₃: 183.1021, found: 183.1013.

I.R ν(cm⁻¹)

2935, 1772, 1710, 1181 cm⁻¹.

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm): 4.31 (td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H, H7), 2.60-2.46 (m, 3H, H5, H1a), 2.43-1.79 (m, 8H, H9, H8, H1b, H4a, H3a, H2), 1.76-1.42. (m, 2H, H4b, H3b).

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm): 209.7 (Cq, C6), 176.5 (Cq, C10), 83.2 (CH, C7), 43.3 (CH₂, C2), 43.0 (CH₂, C5), 41.2 (CH₂, C1), 28.7 (CH₂, C9), 26.9 (CH₂, C3), 25.5 (CH₂, C8), 24.7 (CH₂, C4).

ad - 30.4 (c = 0.500, CHCl₃)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351.
2. (a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. prod. Rep.* **2013**, *30*, 237. (b) Montaser, R.; Luesch, H. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475.
3. Marcaillou-Le Baut, C. *Biofutur* **2006**, *272*, 35.
4. (a) Hallegraeff, G. M.; Anderson, D. M.; Cembella, A. D.; Enevoldsen, H. O. *Harmful algal blooms- a Global review. In Manual on harmful marine microalgae* **2003**, 25. (b) Sellner, K.; Doucette, G.; Kirkpatrick, G. J. *Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 383.
5. Wang, D.-Z. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 349.
6. Gueret, S. M.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1350.
7. (a) E.F.S.A. Journal **2010**, *8*, 1627. (b) Amzil, Z.; Sibat, M.; Royer, F.; Masson, N.; Abadie, E. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 168.
8. Hess, P.; Abadie, E.; Hervé, F.; Berteaux, T.; Séchet, V.; Aráoz, R.; Molgó, J.; Zakarian, A.; Sibat, M.; Rundberget, T.; Miles, C. O.; Amzil, Z. *Toxicon* **2013**, DOI : 10.1016/j.toxicon.2013.05.00.
9. Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7093.
10. Stewart, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H.; Robinson, W. T.; Hannah, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4889.
11. (a) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1373. (b) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4838.
12. Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C. R.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4243.
13. Munday, R.; Towers, N. R.; Mackenzie, L.; Beuzenberg, V.; Holland, P. T.; Miles, C. O. *Toxicon* **2004**, *44*, 173.
14. Biré, R. Contribution à l'appréciation du risque pour l'Homme lié à la présence de phycotoxines neurologiques dans les coquillages - Mise en place d'un système de management de la qualité en recherche PhD Thesis, University of Paris VII 278 pp. **2004**.
15. Kharrat, R.; Servent, D.; Girard, E.; Ouanounou, G.; Amar, M.; Marrouchi, R.; Benoit, E.; Molgó, J. *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 952.
16. (a) Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Phycologia* **2000**, *39*, 67. (b) Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1817.
17. Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2159.
18. Hu, T.; Burton, I. W.; Cembella, A. D.; Curtis, J. M.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 308.
19. Falk, M.; Burton, I. W.; Hu, T.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8659.
20. Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3674.
21. MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 983.
22. Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 509.
23. Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon, S. L. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1237.
24. Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, *4*, 1.
25. Otero, P.; Alfonso, A.; Rodriguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermudez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. , *Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 232.

26. ¹ Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, *4*, 1.
27. ¹ Otero, P.; Alfonso, A.; Rodriguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermudez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 232.
28. Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.-Z.; Chen, H.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155.
29. Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Chou, T.; Nagatsu, A.; Haino, T.; Yamada, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3491.
30. Chou, T.; Haino, T.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4027.
31. Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495.
32. Selwood, A. I.; Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; van Ginkel, R.; Munday, R.; Rise, F.; McNabb, P. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 6532.
33. (a) Rhodes, L.; Smith, K.; Selwood, A.; McNabb, P.; van Ginkel, R.; Holland, P.; Munday, R. *Harmful Algae* **2010**, *9*, 384. (b) Rhodes, L.; Smith, K.; Selwood, A.; McNabb, P.; Molenaar, S.; Munday, R.; Wilkinson, C.; Hallegraef, G. *New Zeal. J. Mar. Freshw.* **2011**, *45*, 703.
34. Chou, T.; Osamu, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4023.
35. (a) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647. (b) Matsuura, F.; Hao, J.; Reents, R.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3327. (c) Matsuura, F.; Peters, R.; Anada, M.; Harried, S. S.; Hao, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463.
36. Munday, R.; Selwood, A. I.; Rhodes, L. *Toxicon* **2012**, *60*, 995.
37. Torigoe, K.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7876.
38. Hu, T.; deFreitas, A. S. W.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Walter, J. A.; Wright, J. L. *C. J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1010.
39. Lu, C.-K.; Lee, G.-H.; Huang, R.; Chou, H.-N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1713.
40. Marine Biotoxins in Shellfish - Summary on regulated marine biotoxins *The E.F.S.A. Journal*, **2009**, *1306*, p1.
41. Version du 5 juin 2009 disponible sur internet (www.aesan.msp.es/en/CRLMB/web/home.shtml)
42. Vilarino, N.; Louzao, M. C.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *397*, 1673 et les références citées à l'intérieur.
43. Fux, E.; McMillan, D.; Bire, R.; Hess, P. *J. Chromatogr. A* **2007**, *1157*, 273.
44. Gerssen, A.; Mulder, P. P. J.; McElhinney, M. A.; De Boer, J. *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 1421.
45. Kreuzer, M.; O'Sullivan, C.; Guilbault, G. G. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 4198. (b) Chu, F. S.; Hsu, K. H.; Huang, X.; Barrett, R.; Allison, C. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 4043. (c) Yu, F.-Y.; Liu, B.-H.; Wu, T.-S.; Chi, T.-F.; Su, M.-C. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 5334. (d) Baden, D. G.; Melinek, R.; Sechet, V.; Trainer, V. L.; Schlutz, D. R.; Rein, K. S.; Tomas, C. R.; Delgado, J.; Hale, L. *J. AOAC Int.* **1995**, *78*, 499. (e) Oguri, H.; Hirama, M.; Tsumuraya, T.; Fujii, I.; Maruyama, M.; Uehara, Y.; Nagumo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7608.
46. Garthwaithe, I.; Ross, K.M.; Miles, C. O.; Briggs, L. R.; Towers, N. R.; Borrell, T.; Busby, P. *J. AOAC Int.* **2001**, *84*, 1643.
47. Gonzales, J. C.; Leira, F.; Fontal, O. I.; Vieytes, M.R.; Arevalo, F. F.; Vieites, J. M.; Bermudez-Puente, M.; Muniz, S.; Salgado, C.; Yasumoto, T.; Botana, L. M. *Anal. Chim. Acta.* **2002**, *466*, 233.
48. Fonfría, E. S.; Vilarino, N.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Álvarez, M.; Molgó, J.; Araújo, R.; Botana, L. M. *Anal. Chim. Acta.* **2010**, *657*, 75.
49. Munday, R.; Towers, N. R.; Mackenzie, L.; Beuzenberg, V.; Holland, P. T.; Miles, C. O. *Toxicon* **2004**, *44*, 173.
50. Stirling, D. *J. N. Z. J. Mar. Freshwater Res.* **2001**, *35*, 851.
51. (a) Vilarino, N.; Fonfría, E. S.; Molgó, J.; Araújo, R.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 2708. (b) Fonfría, E. S.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Araújo, R.; Otero, P.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Alvarez, M.; Botana, L. M. *Anal. Biochem.* **2010**, *403*, 102.

52. (a) Rodriguez, L. P.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Antelo, A.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 5857. (b) Rodriguez, L. P.; Vilarino, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Louzao, M. C.; Taylor, P.; Talley, T.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 2340. (c) Aráoz, R. M.; Ramos, S.; Pelissier, F.; Guérineau, V.; Benoit, E.; Vilarino, N.; Botana, L. M.; Zakarian, A.; Molgó, J. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 10445.
53. Gill, S.; Murphy, M.; Clausen, J.; Richard, D.; Quilliam, M.; MacKinnon, S.; LaBlanc, P.; Mueller, R.; Pulido, O. *Neurotoxicology*, **2003**, *24*, 593.
54. Aráoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.
55. R. Kharrat, D. Servent, E. Girard, G. Ouanounou, M. Amar, R. Marrouchi, E. Benoit, J. Molgó, J. *Neurochem.* **2008**, *107*, 952.
56. Langley, J. N. *J. Physiol.* **1907**, *36*, 347.
57. Dale, H. H. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1914**, *6*, 147.
58. Chang, C. C.; Lee, C. Y. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1963**, *144*, 241.
59. Halliwell, R. F. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 214 et les références citées.
60. Sakmann, B.; Methfessel, C.; Mishina, M.; Takahashi, T.; Takai, T.; Kurasaki, M.; Fukuda, K.; Numa, S. *Nature* **1985**, *318*, 538.
61. (a) Toyoshima, C.; Unwin, N. *Nature* **1988**, *336*, 247. (b) Kubalek, E.; Ralston, S.; Lindstrom, J.; Unwin, N. *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 9.
62. Unwin, N. *J. Mol. Biol.* **2005**, *346*, 967.
63. Sine, S. M.; Taylor, P. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 6692.
64. Gotti, C.; Clementi, F.; *Progress in Neurobiology* **2004**, *74*, 363.
65. (a) Monod, J.; Wyman, J.; Changeux, J. P. *J. Mol. Biol.* **1965**, *12*, 88-118 (b) Changeux, J. P.; Edelstein, S. J. *Science* **2005**, *308*, 1424.
66. Katz, B.; Thesleff, S. *J. Physiol.* **1957**, *138*, 63.
67. Heidmann, T.; Changeux, J. P. *Biochem. Biophys. Res.* **1980**, *97*, 889.
68. Jackson, M. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, *81*, 3901.
69. Brejc, K.; Van Dijk, W. J.; Klaassen, R. V.; Schuurmans, M.; Van Der Oost, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Nature* **2001**, *411*, 269.
70. Smit, A. B.; Syed, N. I.; Schapp, D.; van Minnen, J.; Klumperman, J.; Kits, K. S.; Lodder, H.; van der Schors, R. C.; van Elk, R.; Sorgedrager, B.; Brejc, K.; Sixma, T. K.; Geraerts, W. P. *Nature* **2001**, *411*, 261.
71. Le Novère, N.; Grutter, T.; Changeux, J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 3210.
72. Dutertre, S.; Lewis, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2327.
73. Celie, P. H.; van Rossum-Fikkert, S. E.; van Dijk, W. J.; Brejc, K.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Neuron* **2004**, *41*, 907.
74. Nirthanan, S.; Gwee, M. C. E. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *94*, 1.
75. Hellyer, S. D.; Selwood, A. I.; Rhodes, L.; Kerr, D. S. *Toxicol.* **2011**, *58*, 693.
76. Jackson, M. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 3901.
77. La Xénope est une grenouille.
78. Aráoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.
79. Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 6076.
80. Les cellules HEK (Human Embryonic Kidney) sont des cellules mutées par l'ADN du type de récepteur souhaité.
81. Hauser, T. A.; Hepler, C. D.; Kombo, D. C.; Grinevich, V. P.; Kiser, M. N.; Hooker, D. N.; Zhang, J.; Mountfort, D.; Selwood, A.; Akireddy, S. R.; Letchworth, S. R.; Yohannes, D. *Neuropharmacology* **2012**, *62*, 2239.
82. Hibbs, R. E.; Sulzenbacher, J. S.; Talley, T. T.; Conrod, S.; Kem, W. R.; Taylor, P.; Marchot, P.; Bourne, Y. *The EMBO Journal* **2009**, *28*, 3040.

83. Aráoz, R.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Molgó, J.; Iorga, B. I. *Rencontres en Toxinologie, édition de la SFET*, **2010**, 109.
84. Mousavi, M.; Hellstrom-Lindahl, E. *Neurochem. Int.* **2009**, *54*, 237.
85. Langmead, C. J.; Watson, J.; Reavill, C. *Pharmacol. Ther.* **2008**, *117*, 232.
86. Wandscheer, C. B.; Vilarino, N.; Espina, B.; Louzao, M. C.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1753.
87. Alonso, E.; Vale, C.; Vieytes, M. R.; Laferla, F. M.; Giménez-Llort, L.; Botana, L. M. *Neurochem. Int.* **2011**, *59*, 1056. (b) Alonso, E.; Otero, P.; Vale, C.; Alfonso, A.; Antelo, A.; Giménez-Llort, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Botana, L. M. *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 279.
88. (a) Crimmins, D.; Trzoss, M.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2005**, 39. (b) Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 399. (c) Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 403. (d) Guéret, S. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5226. (e) Marcoux, D.; Bindschädlér, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758.
89. (a) Trzoss, M.; Brimble, M. A. *Synlett* **2003**, 2042. (b) Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5613.
90. (a) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1629. (b) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519.
91. (a) Guéret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 963. (b) Jousseume, T.; Retaillieu, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1370.
92. Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4896.
93. Guéret, S. M.; Brimble, M. A. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 425.
94. Kuramoto, M.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 39.
95. MacKinnon, S. L.; Cembella, A. D.; Burton, I. W.; Lewis, N.; LeBlanc, P.; Walter, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8724.
96. Johannes, J. W.; Wenglowksy, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997.
97. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
98. Pour une revue sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de produits naturels, voir : Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.
99. Pour une revue sur l'utilisation de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale, voir : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
100. Alder, K.; Stein, G. *Angewandte Chemie* **1937**, *50*, 510.
101. (a) Roush, W. R.; Esserfeld, A. P.; Warmus, J. S.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7309. (c) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380. (d) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151. (e) Qi, J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2795. (f) Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4863. (g) Takeda, K.; Imaoka, I.; Yoshii, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10839.
102. Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 399.
103. Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.
104. Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402.
105. (a) Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5127. (b) Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763.
106. (a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (b) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.
107. Kong, K.; Moussa, Z.; Lee, C.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19844.
108. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
109. Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909.
110. (a) White, J. D.; Wang, G. Q.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4983. (b) White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717.

111. Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1059.
112. Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7091.
113. a) Qin, Y.-C.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466. (b) Gu, Z.; Herrmann, A. T.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Synlett* **2010**, 2010, 1717.
114. Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
115. (a) Shirai, R.; Aoki, K.; Sato, D.; Kim, H. D.; Murakata, M.; Yasukata, T.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690. (b) Shirai, R.; Sato, D.; Aoki, K.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5963.
116. (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774. (b) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6845.
117. (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839. (b) Stivala, C. E.; Gu, Z.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 804.
118. Pour une revue sur les réarrangements sigmatropiques-[2,3] : Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885.
119. Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157. Pour une revue sur le réarrangement de Claisen et ses variantes, voir : Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133.
120. Beaumont, S.; Ilardi, E. A.; Tappin, N. D. C.; Zakarian, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5743.
121. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005. Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.
122. Résultats non publiés par Pelc, M. *Université de l'état de Floride*, **2005**.
123. Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063.
124. Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hiram, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505.
125. (a) Nitta, A.; Ishiwata, A.; Noda, T.; Hiram, M. *Synlett* **1999**, 695. (b) Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hiram, M. *Synlett* **2003**, 891.
126. Toumieux, S.; Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Aràoz, R.; Molgó, J.; Landais, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3726.
127. G. Schultz, A. *Chem. Comm.* **1999**, 1263.
128. (a) Schultz, A. G.; Sundararaman, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4591. (b) Schultz, A. G.; Sundararaman, P.; Macielag, M.; Lavieri, F. P.; Welch, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4575.
129. Pour une revue sur la réaction d'allylation asymétrique de Tsuji-Trost voir : Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
130. Duroure, L.; Jousseume, T.; Aràoz, R.; Barre, E.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Molgó, J.; Guillou, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8112.
131. Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Sherden, N. H.; Marinescu, S. C.; Harned, A. M.; Tani, K.; Seto, M.; Ma, S.; Novák, Z.; Krout, M. R.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Enquist, J. A.; White, D. E.; Levine, S. R.; Petrova, K. V.; Iwashita, A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.
132. Helmchen, G. n.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
133. Chabaud L.; Jousseume, T.; Retailleau, P.; Guillou, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 28, 5471.
134. (a) Trost, B. M.; Fullerton, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292. (b) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2357. (c) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 197.
135. Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.
136. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
137. Fraga, C. A. M.; Teixeira, L. H. P.; S. Menezes, C. M.; Sant'Anna, C. M. R.; Ramos, M. C. K. V.; Aquino Neto, F. R.; Barreiro, E. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2745.
138. (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1967**, *40*, 2380. (b) Grochowski, E.; Hilton, B. D.; Kupper, R. J.; Michejda, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6876. (c) Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235.

139. (a) Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645. (b) Ramesh, N. G.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 255. (c) Lopez, R.; Poupon, J.-C.; Prunet, J.; Férézou, J.-P.; Ricard, L. *Synthesis* **2005**, *2005*, 644.
140. Pour une revue voir : Larock, R. C., *Comprehensive in Organic Transformation*, 2nd ed. : John Wiley & Sons : **1999**, 689.
141. Weiss, R. G.; Snyder, E. I., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1968**, 1358.
142. Fujisawa, T.; Iida, S.; Sato, T. *Chemistry Letters* **1984**, *13*, 1173.
143. Mukaiyama, T.; Shoda, S.-i.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 383.
144. Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4901.
145. Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3129.
146. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553.
147. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
148. Godleski, S. A.; Villhauer, E. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2246.
149. Pour des exemples de substitutions nucléophiles sur des acétates allyliques cycliques catalysées par des acides de Lewis voir : (a) Zaimoku, H.; Hatta, T.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6088. (b) Wuts, P. G. M.; Duda, N. *Synlett* **2007**, *2007*, 2185. (c) Malkov, A. V.; Baxendale, I. R.; Dvorak, D.; Mansfield, D. J.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2737. (d) Grieco, P. A.; Handy, S. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2645. (e) Grieco, P. A.; DuBay, W. J.; Todd, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8707. (f) Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6301. (g) Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2986. (h) Kudo, K.; Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4311. (i) Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2318.
150. Grieco, P. A.; Clark, J. D.; Jagoe, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5488.
151. McQuillin, F. J.; Simpson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4726.
152. Lebold, T. P.; Wood, J. L.; Deitch, J.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Sarpong, R. *Nat. Chem.* **2013**,
153. Arthuis, M.; Beaud, R.; Gandon, V.; Roulland, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10510.
154. (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655. (b) Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 190.
155. (a) Zhang, X.-Q.; Li, Y.-Y.; Zhang, H.; Gao, J.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2049. (b) Reyes, P.; Fernández, J.; Pecchi, G.; Garcia Fierro, J. L. *J. Chem. Technol. Biot.* **1998**, *73*, 1.
156. (a) Kodpinid, M.; Siwapinyoyos, T.; Thebtaranonth, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4862. (b) Castro, J.; Moyano, A.; Peric[†]s, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346.
157. Nagase, H.; Watanabe, A.; Harada, M.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Yoza, K.; Fujii, H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 539.
158. Voyle, M.; Kyler, K. S.; Arseniyadis, S.; Watt, D. S.; Dunlap, N. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 470.
159. (a) Vettel, P. R.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5430. (b) Renoud-Grappin, M.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3902. (c) Yamashita, S.; Iso, K.; Kitajima, K.; Himuro, M.; Hiram, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2408.
160. Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 1164.
161. (a) Cohen, N.; Banner, B. L.; Blount, J. F.; Tsai, M.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3229. (b) Jiang, X.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4893.
162. McKenzie, T. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 629.
163. Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4039.
164. (a) Siegel, S.; Dunkel, M. In *Advances in Catalysis*; Adalbert, F., Ed.; Academic Press: **1957**; *Vol. 9*, p 15. (b) Siegel, S. In *Advances in Catalysis*; D.D. Eley, H. P., Paul, B. W., Eds.; Academic Press: **1966**; *Vol. 16*, p 123.
165. (a) Lipshutz, B. H. In *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH: **2002**, p 167. (b) Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
166. Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417. NHC préparé selon le protocole d'Arduengo : Arduengo III, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.

167. (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291. (b) Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677. (c) Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237. (d) Park, K.; Scott, W. J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6313.
168. (a) Daniewski, A. R.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5599. (b) Loughlin, W. A.; Haynes, R. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 807. (c) Daniewski, A. R.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *66*, 626. (d) Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 944.
169. Mori, S.; Nakamura, E. In *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2002, p 315.
170. Mori, S.; Nakamura, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1534.
171. (a) Bielska, A. A.; Ory, D. S.; Covey, D. F. *Steroids* **2011**, *76*, 986. (b) Nakazaki, K.; Hayashi, K.; Hosoe, S.; Tashiro, T.; Kuse, M.; Takikawa, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9029. (c) Dumas, F.; Thominaux, C.; Miet, C.; d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Nour, M.; Cavé, C.; Morgant, G.; Tran Huu-Dau, M.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9649.
172. Watanabe, H.; Takano, M.; Umino, A.; Ito, T.; Ishikawa, H.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 359.
173. Ripoll, J.-L.; Vallée, Y. *Synthesis* **1993**, *1993*, 659.
174. (a) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662. (b) Hutchins, R. O.; Kacher, M.; Rua, L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 923. (c) Kabalka, G. W.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1834. (d) Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2299. (e) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.
175. (a) Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5337. (b) Chai, Y.; Vicic, D. A.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1039. (c) Movassaghi, M.; Piuzzi, G.; Siegel, D. S.; Piersanti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859. (d) Qi, W.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 357. (e) Yajima, A.; Toda, K.; Okada, K.; Yamane, H.; Yamamoto, M.; Hasegawa, M.; Katsuta, R.; Nukada, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3212.
176. (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492. (b) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4841. (c) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8572.
177. Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838.
178. (a) Petrova, K. V.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 293. (b) Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109. (c) Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Macaev, F. Z.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9178.
179. (a) Toyota, M.; Asano, T.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3929. (b) Giomi, D.; Piacenti, M.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4649. (c) Toyota, M.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4565. (d) Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; Groot, A. d. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10073.
180. (a) Schubert, M.; Metz, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2954. (b) Schwartz, J.; Carr, D. B.; Hansen, R. T.; Dayrit, F. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3053.
181. Kim, S.; Joo, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7627.
182. Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3552.
183. (a) Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8273. (b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5869.
184. (a) Sakaki, S.; Musashi, Y. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1914. (b) Kawabata, T.; Grieco, P. A.; Sham, H. L.; Kim, H.; Jaw, J. Y.; Tu, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3346. (c) Suzuki, M.; Suzuki, T.; Kawagishi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1247.
185. (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938. (b) Kress, M. H.; Kaller, B. F.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8047.
186. (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. (c) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. (d) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4025.
187. Frantz, D. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3288.
188. Rukachaisirikul, V.; Chantaruk, S.; Pongcharoen, W.; Isaka, M.; Lapanun, S. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 980.
189. Barrera, J. B.; Breton, J. L.; Fajardo, M.; Gonzalez, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3475.

190. Xiao, W.-L.; Huang, S.-X.; Zhang, L.; Tian, R.-R.; Wu, L.; LiLi, Pu, J.-X.; Zheng, Y.-T.; Lu, Y.; Li, R.-T.; Zheng, Q.-T.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 650.
191. Pour deux revues sur la chimie des buténolides : (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353, (b) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625.
192. Ugurchieva, T. M.; Veselovsky, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 337.
193. Pour des exemples récents voir : (a) Cui, H.-L.; Huang, J.-R.; Lei, J.; Wang, Z.-F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720. (b) Luo, X.; Zhou, Z.; Yu, F.; Li, X.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 518. (c) Quintard, A.; Lefranc, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540. (d) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572. (e) Zhang, Y.; Yu, C.; Ji, Y.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1303. (f) Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2119. (g) Zhang, W.; Tan, D.; Lee, R.; Tong, G.; Chen, W.; Qi, B.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10069.
194. Pour des exemples voir : (a) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221. (b) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.
195. Pour deux revues voir : (a) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929. (b) Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076. Pour un exemple appliqué à la synthèse totale de la GYM A : (c) Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909.
196. Pour des exemples récents voir : (a) Scettri, A.; De Sio, V.; Villano, R.; Acocella, M. R. *Synlett* **2009**, *2009*, 2629. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narasimhulu, G.; Reddy, N. S.; Reddy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3760.
197. Rosso, G. B.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.
198. (a) Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223. (b) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *43*, 779.
199. Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 953.
200. (a) Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 463. (b) Ohki, H.; Wada, M.; Akiba, K.-y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4719. (c) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9773.
201. La vinylogie est définie comme la transmission des propriétés électroniques à travers un système conjugué.
202. Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.
203. Pour les travaux pionniers de Fukuyama voir : (a) Fukuyama, T.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6299. (b) Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7881. (c) Fukuyama, T.; Goto, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6491. (d) Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303.
204. (a) Kitajima, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 568,570. (b) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17015.
205. Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623, et les références citées.
206. Suga, H.; Kitamura, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *Chem. Comm.* **2004**, 1414.
207. Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.
208. Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
209. Pour une revue sur l'utilisation des PyBox en synthèse asymétrique voir : Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119.
210. Pour une revue sur l'utilisation des Box en synthèse asymétrique voir : Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
211. Nishikori, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1165.
212. Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203.
213. Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816.
214. Yang, H.; Kim, S. *Synlett* **2008**, *2008*, 555.
215. Livieri, A.; Boiocchi, M.; Desimoni, G.; Faita, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11662.
216. Zhang, Q.; Xiao, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5748.
217. Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921.

218. (a) van der Helm, D.; Lawson, M. B.; Enwall, E. L. *Acta Crystallogr.* **1972**, B28, 2307. (b) Muhonen, H.; Hämmäläinen, R. *Finn. Chem.Lett.* **1983**, 120.
219. Pour le premier exemple de la réaction de DA avec un silyloxyfurane voir : Asaoka, M.; Miyake, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 167.
220. Brownbridge, P.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3431.
221. Fiorenza, M.; Reginato, G.; Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 551.
222. (a) Brimble, M. A.; Gibson, J. J.; Baker, R.; Brimble, M. T.; Kee, A. A.; O'Mahony, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4891. (b) Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 179. (c) Aso, M.; Hayakawa, K.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5597. (d) Brimble, M. A.; Stuart, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 881. (e) Brimble, M. A.; Nairn, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 579. (f) Brimble, M. A.; Ireland, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3109. (g) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Florke, U.; Jones, P. G.; Chrapkowski, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 471. (g) Brimble, M. A.; Elliott, R. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7715.
223. Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Reid, D. C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 263.
224. Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4357.
225. (a) Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Reid, D. C. W.; Roberts, T. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5363. (b) Brimble, M. A.; McEwan, J. F.; Turner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1257.
226. Brimble, M. A.; McEwan, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 4069.
227. Towers, M. D. K. N.; Woodgate, P. D.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2003**, part i, 43.
228. Haynes, R. K.; Lam, W. W. L.; Yeung, L.-L.; Williams, I. D.; Ridley, A. C.; Starling, S. M.; Vonwiller, S. C.; Hambley, T. W.; Lelandais, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4552.
229. Trembleau, L.; Patiny, L.; Ghosez, L. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6377.
230. Garzelli, R.; Samaritani, S.; Malanga, C. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4183.
231. Carreño, M. C.; Luzón, C. G.; Ribagorda, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 208.
232. Giroux, M.-A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M.-A.; Sabot, C.; Canesi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 3871.
233. Stubbing, L. A.; Li, F. F.; Furkert, D. P.; Caprio, V. E.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6948.
234. Qin, T.; Johnson, R. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1714.
235. Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1017.
236. Pour une discussion sur l'influence du groupement silylé sur la sélectivité, voir : (a) Otera, J.; Fujita, Y.; Sato, T.; Nozaki, H.; Fukuzumi, S.; Fujita, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5054. (b) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9409.
237. Pour une revue sur des additions asymétriques sur les β -cétosters voir : Schotes, C.; Mezzetti, A. *ACS Catal.* **2012**, 2, 528.
238. (a) Bernardi, A.; Colombo, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8921. (b) Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Sanguinetti, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13009.
239. Shizuka, M.; Snapper, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5049.
240. Baker, R.; Selwood, D. L.; Swain, C. J.; Webster, N. M. H.; Hirshfield, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 471.
241. Jusseau, X.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2289. (*Synfacts* **2013**, 6, 0645 et *Synfacts* **2013**, 7, 0761).
242. Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.
243. Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3899.
244. Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozłowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9134.
245. (a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Garner, A. C.; Sellers, T. G. R. *Pure and Applied Chemistry* **1998**, 70, 1501. (b) D. Bull, S.; G. Davies, S.; W. Epstein, S.; A. Leech, M.; V. A. Ouzman, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2321. (c) D. Bull, S.; G. Davies, S.; W. Epstein, S.; V. A. Ouzman, J. *Chem. Comm.* **1998**, 659.

246. (a) Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8444. (b) Quaranta, L.; Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2001**, *4*, 39. Pour une revue sur le transfert de chiralité voir : (c) Corminboeuf, O.; Quaranta, L.; Renaud, P.; Liu, M.; Jasperse, C. P.; Sibi, M. P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 28-35.
247. Kato, M.; Kamat, V. P.; Yoshikoshi, A. *Synthesis* **1988**, *1988*, 699.
248. J. Christoffers, *J. Org. Chem.* **1998**, 4539.
249. E.L. Eliel, S.H. Wilen and L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York (1994).
250. (a) D. A. Evans ; S. J. Miller ; T. Lectka ; P. von Matt, *J. Am. Chem.Soc.*, **1999**, *121*, 7559. (b) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
251. Le produit de départ a été obtenu par réduction de l'anhydride citraconique, selon le protocole de Johnson, A. W.; Gowada, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734.
252. Arroyo, Y.; de Paz, M.; Rodriguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; Garcia Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5638.
253. (a) Marx, J. N.; Cox, J. H.; Norman, L. R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4489. (b) Liu, H.-J.; Ngooi, T. K.; Browne, E. N. C. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 3143. (c) Liu, H.-J.; Ulibarri, G.; Browne, E. N. C. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1545. (d) Richardson, B. M.; Welker, M. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1299.
254. (a) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5483. (b) Tietze, L. F.; Krimmelbein, I. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541.
255. (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005. (b) Breit, B.; Demel, P., Copper-mediated Diastereoselective Conjugate Addition and Allylic Substitution Reactions. In *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2002; pp 188-223.
256. Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **1997**, *542*, 281-283.
257. Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713.
258. Kato, M.; Kamat, V. P.; Yoshikoshi, A. *Synthesis* **1988**, *1988*, 699.

Résumé : Etudes sur la synthèse du coeur spiroimine de la (-)-gymnodimine A et Réaction d'addition asymétrique de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael cycliques

Les gymnodimines, les spiroïdes, les pinnatoxines et les pteriatoxines constituent une famille de toxines d'origine marine de structures complexes, produites en faibles quantités par des microorganismes marins appelés dinoflagellés. Ces toxines sont connues pour bloquer les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs) sans que leur mode d'action ne soit connu avec précision. D'après les différents tests biologiques réalisés à ce jour, il semblerait que le motif spiroimine, commun à toutes ces molécules, soit essentiel pour l'activité antagoniste. Un accès rapide à ce motif spiroimine ainsi qu'à de plus grandes quantités du produit naturel permettraient une meilleure compréhension du mode d'action de cette famille de toxines.

Le travail réalisé au cours de cette thèse s'est d'une part focalisé sur la synthèse de ce coeur spiroimine de la (-)-gymnodimine A et d'autres part tourné vers le développement d'une nouvelle méthodologie d'addition énantiosélective de silyloxyfuranes sur des accepteurs de Michael cycliques.

Dans un premier temps, la mise en place de la chaîne latérale de la (-)-gymnodimine A en position C7 en α du carbone quaternaire a été explorée par plusieurs approches diastéreocontrôlées. C'est finalement l'utilisation de la réaction de Michael entre un organocuprate et une énone possédant le centre quaternaire en position C22 en présence de TMSCl qui a permis d'introduire un nucléophile avec la diastéréosélectivité désirée. Un précurseur du coeur spiroimine hautement fonctionnalisé a alors été préparé avec une diastéréosélectivité de 83/17.

Dans un second temps, un travail méthodologique nous a également permis de développer pour la première fois une version énantiosélective de la réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue entre un silyloxyfurane et un accepteur de Michael cyclique. C'est l'utilisation d'un complexe de cuivre(II) avec l'*iso*-propyl bis(oxazoline) qui s'est révélée être le système le plus performant pour accéder aux buténolides. En l'occurrence, nous avons testé la méthode avec un éventail de β -cétoesters α,β -insaturés cycliques aboutissant aux adduits de Michael avec une diastéréosélectivité totale et de bonnes énantiosélectivités pouvant aller jusqu'à 96%. Nous avons également proposé un état de transition de type Diels-Alder avec une approche *exo* du silyloxyfurane afin de rationaliser les énantiosélectivités observées.

Mots-clés : *gymnodimine, spiroimine, toxine marine, produit naturel, récepteurs nicotiques, réaction de Mukaiyama-Michael, synthèse asymétrique, catalyse au cuivre, complexe bis(oxazoline), buténolide, silyloxyfurane, β -cétoesters cycliques.*

Abstract : Toward the synthesis of the spiroimine core of (-)-gymnodimine A and enantioselective addition of silyoxyfurans to cyclic Michael acceptors

Gymnodimines, spiroïdes, pinnatoxines and pteriatoxines constitute a family of marine toxins with complex structures. They are produced in small amounts by marine microorganisms called dinoflagellates. These toxins are known to block the nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), but the exact mode of action remains largely unknown. Biological tests have showed that the spiroimine moiety, the common feature of these molecules, is crucial for antagonist activity. A rapid access to this spiroimine core and to larger amount of this natural product could lead to a better understanding of the mode of action of this toxin family.

This Ph.D. work has been focused on the synthesis of the spiroimine core of (-)-gymnodimine A, and on to the development of new methodology in order to add enantioselectively silyoxyfurans to cyclic Michael acceptors.

In the first part, the insertion of the side chain of (-)-gymnodimine A in position C7 next to the quaternary carbon has been explored by several diastereoselective approaches. We found out that the use of the Michael addition of an organocopper reagent in the presence of TMSCl on an enone bearing the quaternary center at C22 position was the only way to reach the expected diastereomer. Thus we obtained a key intermediate with an interesting 83/17 diastereoselectivity for the synthesis of the spiroimine core of (-)-gymnodimine A.

In a second time, a methodological work allowed us to develop the first enantioselective vinylogous Mukaiyama-Michael reaction between a silyloxyfuran and a cyclic Michael acceptor. The expected butenolide could be obtained with excellent diastereoselectivity and good enantioselectivities up to 96% by using *iso*-propyl bis(oxazoline) copper(II) complex. This method proved to be relevant with various cyclic α,β -unsaturated β -ketoesters. Moreover, we proposed a Diels-Alder type transition state with an *exo* approach of the silyloxyfuran in order to rationalise the asymmetric induction.

Keywords : *gymnodimine, spiroimine, marine toxin, natural product, nicotinic receptor, Mukaiyama-Michael reaction, asymmetric synthesis, copper catalysis, bis(oxazoline) complex, butenolide, silyloxyfuran, cyclic β -ketoesters.*