



HAL
open science

Réactions de carboalcénylation d'ène-carbamates et d'énamides : recherche de nouveaux processus radicalaires sans étain

Clément Poittevin

► **To cite this version:**

Clément Poittevin. Réactions de carboalcénylation d'ène-carbamates et d'énamides : recherche de nouveaux processus radicalaires sans étain. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0037 . tel-01429151

HAL Id: tel-01429151

<https://theses.hal.science/tel-01429151>

Submitted on 7 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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Clément Poittevin

Réactions de carbo-alcénylation d'ène-carbamates et d'énamides
Recherche de nouveaux processus radicalaires sans étain

Sous la direction du Prof. Yannick LANDAIS
(co-directeur : Dr. Frédéric ROBERT)

Soutenue le 19 décembre 2014

Membres du jury :

MEDEBIELLE Maurice
OLLIVIER Cyril
FERAY Laurence
PUCHEAULT Mathieu
LANDAIS Yannick
ROBERT Frédéric

Directeur de recherches, CNRS
Chargé de recherches, CNRS
Professeur, Université d'Aix-Marseille
Chargé de recherches, CNRS
Professeur, Université de Bordeaux
Chargé de Recherches, CNRS

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

Réactions de carbo-alcénylation d'ène-carbamates et d'énamides Recherche de nouveaux processus radicalaires sans étain

Résumé : Les réactions multicomposants radicalaires sont d'une grande efficacité synthétique et s'avèrent en phase avec les principes de la chimie dite "verte". Ce manuscrit s'articule autour de trois axes : l'étude de la réaction de carbo-alcénylation radicalaire d'oléfines azotées riches en électrons, la valorisation des structures obtenues en se dirigeant vers la synthèse de molécules cycliques ou polycycliques complexes, et pour finir la mise au point de nouveaux médiateurs radicalaires sans étain.

Dans un premiers temps, sur la base de travaux antérieurs de notre laboratoire, la réaction de carbo-alcénylation radicalaire a été étendue avec succès à l'utilisation d'énamides et d'ène-carbamates. Cette étude a permis de montrer la forte réactivité de ces oléfines vis-à-vis de radicaux électrophiles ainsi que l'importante force motrice que constitue la formation du radical amidoyl intermédiaire. Parmi tous les énamides et ène-carbamates testés, seules les structures cycliques ont permis d'obtenir une excellente diastéréosélectivité en faveur des produits *trans*.

Dans un second temps, une valorisation des structures obtenues lors de la réaction de carbo-alcénylation a été réalisée par la mise au point de processus de cyclisations radicalaires et ioniques. Des cyclisations par activation *via* des énamines ont permis d'obtenir diastéréosélectivement des squelettes aza-décalones, présents notamment dans les alcaloïdes de la famille des lycopodiums. Un processus de double cyclisations de type 5-*exo-trig*/6-*exo-trig*, totalement diastéréosélectif, a également été établi donnant accès à des composés tri- et tétracycliques diversement substitués présents dans d'autres types d'alcaloïdes.

Enfin, le développement de nouveaux médiateurs radicalaires silylés non réducteurs, comme substitués aux diétains, a été réalisé. L'intérêt s'est porté sur divers disilanes, thiosilanes, borosilanes et borothiosilanes, précurseurs de radicaux silylés permettant de promouvoir la propagation de chaînes radicalaires. Ces médiateurs ont été testés dans des réactions de vinylation directes de bromures d'alkyle ou dans des processus de carbo-alcénylation à trois composants. Dans le cas des thiosilanes et borosilanes des résultats encourageants et prometteurs ont été obtenus.

Mots clés : Réactions multicomposants radicalaires, carbo-alcénylation, énamides, ène-carbamates, hétérocycles, chimie radicalaire sans étain, radicaux silylés, bore.

Abstract : Multicomponent radical reactions have high synthetic efficiency and are in line with "green" chemistry concepts. This manuscript focuses on three topics: the study of the radical carbo-alkenylation reactions on electrons-rich olefins, the further elaboration of the structures directed towards the synthesis of complex cyclic or polycyclic molecules, and finally the development of new tin-free radical mediators.

In the first part, based on previous work from our laboratory, the radical carbo-alkenylation reaction was successfully extended to enamides and ene-carbamates. This study demonstrated the high reactivity of these olefins towards electrophilic radical species and also the major driving force which constitutes the formation of the intermediate amidoyl radical. Amongst all enamides and ene-carbamates tested, only the cyclic compounds led to a good diastereocontrol in the favor of *trans* products.

In a second part, the structures obtained in the carbo-alkenylation reaction were further elaborated through the development of radical and ionic cyclization processes. Activation *via* enamines allowed the diastereoselective formation of aza-decalin backbones, presents in the lycopodium alkaloid family. A totally diastereoselective double 5-*exo-trig*/6-*exo-trig* cyclization process was also achieved, generating various substituted tri- and tetracyclic compounds present in other classes of alkaloids.

Finally, the development of new non-reductive free-radical silylated mediators as ditin surrogates was achieved. The research focused on various disilanes, thiosilanes, borosilanes and borothiosilanes, precursors of silyl radicals sustaining the radical chain. These mediators were tested in direct vinylation reactions of alkyl bromides or in three components carbo-alkenylation processes. For thiosilanes and borosilanes encouraging and promising results were obtained.

Keywords : Multicomponent radical reactions, carbo-alkenylation, enamides, ene-carbamates, tin-free radical chemistry, silyl radicals, boron.

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord mon directeur de thèse, le professeur Yannick Landais pour m'avoir fait confiance pour l'accomplissement de ces travaux de recherche, pour sa disponibilité et son aiguillage tout au long de ces trois ans.

Je remercie également mon co-directeur de thèse, le docteur Frédéric Robert pour ces très bons conseils me permettant de me sortir de certaines impasses et également pour ces calculs très précieux expliquant certaines observations.

Je remercie naturellement le docteur Cyril Ollivier et le docteur Maurice Médebielle pour avoir acceptés de juger ce travail en étant rapporteur de ce manuscrit ainsi que le professeur Laurence Feray, membre actif de mon jury de thèse.

Je remercie le docteur Mathieu Pucheault pour avoir présidé mon jury de thèse et pour sa lecture assidue de mon manuscrit.

Je remercie également le docteur Valérie Desvergues pour son aide lors de la rédaction de ce manuscrit et pour sa bonne gestion du laboratoire pendant ma thèse.

Je remercie le professeur Jean-François Poisson, directeur de mes stages de master 1 et 2, pour m'avoir passé l'amour de la recherche, sans lui ce manuscrit n'aurait pas été écrit...

Je remercie Jean-Michel Lasnier et Noël Pinaud pour leurs aides vis-à-vis de la RMN, docteur Brice Kauffmann et Aline Lacoudre pour la détermination de structures par diffraction des rayons X ainsi que Claire Mouche et Patricia Castel pour la spectrométrie de masse.

Je remercie le docteur Virginie Liautard et plus particulièrement le docteur Redouane Beniazza pour leurs aides et leurs conseils dans le laboratoire.

Je remercie également les techniciens Murielle Berlande, Clotilde Davies et Jonathan Lusseau pour leur disponibilité et leur bonne gestion du matériel et des produits...

Jonathan Lusseau est devenu également un ami et je le remercie spécialement pour sa bonne humeur au laboratoire mais également pour nos péripéties à l'extérieur.

Je remercie particulièrement le Docteur Benjamin Ovadia, le docteur Jessica Labarre-Lainé, le docteur Amalia Rapakousiou et le docteur Christophe Deraedt pour leur amitié, nous avons commencé ensemble cette aventure, nous nous sommes soutenu dans les moments difficiles, sans vous tout cela n'aurait pas été possible...

Mention spéciale pour Benjamin Ovadia, un ami cher à mes yeux, qui fut un compagnon de paillasse indispensable...

Je remercie également Stéphanie Antunes dont son amitié et son soutien m'ont permis de surmonter cette épreuve...

Je remercie Anthony Martin, Jérôme Alsarraf, Marc-alexandre Jean, Alexandre Guthertz, Simon Grélaud, Thomas Cornilleau, Shireen Mohammed, Haitham Hassan et principalement Paul Ducos pour leurs bonnes humeurs et les grands moments de déconnade...

Pour finir, je remercie ma famille à qui je dédie ce manuscrit...

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALAIRE	9
1. Généralités	9
1.1. Introduction	9
1.2. Structure et stabilité des radicaux	10
1.3. Réactivité des radicaux	11
2. Réactions multicomposants radicalaires	13
2.1. Additions radicalaires sur des oléfines	14
2.1.1. Réactions de carboallylation	14
2.1.2. Arylations radicalaires	16
2.1.3. Dérivés sulfonylés permettant de piéger le radical terminal	19
2.1.3.1. Carboazidations	20
2.1.3.2. Carboallylations	21
2.1.3.3. Carboalcénylations et carboalcynylations	22
2.1.3.4. Carboximations	24
2.1.4. Carbophosphorylation	27
2.1.5. Carbonylation radicalaire	28
2.2. Additions radicalaires sur des imines	31
2.2.1. Réaction de Strecker radicalaire	31
2.2.2. Réaction de Mannich radicalaire	32
2.3. Réactions multicomposants radicalaires ioniques	33
2.3.1. Réactions multicomposants radicalaires par catalyse photorédox	33
2.3.2. Réactions multicomposants radicalaires cationiques	36
2.3.3. Réactions multicomposants radicalaires anioniques	39
2.4. Bilan	41
CHAPITRE 2 : ENAMINES, ENAMIDES ET ENE-CARBAMATES EN CHIMIE RADICALAIRE	45
1. Etat de l'art	45
1.1. Généralités	45
1.2. Enamines en conditions radicalaires	46
1.2.1. Additions radicalaires intermoléculaires utilisant des énamines	46
1.2.1.1. Réaction par transfert mono-électronique	46
1.2.1.2. Transfert d'un hydrogène sur le radical généré lors de l'addition.	51
1.2.2. Additions radicalaires intramoléculaires utilisant des énamines	56
1.2.2.1. Cyclisation radicalaire en β de l'azote d'une énamine.	57
1.2.2.2. Cyclisation radicalaire en α de l'azote d'une énamine.	59
1.2.3. Bilan sur la réactivité des énamines en conditions radicalaires	65
1.3. Enamides et ène-carbamates en conditions radicalaires	65
1.3.1. Additions radicalaires intermoléculaires utilisant des enamides et ène-carbamates	65
1.3.1.1. Transfert d'un atome sur le radical généré lors de l'addition.	65
1.3.1.2. Réaction par transfert mono-électronique	70
1.3.2. Additions radicalaires intramoléculaires utilisant des enamides et ène-carbamates	73
1.3.3. Bilan sur la réactivité des enamides et ène-carbamates en conditions radicalaires	79
2. Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides et d'ène-carbamates	79
2.1. Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates acycliques	81
2.2. Carbo-alcénylation radicalaire de vinyles oxazolidinones et pyrrolidinones	85

2.3.	Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides cycliques	91
2.4.	Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates cycliques	95
2.5.	Diastéréosélectivité de la réaction avec les énamides et ène-carbamates cycliques	96
2.6.	Cyclisation au sein du processus de carbo-alcénylation radicalaire	98
2.7.	Bilan	100

CHAPITRE 3 : POST-FONCTIONNALISATION : VERS DES MOLECULES CYCLIQUES OU POLYCYCLIQUES COMPLEXES **105**

1.	Introduction	105
2.	Cyclisations intramoléculaires de type anionique	105
2.1.	Cyclisations anioniques par activation HOMO de type énamine	105
2.2.	Doubles cyclisations anioniques <i>via</i> un intermédiaire de type « Grignard »	108
3.	Cyclisations intramoléculaires de type radicalaire	118
4.	Cyclisations radicalaires et anioniques d'acylsilanes	120
5.	Bilan	124

CHAPITRE 4 : ALTERNATIVES A L'UTILISATION DE L'ETAIN DANS LES PROCESSUS RADICALAIRES **127**

1.	Introduction	127
2.	Etat de l'art	128
2.1.	Formation de radicaux silyles à partir d'hydrures, substitution des hydrures d'étain	128
2.1.1.	Utilisation de silanes	128
2.1.2.	Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison C-H	130
2.1.3.	Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison S-H	131
2.2.	Autres méthodes de formation de radicaux silyles et chaînes radicalaires non réductrices	133
2.2.1.	Synthèse de radicaux silyles à partir de disilanes	133
2.2.2.	Synthèse de radicaux silyles à partir de carbosilanes	135
2.2.3.	Synthèse de radicaux silyles à partir du clivage de liaisons silicium-hétéroatome	138
2.3.	Bilan	140
3.	Les disilanes dans les processus radicalaires	140
3.1.	Les disilanes en conditions photochimiques	140
3.2.	Les disilanes en conditions thermiques	144
4.	Les thiosilanes en chimie radicalaire	146
5.	Les allylthiosilanes en chimie radicalaire	150
6.	Les borothiosilanes et borosilanes en chimie radicalaire	156
7.	Bilan et perspectives	161

CONCLUSION GENERALE **165**

PARTIE EXPERIMENTALE **169**

Experimental part for chapter 2	171
Experimental part for chapter 3	196
Experimental part for chapter 4	227

Chapitre 1

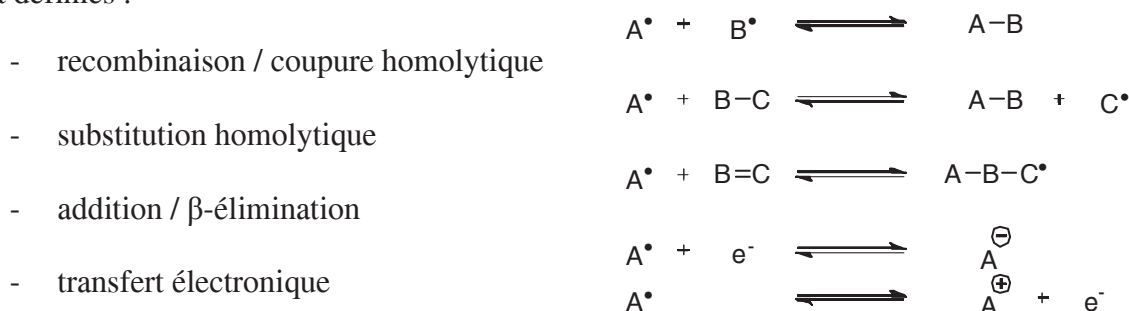
Introduction à la chimie radicalaire

Chapitre 1 : Introduction à la chimie radicalaire

1. Généralités

1.1. Introduction

En 1900, Moses Gomberg confirma l'existence d'un radical carboné stable, trivalent, le radical triphénylméthyle ($\text{Ph}_3\text{C}^\bullet$).¹ Cette découverte, marquant la naissance de la chimie des radicaux libres, antérieure à la théorie quantique, fut accueillie avec un certain scepticisme par la communauté scientifique. Il a fallu attendre une trentaine d'années avant que Paneth et Hofeditz expérimentent la thermolyse en phase gazeuse de composés organométalliques, montrant ainsi l'existence de radicaux alkyles à courte durée de vie.² En 1937, Hey et Waters publièrent une revue attribuant des mécanismes radicalaires à un grand nombre de réactions connues.³ A la fin des années 40, les étapes élémentaires des réactions radicalaires furent pour la plupart définies :



Les débuts balbutiants de la chimie radicalaire ainsi que la méconnaissance de la réactivité des radicaux, lui conféraient une réputation de chimie incontrôlable. Les applications se limitaient alors à la chimie des polymères. Au fur et à mesure des découvertes sur l'incroyable chimio-régio- et/ou stéréosélectivité des réactions radicalaires, cette chimie sut séduire les chimistes de synthèse.⁴ En effet, la compatibilité des radicaux avec de nombreux groupes fonctionnels ainsi que la possibilité d'effectuer ces transformations dans des conditions douces, ont fait des réactions radicalaires un outil complémentaire aux réactions ioniques. De nos jours, ce domaine est un outil indispensable aux chimistes organiciens qui l'utilisent couramment pour la synthèse de produits naturels biologiquement actifs très complexes.⁵

¹ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 815-815.

² Forbes, M. D. E. *Carbon-Centered Free Radicals and Radical Cations*, Vol. 3, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.

³ Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208.

⁴ (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 489-513. (b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417-439. (c) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8603-8655. (d) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1593-1636. (e) Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887-3900.

⁵ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 557-576.

Afin d'améliorer la compréhension de la suite du manuscrit, il est nécessaire d'exposer quelques concepts fondamentaux de la chimie radicalaire.

1.2. Structure et stabilité des radicaux

Un radical centré sur le carbone (R_3C^\bullet) peut adopter plusieurs types de géométries, allant de la géométrie plane à la géométrie pyramidale rigide. En effet, une inversion s'effectue par hybridation de l'atome de carbone portant l'électron célibataire. Le passage d'une structure à l'autre peut se produire plus ou moins rapidement. Dans le cas d'une faible barrière d'inversion, comme dans le cas du radical méthyle, la géométrie apparaît comme plane.

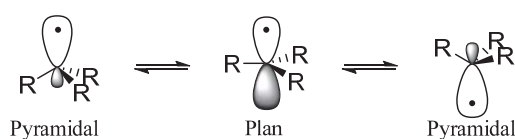


Schéma 1 : Structure d'un radical carboné

Cette géométrie est donc intimement liée à la nature des substituants autour du radical.⁶ Par exemple, le caractère pyramidal augmente de manière croissante selon l'ordre des substituants suivants : éthyle < *i*-propyle < *t*-butyle. Une hyperconjugaison entre la SOMO et l'orbitale σ de la liaison C-H du groupement alkyle peut expliquer ce phénomène. La géométrie du radical est également influencée par la présence de substituants π donateurs. Une réduction des répulsions entre l'orbitale p simplement occupée du radical et les orbitales pleines des atomes de fluor et d'oxygène confère une structure pyramidale au radical. Cet effet est renforcé par une interaction stabilisante entre l'orbitale p sur le carbone et l'orbitale σ^* des liaisons C-F et C-O. Par conséquent, le radical trifluorométhyle est fortement pyramidalisé.

La stabilité des radicaux peut dépendre de facteurs thermodynamiques et cinétiques. Les éléments influençant la stabilité thermodynamique d'un radical sont principalement les phénomènes d'hyperconjugaison et de délocalisation par mésomérie (Schéma 2).

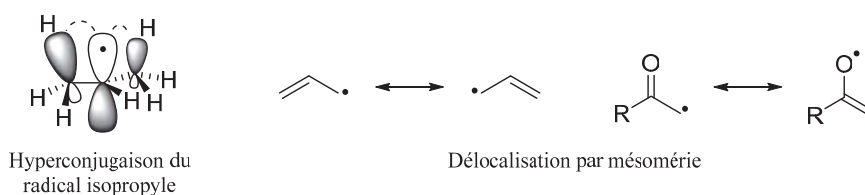


Schéma 2 : Stabilité des radicaux

L'hybridation a également une influence sur cette stabilité. Plus le caractère s de la SOMO est marqué, plus le radical est déstabilisé. Par exemple, le radical phényle possédant son électron célibataire dans une orbital sp , sera moins stable qu'un radical alkyle dont l'électron se situe dans une orbitale p .

⁶ Sundberg, R.; Carey, F. *Advanced Organic Chemistry*, Part A, Eds.; Springer, 2007, 965-1070.

La stabilité thermodynamique d'un radical R^\bullet peut être quantifiée par la mesure de l'énergie de dissociation de la liaison R-H (*Bond Dissociation Energy*, BDE). En effet, un radical se formera plus aisément si la rupture de la liaison dont il est issu possède une BDE faible.²

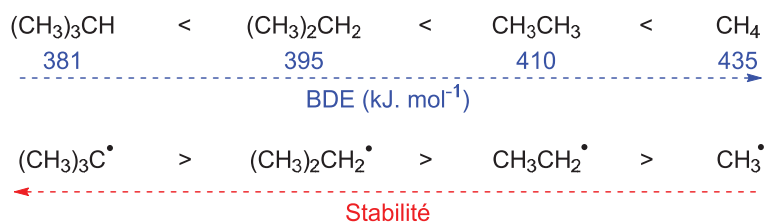


Schéma 3 : Relation entre la BDE et la stabilité des radicaux

La stabilité cinétique doit également être prise en compte. Cette stabilité provient exclusivement de l'encombrement stérique. La durée de vie habituellement très courte d'un radical peut être fortement augmentée par cet effet. Par exemple, le radical triphénylméthyle est observable principalement grâce à l'encombrement autour du carbone trivalent et pas tant à cause du phénomène de conjugaison. En effet, le radical n'est pas coplanaire avec tous les noyaux aromatiques qui sont dans un aménagement de type hélice.

1.3. Réactivité des radicaux

Les facteurs régissant la réactivité des radicaux peuvent être organisés en deux groupes distincts :

- Les facteurs thermodynamiques permettant d'établir un bilan énergétique des étapes radicalaires.
- Les facteurs structuraux exposés dans le paragraphe précédent et auxquelles peuvent s'ajouter les effets polaires, facteur indispensable à la bonne compréhension des réactions radicalaires.

Du point de vue thermodynamique, un bilan énergétique va permettre d'établir si la réaction est possible. Par exemple, l'addition d'un radical carboné sur une oléfine est favorable énergétiquement parlant. En effet, le gain d'énergie correspondant à la formation d'une liaison σ avec rupture concomitante d'une liaison π est d'environ 30 kcal/mol.

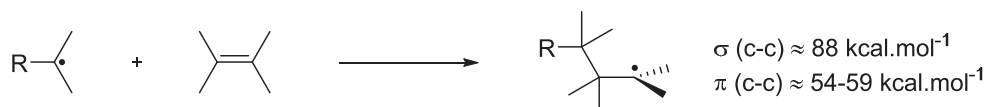


Schéma 4 : Bilan énergétique de l'addition d'un radical carboné sur une oléfine

Ces écarts d'énergie importants indiquent que les réactions radicalaires sont, dans la plupart des cas, considérées comme des processus fortement exothermiques. D'après le postulat de Hammond, la structure de l'état de transition se situe proche de celle de l'état initial. Cela permet donc d'utiliser la théorie des orbitales frontières sans risque d'erreur d'approximation. Les travaux de Giese ont permis d'établir une corrélation entre les effets polaires des radicaux et la

vitesse d'addition d'un radical carboné sur une oléfine. Cette vitesse dépend de l'écart d'énergie existant entre la SOMO du radical et les HOMO ou LUMO de l'oléfine.⁷

Deux cas idéaux sont possibles :

- Un radical possédant des substituants donneurs verra sa SOMO augmenter en énergie. Alors qu'une oléfine pauvre en électrons, possédant des substituants attracteurs verra un abaissement du niveau d'énergie de sa LUMO. Une meilleure interaction SOMO-LUMO sera donc possible, ce qui augmentera la vitesse d'addition du radical sur l'oléfine. Le radical ici mis en cause pourra être qualifié de radical nucléophile.
- A l'inverse, un radical possédant des substituants attracteurs verra sa SOMO diminuer en énergie. Alors qu'une oléfine riche en électrons, possédant des substituants donneurs verra une augmentation du niveau d'énergie de sa HOMO. Dans ce cas, l'interaction SOMO-HOMO sera la plus efficace, ce qui augmentera également la vitesse d'addition. Le radical pourra cette fois être qualifié de radical électrophile.

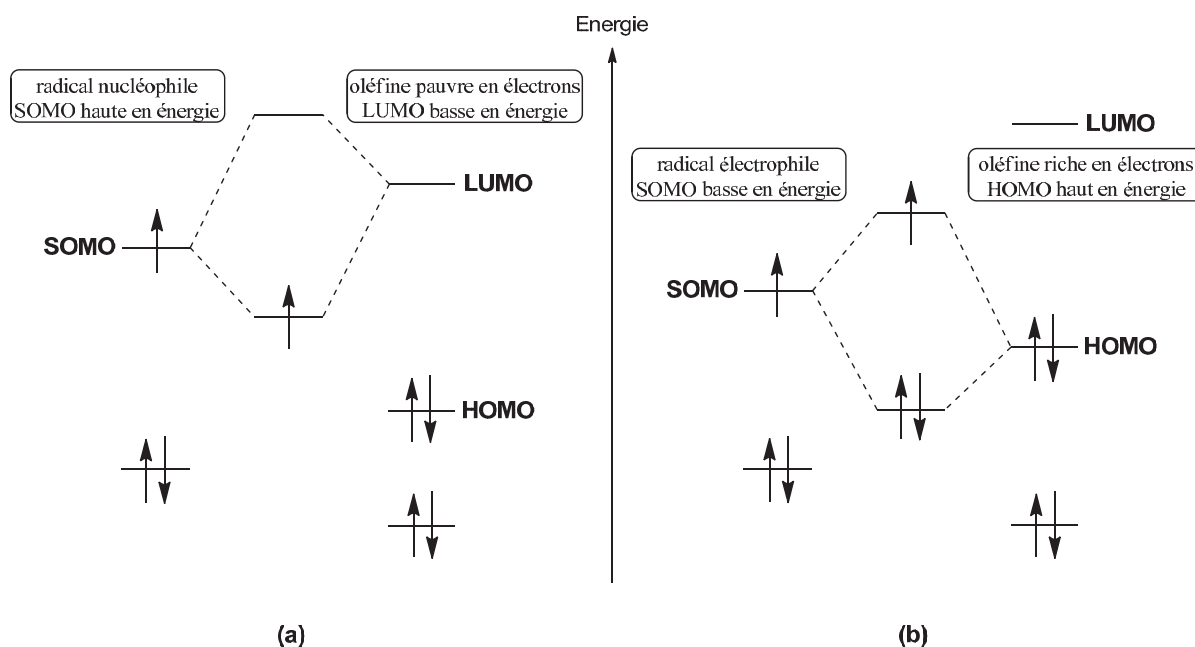


Figure 1 : Diagramme orbitalaire d'une réaction entre (a) radical nucléophile / oléfine pauvre en électrons ou (b) radical électrophile / oléfine riche en électrons

Par conséquent pour qu'une réaction radicalaire soit la plus rapide possible il est nécessaire que les écarts d'énergies entre SOMO et LUMO ou SOMO et HOMO soit les plus faibles possibles.

Dans le cas des réactions endothermiques, la géométrie de l'état de transition ressemble à celle des produits. La théorie des orbitales frontières n'est donc plus valable. La réactivité dépendra principalement de la stabilité de l'espèce formée.

Pour comprendre la réactivité dans la chimie radicalaire, il est donc notamment nécessaire de connaître et classer le caractère polaire des radicaux ou substrats utilisés.⁸

⁷ (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 753-233; (b) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Fleming, I. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1991**, 182-186.

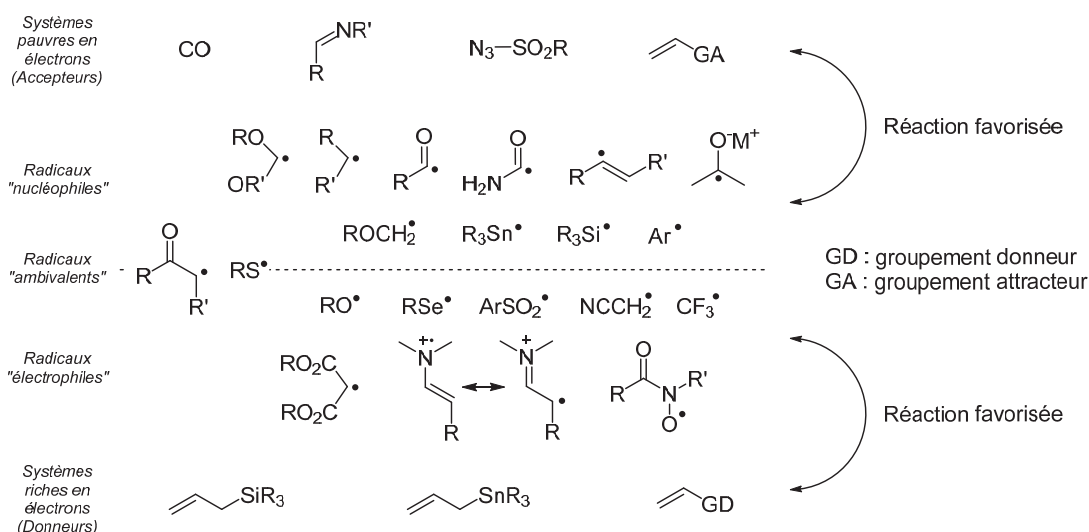


Schéma 5 : Polarités de différents radicaux et systèmes

Il est important de noter que toutes les combinaisons sont possibles entre radicaux nucléophiles ou électrophiles et espèces riches ou pauvres en électrons. Tout dépend des espèces mises en présence du radical. Un radical électrophile pourra s'additionner sur une oléfine pauvre en électrons, s'il n'a pas d'autre choix, mais cette réaction procèdera avec une faible constante de vitesse. C'est alors au chimiste de jongler avec la nature et la concentration des espèces et donc avec la cinétique de chaque étape afin d'obtenir la chimiosélectivité désirée.

2. Réactions multicomposants radicalaires

Le concept de « réaction multicomposants » est né au milieu du 19^{ème} siècle, lorsque Strecker fit la première synthèse d' α -aminonitriles par condensation d'aldéhydes avec l'ammoniac et le cyanure d'hydrogène.⁹



Schéma 6 : Réaction de Strecker

De nombreuses réactions suivirent comme celles développées par Biginelli (1891), Mannich (1912), Passerini (1921) et Ugi (1959).¹⁰ Ces réactions sont définies comme des processus faisant intervenir au moins trois réactifs en « un seul pot » et dont le produit contiendra quasiment la totalité des atomes des réactifs. L'économie d'atomes de ce processus, sa simplicité ainsi que sa grande convergence lui confèrent une grande efficacité avec une minimisation des

⁸ De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721-2724.

⁹ (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27-45; (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1854**, *91*, 349-351.

¹⁰ (a) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2962-2967; (b) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1317-1319; (c) Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667; (d) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; (e) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

déchets. Les réactions multicomposants s'intègrent donc parfaitement au concept de « chimie verte ».¹¹ L'industrie pharmaceutique a été séduite par la force de ces réactions, capables de former plusieurs liaisons en une seule étape permettant ainsi un accès rapide et aisé à des structures complexes. La synthèse de la piperazine-2-carboxamide (partie centrale du Crixivan®, inhibiteur de la protéase du HIV) par la réaction de Ugi ou encore la synthèse de la nifedipine (Adalat®, antagoniste actif du calcium) par la réaction de Hantsch illustrent bien l'intérêt porté à ces réactions.¹² Une grande bibliothèque de produits naturels et/ou biologiquement actifs a ainsi pu être obtenue par ce biais.¹³

La suite de ce chapitre se concentrera sur les réactions multicomposants faisant intervenir des processus radicalaires, sans toutefois être exhaustive. Il est nécessaire de prendre conscience des défis liés à la mise en place de ce type de réaction. En effet, la réactivité des produits de départ ne suffit pas à garantir le succès de la réaction, il est également essentiel de prendre en compte la réactivité des intermédiaires générés au cours de cette réaction. L'efficacité du processus peut être prédite à partir de facteurs thermodynamiques et cinétiques ainsi qu'en considérant la polarité des espèces mises en jeu.

2.1. Additions radicalaires sur des oléfines

2.1.1. Réactions de carboallylation

Les carboallylations radicalaires furent l'un des premiers processus multicomposants à être développés en 1988 par Mizuno et Otsuji.¹⁴ Par analogie avec les processus ioniques, cette réaction pourrait correspondre à l'addition-1,4 d'un nucléophile sur une énone, suivie du piégeage de l'énolate par un électrophile.¹⁵ Ce processus, d'un très grand intérêt synthétique, permet l'introduction de deux résidus carbonés sur une oléfine, créant ainsi deux liaisons C-C. Dans cette transformation, le radical nucléophile **1i**, généré par l'action du radical stannylé ($\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$), vient s'ajouter sur une oléfine pauvre en électrons **2**. Le nouveau radical électrophile **2i** résultant va réagir avec l'allyle stannane (**3**, riche en électrons) par addition suivie d'une β -élimination formant de nouveau le radical stannylé, propageant ainsi la chaîne radicalaire.

¹¹ Cioc, R.; Ruijter, E.; Orru, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975.

¹² Zhu, J., Biénaymé, H., in *Multicomponent Reactions*, Zhu, J., Biénaymé, H., (eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. XIII.

¹³ Touré, B.; Hall, D. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.

¹⁴ Mizuno, K.; Ikeda, M.; Toda, S.; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290.

¹⁵ Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847-876.

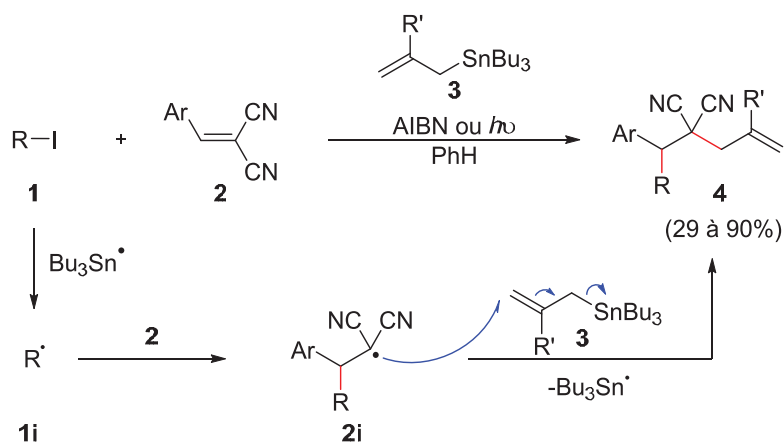


Schéma 7 : Réaction de carboallylation de Mitzuno et Otsuji

Quelques années plus tard, la réaction fut étendue à l'addition d'allylplombates ainsi qu'à l'utilisation d'oléfines comportant des groupements moins attracteurs tels que les cétones α,β -insaturées ou les dérivés du fumarates.¹⁶ Quasiment au même moment, des versions diastéréoselectives ont vu le jour par l'utilisation d'auxiliaires chiraux greffés directement sur l'oléfine. On peut citer notamment les travaux de Curran¹⁷ utilisant l'auxiliaire chiral d'Oppolzer¹⁸, de Porter¹⁹ mettant en œuvre des oxazolidinones chirales ou encore ceux de Sibi²⁰ qui emploient les oxazolidinones d'Evans. A la suite de ces nombreuses avancées, une version énantioselective a rapidement vu le jour. En effet dès 1995, Porter²¹ utilisa l'oxazolidinone en présence d'acides de Lewis et de ligands chiraux. Ces travaux furent ensuite repris de nombreuses fois et développés notamment par Sibi.²²

L'exemple récent de la synthèse du squelette tétracyclique **8** de la famille des diterpenoïdes daphnanes illustre bien l'intérêt de cette réaction et démontre sa compatibilité avec des systèmes très fonctionnalisés (Schéma 8).²³

¹⁶ (a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Tsusaka, M.; Gautam, R. K.; Tazawa, K.; Bakouetila, M.; Yoneda, T.; Ueno, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4037-4040. (b) Keck, G. E.; Kordik, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6875-6876. (c) Sibi, M. P.; Hasegawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3347-3349.

¹⁷ Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J. C.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738-6740.

¹⁸ Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004.

¹⁹ (a) Porter, N. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7788-7790. (b) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664-7676.

²⁰ Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090-6091.

²¹ Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029-11030.

²² (a) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163-171; (b) Sibi, M. P.; Chen, J. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472-9473; (c) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Subramaniam, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10575-10580.

²³ Murai, K.; Katoh, S.-I.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2364-2368.

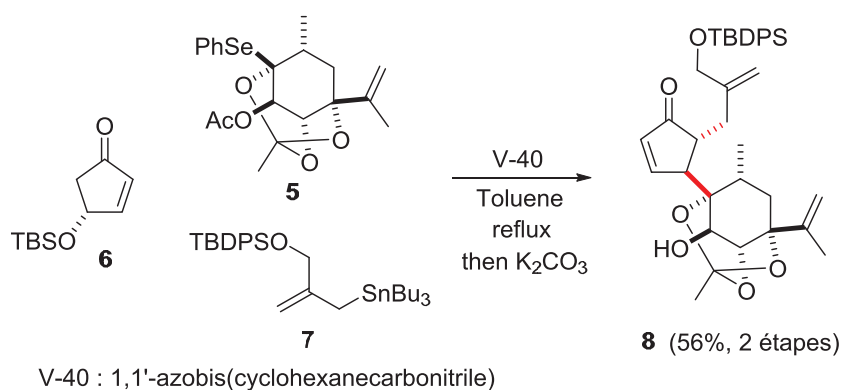


Schéma 8 : synthèse de daphnanes diterpenoïdes par carboallylation

L'addition du substituant sélénylé **5** sur l'oléfine **6**, se fait à l'opposé du groupement OTBS. Le nouveau radical formé réagit sur l'allylstannane, libérant comme dans l'exemple précédent, le radical stannylé permettant d'entretenir la chaîne radicalaire. Le traitement par K_2CO_3 permet tout simplement une élimination du TBSOH ainsi qu'une déacétylation. Le produit **8** a donc été obtenu rapidement et efficacement.

Il est également important de noter qu'en 2006 des variantes moins toxiques de cette réaction sont apparues faisant appel à des dérivés borés et sulfonyles. Ces transformations seront développées dans la partie 2.1.3.

2.1.2. Arylations radicalaires

Walters, Zollinger et Cohen furent des pionniers dans la découverte des radicaux aryles générés à partir des sels d'aryl diazonium.²⁴ Les détails sur leur formation ont été décrits dans une revue de Galli.²⁵ D'après les connaissances acquises par l'arylation de Meerwein, Heinrich *et al.* mirent au point la carbodiazénylation.²⁶ Le principe est de faire réagir le radical aryle issu du sel de diazonium sur une oléfine. Le nouveau radical ainsi formé pourra être piégé par un deuxième équivalent de sel de diazonium. Le caractère peu nucléophile du radical aryle a permis de réaliser cette transformation en présence d'oléfines faiblement appauvries ou non activées. En effet, les constantes de vitesse d'addition du radical aryle sur une oléfine pauvre en électrons et non activée sont respectivement de 10^8 et 10^7 $M^{-1}s^{-1}$.

²⁴ (a) Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 335-341. (b) Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7753-7760.

²⁵ Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765-792.

²⁶ (a) Heinrich, M. R.; Blenk, O.; Wölfer, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3323-3325. (b) Heinrich, M. R.; Blank, O.; Wetzel, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 476-484.

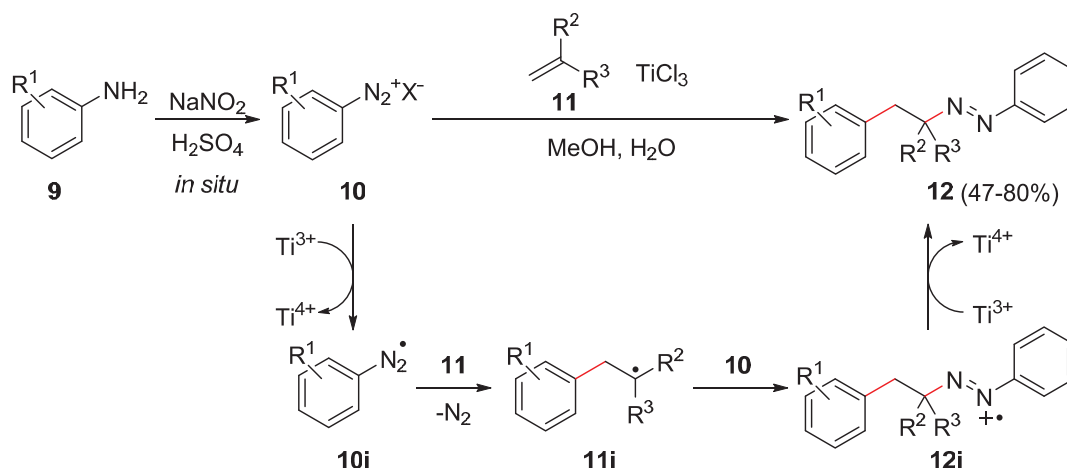


Schéma 9 : Carbodiazénylation de Heinrich

L'aryle diazonium **10** généré *in situ* à partir de l'arylamine **9** subit une réduction en présence de titane (III) pour donner le radical diazényle **10i**. Ce dernier agit comme une source de radical aryle après perte de diazote et s'additionne sur l'oléfine **11**. Le radical **11i** ainsi formé est piégé par un autre ion diazonium donnant l'espèce **12i**. Cette dernière subit une nouvelle réduction toujours en présence de titane (III) pour fournir le composé azo **12**.

A partir de ces résultats, la même équipe a mis au point une réaction d'alkylcarbodiazénylation.²⁷ Cette fois un iodure d'alkyle est présent dans le milieu et subit une abstraction d'iode en présence du radical aryle. Le radical alkyle ainsi généré peut s'additionner sur l'oléfine.

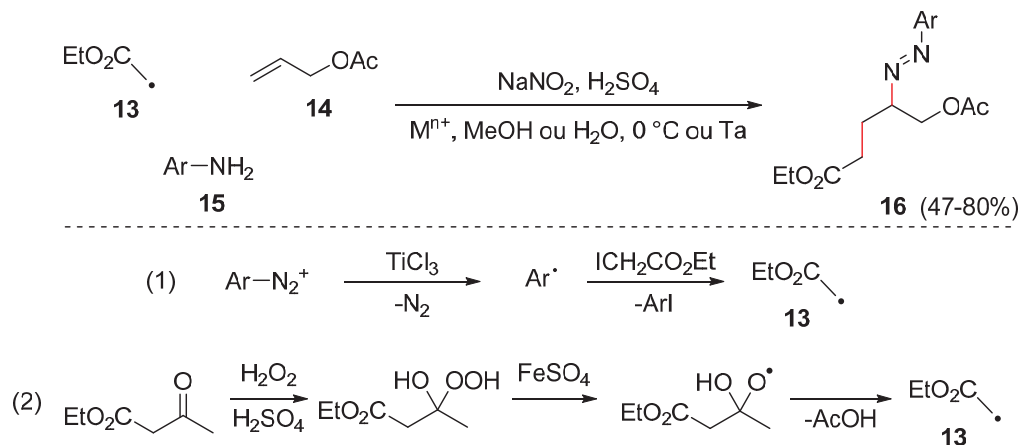


Schéma 10 : Alkylcarbodiazénylation de Heinrich

Quelques années après, une variante utilisant des réactifs moins toxiques a vu le jour. Le radical alkyle est cette fois généré à partir d'un hydroperoxyde en présence de sulfate de fer (II) (Schéma 10, équation (2)). L'hydroperoxyde préparé *in situ* est décomposé en présence de fer (II) dans l'eau et les transferts monoélectroniques, de la même manière que pour le titane, peuvent être réalisés par le passage du fer (II) au fer (III).²⁸

²⁷ Blank, O.; Heinrich, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4331-4334.

²⁸ Blank, O.; Raschke, N.; Heinrich M. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1758-1760.

En étudiant la réaction de carbodiazénylation en présence de 2,2,6,6-tetraméthylpiperidine 1-oxyl (TEMPO), Heinrich a observé une réaction compétitive ; la carboaminohydroxylation.²⁹ Comme précédemment le radical aryle s'additionne sur l'oléfine mais cette fois le radical intermédiaire formé est piégé par le radical TEMPO. Notons que les solvants polaires protiques utilisés habituellement dans la carbodiazénylation réduisent la réactivité du radical nitroxy ce qui permet de rendre plus compétitive l'addition du radical aryle sur l'oléfine par rapport à celle sur le TEMPO.

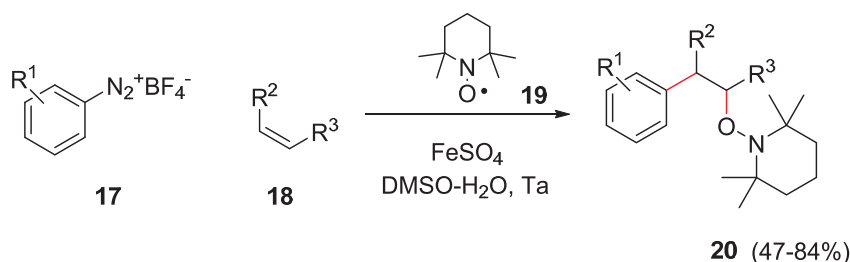


Schéma 11 : Réaction de carboaminohydroxylation

En 2013, une collaboration de notre groupe avec celui de Heinrich a permis de diversifier les réactions d'arylation radicalaire. Notamment le radical aryle peut posséder un substituant qui va lui permettre de réaliser une cyclisation intramoléculaire avant d'être piégé de manière intermoléculaire. Des exemples de vinylation, allylation ou encore aminoalcoylation ont ainsi été développés.³⁰

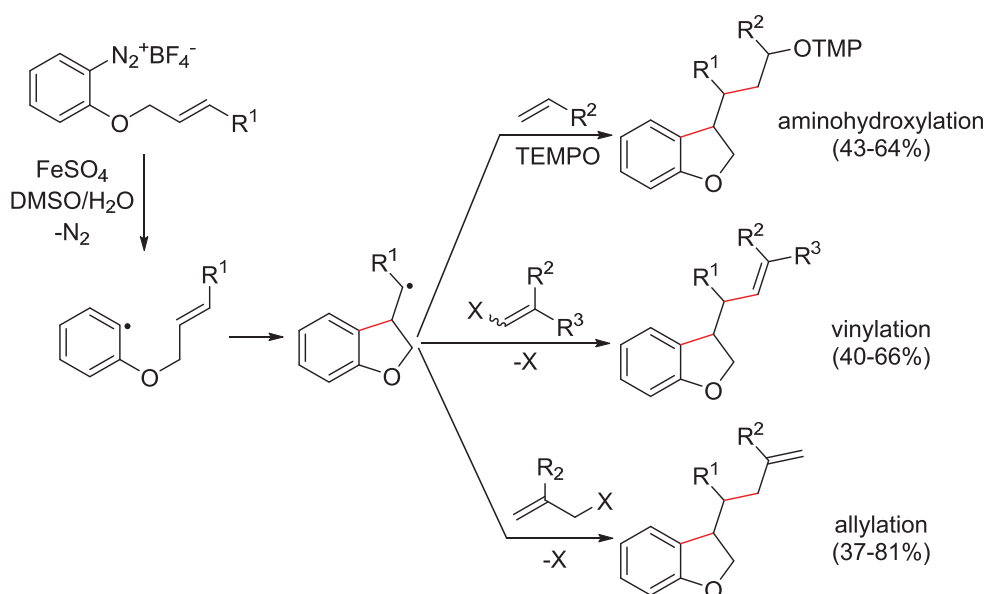


Schéma 12 : Exemples d'aminoalcoylations, vinylation et allylation

Il est important de noter que de nombreux autres processus d'arylation d'oléfines existent tels que la carbonitrosation³¹ ou encore l'incorporation de résidus halogénés, sulfurés, ou oxygénés.³²

²⁹ Heinrich, M. R.; Wetzel, A.; Kirschstein, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3833-3835.

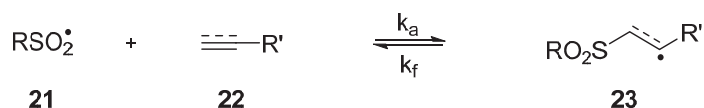
³⁰ Jasch, H.; Landais, Y.; Heinrich, M. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8411-8416.

³¹ De Salas, C.; Blank, O.; Heinrich, M. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9306-9310.

³² Heinrich, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820-833.

2.1.3. Dérivés sulfonylés permettant de piéger le radical terminal

De nombreuses études sur les radicaux sulfonylés ont montré le caractère électrophile de ces espèces, permettant ainsi leur addition rapide sur des oléfines riches en électrons. Cependant cette propriété est fréquemment masquée par la réversibilité de ce processus par le biais d'une réaction de β -fragmentation. Il est important de noter que les vitesses d'addition et de β -fragmentation dépendent presque exclusivement de la stabilité du radical intermédiaire **23** (Schéma 13). En effet, une grande stabilité de ce radical contribue à augmenter la vitesse d'addition du radical sulfonylé **21** sur l'oléfine **22** (k_a). A l'inverse cela retardera la β -fragmentation (k_f). Dans l'équation ci-dessous, la stabilité du radical dépend de la nature du substituant R' , tandis que celle du groupement R n'a que peu d'influence.³³

Schéma 13 : Equilibre addition / β -fragmentation d'un dérivé sulfonylé sur une oléfine

Depuis l'une des premières utilisations d'allyles sulfones par Keck³⁴ en 1989, un grand nombre de transformations ont tiré avantage de cette réversibilité. L'addition de radicaux carbonés sur différents dérivés sulfonylés insaturés a permis de réaliser des allylations, alcénylations, alcynylations, oximations (Schéma 14, (1)) ou encore des azidations (2).³⁵

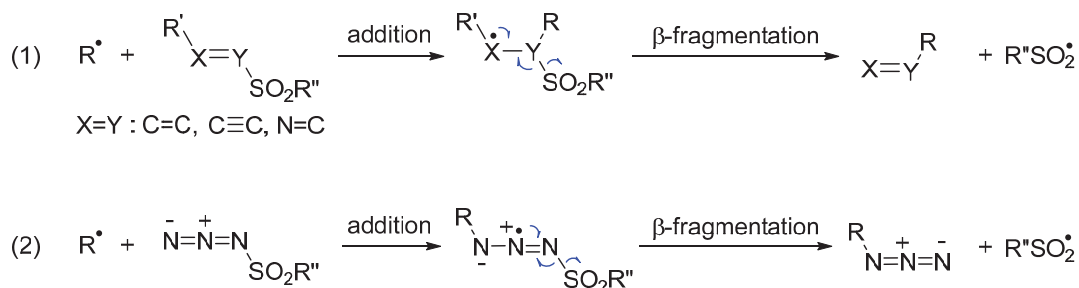


Schéma 14 : Addition de radicaux carbonés sur différents accepteurs sulfonylés

Ces processus permettent de libérer un radical sulfonylé qui pourra entretenir la chaîne radicalaire par réaction avec un métal (généralement l'étain) ou avec des espèces moins toxiques comme le tris(triméthylsilyl)silane mis au point par Chagilialoglu et Curran.³⁶ Zard a également

³³ (a) Timokhin, V. I.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P.; Chatgialiloglu, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3532-3537. (b) Chatgialiloglu, C.; Mozziconacci, O.; Tamba, M.; Bobrowski, K.; Kciuk, G.; Bertrand, M. P.; Gastaldi, S.; Timokhin, V. I. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7623-7628.

³⁴ Keck, G. E.; Tafesh, A. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5845-5846.

³⁵ (a) Bertrand, F.; Le Guyader, F.; Liguori, L.; Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *C. R. Acad. Sci.* **2001**, *4*, 547-555. (b) Rosenstein I. J., in *Radical in Organic Synthesis*, Renaud, P., Sibi, M. P., (eds), *Vol. 1*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pp 61-71.

³⁶ Chatgialiloglu, C.; Alberti, A.; Ballestri, M.; Macciantelli, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6391-6394.

montré que les radicaux éthylsulfonyles avaient la propriété de générer des radicaux éthyles après extrusion de SO₂ (α -scission) pouvant ainsi perpétuer les transformations.³⁷

2.1.3.1. Carboazidations

Les propriétés des dérivés sulfonylés expliquées ci-dessus ont permis à l'équipe de Renaud de mettre au point la carboazidation.³⁸ Le principe de ce processus est de faire réagir un radical électrophile **24i** sur une oléfine riche en électrons **25**. Le radical nucléophile **25i** ainsi formé pourra réagir avec l'azoture sulfonylé **26** électrophile. Une complémentarité de la polarité des espèces mises en jeu, permet d'obtenir l'azide **27** et d'éviter la formation de sous-produits résultant de la réaction entre le radical **24i** et le réactif **26**. Comme décrit précédemment, le radical phénylesulfonyl généré lors de la β -fragmentation va réagir avec le diétain pour donner le radical stannyle, propageant ainsi la chaîne radicalaire.

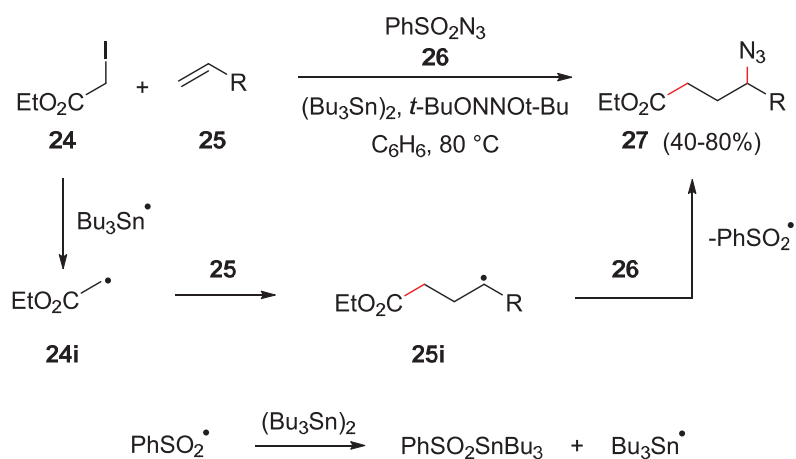


Schéma 15 : Réaction de carboazidation

Des versions diastéréoselectives de cette réaction ont été réalisées via l'utilisation d'oléfines chirales telles que des dérivés du méthylène cyclohexane³⁹ ou des allylsilanes.⁴⁰ Cela a permis la synthèse d'alcaloïdes naturels comme la hyacinthacine A1 **28** (Schéma 16)⁴¹ ou la lepadiformine.⁴²

³⁷ (a) Le Guyader, F.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410-7411. (b) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943-1946.

³⁸ (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727. (b) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3460-3462. (c) Panchaud, P.; Chabaud, L.; Landais, Y.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3606-3614. (d) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755-2759.

³⁹ Cren, S.; Schär, P.; Renaud, P.; Schenk, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2942-2946.

⁴⁰ (a) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257-4260. (b) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P.; Robert, F.; Castet, F.; Lucarini, M.; Schenk, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2744-2756.

⁴¹ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.

⁴² Schär, P.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1569-1571.

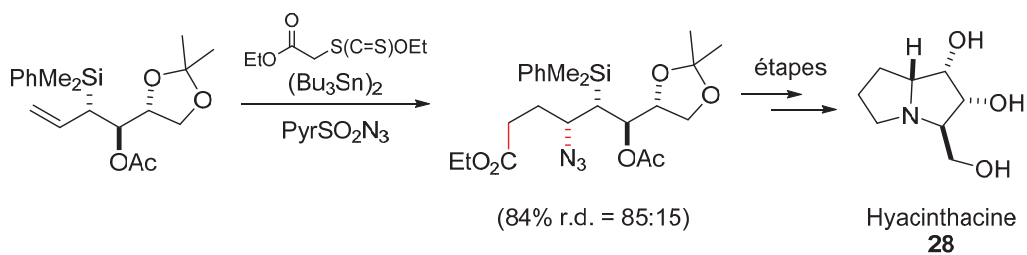


Schéma 16 : Version diastéréosélective de la réaction de carboazidation appliquée à la synthèse de la hyacinthacine

Il est important de noter que ce processus a également été effectué sans étain ni benzène, en utilisant du triéthylborane et de l'oxygène.⁴³ Cette réaction a été appliquée à la synthèse de la cylindricine.⁴⁴

2.1.3.2. Carboallylations

Une variante de la carboallylation développée dans la partie 2.1.1. est présentée ici. Ce processus, fait intervenir cette fois une allylsulfone **32** mise en présence d'un dérivé boré **30**, lui-même généré par hydroboration préalable du cyclohexène **29** avec le catécholborane. Le radical phénylesulfonyle généré lors de la β -fragmentation du radical **32i**, va pouvoir perpétuer la chaîne radicalaire en réagissant avec le dérivé **30**, formant ainsi le radical **31i**.

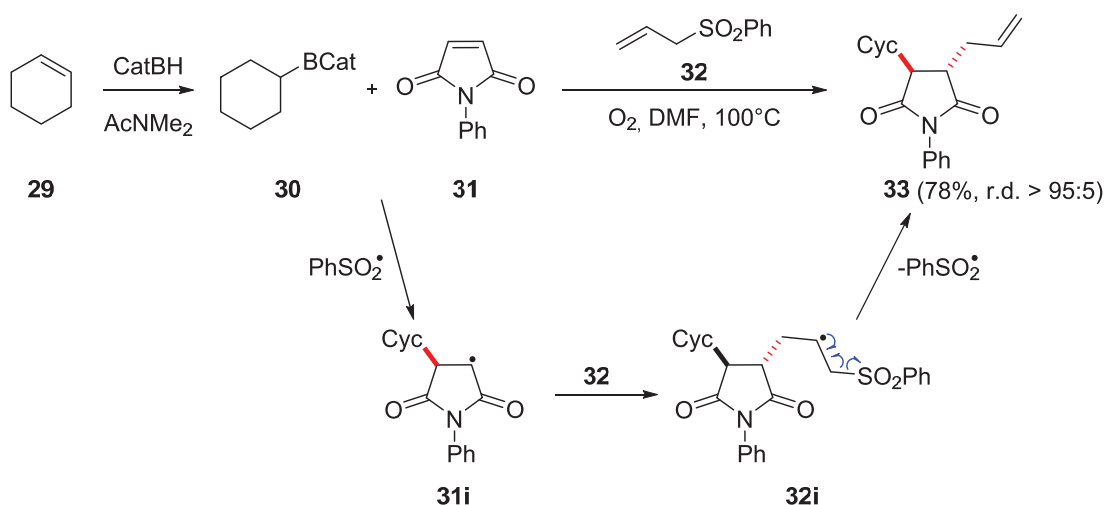


Schéma 17 : Carboallylation utilisant des dérivés sulfonyles et borés

Cette transformation permet d'obtenir le produit allylé **33** très efficacement avec une diastéréosélectivité totale.⁴⁵

⁴³ Panchaud, P.; Renaud, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3205-3207.

⁴⁴ Lapointe, G.; Schenk, K.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4774-4777.

⁴⁵ Schaffner, A. P.; Sarkunam, K.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 2450-2461.

2.1.3.3. Carboalcénylations et carboalcynylations

Russell fut l'un des pionniers dans l'étude de l'alcénylation et l'alcynylation radicalaires à partir de vinyles et d'éthynylsulfones.⁴⁶ Ces travaux ont ensuite été développés et étendus par Fuchs dès 1996, par l'utilisation de triflones vinyliques ou acétyléniques **34**. Le processus débute par la formation d'une faible quantité du radical trifluorométhyle **34i** issu de la réaction de la triflone avec l'amorceur. Ce radical **34i** va réaliser une abstraction d'hydrogène ou d'iode, suivant l'espèce **35** mise en jeu, pour générer le radical alkyle **35i**. Ce dernier s'additionne sur la triflone insaturée **34** formant ainsi l'espèce **36i** qui donnera après β -fragmentation l'espèce instable $\text{CF}_3\text{SO}_2^\bullet$ qui fragmente en radical trifluorométhyle et en dioxyde de soufre. Le radical **34i** ainsi formé pourra entretenir la chaîne radicalaire.⁴⁷

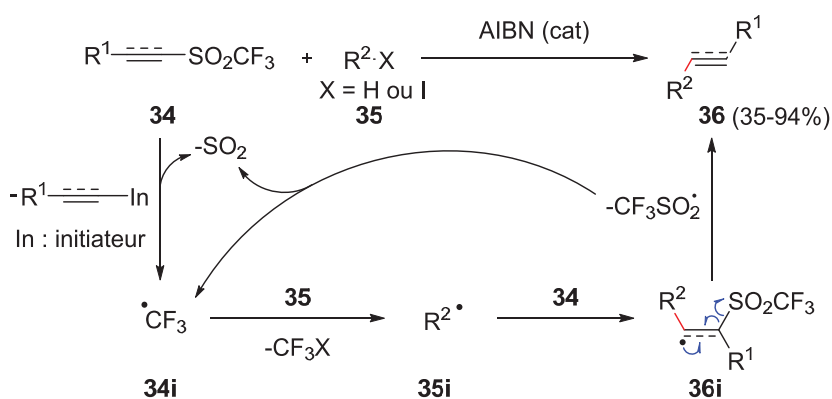


Schéma 18 : Réaction d'alcénylations et d'alcynylations à partir de triflones vinyliques ou acétyléniques

Suite à ces travaux et en se basant sur un processus multicomposants radicalaire faisant intervenir un accepteur, un donneur ainsi qu'un second accepteur (ADA),⁴⁸ notre groupe a mis au point de nouvelles réactions de carbo-alcénylation et -alcynylation radicalaires.⁴⁹

⁴⁶ (a) Russell, G. A.; Tashtoush, H.; Ngoviwatchai P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622-4623. (b) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I. Pla-Dalmau, A.; Khanna, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530-3538. (c) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836-1842. (d) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I. *Organometallics* **1988**, *7*, 696-702.

⁴⁷ (a) Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Soc.* **1996**, *118*, 4486-4487. (b) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986-11987. (c) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5269-5272. (d) Xiang, J.; Jiang, W.; Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123-4129. (e) Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6635-6638. (f) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597-8600.

⁴⁸ Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.

⁴⁹ Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658-2661.

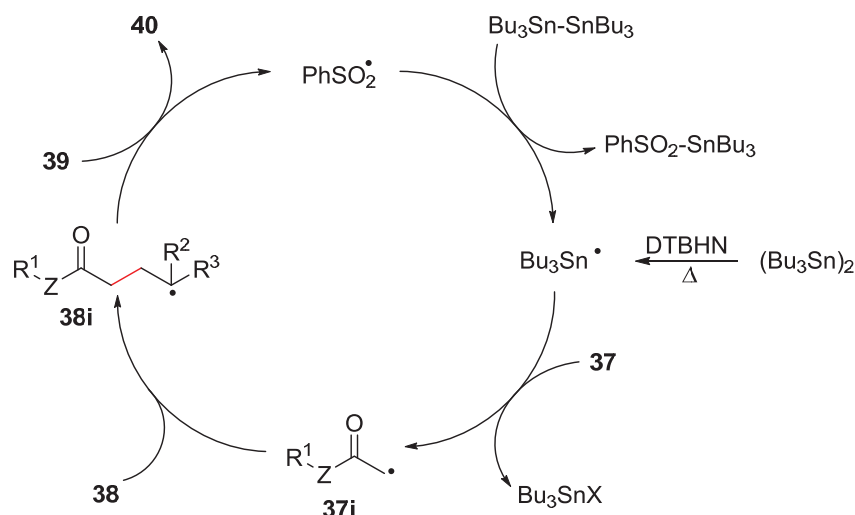
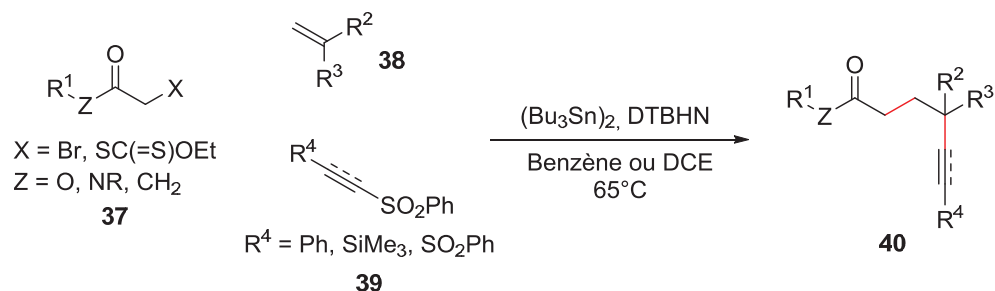


Schéma 19 : Carbo-alcénylation et carbo-alcynylation développées par notre groupe

A l'issue de l'étape d'amorçage, le radical stannylé permet de générer le premier radical électrophile **37i**. Celui-ci s'additionne sur l'oléfine riche en électrons **38** pour former le radical nucléophile **38i** qui réagit avec la vinyl- ou l'alcynylsulfone pour donner le produit désiré **40**.

Il est important de noter que des différences de réactivité ont été observées dans cette réaction, comme pour l'espèce **37**, où les dérivés du xanthate semblent être plus actifs que les dérivés bromés. La différence de réactivité des espèces **41** à **44** en présence d'allylsilane et du xanthate sont également à souligner. L'espèce **41i** est obtenue avec un rendement plus important que **42i** probablement à cause du caractère électrophile plus prononcé de l'accepteur **41**. En contraste avec la styrylsulfone **42**, la sulfone **43** ne donne que de faibles résultats. Mais cette faible réactivité des alcynylsulfones n'est heureusement pas générale, le produit **44i**, issu de la sulfone **44**, est obtenu lui avec un très bon rendement.

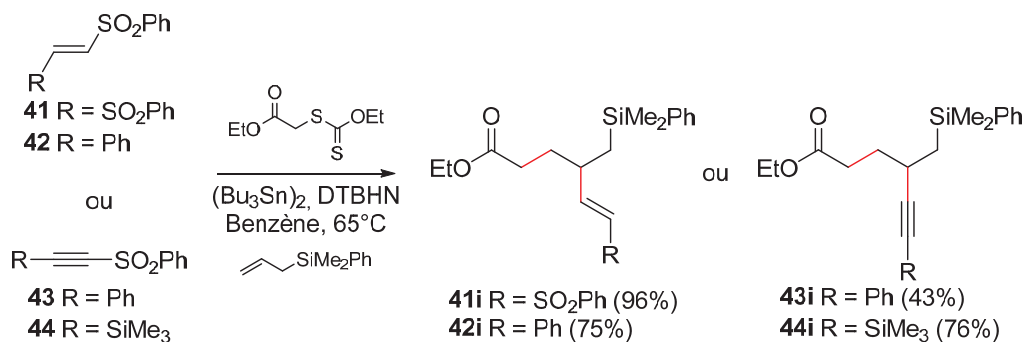


Figure 2 : Comparaison de la réactivité de diverses acélnylsulfones et alcynylsulfones

Cette différence de réactivité entre les espèces **43** et **44** a été étudiée. Le calcul de l'énergie de leur LUMO semble indiquer que leur caractère électrophile est équivalent. Une analyse de la polarisation de la triple liaison a donc été réalisée.

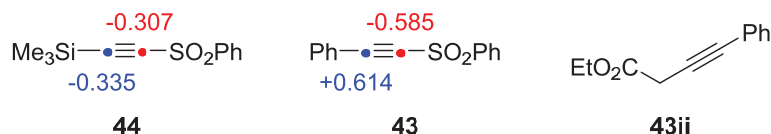


Figure 3 : Charges partielles des carbones de la triple liaison de diverses alcynylsulfones et formation du sous produit **43ii**

Le calcul des charges partielles indique une polarisation significative de la triple liaison de l'espèce **43**. L'importante charge partielle négative en α de la sulfone pourrait ralentir fortement l'attaque d'un radical nucléophile qui est lui aussi riche en électrons. Cela pourrait également expliquer la formation dans certains cas du produit **43ii**. Ce dernier résulte de la réaction entre le radical **37i** et l'accepteur sulfonylé **43**. Il faut cependant garder à l'esprit que les sulfones **43** et **44** restent des accepteurs pauvres en électrons et réagissent normalement préférentiellement avec des radicaux nucléophiles. En revanche, la triple liaison du silylalcyne **44** possède une très faible polarisation résultant d'une forte interaction π -d entre le silicium et l'atome de carbone.⁵⁰ Cette absence de polarisation pourrait expliquer les bons résultats obtenus avec la sulfone **44**.

2.1.3.4. Carboximations

Après avoir développé différentes additions radicalaires sur des éthers d'oximes,⁵¹ Kim a utilisé les sulfonyloximes. La très forte réactivité de ces espèces envers les radicaux nucléophiles permet d'effectuer des acylations radicalaires indirectes. Le radical alkyle **45i**, issu de la réaction entre l'halogénure **45** et le radical stannylé, peut s'ajouter très rapidement sur l'oxime sulfonylée **46** ou **47**. En effet, les constantes de vitesses d'addition d'un radical alkyle sur ces oximes sont respectivement de 9.6×10^5 et $7.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Ces valeurs sont comparables à celle correspondant à l'addition d'un radical alkyle sur un très bon accepteur comme l'acrylonitrile ($5.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Le radical **46i** ainsi formé subit une β -élimination du radical sulfonyle pour donner la nouvelle oxime **48**. Le radical sulfonyle permet d'entretenir la chaîne radicalaire de la même manière que dans l'exemple précédent. Une simple hydrolyse acide de **48** génère ensuite l'aldéhyde ou la cétone **49**.⁵²

⁵⁰ (a) Rubin, M.; Trofimov, A.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10243-10249. (b) Vasilevsky, S. F.; Baranov, D. S.; Mamatyuk, V. I.; Gatilov, Y. V.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6143-6150.

⁵¹ (a) Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821-2824. (b) Hart, D. J.; Seely, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1631-1633. (c) Bartlett, P. A.; McLaren, K. L.; Ting, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1633-1634.

⁵² (a) Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139. (b) Kim, S.; Lee, I. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1587-1590.

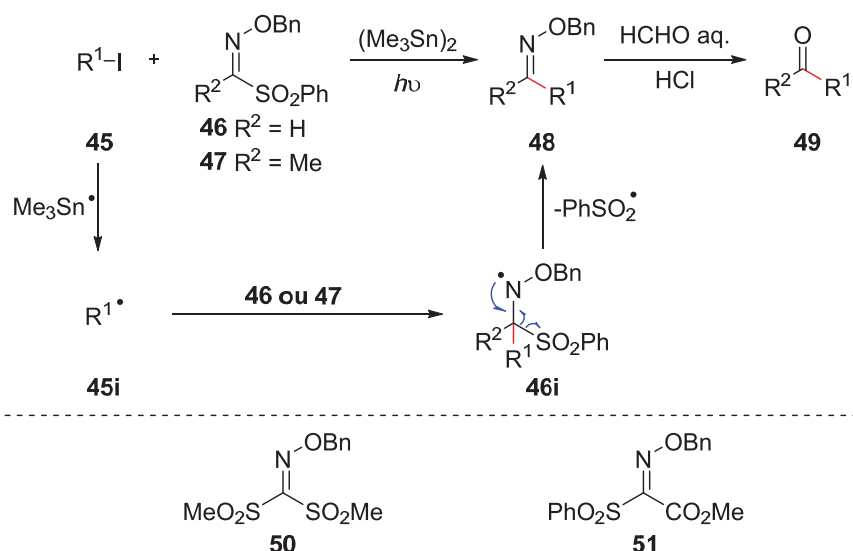


Schéma 20 : Acylation radicalaire à partir des sulfonyles oximes

Par ce même procédé, Kim a utilisé les oximes **50** et **51** afin d'obtenir une grande variété de cétones ou α -cetoesters.⁵³ Il a également mis au point la carboximation de l'allylsilane **53** à partir du iodé **52**, faisant intervenir une cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo*-trig.⁵²

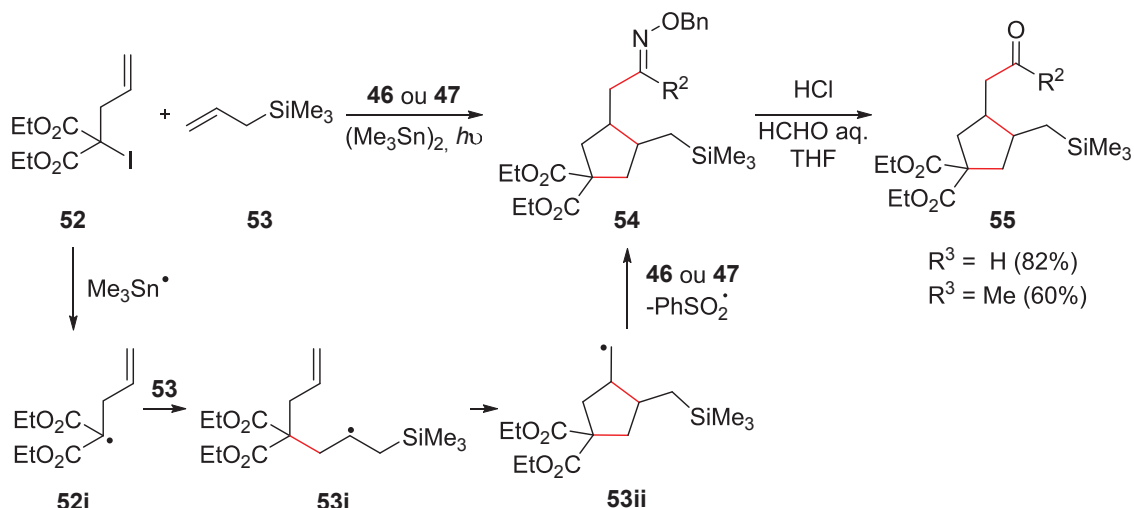


Schéma 21 : Carboximation de Kim faisant intervenir une cyclisation intramoléculaire

En s'inspirant des travaux précédents et en suivant toujours le concept de réactions multicomposants radicalaires de type ADA (voir partie 2.1.3.3), notre groupe a mis au point un processus à 3 composants ainsi qu'un processus séquentiel à 4 composants afin d'obtenir facilement et rapidement des motifs pipéridinones.⁵⁴ Ces motifs présentent un grand intérêt du

⁵³ (a) Kim, S.; Yoon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982-5983. (b) Kim, S.; Yoon, J.; Lee, I. Y. *Synlett* **1997**, 475-476.

⁵⁴ (a) Godineau, E.; Schäfer, C.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4871-4874. (b) Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663. (c) Godineau, E.; Schenk, K.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6983-6993.

fait de leur présence dans de nombreux produits naturels et/ou biologiquement actifs comme la (β)-conhydrine ou la castanospermine.⁵⁵

Deux conditions différentes sont utilisées : du triéthylborane en présence de dioxygène ou du diétain en présence de DTBHN. Dans les deux cas, le radical **58i** est formé. Suivant le substituant R de ce dernier et les conditions utilisées, deux évolutions sont possibles. Si R est un sulfone, une β -fragmentation conduit à l'oxime **58ib**. Cette dernière peut alors subir une nouvelle addition radicalaire ou anionique menant, après cyclisation sur l'ester, au produit désiré **59b** avec une très bonne diastéréosélectivité en faveur du produit *trans*. Par contre, si R correspond à un hydrogène ou un ester éthylique, un nouvel équivalent de triéthylborane peut former l'amine borée **58ia** qui cyclise de manière anionique sur l'ester pour former le produit **59a**, avec cette fois une faible diastéréosélectivité.

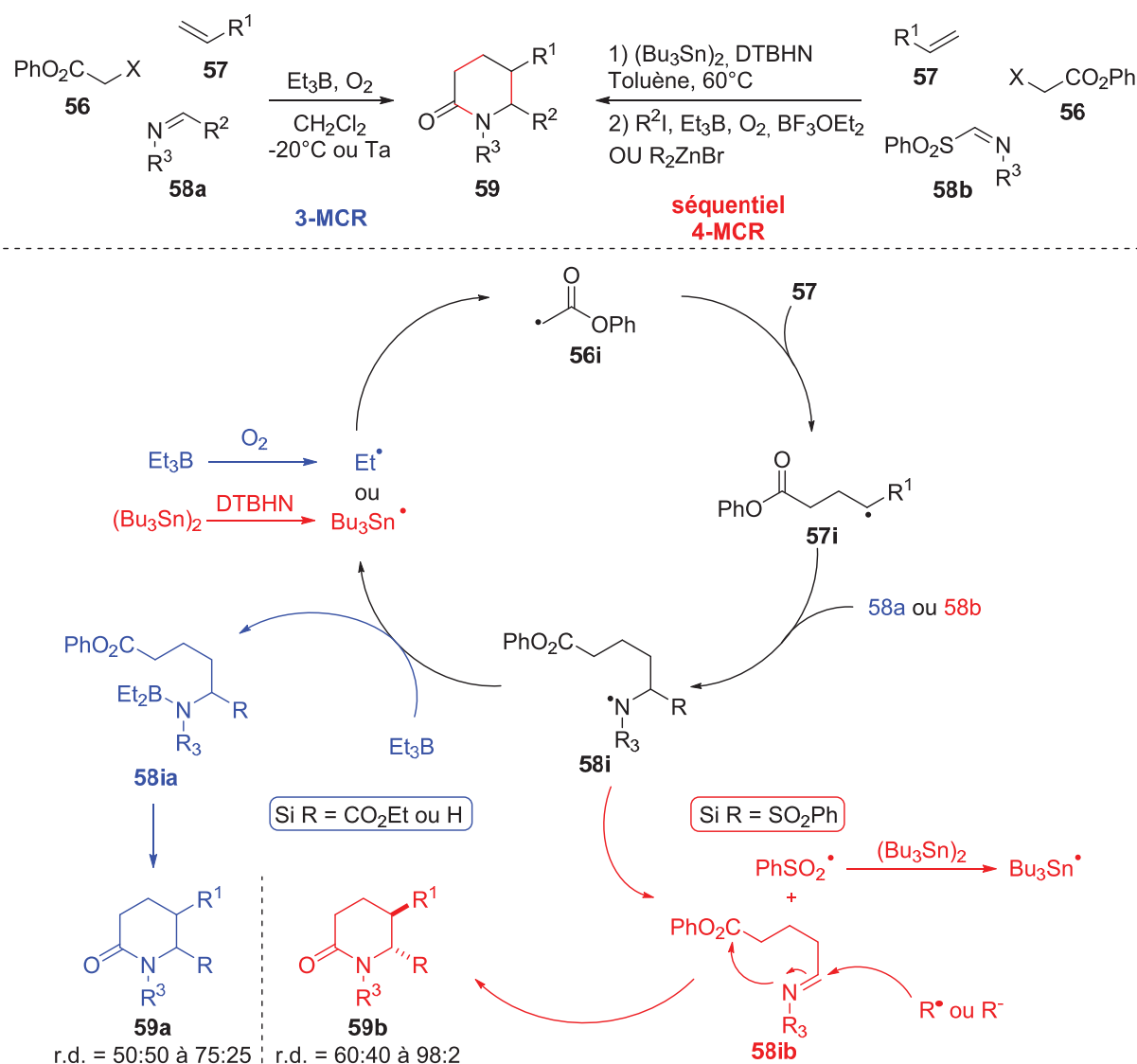


Schéma 22 : Carboximation à 3 composants ou séquentielle à 4 composants mise au point par notre groupe

⁵⁵ (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (c) Baliah, V.; Jeyaraman, R.; Chandrasekaran, L. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 379-423. (d) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625-649. (e) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633-640.

Il est important de noter que ces transformations sont possibles si l'ester phénylique **56** est utilisé comme premier accepteur. En effet, dans le cas d'esters éthyliques ou *tert*-butyliques, les espèces correspondantes **58ia** ou **58ib** ne cyclisent pas. La substitution sur l'oxime **I** influence également le devenir du radical **II** (Schéma 23).

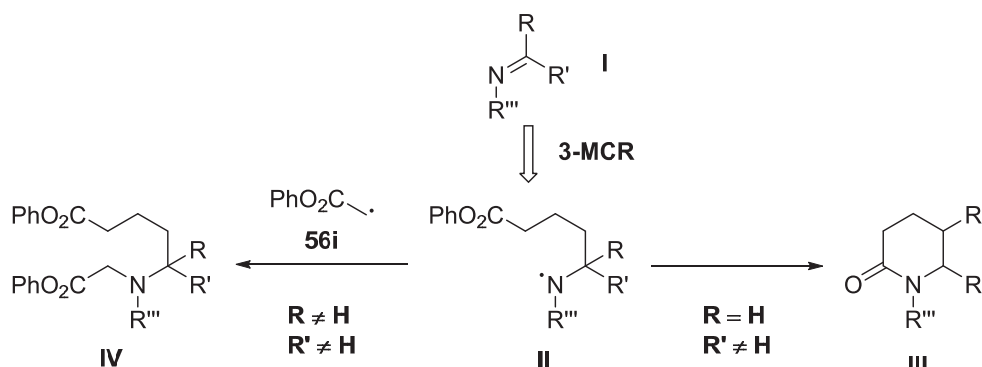


Schéma 23 : La substitution sur l'oxime influence le devenir du radical

Une substitution par un groupement encombrant permet de stabiliser de façon cinétique le radical **II**, qui préférera se recombinaison avec le radical **56i**. Une substitution moins encombrante conduira, après réaction avec le triéthylborane, à la pipéridinone **III**.

2.1.4. Carbophosphorylation

Depuis une vingtaine d'années, l'introduction d'atomes de phosphore dans les molécules organiques a fait l'objet d'un intérêt grandissant. De nombreuses études faisant appel aux radicaux phosphanyles ou phosphoryles ont été réalisées.⁵⁶ Dernièrement, Studer a établi une carbophosphanylation d'oléfines efficace.⁵⁷ Cet exemple de réaction à trois composants est basé sur l'importante nucléophilie du radical phosphanyle. En effet, similairement à la carboallylation et à l'opposé des polarités utilisées dans les carbo-alcénylation, -alcynylation, -oximation ou encore azidation, ce processus fait intervenir successivement un donneur, un accepteur puis un second donneur (DAD). Le radical nucléophile **60i**, généré à partir du radical stannylé ou silylé, s'additionne sur l'oléfine pauvre en électrons **61**. Le radical électrophile **61i** ainsi formé, réalise une substitution homolytique sur l'espèce **62** pour donner le phosphane **63** et le radical Me₃X[•] qui peut entretenir la chaîne radicalaire. Le produit **63** est ensuite oxydé en phosphorane **64**. Le processus dans sa globalité revient donc à une carbophosphorylation.

⁵⁶ (a) Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4309-4312. (b) Ding, B.; Bentrude, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3248-3259. (c) Leca, D.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 858-865. (d) Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4240-4241. (e) Wada, T.; Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1155-1157. (f) Shirai, T.; Kawaguchi, S.-i.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4043-4046. (g) Biatti, M.; Calcagni, A.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4514-4520. (h) Cossairt, B. M.; Cummins, C. C. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1533-1536.

⁵⁷ (a) Lamas, M.-C.; Studer, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2236-2239. (b) Vaillard, S. E.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6533-6536. (c) Bruch, A.; Ambrosius, A.; Fröhlich, R.; Studer, A.; Guthrie, D. B.; Zhang, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11452-11454.

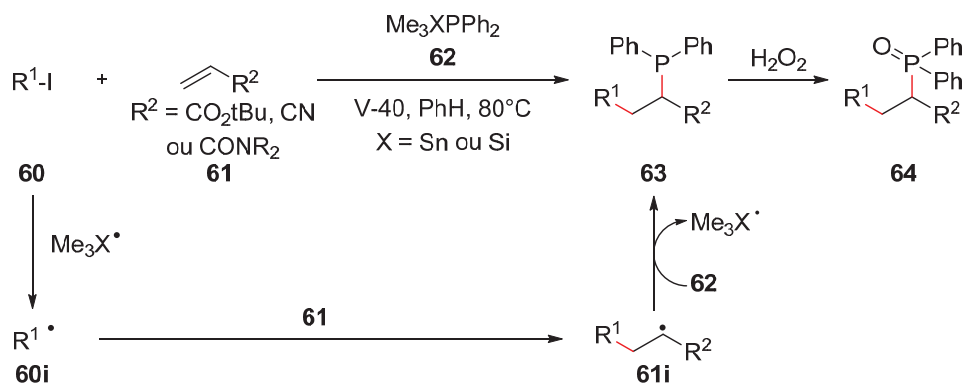


Schéma 24 : Réaction de carbophosphorylation

Dans cette transformation, il est très important de choisir un radical **60i** à fort caractère nucléophile. Par exemple, les iodures d'alkyles primaires ne donnent que des traces du produit **63**. Une réaction compétitive intervient alors : l'addition de ce radical primaire directement sur l'espèce **62**. Le fort caractère électrophile de l'acrylonitrile peut atténuer la formation de ce sous-produit. Les iodures d'alkyle secondaires et tertiaires donnent de bons résultats avec l'ensemble des oléfines montrées ci-dessus.

2.1.5. Carbonylation radicalaire

Les premières carbonylations ont naturellement débuté par des réactions bimoléculaires. En 1990, Ryu et Sonoda furent les pionniers dans l'établissement de cette réaction.⁵⁸ Ces travaux sont basés sur le fait que le monoxyde de carbone est un accepteur de radicaux. Par conséquent, l'addition d'un radical nucléophile **65i** est nécessaire pour former le radical acyle **66i**. Ce radical acyle possède également un caractère nucléophile résultant de répulsion entre les orbitales p des doublets non liants de l'oxygène et celle de l'électron célibataire.⁵⁹ **66i** peut donc réagir avec une espèce électrophile ou être réduit par l'hydrure d'étain comme ci-dessous.

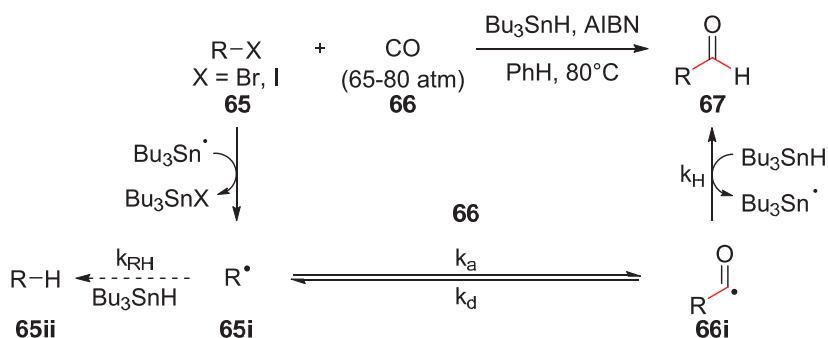


Schéma 25 : Premiers travaux sur la carbonylation radicalaire

⁵⁸ (a) Ruy, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1295-1297. (b) Ryu, I.; Kusano, K.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6887-6890.

⁵⁹ Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2069.

Ce processus nécessite de fortes pressions de CO (65-80 atm). Cela est principalement dû à la réversibilité de l'addition d'un radical sur le monoxyde de carbone. De nombreuses études cinétiques ont montré que la nature du groupement R influence fortement cette dissociation. En effet, plus le radical **65i** est stabilisé, plus la constante de dissociation k_d est élevée. Cela explique pourquoi, à la même pression, les rendements sont de plus en plus élevés en passant successivement des halogénures d'alkyle benzyliques aux halogénures d'alkyle tertiaires, secondaires et enfin primaires. D'autres facteurs sont également à prendre en compte, comme la constante de vitesse de réduction du radical acyle k_H ainsi que celle de la réduction directe du radical **65i** par l'hydrure d'étain k_{RH} . Pour ce dernier facteur, une importante pression de CO peut également conduire à la voie désirée en favorisant la constante d'addition k_a par rapport à k_{RH} .⁶⁰

Dès 1991, Ryu et Sonoda ont étendu ce processus à des réactions multicomposants pour la synthèse de cétones dissymétriques ou d'étones β,γ -insaturées,⁶¹ puis de nombreux travaux ont suivi.⁶² L'exemple ci-dessous a été établi sur le même principe que la réaction bimoléculaire précédente mais avec cette fois l'introduction d'une oléfine pauvre en électrons **70**, comme troisième partenaire. Le radical acyle nucléophile s'additionne sur cette dernière pour former le radical **70i** qui sera ensuite réduit par l'hydrure d'étain.

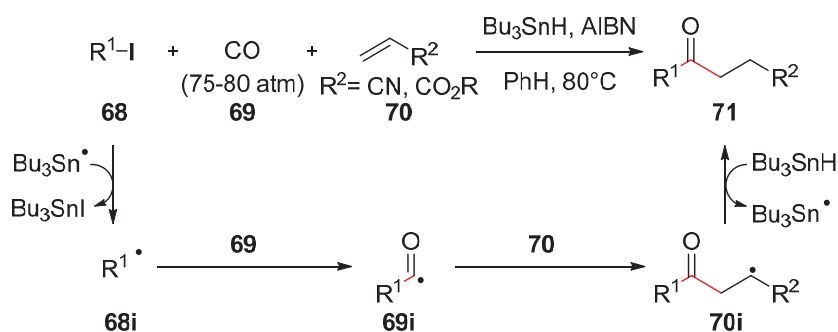


Schéma 26 : Première carbonylation en réaction radicalaire multicomposants

Plus récemment, une version sans étain a vu le jour grâce à l'utilisation d'hydrures de bore.⁶³ Ces espèces sont connues depuis longtemps comme donneurs d'hydrogènes (H^\bullet), depuis les travaux de Barltrop et Bradbury en photochimie ou encore les travaux de Roberts avec des amorceurs

⁶⁰ (a) Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F. *Organometallics*, **1995**, *14*, 2672-2676. (b) chatgililoglu, C.; Lucarini, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1299-1302. (c) Johnston, L. J.; Luszyk, J.; Wayner, D. D. M.; Abeywickreyma, A. N.; Beckwith, A. L. J.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4594-4596. (d) Lunazzi, L.; Indolig, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 529-530. (e) Solly, R. K.; Benson, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2127-2137. (f) Newcomb, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1151-1176. (g) Nagahara, K.; Ryu, I.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7384-7385. (h) Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739-7742.

⁶¹ (a) Ryu, I.; Kusano, K.; Yamazaki, H.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5003-5005. (b) Ryu, I.; Yamazaki, H.; Kusano, Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8558-8560.

⁶² (a) Ryu, I.; Sonoda, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177-194. (b) Ryu, I. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 16-25.

⁶³ (a) Ryu, I.; Uehara, S.; Hirao, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1005-1008. (b) Kawamoto, T.; Uehara, S.; Hirao, H.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Ryu, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3999-4007.

avec le monoxyde de carbone **74** pour donner le radical acyle **74i** qui piège le résidu soufré de la thiophénylsulfone **75** et reforme le radical phénylsulfone. Le produit **76** est obtenu avec un excellent rendement et une très bonne diastéréoselectivité.

Enfin, le seul exemple de réaction radicalaire à 5 composants fait intervenir un halogénure d'alkyle, la bissulfonyloxime **50** (vue partie 2.1.3.4.) ainsi que deux molécules de CO.⁶⁶ Ce processus assez similaire aux précédents exemples cités, ne sera pas développé dans ce manuscrit.

2.2. Additions radicalaires sur des imines

Les additions radicalaires sur les fonctions C=N n'ont été étudiées que tardivement comparativement à l'addition sur les oléfines. Cela semble surprenant compte tenu de la très forte réactivité de ces fonctions vis-à-vis des radicaux nucléophiles. Il existe peu d'exemples d'additions radicalaires sur les imines. En effet, les recherches se sont tournées principalement vers des dérivés comme les éthers d'oximes (développé partie 2.1.3.4.) ou les hydrazones. Cela est principalement dû à une fragilité importante des imines qui sont plus sujettes à l'hydrolyse et à la tautomérisation. De plus, lors de l'addition radicalaire sur une imine, le radical aminyle formé n'est pas stabilisé par interactions à trois électrons π comme dans le cas des éthers d'oximes et des hydrazones.⁶⁷ Ceci induit une vitesse d'addition plus faible sur les imines comparativement à ses dérivés. Kim a également mis en relation les différences de vitesses d'addition sur ces espèces avec la densité électronique située sur le carbone de la fonction C=N. Sachant que plus la densité est importante sur le carbone, plus l'accepteur est efficace, le classement de réactivité suivant peut être présenté: hydrazone > oxime > imine.⁶⁸ La réaction radicalaire sur des imines peut cependant être favorisée par activation acide *via* des iminiums. Deux types de réactions radicalaires multicomposants faisant intervenir ces espèces vont être présentés : les réactions de Strecker et de Mannich en version radicalaire.

2.2.1. Réaction de Strecker radicalaire

La réaction de Strecker, permettant d'obtenir des acides α -aminés ou -amides après hydrolyse des α -aminonitriles générés, a été l'une des premières réactions multicomposants développées (vue partie 2. Chapitre 1).⁹ Il a fallu attendre 2010 pour que le groupe de Porta et Punta développe une version radicalaire.⁶⁹

⁶⁶ Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J. Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.

⁶⁷ (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543-17594. (b) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461-5496.

⁶⁸ (a) Kim, S.; Sub Yoon, K.; Suk Kim, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 73-80. (b) Kim, S.; Kim, Y.; Yoon, K. S. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2487-2490.

⁶⁹ Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5358-5359.

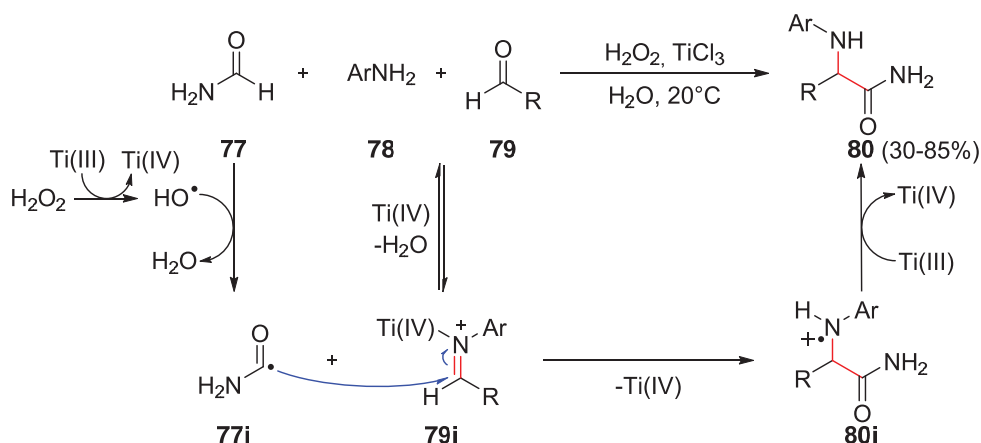


Schéma 29 : Réaction de Strecker radicalaire

L'amorçage débute par la formation du radical hydroxyle généré par réduction du peroxyde d'hydrogène avec le titane (III). Ce radical réalise ensuite une abstraction d'hydrogène sur l'amide **77** pour donner le radical formamidyle **77i**. En parallèle, l'iminium **79i** est formé par la condensation de l'amine **78** sur l'aldéhyde **79** en présence du titane (IV) comme acide de Lewis. L'addition du radical nucléophile **77i** sur cet iminium génère le radical cationique **80i** qui est finalement réduit par un nouvel équivalent de titane (III) pour donner l' α -aminoamide **80**. Ce processus est très intéressant du fait qu'il a lieu en milieu aqueux même si deux équivalents de titane (III) sont nécessaires. La même équipe a étendu cette transformation aux cétones permettant ainsi l'accès à des α -aminoamides quaternaires.⁷⁰

2.2.2. Réaction de Mannich radicalaire

La réaction de Mannich a été découverte peu de temps après la réaction de Strecker.^{10c} Cette transformation consistant à additionner un énol sur un iminium généré *in situ*, a été très souvent utilisée depuis sa découverte. En 2003, le groupe de Tomioka a décrit une version radicalaire employant le diméthylzinc⁷¹ comme source de radicaux méthyles pour l'amorçage et la propagation du processus. En effet, le diméthylzinc, en présence d'oxygène, génère des radicaux méthyles qui ont la capacité d'abstraire les hydrogènes en α d'un hétéroatome. Le radical **81i** ainsi formé s'ajoute sur l'imine **83i** générée *in situ* pour donner le radical aminyle **83ii**. Ce dernier réagit par substitution homolytique sur le diméthylzinc pour donner l'amidure de zinc **84i** ainsi qu'un nouveau radical méthyle qui peut entretenir la chaîne radicalaire. Le produit désiré **84** est enfin obtenu par hydrolyse de **84i** durant le traitement.⁷²

⁷⁰ Pastori, N.; Greco, C.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3898-3901.

⁷¹ Akindele, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345-355.

⁷² Yamada, K.-I.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1797-1799.

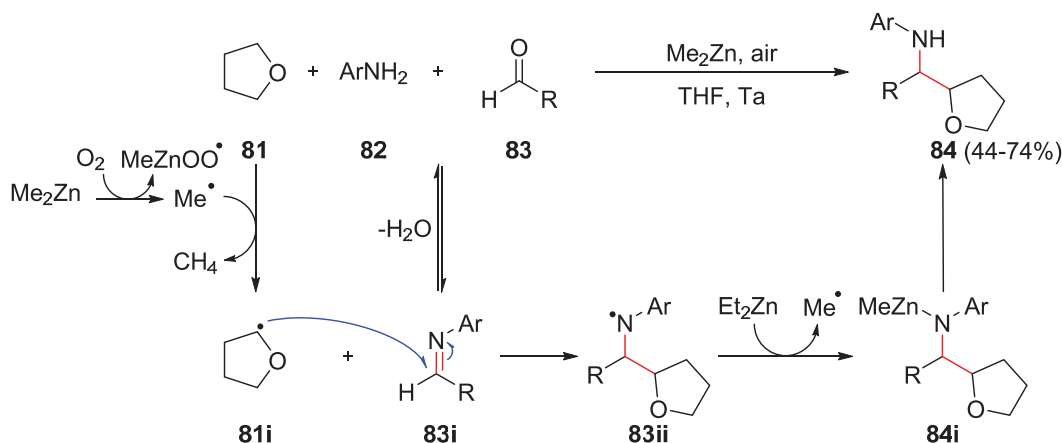


Schéma 30 : Réaction de Mannich radicalaire au diméthylzinc

Quelques années après, la même équipe a appliqué cette méthode aux radicaux acyloxyméthyles afin de réaliser, après hydrolyse basique, des hydroxyméthylations.⁷³

Le groupe de Porta et Punta a également étudié la réaction de Mannich radicalaire en utilisant le même système titane (III) / titane (IV) que lors de la réaction de Strecker radicalaire.⁷⁴

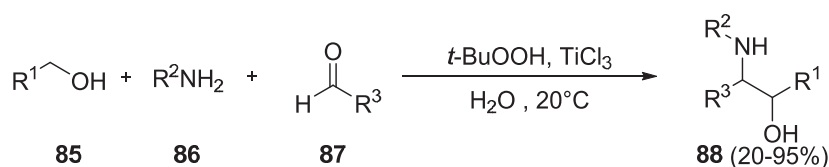


Schéma 31 : Réaction de Mannich radicalaire utilisant le système Ti(III)/Ti(IV)

Cette fois-ci le *tert*-butyl hydroperoxyde donne par réaction avec le titane (III) le radical *tert*-butoxy qui a également la capacité d'abstraire des hydrogènes en α d'un hétéroatome. Le processus se déroule de la même manière que précédemment et donne le produit désiré **88**.

2.3. Réactions multicomposants radicalaires ioniques

2.3.1. Réactions multicomposants radicalaires par catalyse photorédox

En 1912, Cinamician, pionnier dans l'utilisation de la photochimie, déclara que « la civilisation continuera aussi longtemps que le soleil brille ». Ce visionnaire de l'époque expliqua que l'énergie du rayonnement solaire pouvait être très intéressante pour de nombreuses transformations organiques, comme la réciproque réduction et oxydation d'alcools et de composés carbonyles. En effet, cette énergie gratuite, infinie, permettrait de réaliser des processus écologiquement viables qui appartiendraient au domaine de la chimie dite « verte ». La principale limitation est l'incapacité des molécules organiques à absorber les rayonnements dans

⁷³ Yamada, K.-I.; Nakano, M.; Maekawa, M.; Akindede, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805-3808.

⁷⁴ (a) Clerici, A.; Cannella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5986-5994. (b) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063-5066. (c) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2044-2052.

le domaine du visible. Des rayonnements ultra-violetts sont généralement nécessaires pour réaliser des ruptures homolytiques de composés organiques. Cela sera vu plus précisément dans le chapitre 4. Des complexes de métaux de transition (de ruthénium et d'iridium) ont donc été mis au point comme catalyseurs photorédox. Le complexe polypyridyle de ruthénium a été le premier étudié. Lors de l'irradiation, le Ru(II) atteint un état excité Ru(II)*. Cet état provient du transfert d'un seul électron de l'orbitale d du métal vers les orbitales π^* du ligand (Metal to ligand Charge Transfer : MLCT). Pour redescendre en énergie le complexe peut alors s'oxyder ou se réduire par transfert mono-électronique avec un substrat organique. En cas d'oxydation du métal (Schéma 32, à gauche), un substrat accepteur d'électrons **A** est réduit et le Ru(III) est obtenu. En cas de réduction (Schéma 32, à droite), un substrat donneur **D** est oxydé et le Ru(I) est obtenu. Il est naturellement nécessaire dans les deux cas d'ajouter une espèce donneuse ou accepteuse d'électrons pour régénérer le catalyseur Ru(II).⁷⁵

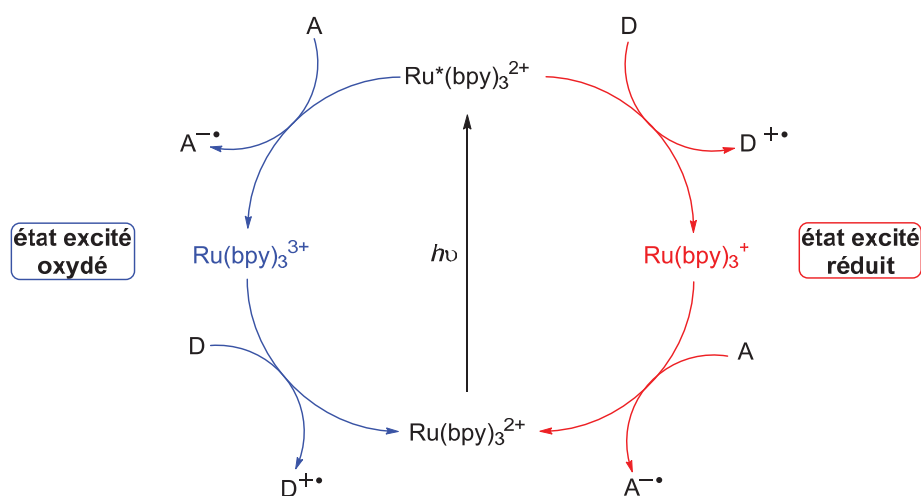


Schéma 32 : Cycle des catalyses photorédox par oxydation ou par réduction de l'état excité

Quelques exemples d'utilisation de ce système ont été rapportés avant 2008. Mais ce n'est réellement qu'en 2008 que McMillan,⁷⁶ Yoon⁷⁷ et Stephenson⁷⁸ ont montré le potentiel de la catalyse photorédox dans le domaine du visible. Puis il a fallu attendre 2012 pour que ce principe soit appliqué aux réactions multicomposants. Le groupe de Masson a réalisé une oxyalkylation d'ène-carbamates en présence d'iridium (III) pour générer l'espèce **92** avec de très bons rendements.⁷⁹

⁷⁵ (a) Zeitler, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785-9789; (b) Yoon, T. P., Ischay, M. A., Du, J., *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527-532; (c) Narayanam, J. M. R., Stephenson, C. R. J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113; (d) Tucker, J. W., Stephenson, C. R. J., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622; (e) Xi, Y., Yi, H., Lei, A., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387-2403

⁷⁶ Nicewicz, D. A.; McMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.

⁷⁷ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

⁷⁸ Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

⁷⁹ Courant, T.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 423-427.

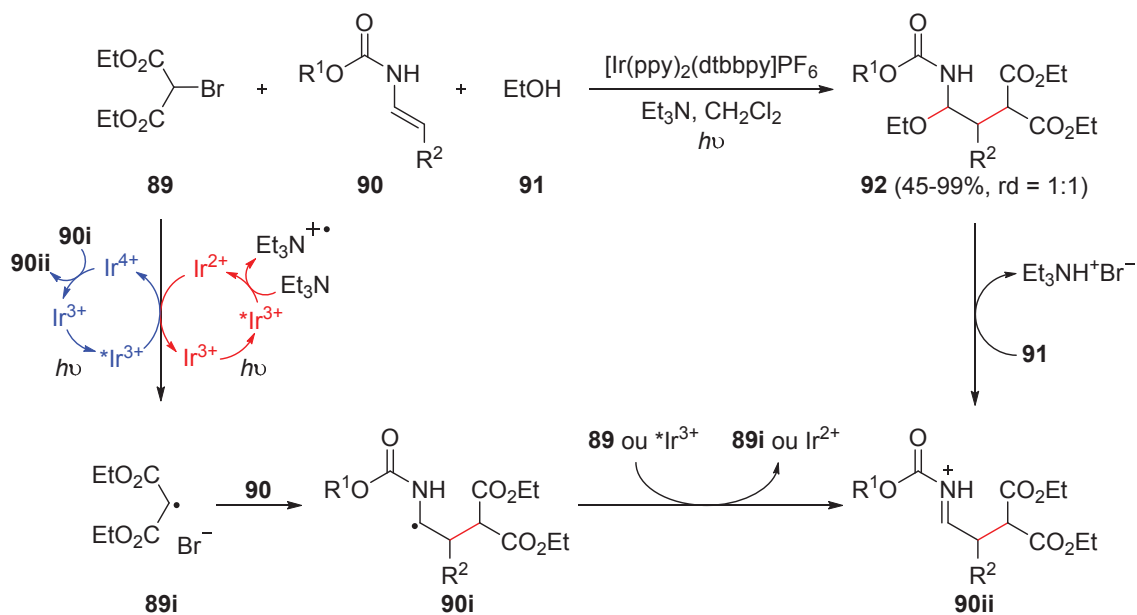
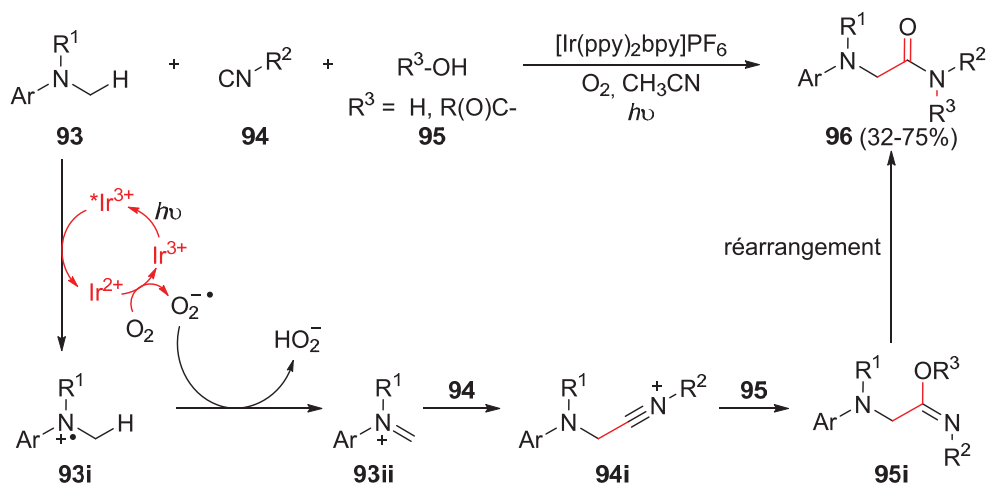


Schéma 33 : Réaction d'oxyalkylation d'ène-carbamates

Pour la formation du radical **89i** deux voies mécanistiques sont possibles. La première correspond à l'oxydation de l'état excité passant de l'Ir(III)* à l'Ir(IV) et fournissant par conséquent un électron à l'halogénoalcane **89** pour donner **89i**. L'Ir(III) est ensuite régénéré par réduction de l'Ir(IV) à partir du radical α -aminé **90i** générant ainsi le *N*-acyliminium **90ii**. Cependant, ce cycle catalytique n'explique pas la nécessité d'utiliser deux équivalents de triéthylamine pour réaliser cette réaction. La seconde voie correspond cette fois à la réduction de l'état excité Ir(III)* en Ir(II) par l'amine tertiaire. L'Ir(II) peut alors réduire l'halogénure **89** pour donner **89i**. Dans les deux cas, le radical électrophile **89i** peut s'additionner sur l'ène-carbamate très riche en électrons pour former le radical α -aminé **90i** très stable. Ce dernier est oxydé, soit par l'halogénure **89**, soit par l'Ir(III)* pour donner le *N*-acyliminium **90ii**. Une simple addition nucléophile de l'éthanol sur la fonction iminium conduit au produit désiré **92**.

Quelques temps après, Rueping a synthétisé des amides et des imides α -aminés en employant une amine tertiaire, un isonitrile et un acide carboxylique ou de l'eau comme troisième composant.⁸⁰ Dans ce processus, le photocatalyseur, également l'iridium (III), est utilisé en présence d'oxygène. Ici, la réduction de l'état excité Ir(III)* permet directement d'oxyder l'amine tertiaire **93** donnant ainsi **93i**. Le catalyseur Ir(III) est régénéré par la présence d'oxygène formant un radical anion qui peut abstraire un hydrogène sur le radical amine **93i** générant l'iminium **93ii**. Ce dernier subit une attaque nucléophile de l'isonitrile **94** pour former le nitrilium intermédiaire **94i** qui sera alors piégé par de l'eau ou un acide carboxylique **95**. L'intermédiaire **95i** ainsi généré se réarrange pour donner le produit désiré **96**.

⁸⁰ Rueping, M.; Vila, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2092-2095.


 Schéma 34 : Synthèse d'amides et d'imides α -aminés par le groupe de Rueping

Etant donné l'accroissement des composés organofluorés dans le domaine pharmaceutique ou agrochimique, de nombreuses trifluorométhylations ont été développées en utilisant des catalyseurs photorédox. Akito a établi une oxytrifluorométhylation⁸¹ ainsi qu'une aminotrifluorométhylation⁸² d'alcènes à partir du réactif d'Umemoto **97** comme source de radical trifluorométhyle.

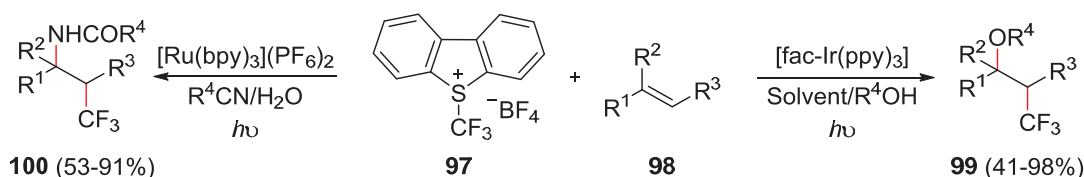


Schéma 35 : Réaction d'oxytrifluorométhylation et d'aminotrifluorométhylation d'oléfines

Dernièrement, Masson a mis au point des réactions d'oxy-, amino-, et carbotrifluorométhylations d'ène-carbamates⁸³ ainsi que des azido- et aminotrifluorométhylations d'alcènes.⁸⁴ Il est également important de noter que quelques exemples de catalyse photorédox au palladium existent. Ryu et Komatsu ont ainsi développé une réaction à quatre composants comportant deux molécules de CO et le système Pd(0)/Pd(I) sous rayonnement lumineux.⁸⁵

2.3.2. Réactions multicomposants radicalaires cationiques

Ces processus reposent sur la capacité d'un composé généralement organométallique à oxyder un radical, générant ainsi une espèce cationique qui pourra subir des attaques nucléophiles. En plus des photocatalyseurs vus précédemment, des oxydants plus classiques dérivés de manganèse ou de cérium peuvent être utilisés. Ces transformations à base de

⁸¹ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571.

⁸² Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136-2139.

⁸³ Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240-1243.

⁸⁴ Dagousset, G.; Carboni, A.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340-4343.

⁸⁵ Ryu, I.; Kreimerman, S.; Araki, F.; Nishitani, S.; Oderaotshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812-3813.

manganèse ont été très développées grâce aux travaux de Corey⁸⁶, Fristad⁸⁷ et Snider⁸⁸. Ryu et Alper ont montré en 1993 que le transfert monoélectronique depuis un radical acyle vers ce métal était beaucoup plus rapide que depuis un radical alkyle.⁸⁹ Cette oxydation rapide évite la formation de sous-produits ainsi que l'utilisation de co-oxydants (généralement le cuivre (II)) notamment dans les travaux de Snider.⁹⁰ Cela leur a donc permis d'établir la première réaction multicomposants utilisant ce procédé et impliquant le malonate **101**, du monoxyde de carbone **102** et du manganèse (III) dans l'acide acétique.

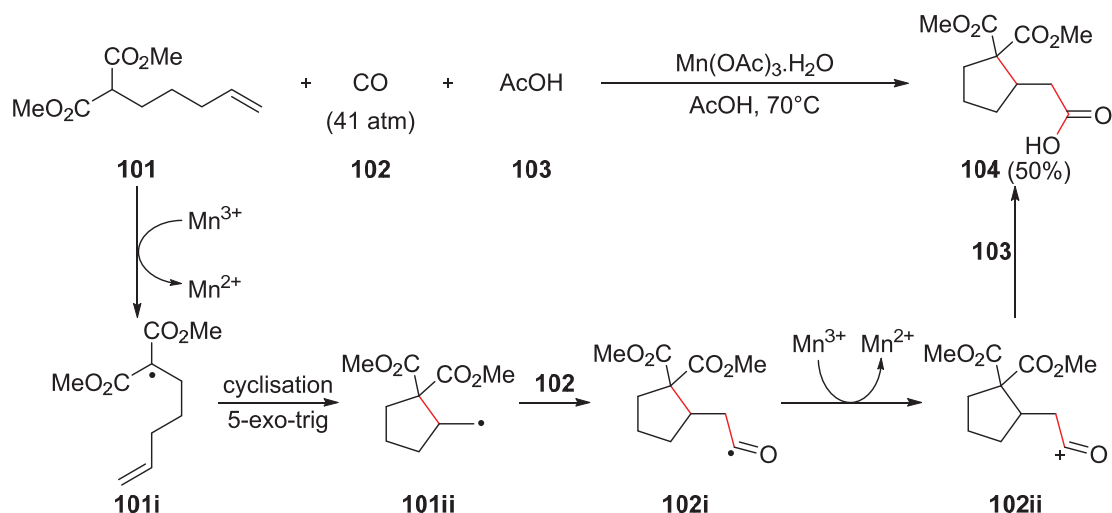


Schéma 36 : Première réaction multicomposants radicalaire cationique

L'action du manganèse sur le malonate **101** fournit le radical malonyle **101i** qui va pouvoir réaliser une cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo*-trig pour donner le radical alkyle **101ii**. Ce dernier s'additionne sur le CO pour générer le radical acyle **102i** qui est oxydé en cation acylium **102ii**. Ce dernier est ensuite piégé par de l'acide acétique ou de l'eau pour donner l'acide **104** avec un rendement honorable de 50%.

Plus récemment, des exemples utilisant du CAN (Ce(NH₄)₂(NO₃)₆) comme oxydant ont été rapportés. McMillan a réalisé la carbo-oxydation du styrène en utilisant le concept de « catalyse SOMO ». ⁹¹ L'espèce réactive est un radical-cation issu de l'énamine **105i**, qui résulte elle-même d'une condensation entre l'organocatalyseur chiral **107** et l'aldéhyde **105**. L'énamine **105i** est oxydée par le CAN pour donner le radical cation **105ii**. Le motif imidazolidinone induit l'approche du styrène sur une seule des 2 faces diastéréotopiques. Cette formation diastéréosélective du radical **106i** est suivie d'une nouvelle oxydation par le CAN pour générer le cation **106ii** qui sera piégé diastéréoselectivement par l'ion nitrate issu de l'oxydant.

⁸⁶ Corey, E. J.; Kang, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384-5385.

⁸⁷ Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761-3764.

⁸⁸ Snider, B. B.; Mohan, R.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659-3661.

⁸⁹ Ryu, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7543-7544.

⁹⁰ (a) Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Dombroski, M. A.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5544-5553. (b) Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6607-6617.

⁹¹ (a) Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494-16495. (b) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582-585.

L'aldéhyde **108** est obtenu avec d'excellents rendements, une très bonne énantiosélectivité mais un diastéréocontrôle modeste.

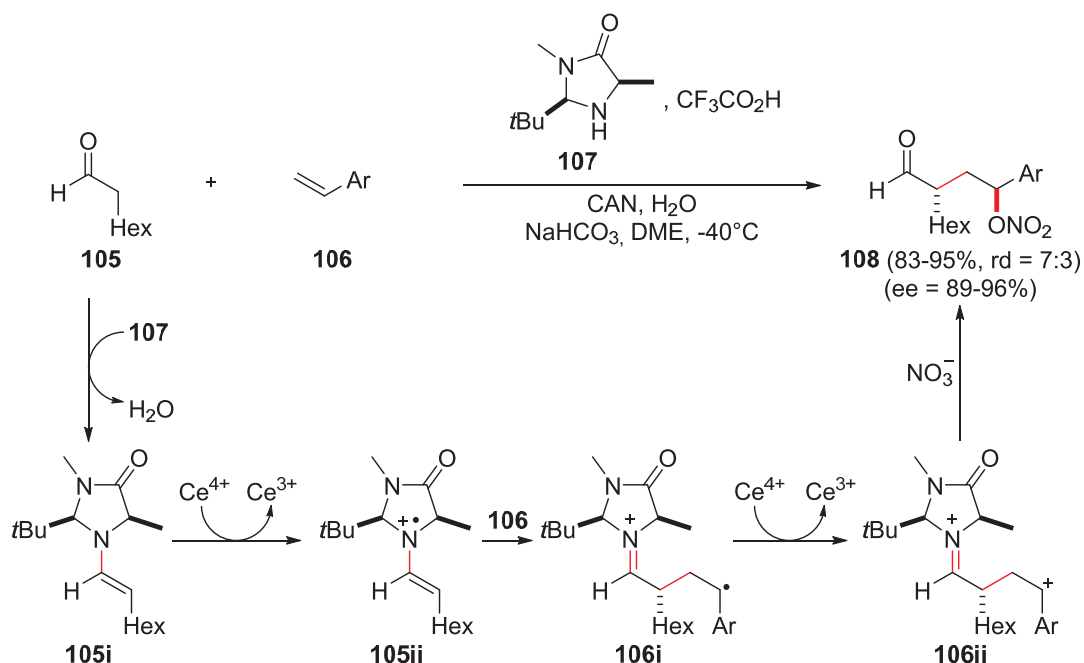


Schéma 37 : Réaction radicalaire cationique par catalyse SOMO en présence de CAN

Masson a développé, avec le même oxydant, une oxyallylation d'énamides et d'ène-carbamates.⁹² Comme précédemment, l'énamide ou l'ène-carbamate sont oxydés pour engendrer le radical-cation **109i**. Celui-ci réagit ensuite avec l'allylsilane **110** pour donner le radical **110i**. Une oxydation de ce radical suivie d'une élimination du groupement silylé permet de former l'iminium **110ii** qui est ensuite piégé par un alcool **111**. L'éther β -allyl- α -amide **112** est obtenu avec de bons rendements mais aucune diastéréosélectivité.

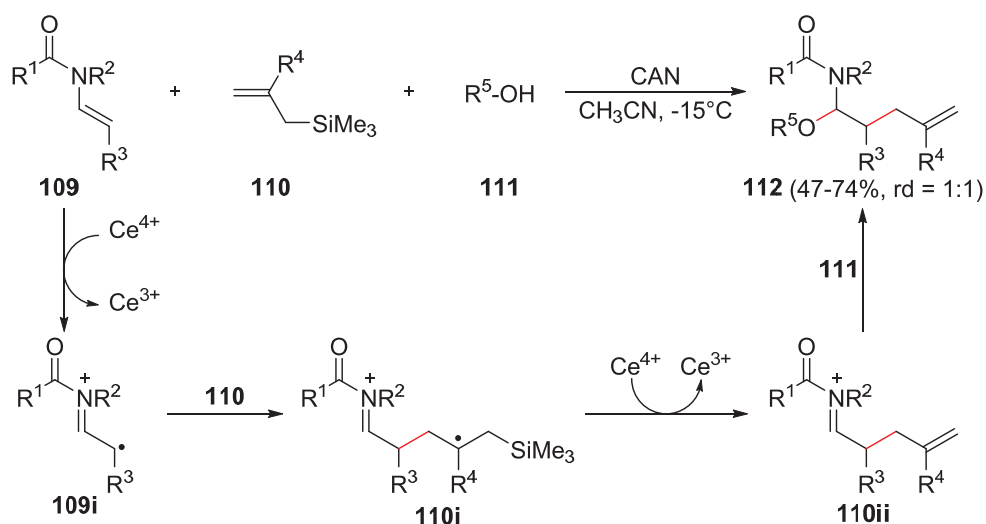


Schéma 38 : Réaction d'oxyallylation radicalaire cationique

⁹² Bekkaye, M.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1510-1513.

2.3.3. Réactions multicomposants radicalaires anioniques

De la même manière que les processus radicalaires cationiques, le principe des transformations radicalaires anioniques repose sur la capacité d'un métal ou d'un dérivé organométallique à réagir avec un radical généré lors d'une addition radicalaire. Cette fois, la réduction de ce radical va permettre de créer une espèce nucléophile qui pourra être employée dans des processus ioniques classiques. De nombreux métaux ont été mis à contribution dans ces réactions comme le chrome,⁹³ le cobalt,⁹⁴ le plomb,⁹⁵ le samarium,⁹⁶ et le titane.⁹⁷ Cependant, de nombreux exemples proviennent de l'emploi des dérivés du bore et du zinc. Cela est notamment dû à leur innocuité, leur faible coût et leur accessibilité commerciale.

L'une des premières transformations de ce type a été réalisée en 1973 par Mukayama avec du tributylborane **115**.⁹⁸ En effet, les trialkylboranes se décomposent en présence d'oxygène pour donner des radicaux alkyles. Cette décomposition peut se faire à basse température pour réaliser des processus stéréosélectifs. Ici, l'action de l'oxygène sur le tributylborane **115** génère un radical butyle qui peut s'ajouter sur l'accepteur de Michael **113**, donnant ainsi le radical énoyle **113i**. Ce dernier substitue un radical butyle sur **115** (via un processus de substitution homolytique), formant l'énolate de bore **113ii** et un radical butyle qui peut propager la chaîne radicalaire. Pour finir, l'énolate de bore nucléophile s'ajoute sur le benzaldéhyde pour donner le produit **116** avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité modérée.

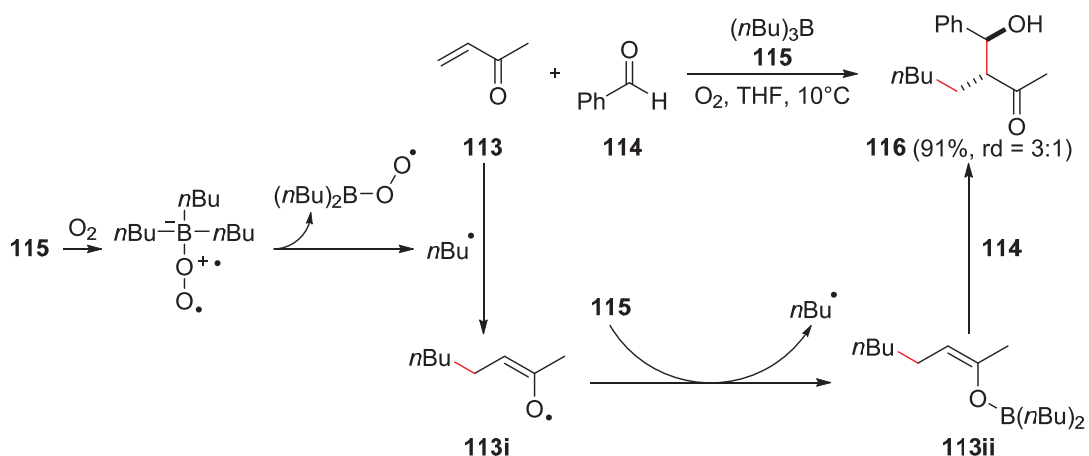


Schéma 39 : Première réaction multicomposants radicalaire anionique utilisant les dérivés borés

Cette méthodologie a ensuite été étendue au triéthylborane commercial.⁹⁹ Il est essentiel d'utiliser des organoboranes bon marché car une quantité stœchiométrique de ce réactif est nécessaire. Les radicaux issus du borane peuvent également générer d'autres radicaux alkyles à partir d'halogénoalcane si et seulement si le radical nouvellement formé est plus stable. Cela pourra donc être possible dans le cas d'halogénures secondaires et tertiaires. Un grand nombre

⁹³ Takai, K.; Matsukawa, N.; Takahashi, A.; Fujii, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 152-155.

⁹⁴ Mizutani, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3959-3961.

⁹⁵ Takai, K.; Ueda, T.; Ikeda, N.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7990-7991.

⁹⁶ Szostak, M.; Fazakerley, N. J.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959-6039.

⁹⁷ Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5291-5297.

⁹⁸ Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967-968.

⁹⁹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.

d'exemples existe dans la littérature¹⁰⁰ comme l'hydroxysulfénylation et l'hydroalkylation d'oximes,¹⁰¹ ou encore la carboximation développée par notre groupe (partie 2.1.3.4.).

Les dérivés du zinc ont également été très étudiés.⁷¹ Shono a été le pionnier dans l'utilisation du zinc à l'état élémentaire pour les réactions multicomposants.¹⁰² Il a démontré qu'un radical alkyle, généré *via* un transfert mono-électronique du Zn(0) vers un halogénure, peut s'ajouter sur un accepteur de Michael donnant ainsi un radical intermédiaire qui est ensuite réduit par un excès de Zn(0). L'anion ainsi formé peut s'ajouter sur un dérivé carbonyle engendrant des alcools avec de bons rendements. Nishigushi a appliqué ce procédé à des dérivés cyanés ou des anhydrides comme troisième composant, réalisant ainsi des réactions d'acylation.¹⁰³

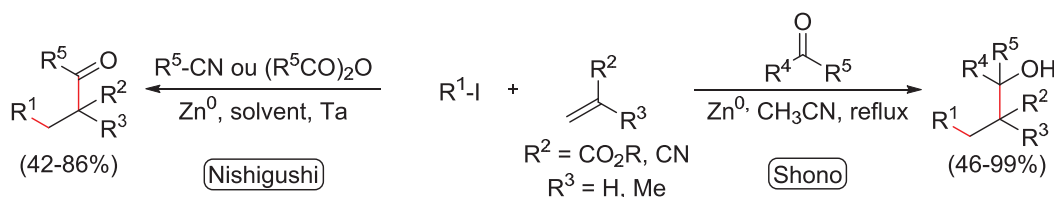


Schéma 40 : Réactions multicomposants radicalaires anioniques faisant intervenir du Zn(0)

De manière similaire aux trialkylboranes, les dialkylzincs en présence d'oxygène donnent naissance à des radicaux alkyles pouvant s'ajouter sur des esters α,β -insaturés générant ainsi des énolates de zinc nucléophiles. Bertrand a développé ces transformations pour synthétiser des lactones et les a rendu diastéréoselectives en branchant des motifs chiraux de type oxazolidinones.¹⁰⁴

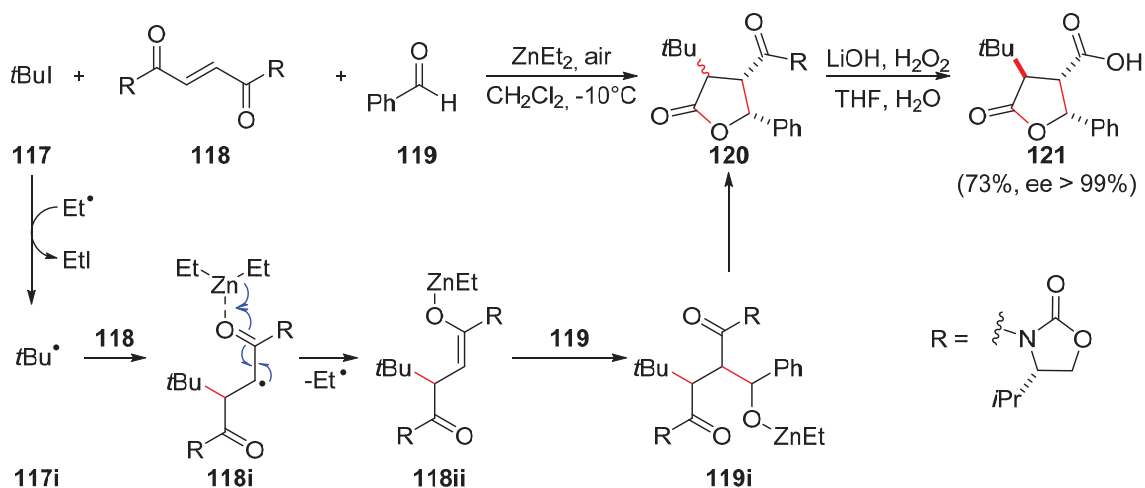


Schéma 41 : Synthèse stéréosélective de lactones

¹⁰⁰ Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434.

¹⁰¹ (a) Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5600-5604. (b) Rahaman, H.; Ueda, M.; Miyata, O.; Naito, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2651-2654. (c) Ueda, M.; Miyabe, H.; Kimura, T.; Kondoh, E.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4632-4635.

¹⁰² Shono, T.; Nishiguchi, I.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4314-4315.

¹⁰³ Yamamoto, Y.; Nakano, S.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 799-802.

¹⁰⁴ (a) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Naubron, J. V.; Bertrand, M. P. *Chem. Comm.* **2002**, 2506-2507. (b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261-4274. (c) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 77-85.

Par l'action du radical éthyle, le radical *tert*-butyle **117i** plus stable est généré et s'additionne rapidement sur l'oléfine **118** activée par l'acidité de Lewis du diéthylzinc. Le radical **118i** engendre alors l'énolate de zinc qui piège l'aldéhyde **119** donnant l'alcoolate de zinc **119i**. Ce dernier cyclise pour former la lactone **120** qui est, pour finir, traitée pour générer la lactone **121** avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité.

Le groupe de Chemla a montré que la réduction du radical **122i** en énolate de zinc était plus lente que la cyclisation de type 5-*exo*-trig. Cela leur a permis de réaliser une élégante réaction multicomposants en cascade pour donner la pyrrolidine **124** avec un bon rendement et une diastéréosélectivité modeste.¹⁰⁵

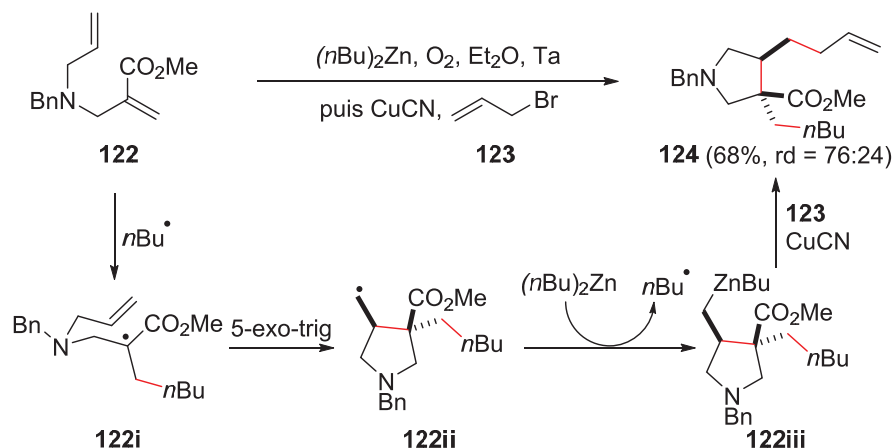


Schéma 42 : Processus radicalaire anionique faisant intervenir une cyclisation intramoléculaire

Il est important de noter que la dernière étape d'allylation est assistée par du cuivre. En effet les organozinciques **122ii** étant relativement inertes, une transmétallation avec du cuivre (I) est nécessaire pour l'attaque sur le bromure d'allyle.

2.4. Bilan

Cette partie nous a donc permis d'avoir une vision globale sur l'état de l'art des réactions multicomposants radicalaires. Même si de nombreux exemples ont déjà été rapportés, l'établissement de nouveaux processus, ou l'amélioration de certains existants présentent un intérêt certain. En effet, la possibilité de former plusieurs liaisons en une seule étape et donc d'obtenir très efficacement des structures complexes confère à ces réactions une grande efficacité synthétique. Cela est amplifié par le fait que ces transformations sont réellement complémentaires à celles basées sur des processus ioniques. De plus, comme nous l'avons vu, la diversité synthétique peut également être étendue par l'utilisation de transformations tandem radicalaire-ioniques. Dans le chapitre suivant, nous allons nous focaliser sur un certain type d'espèces azotées, les énamines, énamides et ène-carbamates en conditions radicalaires dans le but d'obtenir des structures finales à grand intérêt pour des applications en synthèse totale.

¹⁰⁵ (a) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4043-4046. (b) Denes, F.; Cutri, S.; Perez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6506-6513. (c) Pérez-Luna, A.; Botuha, C.; Ferreira, F.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8784-8788.

Chapitre 2

Enamines, énamides et ène-carbamates en chimie radicalaire

Chapitre 2 : Enamines, énamides et ène-carbamates en chimie radicalaire

1. Etat de l'art

1.1. Généralités

Comme vu dans le chapitre précédent, notre laboratoire a mis au point des réactions multicomposants qui font intervenir trois partenaires possédant des polarités successives de types accepteur, donneur et enfin accepteur (ADA).⁴⁸ Les excellents résultats obtenus en utilisant ce processus sur la carbo-alcénylation d'oléfines simples (vue partie 2.1.3.3. Chapitre 1)⁴⁹ nous ont incité à diversifier cette réaction afin d'augmenter la complexité des structures finales obtenues. L'intérêt s'est alors porté sur la modification du partenaire riche en électrons. Des dérivés azotés comme les énamines, énamides ou ène-carbamates nous ont paru être des candidats idéaux donnant accès à des motifs attractifs. En effet, l'obtention rapide de ces motifs permet la synthèse d'hétérocycles présents dans de nombreuses molécules naturelles et/ou à fortes activités biologiques.

Grâce à la réactivité unique des énamines, énamides et ène-carbamates en conditions ioniques, d'intenses recherches ont été réalisées sur la fonctionnalisation de ces oléfines par catalyse organique ou organométallique.¹⁰⁶ En effet, elles sont connues pour réagir avec des électrophiles et donner l'iminium **IIa** qui peut ensuite être attaqué par un nucléophile. Par conséquent, les carbones **2** et **1** sont respectivement nucléophile et électrophile (Schéma 43).¹⁰⁷

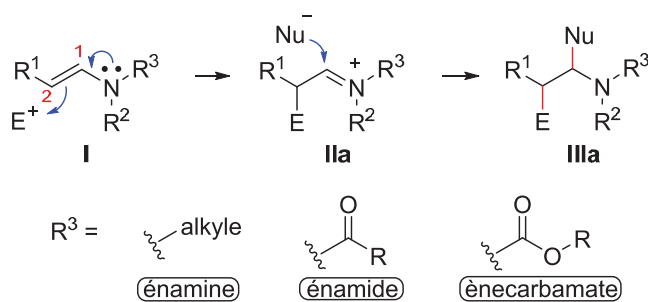


Schéma 43 : Réactivité des énamines, énamides et ène-carbamates en conditions ioniques

Des disparités existent cependant entre ces espèces. Les énamines ne possèdent pas le groupement carbonyle attracteur sur l'atome d'azote permettant de délocaliser la forte densité

¹⁰⁶ (a) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975-2050. (b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (c) Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (d) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 753-819. (e) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657. (f) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292-301. (g) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304-3307. (h) Lu, M.; Lu, Y.; Zhu, D.; Zeng, X.; Li, X.; Zhong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8588-8592. (i) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804-14813.

¹⁰⁷ Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94-97

électronique située sur ce dernier. Cela confère aux énamines un caractère nucléophile beaucoup plus prononcé les rendant moins stables que leurs analogues et expliquant ainsi l'équilibre amine-imine connu à température ambiante.

De nombreux exemples d'additions radicalaires sur ces oléfines ont été décrits et ont montré l'efficacité des radicaux électrophiles lors de l'addition intra- ou intermoléculaire sur ces espèces. Comme dans le cas des alcènes,¹⁰⁸ la régiosélectivité de l'addition est de type *anti*-Markovnikov. Cette régiosélectivité dépend d'effets stériques, électroniques et de la stabilisation du radical généré. La stabilisation par délocalisation du radical α -aminé donnant les deux formes de résonances **IIb** et **IIb'** ainsi que la polarisation de l'insaturation, guident l'addition d'un radical électrophile sur le carbone 2 de l'oléfine **I** (Schéma 44).

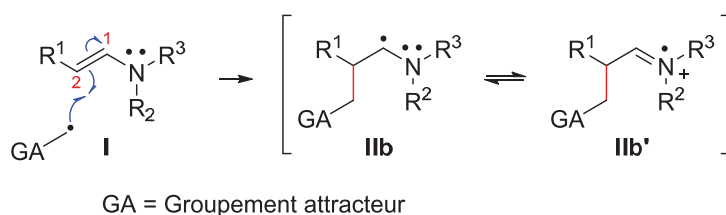


Schéma 44 : Réactivité des énamines, énamides et ène-carbamates en conditions radicalaires

Le radical nucléophile **IIb** peut ensuite subir différentes transformations comme une oxydation par transfert mono-électronique, une réduction ou encore le transfert d'un groupement.

Nous allons maintenant réaliser un état de l'art de l'utilisation de ces espèces en conditions radicalaires. Cela nous permettra de mieux comprendre leurs comportements dans de telles conditions.

1.2. Enamines en conditions radicalaires

1.2.1. Additions radicalaires intermoléculaires utilisant des énamines

1.2.1.1. Réaction par transfert mono-électronique

Comme décrit précédemment, les énamines sont des espèces possédant une faible stabilité. C'est pourquoi leur utilisation a débuté comme agent activant de groupements carbonyles qui peuvent être régénérés lors du traitement final de la réaction. En effet, le radical α -aminé formé après addition radicalaire peut être oxydé par transfert mono-électronique générant ainsi un iminium qui peut être hydrolysé pour donner un carbonyle.

En 1975, Cantacuzène a été le pionnier dans l'établissement de ce processus par la synthèse de cétones et d'aldéhydes α -perfluorés.¹⁰⁹ Le principe est de générer un radical électrophile **127i** à partir de perfluoroiodoalcane **127** par irradiation en présence de benzophénone (Schéma 45). Ce

¹⁰⁸ Riemenschneider, K.; Bartels, H. M.; Dornow, R.; Drechsel-Grau, E.; Eichel, W.; Luthe, H.; Matter, Y. M.; Michaelis, W.; Boldt, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 205-212.

¹⁰⁹ Cantacuzène, D.; Dorme, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2031-2034.

radical s'additionne ensuite sur l'énamine **126**. Le radical α -aminé **126i** ainsi formé est facilement oxydé par **127** donnant l'iminium **128** ainsi que de nouveau le radical **127i** qui peut alors perpétuer la chaîne radicalaire. Après hydrolyse de **128**, les dérivés carbonylés **129** sont obtenus avec de faibles rendements. Ces faibles résultats sont principalement dus à la formation de cétone éthylénique par perte de HF lors de l'hydrolyse.

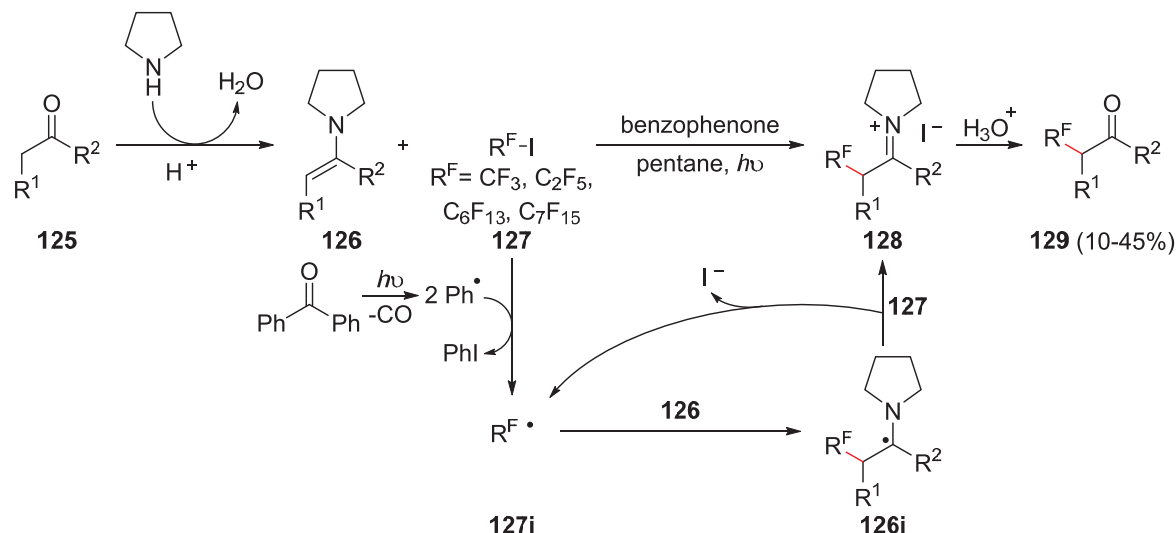


Schéma 45 : Synthèse de cétones et aldéhydes α -perfluorés par Cantacuzène

Quelques années après, le même groupe étendit cette réaction aux perfluorobromoalcanes moins coûteux de type CF_2Br_2 , CF_3BrCl et $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ avec l'énamine 1-pyrrolidinocyclohexène.¹¹⁰ Dans ces conditions, ils découvrirent qu'aucune irradiation ni amorceur n'étaient nécessaires pour réaliser cette réaction. Le mécanisme proposé pour l'initiation est le même que celui décrit dans le Schéma 46. L'azote de l'énamine **130**, par transfert mono-électronique vers l'espèce **131**, peut s'oxyder donnant le radical anion **131i** qui se décompose en radical **131ii** et en bromure. Cela est possible car les énamines dérivées de pyrrolidines sont très facilement oxydables du fait de leur faible potentiel d'oxydation.¹¹¹ Cette propriété permet de réaliser des catalyses SOMO, non traitées dans cette partie (voir partie 2.3.2 chapitre 1). La suite du mécanisme est semblable à celui décrit précédemment.

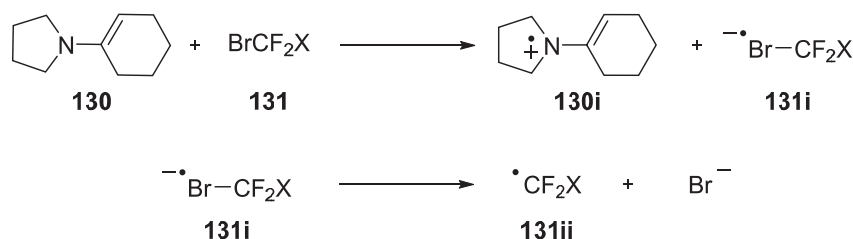


Schéma 46 : Amorçage direct par oxydation de l'énamine

L'utilisation de ces perfluorobromoalcanes leur a également permis de montrer que seul le brome était déplacé lors de la réduction de CF_3BrCl par le radical α -aminé donnant ainsi l'accès à la cétone chlorodifluorométhyle (Schéma 47). De plus, le traitement de **132** par du fluorure de

¹¹⁰ Rico, I.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3405-3408.

¹¹¹ Renaud, P.; Schubert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 433-434.

tétrabutylammonium permet d'obtenir la cétone α -trifluorométhylée **133** à moindre coût et plus efficacement que lors de l'utilisation de iodotrifluorométhyle.

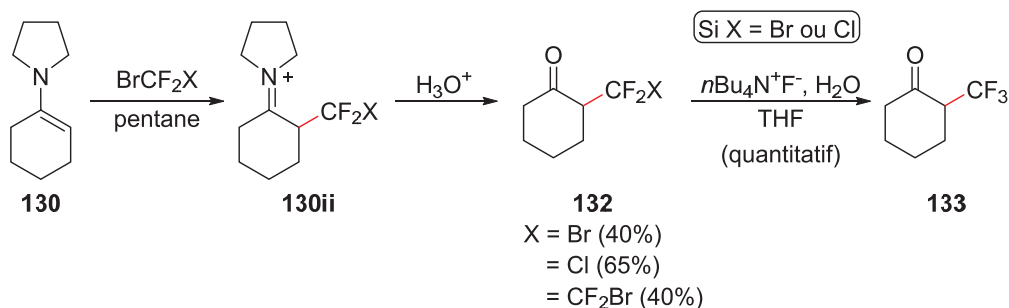


Schéma 47 : Synthèse de la cétone α -trifluorométhylée sans irradiation ni amorceur

Par la suite, le groupe de Russell étendit la diversité des alkylations radicalaires d'énamines à l'aide de la photolyse de dérivés mercurique (Schéma 48).¹¹² Le radical benzoylméthyle **134i** généré sous irradiation s'additionne sur l'énamine **135** formant ainsi le radical α -aminé **135i**. L'oxydation facile de ce dernier en présence du dérivé mercurique **134** permet d'engendrer l'iminium **135ii** et de nouveau le radical **134i** perpétuant ainsi le processus radicalaire. Il peut être supposé que dans ces conditions relativement basiques, l'énamine **136** est intermédiairement formée avant l'hydrolyse permettant d'obtenir la cétone benzoylméthylée **137** avec un rendement modeste de 60%.

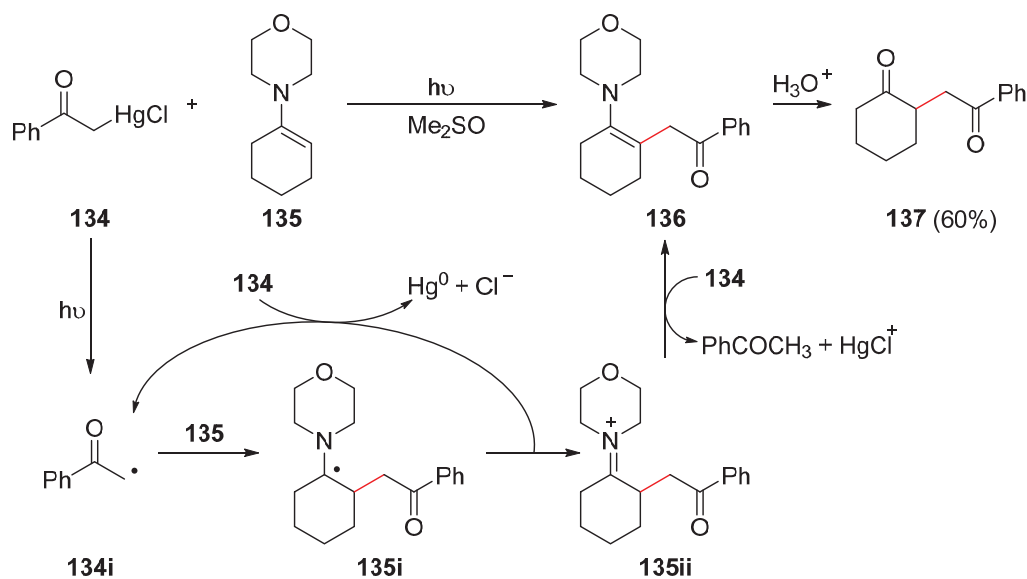


Schéma 48 : Alkylation radicalaire d'énamines par photolyse de dérivés du mercure

Ce groupe a aussi démontré par un essai avec *t*BuHgCl que la polarité des systèmes utilisés est essentielle. En effet, aucun résultat n'a été obtenu avec les radicaux *tert*-butyles nucléophiles, alors que, comme vu ci-dessus, les radicaux benzoylméthyles électrophiles s'additionnent très efficacement sur les énamines.

¹¹² Russell, G. A.; Kulkarni, S. V.; Khanna, R. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1080-1086.

En se basant sur les travaux de Cantacuzène, Russell réalisa l'alkylation d'énamines par l'utilisation de dérivés chlorés et nitrés sous irradiation.¹¹³ La propagation du système est décrite Schéma 49. Il prouva que la réaction procède via un processus radicalaire car elle est inhibée en présence du radical $(t\text{Bu})_2\text{NO}^\bullet$. Il observa également que la réaction fonctionnait sans irradiation comme dans le cas de Cantacuzène, mais beaucoup moins efficacement, dû probablement à des chaînes radicalaires plus courtes.

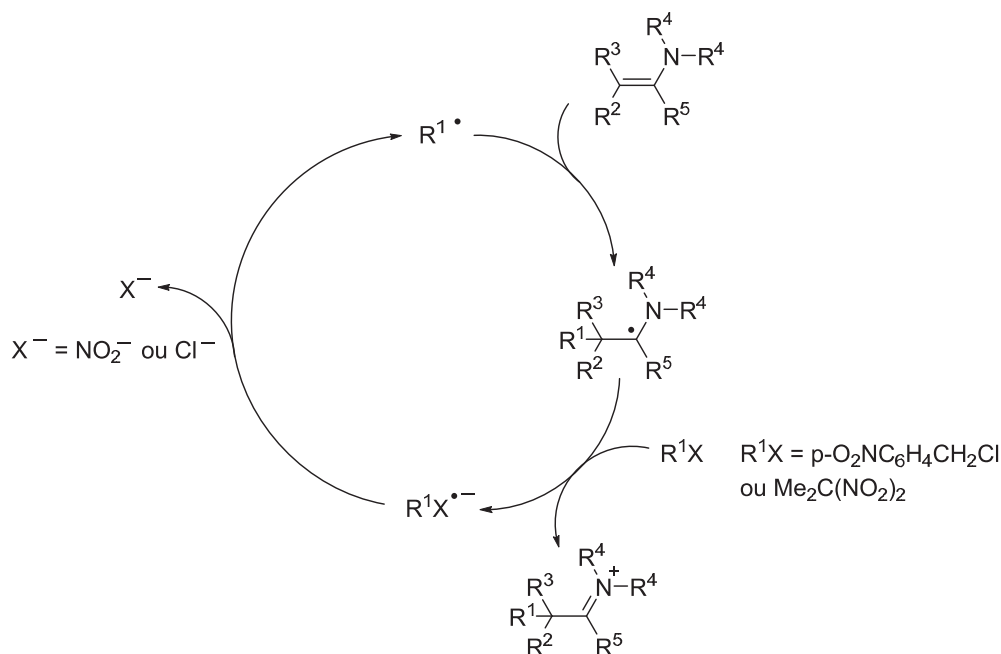


Schéma 49 : Propagation du processus d'alkylation d'énamines par utilisation de dérivés chlorés et nitrés

Par ce processus et en utilisant les énamines **138** à **140**, Russell synthétisa les dérivés carbonylés **141** à **143** avec des rendements modérés à très bons (Schéma 50).

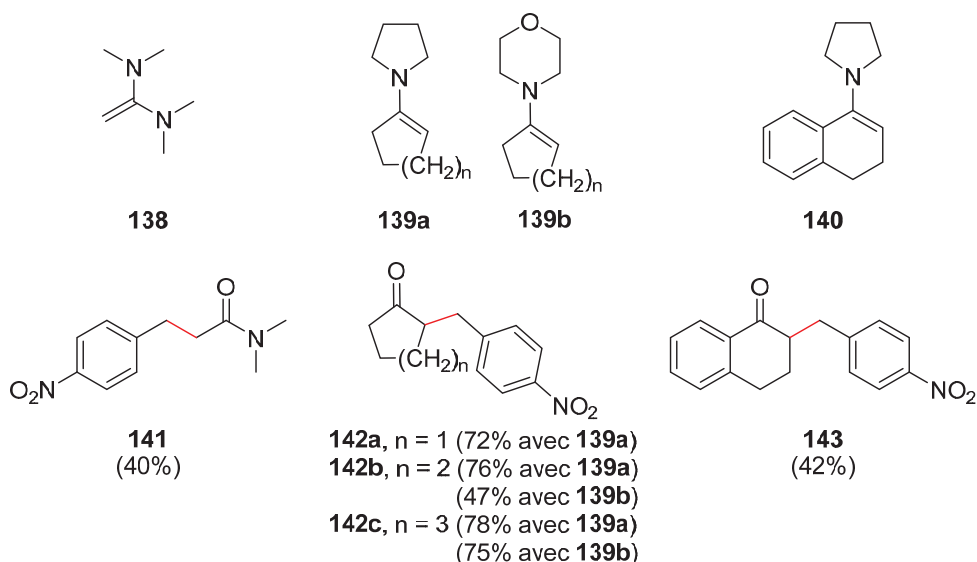


Schéma 50 : Produits synthétisés par l'utilisation de dérivés chlorés

¹¹³ Russell, G. A.; Wang, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3475-3479.

Dans le cas de l'utilisation de $\text{Me}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$, seule l'énamine **138** est réactive et donne le produit **144**. En effet, l'iminium **144i** perd spontanément une molécule de HNO_2 , l'ène-iminium ainsi formé peut être isolé sous forme de sel (Schéma 51).

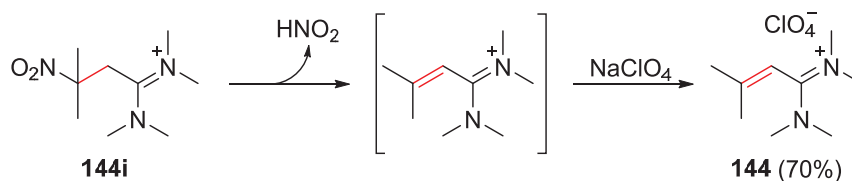


Schéma 51 : Utilisation de dérivés nitrés pour l'alkylation radicalaire

Des essais ont également été réalisés avec le chlorure de *m*-nitrobenzyle ainsi que le chlorure de benzyle ne donnant aucun résultat. Le potentiel de réduction élevé de l'espèce PhCH_2Cl explique probablement cette absence de réactivité. Alors que dans le cas du $m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$, la réduction est aisée. Cependant, le radical anion généré lors de cette réduction doit moins facilement fragmenter pour donner le radical nécessaire à la propagation de la réaction.

Un autre exemple faisant appel à des transferts mono-électroniques peut être cité. Les auteurs ont employé ici des espèces singulières, les silyl *aci*-nitroalcanes qui possèdent un potentiel d'oxydation bas. L'oxydation de ces espèces ainsi que celle du radical α -aminé sont réalisées par du manganèse (III). Il est par conséquent nécessaire d'utiliser dans ce cas au moins deux équivalents de manganèse (III). Le mécanisme est décrit Schéma 52 et procède également *via* un iminium **147**, lequel après hydrolyse donne la β -nitrocétone **148** avec un rendement modeste.¹¹⁴

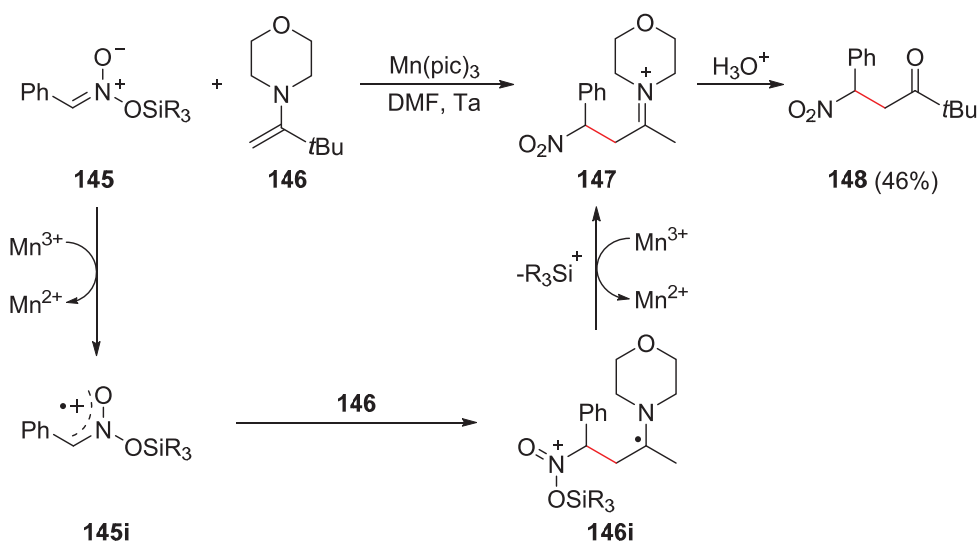


Schéma 52 : Alkylation d'énamines par l'utilisation d'*aci*-nitroalcanes

Plus récemment, Chuang réalisa l'addition radicalaire de composés β -dicarbonylés et β -cétoumines sur des énamines en utilisant du cérium (IV) ou du manganèse (III) comme oxydant pour la synthèse de pyrroles hautement substitués.¹¹⁵ Alors que, pour les composés β -carbonylés, le radical est facilement obtenu par oxydation du carbone entre les deux carbonyles, pour les β -

¹¹⁴ Narasaka, K.; Iwakura, K.; Okauchi, T. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 423-426.

¹¹⁵ (a) Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1841-1847. (b) Tsai, A.-I.; Chuang, C.-P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2235-2239.

cétoimines, le radical est obtenu par oxydation d'une énamine. Le radical β -cétoimine **149** ainsi généré s'additionne sur l'énamine formant le radical α -aminé **150i** qui peut être oxydé par un second équivalent de cérium (IV) pour donner les deux formes tautomériques **151i** et **152i** (Schéma 53). Ces deux formes peuvent alors conduire par cyclisation anionique aux pyrroles **151** ou **152**. Les facteurs influençant le passage par la voie A ou la voie B sont principalement la taille du groupement R^1 , mais également la nature du solvant. Plus le groupement R^1 est encombrant, plus la cyclisation de la voie A est retardée, favorisant ainsi la voie B.

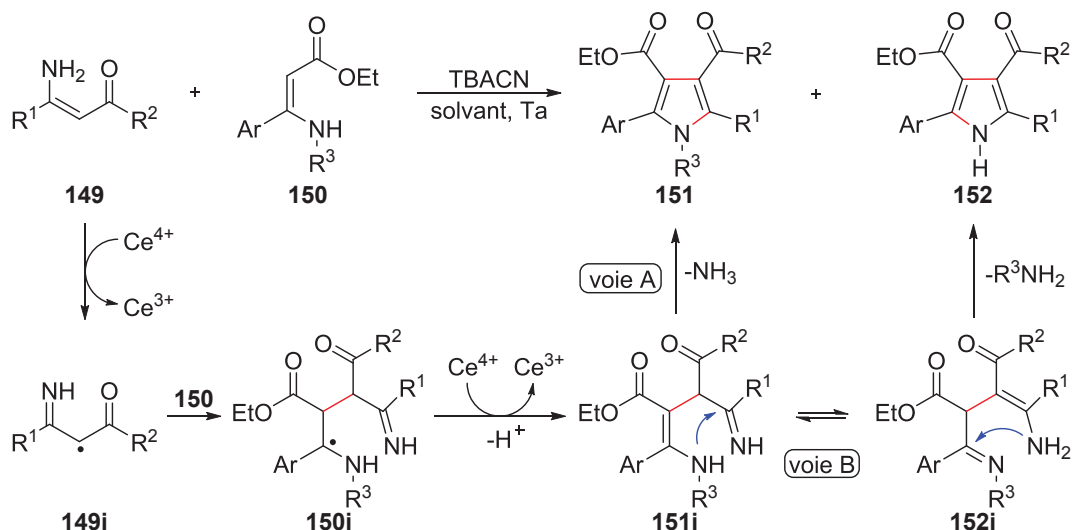


Schéma 53 : Synthèse de pyrroles hautement substitués établi par Chuang

Nous pouvons donc conclure que ces processus d'addition radicalaire faisant appel à des transferts mono-électroniques limitent grandement le choix des groupements alkyles pouvant être utilisés lors de l'addition. Il est en effet nécessaire que ces groupements puissent être oxydés ou réduits facilement. Comme nous venons de le décrire cela peut être réalisé avec des métaux de transition ou directement par l'oxydation aisée des radicaux α -aminés. Même si dans ce dernier cas, cela limite aussi la nature de l'énamine utilisée.

1.2.1.2. Transfert d'un hydrogène sur le radical généré lors de l'addition.

Dans la plupart des exemples évoqués précédemment, l'énamine était formée intermédiairement comme agent activant avant l'hydrolyse de l'iminium, ce qui donnait accès à une gamme importante de dérivés carbonylés. Néanmoins, l'obtention de structures finales aminées peut être d'un grand intérêt pour une application en synthèse totale. C'est pourquoi en s'inspirant des travaux de Giese,¹¹⁶ Renaud *et al.* ont développé une nouvelle stratégie permettant une alkylation réductive d'énamines (Schéma 54).¹¹¹ Les recherches débutèrent par l'utilisation de chlorure de méthyle sulfone **153** et des énamines **154a-154d** en présence d'hydruire de tributyle étain et d'AIBN comme amorceur. Le procédé démarre par la formation du radical stannylé, généré par réaction entre l'hydruire d'étain et l'AIBN. Ce radical permet de

¹¹⁶ Giese, B.; Horler, H.; Leising, M. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 444-452.

former, après substitution homolytique sur le dérivé chloré **153**, le radical alkyle **153i** qui peut s'ajouter très rapidement sur les énamines **154a** ou **154b**. En effet, cette vitesse est de l'ordre de $10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ce qui est équivalent à la vitesse d'addition d'un radical primaire sur l'acrylonitrile. Le radical α -aminé **154i** qui en résulte subit ensuite une réduction par l'hydruure d'étain générant ainsi les produits désirés **155a** ou **155b** et de nouveau le radical stannylé pouvant perpétuer la chaîne radicalaire. Cette réduction opérant avec une constante de vitesse de $2 \times 10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, est également très rapide. L'extension de cette réaction en utilisant les énamines **154c** et **154d** a cependant échoué, seul le produit correspondant à la réduction directe par l'hydruure d'étain du radical **153i** étant obtenu de manière quantitative.

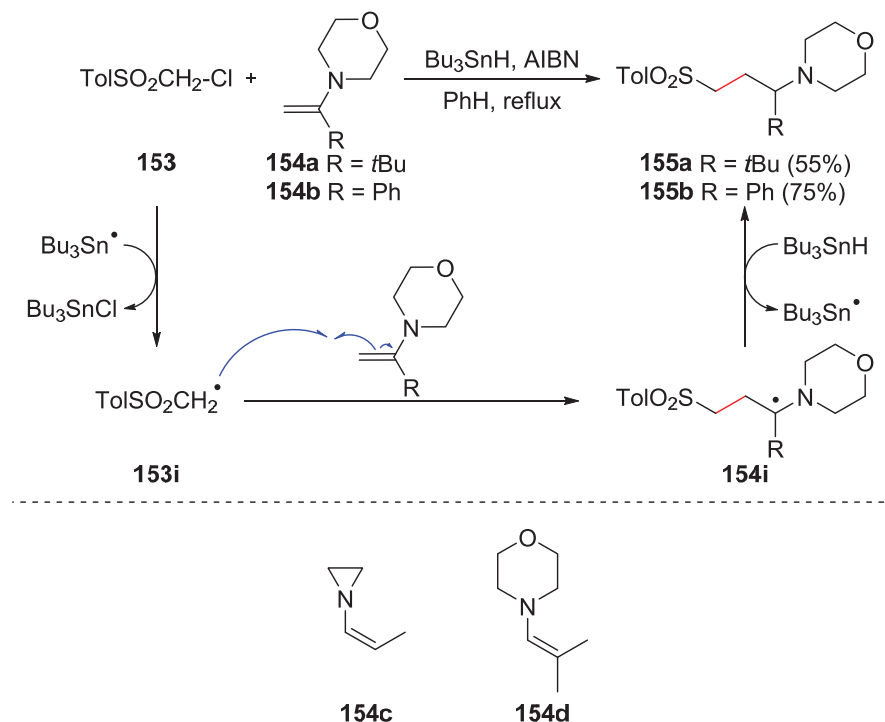


Schéma 54 : Alkylation réductive radicalaire d'énamines mise au point par Renaud

Cette absence de réactivité peut être expliquée grâce à la compréhension des effets influençant la vitesse d'addition d'un radical sur les énamines. Une vitesse élevée peut être principalement due à deux facteurs. Le premier est la stabilisation du radical α -aminé par délocalisation sur l'atome d'azote comme cité dans les généralités (partie 1.1 chapitre 2). Le second facteur correspond aux effets polaires, c'est-à-dire la force du caractère donneur des énamines. Renaud a quantifié cette force par la mesure des pics de potentiel des énamines. Les pics de potentiels de l'aziridine **154c** et d'énamines dérivées de la pyrrolidine connues pour réagir relativement rapidement en addition radicalaire sont respectivement de +1,50 V et -0,05 V. Cela indique donc que l'aziridine **154c** est désactivée (Schéma 54). Cette désactivation vient de la conformation décalée de cette espèce qui entraîne un non alignement du doublet non liant de l'atome d'azote et des orbitales p de la double liaison. Ce doublet n'est donc plus conjugué avec l'insaturation et le caractère énamine est perdu. Dans le cas de l'énamine **154d**, les effets électroniques sont assez favorables pour l'addition radicalaire (potentiel d'oxydation de +0,19 V). L'absence de réactivité provient simplement d'un encombrement stérique très important sur le carbone disubstitué en position β .

L'équipe de Renaud s'est ensuite focalisée sur les différents facteurs gouvernant la stéréosélectivité de cette réaction.^{111,117} Pour cela, ils s'intéressèrent aux énamines dérivées de composés carbonylés cycliques et acycliques. Cette étude a débuté par la synthèse d'amines **160-164** à partir des énamines **156-159** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 55). Dans tous les cas, les composés *cis*-disubstitués sont obtenus majoritairement. Une très haute diastéréosélectivité est obtenue avec les énamines **156** à **158** dérivées de la cyclohexanone. Elle est cependant plus modérée dans le cas des dérivés de la cyclopentanone **159**.

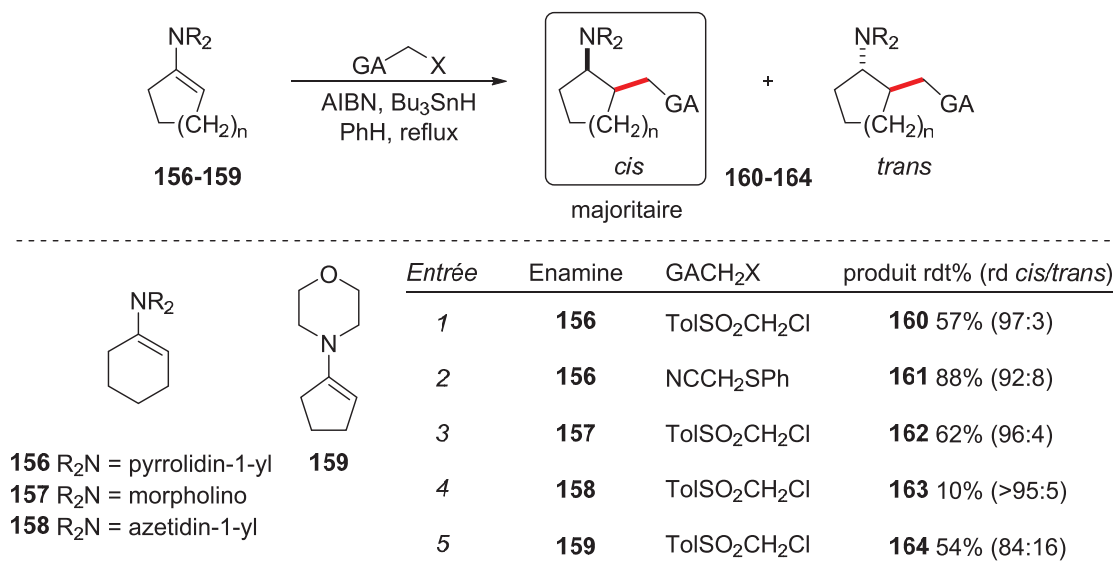


Schéma 55 : Alkylation réductive radicalaire d'énamines dérivées de composés carbonylés cycliques

L'intérêt s'est ensuite porté sur les énamines acycliques **165** à **168**. La formation du produit *syn* est également favorisée par rapport au produit *anti*. Cependant la stéréosélectivité est plus modérée avec l'utilisation de ces énamines acycliques. C'est pourquoi les conditions ont été modulées pour obtenir de meilleurs résultats. L'abaissement de la température, avec par conséquent l'amorçage sous irradiation, permet d'augmenter la diastéréosélectivité (entrée 1, Schéma 56). Renaud *et al.* ont surtout remarqué qu'une taille importante du groupement attracteur (GA) introduit lors de l'addition sur l'oléfine est le facteur essentiel pour obtenir une haute diastéréosélectivité. La comparaison des diastéréosélectivités obtenues à partir de l'énamine **165** avec successivement les groupements attracteurs cyanosulfonyle (entrée 1, (77:23)), phénylsulfonyle (entrée 2, (81:19)) et enfin *tert*-butylsulfonyle (entrée 3, (85 :15)) met bien en évidence ce phénomène. Lorsque des groupements attracteurs sulfonylés sont utilisés, l'encombrement stérique peut être amplifié par complexation avec du LiClO₄ augmentant de ce fait la diastéréosélectivité (entrées 2 et 3). Cet effet est plus prononcé dans le cas des phénylsulfones (entrée 2) que dans celui des *tert*-butylsulfones (entrée 3). Il est également important de noter que le groupement R² (entrée 5 et 6) ainsi que le groupement R (entrée 4) sur l'énamine influencent aussi la stéréosélectivité.

¹¹⁷ (a) Renaud, P.; Björup, P.; Carrupt, P.-A.; Schenk, K.; Schubert, S. *Synlett* **1992**, 1992, 211-213. (b) Schubert, S.; Renaud, P.; Carrupt, P.-A.; Schenk, K. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2473-2489.

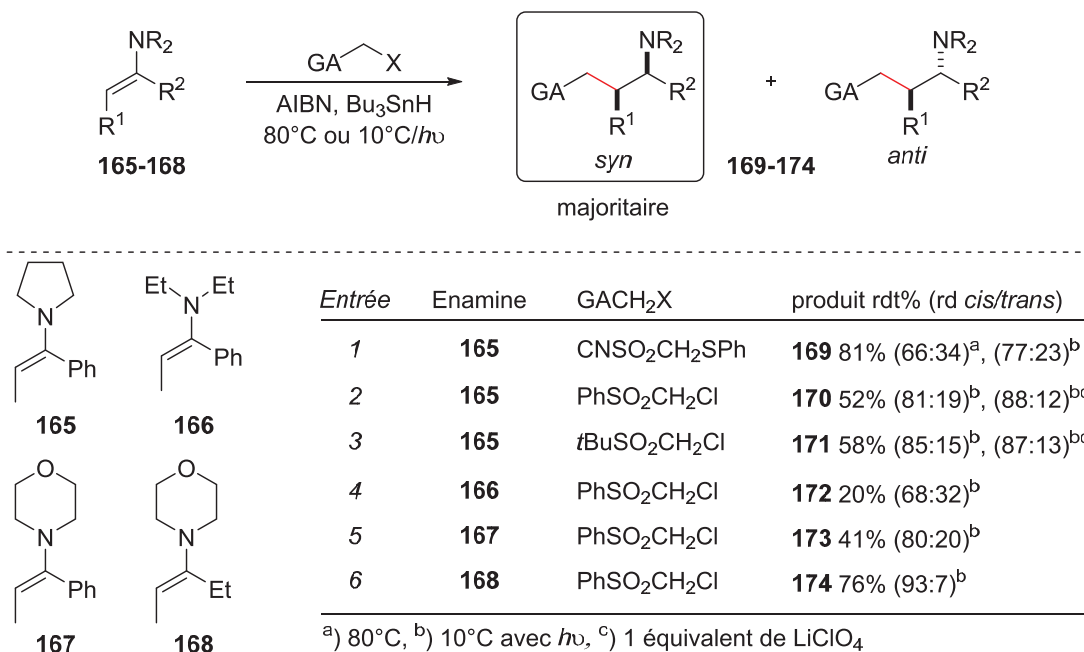


Schéma 56 : Alkylation réductive radicalaire d'énamines dérivés de composés carbonylés acycliques

Suite à ces essais Renaud *et al.* ont rationalisé la diastéréoselectivité observée. Celle-ci semble provenir de l'état de transition du processus d'abstraction d'hydrogène de l'hydrure d'étain par le radical α -aminé. La conformation de ce radical intermédiaire conditionne la stéréoselectivité. Comme énoncé dans la partie 1.1. Chapitre 2, le radical α -aminé peut présenter une forme de résonance par délocalisation sur l'atome d'azote, conférant ainsi un caractère de double liaison à la liaison C-N . Cela est confirmé par une valeur importante de la barrière de rotation de cette liaison (6,6 kcal mol⁻¹ calculé pour le radical aminométhyle, Figure 4). Le radical **I** peut donc correspondre à un système allylique **II** conduisant à des contraintes allylique-1,3 (A_{1,3}). Dans ces conditions, le radical **I** adopte une conformation où le plus petit groupement R^P éclipe la pseudo-double liaison. Les autres groupements (moyen R^M et large R^L) entraînent une différenciation stérique des deux faces pour l'attaque de l'hydrure d'étain.

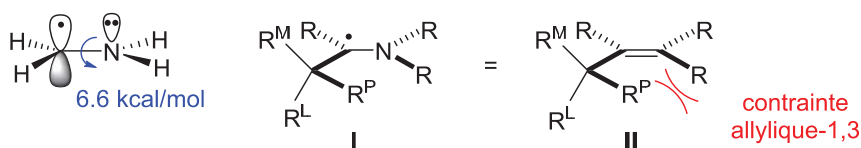


Figure 4 : Barrière de rotation et contrainte allylique

Dans le cas des radicaux cycliques comme le radical **A**, le groupement sulfonylé peut se trouver en position axiale **A1** ou en position équatoriale **A2** (Figure 5). La contrainte allylique entraîne que le conformère **A1** est plus stable de 4,6 kcal mol⁻¹. L'hydrure d'étain réagit avec celui-ci sur la face opposé au groupement le plus large donnant par conséquent le produit *cis*.

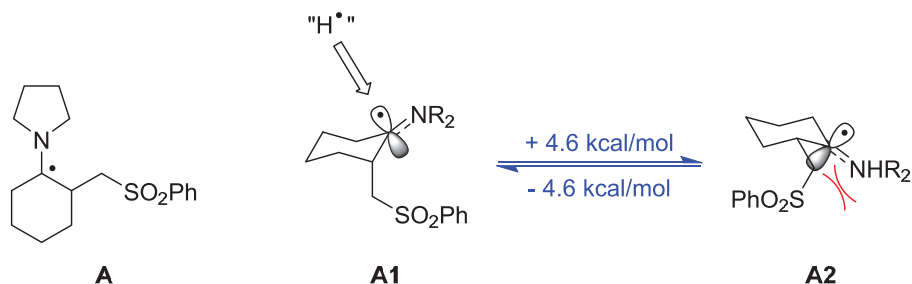


Figure 5 : Conformation privilégiée A1 du radical A lors du transfert d'hydrogène

Pour généraliser, les conformations possédant la plus faible énergie pour les cycles à 5 et à 6 membres conduisant à la diastéréosélectivité *cis* sont décrites Figure 6. Une taille très différente des substituants R^P et R^L est nécessaire afin d'obtenir de hauts niveaux de diastéréosélectivité. Ces conformations montrent également que l'attaque sur les énamines dérivés de cyclopentanes est moins favorable que pour leurs homologues à six chaînons, expliquant ainsi la différence de diastéréosélectivité observée.

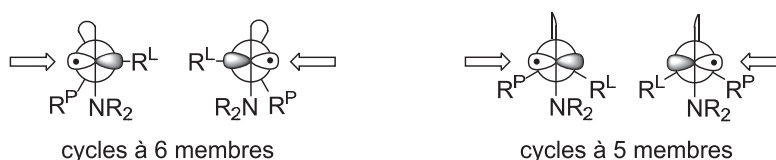


Figure 6 : Généralisation des conformations privilégiées lors du transfert d'hydrogène pour les cycles à 5 et 6 membres

Dans le cas des radicaux acycliques tels que les radicaux **B** et **C**, les conformations **B1**, **B2**, **C1** et **C2** sont celles possédant les énergies les plus basses (Figure 7). Les différences d'énergie en faveur de **B1** et **C1** sont responsables de la stéréosélectivité *syn* observée. Ceci explique également pourquoi la diastéréosélectivité de la réaction est plus importante lors de l'utilisation de l'énamine **168** que lors de l'utilisation de l'énamine **167** (Schéma 56, entrées 5 et 6). En effet, contrairement au conformère **B1** possédant le substituant phényle orthogonal au radical, le substituant phényle et l'atome d'azote de **B2** stabilisent le radical expliquant ainsi la plus faible différence d'énergie entre **B2** et **B1** par rapport à celle entre **C2** et **C1**.

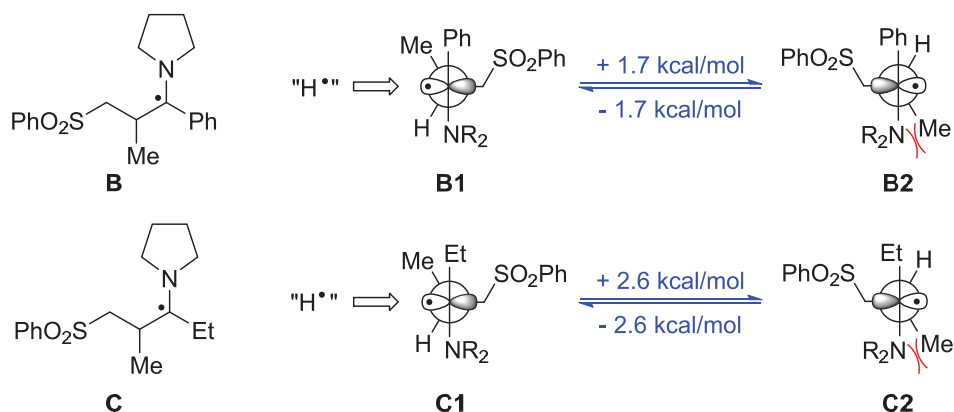


Figure 7 : Conformations privilégiées des radicaux A et B lors du transfert d'hydrogène

Pour généraliser, dans le cas des énamines acycliques, les deux conformations les plus stables menant au diastéréoisomère *syn* sont présentées Figure 8. Une haute diastéréosélectivité peut

seulement être obtenue lorsque les trois groupements R^L , R^M et R^P possèdent des tailles bien différenciées.

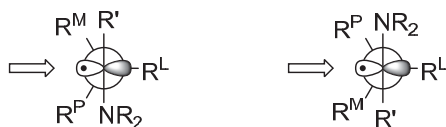


Figure 8 : Généralisation des conformations privilégiées lors du transfert d'hydrogène pour énamines acycliques

Renaud *et al.* ont par la suite établi une version énantiométrée de ce processus par l'utilisation d'énamines chirales issues de 1-pyrrolidino-cyclohexène.¹¹⁸

1.2.2. Additions radicalaires intramoléculaires utilisant des énamines

Comme nous l'avons vu précédemment, les additions radicalaires sur les énamines procèdent régioselectivement sur le carbone en position β par rapport à l'atome d'azote. Cette régioselectivité peut cependant être modulée dans des processus intramoléculaires. En effet, suivant la taille et la conformation des cycles formés, des facteurs cinétiques sont alors à prendre en considération. Ces facteurs peuvent être en adéquation ou en opposition avec la formation du radical α -aminé stable, ce qui dépend principalement de la structure du produit engagé dans ces processus de cyclisation.

Il est important de rappeler les règles de Baldwin établissant que les processus *exo*-trig de 3 à 7 chaînons ainsi que les processus *endo*-trig à 6 et 7 chaînons sont favorisés, contrairement aux processus *endo*-trig de 3 à 5 chaînons qui sont défavorisés.¹¹⁹ Ces règles empiriques permettent de prédire la nature des produits formés. Cependant les processus *exo* sont le plus souvent favorisés cinétiquement bien qu'ils donnent le radical le moins stable. La substitution de la chaîne et la présence d'un hétéroélément peuvent néanmoins modifier cette préférence en jouant sur la cinétique du processus ou la thermodynamique de l'intermédiaire généré.¹²⁰

La suite de cette partie va permettre de présenter différents exemples montrant l'influence des facteurs cinétiques et thermodynamiques lors de cyclisations sur les énamines. Les exemples seront classés suivant la position de l'addition radicalaire sur ces espèces.

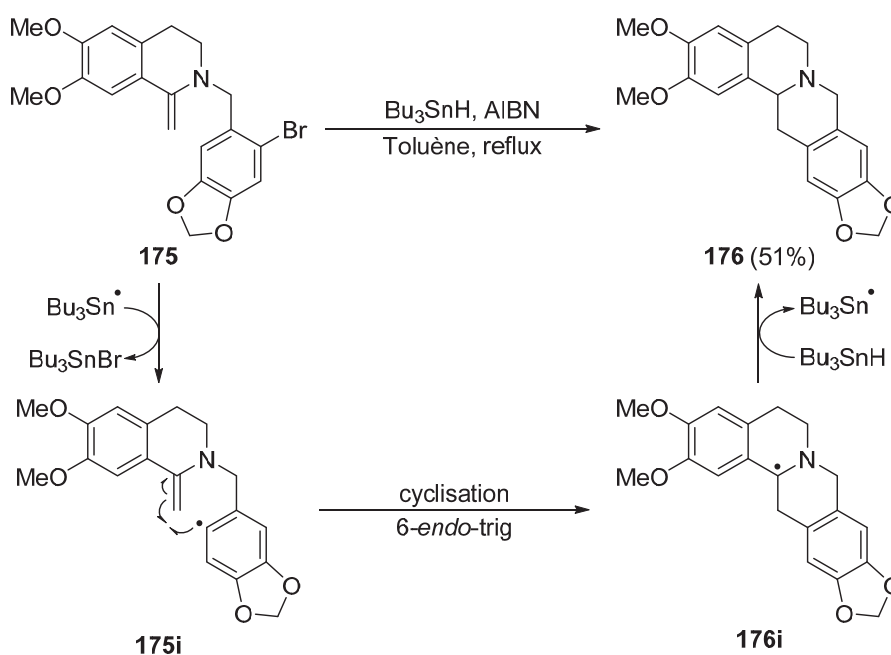
¹¹⁸ Renaud, P.; Schubert, S. *Synlett* **1990**, 624-626.

¹¹⁹ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

¹²⁰ (a) Beckwith, A. L. J.; Moad, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 472-473. (b) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482-483. (c) Beckwith, A. L. *J. Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073-3100. (d) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941. (e) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373-376. (f) Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 143-151.

1.2.2.1. Cyclisation radicalaire en β de l'azote d'une énamine.

Les cyclisations intramoléculaires en position β sur les énamines ont débuté avec les travaux de Takano *et al.* sur la synthèse de dérivés d'isoquinoléine.¹²¹ L'énamine **175** présentant un motif bromure d'aryle est mise en présence d'hydruire d'étain et d'AIBN comme amorceur (Schéma 57). Le radical stannylé génère, par substitution homolytique, le radical aryle **175i** qui cyclise alors sur l'énamine par un processus 6-*endo*-trig donnant le radical α -aminé **176i**. Ce radical est ensuite réduit par l'hydruire d'étain régénérant ainsi le radical stannylé et donnant le produit **176** avec un rendement modeste de 51%. Il est important de noter que le radical aryle est nucléophile et s'additionne ici sur une espèce donneuse en électrons, l'énamine. Cela reflète bien le fait que toutes les combinaisons sont possibles au niveau des polarités des espèces, tout dépend du choix qui leur est donné. De plus, seule la cyclisation 1,6-*endo*, en théorie peu favorable est réalisée, aucune trace de produit provenant du processus 5-*exo*-trig n'étant détectée. Cela provient de deux facteurs: la disubstitution de la double liaison en α de l'atome d'azote qui réduit la vitesse d'addition sur cette position; mais également l'importante stabilisation de l'intermédiaire **176i** par la délocalisation du radical sur l'atome d'azote et le groupement aromatique voisin ce qui augmente la vitesse de cyclisation de type 6-*endo*-trig.

Schéma 57 : Cyclisation intramoléculaire de type 6-*endo*-trig utilisant l'énamine **175**

Quelques années après, l'équipe de Somfai a synthétisé des dérivés spirocycliques en utilisant des N-sulfonylénamines cycliques substituées en position β (Schéma 58).¹²² Cette transformation a été réalisée à une température plus faible que l'exemple précédent mais avec le même amorceur et de l'hydruire d'étain. Cette fois, la cyclisation se réalise uniquement par un processus de type 5-*exo*-trig. En plus d'être cinétiquement favorable cette cyclisation forme, de la même manière que dans l'exemple précédent, le radical α -aminé intermédiaire. Dans ce cas,

¹²¹ Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2315-2318.

¹²² Ahman, J.; Somfai, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1079-1082.

l'utilisation d'énamines cycliques à 5 ou 6 chaînons ne semble pas avoir d'influence sur le processus de cyclisation, les rendements étant relativement proches.

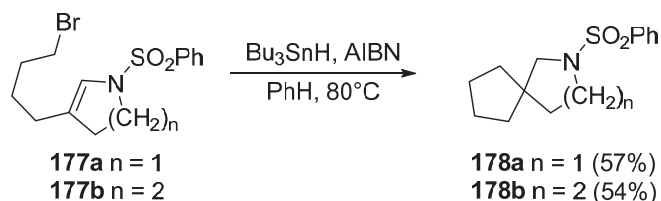


Schéma 58 : Synthèse de dérivés spirocycliques à partir de N-sulfonylénamines substituées en position β

Plus récemment, Aurrecochea a utilisé des tétrahydropyridines **179a-d** possédant en position β une chaîne bromée substituée en différents endroits afin d'étudier, après débromation radicalaire, le processus de cyclisation (Schéma 59).¹²³ Cette fois le tris(triméthylsilyl)silane est utilisé comme propagateur de chaîne. Le mécanisme reste semblable à celui avec le tributylétain et permet d'obtenir majoritairement les produits **180a-d** issus d'un processus de type 5-*exo*-trig. Les énamines de départ étant des bicycles à jonction *cis*, la cyclisation se réalise sur la face la moins encombrée, expliquant ainsi la stéréosélectivité observée.

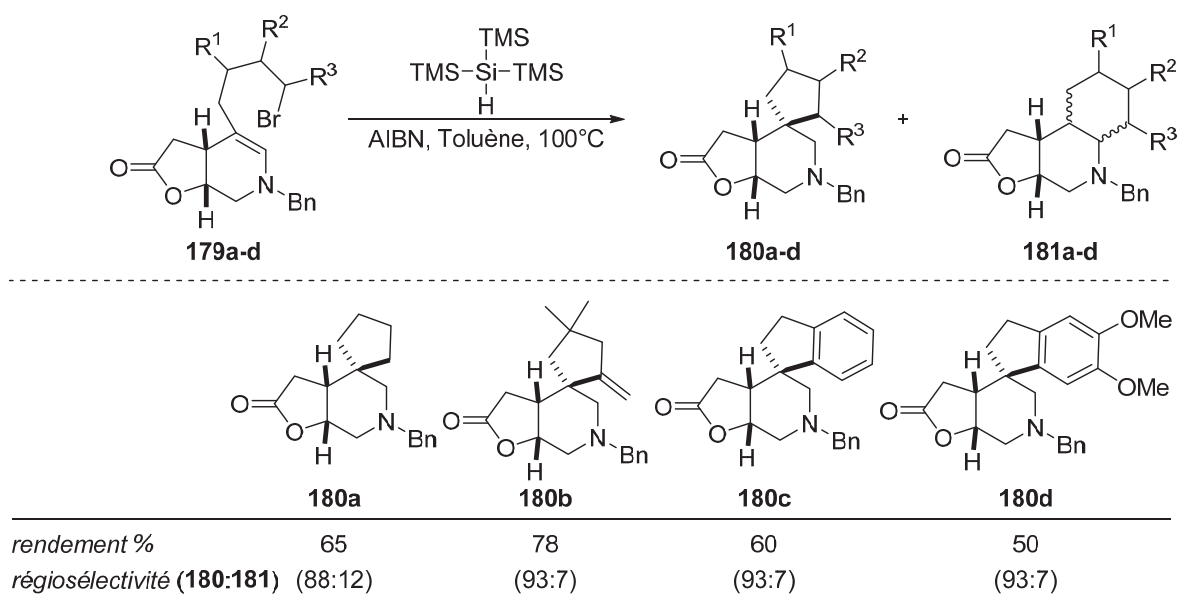


Schéma 59 : Synthèse de tricycles à partir de tétrahydropyridines substituées en position β

Il est important de noter que, même si la cyclisation de type 5-*exo*-trig est favorable, elle est normalement très influencée par l'encombrement stérique. En effet, un simple modèle comme la cyclisation de radicaux hex-5-ényle donne : dans le cas de l'hex-5-ényle non substitué, 98% du produit issu de la cyclisation 5-*exo*-trig ((1) Schéma 60), et dans le cas du 5-méthylhex-5-ényle, seulement 33% du produit issu du même type de cyclisation (2).¹²⁰

¹²³ Aurrecochea, J. M.; Coy, C. A.; Patiño, O. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5194-5197.

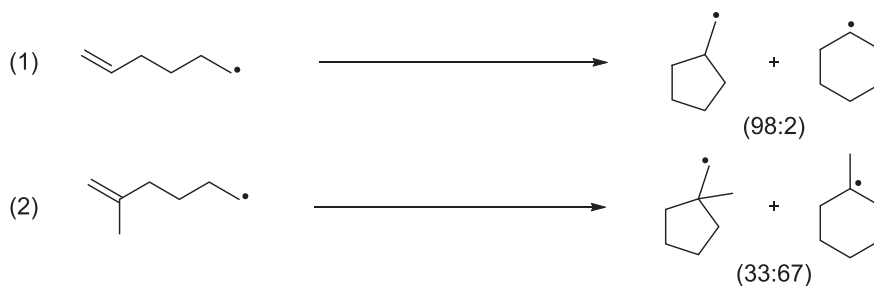


Schéma 60 : Influence de l'encombrement sur les cyclisations de types 5-exo ou 6-endo-trig

Aurrecoechea obtient pourtant une très forte régiosélectivité. Il apparaît donc que la formation du radical α -aminé est une force motrice remarquable en particulier pour les énamines **179b-d** comportant une chaîne hautement substituée (Schéma 59). Il est également nécessaire de souligner que ces cyclisations représentent de nouveau l'addition d'un radical nucléophile sur une énamine connue pour être riche en électrons. Pour finir, les auteurs ont comparé ces processus de cyclisation radicalaire avec des couplages de Heck sur les mêmes substrats. Il apparaît que ces couplages conduisent à des processus de type 6-endo-trig montrant une fois de plus la complémentarité des transformations radicalaires par rapport aux autres transformations utilisées en synthèse organique.

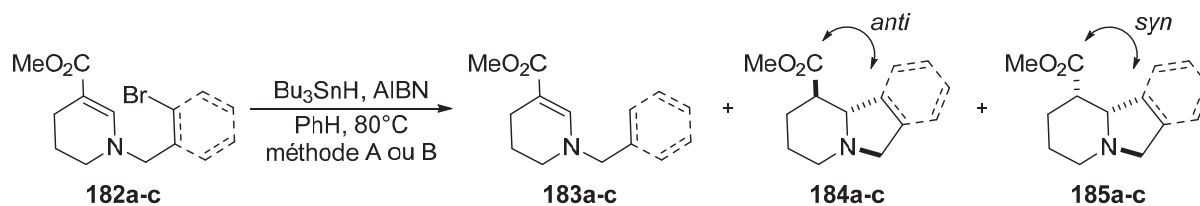
1.2.2.2. Cyclisation radicalaire en α de l'azote d'une énamine.

Comme nous l'avons montré précédemment, les énamines subissent préférentiellement des additions radicalaires en β de l'atome d'azote. Cependant des additions en position α peuvent être réalisées de manière intramoléculaire par l'utilisation d'espèces possédant une structure particulière. En 1989, Beckwith et Westwood ont placé en conditions radicalaires des tétrahydropyridines comportant une chaîne bromée directement greffée sur l'atome d'azote permettant ainsi la formation d'indolizidines et de quinolizidines.¹²⁴ Les essais ont débuté avec l'utilisation des énamines **182a-c** (Schéma 61). Dans tous les cas, les produits issus du processus de cyclisation de type 5-exo-trig sont obtenus. Il n'y a aucune trace de produit provenant de la cyclisation 6-endo même si celle-ci permet la formation du radical α -aminé. La présence d'un substituant en position β , ainsi que la contrainte (angulaire) issue de la formation d'un bicyclic ponté expliquent sûrement ces observations. La présence du produit **183** dans chacun des essais montre que le processus de cyclisation est en compétition avec des processus de réduction. Cela indique également que la vitesse de cyclisation du radical 4-aza-6-méthoxycarbonyl-hexényle formé ici est beaucoup plus lente que dans le cas de cyclisations analogues avec de simples esters α,β -insaturés.¹²⁵ La constante de vitesse de réduction directe par l'hydrure d'étain du radical issu de **182a** est de $6,4 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ contre $4 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ pour la cyclisation. Cette dernière constante est à comparer avec celle de la cyclisation d'un radical 5-hexényle simple qui est de $1,4 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$. Il apparaît donc que l'effet donneur de l'atome d'azote en position vinylique

¹²⁴ Beckwith, A. L. J.; Westwood, S. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5269-5282.

¹²⁵ (a) Stork, G.; Mook, R. J.; Biller, S.A.; Rychnovsky, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741. (b) Stork, G.; Krafft, M.E.; Biller, S.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1035.

contrecarre partiellement l'activation de la double liaison par le groupement ester. Les radicaux alkyles et aryles plutôt nucléophiles s'additionneront donc plus lentement sur cette double liaison.



Méthode A : addition en une seule fois de toute la quantité du Bu_3SnH

Méthode B : addition progressive du Bu_3SnH

Substrat	rendement de 183 méthode A/B (%)	rendement de 184 méthode A/B (%)	rendement de 185 méthode A/B (%)
182a 	183a 21/8	184a 63/72	
182b 	183b 15/14	184b 48/50	185b 15/16
182c 	183c 16/13	184c 12/15	185c 40/48

Schéma 61 : Synthèse d'indolizidines par cyclisation radicalaire de type 5-exo-trig

Il est également important de noter que dans le cas des substrats **182b** et **182c**, les proportions de produit réducté ne varient pas selon la méthode utilisée. Sachant que la méthode B permet d'augmenter le temps de vie du radical initial grâce à une faible concentration en hydrure d'étain, il apparaît que la formation des produits réduits **183b** et **183c** n'est pas issue d'une réduction directe par l'hydrure d'étain mais plutôt par un transfert d'hydrogène-1,5 préalable, formant les radicaux **183bii** et **183cii**. Ce transfert est relativement rapide (constante de vitesse d'environ 10^7s^{-1}). Pourtant une importante quantité de produit cyclisé est obtenue, indiquant que la cyclisation des substrats **182b** et **182c** est beaucoup plus rapide que celle de **182a**.

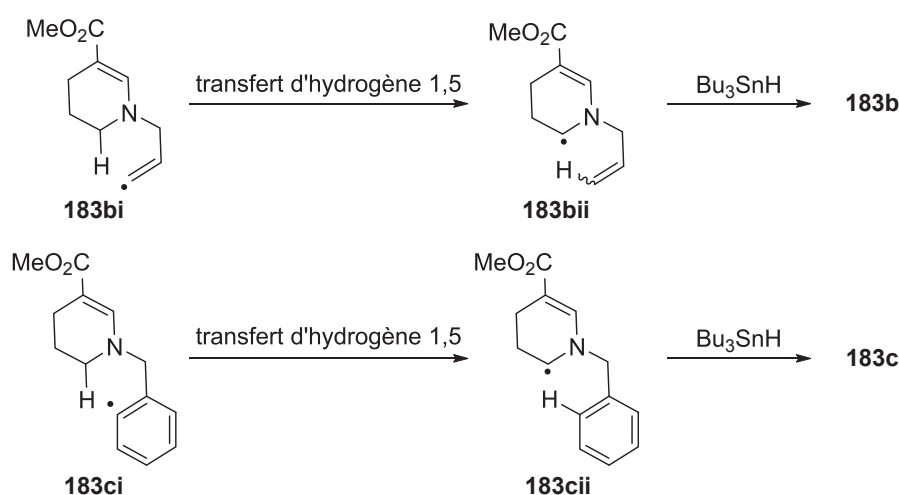


Schéma 62 : Réduction par transfert d'hydrogène 1,5 des radicaux **183bi** et **183ci**

Si on s'intéresse à la stéréochimie, il apparaît que deux isomères peuvent être obtenus lors de la cyclisation : l'isomère *anti* qui correspond à la présence du substituant méthoxycarboxyle en position équatoriale sur le cyclohexane et l'isomère *syn* où cette fois ce substituant se trouve en

position axiale. Il est également à noter que la jonction de cycle est toujours *trans* dans les indolizidines. Cela est dû à une possible inversion de l'atome d'azote permettant d'aller vers la conformation *trans* qui est $2,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ plus stable que la conformation *cis*. Il est connu qu'un radical 5-hexényle inséré dans un cycle carboné (intermédiaire **A**, Figure 9) réagit selon des facteurs stériques et électroniques de manière à générer le radical **A1** possédant une jonction *cis*. L'agent réducteur approche ensuite par la face *exo* qui est la moins encombrée donnant le produit **A2** avec le substituant en position axiale. Le processus radicalaire avec les énamines **182a** et **182b** montre que la stéréochimie est en faveur de l'isomère *anti* à jonction *trans* (Schéma 61). Il apparaît donc que la cyclisation du radical 4-aza-6-méthoxycarbonyl-5-hexényle **B** procède également par la formation de l'intermédiaire **B1** à jonction *cis*. Cependant ce dernier n'est pas stable conformationnellement, l'inversion de l'atome d'azote conduit rapidement au radical **B2** plus stable (Figure 9). Pour finir, l'approche axiale de l'agent réducteur doit être favorisée par des effets stériques et électroniques générant ainsi l'isomère *anti* à jonction *trans* **B3**. La formation de l'isomère *syn* avec l'énamine **182b** peut être expliquée par le fait que l'incorporation d'un carbone sp^2 aplatit le cycle à 5 membres rendant possible l'attaque de l'intermédiaire **B2** en position équatoriale par l'agent réducteur. Pour la réaction avec l'énamine **182c**, l'isomère *syn* est obtenu majoritairement. Il est possible que la présence de l'aromatique en jonction de cycle diminue la vitesse d'isomérisation du radical **B1** en **B2** par une contrainte entre l'hydrogène positionné en *ortho* sur l'aromatique et le substituant méthoxycarbonyle. La réaction du radical **B1** avec l'agent réducteur peut alors précéder l'inversion.

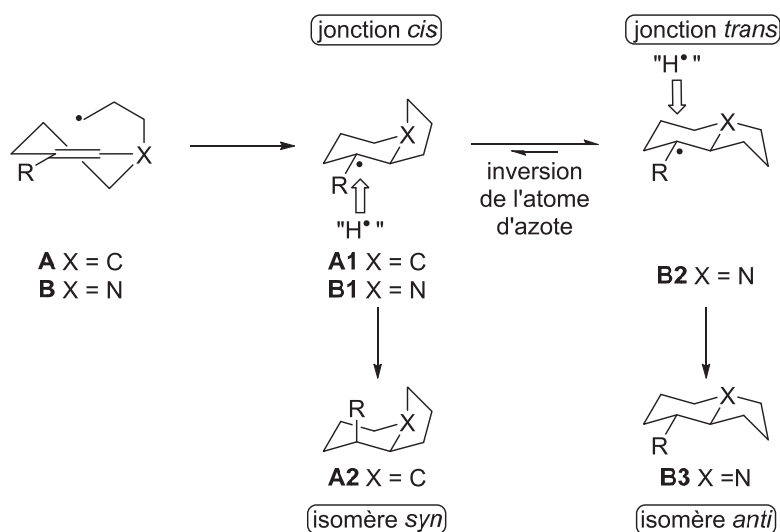
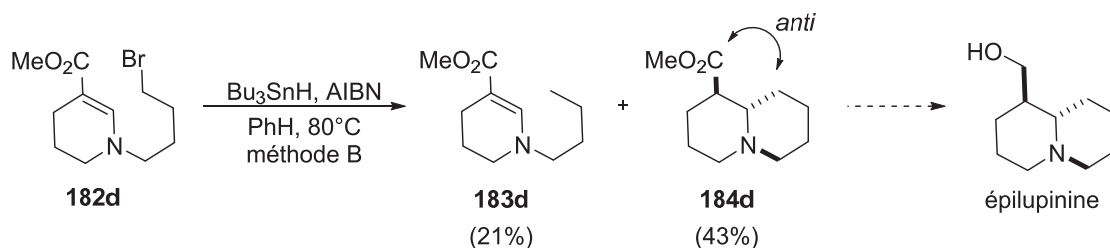


Figure 9 : Comparaison de la stéréosélectivité des indolizidines avec celle des composés carbonés

La même équipe réalisa également la réaction avec le substrat **182d** (Schéma 63). Le radical de type 6-heptényle qui en résulte réalise une cyclisation de type 6-*exo*-trig. La stéréochimie obtenue est en accord avec celle précédemment décrite. Le fait que cette transformation soit possible seulement par l'utilisation de la méthode B, indique que la vitesse de cyclisation de ces systèmes est relativement lente. Le produit **184d** obtenu peut conduire après une simple réduction, à l'épilupinine, un composé naturel.

Schéma 63 : Synthèse de motif quinolizidines par cyclisation radicalaire de type 6-*exo*-trig

Quelques années après, Parsons synthétisa l'hexahydrobenzindoline **187** via une cyclisation tandem de type 5-*exo*-trig, 6-*endo*-trig, pour l'obtention de dérivés de l'acide lysergique (Schéma 64).¹²⁶ Etant donné que le processus de type 5-*exo*-trig est cinétiquement très favorable pour les radicaux 5-hexényles, la formation de l'intermédiaire **186ii** paraît logique. Néanmoins, la seconde cyclisation se réalise uniquement par un processus 6-*endo*-trig qui est pourtant selon les règles de Baldwin et les études de Beckwith beaucoup moins favorable. Cette régiosélectivité provient sûrement de la formation du radical benzyle **187i** très stable, ce qui augmente la cinétique de ce processus. Ceci indique qu'un radical benzyle possède une plus grande stabilité qu'un radical α -aminé. Le produit désiré **187** est obtenu avec un excellent rendement.

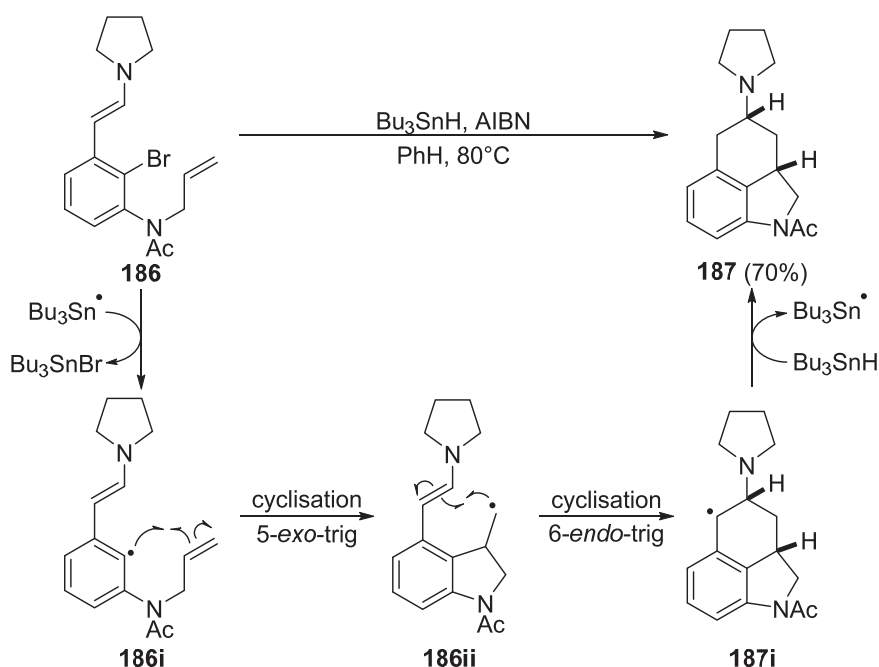


Schéma 64 : Synthèse de l'hexahydrobenzindoline via une cyclisation tandem radicalaire

Plus récemment Gharpure *et al.* ont établi la synthèse d'azatriquinanes angulaires **189** par un procédé de cyclisation tandem de type 5-*exo*-trig, 5-*exo*-trig, utilisant l'énamine **188** (Schéma 65).¹²⁷ Ici, la seconde cyclisation de type 5-*exo* l'emporte sur le processus 6-*endo* qui pourrait pourtant donner le radical α -aminé. En effet, ce processus est cinétiquement plus favorable. De plus, la position en β du groupement ester est fortement appauvrie, permettant au radical

¹²⁶ (a) Özlü, Y.; Cladingboel, D. E.; Parsons, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2183-2206. (b) Cladingboel, D. E.; Parsons, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1543-1544. (c) Ozlu, Y.; Cladingboel, D. E.; Parsons, P. J. *Synlett* **1993**, *1993*, 357-358.

¹²⁷ Gharpure, S. J.; Niranjana, P.; Porwal, S. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5476-5479.

nucléophile **188ii** de s'additionner régiosélectivement sur la double liaison, générant ainsi le radical stable **189i**.

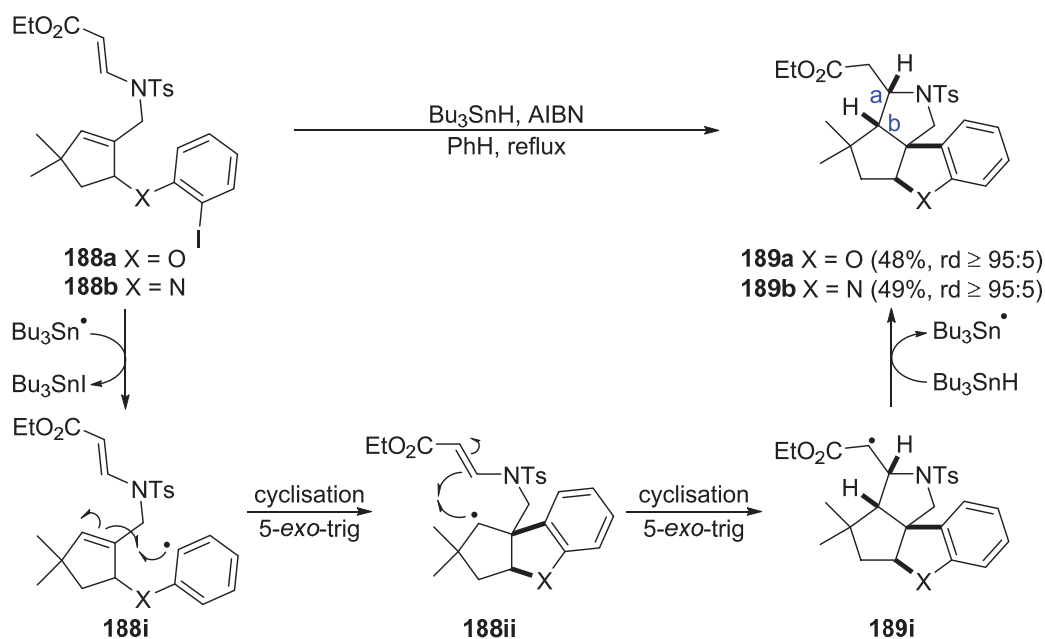


Schéma 65 : Synthèse d'azatriquinanes angulaires par une cyclisation tandem radicalaire

Une diastéréosélectivité totale est également observée lors de la formation du produit **189** avec les hydrogènes en position a et b en *cis*. La première cyclisation permettant la formation du motif diquinane se réalise avec une fusion *cis* des deux cycles à 5 chaînons, ce qui est en accord avec la stéréosélectivité attendue.¹²⁰ La configuration *cis* des deux hydrogènes est expliquée par l'absence de contrainte dans l'état de transition **A** menant à cet isomère (Figure 10). Alors que dans l'état de transition **B** conduisant à l'isomère de configuration *trans*, une interaction stérique importante existe entre l'hydrogène de l'aromatique et le groupe carbéthoxyméthyle naissant.

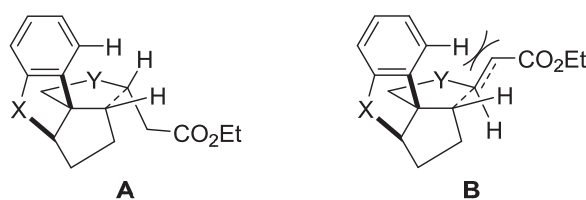


Figure 10 : Etats de transition conduisant aux isomères *cis* et *trans*

Pour finir, Glover a étudié les facteurs influençant la cyclisation radicalaire sur les positions α et β des énamines **190a-c** (Schéma 66).¹²⁸ Il est intéressant de souligner que ces énamines ne peuvent pas être isolées à cause d'une dégradation rapide. Ces espèces ont donc été utilisées directement en solution après leur synthèse. Il apparaît qu'en présence d'hydruure d'étain et d'AIBN, la cyclisation de ces énamines conduit à une forte compétition entre les processus 5-*exo* et 6-*endo*-trig. Quatre produits peuvent alors être formés : le produit **191** issu de la double réduction, le produit **192** issu de la cyclisation 5-*exo* et enfin les deux isomères *cis* et *trans* provenant de la cyclisation 6-*endo* (**193** et **194**). Il apparaît que la proportion de produit *endo* ou *exo* varie grandement avec la taille du groupement R situé sur l'atome d'azote de l'énamine. La

¹²⁸ Glover, S. A.; Warkentin, J. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 2115-2121.

formation du produit *exo* est favorisée par une petite taille du groupement R. L'explication peut être trouvée à partir des états de transition des deux types de cyclisation (Figure 11). La conformation de l'état de transition pour la cyclisation 5-*exo* nécessite la perte de la conjugaison de l'énamine ainsi qu'une position éclipsée du groupement R avec les hydrogènes benzyliques. On ne trouve pas ces deux facteurs déstabilisants dans l'état de transition de la cyclisation 6-*endo*. En présence d'un groupement R large, le processus *endo* habituellement moins favorable procède donc ici majoritairement (essais avec l'énamine **190a**). Alors qu'avec un groupement méthyle, la cyclisation *exo* est de nouveau compétitive (essai avec l'énamine **190c**). Pour **190a** les constantes de vitesse des processus *endo* et *exo* sont respectivement de $4,6 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ et de $1,5 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$.

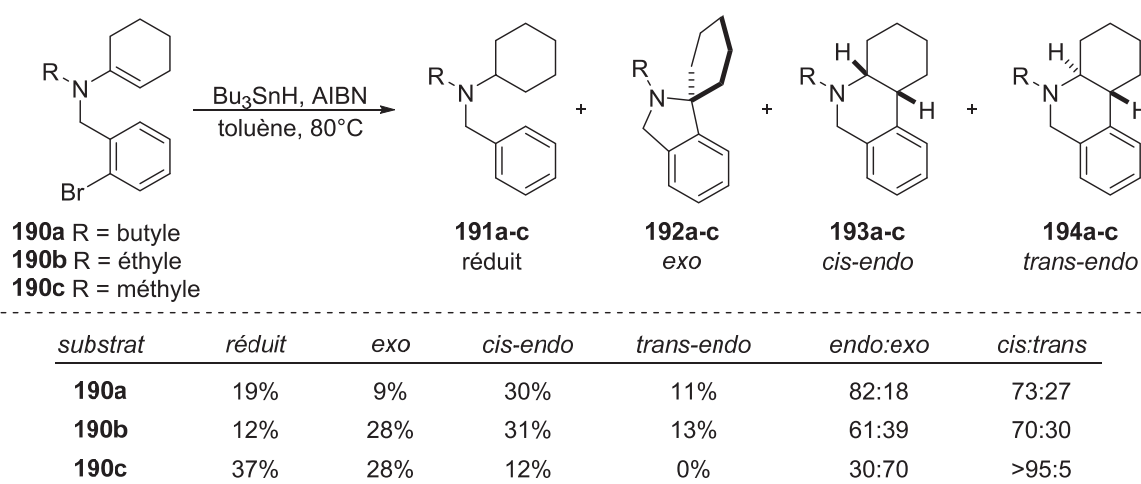


Schéma 66 : Compétition entre processus de cyclisation radicalaire de type 5-*exo* et 6-*endo-trig*

La stéréosélectivité *cis* est obtenue préférentiellement pour les produits issus du processus *endo*. Cela est en corrélation avec les précédentes observations indiquant que l'état de transition est plus bas en énergie dans le cas d'une jonction *cis*. Les calculs semblent indiquer que le radical intermédiaire possède une conformation similaire au produit **193** (Figure 11). Par conséquent, l'agent réducteur approche plus aisément par la face β . Un substituant R de taille importante augmente l'encombrement de cette face entraînant une différenciation moins importante par rapport à la face α , laquelle conduit à la formation du produit *trans*.

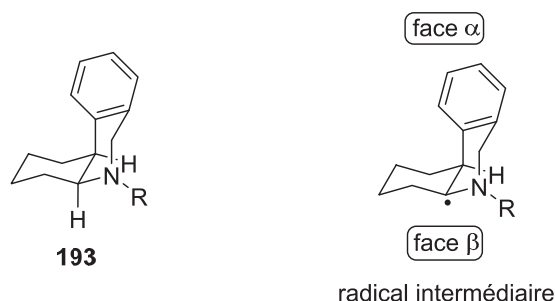


Figure 11 : Configuration du radical intermédiaire et faces d'approches de l'agent réducteur

1.2.3. Bilan sur la réactivité des énamines en conditions radicalaires

Malgré leur faible stabilité, les énamines ont été employées dans un nombre relativement important de transformations radicalaires. Il apparaît qu'en conditions intermoléculaires, le fort caractère donneur de ces espèces restreint leur utilisation à l'addition de radicaux électrophiles. La formation du radical α -aminé intermédiaire est une force motrice importante guidant la régiosélectivité de l'addition sur ces espèces. Cependant, dans les processus intramoléculaires cet effet entre en compétition avec d'autres facteurs cinétiques et thermodynamiques. Nous avons également remarqué que le radical α -aminé possède une grande capacité à s'oxyder permettant une propagation de la chaîne radicalaire. Néanmoins, il paraît surprenant qu'aucun exemple faisant appel à des transferts de groupements ou d'atomes autres que l'hydrogène soient présents dans la littérature. De plus ces énamines n'ont pas été utilisées en condition radicalaire multicomposants, excepté si l'eau utilisée durant l'hydrolyse de l'iminium, généré après oxydation du radical α -aminé, est considérée comme troisième composant.

1.3. Enamides et ène-carbamates en conditions radicalaires

1.3.1. Additions radicalaires intermoléculaires utilisant des énamides et ène-carbamates

1.3.1.1. Transfert d'un atome sur le radical généré lors de l'addition.

De la même manière que les énamines, les énamides ont été utilisés en condition de transfert d'hydrogène. Leur plus grande stabilité a permis la synthèse de dérivés azotés dans des conditions de manipulation plus aisées à mettre en œuvre. Crich les utilisa pour réaliser la synthèse de di- ou tripeptides en exploitant la méthode de Giese¹²⁹ avec les alkylmercure, en présence de NaBH_4 .¹³⁰ Ce processus a été choisi du fait d'une incompatibilité entre la déhydroalanine **196** et la méthode à l'hydrure de tributylétain conduisant à une hydrostannylation. Le dérivé de mercure **195** en présence de NaBH_4 conduit à l'hydrure de mercure **195i**, lequel par fragmentation donne le radical **195ii**. Ce dernier s'additionne sur l'oléfine **196**, générant le radical α -amidoyloyle **196i**, lequel subit ensuite un transfert d'hydrogène en présence d'hydrure de mercure **195i** formant le produit désiré ainsi que le radical **195ii** perpétuant la chaîne radicalaire.

¹²⁹ Giese, B.; Kretzchmar, G. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2012-2014.

¹³⁰ Crich, D.; Davies, J. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5641-5654.

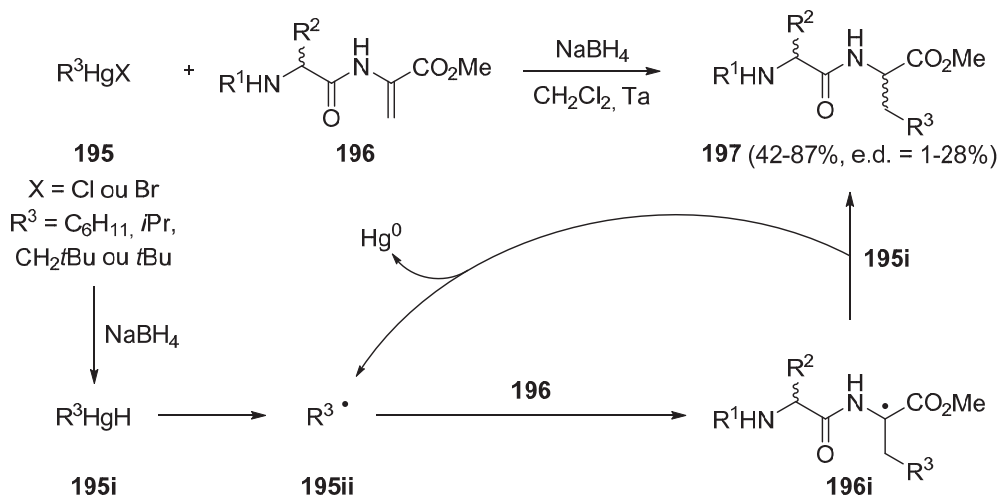


Schéma 67 : Synthèse de di- ou tripeptides par Crich *et al.*

Il est intéressant de noter que l'addition de radicaux nucléophiles est réalisée sur l'énamide **196** avec de très bons rendements. La plus faible nucléophilie des énamides par rapport aux énamines ainsi que la présence de l'ester méthylique sur l'oléfine expliquent sûrement ces résultats. Une très faible diastéréosélectivité est observée. C'est pourquoi aucune étude ne sera explicitée ici.

Quelques années plus tard, Chai utilisa la même méthode avec des méthylène pipérazine-2,5-diones pour la synthèse de dérivés d'acides aminés.¹³¹ Il montra que l'espèce **199** possédant un substituant méthyle en R² permet une diastéréosélectivité totale lors de cette réaction (Schéma 68). En effet, ce substituant se retrouve en position pseudoaxiale sur le radical intermédiaire α -amidoylé, bloquant ainsi une face d'approche de l'hydrure de mercure. Ce dernier attaque donc par la face opposée permettant de donner le produit **200** de configuration *cis*. Ici, comme dans l'exemple précédent, l'addition de radicaux nucléophiles sur l'espèce **199** est observée même si les rendements obtenus sont modérés.

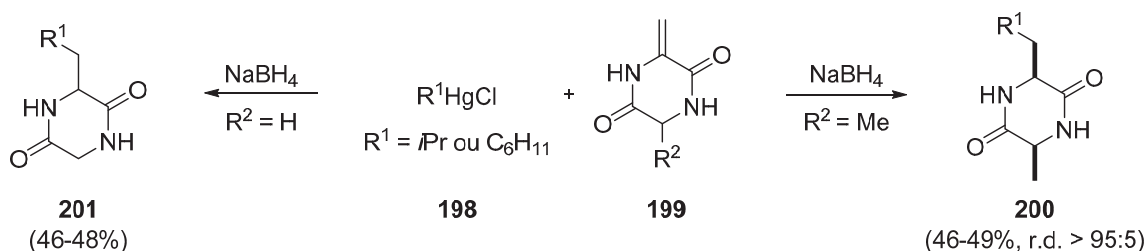


Schéma 68 : Synthèse de dérivés d'acides aminés par l'utilisation de méthylène pipérazine-2,5-diones

En parallèle, Beckwith a appliqué ce processus à des dérivés de méthylènoxazolidinones et montra qu'un contrôle de la diastéréosélectivité pouvait être réalisé en fonction du groupement protecteur sur l'azote.¹³²

Par la suite, Renaud *et al.* ont montré que l'utilisation du groupement N-phthaloyle sur le déhydroamino acide **202** contrebalançait l'effet donneur du groupement amine permettant ainsi

¹³¹ Chai, C. L. L.; King, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4295-4298.

¹³² (a) Beckwith, A. L. J.; Chai, C. L. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1087-1088. (b) Axon, J. R.; Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 549-550.

l'addition de radicaux nucléophiles comme le radical *tert*-butyle (Schéma 69).¹³³ La stéréosélectivité obtenue est en faveur du produit *anti* **203**, en raison de la contrainte allylique sur le radical α -amidoylé, le plus petit substituant en position β éclipsant la pseudo-double liaison. L'agent réducteur approche ensuite préférentiellement à l'opposé du groupement large situé en α du radical (voir partie 1.2.1.2. chapitre 2).

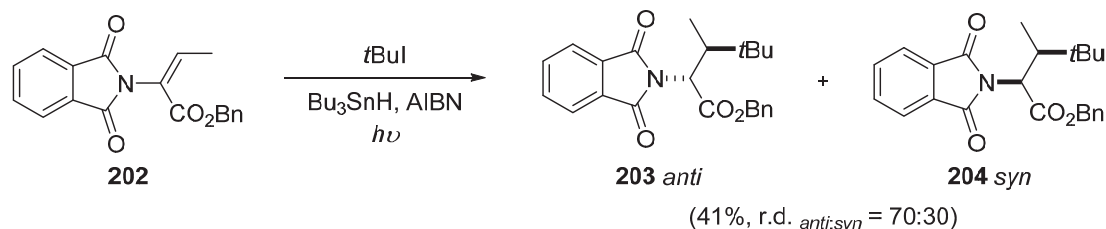


Schéma 69 : Alkylation réductive sur des dérivés de *N*-phthaloyle

Plus récemment, le groupe de Vidal utilisa ce groupement *N*-phthaloyle sur des déhydroalanines dérivées de pantolactone pour la synthèse asymétrique d' α -amino acides.¹³⁴

Au début des années 90, Curran étudia les transferts d'atomes autres que l'hydrogène sur un nombre important d'oléfines.¹³⁵ Ses premiers essais utilisant des énamines et énamides avec des iodomalonates ou le iodomalonitrile ont échoué. L'absence de transfert est probablement due au fait que ces iodures peuvent être utilisés comme source d'ion iodonium. Le caractère nucléophile des oléfines aminées peut conduire à une réaction ionique qui serait alors plus rapide que le processus radicalaire (Schéma 70).

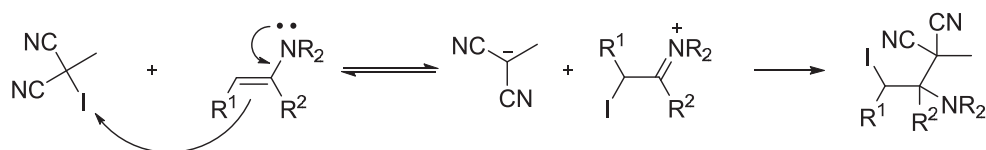


Schéma 70 : Réaction ionique compétitive vis-à-vis du processus radicalaire d'addition / transfert d'iode

Etant donné le caractère moins électropositif du groupement phénylsélénium, Curran décida d'utiliser le méthyl(phénylséléno)malonitrile **205** (Schéma 71). Le mécanisme ci-dessous est semblable à de nombreux exemples présentés précédemment. De très bons rendements ont été obtenus avec les deux énamides **206a** et **206b**. Dans le cas de **206b**, la diastéréosélectivité est en faveur du produit *syn*. Ce résultat en série acyclique peut être expliqué par le modèle de la contrainte allylique (voir partie 1.2.1.2. chapitre 2).

¹³³ Renaud, P.; Stojanovic, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2569-2572.

¹³⁴ Yim, A.-M.; Vidal, Y.; Viallefont, P.; Martinez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 503-510.

¹³⁵ (a) Curran, D. P.; Thoma, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4436-4437. (b) Curran, D. P.; Eichenberger, E.; Collis, M.; Roepel, M. G.; Thoma, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279-4288.

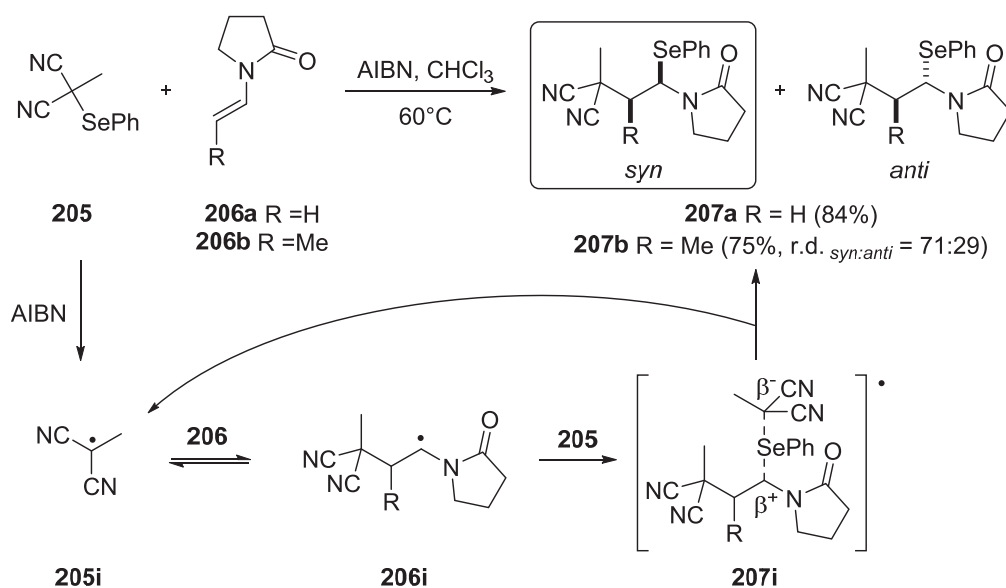


Schéma 71 : Processus d'addition du radical méthylmalononitrile suivi du transfert de phénylesélium

Même si des rendements quasi similaires ont été obtenus pour les énamides **206a** et **206b**, les temps de réaction sont respectivement de 5 heures et 5 jours, indiquant que l'oléfine disubstituée **206b** réagit beaucoup plus lentement, la vitesse d'addition du radical **205i** étant notablement ralentie. Ce ralentissement peut être expliqué par deux phénomènes : l'encombrement stérique plus important sur la position β , et l'augmentation de la vitesse du processus de β -fragmentation de **206i** régénérant **205i** et **206b**. En effet, la réversibilité de la première addition a été démontrée par une désélénisation en condition radicalaire du produit **207b** ce qui régénère l'oléfine **206b** avec un très bon rendement (Schéma 72). La formation du radical très stable **205i** est probablement l'une des causes de cette réversibilité.

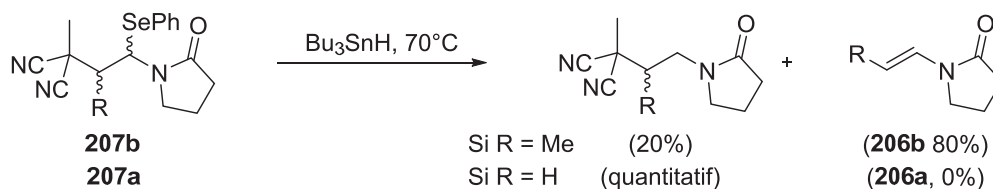


Schéma 72 : Processus de β -fragmentation radicalaire du groupement méthylmalononitrile

Une autre comparaison peut être réalisée, par exemple entre le temps de réaction de l'éthylvinyléther (2 h) et celui du styrène (5 jours) qui est normalement légèrement plus réactif vis-à-vis du radical méthylmalononitrile. Curran suggère que l'étape cinétiquement limitante est le transfert de sélénium. La vitesse de ce processus doit probablement dépendre d'une balance entre les effets de stabilisation du radical intermédiaire et les effets polaires. En effet, une forte stabilisation du radical intermédiaire favorise la première addition, abaissant cependant l'enthalpie du transfert de sélénium. Si aucun effet polaire ne rentrait en jeu, cette thermoneutralité ne permettrait pas de réaliser une propagation de la chaîne radicalaire. Par conséquent, dans cette transformation, les énamides se situent dans un cas similaire au styrène même si la stabilisation du radical intermédiaire est moins importante. Les effets polaires décrits pour l'intermédiaire **207i** (Schéma 71) doivent également être très favorables. Pour finir, l'oléfine trisubstituée **206c** a été testée dans les mêmes conditions que précédemment et aucune trace de produit désiré n'a été observée (Schéma 73). Cela peut être dû à plusieurs facteurs : le

transfert de sélénium peut être ralenti par l'encombrement stérique, le caractère énamide étant perdu affectant ainsi la complémentarité des polarités des espèces mises en jeu. Enfin l'augmentation de la vitesse de β -fragmentation, comme expliqué précédemment, peut également influencer le cours de la réaction.

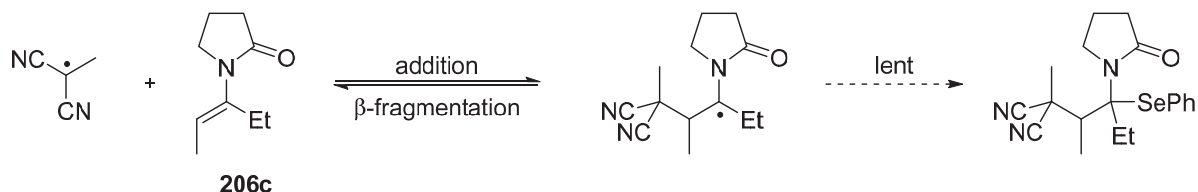


Schéma 73 : Additions radicalaires à partir d'oléfines trisubstituées

Plus récemment, Zard a décrit le transfert de xanthate sur la N-vinylpyrrolidone **209** (Schéma 74).¹³⁶ Le xanthate **208** lui a permis de réaliser des trifluorométhylamination d'oléfines. Le processus débute par la rupture homolytique du peroxyde de dilauroyle (DLP) par activation thermique. Le radical résultant de cette rupture, réagit avec le xanthate **208** pour générer le radical **208i** qui s'additionne sur l'énamide pour former, comme ci-dessus, le radical amidoylé **209i**. Une nouvelle molécule de xanthate **208** vient ensuite réagir avec le radical intermédiaire pour former **208ii**, lequel après β -fragmentation conduit au produit désiré **210** et à un nouveau radical **208i** perpétuant la chaîne radicalaire.

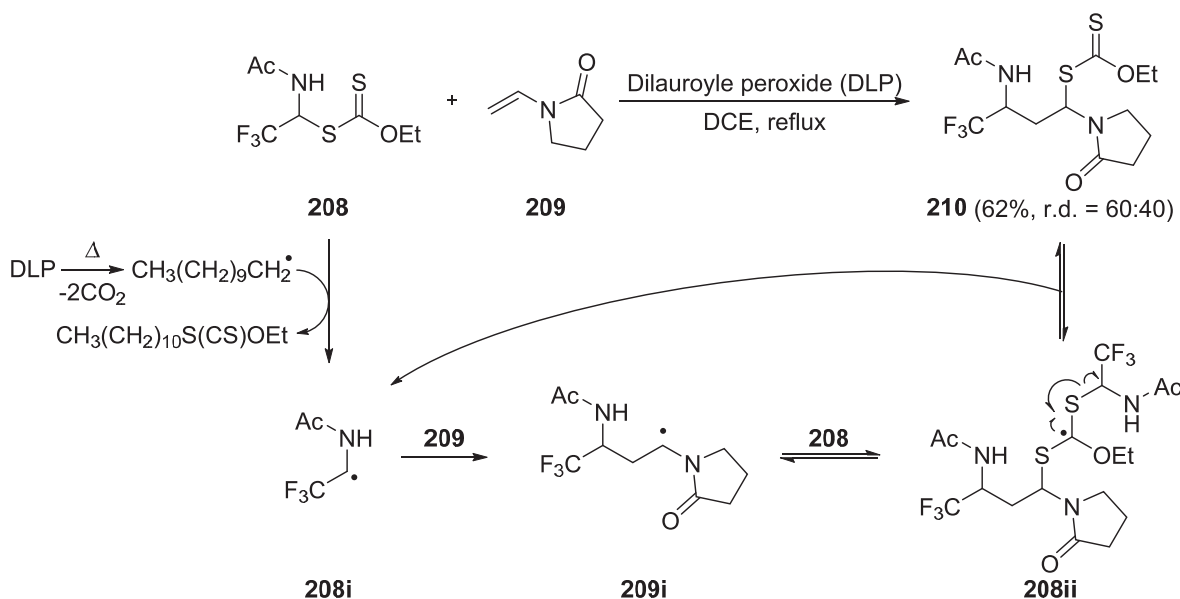


Schéma 74 : Transfert de xanthate sur la N-vinylpyrrolidone

Il est intéressant de noter que la plus grande stabilité du radical **208i** par rapport au radical amidoylé **209i** est un élément clé pour le succès de ce processus. En effet, dans le cas contraire une nouvelle molécule d'oléfine vient réagir avec le radical intermédiaire, ce phénomène de polymérisation entraîne donc la formation d'oligomères (Schéma 75). L'utilisation de N-vinyl

¹³⁶ (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655-2657. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279-3282.

phthalimides dans ces réactions conduit à la formation d'oligomères, le radical intermédiaire étant fortement stabilisé en comparaison avec celui formé à partir des N-vinylpyrrolidones.¹³⁷

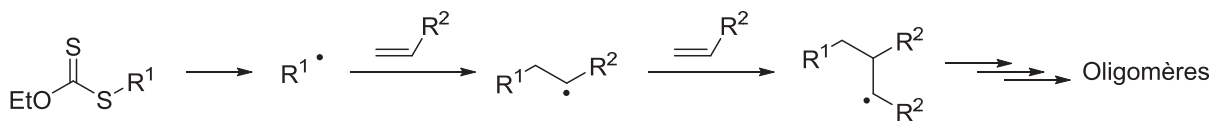


Schéma 75 : Formation d'oligomères lors de l'utilisation de xanthates comme agents de transfert de chaîne

1.3.1.2. Réaction par transfert mono-électronique

De la même manière que les énamines, les énamides et ène-carbamates, après addition radicalaire, forment le radical amidoylé qui peut ensuite subir par transfert mono-électronique une oxydation formant ainsi un iminium. Cet iminium peut soit être attaqué par un nucléophile, soit perdre un proton ce qui régénère la double liaison. Ce dernier processus a été décrit par Friestad sur des ène-carbamates dérivés d'oxazolidinones **212** et permet leur alkylation non réductrice (Schéma 76).¹³⁸ Après la formation du radical **212i**, un transfert mono-électronique s'opère vers l'halogénoalcane **211** formant l'iminium **212ii** ainsi qu'un radical anion. Ce dernier régénère, après libération d'un iodure, le radical **211i** qui peut perpétuer la chaîne radicalaire. En parallèle, l'iminium en présence d'une base, se déprotone pour donner le produit désiré **213** de configuration *E*. Les auteurs n'excluent pas que le mécanisme puisse faire intervenir un simple transfert d'iode entre **211** et **212i** générant également l'iminium **212ii** après élimination de iodure ainsi que le radical **211i** perpétuant la chaîne radicalaire. Il est intéressant de noter que, même sans la présence d'une base, le produit désiré est obtenu à hauteur de 45%. De plus, dans tous les cas, aucune trace de produit issu de la réduction du radical **212i** par l'hydrure d'étain n'est présente en fin de réaction. Cela indique que le processus de transfert mono-électronique ou transfert d'iode est beaucoup plus rapide que celui de la réduction. Par la suite, les auteurs ont étendu cette transformation à l'utilisation d'halogénoalcane bromés. Néanmoins, pour que cela fonctionne il est nécessaire d'ajouter de l'iodure de tétrabutylammonium permettant une conversion *in situ* des bromures en iodures.

¹³⁷ Maki, Y.; Mori, H.; Endo, T. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 2589-2599.

¹³⁸ Friestad, G. K.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 819-822.

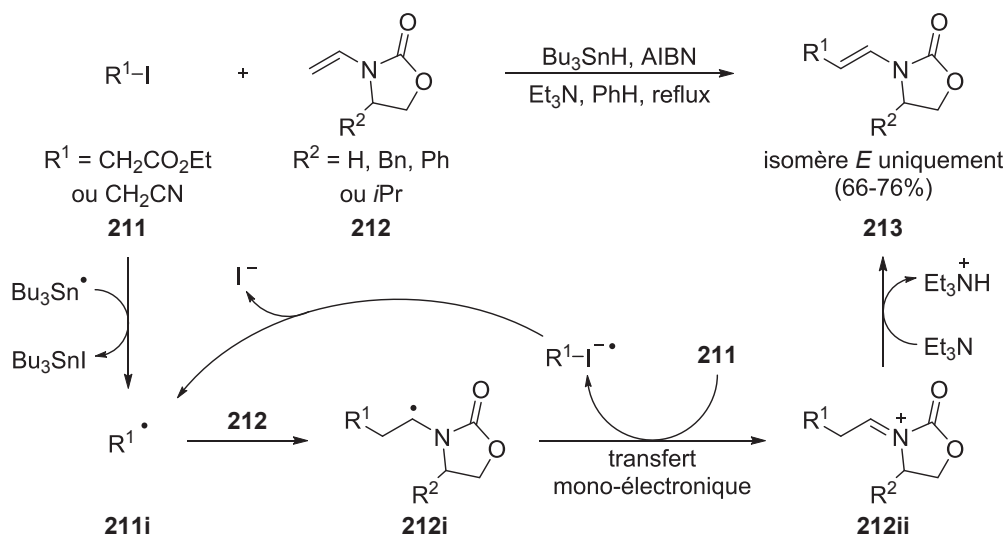


Schéma 76 : Alkylation non réductive d'ène-carbamates dérivés d'oxazolidinones

Cette réaction a également été appliquée à des ène-carbamates di- ou trisubstitués. Dans le cas de l'oléfine **212a**, le rendement obtenu en produit désiré est modéré, et baisse fortement avec l'utilisation des oléfines **212b** et **212c** (Schéma 77). Cela indique que la substitution en position α est tolérée dans cette réaction contrairement à celle en β qui doit gêner l'addition radicalaire.

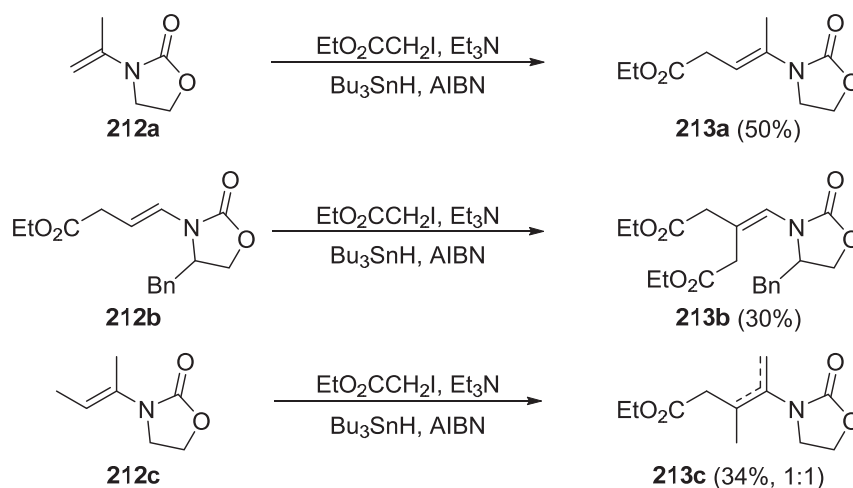


Schéma 77 : Alkylation non réductive d'ène-carbamates di- et trisubstitués

Quelques années après, Masson a réalisé une oxyalkylation d'ène-carbamates en présence d'iridium (III).⁷⁹ Ce processus a été décrit dans la partie 2.3.1 chapitre 1 (Schéma 33) et représente le premier exemple de réaction radicalaire multicomposants faisant intervenir des ène-carbamates. En s'inspirant de ce processus de catalyse photorédox, Zhang et Yu réalisèrent une fonctionnalisation C-H directe d'énamines et d'ène-carbamates (Schéma 78).¹³⁹ Le mécanisme proposé fait intervenir un cycle catalytique dans lequel l'halogénoalcane est réduit suite à l'oxydation de l'iridium. Le radical amidoylé formé après addition radicalaire est oxydé en iminium **215ii** par l'intervention de l'halogénoalcane **214** ou l'iridium (IV). Pour finir, une déprotonation de **215ii** en présence d'une base génère l'énamide ou l'ène-carbamate **216**.

¹³⁹ Jiang, H.; Huang, C.; Guo, J.; Zeng, C.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15158-15166.

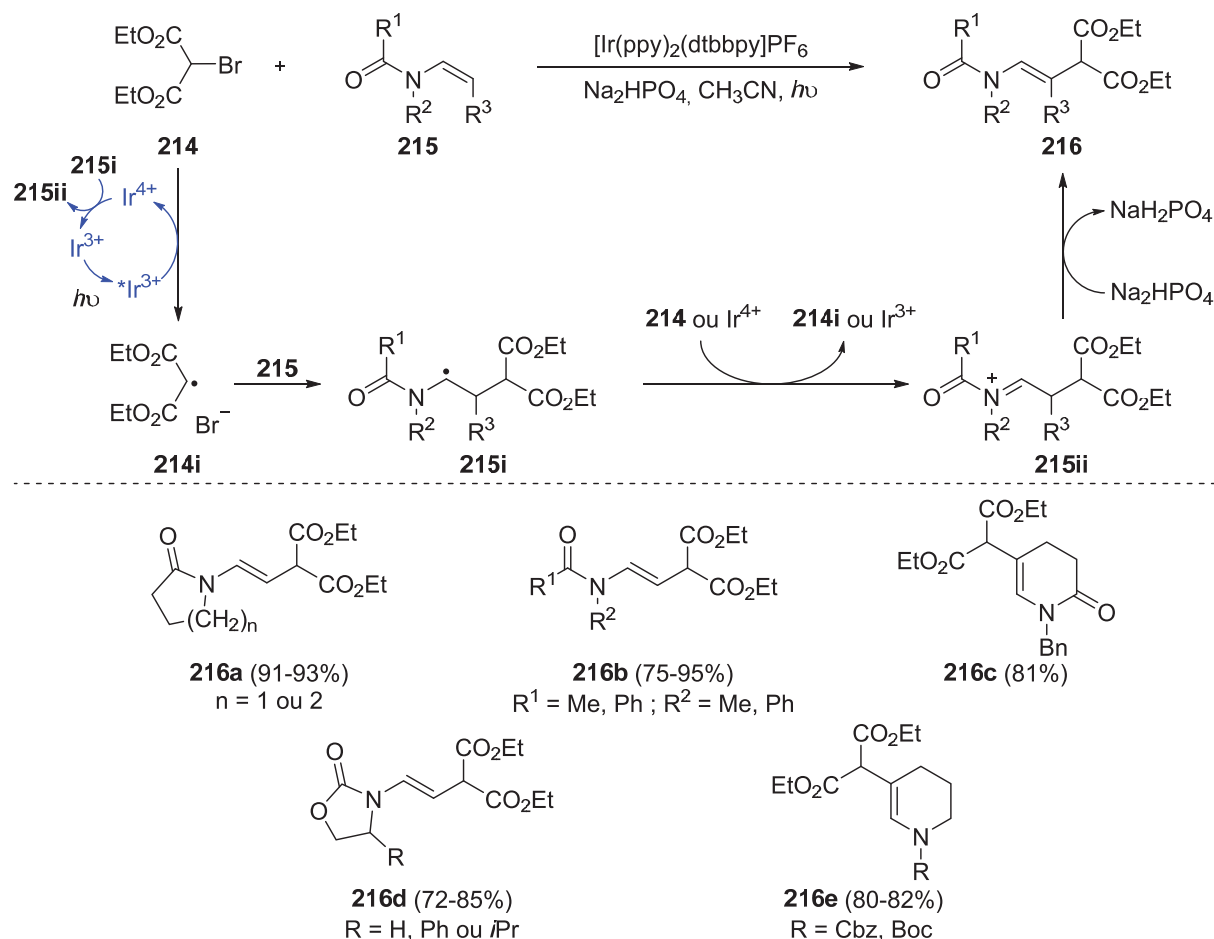


Schéma 78 : Fonctionnalisation C-H directe d'énamines et d'ène-carbamates par catalyse photorédox

Une variété importante d'énamines (**216a-c**) et d'ène-carbamates (**216d-e**) a été synthétisée par ce processus. Il est intéressant de noter que l'énamine **215f** ne s'arrête pas à la monoalkylation dans les conditions de la réaction (Schéma 79). L'utilisation de 2,5 équivalents d'halogénoalcane permet d'obtenir 57% du produit **216f**. Étonnamment, l'énamine **215g** de configuration *Z* donne de très bons résultats contrairement à son isomère *E* (**215h**). Aucune explication n'est proposée par les auteurs, indiquant cependant que la substitution en position β corrélée avec celle sur l'atome d'azote influence grandement ce processus.

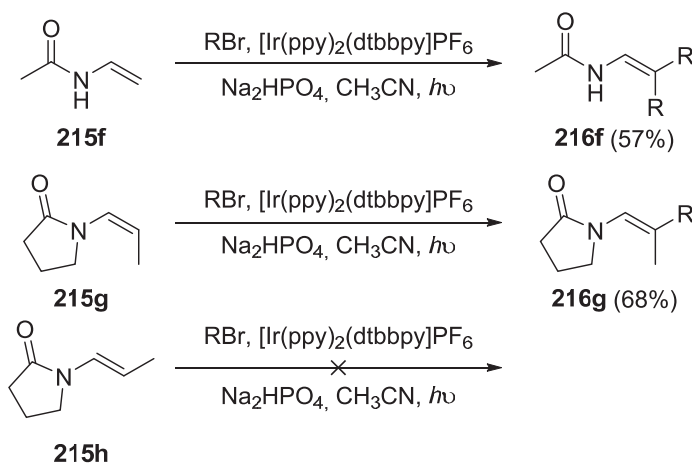


Schéma 79 : Limitations du processus de C-H fonctionnalisation d'énamines et d'ène-carbamates

Cette transformation sur ces énamines et ène-carbamates a également été étendue aux halogénoalcane tertiaires permettant l'introduction d'un carbone quaternaire ainsi qu'aux trifluorométhylations et arylations.

Comme cité dans le chapitre 1 partie 2.3.1, Masson *et al.* diversifièrent leur processus multicomposants radicalaires par catalyse photorédox en établissant des oxy-, amino-, et carbotrifluorométhylations d'ène-carbamates (Schéma 80).⁸³ Cette fois, le ruthénium (II) est utilisé comme catalyseur avec le réactif de Togni comme source de radicaux trifluorométhylés. Ces radicaux sont générés par oxydation du Ru(II). Le mécanisme est semblable à ceux présentés précédemment sauf que l'iminium **218ii** peut subir l'attaque de différents nucléophiles.

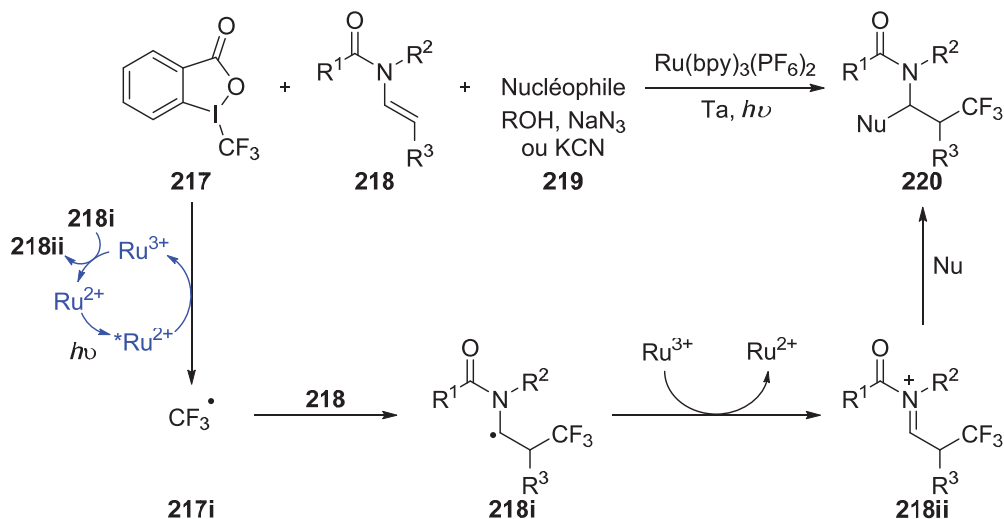


Schéma 80 : oxy-, amino-, et carbotrifluorométhylations d'ène-carbamates par catalyse photorédox

1.3.2. Additions radicalaires intramoléculaires utilisant des énamides et ène-carbamates

De la même manière que pour les énamines, les cyclisations intramoléculaires radicalaires d'énamides et d'ène-carbamates peuvent présenter différentes régiosélectivités. Celles-ci dépendent principalement de la structure des substrats engagés. Les compétitions entre les cinétiques des différents processus de cyclisation peuvent alors être modulées par des contraintes stériques ou électroniques. Un grand nombre de cyclisations radicalaires faisant intervenir ces espèces est décrit dans la littérature. La plus grande stabilité des énamides et ène-carbamates en est probablement la cause ainsi que la possibilité d'accéder rapidement à des hétérocycles présents dans une grande variété de produits naturels. La partie suivante ne sera pas exhaustive, mais présentera des exemples permettant de montrer les facteurs influençant ces processus de cyclisation.

Ishibashi a utilisé des α -chloroacétamides N-vinyls afin d'étudier des cyclisations de type 5-*endo* et 4-*exo*-trig (Schéma 81).¹⁴⁰ Les énamides **221a-c** cyclisent selon un processus 5-*endo*-trig

¹⁴⁰ (a) Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, T.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1725-1728. (b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**,

habituellement défavorable. En effet, ces structures génèrent des radicaux qui peuvent être apparentés au radical 4-pentényle qui est normalement, d'après les règles de Baldwin, incapable de cycliser suivant un tel processus. La formation, ici, du radical intermédiaire amidoylé constitue vraisemblablement la force motrice à l'origine de ce type de transformation. Une cyclisation 4-*exo*-trig sur une oléfine trisubstituée très encombrée apparaît par ailleurs assez difficile en l'absence de stabilisation importante du radical formé. Des traces du produit issu de la réduction directe par l'hydruire d'étain sont également observables lors de l'utilisation de l'énamide **221a**.

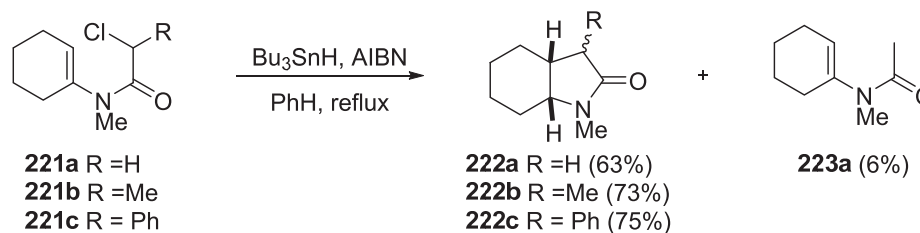


Schéma 81 : Cyclisation radicalaire d' α -chloroacétamide N-vinyls par un processus 5-*endo*-trig

Par la suite, la réaction a été testée sur les énamides **224a-c** indiquant que, dans ce cas, une compétition entre le processus 4-*exo* (menant aux β -lactames **225**) et le processus 5-*endo* (conduisant aux γ -lactames **226**) est possible (Schéma 82).¹⁴⁰ Cette régiosélectivité est contrôlée par la taille du substituant R. En effet, dans le cas de l'énamide **224a**, seule la formation du β -lactame **225a** ainsi que du produit réduit **227a** est observée. Aucune trace de γ -lactame n'est présente. La plus grande stabilité du radical benzylique formé lors du processus 4-*exo* par rapport au radical amidoylé formé lors du processus 5-*endo* est à l'origine de cette observation. Néanmoins, lorsque le groupement R est plus volumineux, la quantité de γ -lactame augmente. Dans le cas de l'énamide **224c**, seul le produit **226c** est généré, une répulsion stérique entre le substituant R et le *gem*-dialkyle voisin au niveau du radical intermédiaire du processus 4-*exo* apparaissant évidente.

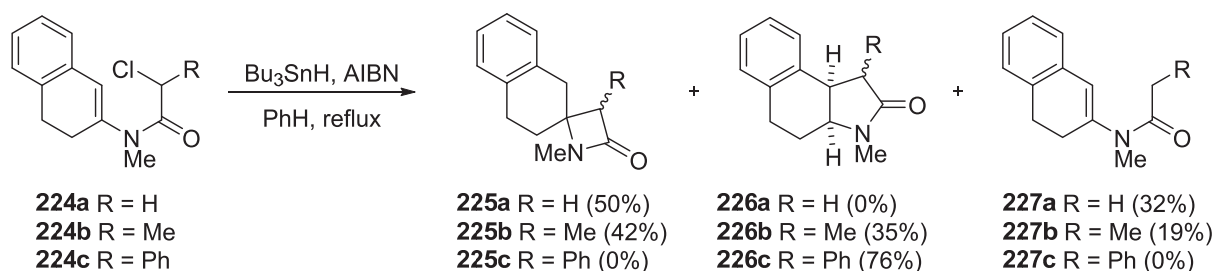


Schéma 82 : Cyclisation radicalaire de α -chloroacétamides N-vinyls, compétition entre les processus 4-*exo* et 5-*endo*

Cette répulsion conduisant au γ -lactame indique que le processus de cyclisation 4-*exo* est probablement réversible. L'expérience décrite ci-dessous (Schéma 83) peut appuyer cette

2399-2407. (c) Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1115-1120. (d) Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synthesis* **2002**, 2002, 695-713.

théorie. La proportion de γ -lactame augmente lors de la conduite de la réaction à plus haute température.¹⁴¹

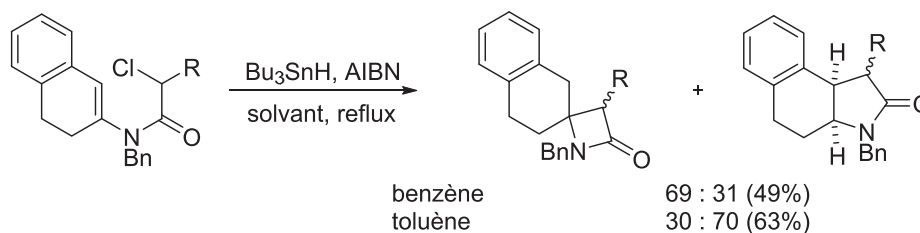


Schéma 83 : Influence de la température, réversibilité du processus de type 4-*exo-trig*

A plus basse température, le processus 4-*exo* est cinétiquement favorisé comparé au processus 5-*endo-trig*. Cependant, à plus haute température, la réouverture du cycle du radical issu de la 4-*exo* conduit au radical plus stable générant le γ -lactame.

Ishibashi a également étudié le comportement des énamides **228** et **231** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 84). L'énamide **228** conduit au produit **229** via une cyclisation radicalaire de type 5-*endo-trig* alors que l'énamide **231** génère uniquement le produit **232** issu de la réduction, indiquant que le carbonyle incorporé au cycle joue un rôle crucial lors du processus de cyclisation.^{140a}

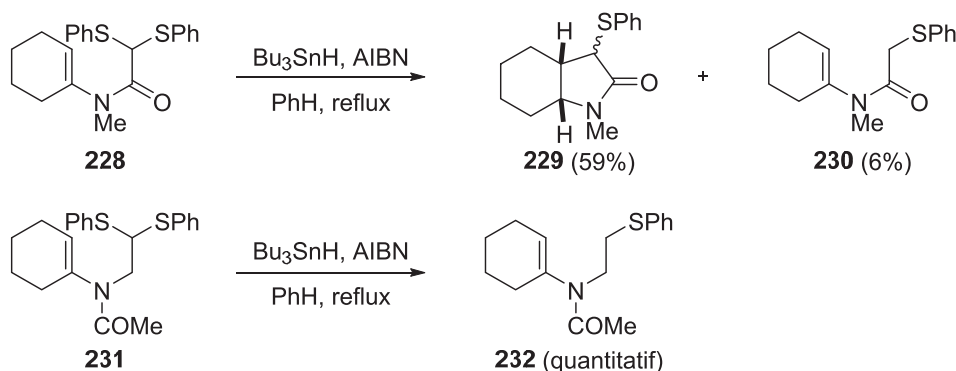


Schéma 84 : Cyclisation radicalaire de type 5-*endo-trig* et influence du carbonyle incorporé au cycle formé

L'explication de ce phénomène fut apportée par Curran plusieurs années après.¹⁴² Celle-ci repose sur le fait que deux rotamères du radical intermédiaire peuvent exister. Le rotamère **A** de configuration *E* et le rotamère **B** de configuration *Z* (Schéma 85). Le rotamère *E* existe de façon prédominante par rapport au rotamère *Z* car il possède une stabilité plus importante. Il apparaît naturel que le rotamère *E* facilite le processus de cyclisation comme pour les énamides **224** et **228**. Dans le substrat **231**, le radical est placé sur le substituant R et non sur la chaîne du carbonyle. Il est donc très éloigné de la double liaison et la réduction devient plus rapide que la cyclisation.

¹⁴¹ Ikeda, M.; Ohtani, S.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1763-1768.

¹⁴² (a) Guthrie, D. B.; Damodaran, K.; Curran, D. P.; Wilson, P.; Clark, A. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4262-4266.
 (b) Clark, A. J.; Curran, D. P.; Geden, J. V.; James, N.; Wilson, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4546-4551.

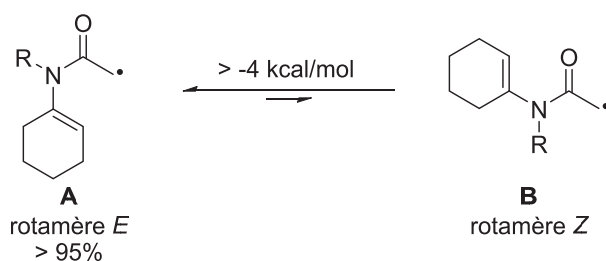


Schéma 85 : Rotamères E et Z dans les radicaux de type 3-aza-4-pentenyle incorporant un carbonyle dans le cycle formé

Un autre fait intéressant a été mis en évidence par Ishibashi. Il s'agit de la différence de réactivité des halogénures vis-à-vis de la cyclisation radicalaire.¹⁴³ Dans les conditions décrites dans le Schéma 86 plusieurs produits peuvent être formés, le produit réduit **234**, le produit cyclisé **235** et plusieurs isomères **236** issus d'une cyclisation suivie d'une oxydation par transfert mono-électronique du radical intermédiaire puis d'une élimination de proton. Dans le cas du chlorure **233a** et du bromure **233b**, une grande proportion de produits **235** et **236** est générée sans trace de produit réduit. A l'opposé, l'iodure **233c** conduit essentiellement au produit réduit avec une petite quantité de produit cyclisé/non-réduit **236**. Cela paraît surprenant, sachant que les iodures sont 10^4 à 10^6 fois plus réactifs que les chlorures vis-à-vis du radical stannylé.

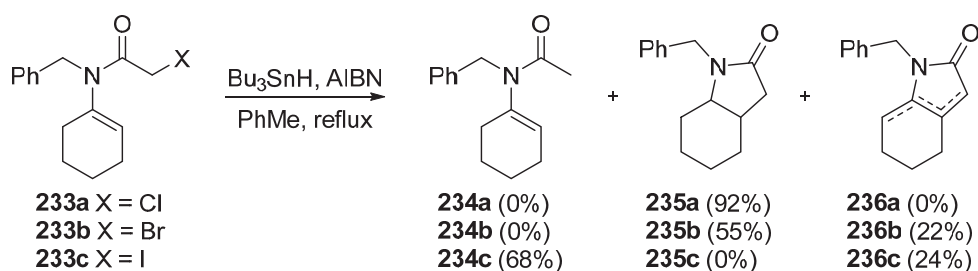


Schéma 86 : Influence de la nature de l'halogène sur la cyclisation radicalaire des α -halogenoacétamides N-vinylques

Ishibashi émet l'hypothèse que cela provenait des isomères de rotation des halogénoalcane **233a-c**. Cependant l'étude cinétique de Curran réfuta rapidement cette hypothèse.¹⁴⁴ Cette observation proviendrait plutôt d'une réaction ionique compétitive. En effet, dans le cas des iodures, lors de la formation des produits cyclisés/non-réduit, HI est généré (Schéma 87). Ce dernier peut réagir avec **233c** pour former, après libération d'iode, l'énolate **233cii** lequel, par prototropie, génère le produit réduit **234c**. L'iode formé peut réagir avec l'hydruire d'étain pour donner de nouveau HI.

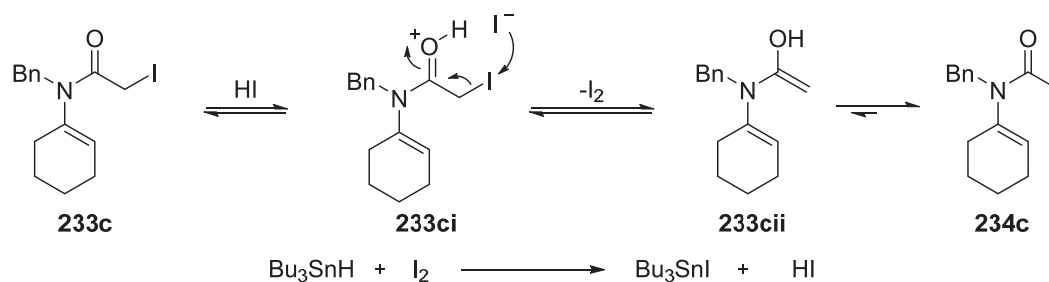


Schéma 87 : Réaction ionique compétitive dans le cas des α -iodoacétamides N-vinylques

¹⁴³ Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537-5545.

¹⁴⁴ Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437-8445.

Ishibashi a ensuite utilisé des précurseurs générant des radicaux 3-aza-4-pentényles permettant une sélectivité totale lors du processus de cyclisation radicalaire de type 4-*exo*-trig (Schéma 88). Ces structures comportant le carbonyle incorporé au cycle cyclisent pourtant préférentiellement avec un processus de type 5-*endo* comme décrit avec l'utilisation de l'énamide **221a-c**. De la même manière que pour l'énamide **224a**, il est nécessaire de générer un radical intermédiaire plus stable que le radical amidoyloyle. L'utilisation de l'énamide **237b** comportant les substituants thiophényle et phényle se révèle très efficace. Alors que dans le cas de l'énamide **237a** comportant uniquement le substituant phényle, les produits **238a** et **238b** sont formés de manière équivalente. Cette cyclisation est donc guidée par la forte stabilisation du radical intermédiaire par le substituant thiophényle. La stabilisation par le phényle n'est pas suffisante pour contrebalancer totalement la préférence de ces substrats à cycliser par un processus 5-*endo*.¹⁴⁵

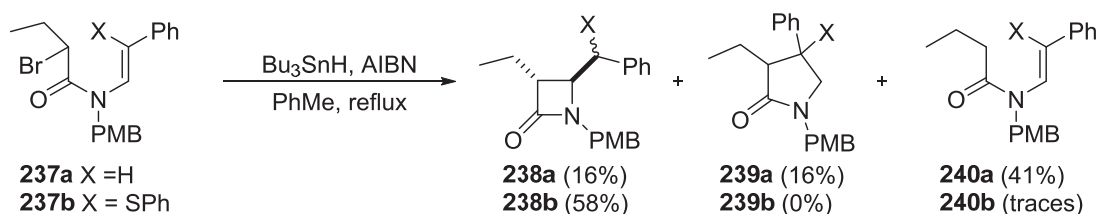


Schéma 88 : Substitution des α -halogénoacétamides *N*-vinyliques favorisant le processus de cyclisation de type 4-*exo*-trig

L'étude a ensuite été étendue aux processus de cyclisation de type 6-*endo* et 5-*exo*-trig de radicaux aryles dans les *N*-(*o*-halogénobenzyl) énamides,¹⁴⁶ permettant de mettre de nouveau en lumière l'influence du carbonyle inséré ou non dans le cycle formé (Schéma 89). En effet, l'énamide **241** cyclise uniquement avec le processus cinétiquement favorisé de type 5-*exo*. Alors que l'énamide **244** cyclise de manière 6-*endo*.

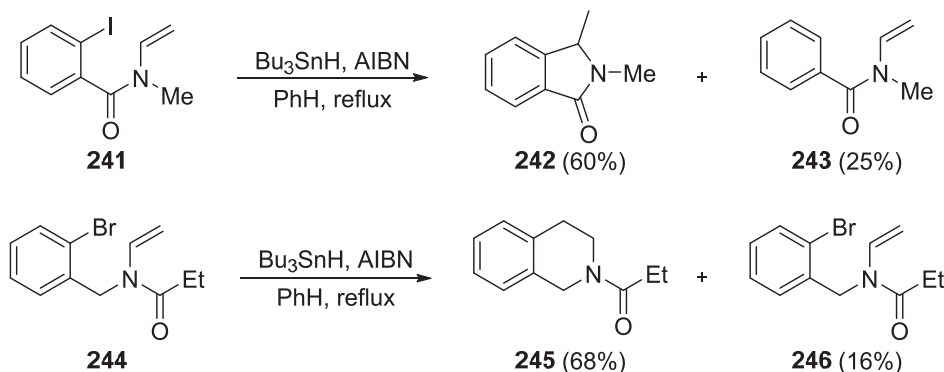


Schéma 89 : Étude sur les cyclisations radicalaires de type 5-*exo* et 6-*endo*-trig, influence du carbonyle

Ces observations peuvent être expliquées de la même manière que dans le cas des énamides **228** et **231**. Pour chaque radical issu des énamides **241** et **244**, deux rotamères sont possibles : les rotamères de configuration *syn* **241ii** et **244i**, ainsi que les rotamères de configuration *anti* **241i** et **244ii** (Schéma 90). Des contraintes stériques sont présentes dans les rotamères *syn*-**241ii** et *anti*-

¹⁴⁵ (a) Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kameoka, C.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13867-13880. (b) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Iriyama, H.; Kodama, K.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1276-1284. (c) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489-502.

¹⁴⁶ (a) Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O. *Chem. Commun.* **2000**, 1527-1528. (b) Ishibashi, H.; Ohata, K.; Niihara, M.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 547-553.

244ii. Par conséquent, les rotamères privilégiés *anti*-**241i** et *syn*-**244i** conduisent respectivement aux produits **242** et **245**.

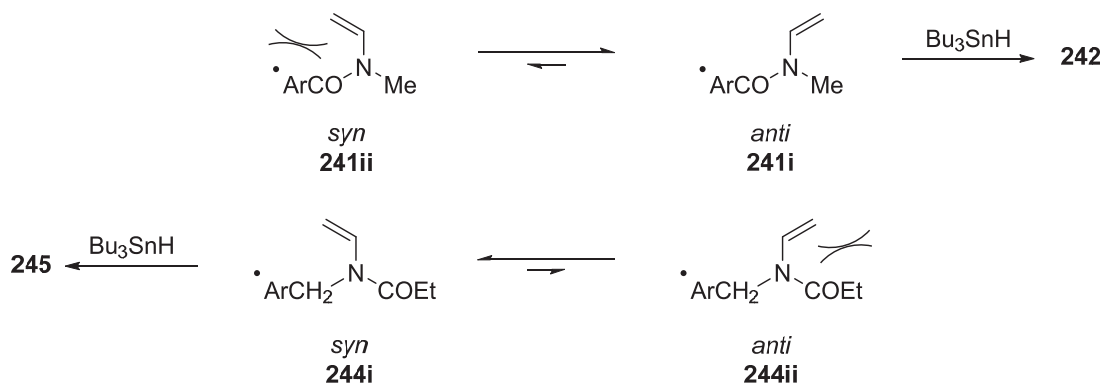


Schéma 90 : Rotamères favorisés conduisant aux processus 5-*exo* ou 6-*endo*-trig

L'utilisation de l'énamide **247**, homologue de **241**, comportant un substituant en position α de l'atome d'azote permet d'observer l'influence de l'encombrement stérique et de la stabilisation des radicaux intermédiaires sur les processus de cyclisation radicalaire. En opposition avec l'utilisation de l'énamide **241**, **247** donne majoritairement les produits **249** et **250** probablement issus d'une cyclisation de type 6-*endo*-trig (Schéma 91). La première explication émise est l'encombrement stérique de la position α forçant le radical aryle à s'additionner sur la position β de la fonction énamide. De plus, le radical benzylique ainsi formé possède une plus grande stabilité. Cependant, l'étude cinétique réalisée par modulation de la concentration d'hydruire d'étain, laisse penser que, dans ce cas, le processus 5-*exo* est toujours cinétiquement favorisé. Par conséquent, le radical **247i** cyclise sur la position α pour générer le radical **248i**. Ce dernier subit un réarrangement néophyle donnant le radical plus stable **249i** qui se réarrange de nouveau en radical **249ii** encore plus stable. Le radical **249ii** peut alors conduire par réduction au produit **249** et par oxydation/déprotonation au produit **250**.

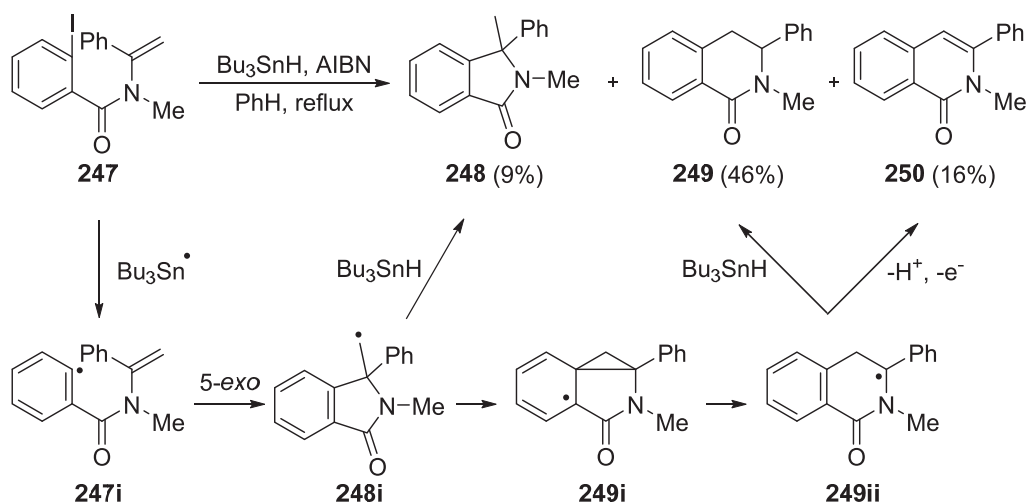


Schéma 91 : Réarrangement néophyle conduisant au produit **249**

Notons que d'autres exemples, faisant état de cyclisations radicalaires de type *7-endo-trig* sont également décrits dans la littérature.¹⁴⁷ De plus, de nombreuses études sur une grande variété de substrats ont été réalisées et utilisées pour la synthèse rapide et efficace de molécules complexes à intérêt biologique.¹⁴⁸

1.3.3. Bilan sur la réactivité des énamides et ène-carbamates en conditions radicalaires

A travers les exemples précédents, nous avons exposé la plus grande stabilité des énamides et ène-carbamates par rapport aux énamines. Cependant leur utilisation en conditions radicalaires par des processus intermoléculaires reste jusqu'à ce jour plutôt limitée. En effet, la plupart des additions radicalaires sur ces espèces sont suivies soit d'une réduction par transfert d'hydrogène, soit d'une oxydation du radical intermédiaire. Le transfert d'halogènes ne semble pas se réaliser, seuls les transferts de groupements phénylsélénium et xanthates sont décrits dans la littérature. Il est important de souligner que la diastéréosélectivité obtenue dans ces exemples de transfert d'hydrogène et de groupements laisse à penser que, de la même manière que pour les énamines, une contrainte allylique sur le radical amidoylé est à l'origine de cette sélectivité. Néanmoins, aucune valeur thermodynamique sur la barrière de rotation de ces intermédiaires n'a été rapportée dans la littérature. La faible diversité de réactions sur les radicaux amidoylés a limité l'utilisation des énamides et ène-carbamates dans des processus multicomposants à des réactions de type radicalaire/ionique. Dans ce cas, un nucléophile est utilisé comme troisième composant et s'additionne sur l'iminium formé lors de l'oxydation du radical amidoylé. Aucune diastéréosélectivité n'est alors observée. D'autres transformations multicomposants avec ces espèces faisant appel à une catalyse SOMO sont également décrits dans la littérature. Dans ce cas, la nature de l'oléfine est directement modifiée par oxydation en espèce à trois électrons π dans le but d'effectuer des additions radicalaires intermoléculaires. Pour finir, ces espèces ont souvent été utilisées dans des processus intramoléculaires radicalaires donnant accès à des systèmes hétérocycliques à plus haute valeur ajoutée.

2. Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides et d'ène-carbamates

Nous nous sommes donc intéressés à diversifier le processus radicalaire de carbo-alcénylation d'oléfines mis au point dans notre laboratoire (vu partie 2.1.3.3. Chapitre 1). Pour cela nous avons décidé de modifier le partenaire riche en électrons. Etant donné la présence d'azote dans de nombreuses molécules naturelles et/ou biologiquement actives, l'intérêt s'est porté sur les

¹⁴⁷ (a) Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922-1925. (b) Rigby, J. H.; Qabar, M. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473-4475. (c) Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Papeo, G.; Carugo, O.; Scolastico, C.; Manzoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4031-4034. (d) Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Scolastico, C.; Manzoni, L.; Belvisi, L.; Molteni, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 625-628.

¹⁴⁸ (a) Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smyth, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210-6219. (b) Rigby, J. H.; Mateo, M. E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10569-10582. (c) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135-1138. (d) Parsons, A. F.; Williams, D. A. *J. Tetrahedron* **2000**, *56*, 7217-7228. (e) Parson, A. F. *Acad. Sci. Ser. II* **2001**, *4*, 391-400. (f) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Cramp, M. C.; West, R. I.; Sarah Warren, E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 647-660. (g) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Cramp, M. C.; West, R. I.; Warrington, J.; Saraiva, M. C. *Synlett* **1995**, *1995*, 507-509. (h) Zhang, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10376-10378.

énamines, énamides et ène-carbamates. Comme il a été vu dans la partie précédente, les énamides et ène-carbamates sont plus stables que les énamines, par conséquent leurs manipulations apparaissent plus aisées. De plus, peu de processus intermoléculaires entièrement radicalaires ont été réalisés sur ces espèces, justifiant l'intérêt pour ces oléfines. Les conditions réactionnelles ainsi que les autres partenaires à faire intervenir ont été mis au point lors de nos précédentes études sur la carbo-alcénylation radicalaire.⁴⁹ Le Schéma 92 résume ces conditions et présente le mécanisme. Le premier partenaire **A** est un xanthate comportant un groupement attracteur permettant de générer en présence de radicaux stannylés, un radical électrophile **Ai**.¹⁴⁹ Le second partenaire **B** est l'énamide ou l'ène-carbamate substitué de manière diverse. Pour finir, le troisième partenaire **C**, fortement appauvri en électrons, est une vinyldisulfone.¹⁵⁰ Le choix de ce dernier partenaire est lié à la capacité de piégeage des dérivés sulfonylés insaturés par des radicaux nucléophiles (voir 2.1.3. chapitre 1), tels que le radical amidoylé **Bi** intermédiairement formé lors du processus. Enfin, l'addition du radical amidoylé sur la vinyldisulfone est suivi d'une β -fragmentation générant un radical sulfonylé qui réagit ensuite avec l'hexabutyldiétain pour entretenir la chaîne radicalaire en libérant de nouveau un radical stannylé.

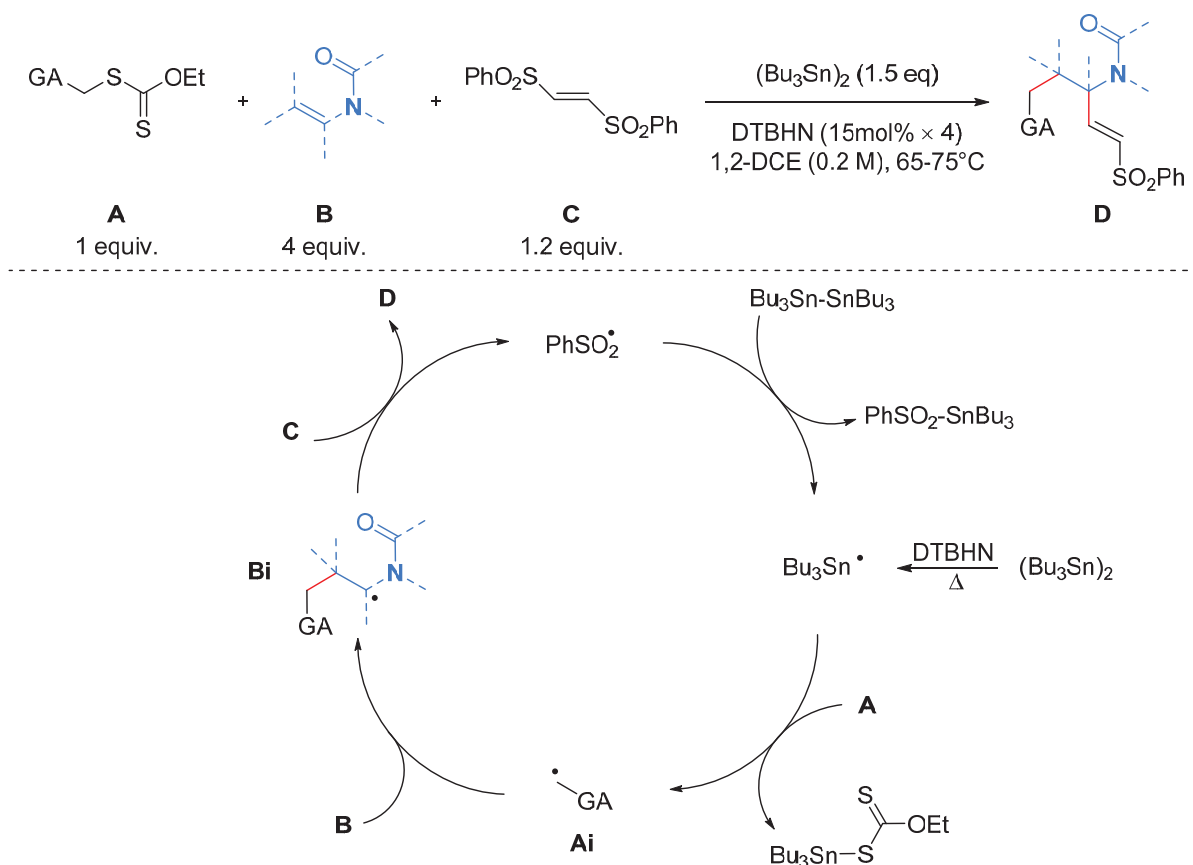


Schéma 92 : Mécanisme et conditions stœchiométriques optimales pour le processus de carbo-alcénylation

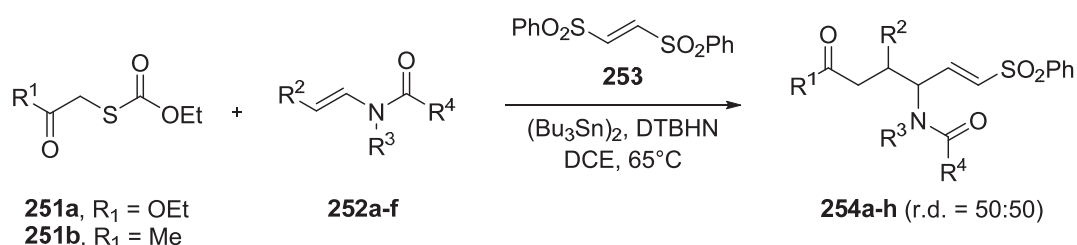
¹⁴⁹ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201-236. (d) Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 205-213.

¹⁵⁰ (a) Kim, S.; Kim, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 809-822. (b) Bertrand, F.; Le Guyader, F.; Liguori, L.; Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *C. R. Acad. Sci.* **2001**, *4*, 547-555. (c) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Watanabe, M.; Tao, K.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339-4345.

Les précédents travaux de notre laboratoire nous ont également indiqué les conditions stœchiométriques optimales pour ce processus : 4 équivalents d'oléfine sont généralement nécessaires avec 1,2 équivalent de vinyldisulfone. Le diétain est utilisé en excès avec du di-*tert*-butyl hyponitrite comme amorceur. Le 1,2-dichloroéthane (DCE) est utilisé comme solvant pour une meilleure solubilité de la vinyldisulfone.

2.1. Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates acycliques

Nous avons débuté notre étude par l'utilisation d'ène-carbamates acycliques **252a-f** dans les conditions décrites précédemment avec les deux xanthates **251a** et **251b** afin d'obtenir les cabamates **254a-h**.



Entrée	R ₁	Oléfine	R ₂	R ₃	R ₄	Produit	rdt (%)
1	OEt	252a	H	H	OEt	254a	86%
2	OEt	252b	Me	H	OMe	254b	80%
3	OEt	252c	Me	Me	OMe	254c	91%
4	Me	252c	Me	Me	OMe	254d	88%
5	OEt	252d	Me	Boc	OMe	254e	38%
6	OEt	252e	Me	Bz	OMe	254f	0%
7	OEt	252f	Me	Phénéthyle	OMe	254g	62%
8	Me	252f	Me	Phénéthyle	OMe	254h	82%

Schéma 93: Carbo-alcénylation d'ène-carbamates acycliques

Les entrées 1 à 3 (Schéma 93) nous indiquent que la présence d'un substituant en R² et/ou en R³ n'a pas de conséquence sur l'efficacité du processus, les rendements obtenus étant compris entre 80 et 91%. Les deux xanthates utilisés donnent également des rendements similaires (entrées 3 et 4). Cependant, il est intéressant de comparer le rendement obtenu avec l'ène-carbamate **252a** (entrée 1, 86%) et celui obtenu avec l'oléfine **255a** (52%) (Schéma 94). Ces exemples reflètent bien l'activation par conjugaison de la double liaison avec le groupement carbamate voisin contrairement aux oléfines **255a** et **255b** où ce groupement est trop éloigné pour avoir un effet significatif.

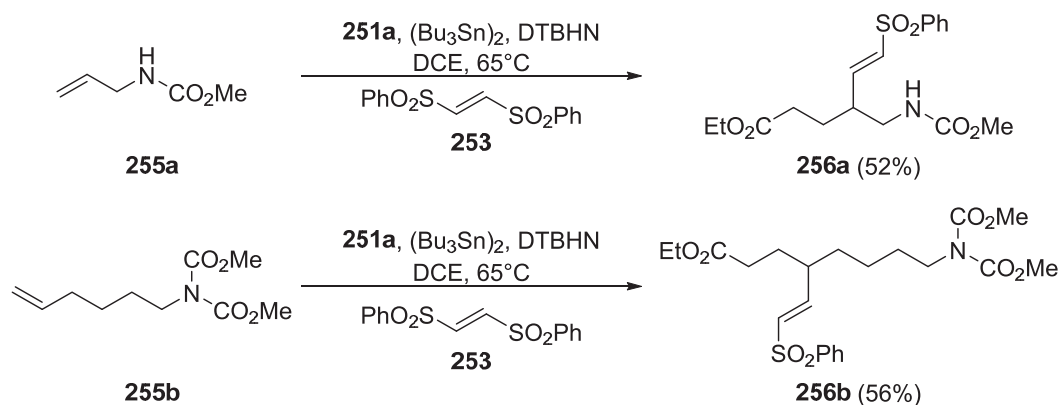


Schéma 94 : Carbo-alcénylation d'oléfines non conjuguées

Cette forte réactivité en processus radicalaire des ène-carbamates est aussi validée par les calculs de DFT (B3LYP/6-31G(d)) réalisés par des collègues de chimie théorique. Les valeurs de la barrière d'activation $\Delta G_{1\#}$ de la première étape ont été calculées pour les deux xanthates **251a** et **251b** avec diverses oléfines (Schéma 95). Ici, seule la première barrière d'activation correspondant à l'addition du premier radical sur l'oléfine est considérée. Nous remarquons que l'ène-carbamate possède les valeurs les plus faibles, indiquant que la première étape est relativement rapide.

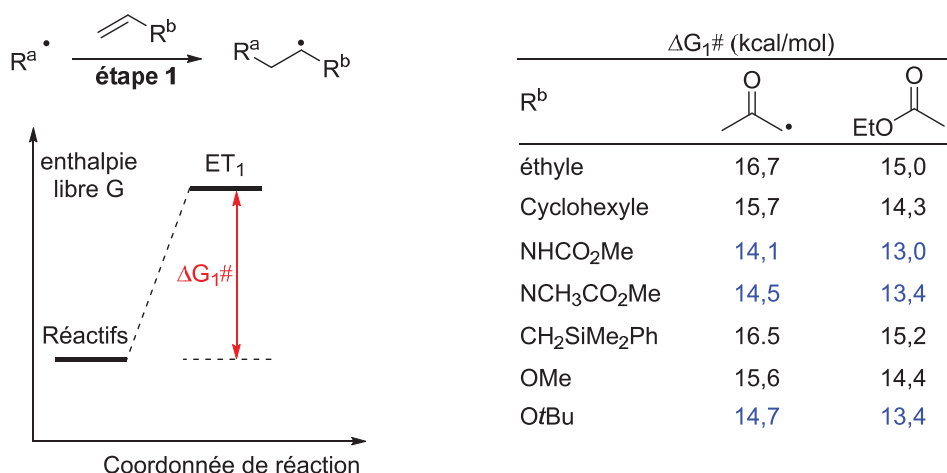


Schéma 95 : Barrières d'activations de la première addition radicalaire du processus

De plus, même si ces deux xanthates conduisent à des rendements similaires, la disparition plus rapide du xanthate **251a** par rapport au xanthate **251b** est de nombreuses fois observée lors des manipulations (suivies par chromatographie sur couche mince). Ces observations sont également corroborées par les plus faibles valeurs de $\Delta G_{1\#}$ pour le radical ester.

Cependant, les entrées 4 à 6 (Schéma 93) indiquent que la présence de groupements électroattracteurs sur la partie carbamate diminue sensiblement les rendements de la transformation. En effet, la présence en R³ d'un substituant carbamate conduit à seulement 38% de rendement et celle d'un substituant amide qui est encore plus fortement attracteur ne donne aucune trace du produit désiré. Ceci peut s'expliquer par le fait que la densité électronique de l'azote est répartie sur ces groupements attracteurs, appauvrissant ainsi la double liaison. La complémentarité des différentes espèces en jeu, en termes de polarité, est alors perturbée ralentissant fortement la chaîne radicalaire (entrée 5) jusqu'à la rendre inexistante (l'entrée 6). Il

est également intéressant de noter qu'aucune réaction ne se produit lors de l'utilisation de l'ène-carbamate trisubstitué **257** (Schéma 96). L'introduction d'un substituant en α de l'atome d'azote influence donc fortement la réaction. Cela n'est pas surprenant, ce phénomène a déjà été cité dans la littérature. Il s'agit d'une contrainte stérique entre les substituants sur l'atome d'azote et le substituant en position α (Schéma 93) qui empêche le doublet libre de l'atome d'azote de s'aligner avec l'orbitale p de la double liaison. Ce doublet n'est alors plus conjugué avec la double liaison, laquelle devient moins riche en électron et ainsi moins réactive. Ce facteur est également visible dans le cas de l'ène-carbamate **258b** ne possédant pas de substituant en position β par rapport à l'atome d'azote. En effet, seulement 43% de la vinylsulfone **259b** est obtenu contre 90% pour la vinylsulfone **259a**. Néanmoins, du produit est obtenu contrairement au même processus avec l'ène-carbamate **257**. Une contrainte stérique supplémentaire empêchant l'approche des deux autres partenaires n'est donc pas à exclure avec l'ène-carbamate **257**. Une absence de réactivité est également remarquée lors de l'utilisation de l'énamide **260** (Schéma 96).¹⁵¹ La présence de l'hydrogène sur l'atome d'azote ne peut pas être une explication à cet échec étant donné l'excellent rendement obtenu dans l'entrée 1 (Schéma 93). La stabilisation du radical amidoylé par le substituant phényle conduit à ralentir l'addition du radical amidoylé sur la vinyldisulfone en raison de la faible réactivité des radicaux benzyliques, stoppant ainsi la chaîne radicalaire.

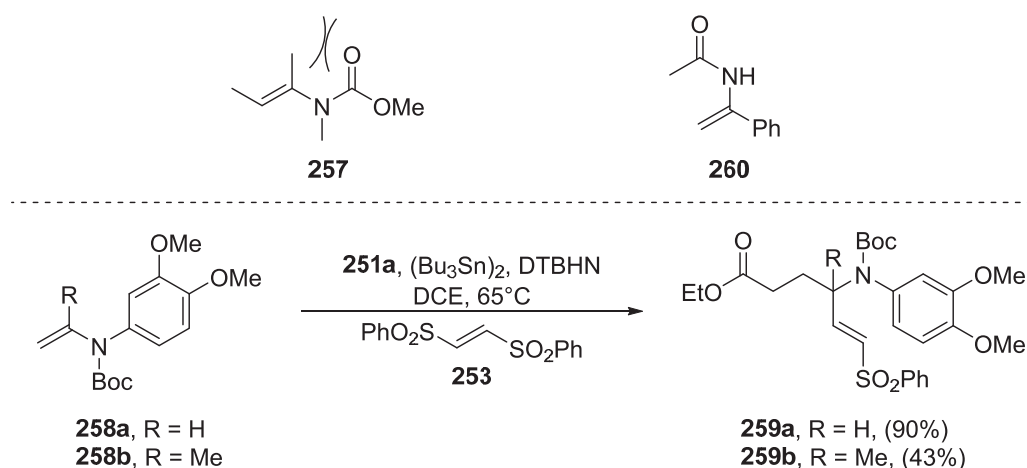


Schéma 96 : Ène-carbamates et énamides substitués en position α et/ou en β . Contraintes stériques influençant le processus

Il convient également de noter que la très grande réactivité de l'ène-carbamate **258a** non substitué a permis d'abaisser sa quantité dans la réaction à 1,3 équivalent, indiquant la grande réactivité de ces oléfines lorsqu'elles sont dépourvues de contraintes stériques.

Pour finir, il est important de souligner qu'aucune stéréosélectivité n'est obtenue avec ces ène-carbamates acycliques, un mélange 1 : 1 des deux diastéréoisomères, étant obtenu dans tous les cas (Figure 12). Néanmoins, la fonction vinylsulfone dans le produit final se retrouve toujours en configuration *E* quelle que soit la configuration de départ de la vinyldisulfone.

¹⁵¹ (a) Guan, Z.-H.; Zhang, Z.-Y.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 339-341. (b) Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Mori, S.; Tokuyama, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 627-636.

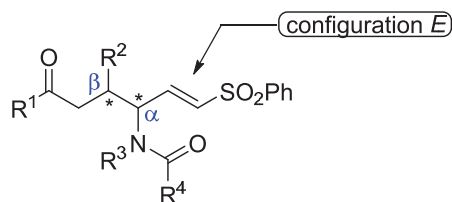


Figure 12 : Diastéréoisomères possibles lors de la réaction avec les ène-carbamates acycliques

Cette stéréospécificité lors de la formation du groupement vinylsulfone peut être expliquée en se référant aux travaux de Russell (partie 2.1.3. Chapitre 1).⁴⁶ En effet, ce dernier a étudié la réactivité ainsi que la stéréochimie obtenue lors de processus d'addition/ β -fragmentation sur des vinyles comportant différents substituants comme des halogènes, des sulfoxides, des sulfones ou encore des groupements stannylés et mercurés. La stéréochimie obtenue dépend fortement des groupements présents sur le vinyle mais également de la nature du radical additionné. Quatre conformations sont possibles que ce soit en partant d'un vinyle de configuration *E* ou *Z* (Figure 13). Russel indique que lors de l'utilisation d'un iodure de vinyle *E* et *Z* les produits vinyliques obtenus sont respectivement de configuration *E* et *Z*. Cette rétention de configuration provient d'une vitesse plus élevée des processus d'interconversion entre les conformations **A1** et **A2**, **B1** et **B2** ainsi que du processus de β -fragmentation par rapport à l'interconversion entre les conformations **A** et les conformations **B**. Dans le cas de la vinyldisulfone, l'obtention de produits vinyliques uniquement de configuration *E* peut être expliquée par une vitesse de β -fragmentation relativement lente ainsi qu'une interaction gauche importante entre les substituants R et Y (Y = SO₂Ph) conférant une énergie élevée à la conformation **B2** qui conduit aux produits vinyliques de configuration *Z*. Les produits thermodynamiques de configuration *E* sont donc obtenus quelle que soit la configuration de la vinyldisulfone de départ.

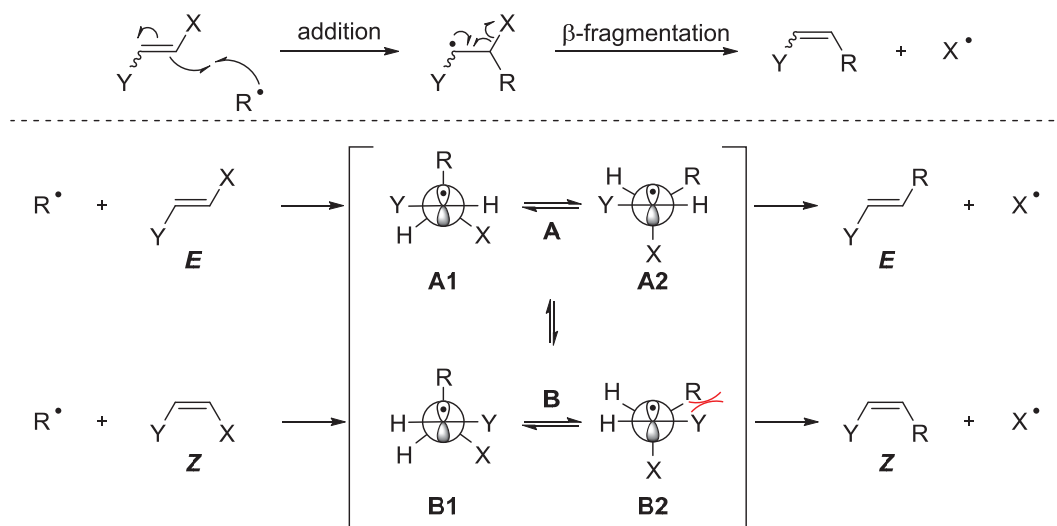


Figure 13 : Mécanisme du processus d'addition/ β -fragmentation et conformation du radical lors de l'élimination.

Il est tout de même important de noter que les essais réalisés avec la vinyldisulfone de configuration *Z* donnent de manière générale un abaissement du rendement d'environ 10% par rapport aux essais avec l'isomère *E*. Russell observe également ce phénomène sur les β -bromostyrènes. Il établit que l'isomère *E* est 1,75 fois plus réactif que l'isomère *Z* vis-à-vis des radicaux *tert*-butyles.⁴⁶ Une explication plausible pourrait être le ralentissement de la vitesse

d'addition du radical (amidoyle dans notre cas) sur l'accepteur de configuration *Z* rendant alors la chaîne radicalaire moins efficace.

L'absence de diastéréosélectivité sur les centres α et β (Figure 12) lors de la réaction peut avoir plusieurs origines. D'une part, la taille des différents substituants sur le centre asymétrique en β n'est peut-être pas suffisamment distincte pour entraîner une différenciation lors de l'approche de la vinyldisulfone sur le radical amidoyle. D'autre part, il est possible que le caractère allylique du radical intermédiaire issu de ces espèces soit moins prononcé que dans le cas de l'utilisation des énamines (voir partie 1.2.1.2. et 1.3.1.1. Chapitre 2).

Etant donné leurs nombreuses utilisations (partie 1.3.1 Chapitre 2) et leurs synthèses relativement aisées, les vinyloxazolidinones et pyrrolidinones ont ensuite été testées afin de diversifier le processus de carbo-alcénylation radicalaire.

2.2. Carbo-alcénylation radicalaire de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones

Les premiers essais ont été réalisés avec l'énamide **261a** et l'ène-carbamate **261b** dans les mêmes conditions que pour les ène-carbamates acycliques (Schéma 97). Ces deux oléfines ont été obtenues par un simple couplage au cuivre selon la méthode de Buchwald.¹⁵² On remarque que les vinylsulfones **262a-c** sont obtenues avec de bons rendements contrairement au cas de **258b** également substitué en α de l'atome d'azote, indiquant qu'avec les carbamates cycliques substitués en α , la contrainte stérique est moindre, permettant au doublet libre de l'azote d'être conjugué avec la double liaison.

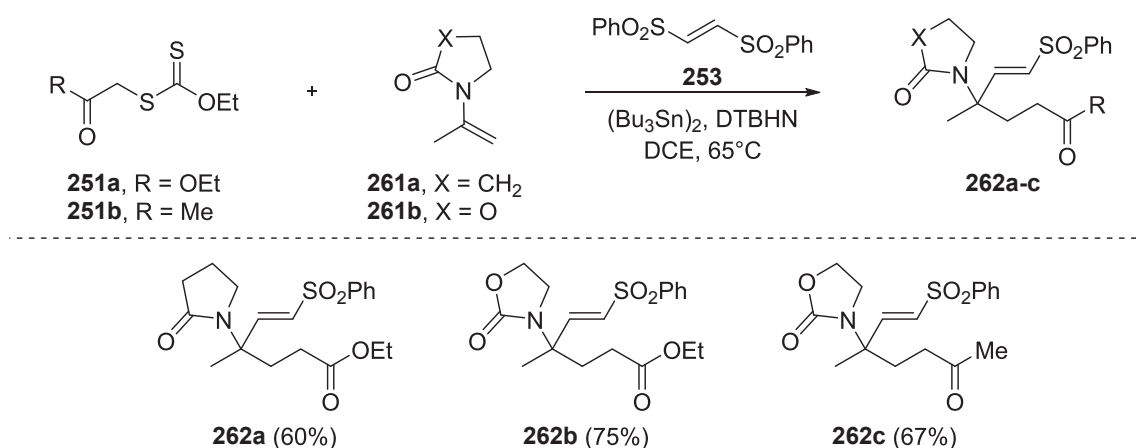


Schéma 97 : Carbo-alcénylation radicalaire de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones substituées en position α

Nous avons été surpris de constater que, dans des conditions similaires, l'énamide non substitué **263a** génère seulement des traces du produit désiré **264a** (Schéma 98). L'augmentation de la taille du cycle comportant l'amide permet d'obtenir des rendements modestes pour **264b** et **264c**. Il est possible que des processus de polymérisation des énamides ci-dessous en conditions radicalaires soient en partie responsables des faibles rendements obtenus.

¹⁵² Jiang, L.; Job, G.; Klapars, A.; Buchwald, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.

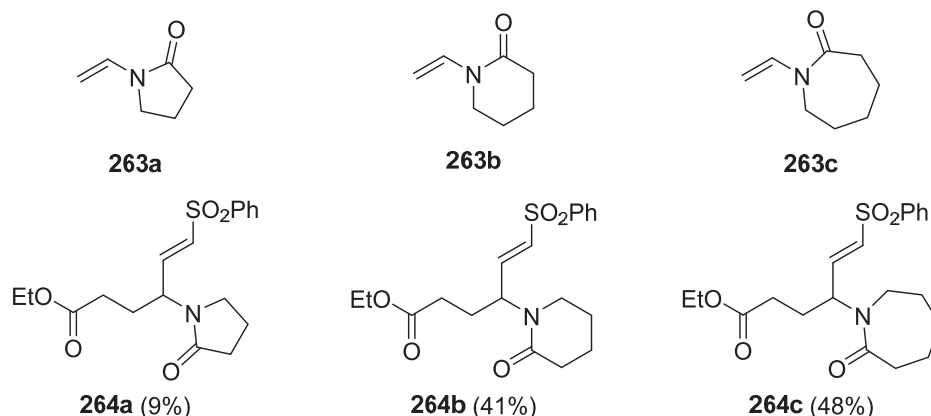


Schéma 98 : Influence de la taille du cycle comportant la fonction amide

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux énamides et ène-carbamates toujours dérivés de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones mais comportant un substituant en position β afin d'étudier la stéréosélectivité de la réaction. L'utilisation de l'ène-carbamate **265a**¹⁵³ permet d'obtenir les produits **266a** et **266b** avec de bons rendements mais toujours sans aucune diastéréosélectivité (Schéma 99).

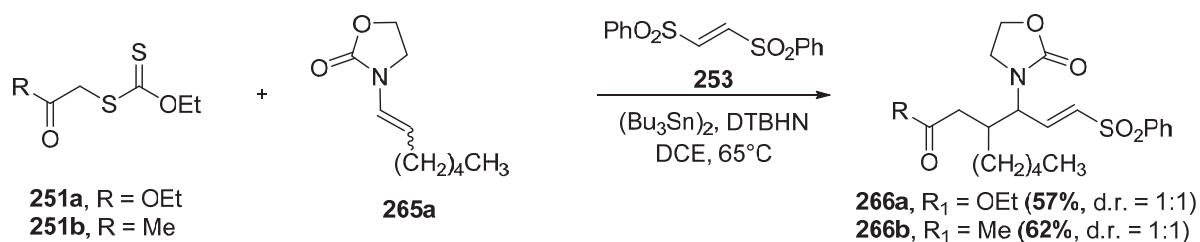


Schéma 99 : Carbo-alcénylation radicalaire de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones substituées en position β

Postulant que la taille des groupements cétone et ester introduits en position β n'est pas suffisante pour réaliser une induction asymétrique-1,2 sur le centre radicalaire nous avons utilisé le xanthate tertiaire **251c** (Schéma 100).¹⁵⁴ Malheureusement, aucune trace du produit désiré n'est obtenue. Ce xanthate a alors été testé sans succès sur l'allylsilane **267** pourtant connu pour être très réactif en processus de carbo-alcénylation radicalaire.⁴⁹

¹⁵³ Gooben, L.; Arndt, M.; Blanchot, M.; Rudolphi, F.; Menges, F.; Niedner-Schatteburg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701-2707.

¹⁵⁴ Reyes-Gutierrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martinez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.

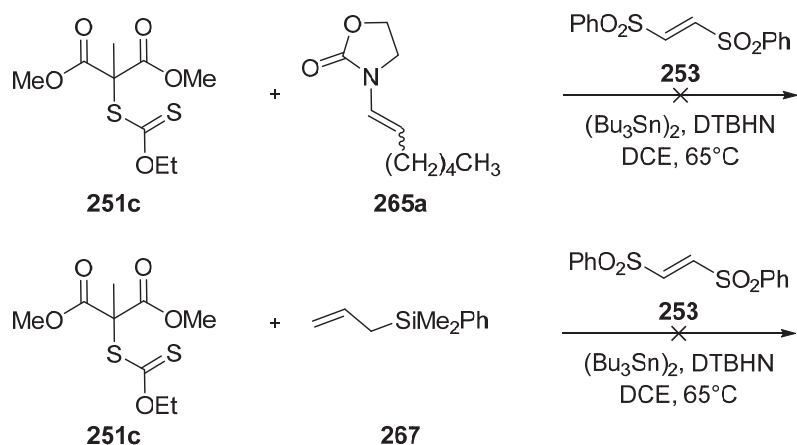


Schéma 100 : Carbo-alcénylation radicalaire avec un xanthate tertiaire et un ène-carbamate substitué en position β

Le xanthate secondaire **251d** a également été testé sur l'ène-carbamate **268** non substitué. De la même manière que précédemment la première addition radicalaire ne semble pas se réaliser (Schéma 101).

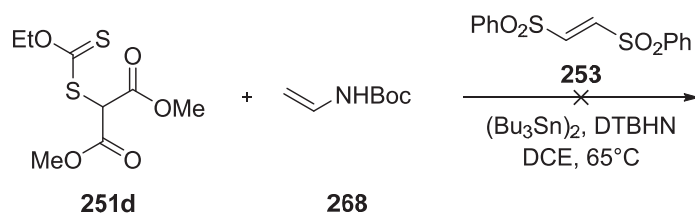
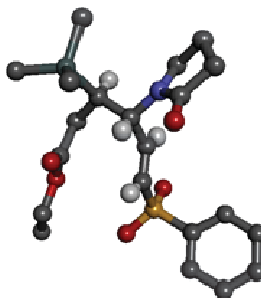
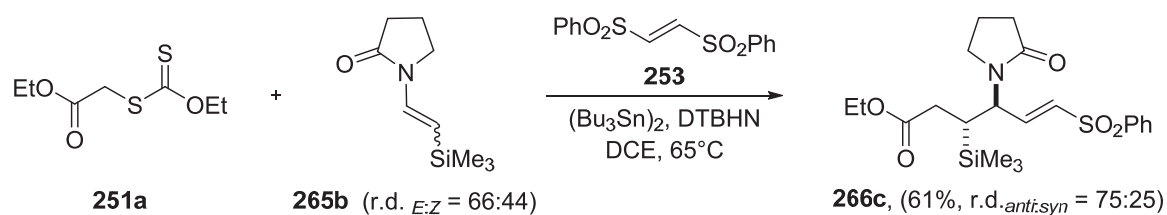


Schéma 101 : Carbo-alcénylation radicalaire avec un xanthate tertiaire et un ène-carbamate non substitué

L'introduction de radicaux secondaires et tertiaires semble être une limitation du processus de carbo-alcénylation radicalaire, notamment sur les énamides et ène-carbamates. Pour contourner ce problème, l'énamide **265b** comportant directement un substituant très encombrant en position β a été synthétisé (Schéma 102).¹⁵³ Son utilisation dans la transformation permet d'obtenir les deux diastéréoisomères *anti* et *syn* avec un rapport 75 : 25. La configuration relative du diastéréoisomère minoritaire est déterminée sans ambiguïté par rayon X (la structure montrée est exemptée de certains hydrogènes pour une question de clarté).



266c syn
minoritaire

Schéma 102 : Carbo-alcénylation radicalaire à partir d'un énamide comportant un groupement silylé en position β

Lors du processus, une induction asymétrique-1,2 est donc réalisée. L'obtention de l'isomère *anti* comme produit majoritaire nous indique que le modèle de la contrainte allylique généré par le radical amidoylé ne peut pas s'appliquer ici. Le radical intermédiaire serait donc peu ou pas conjugué, contrastant avec tous les exemples décrits précédemment de transfert de groupements ou d'hydrogènes faisant intervenir les énamines et énamides en conditions radicalaires (1.2.1.2. et 1.3.1.1). La stéréochimie observée correspondrait plutôt à un modèle de type Felkin-Anh tel que celui s'appliquant lors du transfert de groupement sur les éthers d'énol ou les vinylthioéthers.¹⁵⁵ Cependant, la structure de l'énamide **265b** permet d'obtenir un radical β -silylé. L'induction asymétrique générée par ces radicaux a été explorée précédemment par notre laboratoire lors de l'étude du processus de carboazidation d'allylsilanes chiraux.¹⁵⁶ Il apparaît que les modèles établis dans ce cas peuvent être appliqués à la réaction conduisant à l'isomère majoritaire *anti* **266c**. Ce modèle implique la pyramidalisation du radical à l'état de transition permettant d'atteindre une conformation pratiquement décalée et ainsi d'éviter les interactions gauches entre les substituants les plus volumineux (Figure 14).¹⁵⁷

Si l'on s'intéresse uniquement au radical intermédiaire, des calculs ont montré que les conformations ayant le minimum d'énergie sont celles où la liaison $\sigma_{\text{C-Si}}$ éclipse l'orbitale SOMO du radical.¹⁵⁸ Les deux conformations les plus stables sont montrées Figure 14. Le conformère **A1** qui conduit pourtant au produit majoritaire *anti* possède une interaction gauche déstabilisante contrairement au conformère **B1**.

¹⁵⁵ Giese, B.; Damm, W.; Dickhaut, J.; Wetterich, F.; Sun, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6097-6100.

¹⁵⁶ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P.; Robert, F.; Castet, F.; Lucarini, M.; Schenk, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2744-2756.

¹⁵⁷ Thoma, G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8585-8591.

¹⁵⁸ d'Antuono, P.; Fritsch, A.; Ducasse, L.; Castet, F.; James, P.; Landais, Y. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 3714-3722.

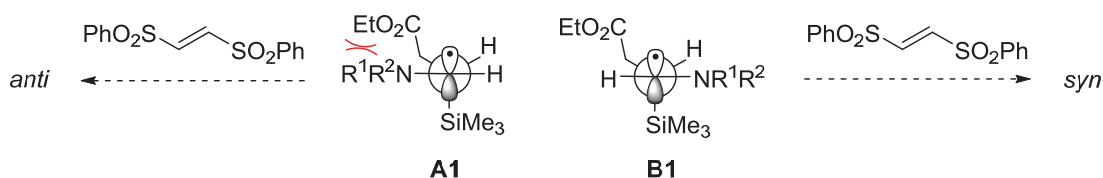


Figure 14 : Conformations du radical intermédiaire β silylé

Il est donc nécessaire de considérer également les états de transition avec l'approche de l'accepteur. Les silanes sont connus pour favoriser l'approche des réactifs électrophiles en *anti* par rapport au groupement silylé.¹⁵⁹ Cette approche pyramidalise le radical et permet donc de proposer les deux modèles d'état de transition **A2** et **B2** qui sont respectivement issus de **A1** et **B1** (Figure 15). Ces deux modèles présentent un état de transition décalé où le groupement silylé encombrant et le substituant amide sur le radical sont quasiment orthogonaux afin de diminuer les gênes stériques. L'état de transition **A2** conduisant au produit majoritaire *anti* est favorisé par rapport à **B2** du fait de l'absence d'interaction stérique entre la vinyldisulfone et l'ester (approche de la sulfone de type Felkin-Anh du côté du substituant le plus petit).

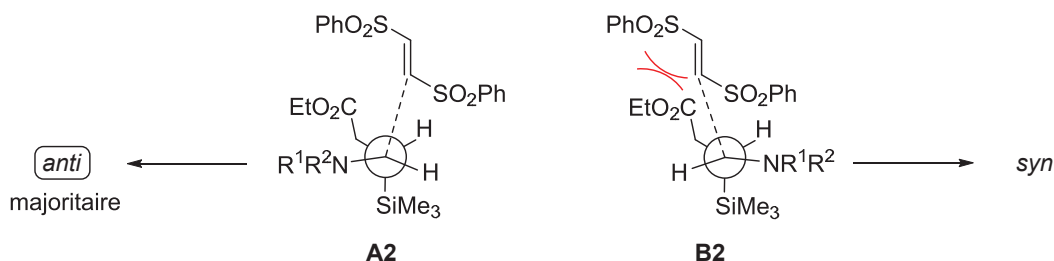


Figure 15 : Etats de transitions de l'approche de la vinyldisulfone sur le radical β silylé

Cette hypothèse est valable uniquement si la barrière d'interconversion entre **A1** et **B1** est faible et que la réaction est sous contrôle cinétique. Il est aussi probable que nous soyons dans un régime de type Curtin-Hammett. Les conformations **A1** et **B1** sont en équilibre rapide à l'état fondamental, mais la conformation la moins stable **A1** est aussi la plus réactive et conduit à l'état de transition **A2** le plus bas en énergie.

L'énamide **265b** a été synthétisée par hydroamination d'un alcyne terminal en présence de ruthénium,¹⁵³ permettant d'obtenir un mélange d'isomère *E* : *Z* (66 : 44). L'essai de carbo-alcénylation précédent a été réalisé avec ce mélange d'isomères. Afin de voir si la configuration de la double liaison a une influence durant le processus, l'énamide **265b** a également été isomérisé par un processus d'addition-élimination de radicaux tris(triméthylsilyl)silanes établi par Chatgialloglu (Schéma 103).¹⁶⁰ La carbo-alcénylation à partir du seul isomère *E* donne des résultats semblables à l'essai précédent.

¹⁵⁹ Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192.

¹⁶⁰ Chatgialloglu, C.; Ballestri, M.; Ferreri, C.; Vecchi, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3826-3831.

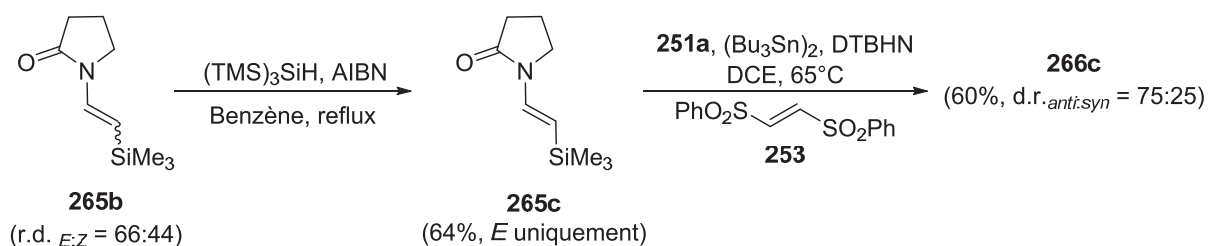


Schéma 103 : Isomérisation d'un énamide et influence de la stéréochimie de la double liaison sur la réaction

Nous nous sommes ensuite intéressés aux énamides et ène-carbamates toujours dérivés de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones mais comportant une partie cyclohexène. La double liaison insérée dans un système cyclique permet, d'après les travaux de Renaud (partie 1.2.1.2. Chapitre 2), d'améliorer la diastéréosélectivité. Les oléfines **265d** et **265e** ont donc été testées dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 104).¹⁶¹ Il est important de noter que ces énamides et ène-carbamates trisubstitués conduisent aux produits désirés avec des rendements honorables contrairement aux ène-carbamates acycliques (partie 2.1. Chapitre 2). Cela montre une nouvelle fois que la structure cyclique (oxazolidinone ou pyrrolidinone) diminue sensiblement les contraintes stériques et de ce fait les problèmes électroniques qui en sont issus. Cependant, le produit **266e** est obtenu avec une très faible diastéréosélectivité. Celle-ci augmente légèrement avec le couple énamide **265d**/xanthate **251b**. L'augmentation de l'encombrement du premier radical additionné lors du passage du xanthate **251a** au **251b** est peut être la cause de ces observations. Néanmoins, Renaud a obtenu une excellente diastéréosélectivité avec des structures semblables dérivées du motif pyrrolidine et l'introduction de radicaux cyanométhyles qui ne sont pas particulièrement volumineux. Cela confirme le fait que nos structures énamides et ène-carbamates ne se comportent pas de la même façon, la présence du caractère allylique du radical intermédiaire est mise en doute. La taille de l'accepteur vinyldisulfone n'est pas totalement étrangère à cette absence de stéréosélectivité, l'hydrure de tributylétain utilisé par l'équipe de Renaud étant assez volumineux.

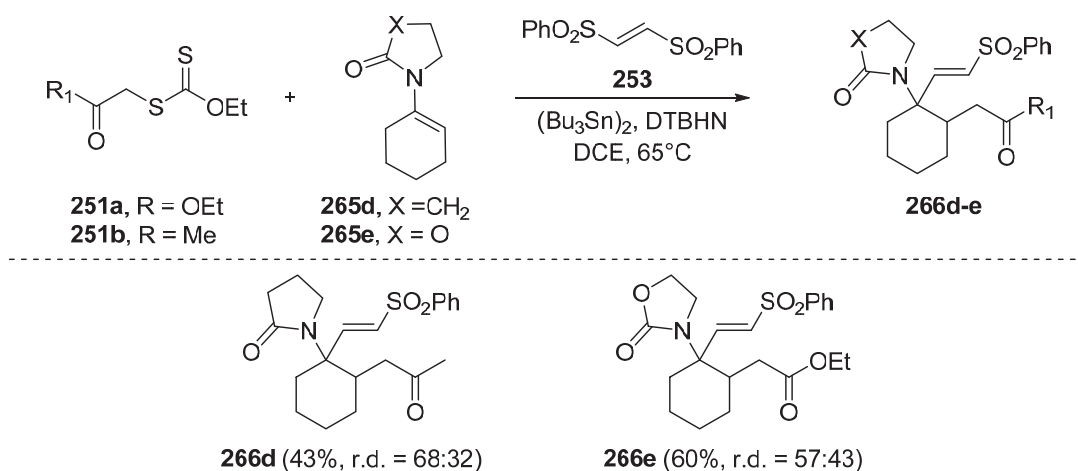


Schéma 104 : Carbo-alcénylation de vinyloxazolidinones et pyrrolidinones comportant une partie cyclohexène

¹⁶¹ (a) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812. (b) Kropp, P. J.; McNeely, S. A.; Davis, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6907-6915. (c) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069-4072.

Les énamines dérivées de pyrrolidine **265f** et de morpholine **265g**, utilisées par Renaud, ont été testées en condition de carbo-alcénylation radicalaire (Schéma 105). Aucune trace des produits désirés n'a été obtenue. Le changement de couleur du mélange réactionnel avant l'ajout du diétain et du DTBHN indique que ces espèces réagissent probablement par un processus ionique entraînant leur dégradation dans les conditions de la réaction.

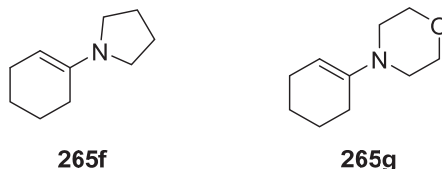


Schéma 105 : Enamines testées en réaction de carbo-alcénylation radicalaire

Afin de bloquer la conformation du radical intermédiaire cyclohexyle et d'encombrer une face d'approche de la vinyldisulfone sur celui-ci, nous avons envisagé d'introduire un groupement très encombrant sur le squelette cyclohexène. L'ène-carbamate **265h** a donc été synthétisé et utilisé dans les conditions de carbo-alcénylation radicalaire (Schéma 106).^{161c} Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un mélange de trois diastéréoisomères. Aucune stéréosélectivité n'est donc observée. Le groupement *tert* butyle ne semble pas suffisant pour bloquer la conformation du radical amidoylé cyclique et entraîner de ce fait une différenciation lors de l'approche de la vinyldisulfone.

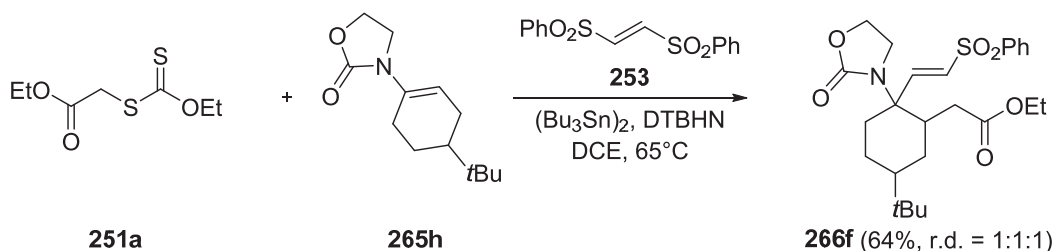


Schéma 106 : Réaction avec l'ène-carbamate comportant un substituant encombrant sur le squelette cyclohexène

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux énamides cycliques où la fonction amide est incorporée au cycle comportant la double liaison.

2.3. Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides cycliques

La synthèse des énamides **270a-c** a été réalisée avec de bons rendements à partir du glutarimide, selon la méthode d'écrite ci-dessous (Schéma 107).¹⁶² Cependant, le substituant néopentyle n'a pas pu être incorporé du fait de son encombrement trop important et le substituant isobutyle ne donne qu'un très faible rendement lors de la protection du glutarimide.

¹⁶² (a) Mudryk, B.; Hierl, H.; Truc, V.; Riebel, P.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011–4013. (b) Marson, C. M.; Khan, A.; Porter, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4771-4775.

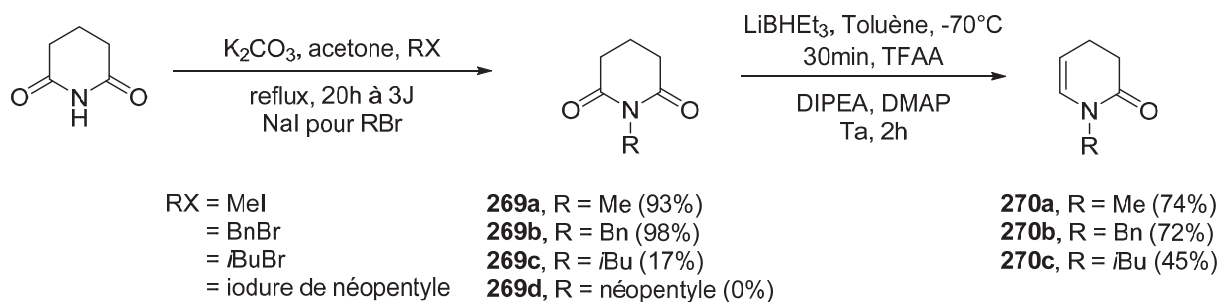


Schéma 107 : Synthèse d'énamides cycliques non substitués

Ces oléfines ont ensuite été testées en condition de carbo-alcénylation radicalaire, offrant un accès aux vinylsulfones **271a-d** avec de très bons rendements et une excellente diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *trans* (Schéma 108). La stéréochimie a été déterminée sans aucune ambiguïté par l'obtention de la structure de **271c** par diffraction des rayons X. La nature du groupement R² ne semble pas avoir une forte influence sur la diastéréosélectivité observée. En effet, l'énamide **270a** comportant le méthyle en R² permet d'obtenir une stéréosélectivité totale contrairement à l'énamide **270c** qui possède un substituant plus volumineux.

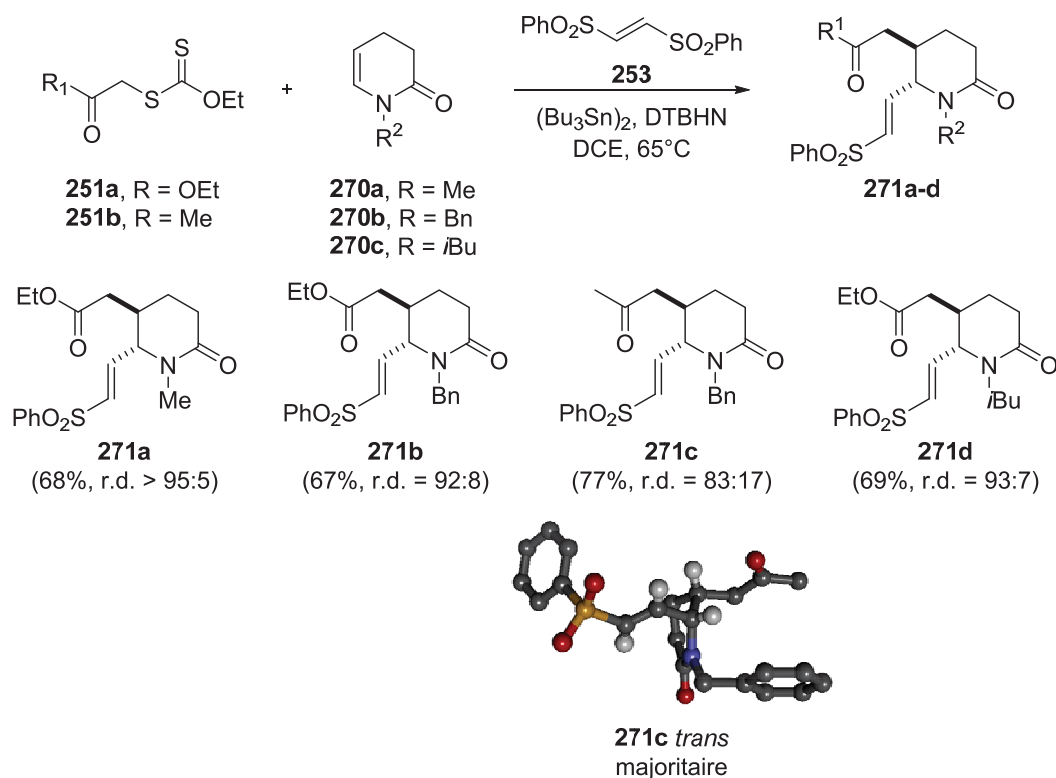


Schéma 108 : Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides cycliques non substitués

Afin d'être certain que le rapport des deux diastéréoisomères ne varie pas au cours du temps par isomérisation thermique ou en présence des radicaux stannylés et *tert*-butoxytes, le mélange d'isomères **271c** a été placé dans les conditions de la réaction pendant 7h (Schéma 109). Le rapport reste inchangé, indiquant que la stéréochimie est établie de manière irréversible après piégeage du radical amidoylé par l'accepteur.

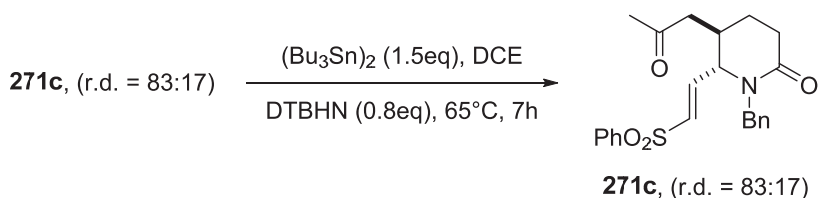


Schéma 109 : Stabilité configurationnelle dans les conditions de la réaction

La synthèse des énamides **273** et **274a** comportant un substituant en α de l'atome d'azote a été réalisée avec succès selon la méthode décrite dans le Schéma 110.¹⁶³ Néanmoins, la déshydratation de l'alcool **272b** en faveur de l'énamide **274a** n'est pas totalement régiosélective, la formation du produit **274b** en quantité non négligeable étant également observée.

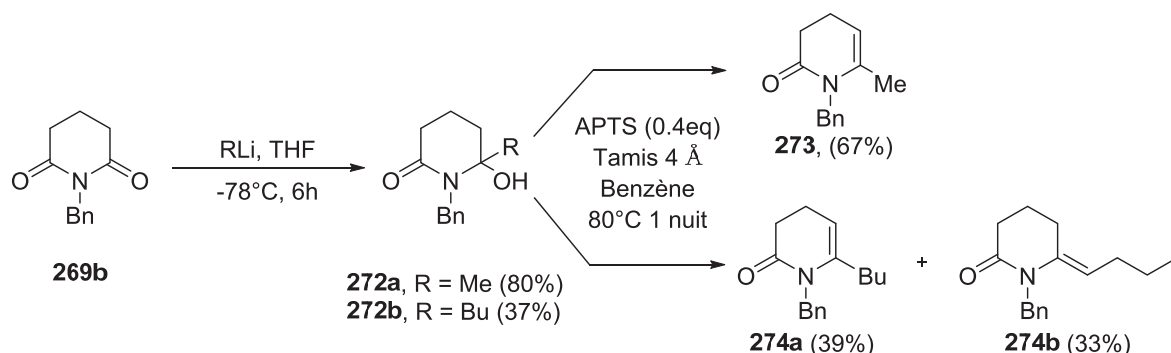


Schéma 110 : Synthèse d'énamides cycliques substituées en position α

Les deux énamides **273** et **274a** ont ensuite été testés en conditions de carbo-alcénylation radicalaire (Schéma 111). L'énamide **273** comportant le substituant méthyle a permis d'obtenir les produits désirés **275a** et **275b** avec des rendements modérés et une diastéréosélectivité totale. La stéréochimie relative de ces produits a été déterminée sans ambiguïté par l'obtention de la structure par diffraction des rayons X du produit **275b**. Cette stéréochimie est semblable à celle obtenue précédemment où les deux substituants les plus volumineux (chaîne cétone ou ester et groupement vinylsulfone) sont dans une configuration *trans*.

¹⁶³ (a) Kawanaka, Y.; Kobayashi, K.; Kusuda, S.; Tatsumi, T.; Murota, M.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Fujii, A.; Hirai, K.; Naka, M.; Komeno, M.; Odagaki, Y.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1723-1743. (b) Kawanaka, Y.; Kobayashi, K.; Kusuda, S.; Tatsumi, T.; Murota, M.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Fujii, A.; Hirai, K.; Naka, M.; Komeno, M.; Nakai, H.; Toda, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 277-288. (c) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404-13405.

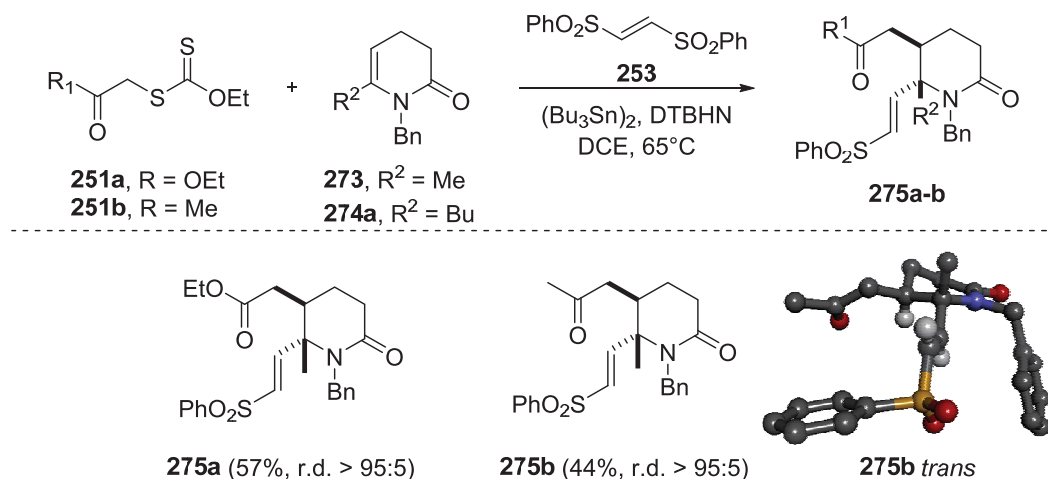


Schéma 111 : Carbo-alcénylation radicalaire d'énamides cycliques substituées en position α

La carbo-alcénylation de l'énamide **274a** n'a donné aucune trace du produit désiré. Le suivi par chromatographie sur couche mince indique que le xanthate ne disparaît que très lentement. L'encombrement plus important du substituant butyle empêche vraisemblablement le piégeage du radical amidoylé par la vinyl disulfone, stoppant la chaîne radicalaire. Son régioisomère **274b** (Schéma 110) ainsi que l'énamide bicyclique **274c**¹⁶⁴ (Schéma 112) sont également incapables de fournir leur produit de carbo-alcénylation. Les énamides **274d**¹⁶⁵ et **274e**¹⁶⁶ comportant un hétéroatome en position α n'ont pas permis non plus d'obtenir les produits désirés. Dans leur cas, l'encombrement n'est peut-être pas la seule cause de ce manque de réactivité, la forte stabilisation du radical amidoylé voisin d'un hétéroatome induisant aussi une faible réactivité comme dans le cas de l'énamide **260** (Schéma 96). Il est intéressant de noter que dans les conditions de la transformation, le produit **276** est généré à partir de l'énamide **274e** à hauteur de 20% par rapport à la quantité initiale de vinyl disulfone causant ainsi la dégradation partielle de cette dernière.

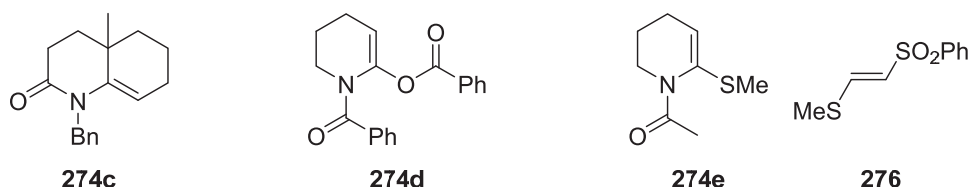


Schéma 112 : Enamides ne donnant aucun résultat en réaction de carbo-alcénylation radicalaire

Dans la même optique nous nous sommes ensuite intéressés aux ène-carbamates cycliques.

¹⁶⁴ (a) Frank, R. L.; Pierle, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 724-730. (b) Ruhl, K. K.; Anzalone, L.; Arguopoulos, E. D.; Gayen, A. K.; Spencer, T. A. *Bioorg. Chem.* **1989**, *17*, 108-120.

¹⁶⁵ Shemyakin, M. M.; Antonov, V. K.; Shkrob, A. M.; Shchelokov, V. I.; Agadzhanian, Z. E. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3537-3572.

¹⁶⁶ Takahata, H.; Yamazaki, T.; Aoe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 4648-4650.

2.4. Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates cycliques

Dans un premier temps, nous avons testé les ène-carbamates cycliques **277a-c** en conditions de carbo-alcénylation radicalaire afin d'étudier l'influence de la taille du cycle (Schéma 113). L'ène-carbamate **277b** comportant un cycle à 6 chaînons est nettement plus réactif que ses homologues à 5 et 7 chaînons. Cependant, dans tous les cas une excellente diastéréosélectivité *trans* est observée, analogue aux résultats précédents.

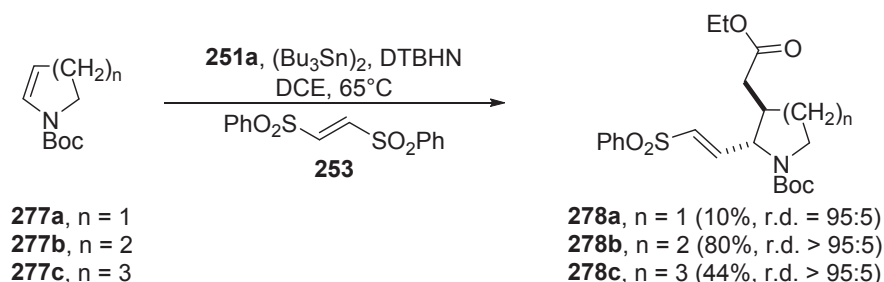


Schéma 113 : Influence de la taille du cycle de l'ène-carbamate cyclique

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature du groupement carbamate sur le processus en utilisant l'oléfine **277d** possédant la fonction méthylcarbamate (Schéma 114). Le rendement obtenu est un peu plus faible qu'avec son homologue **277b** comportant le groupement Boc, néanmoins une diastéréosélectivité totale est également obtenue.

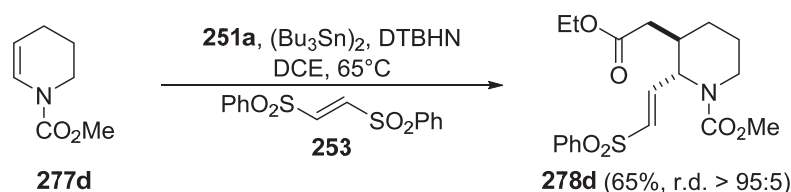
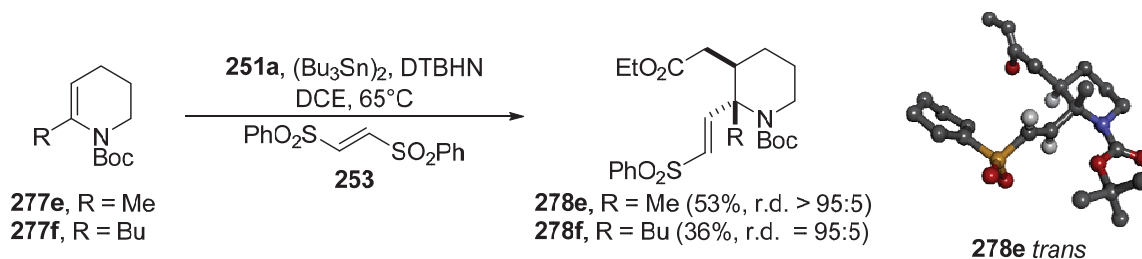


Schéma 114 : influence du groupement protecteur

Par la suite, de la même manière qu'avec les énamides cycliques, nous nous sommes intéressés aux ène-carbamates **277e** et **277f** possédant un substituant en position α (Schéma 115).¹⁶⁷ Le rendement obtenu avec le ène-carbamate **277e** comportant le substituant méthyle est semblable à celui obtenu avec son homologue énamide **273** (Schéma 111). Une diastéréosélectivité totale est également observée. La configuration relative *trans* des produits obtenus est de nouveau déterminée sans ambiguïté à partir de l'étude par diffraction des rayons X du produit **278e**.

¹⁶⁷ (a) Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 2656-2657. (b) Tsushima, K.; Hirade, T.; Hasegawa, H.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 801-802.

Schéma 115 : Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates cycliques substitués en position α

Nous avons également observé que contrairement à son homologue énamide **274a** (Schéma 111), le ène-carbamate **277f** (Schéma 115) comportant une chaîne butyle en position α génère le produit désiré **278f** également avec une excellente diastéréosélectivité.

Pour finir, nous avons testé les ène-carbamates **277g**¹⁶⁸ et **277h**¹⁶⁹ dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 116). L'ène-carbamate **277g** a permis de former la vinylsulfone **278g** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en raison de la présence du centre stéréogène en C5, indiquant que ce dernier ne permet pas de contrôler la face d'attaque du précurseur issu du xanthate. L'ène-carbamate **277h** substitué en β par un groupement méthyle a permis d'obtenir le produit désiré **278h** avec un faible rendement et une très faible diastéréosélectivité. Cependant il est intéressant de noter que malgré l'encombrement de la position β , la première addition radicalaire est réalisée sur cette position, illustrant la grande réactivité des ène-carbamates vis-à-vis de radicaux électrophiles et l'importante force motrice que constitue la formation du radical amidoylé.

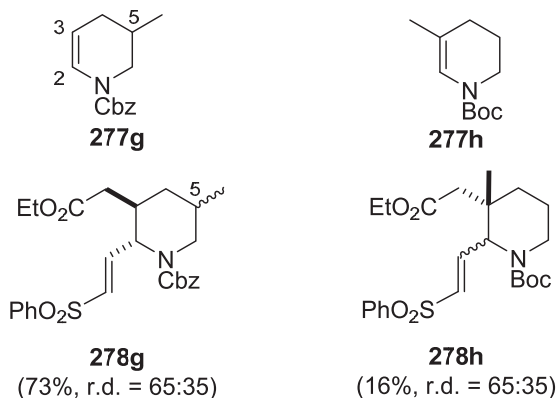


Schéma 116 : Carbo-alcénylation radicalaire d'ène-carbamates cycliques substitués en différentes positions

2.5. Diastéréosélectivité de la réaction avec les énamides et ène-carbamates cycliques

Afin de comprendre la diastéréosélectivité *trans* obtenue lors du processus avec les énamides et ène-carbamates cycliques, des calculs ont été réalisés par nos partenaires et par le Dr. Frédéric Robert chargé de recherche dans notre laboratoire. Lors du processus, la première étape peut

¹⁶⁸ (a) Heretsch, P.; Rabe, S.; Giannis, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5410-5412. (b) Taber, D. F.; DeMatteo, P. W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4235-4241.

¹⁶⁹ Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.

généraliser 4 diastéréoisomères. La seconde étape correspondant à la β -élimination peut donc fournir 2 diastéréoisomères après destruction d'un centre stéréogène (Schéma 117).

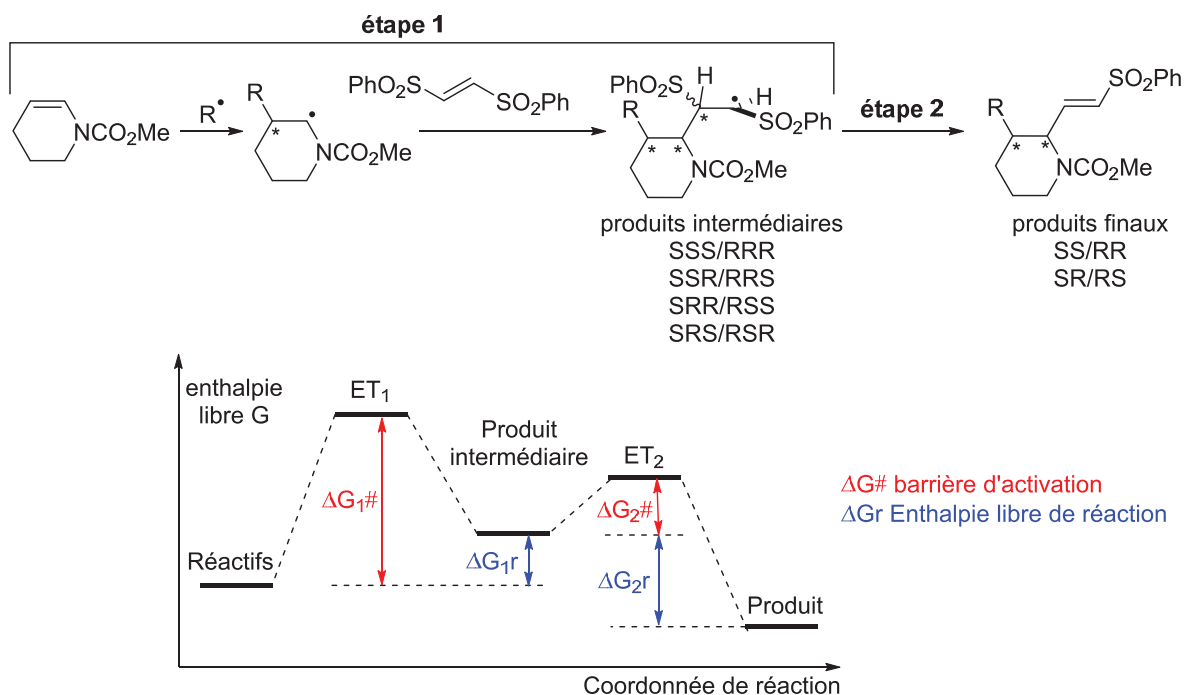


Schéma 117 : Diagramme énergétique et stéréochimie des produits intermédiaires et produits finaux pouvant être formés lors du processus de carboalcénylation d'énamides et d'ène-carbamates cycliques

Les valeurs de la barrière d'activation ainsi que celles de l'enthalpie libre de réaction ont été calculées pour tous les produits intermédiaires et produits finaux possibles. Ces résultats ont été regroupés dans le Tableau 1.

Configuration	Étape 1		Étape 2	
	$\Delta G_{1\#}$ (kcal/mol)	ΔG_{1r} (kcal/mol)	$\Delta G_{2\#}$ (kcal/mol)	ΔG_{2r} (kcal/mol)
SSS/RRR	14,5	-0,7	2,9	-21,0
SSR/RRS	13,3	0,5	1,4	-22,2
SRR/RSS	16,8	1,5	1,4	-19,4
SRS/RSR	15,5	1,8	1,3	-19,6

Tableau 1 : Valeurs calculées des barrières d'activation et des enthalpies libres de réaction

Ces résultats nous indiquent dans un premier temps que la première étape est limitante étant données les valeurs de $\Delta G_{1\#}$ qui sont bien supérieures à celle de $\Delta G_{2\#}$. Nous remarquons également que la formation des produits intermédiaires SSS/RRR et SSR/RRS conduisant aux produits SS/RR est favorable cinétiquement ainsi que thermodynamiquement par rapport aux autres configurations. Ces configurations SS et RR du produit final correspondent au produit possédant le substituant issu du xanthate et le groupement vinylsulfone en *trans*, en accord avec les résultats expérimentaux.

D'autres calculs ont également montré que la densité électronique sur le radical amidoylé se situe principalement sur le carbone en α de l'atome d'azote entraînant une libre rotation autour de la liaison C-N . Cette observation permet d'expliquer l'absence de stéréosélectivité liée à la

contrainte allylique. Des calculs ont également été effectués pour la réaction entre l'intermédiaire **A** et la vinyldisulfone (Figure 16). Les résultats ont montré que la conformation la plus basse en énergie présente un système C-N-C=O presque plan et que l'accès à la face supérieure est clairement entravé par la chaîne cétone en position pseudoaxiale. La vinyldisulfone approche donc préférentiellement par la face inférieure, à l'opposé de la chaîne cétone.

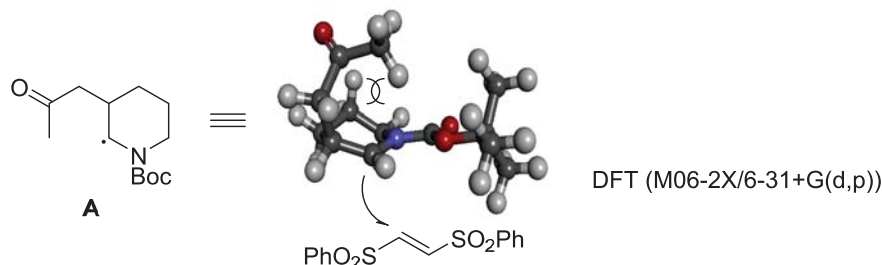


Figure 16 : Etat de transition de l'addition du radical **A** sur la vinyldisulfone

2.6. Cyclisation au sein du processus de carbo-alcénylation radicalaire

Nous nous sommes ensuite intéressés à des processus de cyclisation intramoléculaires sur le radical amidoylé, susceptibles d'intervenir avant le piégeage final par la vinyldisulfone. Pour débiter, nous avons utilisé les énamides **280a-b** comportant une chaîne 3-butényle directement greffée sur l'atome d'azote (Schéma 118). Ces énamides ont été synthétisés de la même manière que les énamides **270a-c** (Schéma 107). Pour les deux substrats, la cyclisation 5-*exo*-trig n'est pas observée, le radical amidoylé étant directement piégé par la vinyldisulfone, générant ainsi les produits **281a** et **281b** avec de faibles rendements. Des traces des produits **282a** et **282b** ont également été observées, provenant de l'addition du radical *tert*-butoxyle (issu du DTBHN) sur les énamides correspondants.

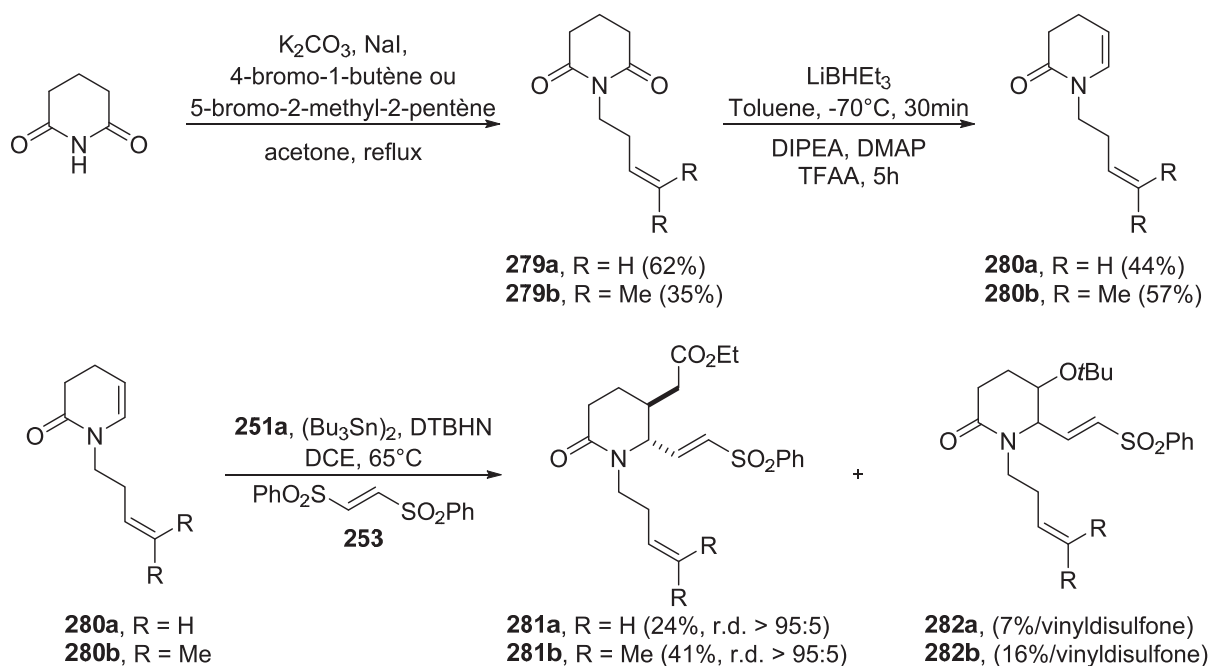


Schéma 118 : Synthèse et carbo-alcénylation des énamides **280a-b**

L'essai avec l'énamide **280b** a été réalisé dans l'idée d'augmenter la vitesse de cyclisation du processus 5-*exo*-trig par rapport à la vitesse de piégeage direct du radical amidoylé par l'accepteur. En effet, l'augmentation de la stabilité du radical formé lors de la cyclisation devrait augmenter la vitesse de cette dernière. Cela ne semble toutefois pas suffisant.

La formation même en faible quantité des produits **282a** et **282b** nous a cependant surpris. Bien que les radicaux centrés sur l'oxygène soient connus pour être électrophiles, leur encombrement nous laissait penser que le couple radical méthylcétone/énamide ou ène-carbamate était plus compatible. Nous avons donc tenté de faire réagir l'ène-carbamate très réactif **277b** avec un excès de radicaux *tert*butoxyyles en présence de vinyldisulfone afin de réaliser de l'hydroxyalcénylation (Schéma 119). Un très faible rendement en produit **283** est obtenu et, par analogie avec les études précédentes, nous pouvons penser que celui-ci est l'isomère *trans*. La réaction du radical *tert*butoxyyle avec nos oléfines n'est donc pas si favorable.

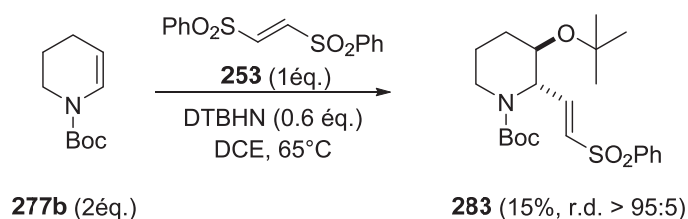
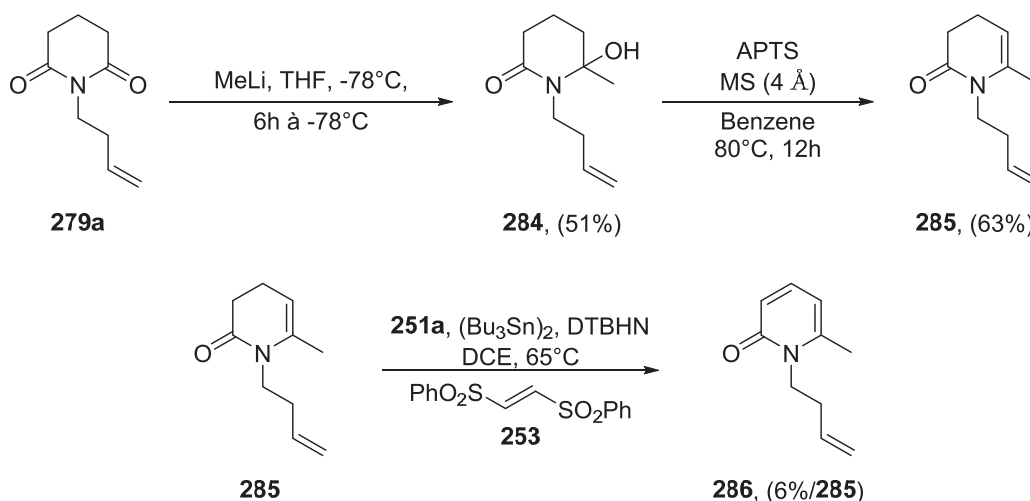


Schéma 119 : Test d'hydroxy-alcénylation radicalaire

Ensuite un essai a été réalisé en utilisant l'énamide **285** possédant un substituant en position α (Schéma 120). Cet énamide a été synthétisé de la même manière que l'énamide **273** (Schéma 110). L'idée était d'encombrer le radical amidoylé afin de favoriser la cyclisation par rapport au processus intermoléculaire de piégeage par l'accepteur. Aucune présence de produit issu du processus de carbo-alcénylation n'a été observée. Seules des traces de **286** provenant d'une dégradation par réaromatisation de l'énamide **285** de départ sont présentes.

Schéma 120 : Synthèse et carbo-alcénylation de l'énamide **285**

Pour finir, nous avons décidé d'utiliser l'énamide **288a** comportant une chaîne 4-pentényle greffée en position α afin de permettre, après cyclisation radicalaire, d'obtenir des motifs spiranniques (Schéma 121). Cet énamide a été synthétisé de la même manière que l'énamide

274a (Schéma 110) et ne semble présenter aucune réactivité dans les conditions de carbo-alcénylation radicalaire.

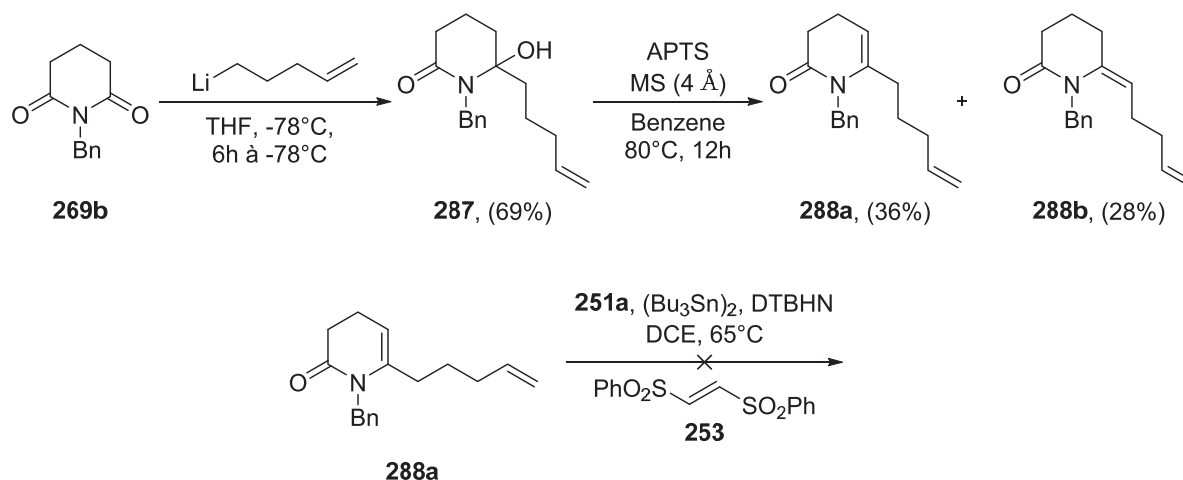


Schéma 121 : Synthèse et carbo-alcénylation de l'énamide 288a pour réaliser une cyclisation intramoléculaire lors du processus

Il est important de noter qu'en parallèle dans le laboratoire des cyclisations semblables avec l'ène-carbamate **289** acyclique ont été tentées (Schéma 122). Il est apparu que le processus de cyclisation intramoléculaire n'est pas observé en présence de vinyl disulfure alors qu'il l'est avec un accepteur tel que l'oxime sulfonyle. A l'image des exemples précédents, cette absence de cyclisation indique que la vinyl sulfone réagit très rapidement sur le radical amidoylé. La vitesse d'addition d'un radical alkyle sur l'oxime sulfonyle **46** étant de $9,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (partie 2.1.3.4., chapitre 1), on peut penser que la vitesse d'addition du radical amidoylé sur la vinyl sulfone est bien supérieure.

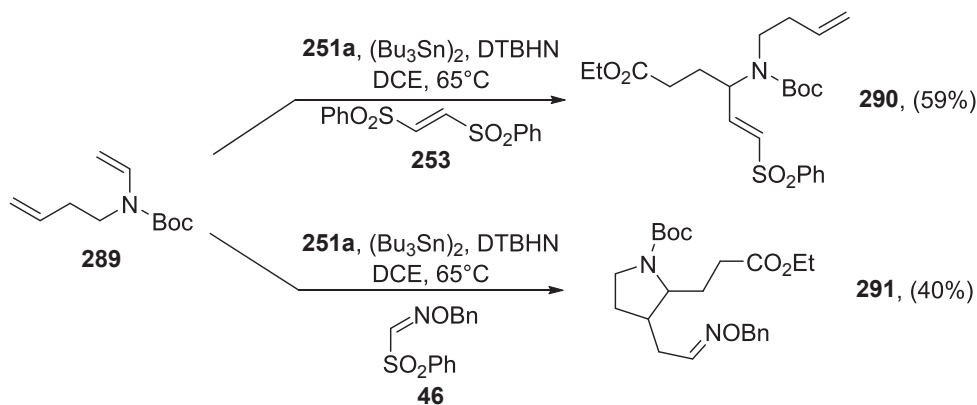


Schéma 122 : Cyclisation 5-exo-trig versus réaction intermoléculaire avec des accepteurs sulfonylés

2.7. Bilan

En conclusion, nous avons dans ce chapitre étendu avec succès la réaction de carbo-alcénylation radicalaire d'oléfines aux énamides et ène-carbamates, démontrant la grande efficacité du processus en présence de ces espèces, due notamment à la force motrice qu'est la formation du radical amidoylé. Il est intéressant de noter que ce processus a permis de mettre en lumière un

nouveau type de réactivité de ces espèces. En effet, les processus ioniques ou radicalaires à partir d'énamides et de ène-carbamates, décrits à ce jour dans la littérature, sont basés sur une réactivité classique, type énamine, qui peut être résumée par les polarités formelles présentées dans **A** (Figure 17). Dans notre cas, ces polarités peuvent être considérées comme négatives sur les positions α et β (**B**) étant donné la réaction d'un radical électrophile en position β et celle d'un accepteur pauvre en électrons en position α .



Figure 17 : Polarités formelles des énamides et ène-carbamates

Nous pouvons également souligner que le caractère allylique du radical intermédiaire ne semble pas être présent dans notre cas. Cela laisse à penser que les radicaux amidoyles issus d'énamides et d'ène-carbamates ne possèdent pas ce caractère contrairement aux radicaux α -aminés issus d'énamines (figure 18).

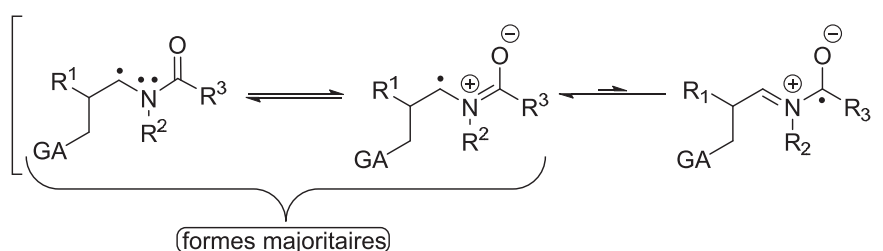


Figure 18 : Formes limites dans le cas des radicaux amidoyles

En effet, aucune diastéréosélectivité n'a été observée durant la réaction avec les énamides et ène-carbamates acycliques, si on excepte le cas particulier des énamides silylés. La diastéréosélectivité dans ce dernier cas suit uniquement les contraintes conformationnelles propres au radical β silylé. Les énamides et ène-carbamates cycliques ont cependant permis d'obtenir une excellente diastéréosélectivité en faveur des produits *trans*. Cette stéréochimie a été rationalisée par les calculs théoriques. Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser de cyclisation sur des motifs oléfiniques présents sur les ène-carbamates et les énamides en raison de la très forte réactivité de la vinyldisulfone vis-à-vis du radical amidoyle.

De nombreuses autres oléfines ont été testées en condition de carbo-alcénylation radicalaire et notamment les ynamides qui n'ont malheureusement donné aucun résultat.

Chapitre 3

Post-fonctionnalisation : Vers des molécules cycliques ou polycycliques complexes

Chapitre 3 : Post-fonctionnalisation : Vers des molécules cycliques ou polycycliques complexes

1. Introduction

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à valoriser les produits issus du processus de carbo-alcénylation radicalaire. En effet, comme nous l'avons montré précédemment, ce processus permet d'obtenir rapidement et efficacement des structures complexes hautement fonctionnalisées. Ces fonctions ont donc été mises à contribution lors de processus de cyclisation intramoléculaire afin d'obtenir des structures cycliques et polycycliques pouvant servir de précurseurs pour la synthèse totale de molécules naturelles et/ou d'intérêt biologique. Différents types de cyclisations ont été étudiés, et notamment des cyclisations en conditions anioniques et radicalaires ainsi que des cyclisations à partir de structures comportant une fonction acylsilane et pouvant conduire à des réarrangements.

2. Cyclisations intramoléculaires de type anionique

2.1. Cyclisations anioniques par activation HOMO de type énamine

Dans un premier temps nous avons utilisé nos produits issus du processus de carbo-alcénylation et comportant le groupement cétone. En effet, la fonction cétone peut être activée par formation d'une énamine rendant le carbone en position β , fortement nucléophile. Le groupement vinylsulfone également présent sur nos structures peut être considéré comme un excellent accepteur de Michael grâce au fort pouvoir attracteur de la sulfone. La pyrrolidine a été choisie comme agent activant le groupement cétone. Le premier essai a été réalisé avec le produit **262c** dérivé de la vinyle oxazolidinone dans des conditions douces (Schéma 123). La cyclohexanone **292** est obtenue avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité totale en faveur du produit comportant les substituants les plus volumineux en *trans*. La stéréochimie a été déterminée par analyse RMN NOESY.

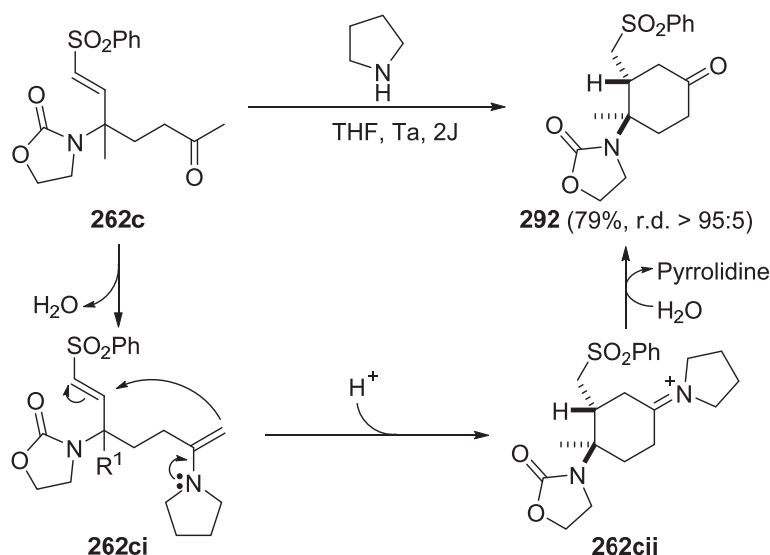


Schéma 123 : Cyclisation de l'énamine du produit 262c

Par la suite, la réaction a été réalisée sur la vinylsulfone **293**, synthétisée par la réaction de carbo-alcénylation, ainsi que sur la vinylsulfone **275b** précédemment décrite. Dans les deux cas, les aza-décalones **294a** et **295** ont été obtenues avec une diastéréosélectivité totale (Schéma 124). Ces squelettes sont notamment présents dans les alcaloïdes de la famille des lycopodiums tel que la lycoposerramine L.¹⁷⁰ La stéréochimie a été déterminée par NOESY comme précédemment.

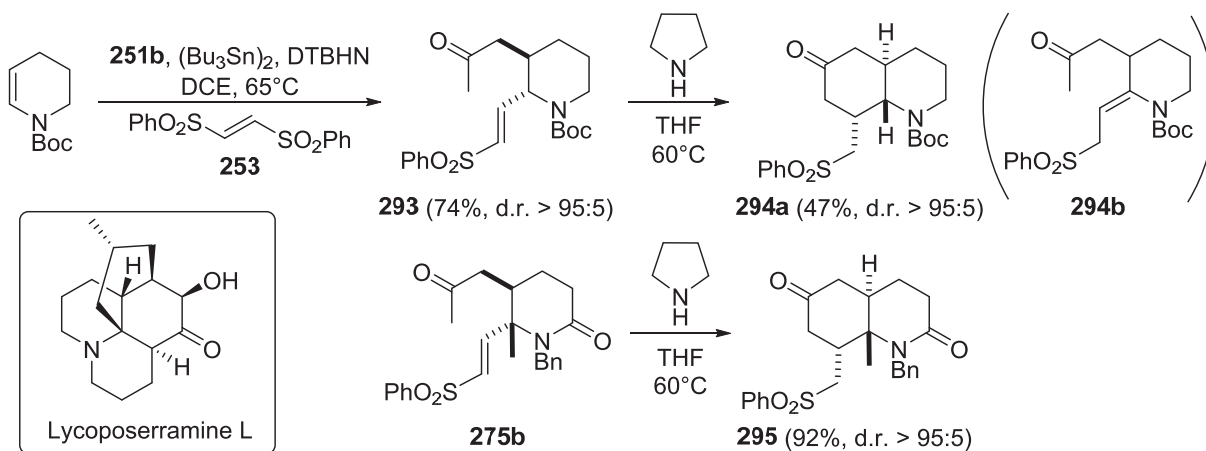


Schéma 124 : Cyclisation des énamines de 293 et 275b

La relation *trans* entre le substituant méthylsulfone et l'hydrogène ou le méthyle situé en jonction de cycle peut être expliquée par la réversibilité du processus, lequel conduit alors au produit thermodynamique. En effet, l'hypothétique formation du produit *cis* **A** entrainerait une contrainte de type *syn*-pentane entre le groupement protecteur de l'azote (Bn et Boc) et le substituant méthyle sulfone (ou 1,3-diaxiale entre Bn/Boc et l'hydrogène en β - de l'azote) (Schéma 125). En revanche, cette contrainte est inexistante dans le produit *trans* **B** (Schéma 125).

¹⁷⁰ Ma, X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752-772.

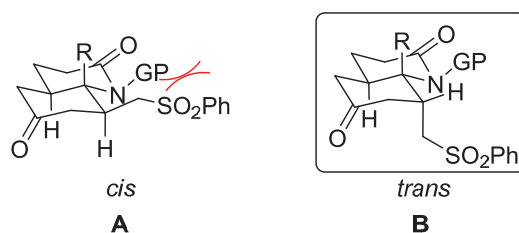


Schéma 125 : Contrainte liée à la position du substituant méthyle sulfone

Il est également important de noter que le produit **294a** est obtenu avec un rendement faible comparé au produit **295**. Il est possible qu'une partie de la vinylsulfone **293** subisse une isomérisation générant le produit **294b** qui est alors inapte à cycliser. Des isomérisations de ce type ont en effet été observées plusieurs fois lors d'études réalisées parallèlement dans le laboratoire. De plus, O'Connor et Lyness¹⁷¹ ont démontré que les sulfones β,γ -insaturés sont beaucoup plus stable que les sulfones α,β -insaturés surtout lorsque un substituant est présent en position γ . En effet, sous catalyse basique, quand R représente un groupement alkyle, la vinylsulfone **I** est entièrement convertie en allylsulfone **II** (Schéma 126).

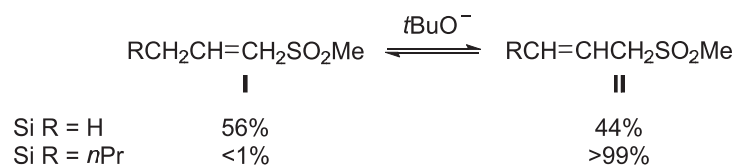


Schéma 126 : Equilibre vinylsulfone-allylsulfone sous catalyse basique

Inomata a également montré cette isomérisation en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) dans un processus de désilylation à partir de vinylsulfones γ -silylés.¹⁷²

Pour finir, un dernier test a été réalisé avec la vinylsulfone **297**, conduisant au produit spirocyclique **298** avec un bon rendement.

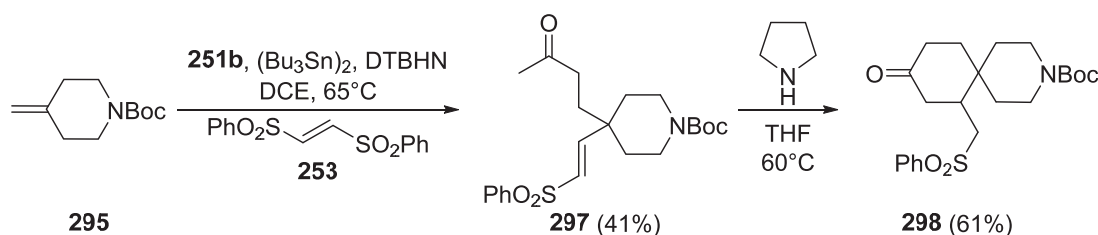


Schéma 127 : Synthèse de structure spirannique

¹⁷¹ O'Connor, D. E.; Lyness, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840-3846.

¹⁷² (a) Inomata, K.; Sasaoka, S.-i.; Kobayashi, T.; Tanaka, Y.; Igarashi, S.; Ohtani, T.; Kinoshita, H.; Kotake, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1767-1779. (b) Guha, S. K.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1158-1159.

2.2. Doubles cyclisations anioniques *via* un intermédiaire de type « Grignard »

Comme nous l'avons vu précédemment, le processus de carbo-alcénylation permet un accès aisé à des substrats comportant le groupement vinylsulfone et le groupement ester. Nous avons ensuite pensé générer un centre nucléophile (ex : espèce **B**) capable de s'additionner sur la vinylsulfone pour donner l'anion **C** (Figure 19). Ce dernier, au lieu de subir une protonation, pourrait être piégé par la fonction ester. Ce processus correspondrait donc à une double cyclisation anionique permettant d'obtenir des structures polycycliques intéressantes.

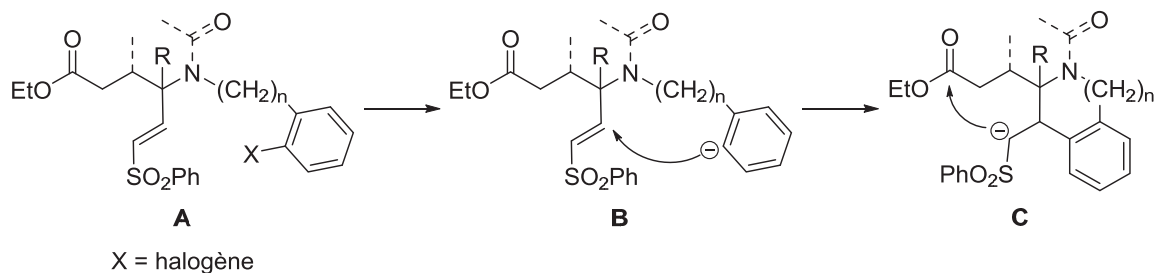


Figure 19 : Processus de double cyclisation anionique

Afin de générer l'anion **B** à partir de l'halogénure d'aryle **A**, nous avons tout d'abord pensé à former un intermédiaire de type Grignard.¹⁷³ L'utilisation d'une évolution récente de ce réactif a été envisagée. En 2004, Knochel a mis au point le « turbo Grignard ».¹⁷⁴ Ce mélange équimolaire de chlorure d'isopropyle magnésium avec du chlorure de lithium permet de rendre les échanges brome/magnésium et iode/magnésium plus efficaces et rend également le magnésien formé beaucoup plus réactif. Cette amélioration proviendrait de la rupture des agrégats par le LiCl. Par la suite, Knochel a montré la grande utilité de ce réactif dans diverses transformations.¹⁷⁵

Dans un premier temps nous avons débuté la synthèse à partir de la 3,4-diméthoxyaniline. Comme décrit dans la littérature,¹⁷⁶ ces deux groupements méthoxy permettent d'insérer régiosélectivement un iode en position ortho par rapport à l'atome d'azote sur le cycle aromatique. Les ène-carbamates **258a** et **258b** ont donc été obtenu après une protection de l'amine **299** suivi d'un couplage de Buchwald.¹⁵² Le processus de carbo-alcénylation sur ces substrats a été décrit précédemment et permet d'obtenir les vinylsulfones **259a** et **259b** (Schéma 128).

¹⁷³ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Ahn Vu, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4302-4320.

¹⁷⁴ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3333-3336.

¹⁷⁵ (a) Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217. (b) Kopp, F.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2288-2289.

¹⁷⁶ (a) Sy, W.-W.; Lodge, B.A.; By, A.W. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 877-880. (b) Sy, W.-W. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3215-3219. (c) Wing-Wah, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223-6224.

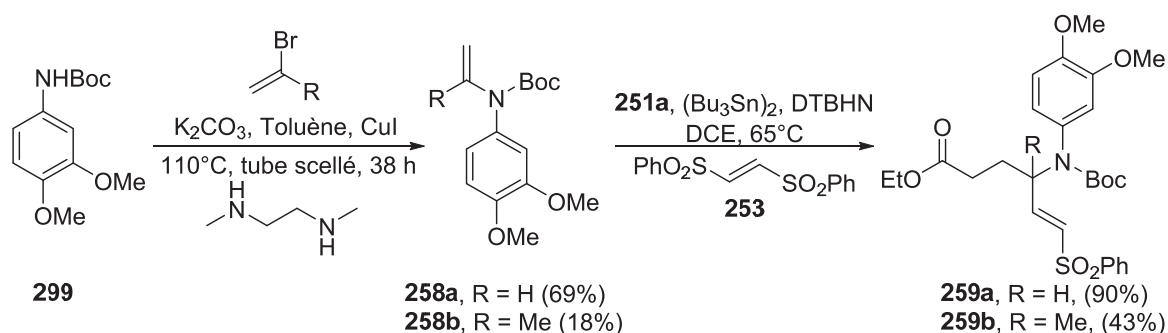


Schéma 128 : Synthèse des carbamates 259a et 259b

La iodation de ces deux produits a été tentée en utilisant du diiode en présence de sulfate d'argent. En effet la iodation directe de composés aromatiques par du diiode est thermodynamiquement défavorable, c'est pourquoi l'aide d'un oxydant ou d'un sel métallique est indispensable. Nous avons donc choisi les conditions I_2/AgSO_4 qui nous ont paru être relativement douces. Malheureusement un mélange inséparable de plusieurs produits a été obtenu (Schéma 129). Il est possible que l'encombrement important sur l'atome d'azote ait atténué la régiosélectivité C2 de la iodation, conduisant ainsi à la formation du produit iodé en C3.

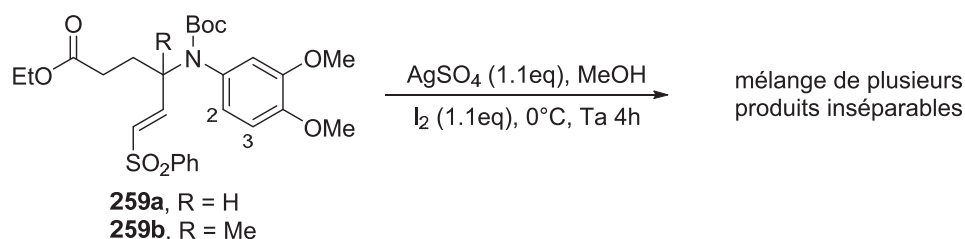


Schéma 129 : Iodation des carbamates 259a et 259b

Pour pallier à ce problème, nous avons décidé d'effectuer la même synthèse en partant de la 3,4,5-triméthoxyaniline. La séquence couplage au cuivre - réaction de carbo-alcénylation radicalaire a permis d'obtenir très efficacement la vinylsulfone **302** (Schéma 130).

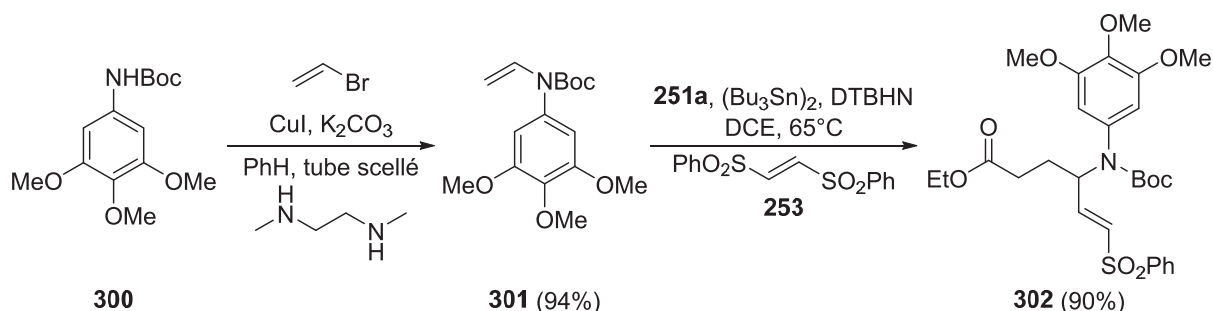
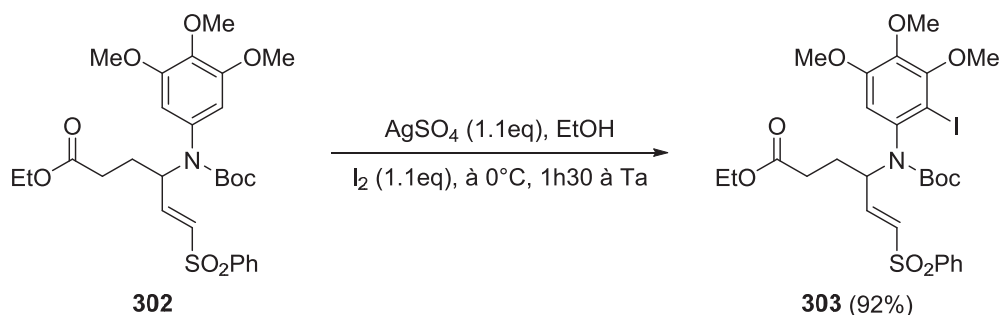
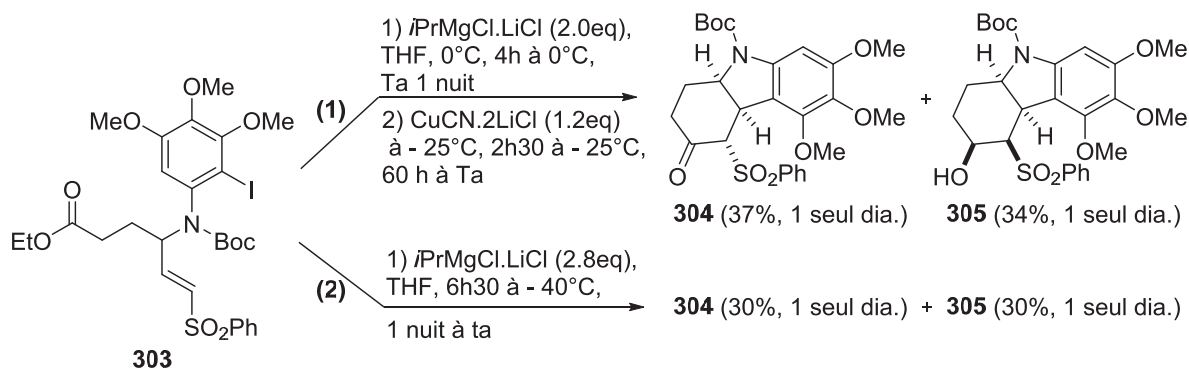


Schéma 130 : Synthèse d'aryle carbamate triméthoxylé

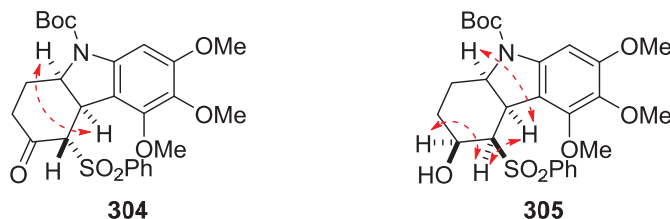
Cette dernière a été mise dans les conditions de iodation, ce qui a permis d'obtenir le produit iodé **303** avec un excellent rendement. Il est important de noter que l'éthanol a été utilisé comme solvant, car en présence de méthanol une transestérification a été observée lors de la iodation de produits similaires.


 Schéma 131 : Iodation du triméthoxyaryle carbamate **302**

Des tests de double cyclisation anionique ont ensuite été tentés. Nous avons tout d'abord pensé qu'un organo-magnésien ne serait pas adéquat pour réaliser la première addition sur l'accepteur de Michael.^{175a} C'est pourquoi, après la formation du magnésien *via* le « turbo-Grignard », une transmétallation avec CuCN.2LiCl a été réalisée (1, Schéma 132). La cétone **304** et l'alcool **305** ont été obtenus avec des rendements modestes et une diastéréosélectivité totale dans les deux cas. La stéréochimie des deux produits a été déterminée par analyse RMN NOESY dont les corrélations importantes sont présentées dans le schéma 132. Ces dernières indiquent qu'une jonction *cis* est obtenue dans les deux produits. Néanmoins, le groupement sulfone dans le produit **304** se situe sur la face *exo* du bicyclic 5,6 contrairement au produit **305** où les groupements sulfone et alcool se situent sur la face *endo* du bicyclic 5,6. Par ailleurs, le suivi par chromatographie sur couche mince de la réaction (1) indique que la cyclisation semble avoir lieu avant la transmétallation. Par conséquent, la simple formation du magnésien à basse température a été réalisée dans l'équation (2) donnant, après une remontée en température, les deux mêmes produits avec des rendements similaires. Le processus n'est donc pas modifié à plus basse température.



Corrélations observées par RMN NOESY :


 Schéma 132 : Essais de double cyclisation *via* un intermédiaire de type Grignard et corrélations observées par NOESY de la cétone **304** et de l'alcool **305** obtenus

Nous observons également que deux équivalents de turbo Grignard minimum sont nécessaires pour consommer entièrement le produit **303**. La formation de l'alcool **305** doit provenir d'une réduction réalisée par le « turbo-Grignard » (Schéma 133).

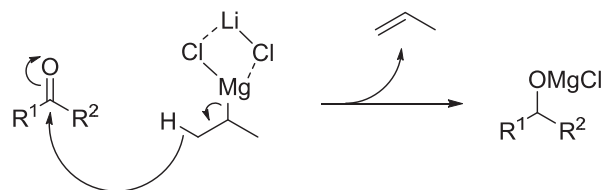


Schéma 133 : mécanisme de réduction de carbonyle par le turbo Grignard

Nous avons donc tenté de diminuer la quantité d'alcool **305** formé lors de la réduction. La première idée a été d'ajouter doucement au pousse-seringue le « turbo-Grignard », ce qui a permis d'augmenter le rendement en cétone **304** au détriment de celui en alcool **305** (voie 1, Schéma 134). Les travaux de Cannon¹⁷⁷ ont montré que la réduction réalisée par les Grignard peut être limitée dans le benzène. Le test (équation 2, Schéma 134), nous indique que cela n'a que peu d'influence. Des données de la littérature préconisent également le passage au zincique pour diminuer la réduction.¹⁷⁸ Le suivi par chromatographie sur couche mince de la manipulation équation 3 (Schéma 134) indique que même à -90°C la formation du magnésien ainsi que la double cyclisation ont lieu. Ces deux processus semblent être beaucoup plus rapides que le processus de transmétallation.

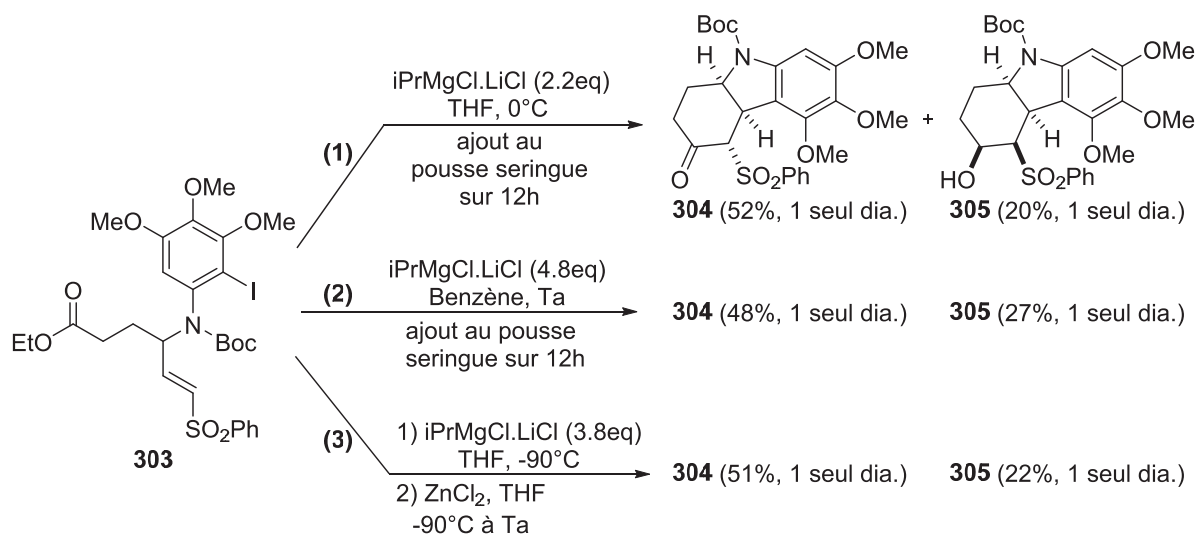


Schéma 134 : Produit réduit 305 versus cétone 304

Par conséquent, il apparaît que quelle que soit la quantité de « turbo-Grignard » ajoutée le rapport entre la cétone **304** et l'alcool **305** ne varie pas. Il est possible que la basicité du milieu réactionnel crée une certaine quantité d'énolate à partir de la cétone **304**, empêchant sa réduction totale en alcool **305**.

Nous avons ensuite étudié la diastérosélectivité de la réduction de la cétone **304** (Schéma 135). Pour cela, la réduction de cette dernière a été effectuée en présence de borohydrure de sodium ou

¹⁷⁷ Cannonne, P.; Foscolos, G.; Caron, H.; Lemay, G. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3563-3568.

¹⁷⁸ Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9998-9999.

avec du « turbo-Grignard ». Dans les deux cas, le même stéréoisomère **305** est obtenu. La réduction au borohydrure de sodium est extrêmement efficace contrairement à celle avec le « turbo-Grignard ». Néanmoins la formation d'alcool dans ce dernier cas, valide la théorie selon laquelle, l'alcool **305** observé lors des processus de double cyclisation est issu de la réduction de la cétone **304** précédemment formée.

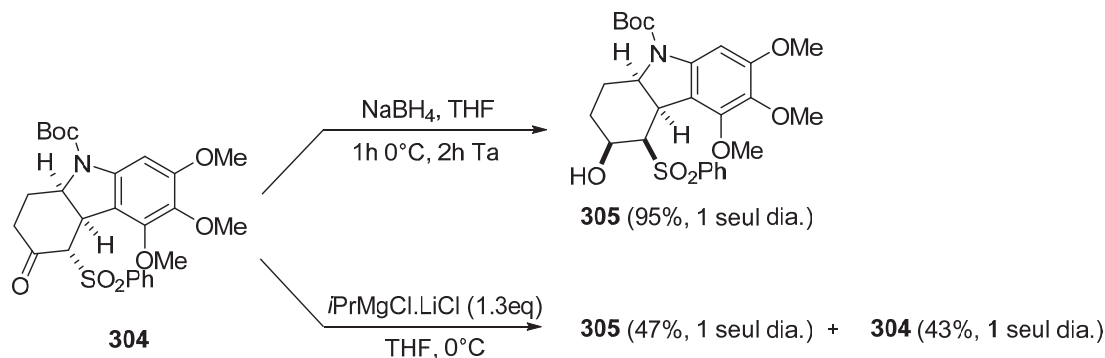


Schéma 135 : Etude de la diastéréosélectivité de la réduction de la cétone **304**

L'acidité importante de l'hydrogène en α de la cétone et de la sulfone pourrait expliquer ces résultats. En effet, d'après les mesures effectuées par Evans dans le DMSO, le pKa de cet hydrogène doit se situer dans une gamme comprise entre 11 et 15. Il est donc possible que dans les conditions de réduction un équilibre céto-énolique s'effectue donnant accès à l'épimère **304ii** via l'énol **304i** (Schéma 136). Il apparaît alors que l'approche axiale de l'agent réducteur s'effectue préférentiellement sur la face exo du stéréoisomère **304ii** fournissant ainsi l'alcool **305**. En effet, une approche similaire sur le stéréoisomère **304** semble fortement défavorisée par la présence du groupement sulfonyle.

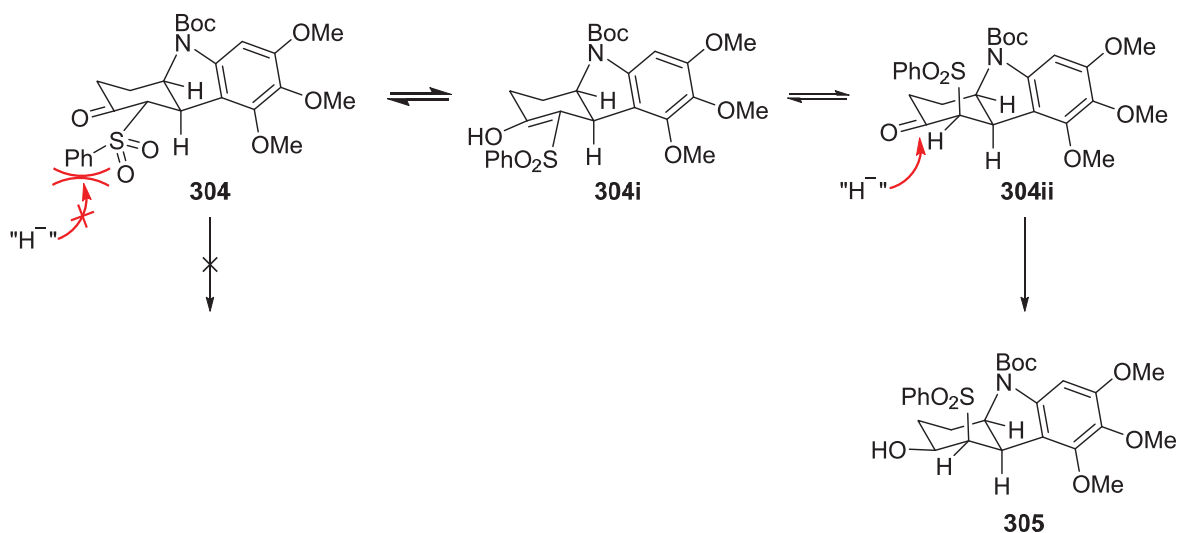


Schéma 136 : Équilibre céto-énolique fournissant l'épimères **304ii** avec attaque préférentielle de l'agent réducteur

Ces expériences nous ont permis d'établir la synthèse de l'alcool **305** par une procédure séquentielle, au cours de laquelle le produit brut issu de la réaction avec du « turbo-Grignard » subit immédiatement une réduction au borohydrure de sodium (Schéma 137). Le produit **305** a ainsi été obtenu rapidement avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité toujours totale. La cétone **304** peut également être obtenue très efficacement à partir de l'alcool **305** par

une simple oxydation de Dess-Martin. Ce stéréoisomère **304** correspond donc au produit thermodynamique et provient probablement d'une épimérisation du stéréoisomère **304** via l'énol **304i** dans le milieu réactionnel ou lors du traitement de la réaction (Schéma 136). Des calculs sont actuellement en cours pour appuyer ces hypothèses.

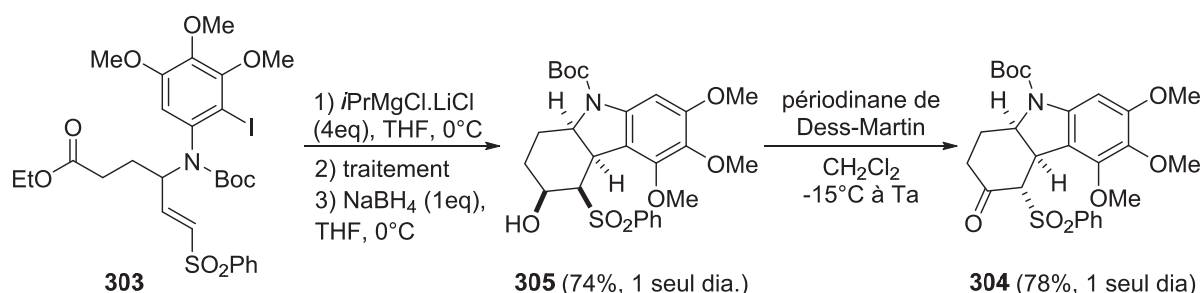


Schéma 137 : Synthèse de l'alcool **305** par un processus séquentiel et oxydation de ce dernier

Nous avons ensuite décidé d'étendre ce processus de double cyclisation anionique à des composés chlorés et bromés afin de pouvoir moduler la substitution du cycle aromatique. Pour cela, les synthèses des ène-carbamates **306a** et **306b** (Schéma 138) ont été réalisées de la même manière que pour **301** (Schéma 130). Nous avons été agréablement surpris par la compatibilité du processus de carbo-alcénylation radicalaire avec l'utilisation de ces ène-carbamates, notamment avec l'ène-carbamate **306b** comportant un brome. D'excellents rendements ont été obtenus dans les deux cas.

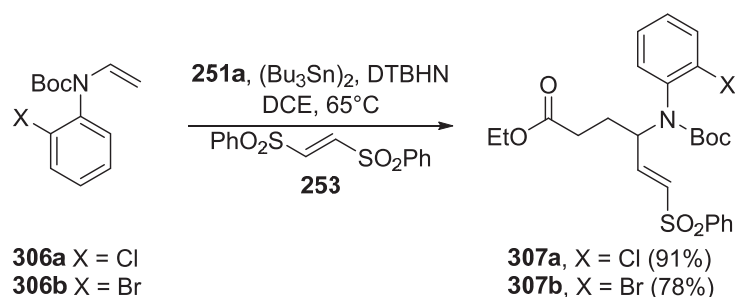


Schéma 138 : Processus de carbo-alcénylation radicalaire avec des ène-carbamates chlorés et bromés

Par la suite, le processus de double cyclisation a été tenté pour le produit chloré **307a** (Schéma 139). Même si Knochel n'a décrit aucun exemple d'échange de magnésien sur des espèces chlorées par le « turbo-Grignard », un essai a quand même été réalisé. Aucun échange n'est effectivement observé malgré l'augmentation de la température du milieu. Une tentative d'insertion par du magnésium métallique a également échoué.

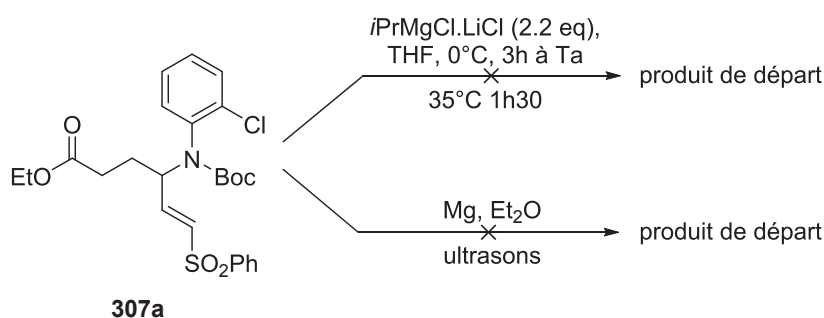


Schéma 139 : Essais du processus de double cyclisation anionique sur le carbamate chloré **307a**

Le bromé **307b** a également été mis en condition de double cyclisation. Étonnamment, l'échange ne semble pas s'effectuer (Schéma 140). Il est possible que les groupements méthoxy favorisent cet échange par des effets électroniques. Dans notre cas, l'échange doit être ralenti par l'encombrement important du substituant en position ortho du brome et devient probablement impossible sans l'activation électronique des groupements méthoxy.

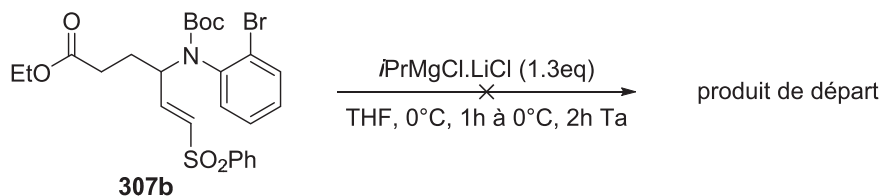


Schéma 140 : Essai du processus de double cyclisation anionique sur le carbamate bromé **307b**

Par la suite nous avons tenté d'appliquer le processus de double cyclisation anionique à des structures plus complexes comportant en plus du cycle aromatique un second cycle aminé. Pour cela, la synthèse de l'énamide **309** a été réalisée à partir d'une amination de l'anhydride glutarique¹⁷⁹ suivie d'une déshydratation (Schéma 141).¹⁶²

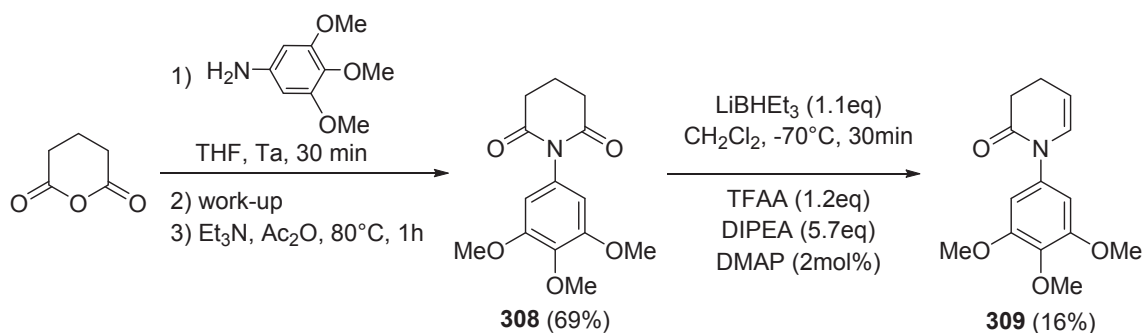


Schéma 141 : Synthèse de l'énamide **309**

Cette énamide a permis d'obtenir un très bon rendement en amide **310** par le processus de carbo-alcénylation radicalaire. Cette dernière a ensuite subi avec succès la iodation de son cycle aromatique pour conduire au dérivé **311** (Schéma 142).

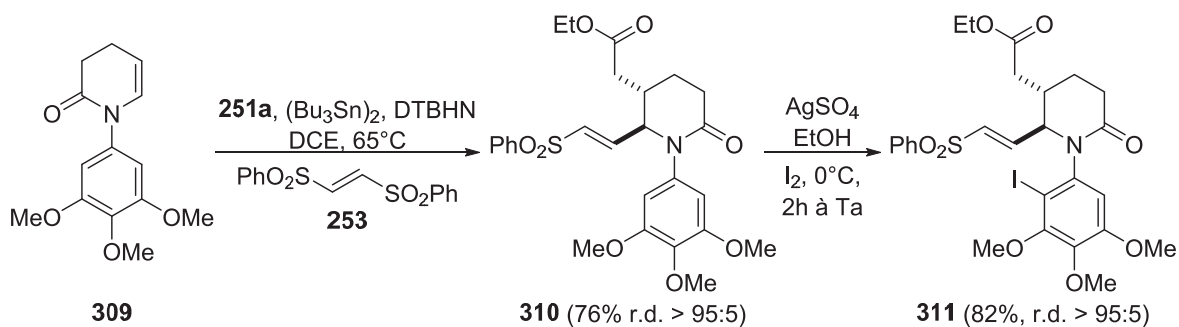


Schéma 142 : Carbo-alcénylation radicalaire suivie d'une iodation de l'énamide **309**

Le processus de double cyclisation anionique a donc été testé avec le composé iodé **311** et a permis d'obtenir uniquement 17% de l'alcool tétracyclique **312** avec une diastéréosélectivité

¹⁷⁹ Suárez del Villar, I.; Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5850-5862.

totale (Schéma 143). La stéréochimie a été déterminée par analyse RMN NOESY effectuée à basse température. Des traces de produit déiodé **310** ont également été observées montrant que le processus de double cyclisation est ici beaucoup plus lent qu'avec les précédents systèmes.

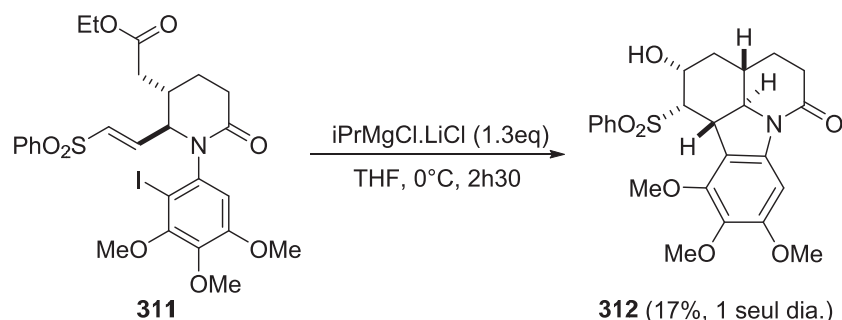


Schéma 143 : Double cyclisation anionique du produit **311**

Ensuite, la modulation de la nature de la fonction permettant la seconde cyclisation a été tentée. Pour cela la synthèse du carbamate **314** a été effectuée *via* un processus de carbo-alcénylation en présence du xanthate **313** (Schéma 144). Ce carbamate a été obtenu avec un excellent rendement et a ensuite subi la réaction de iodation pour générer très efficacement le produit **315**.

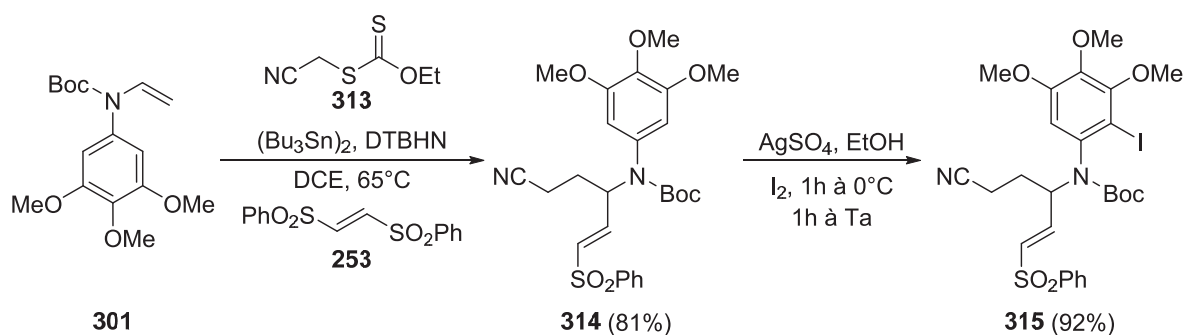


Schéma 144 : Synthèse du iodo-carbamate **315** comportant une fonction nitrile

Ce dernier a été mis en présence du « turbo Grignard », ce qui a permis d'obtenir, avec un rendement modeste, l'énamine **316** sous la forme d'un stéréoisomère unique possédant une jonction de cycle *cis* (Schéma 145). La stéréochimie a également été déterminée par analyse RMN NOESY.

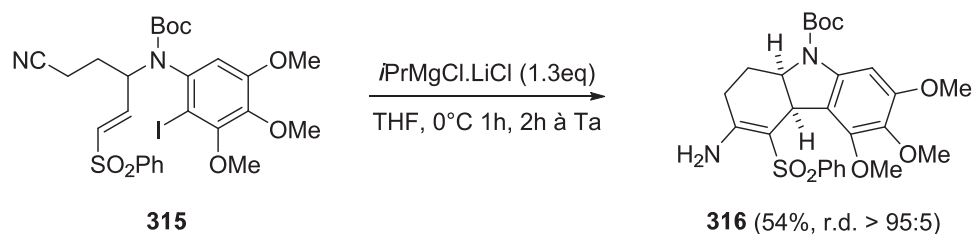


Schéma 145 : Processus de double cyclisation anionique en présence d'une fonction nitrile

Le mécanisme proposé est représenté dans la Figure 20 et procède *via* une prototropie, formant ainsi l'espèce **C** qui après traitement conduit irréversiblement à l'énamine **D**. L'acidité relativement importante de l'hydrogène situé au pied du groupement sulfone dans l'espèce **B** doit favoriser cette prototropie. De plus, la formation de la double liaison en position *endo* cyclique

doit favoriser l'équilibre vers la formation du produit **C** et donc vers la formation de l'énamine **D**.

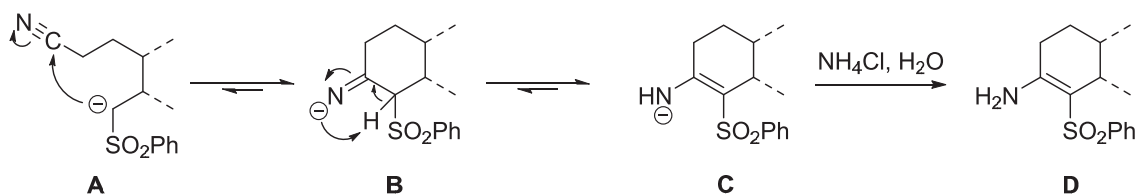


Figure 20 : Mécanisme de la seconde cyclisation pour la formation de l'énamine **316**

Les structures utilisées dans ces processus de double cyclisation ont ainsi permis de construire successivement des cycles à 5 et à 6 chaînons. Nous nous sommes ensuite attachés à générer successivement deux cycles à 6 membres. Il a donc été nécessaire de rallonger la chaîne de l'espaceur entre le centre carboné porteur de l'halogène et la fonction vinylsulfone. L'ène-carbamate **317** a donc été synthétisé de façon séquentielle *via* la formation d'une imine sur la 3,4-diméthoxybenzylamine, laquelle se réarrange en ène-carbamate lors de la protection (Schéma 146). Ce ène-carbamate subit ensuite une carbo-alcénylation radicalaire générant ainsi le carbamate **318**.

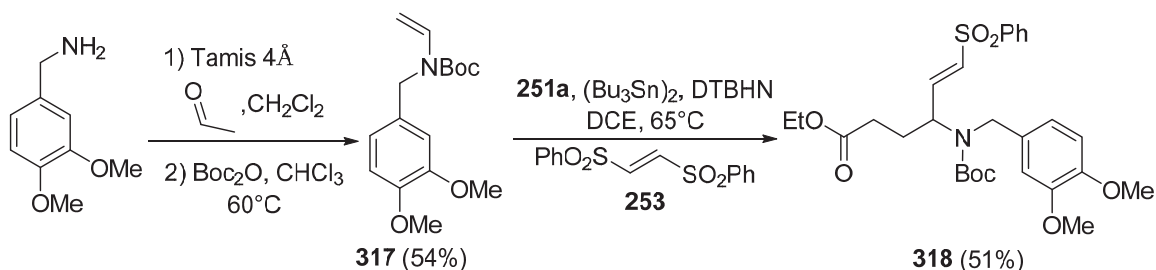


Schéma 146 : Synthèse du benzyle carbamate **318**

Ce dernier est ensuite iodé très efficacement dans les mêmes conditions que précédemment. Il est important de noter que la iodation est ici régiosélective contrairement aux précédents essais effectués avec les carbamates **259a** et **259b** comportant également deux substituants méthoxy (Schéma 147). Cela confirme l'hypothèse selon laquelle les mélanges de produits iodés obtenus dans le cas de **259a** et **259b** provenaient de l'encombrement important autour de l'atome d'azote directement lié au système aromatique. Le carbone supplémentaire espaçant l'aromatique de l'azote encombré permet ici d'effectuer régiosélectivement la iodation.

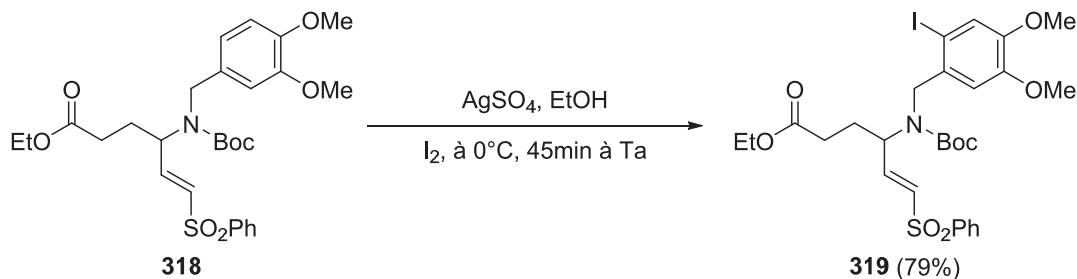


Schéma 147 : Iodation du benzyle carbamate **318**

Par la suite, le produit iodé **319** a été mis en présence du « turbo Grignard » (Schéma 148). Aucune trace de produit cyclisé n'a été relevée. Seul le produit réduit **318** ainsi que le produit

issu d'une isomérisation de la vinylsulfone **320** sont observés, indiquant que la première cyclisation de type 6-*exo*-trig est relativement lente, par rapport au processus d'abstraction d'hydrogène-1,5, à l'origine de la formation du produit **320**.

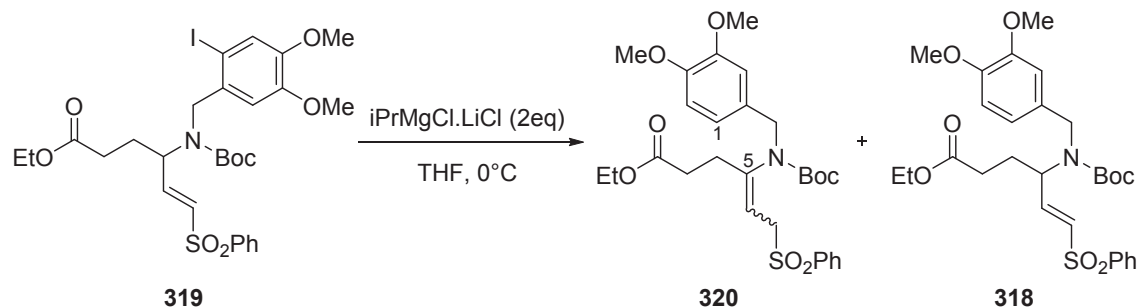


Schéma 148 : Processus de double cyclisation sur le iodo-benzylcarbamate **319**

Une solution serait d'effectuer le processus sur des carbamates ou amides possédant un substituant en position 5, empêchant ainsi l'isomérisation de la vinylsulfone. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, le processus de carbo-alcénylation n'est pas efficace avec les ène-carbamates acycliques comportant un substituant dans cette position. C'est pourquoi l'utilisation de l'énamine **323** a été envisagée (Schéma 149). Sa synthèse a été effectuée très efficacement à l'aide des stratégies décrites précédemment.

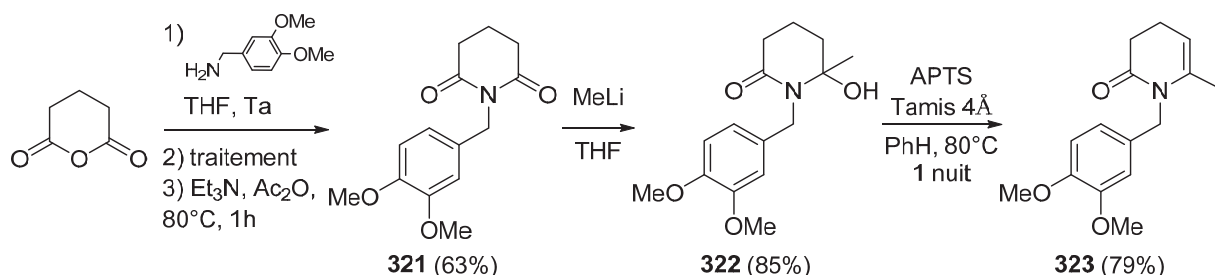


Schéma 149 : Synthèse de l'énamide benzylé **323** comportant un méthyle en position α

La carbo-alcénylation radicalaire de l'énamide **323** a permis de générer l'amide **324** qui a ensuite été mis en condition de iodation (Schéma 150).

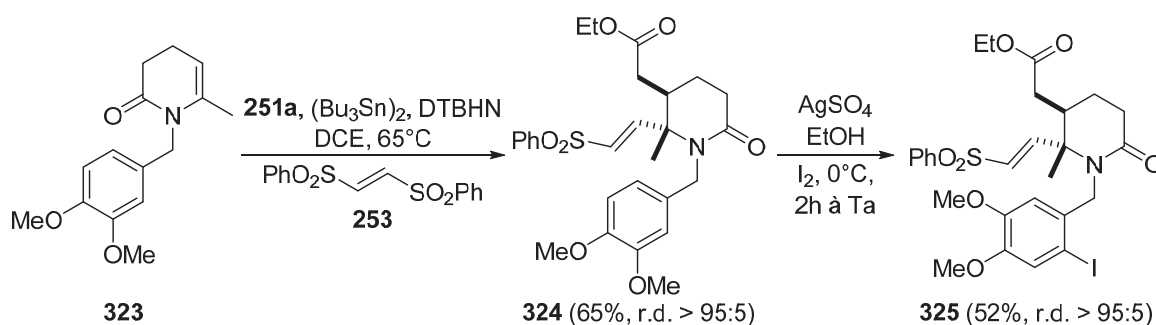


Schéma 150 : Synthèse par carbo-alcénylation radicalaire suivie de l'iodation de l'amide benzylé **325**

Puis le iodé **325** a été mis dans les conditions permettant le processus de double cyclisation. Seulement des traces de la cétone **326** semblent malheureusement être présentes ainsi qu'une faible quantité d'un sous produit dont la structure n'a pour l'instant pas pu être déterminée (Schéma 151).

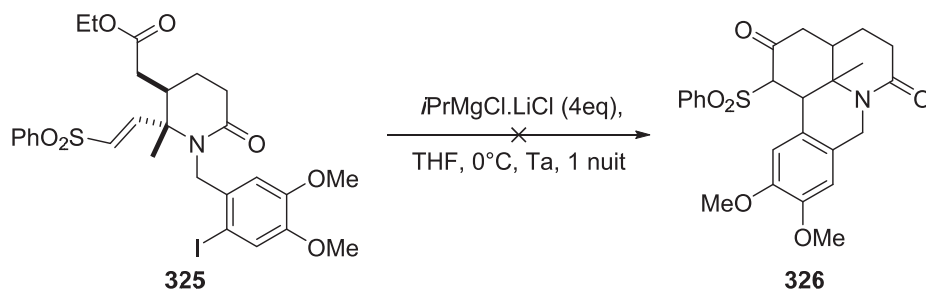


Schéma 151 : Essai de double cyclisation anionique sur le benzamide 325

3. Cyclisations intramoléculaires de type radicalaire

Notre intérêt s'est ensuite porté sur l'utilisation des structures halogénées décrites précédemment ainsi que sur de nouvelles structures oxygénées lors de processus de cyclisation radicalaire. Les premiers essais ont consisté à placer le iodé **303** en présence d'hydrure de tributylétain avec l'AIBN comme amorceur. Un rendement modeste en produit **327** issu d'une monocyclisation de type 5-*exo*-trig est obtenu (voie 1, Schéma 152). Aucune diastéréosélectivité n'est observée lors de cette cyclisation. Le produit déiodé et isomérisé **328** est également obtenu. Un second test a été réalisé à plus haute température dans le *tert*-butylbenzène permettant d'augmenter très légèrement le rendement en produit cyclisé (voie 2, Schéma 152). Le produit **328** est encore présent en quantité similaire.

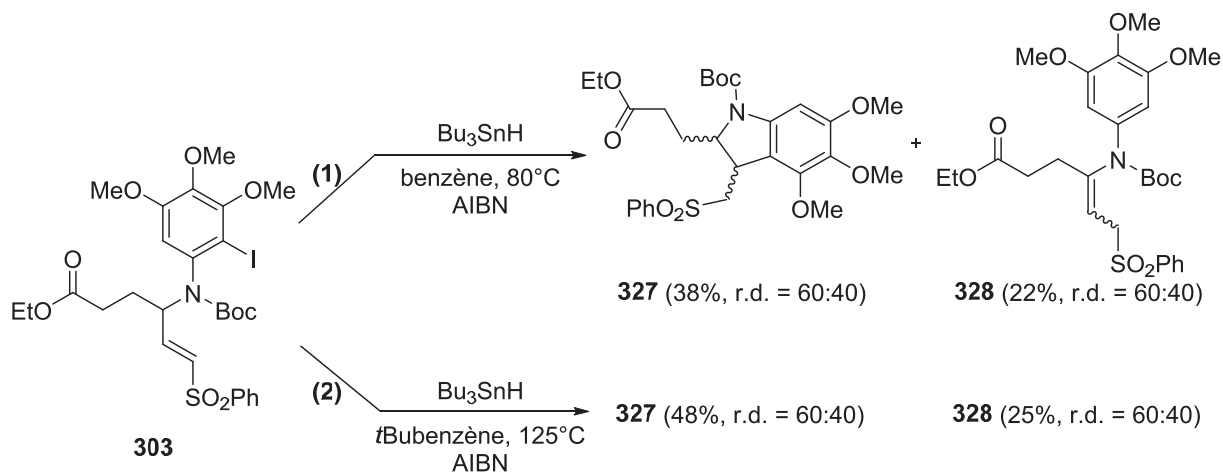


Schéma 152 : Essais de cyclisation radicalaire intramoléculaire du carbamate 303

Ce produit **328** n'a pas été observé lors de l'utilisation de **303** en conditions anioniques. De plus, un essai consistant à chauffer la vinylsulfone **303** dans du benzène pendant plusieurs heures indique que **328** n'est pas issu d'une isomérisation thermique. Sa formation pourrait être due à une abstraction d'hydrogène en 1,4 par le radical aryle précédemment généré (Schéma 153). Il

apparaît donc que l'abstraction-1,4 d'hydrogène est relativement favorable en conditions radicalaires contrairement à ce même processus en conditions anioniques.¹⁸⁰

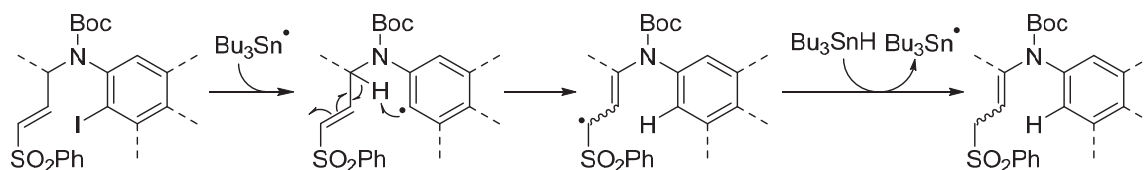


Schéma 153 : mécanisme de formation du produit 328

Dans un second temps, nous avons désiré établir ce processus de cyclisation sur des composés oxygénés. Pour cela, la synthèse de l'éther d'énol **329** a été effectuée à partir de l'*ortho*-chlorophénol (Schéma 154).¹⁸¹ Cette oléfine a ensuite permis d'obtenir très efficacement la vinylsulfone **330** par le processus de carbo-alcénylation radicalaire.

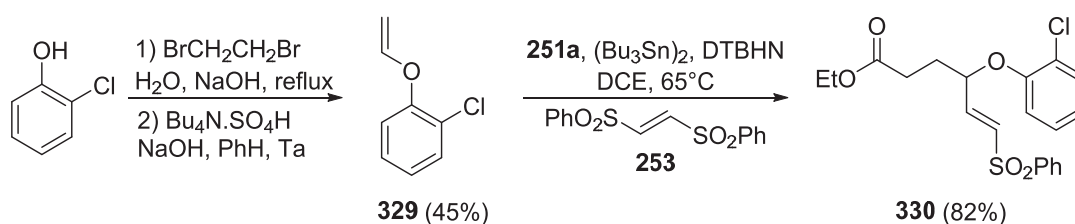


Schéma 154 : Synthèse du composé 330 par carbo-alcénylation radicalaire

Le produit **330** a donc été mis dans les conditions de cyclisation radicalaire. Aucune trace de produit cyclisé n'a été observée, seul le produit de dégradation **331** a été obtenu (Schéma 155). Le mécanisme proposé pour la formation de ce dernier pourrait faire intervenir une addition du radical stannylé en α de la sulfone générant le radical **330i** capable d'expulser par β -fragmentation le radical chlorophénoxy stable et de former l'allylsulfone stannylée **331i**. En effet, les travaux de Zard ont montré que les alcools allyliques protégés par des substituants aromatiques tels que des halopyridyles constituent de très bons agents d'allylation par élimination de radicaux 2-pyridoxyles relativement stables.¹⁸² Pour finir, il est possible qu'une déhydrostannylation s'effectue lors du traitement pour donner l'allylsulfone **331**.

¹⁸⁰ (a) Crich, D.; Hutton, T. K.; Ranganathan, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7672-7678. (b) Cioslowski, J.; Liu, G.; Moncrieff, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4111-4114. (c) Bankiewicz, B.; Huynh, L. K.; Ratkiewicz, A.; Truong, T. *N. J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1564-1573.

¹⁸¹ Matysiak, S.; Fitznar, H.-P.; Schnell, R.; Pfeleiderer, W. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1545-1566.

¹⁸² (a) Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898-8899. (b) Braun, M.-G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15954-15957. (c) Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5676-5679.

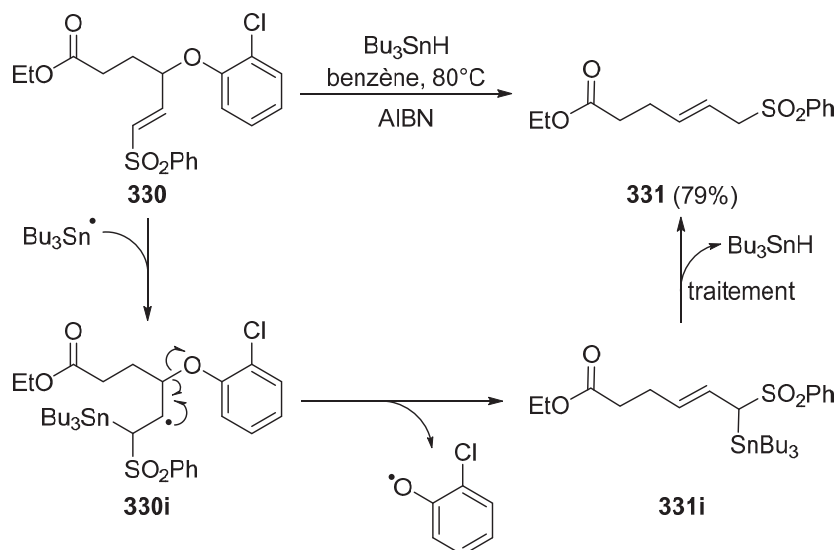


Schéma 155 : Essai de cyclisation radicalaire du composé 330 et mécanisme possible pour la formation de l'allylsulfone 331

Par la suite, la synthèse de l'oléfine **332** a été effectuée aisément par une simple substitution nucléophile entre le 3,4-diméthoxyphénol et le 3-chloro-2-méthylpropène avec une catalyse à l'iodure de sodium (Schéma 156). Le processus de carbo-alcénylation n'a malheureusement pas généré le produit désiré. Plusieurs raisons à cet échec peuvent être mises en avant. L'oxygène en position allylique est trop éloigné pour enrichir la double liaison affectant ainsi la complémentarité des espèces lors du processus. Il est également possible qu'après la première addition radicalaire, le radical formé β -fragmente pour générer le radical phénoxy stabilisé.

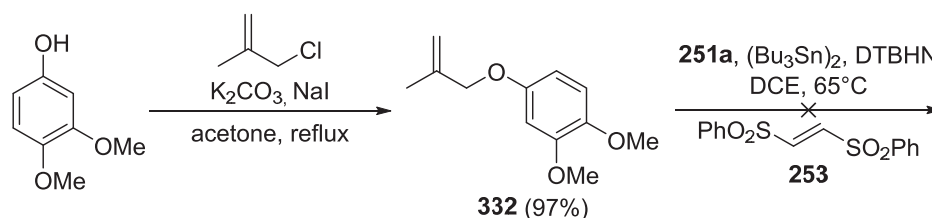


Schéma 156 : Utilisation de l'oléfine 332 dans un processus de carbo-alcénylation radicalaire

4. Cyclisations radicalaires et anioniques d'acylsilanes

Nous avons enfin étudié les additions anioniques intermoléculaires sur des vinylsulfones telles que **A** issue du processus de carbo-alcénylation radicalaire à partir d'acylsilanes. Ces additions devraient permettre de générer l'anion **B**, lequel pourrait s'ajouter sur l'acylsilane, initiant un réarrangement de Brook¹⁸³ suivi d'une β -élimination à partir de **D** pour donner **E** (Figure 21).

¹⁸³ (a) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84. (b) Smirnov, P.; Katan, E.; Mathew, J.; Kostenko, A.; Karni, M.; Nijs, A.; Bolm, C.; Apeloig, Y.; Marek, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12122-12135 and references cited therein.

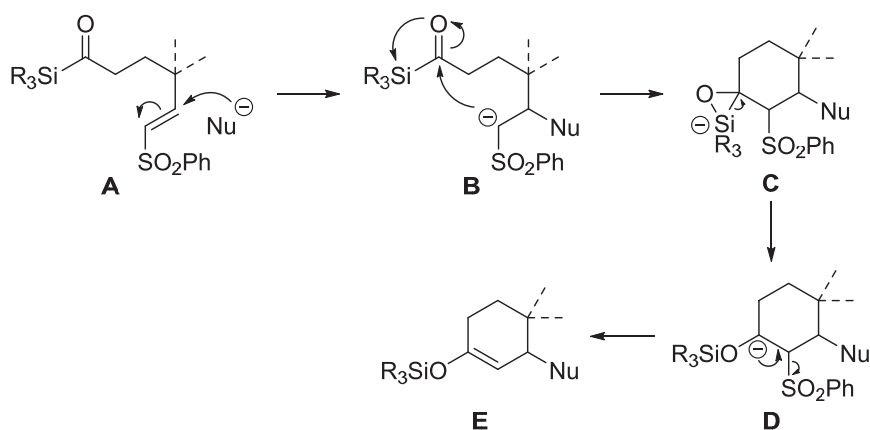


Figure 21 : Processus tandem envisagé en présence de composés comportant une fonction acyle silane

Dans ce but, la synthèse de la vinylsulfone **334** a été réalisée *via* un processus de carbo-alcénylation en présence de l'allylsilane **267** et du xanthate **333**. Les cuprates sont connus pour s'additionner régiosélectivement sur les accepteurs de Michael par rapport aux cétones. Les additions de diméthyl et dibutylcuprate sur le produit **334** ont uniquement conduit à la dégradation de ce dernier (Schéma 157).

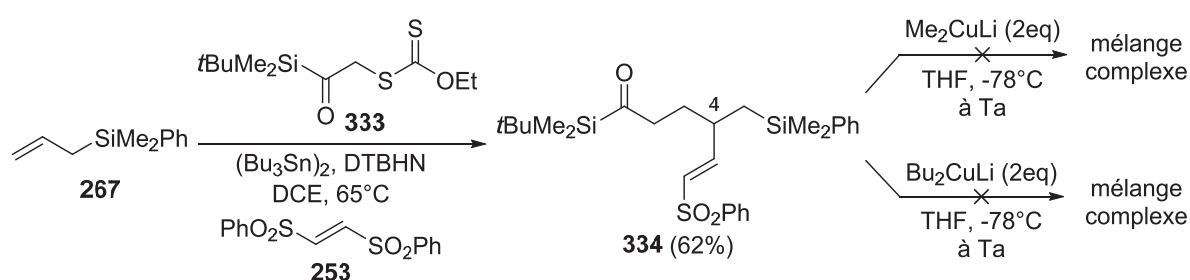
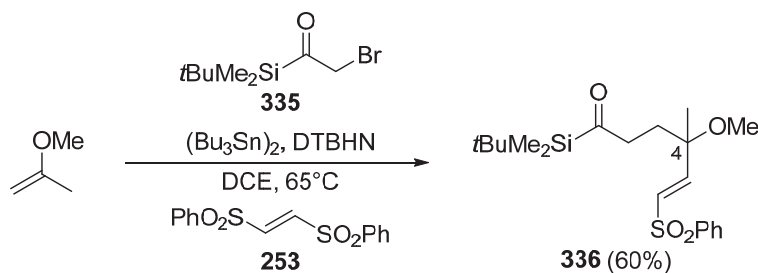


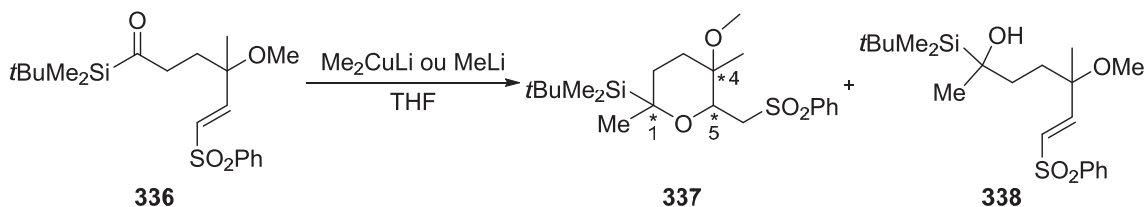
Schéma 157 : Synthèse de la vinylsulfone **334** et addition de cuprate sur cette dernière

Nous avons émis l'hypothèse que la présence d'un hydrogène en C4 pouvait contribuer à la dégradation de **334** dans les conditions fortement basiques du milieu. Afin de contourner ce problème, nous avons synthétisé la vinylsulfone **336** via notre processus de carbo-alcénylation radicalaire mais en présence cette fois du 2-méthoxypropène et de l'acylsilane bromé **335** (Schéma 158).¹⁸⁴ Il est à noter que la même synthèse effectuée avec le xanthate **333** donne un rendement similaire en produit **336**. Le composé **336** comporte deux substituants sur le centre C4 ce qui pourraient, par un effet Thorpe-Ingold, augmenter la vitesse du processus de cyclisation.

¹⁸⁴ Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4803-4816.


 Schéma 158 : Synthèse de la vinylsulfone **336** à partir du 2-méthoxypropène

L'addition de diméthyl cuprate et de méthyl lithium sur le produit **336** ont ensuite été effectuées dans diverses conditions. L'entrée 1 indique que l'addition de diméthyl cuprate à 0°C fournit uniquement le produit **338** issu de l'addition directe d'un méthyle sur l'acylsilane (Schéma 159). L'entrée 2 montre que l'addition à basse température de diméthyl cuprate suivie d'une remontée en température génère le tétrahydropyrane **337**. Le rendement de ce dernier peut être amélioré par l'utilisation de méthyl-lithium (entrée 3). Néanmoins, aucune diastéréosélectivité n'est observée lors de cette cyclisation.



entrée	Espèce Nucléophile	Température	337	338	336
1	Me ₂ CuLi (2eq)	0°C	0%	26% r.d. = 1 : 1	0%
2	Me ₂ CuLi (2eq)	-78°C puis laisser réchauffer jusqu'à Ta	26% 4 diastéréoisomères minimum	0%	11%
3	MeLi (1.1eq)	-78°C puis laisser réchauffer jusqu'à Ta	62% 4 diastéréoisomères minimum	0%	traces

 Schéma 159 : Tentatives de processus tandem envisagé sur l'acylsilane **336**

Afin d'étudier la stéréochimie des centres C1 et C5 générés lors du processus, nous avons souhaité supprimer le centre stéréogène C4 en utilisant en amont de ce processus des oléfines *gem*-disubstituées symétriques. Les essais de carbo-alcénylation radicalaire dans les mêmes conditions que pour **336** mais en présence du 2-éthyl-1-butène et du méthylène cyclohexane n'ont malheureusement pas fonctionné. La synthèse du 1,1-diméthoxyéthène n'a également pas pu être réalisée.

Dans un second temps, pour éviter les problèmes liés au processus intermoléculaire d'addition directe de l'espèce nucléophile sur le groupement carbonyle de l'acylsilane, la synthèse de structures semblables à celles utilisées lors du processus de double cyclisation intramoléculaire a été tentée. Le processus de carbo-alcénylation radicalaire a permis d'obtenir le produit **339** avec un rendement modeste (Schéma 160). La iodation de ce dernier avec du diiode et en présence de sulfate d'argent ou d'acide trifluoroacétique ne génère que des traces du produit désiré avec une

grande proportion de produits de dégradation. Un troisième essai utilisant du *N*-iodosuccinimide permettant d'éviter la présence d'ion iodure, pouvant être la cause de la dégradation, a été réalisé sans résultat.¹⁸⁵

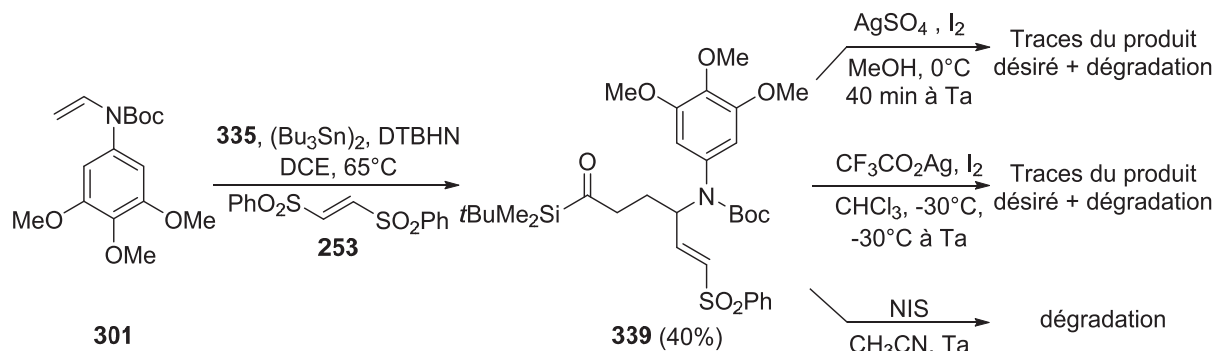


Schéma 160 : Synthèse du produit 339 et différents essais pour sa iodation

Suite à ces échecs dus à la fragilité intrinsèque de la fonction acylsilane, la synthèse du dérivé bromé **340** a été effectuée (Schéma 161). Un essai de double cyclisation anionique (potentiellement suivie d'un réarrangement de Brook), a ensuite été tenté à l'aide de « turbo Grignard ». Seul le produit **341** non débromé, isomérisé possédant une fonction acylsilane réduite a été obtenu, confirmant l'incapacité du « turbo Grignard » à effectuer le transfert de magnésien sur des aromatiques bromés ne comportant pas de substituants OMe.

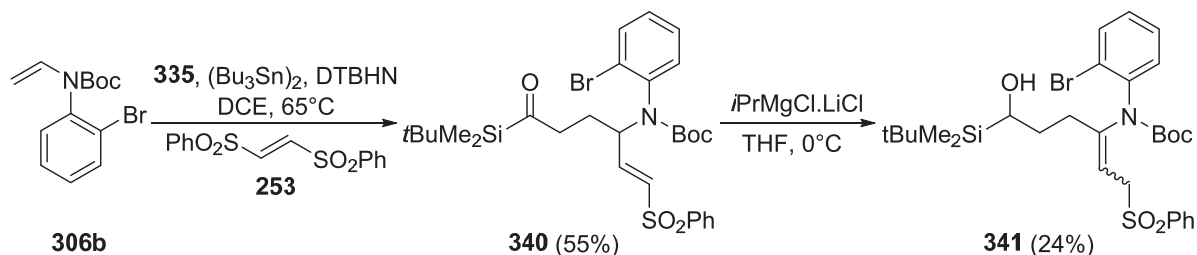


Schéma 161 : Synthèse du bromé 340 et essai de double cyclisation anionique

Pour finir, le processus de double cyclisation suivi par le réarrangement de Brook a été expérimenté en version radicalaire. En effet, Dalton a montré que le réarrangement de Brook était possible lors de l'utilisation d'acylsilanes en conditions photochimiques.¹⁸⁶ Ces travaux ont ensuite été repris par Tsai afin de réaliser des cyclisations intramoléculaires de type 5-*exo* et 6-*exo*-trig suivi du réarrangement radicalaire de Brook en présence d'hydrure d'étain.¹⁸⁷ Tsai a montré que ce réarrangement permettait de rendre irréversible la cyclisation radicalaire sur le carbonyle. Le dérivé bromé **340** a donc été mis en présence d'hydrure d'étain avec l'AIBN comme amorceur (Schéma 162). Le produit monocyclisé **342** est obtenu avec un excellent rendement. Néanmoins, comme dans les essais de cyclisation radicalaire précédents, aucune diastéréosélectivité n'est observée. Des traces du produit **343** sont également observées. Il apparaît donc que la réduction du radical α -sulfonylé par l'hydrure d'étain est plus rapide que le processus 6-*exo*-trig sur l'acylsilane, ou que le processus de réarrangement. Un test a donc été

¹⁸⁵ (a) Olah, G. A.; Wang, Q.; Sandford, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194-3195. (b) Carreño, M. C.; García Ruano, J.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081-4084.

¹⁸⁶ Dalton, J. C.; Bourque, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 699-700.

¹⁸⁷ Tsai, Y.-M.; Cherng, C.-D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3515-3518.

effectué en présence de diétain avec le DTBHN comme amorceur. Aucune réaction ne semble avoir lieu dans ces conditions.

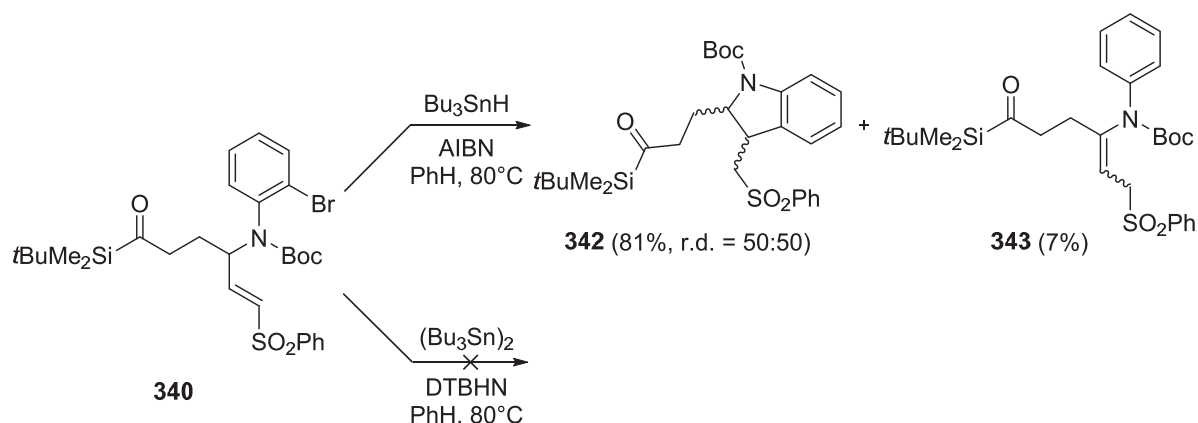


Schéma 162 : Tentatives de processus de cyclisation/réarrangement radicalaire de Brook

5. Bilan

En conclusion, la valorisation des produits issus de la carbo-alcénylation radicalaire a été effectuée à l'aide de processus ioniques et radicalaires. Dans un premiers temps, les transformations ioniques amino-assistées ont permis d'obtenir très efficacement et diastéréosélectivement des aza-décailles, squelettes notamment présents dans les alcaloïdes de la famille des lycopodiums. Ensuite, un processus de double cyclisation anionique intramoléculaire de type 5-*exo*/6-*exo*-trig a été mis au point *via* un Grignard formé intermédiairement à partir d'un échange halogène/métal. Ce processus génère en une seule étape des structures tri- et tetracycliques hautement fonctionnalisées, comportant 3 à 4 centres stéréogènes qui sont tous contrôlés lors de la transformation. Néanmoins, comme nous l'avons vu, ce processus est grandement substrat dépendant. Les mêmes substrats, en condition de cyclisation radicalaire, n'ont permis d'obtenir que des monocyclisations même en présence de fonctions acylsilanes. Aucune transformation utilisant le réarrangement de Brook en condition anionique ou radicalaire n'a pu être effectuée.

Chapitre 4

Alternatives à l'utilisation de l'étain dans les processus radicalaires

Chapitre 4 : Alternatives à l'utilisation de l'étain dans les processus radicalaires

1. Introduction

Comme le décrit ce manuscrit, la chimie radicalaire repose en grande partie sur des processus faisant intervenir des dérivés de l'étain tels que l'hydruure de tributylétain ou l'hexabutyldiétain. Ces dérivés, bien qu'étant extrêmement efficaces, polyvalents et permettant d'effectuer une chimie prédictive, ont une toxicité¹⁸⁸ aigüe qui limite leur utilisation au domaine de la recherche fondamentale. Ainsi, bien qu'elle permette d'accéder rapidement à des structures complexes, la chimie radicalaire est sous-exploitée dans le milieu industriel. La recherche de substituts aux trialkylétains est donc un enjeu majeur pour l'essor futur de la chimie radicalaire.

A ce jour, de nombreuses approches ont pourtant été développées pour éviter les problèmes liés aux trialkylétains.¹⁸⁹ Ces approches ont consisté, dans un premier temps, à conserver l'atome d'étain mais en modifiant les réactifs,¹⁹⁰ la procédure¹⁹¹ ou le traitement¹⁹² afin de limiter la toxicité des réactifs et/ou la contamination des produits finaux par des traces de résidus stanneux. Dans un second temps, elles ont consisté à concevoir une chimie basée sur d'autres éléments comme le soufre, le bore ou le silicium. Des dérivés du phosphore ou de métaux comme le cuivre ou le zinc ont également été envisagés comme alternative aux trialkylétains. Néanmoins, toutes ces méthodes ne possèdent pas la polyvalence et l'universalité des trialkylétains. Par conséquent, le développement d'une chimie radicalaire aussi riche que celle basée sur l'utilisation de l'étain représente un réel défi.

Notre intérêt s'est porté sur des méthodes exploitant le silicium. En effet, cet élément appartenant également au groupe 14 du tableau périodique, présente des propriétés similaires à l'étain ce qui lui confère la capacité à effectuer le même type de transformations radicalaires. De plus, le silicium est une ressource quasi inépuisable et ses dérivés sont connus pour leur relative innocuité.

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons présenter les méthodes permettant de générer les radicaux silyles dans le but de substituer l'étain dans certains processus radicalaires. Ensuite, nous exposerons les essais effectués dans cette optique.

¹⁸⁸ (a) Leroy, M. J. F.; Quevauviller, P.; Donard, O. F. X.; Astruc, M. *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 2051-2064. (b) Maguire, R. J. *Water Qual. Res. J. Can.* **2000**, *35*, 633-679. (c) Viglino, L.; Pelletier, É.; St-Louis, R. *Environ. Toxicol. Chem.* **2004**, *23*, 2673-2681. (d) Ferreira, M.; Blanco, L.; Garrido, A.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *J. of Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4195-4203.

¹⁸⁹ (a) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072-3082. (b) Studer, A.; Amrein, S. *Synthesis* **2002**, *2002*, 835-849. (c) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8603-8655. (d) *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds, Wiley-VCH, Weinheim 2001, Vol 1-2.

¹⁹⁰ Gerigk, U.; Gerlach, M.; Neumann, W. P.; Vieler, R.; Weintritt, V. *Synthesis* **1990**, *1990*, 448-452.

¹⁹¹ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304.

¹⁹² (a) Berge, J. M.; Roberts, S. M. *Synthesis* **1979**, *1979*, 471-472. (b) Harrowven, D. C.; Curran, D. P.; Kostiuk, S. L.; Wallis-Guy, I. L.; Whiting, S.; Stenning, K. J.; Tang, B.; Packard, E.; Nanson, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335-6337.

2. Etat de l'art

Les radicaux silyles bien que moins stables possèdent des propriétés proches de celles des radicaux stannylés mais sont plus difficiles à générer. En effet, les liaisons Si-H, Si-Si et Si-C sont beaucoup plus fortes que leurs homologues stannylées nécessitant des stratégies particulières pour leur rupture. L'état de l'art qui suit n'est pas exhaustif. Il permet néanmoins de faire un rapide bilan des méthodes permettant de générer des radicaux silyles et leurs applications lors de processus radicalaires.¹⁹³ Cette partie sera divisée en deux paragraphes. Le premier fait état des radicaux silyles obtenus à partir d'hydrures et permettant de substituer les hydrures d'étains. Le second porte sur d'autres types de formation permettant dans certains cas, de remplacer les diétains dans des chaînes radicalaires non réductives.

2.1. Formation de radicaux silyles à partir d'hydrures, substitution des hydrures d'étain

2.1.1. Utilisation de silanes

Le remplacement des hydrures d'étain par des trialkylsilanes est basé sur l'hypothèse que le processus d'abstraction d'hydrogène rompant la liaison Sn-H peut être remplacé par celui rompant la liaison Si-H. Néanmoins, cela apparaît moins facile au vu des énergies de dissociation des liaisons Si-H de différents trialkylsilanes, largement supérieures à celles de la liaison Sn-H (Tableau 2).¹⁹⁴

Silanes	H ₃ SiH	Me ₃ SiH	Et ₃ SiH	Ph ₃ SiH	Bu ₃ SnH
BDE (kcal/mol)	90,3	90,3	90,1	84	73

Tableau 2 : Comparaison des forces de liaisons des organosilanes avec le tributylétain

L'importante BDE du triéthylsilane lui confère une constante de vitesse d'abstraction vis-à-vis d'un radical carboné primaire de $5,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à 80°C.¹⁹⁵ Cela n'est malheureusement pas suffisant pour propager une chaîne radicalaire. La littérature indique également que le durcissement des conditions par une augmentation de la température diminue la régiosélectivité de cette abstraction. En effet, à 130°C l'abstraction d'hydrogène a lieu à 40 % sur les hydrogènes des éthyles en α du silicium et seulement à 60% sur le silicium.¹⁹⁶ Ce silane a tout de même été exploité pour des réactions de désoxygénation mais en forçant les conditions (silane utilisé

¹⁹³ Y. Landais, *Silyl Radicals*, in *Science of Synthesis, Knowledge updates 2013/3*, Ed. Oestreich, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2013, Vol. 26, chap. 4, pp. 43-92.

¹⁹⁴ Chatgililoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229-1251.

¹⁹⁵ (a) Chatgililoglu, C., *Organosilanes in Radical Chemistry*, Wiley: Chichester, UK, (2004). (b) Chatgililoglu, C.; Timokhin, V. I., *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, 57, 117-181.

¹⁹⁶ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 249-251.

comme solvant, chauffé à 110°C et en présence du peroxyde de dibenzoyle).¹⁹⁷ Le remplacement des substituants éthyloxy par les substituants phényles permet d'abaisser la BDE de la liaison Si-H mais ce n'est toujours pas suffisant pour propager des chaînes radicalaires efficacement. De la même manière que le triéthylsilane, le triphénylsilane a été utilisé dans des processus basiques de déhalogénéation à haute température avec une grande quantité d'amorceur.

Afin de stabiliser le radical silylé, des structures ont été élaborées, notamment des silanthracènes dont le plus efficace est représenté ci-dessous (Schéma 163). Pour ce composé, la constante de vitesse d'abstraction d'un hydrogène par un radical carboné primaire à 80°C est de $2,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Cette réactivité accrue est probablement due à sa conformation quasi planaire qui permet de stabiliser le radical silylé par conjugaison avec les substituants aromatiques voisins.

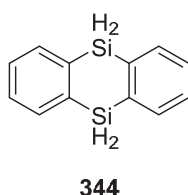


Schéma 163 : Silanthracène, substitué aux hydrures d'étain

Ce silane ainsi que ses dérivés ont été impliqués dans des processus de déhalogénéation, cyclisation et désoxygénation de Barton-McCombie.¹⁹⁸ Néanmoins, aucun exemple de processus intermoléculaire n'a encore été décrit.

En parallèle, Togo et Yokoyama ont mis au point des arylsilanes pouvant réaliser des déshalogénations dans l'eau en présence de triéthylborane.¹⁹⁹ Ils ont ainsi montré que le 1,1,2,2-tétraphényldisilane **345** pouvait effectuer de nombreuses réactions radicalaires et notamment des processus d'addition inter- et intramoléculaire (Schéma 164).²⁰⁰

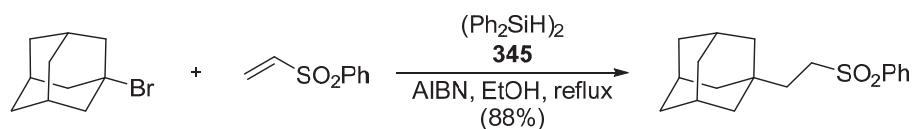


Schéma 164 : Application du réactif de Togo

Par ailleurs, Chatgililoglu a montré que des quantités substœchiométriques de polysilane pouvaient effectuer des déshalogénations très efficacement.²⁰¹ Ensuite, il a pu montrer l'étendue

¹⁹⁷ Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7187-7190.

¹⁹⁸ (a) Gimisis, T.; Ballestri, M.; Ferreri, C.; Chatgililoglu, C.; Boukherroub, R.; Manuel, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3897-3900. (b) Chatgililoglu, C.; Timokhin, V. I.; Ballestri, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1327-1329.

¹⁹⁹ Yamazaki, O.; Togo, H.; Nogami, G.; Yokoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 2519-2523.

²⁰⁰ (a) Yamazaki, O.; Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1921-1924. (b) Yamazaki, O.; Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yokoyama, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3735-3747. (c) Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2816-2819. (d) Yamazaki, O.; Yamaguchi, K.; Yokoyama, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5440-5442. (e) Ryokawa, A.; Togo, H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5915-5921.

²⁰¹ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Vecchi, D.; Lucarini, M.; Pedulli, G. F. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545-546, 475-481.

des applications de silanes substitués par des atomes de soufres **346** et du tris(triméthyl)silane **347** (Schéma 165).²⁰²

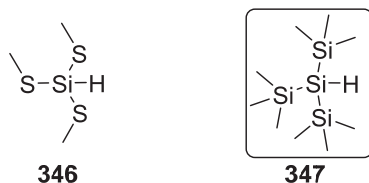


Schéma 165 : Thiosilane 346 et tris(triméthylsilyl)silane 347

Le composé **347**, aussi nommé réactif de Chatgililoglu, représente le substitut le plus populaire aux hydrures d'étains. La présence des trois groupements triméthylsilyles permet d'affaiblir fortement la liaison Si-H. La BDE de cette liaison est de 79 kcal.mol⁻¹ ce qui est donc très proche de celle de la liaison Sn-H (73 kcal.mol⁻¹). Etant donnée la grande capacité de ce réactif à propager efficacement les chaînes radicalaires, il a été utilisé dans un grand nombre de transformations.^{189,193} De plus, il présente l'avantage d'être un réducteur plus doux que les hydrures d'étains minimisant ainsi les problèmes de réductions prématurées dans les processus radicalaires.

2.1.2. Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison C-H

En continuité des travaux de Walton,²⁰³ Studer et Amrein ont mis au point un cyclohexadiène silylé permettant de substituer relativement efficacement les hydrures d'étain.²⁰⁴ Le principe de propagation est décrit dans le schéma ci-dessous (Schéma 166). L'hydrogène en position bis-allylique est facilement abstrait par un radical carboné conduisant à la formation du radical **349i**. Ce dernier peut, par réaromatisation, libérer le radical silylé **349ii** qui propage ensuite la chaîne radicalaire. La réaromatisation du système constitue la force motrice permettant de rompre facilement la liaison C-Si. La capacité de ce réactif à maintenir les chaînes radicalaires a permis son utilisation dans des processus de réduction simples mais également dans des processus d'additions inter- et intramoléculaires.

²⁰² Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188-194.

²⁰³ Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2000**, 2327-2328.

²⁰⁴ Studer, A.; Amrein, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3080-3082.

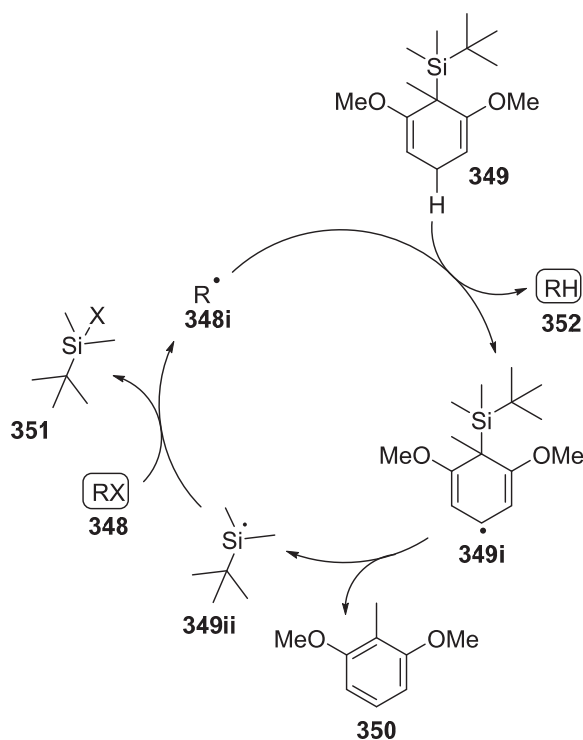


Schéma 166 : Processus radicalaire à partir de cyclohexadiène silylé

2.1.3. Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison S-H

Roberts a établi le concept de catalyse à polarité inversée basé sur la supposition que les difficultés des trialkylsilanes pour propager les chaînes radicalaires provenaient d'une non complémentarité des polarités des espèces mises en jeu. En effet, le radical silyle peut être considéré comme nucléophile alors que les radicaux carbonés généralement les plus utilisés sont également nucléophiles. Il propose donc d'introduire un thiol tel que **354** dans le processus, le radical sulfanyle possédant un caractère électrophile, le thiol correspondant devrait réduire efficacement les radicaux carbonés nucléophiles (Schéma 167). L'électrophilie du radical thiyle **354i** ainsi généré permet d'abstraire facilement l'hydrogène du trialkylsilane **355**, formant le radical silylé **355i**, lequel peut propager la chaîne radicalaire. Le thiol étant régénéré lors de ce processus, une quantité catalytique de ce dernier est suffisante.²⁰⁵

²⁰⁵ P. Roberts, B. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25-35.

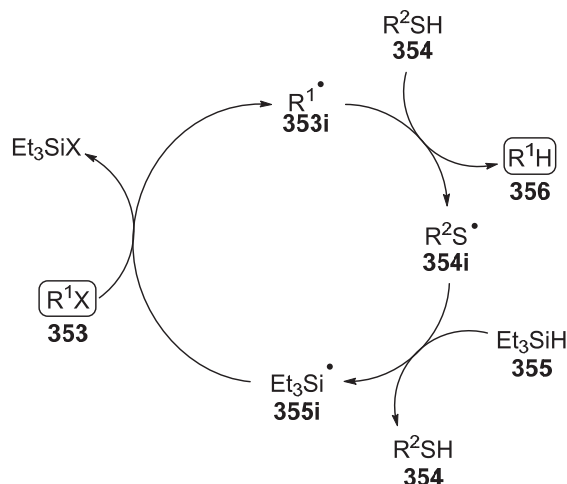


Schéma 167 : Processus radicalaire utilisant le principe de polarité inversée mis au point par Robert

Ce processus a été utilisé très efficacement non seulement pour des réductions de fonctions usuelles mais également dans le cadre d'additions intermoléculaires de radicaux électrophiles sur des oléfines riches en électrons.²⁰⁶

Les propriétés de la liaison S-H ont également été mises à profit lors de l'utilisation du disilanethiol **357**. Après abstraction d'hydrogène sur ce réactif (constante de vitesse d'abstraction par un radical carboné primaire: $3 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), une migration-1,2 très rapide d'un substituant silyle sur le radical thiyle est observée, formant ainsi le radical silylé **357ii** qui peut, par la suite, générer par abstraction, un radical carboné (Schéma 168). Ce rapide réarrangement se réalisant dans des conditions douces, son utilité a été de nombreuses fois montrée dans la réduction de fonctions usuelles telles que les halogènes, les xanthates ou encore les sélénures.²⁰⁷

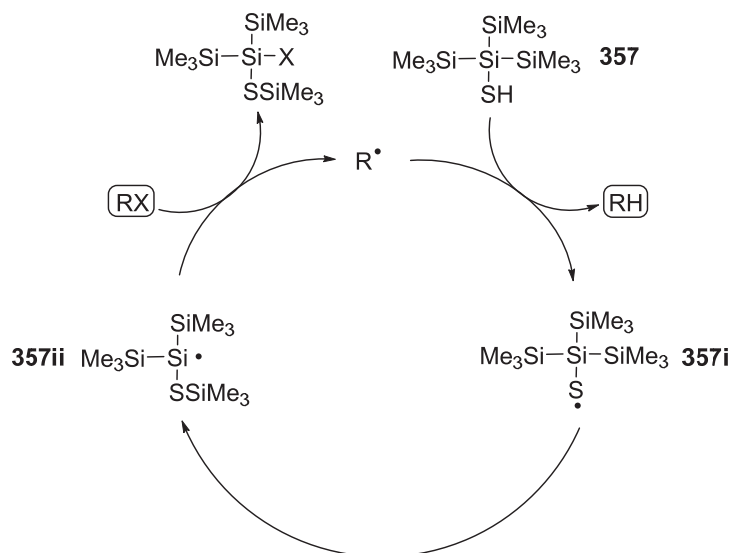


Schéma 168 : Processus radicalaire faisant intervenir le silanethiol 357 comme agent réducteur

²⁰⁶ (a) Cole, S. J.; Kirwan, J. N.; Roberts, B. P.; Willis, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 103-112. (b) Dang, H.-S.; R. J. Elsegood, M.; Kim, K.-M.; P. Roberts, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 2061-2068.

²⁰⁷ (a) Ballestri, M.; Chatgialloglu, C.; Seconi, G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 408, C1-C4. (b) Daroszewski, J.; Luszytk, J.; Degueil, M.; Navarro, C.; Maillard, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 586-587.

2.2. Autres méthodes de formation de radicaux silyles et chaînes radicalaires non réductrices

2.2.1. Synthèse de radicaux silyles à partir de disilanes

Afin de substituer les dérivés diétains dans des processus radicalaires non réducteurs, il est naturel de penser, d'abord, à utiliser les disilanes. Malheureusement, la force élevée de la liaison Si-Si rend cette stratégie inappropriée. La comparaison de la BDE de l'hexaméthylidisilane avec celle de l'hexaméthyl-diétain reflète bien cette problématique.

Disilane	BDE (kcal.mol ⁻¹)
Me ₃ Si-SiMe ₃	68,1
Me ₃ Sn-SnMe ₃	40,0

Tableau 3 : Comparaison des énergies de liaison de l'hexaméthylidisilane avec l'hexaméthyl-diétain

Les disilanes sont donc, *a priori*, inaptes à propager des chaînes radicalaires dans des conditions douces. Des conditions photochimiques sont généralement nécessaires pour rompre ces liaisons. L'irradiation à 254 nm de l'espèce **358** génère le silylène **359** par un réarrangement faisant intervenir le radical triphénylsilyle (Schéma 169). Le remplacement d'un des phényles par un *tert*butyle sur chaque atome de silicium permet d'éviter ce réarrangement. La formation des radicaux **360i** de manière quantitative est alors prouvée par l'obtention du chlorosilane **361** via l'abstraction d'un chlore à partir du solvant.²⁰⁸

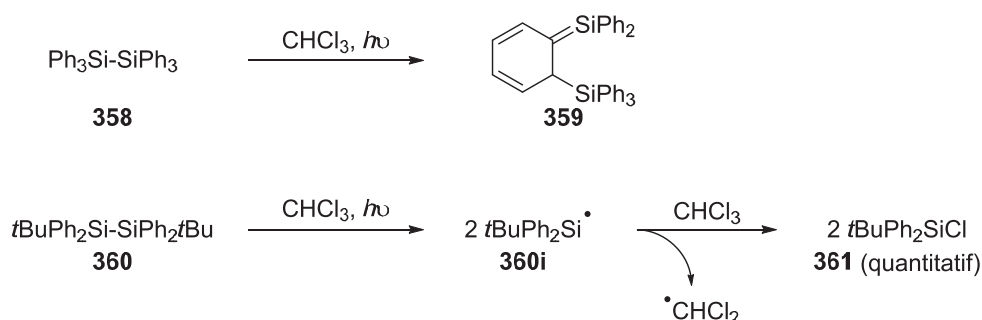


Schéma 169 : Les disilanes en conditions photochimiques

D'autres disilanes tels que **362**, **363** ou encore **364** ont également été mis au point afin de générer des radicaux silylés en conditions photochimiques (Schéma 170).²⁰⁹

²⁰⁸ (a) Sluggett, G. W.; Leigh, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1195-1201. (b) Sluggett, G. W.; Leigh, W. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 3731-3736.

²⁰⁹ (a) Kyushin, S.; Sakurai, H.; Betsuyaku, T.; Matsumoto, H., *Organometallics* **1997**, *16*, 5386-5388. (b) Laleve, J.; El-Roz, M.; Morlet-Savary, F.; Graff, B.; Allonas, X.; Fouassier, J. P., *Macromolecules* **2007**, *40*, 8527-8530.

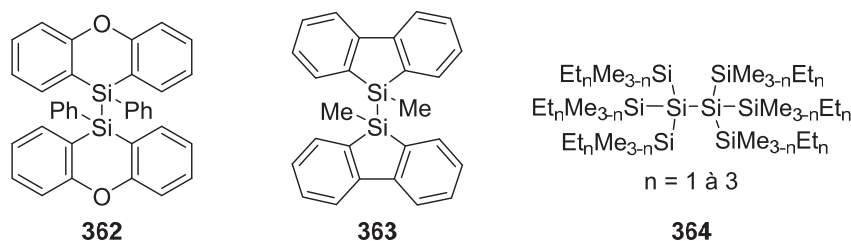


Schéma 170 : Autres types de disilanes pouvant être utilisés en conditions photochimiques

Il est intéressant de noter que les enthalpies des énergies de dissociation des liaisons Si-Si pour les disilanes **360**, **362** et **363** sont respectivement de 35, 60 et 63 kcal.mol⁻¹. Il apparaît donc que le disilane **360** possède une très faible énergie de liaison. Néanmoins, à notre connaissance, aucun exemple d'utilisation dans des conditions de rupture plus douces n'est rapporté dans la littérature. La rupture homolytique, en conditions photochimiques, des disilanes a principalement été appliquée pour la fonctionnalisation de fullerène C₆₀.²¹⁰

La dissociation de disilanes a également été effectuée, sous irradiation, par l'assistance d'agents de transfert mono-électronique comme le tétracyanoéthène,²¹¹ l'anhydride tétrachlorophthalique²¹² ou encore le 9,10-dicyanoanthracène (DCA).²¹³ Un exemple est présenté ci-dessous avec le clivage, suivi de la chloration du perméthylpolysilane **365** en présence de tétrachlorométhane (Schéma 171), permettant d'obtenir très efficacement le produit **366**. Le clivage est effectué par oxydation de **365** via le DCA précédemment excité sous irradiation.

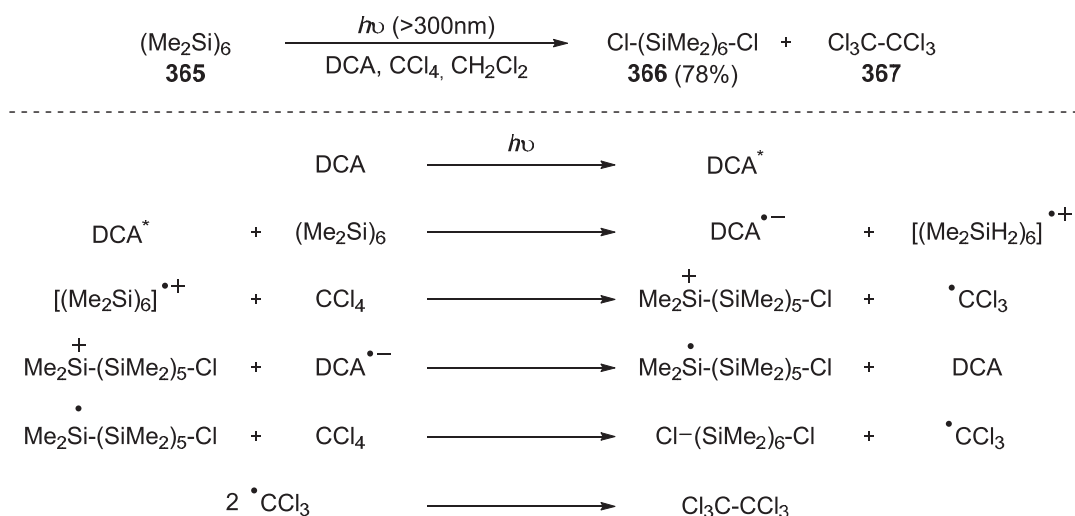


Schéma 171 : Dissociation de disilanes par l'intervention d'un agent de transfert monoélectronique photosensible

Les disilanes peuvent également être dissociés à haute température. La température nécessaire dépend naturellement des substituants situés sur les atomes de siliciums étant donné que la nature de ces derniers modifie la force de la liaison Si-Si. Par exemple, la rupture homolytique

²¹⁰ (a) Kusukawa, T.; Ando, W. *Organometallics* **1997**, *16*, 4027-4029. (b) Kusukawa, T.; Ando, W. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 11-22.

²¹¹ Sakurai, H.; Sakamoto, K.; Kira, M., *Chem. Lett.* **1984**, 1213-1214.

²¹² Al-Kaysi, R. O.; Goodman, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1620-1621.

²¹³ (a) Nakadaira, Y.; Komatsu, N.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1781-1782. (b) Mizuno, K.; Tamai, T.; Hashida, I.; Otsuji, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2935-2937. (c) Kako, M.; Nakadaira, Y. *Bull. Chem Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2403-2422.

de l'hexachlorodisilane **368** possédant une énergie de dissociation de 66 kcal.mol^{-1} , nécessite une température de 200°C (Schéma 172). Ces conditions drastiques ont néanmoins permis de catalyser des cyclotrimérisations d'alcyne.²¹⁴ En revanche, le disilane **369** possède des substituants plus volumineux conférant à la liaison Si-Si une longueur plus importante (16% plus longue que dans l'hexaméthylidisilane). L'énergie de dissociation de cette liaison est alors de 38 kcal.mol^{-1} . Par conséquent, une température de 100°C est suffisante pour la rompre.²¹⁵

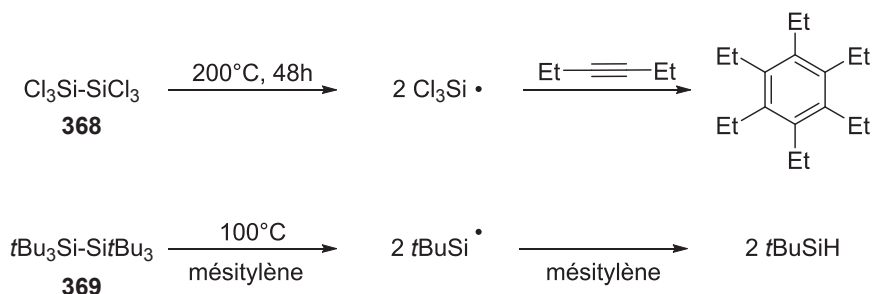


Schéma 172 : Rupture thermique des disilanes 368 et 369

Nous remarquons donc que même s'il est possible de modifier les substituants pour diminuer l'énergie de liaison Si-Si des disilanes, leur rupture nécessite des conditions drastiques ne se prêtant donc pas à l'établissement de chaînes radicalaires. La faible application de ces disilanes dans la littérature reflète bien ces propos.

2.2.2. Synthèse de radicaux silyles à partir de carbosilanes

Suite aux travaux de Migita et Kosugi,²¹⁶ Curran et Chagilialoglu ont mis au point des allyltris(triméthylsilyl)silanes comme substitués aux allylétains.²¹⁷ Il est important de noter que cette transformation est très sensible aux effets polaires. Néanmoins le substituant R^2 peut être modifié afin d'appauvrir ou enrichir la double liaison suivant la nature du radical R^1 additionné (Schéma 173). Cette transformation est très efficace même si des températures relativement élevées sont nécessaires. Le mécanisme, faisant intervenir un processus de β -fragmentation de l'intermédiaire issu de l'addition radicalaire, est semblable à celui proposé avec les allyl étains (2.1.1. Chapitre 1).

²¹⁴ Yang, Y.; Verkade, J. G., *Organometallics* **2000**, *19*, 893-900.

²¹⁵ Wiberg, N. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *163*, 217-252.

²¹⁶ Kosugi, M.; Kurata, H.; Kawata, K.-i.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1327-1328.

²¹⁷ (a) Chatgilialoglu, C.; Ballestri, M.; Vecchi, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6383-6386. (b) Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6387-6390. (c) Miura, K.; Saito, H.; Nakagawa, T.; Hondo, T.; Tateiwa, J.-i.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5740-5741.

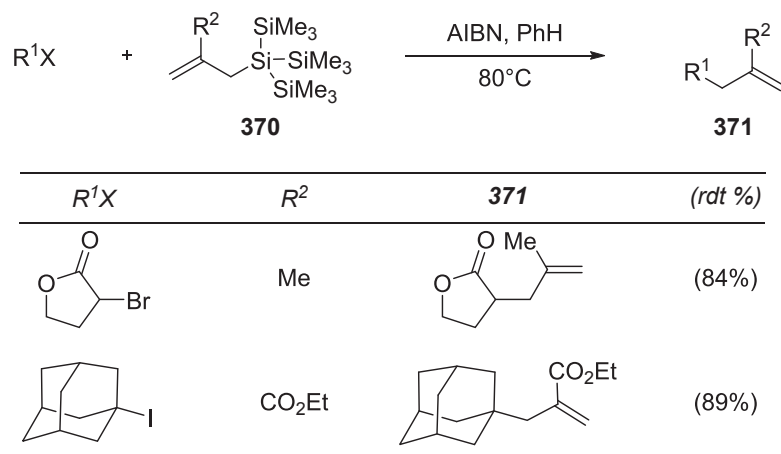


Schéma 173 : Utilisation de l'allyltris(triméthylsilyl)silane dans des processus d'allylation radicalaire

Ce processus a été utilisé par notre laboratoire pour introduire une fonction oxime, vinyle ou encore allyle sur un squelette carboné.²¹⁸ Le mécanisme de propagation est décrit ci-dessous (Schéma 174). Le radical carboné **372i** nucléophile réagit sur la sulfonyloxime **46** pour générer le produit ainsi que le radical sulfonyle **46i**. Ce dernier, électrophile, s'additionne aisément sur l'allyltris(triméthylsilyl)silane **373**, libérant le radical tris(triméthylsilyl)silyle **373i** qui propage la chaîne radicalaire.

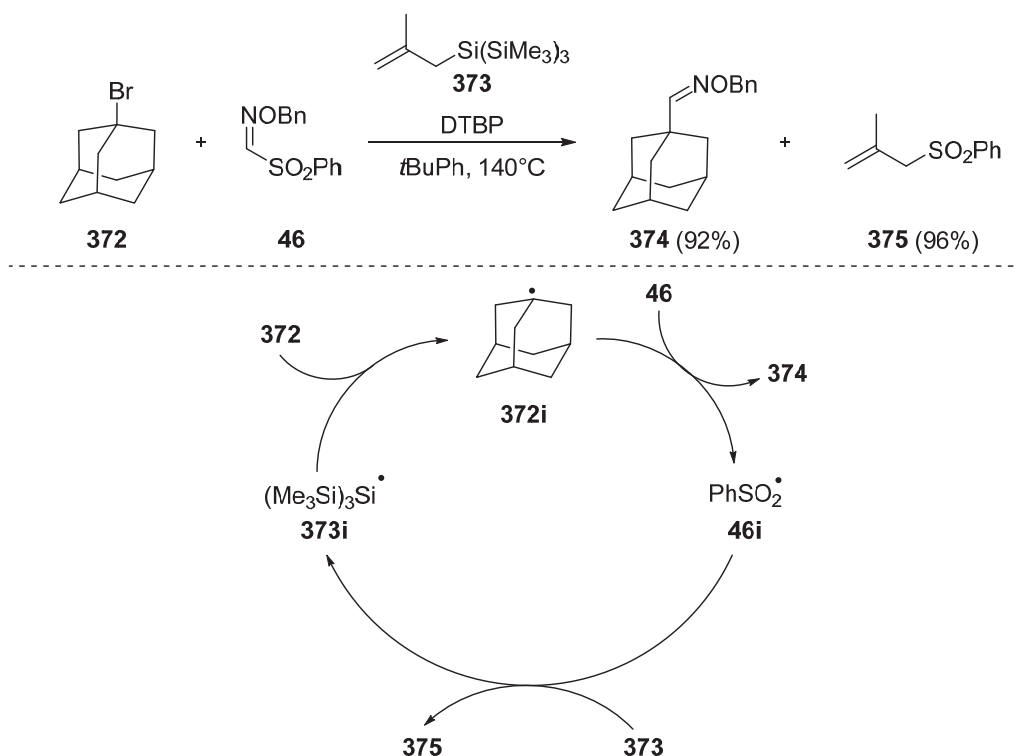


Schéma 174 : Utilisation de l'allyltris(triméthylsilyl)silane pour l'introduction d'oximes sur un squelette carboné

Notre groupe a également utilisé ce processus en présence de l'allyl tris(triméthylsilyl)silanethioéther **376** pour introduire, relativement efficacement, l'oxime **46** sur un squelette carboné (Schéma 175). Le mécanisme fait aussi appel à une β -fragmentation de **376**

²¹⁸ Rouquet, G.; Robert, F.; Méreau, R.; Castet, F.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13904-13911.

qui libère, cette fois, le radical tris(triméthylsilyl)silylthiyl **357i** (Schéma 168, 2.1.3. chapitre 4). Comme nous l'avons vu précédemment ce dernier se réarrange pour former un radical silyle qui peut par la suite propager la chaîne radicalaire. Etant donné que la liaison C-S β -fragmente plus aisément que la liaison C-Si, les conditions ont pu être adoucies.

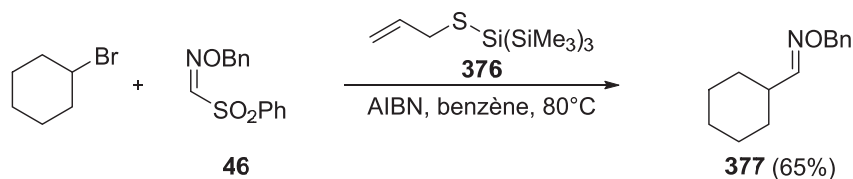


Schéma 175 : Utilisation de l'allyl-tris(triméthylsilyl)silanethiol pour l'introduction d'oximes sur un squelette carboné

Dans les années 90, Giese et Chagilialoglu ont découvert la possibilité de générer des radicaux silylés en utilisant un processus de substitution homolytique intramoléculaire (S_{HI}). En effet, le radical **378i** issu du bromure **378** cyclise selon un processus 5-*exo* sur le silicium central du groupement tris(triméthylsilyl)silyle ce qui libère le radical triméthylsilyle. Ce processus bien qu'efficace nécessite néanmoins l'addition lente du tris(triméthylsilyl)silane pour éviter la réduction directe du radical **378i**.

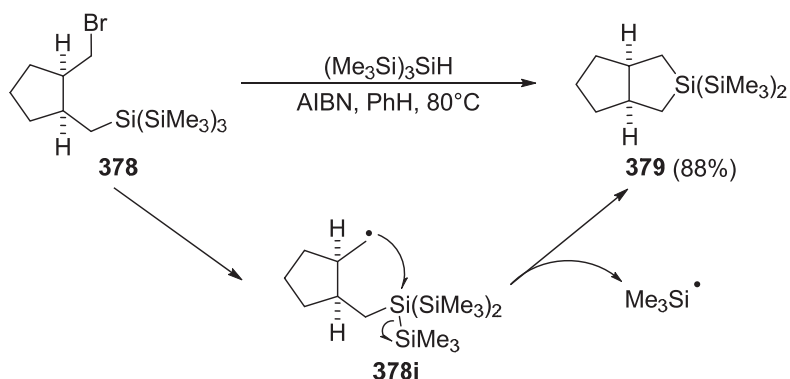


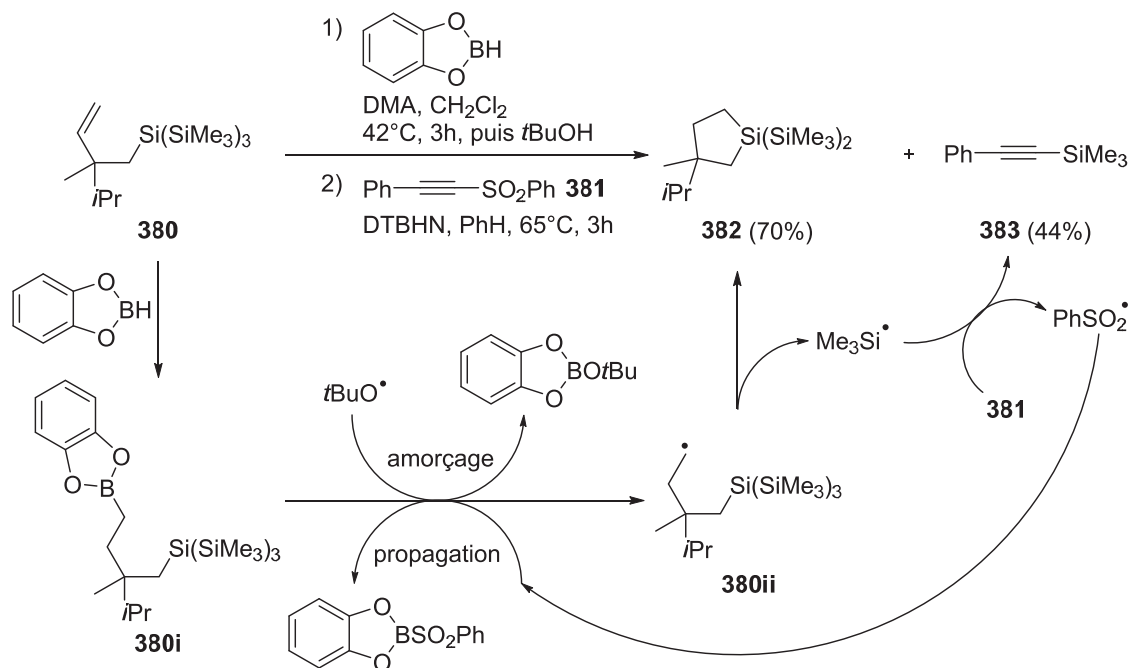
Schéma 176 : Processus de substitution homolytique intramoléculaire pour la formation de radicaux silylés

Peu de temps après, Utimoto et Oshima réalisent le même type de cyclisation mais en utilisant cette fois un radical sp^2 montrant ainsi la plus grande réactivité de ces radicaux vis-à-vis de la S_{HI} . Cette réactivité accrue permet de travailler en milieu plus concentré sans risque de réduction prématurée du radical carboné intermédiaire.²¹⁹

Ces processus ont inspiré notre groupe pour la mise au point d'un processus de substitution homolytique intramoléculaire faisant intervenir un borane comme source de radical évitant ainsi l'emploi d'hydrures de silane.²²⁰ Le principe est d'effectuer une hydroboration sur l'alcène **380** permettant d'obtenir le borane **380i**. La liaison C-B est ensuite rompue par addition d'un radical *tert*butoxyle sur l'atome de bore formant le radical **380ii**. Ce dernier, par une S_{HI} , libère le radical triméthylsilyle qui peut être piégé par la présence d'un alcynylsulfone **381**. Le radical phénylsulfone, issu de la formation de l'alcyne **383**, peut enfin propager la chaîne radicalaire.

²¹⁹ Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2348-2355.

²²⁰ Rouquet, G.; Robert, F.; Méreau, R.; Castet, F.; Renaud, P.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 940-950.


 Schéma 177 : Utilisation du processus S_{Hi} pour la silylation d'alcynylsulfones

Le faible rendement en alcynyle **383** par rapport au silacycle **382** est certainement dû à une réaction compétitive de piégeage des radicaux triméthylsilyles par les produits secondaires du catécholborane.

2.2.3. Synthèse de radicaux silyles à partir du clivage de liaisons silicium-hétéroatome

Pandey a établi une méthode utilisant une quantité sous-stœchiométrique du silylsélénure **385** en présence d'un agent de transfert monoélectronique photosensible **386** et de l'acide ascorbique.²²¹ Cela lui permet d'effectuer des cyclisations ainsi que des additions intermoléculaires radicalaires se terminant, dans les deux cas, par l'introduction d'un groupement sélényle. L'agent de transfert monoélectronique **386**, sous irradiation, oxyde le silylsélénure **385** afin de générer le radical *tert*-butyldiphénylsilyl qui abstrait par la suite l'halogène de **384**. Le radical ainsi formé cyclise et réagit ensuite sur le disélénure issu de l'oxydation de l'anion sélénide par l'oxygène dissout dans le solvant.

²²¹ (a) Pandey, G.; Sessa Poleswara Rao, K. S.; Palit, D. K.; Mittal, J. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3968-3978. (b) Pandey, G.; Gadre, S. R. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 201-210. (c) Pandey, G.; Rao, K. S. S. P.; Rao, K. V. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4309-4314.

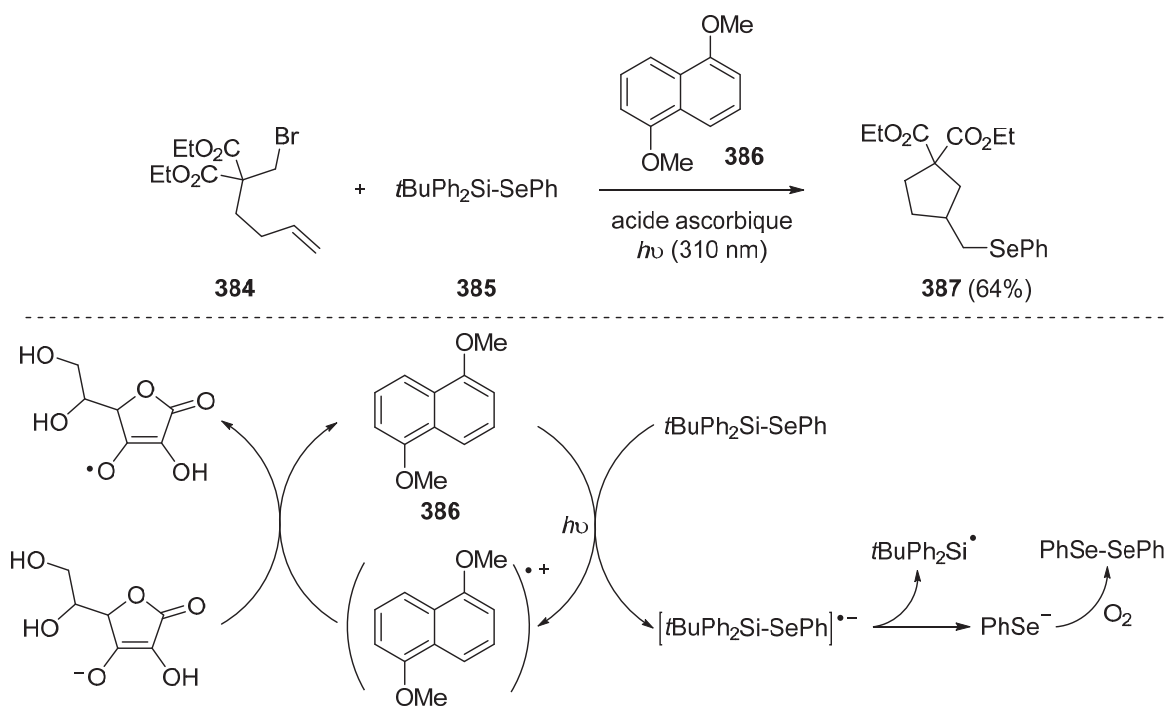


Schéma 178 : Processus photochimique utilisant le silylsélénure 385

Quelques années après, Ito a découvert que la liaison Si-B du [bis(diisopropylamino)boryl]organosilane **388** pouvait se rompre sous irradiation photochimique.²²² En effet, **388**, sous irradiation et en présence du radical 2,2,6,6-tetraméthylpiperidin-1-oxyl permet d'obtenir quantitativement les produits **389** et **390** issus respectivement du piégeage du radical silylé **388i** et du radical borylé **388ii**. Ce processus a été utilisé dans de simples additions de radicaux silylés sur des alcènes linéaires mais également pour réaliser la cyclisation de diènes comme montré dans l'exemple ci-dessous (Schéma 179).

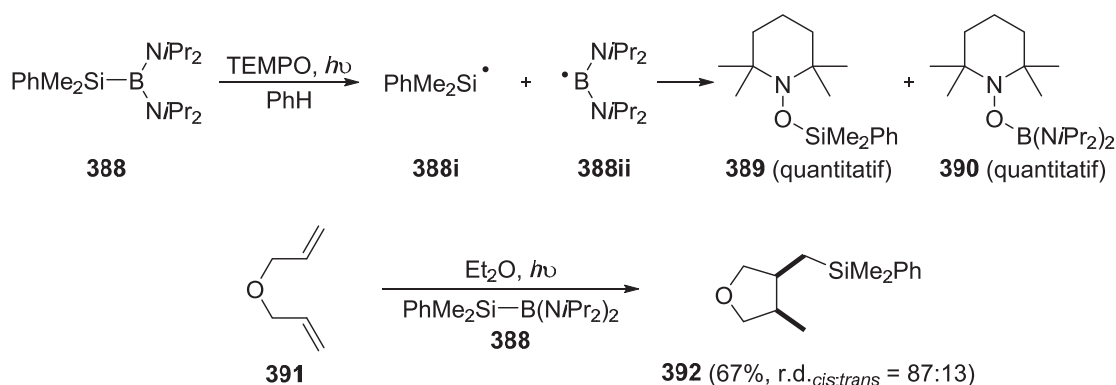


Schéma 179 : Clivage de la liaison Si-B en conditions photochimiques

Récemment, Studer a découvert que la substitution homolytique sur l'atome de phosphore du diphenyl(triméthylsilyl)phosphine par des radicaux alkyles et aryles était un processus relativement rapide et efficace. La seconde étape d'oxydation permet d'oxyder le phosphore pour obtenir le produit stable **394** (Schéma 180).

²²² Matsumoto, A.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5707-5711.

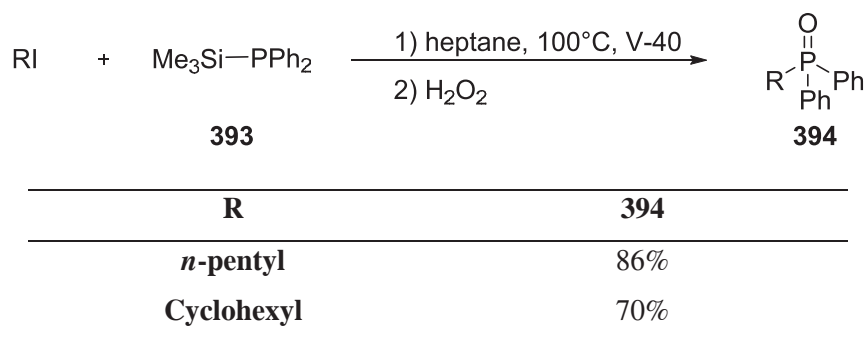


Schéma 180 : Phosphorylation de dérivés halogénés à l'aide de silaphosphanes

Cela lui a permis, par la suite, d'effectuer des carbophosphanylations d'oléfines diverses. Ce processus a été décrit en détail dans la partie 2.1.4 Chapitre 1.

2.3. Bilan

Dans un premier temps, nous avons vu que deux méthodes peuvent être employées pour substituer les hydrures d'étains par des dérivés silylés. La première est la modification des substituants sur le silicium de façon à affaiblir la liaison Si-H comme dans le cas du tris(triméthylsilyl)silane qui est à ce jour le plus utilisé. La seconde est l'utilisation de liaisons C-H et S-H comme fonction intermédiaire réductrice avant la libération de radicaux silylés pour la propagation de la chaîne radicalaire. Par conséquent, les processus aux hydrures d'étains peuvent être aisément remplacés par des méthodes utilisant des dérivés silylés. Cependant, cela apparaît beaucoup moins évident pour les processus passant par des chaînes radicalaires non réductrices. En effet, les disilyles ont été décrits pour se rompre uniquement dans des conditions drastiques de température ou de rayonnement photochimique. Quelques méthodes de substitution existent tout de même, faisant appel à des carbosilanes, des composés hétéro-silylés ou encore métallo-silylés. Néanmoins, chacune de ces méthodes est spécifique à un type de transformation. Une exploration a donc été réalisée afin de trouver un réactif permettant de pallier à ces problèmes et pouvant donc être utilisé dans notre processus de carbo-alcénylation d'oléfines (2.1.3.3. Chapitre 1; 2. Chapitre 2).

3. Les disilanes dans les processus radicalaires

3.1. Les disilanes en conditions photochimiques

Comme décrit précédemment, les disilanes peuvent être dissociés sous rayonnement ultra-violet (254 nm). Nous avons donc souhaité utiliser ces espèces pour effectuer notre processus de carbo-alcénylation radicalaire.

Dans un premier temps, pour de futures comparaisons, nous avons effectué en présence de diétain des carbo-alcénylations radicalaires d'oléfines fortement réactives (ène-carbamate et allylsilane) avec différents accepteurs. Ces accepteurs, comportant un chlore, brome ou une

sulfone, peuvent libérer lors du processus, respectivement des radicaux chlorés, bromés ou sulfonylés. Il a été estimé que la force des liaisons Si-Cl, Si-Br et Si-SO₂Ph pouvait constituer une force motrice importante lors de la rupture de la liaison Si-Si par réaction des radicaux chlorés, bromés et sulfonylés sur le disilane. En effet, une comparaison des énergies de dissociation (BDE) des liaisons Si-Br, Si-Cl, Si-S et Si-O par rapport à celle de la liaison Si-Si indique que, dans ces quatre cas, la liaison formée possède une force plus importante que la liaison initiale Si-Si (figure 22).

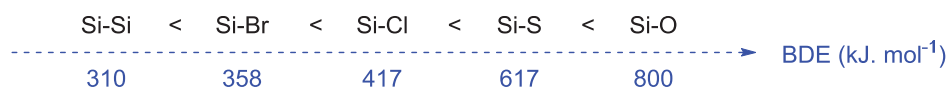


Figure 22 : Comparaison des BDE de différentes liaisons Si-X par rapport à celle de la liaison Si-Si

L'ène-carbamate **301** a donc été mis en réaction avec le β-bromostyrène **395** ainsi qu'avec le xanthate **251a** ce qui a permis d'obtenir le carbamate **396** avec un rendement modeste (Schéma 179).

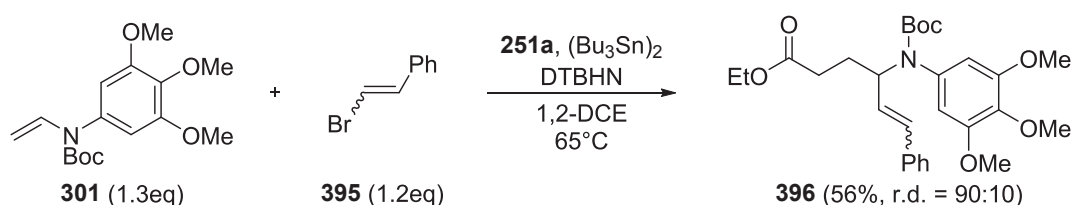
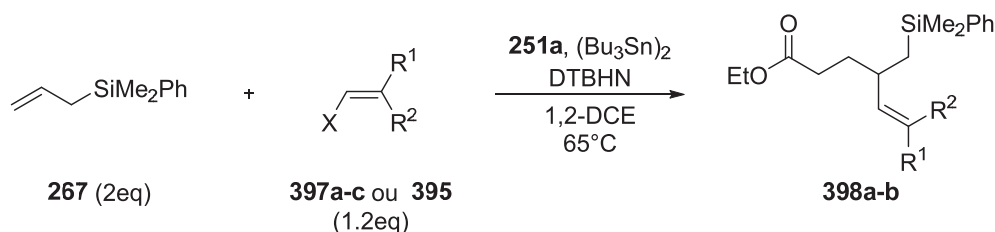


Schéma 181 : Carbo-alcénylation radicalaire avec le diétain en utilisant l'ène-carbamate **301** et le β-bromostyrène **395**

Ensuite, dans les mêmes conditions que précédemment, l'allylsilane **267** en présence des accepteurs **397a-c** ou **395** a permis d'obtenir les produits **398a-b** avec de bons rendements (Schéma 182).²²³



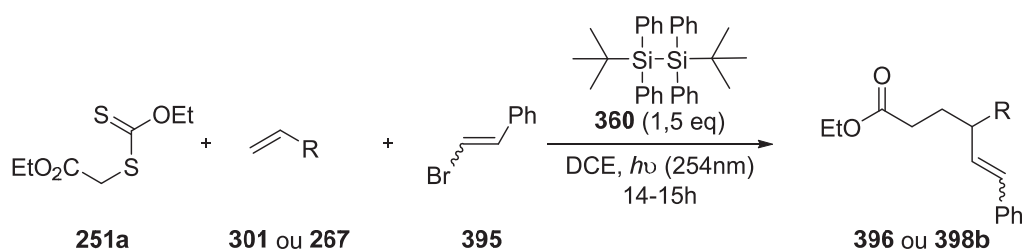
Entrée	Accepteur	X	R ¹	R ²	Produit (rendement %)
1	397a	SO ₂ Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	398a (68%)
2	397b	Cl	CO ₂ Et	CO ₂ Et	398a (72%)
3	397c	Br	CO ₂ Et	CO ₂ Et	398a (79%)
4	395	Br	Ph	H	398b (51%)

Schéma 182 : Carbo-alcénylation avec du diétain et différents accepteurs

Il apparaît donc que les radicaux chlorés et bromés, issus du processus de β-fragmentation, sont tout à fait aptes à rompre le diétain, de la même manière que les radicaux sulfonylés, pour propager la chaîne radicalaire.

²²³ Thèse de Benjamin Ovadia 2014.

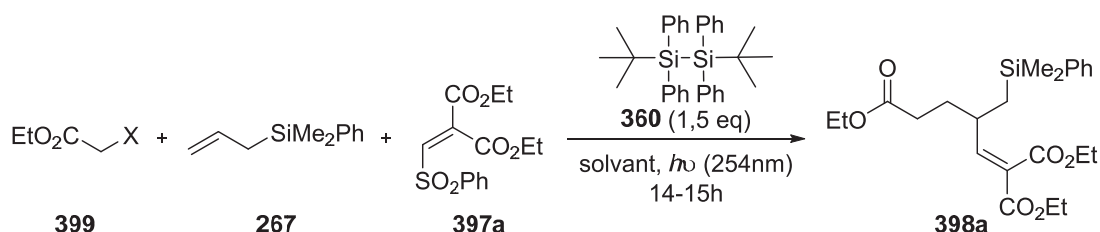
Dans un second temps, nous avons débuté notre étude du processus de carbo-alcénylation radicalaire en conditions photochimiques. Parmi les disilanes présentés dans la littérature, le di-*tert*-butyl-tétraphényldisilane **360** nous a paru être le meilleur candidat étant donné sa faible énergie de liaison Si-Si (35 kcal.mol⁻¹). Sa synthèse relativement aisée est réalisée selon le protocole de Gilman modifiée.²²⁴ Le premier test a été effectué en présence de l'ène-carbamate **301** avec le xanthate **251a** et le β-bromostyrène **395** (entrée 1, Schéma 183). Le produit désiré n'a pas été obtenu et l'ène-carbamate **301** semble s'être complètement dégradé. Un essai dans les mêmes conditions avec l'allylsilane **267** ne donne que des traces du produit désiré.



Entrée	Oléfine	Produit (rendement %)
1	301	396 (0%)
2	267	398b (traces)

Schéma 183 : Carbo-alcénylation de l'ène-carbamate 301 et l'allylsilane 267 en conditions photochimiques

Par la suite, des essais ont été réalisés en conservant l'allylsilane **267** et en utilisant l'accepteur sulfonylé **397a**. Il est à noter que le rendement dit « RMN » dans toute la suite du manuscrit a été déterminé en présence d'un étalon interne (tétrachloro- ou tétrabromoéthane suivant les cas).



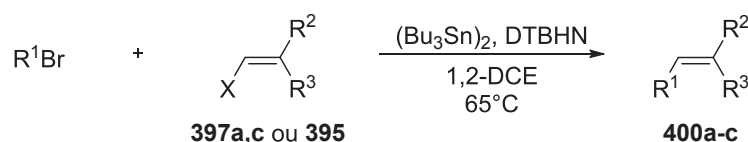
Entrée	X	Solvant	Rendement RMN %	Rendement isolé (%)
1	Xanthate	DCE	30%	28%
2 (Sans disilane)	Xanthate	DCE	38%	42%
3	Br	DCE	4%	/
4	Xanthate	benzène	36%	/
5	Xanthate	cyclohexane	8%	/
6	Xanthate	ACN	10%	/
7	Cl	ACN	0%	/

Schéma 184 : Carbo-alcénylation de l'allyl silane en conditions photochimiques

²²⁴ Sluggett, G. W.; Leigh, W. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 3731-3736.

Cette fois, le produit désiré **398a** est obtenu à hauteur de 30% (entrée 1) (Schéma 184). Néanmoins, un rendement similaire est obtenu dans les mêmes conditions en l'absence du disilane **360**. Le xanthate se rompt donc relativement efficacement sous rayonnement ultra-violet et les radicaux silyles, normalement générés, ne semblent avoir aucune influence. Ceci est confirmé par le très faible rendement obtenu lorsque l'on utilise de l'éthylbromoacétate afin de former le premier radical électrophile. En effet, les quelques traces de produit visibles sont certainement dues à une rupture de l'éthylbromoacétate sous rayonnement, les dérivés bromés étant moins sensibles au rayonnement ultra-violet que les xanthates. Nous avons alors pensé que les radicaux silylés pouvaient effectuer de l'abstraction de chlore sur le solvant (1,2-dichloroéthane) étant ainsi piégés avant leur réaction avec l'espèce **399**. Des essais dans le benzène, le cyclohexane et l'acétonitrile ont donc été effectués (entrées 4, 5, 6 et 7, Schéma 184). Dans le benzène, nous observons des résultats similaires à ceux obtenus dans le DCE. Dans le cyclohexane et l'acétonitrile, les rendements chutent fortement. Le doute sur la formation des radicaux silylés dans nos conditions de réaction a donc été émis. Un essai de rupture du disilane **360** a donc été effectué dans du chloroforme (comme dans la littérature, Schéma 169). La formation du *tert*butylchlorodiphénylsilane est observée quantitativement.

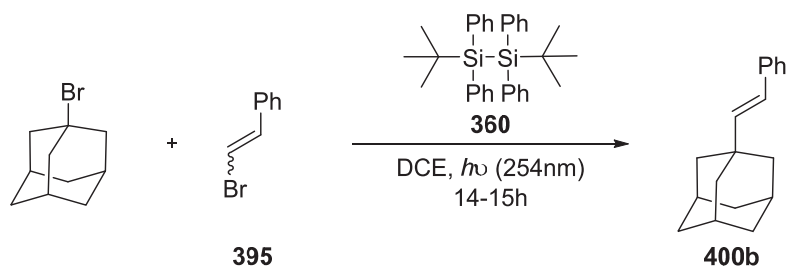
Nous avons ensuite décidé de simplifier le système radicalaire étudié. Par conséquent, nous avons cherché un système à deux composants relativement efficace en présence de diétain toujours dans le but d'effectuer une comparaison avec nos futurs tests (Schéma 185). Il apparaît que les accepteurs comportant un brome tels que **397c** et **395** confèrent au processus une plus grande efficacité comparativement à l'accepteur **397a** comportant un groupement sulfone (entrées 1,2 et 3 Schéma 185). Cependant, le remplacement du 1-bromoadamantane par le bromocyclohexane entraîne une chute important du rendement (entrées 2 et 4 Schéma 185). Une plus faible nucléophilie du radical cyclohexyle par rapport au radical adamantyle est sûrement la cause de cette baisse de rendement.



Entrée	R ¹ Br	Accepteur	X	R ²	R ³	Produit (rendement %)
1	1-bromoadamantane	397a	SO ₂ Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	400a (19%)
2	1-bromoadamantane	397c	Br	CO ₂ Et	CO ₂ Et	400a (59%)
3	1-bromoadamantane	395	Br	Ph	H	400b (58%)
4	bromocyclohexane	397c	Br	CO ₂ Et	CO ₂ Et	400c (34%)

Schéma 185 : Recherche d'un processus radicalaire à deux composants en présence de diétain

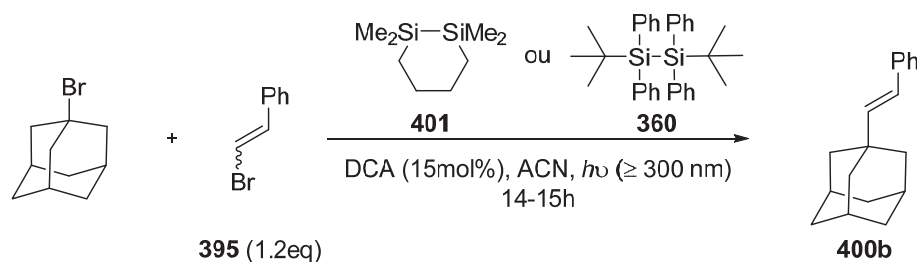
Le système utilisant le 1-bromoadamantane ainsi que le β-bromostyrène **395** a été choisi pour effectuer de nouveaux essais en conditions photochimiques (Schéma 186). En l'absence du disilane **360** aucune trace du produit désiré n'est observée. Seulement 9% de **400b** est obtenu lorsque le disilane est utilisé.



<i>Entrée</i>	<i>Disilane</i>	<i>Rendement RMN %</i>
1	Aucun	0%
2	360	9%

Schéma 186 : Processus radicalaire à deux composants en conditions photochimiques

D'autres essais utilisant le même système mais cette fois en insérant le 9,10-dicyanoanthracène (DCA) comme agent de transfert monoélectronique photosensible ont été effectués (Schéma 187). Il est décrit qu'une longueur d'onde ≥ 300 nm est nécessaire pour exciter le DCA. Nous avons également testé dans ces conditions le disilane **401**²²⁵ dont la tension de cycle pourrait affaiblir l'énergie de la liaison Si-Si. Des essais ont donc été effectués avec les deux disilanes **360** et **401** ne donnant malheureusement aucun résultat.



<i>Entrée</i>	<i>Disilane</i>	<i>Rendement %</i>
1	360	0%
2	401	0%

Schéma 187 : Rupture des disilanes par l'utilisation d'un agent de transfert monoélectronique photosensible

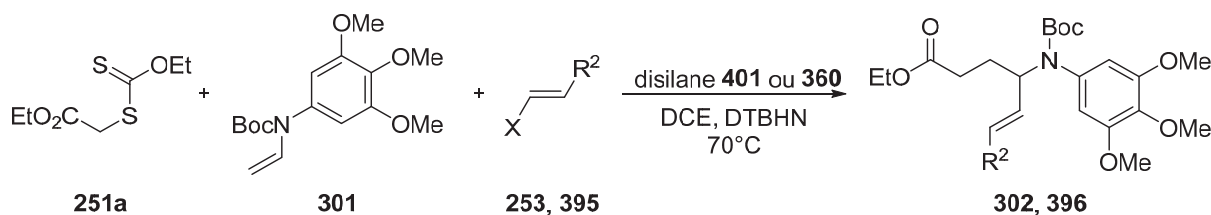
Après ces échecs en conditions photochimiques nous nous sommes tournés vers l'utilisation de ces disilanes en conditions thermiques en présence d'amorceurs.

3.2. Les disilanes en conditions thermiques

Aucun exemple de rupture des disilanes **401** et **360** dans des conditions modérées en présence d'amorceurs n'a été décrit dans la littérature à ce jour. Néanmoins, étant donné la faiblesse de leur liaison Si-Si nous avons pensé que quelques essais devraient cependant être réalisés. Des essais de carbo-alcénylation de l'ène-carbamate **301** en présence des accepteurs **253** et **395** ont

²²⁵ Kumada, M.; Tamao, K.; Takubo, T.; Ishikawa, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 43-55.

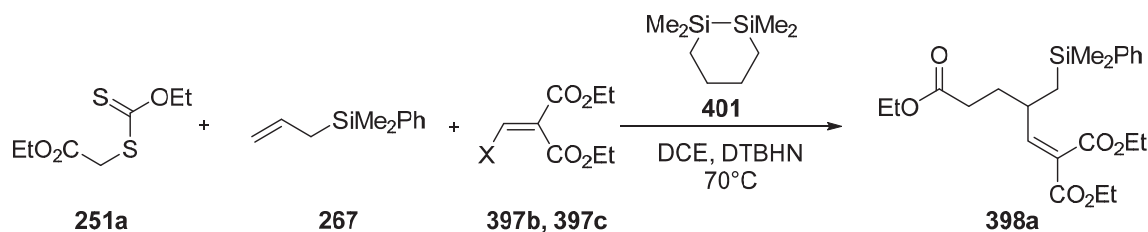
donc été réalisés sans résultats (Schéma 188). **301** semble se dégrader dans les conditions de la réaction.



Entrée	Accepteur	X	R ²	Disilane	Produit (rendement %)
1	253	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	401	302 (0%)
2	395	Br	Ph	401	396 (0%)
3	395	Br	Ph	360	396 (0%)

Schéma 188 : Processus de carbo-alcénylation utilisant les disilanes en conditions thermiques avec amorceur

Des essais de carbo-alcénylation de l'allylsilane **267** ont donc été effectués en présence du disilane cyclique **401**. L'utilisation de l'accepteur chloré **397b** permet d'obtenir 5% du produit désiré **398a** (entrée 2, Schéma 189). Néanmoins, Il apparaît qu'en absence du disilane un rendement supérieur de 13% est obtenu (entrée 1). Dans les deux cas, l'accepteur **397b** semble s'être dégradé. Il est connu que les xanthates peuvent se rompre thermiquement ce qui pourrait conduire à la formation de petites quantités du produit désiré. Cependant, la dégradation de l'accepteur laisse à penser que les radicaux *tert*-butoxyles issu du DTBHN viennent s'additionner sur celui-ci, libérant ainsi un radical chloré qui peut ensuite réagir avec le xanthate. La baisse de rendement en présence du disilane serait alors due à la consommation des radicaux *tert*-butoxyles par ce dernier.



Entrée	Accepteur	X	rendement RMN %
1 (sans disilane)	397b	Cl	(13%)
2	397b	Cl	(5%)
3	397c	Br	trace

Schéma 189 : Processus de carbo-alcénylation utilisant le disilane 401 en conditions thermiques avec amorceur

Par la suite, nous nous sommes intéressés au disilane **402** (Schéma 190) comportant un « espaceur » carboné entre les deux atomes de silicium.²²⁶ Nous avons pensé que cette espèce pouvait posséder une réactivité proche du cyclohexadiène silylé mis au point par Studer et Amrein avec ici l'avantage de ne pas effectuer de réduction lors des processus radicalaires. En effet dans l'hypothèse que le radical amorceur s'additionne sur l'un des siliciums, la

²²⁶ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Naritomi, T.; Tanaka, J. *Bull. Chem Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1497-1504.

réaromatisation du système permettrait de libérer le radical triméthylsilyle qui pourrait alors réaliser les transformations.

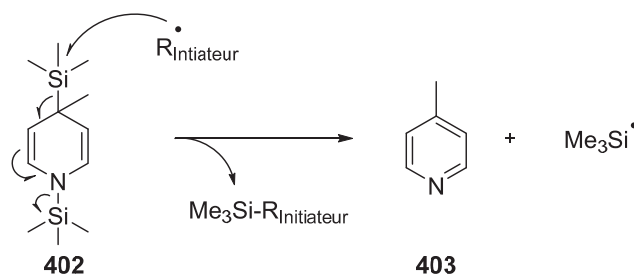


Schéma 190 : Mécanisme envisagé pour la libération de radicaux silylé lors de l'utilisation de l'espèce 402

Un essai de carbo-alcénylation de l'allyl silane **267** a donc été effectué ne donnant malheureusement aucun résultat (Schéma 191).

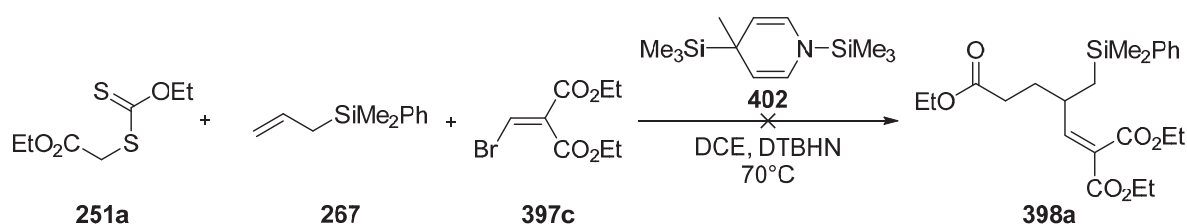


Schéma 191 : Essai d'un processus radicalaire avec l'espèce 402

4. Les thiosilanes en chimie radicalaire

La littérature rapporte que le radical tris(triméthylsilyl)silylthiyle effectue un réarrangement rapide pouvant générer le radical tris(triméthylsilyl)silyle (partie 2.1.3. Chapitre 4). Ce dernier étant très efficace dans la propagation des chaînes radicalaires, nous nous sommes intéressés aux dérivés de thiosilanes **404**, **405** et **406** (Schéma 192).²²⁷

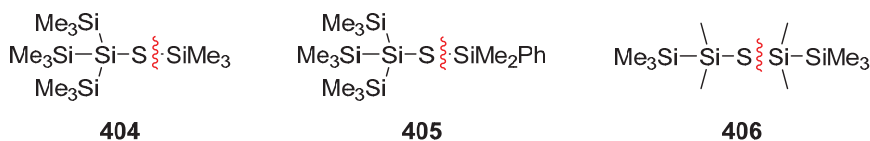


Schéma 192 : Thiosilanes utilisées et ruptures envisagées

En effet, si les liaisons S-TMS, S-DMPS ou S-SiMe₂TMS se rompent en présence du radical propagateur **A** (ou amorceur pour démarrer le processus) donnant le radical thiyle **B**, un transfert d'un groupement triméthylsilyle est susceptible de s'effectuer fournissant ainsi le radical silylé **C** (Schéma 193). Ce dernier est capable de former, à partir d'un halogénure d'alkyle **D**, le radical carboné **E** qui peut, par la suite, s'additionner sur un accepteur **F** générant le produit désiré **G** ainsi que le radical **A** pouvant perpétuer la chaîne radicalaire.

²²⁷ (a) Lange, H.; Herzog, U.; Borrmann, H.; Walfort, B. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4897-4908. (b) Lange, H.; Herzog, U. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 36-42. (c) So, J.-H.; Boudjouk, P. *Synthesis* **1989**, *1989*, 306-307.

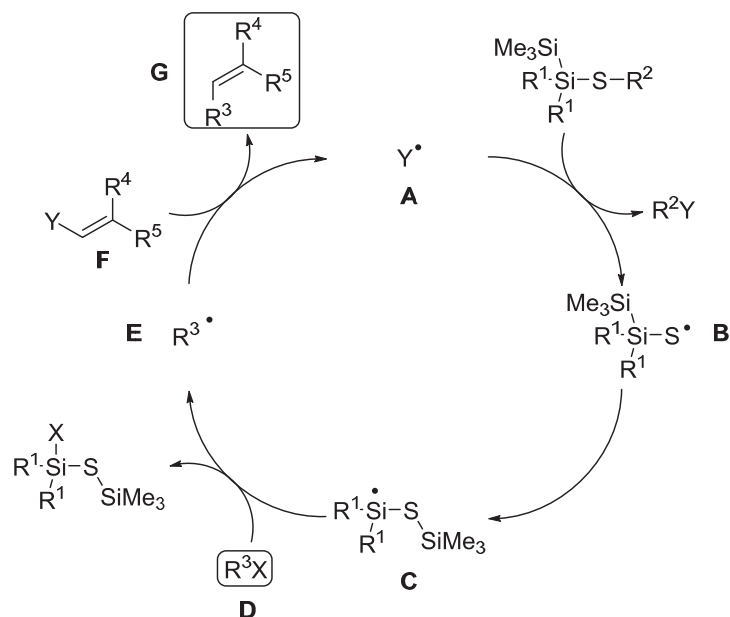
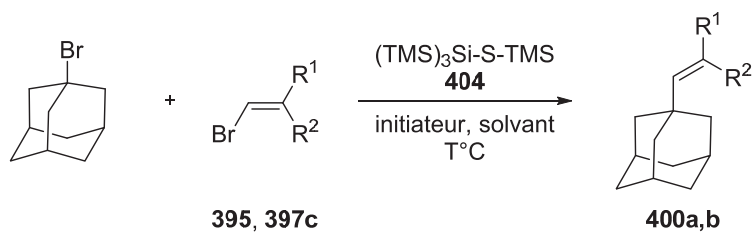


Schéma 193 : Processus envisager lors de l'utilisation des thiosilanes 404 à 406 dans des transformations radicalaires à deux composants

Les essais ont débuté avec l'espèce **404** dans un processus simple d'addition du radical adamantyle sur les accepteurs bromé **395** et **397c**. Le solvant, la température ainsi que l'amorceur de la réaction ont été modulés. Dans un premiers temps, on peut remarquer que sans la présence du thiosilane **404** (entrée 1 et 4, Schéma 194) aucune réaction n'est observée. Lorsque cette espèce est mise à contribution, une grande quantité d'amorceur est nécessaire pour obtenir 26% du produit désiré **400b** (entrée 2 et 3). Il apparaît donc que les chaînes radicalaires sont très courtes. Un essai dans le benzène avec l'AIBN comme amorceur donne un résultat similaire (entrée 5). Nous remarquons également que dans tous les tests utilisant le thiosilane **404**, de l'adamantane est récupéré en grande quantité (10 à 30%). Deux hypothèses sont alors possibles : le bromoadamantane n'est peut-être pas stable dans les conditions de la réaction ou bien le radical adamantyle est effectivement créé mais celui-ci est réduit avant de pouvoir réagir avec l'accepteur. Ce dernier cas est probable étant donné la très faible stabilité de **404**. Sa dégradation peut générer des thiols qui peuvent réaliser des réductions prématurées lors du processus.



Entrée	Accepteur	R ¹	R ²	T °C	solvant	Amorceur	404	Produit (rendement RMN %)
1	395	Ph	H	65°C	DCE	DTBHN (0,3eq)	Sans	400b (0%)
2	395	Ph	H	65°C	DCE	DTBHN (0,3eq)	1,5eq	400b (9%)
3	395	Ph	H	65°C	DCE	DTBHN (0,6eq)	1.5eq	400b (26%)
4	397c	CO ₂ Et	CO ₂ Et	80°C	PhH	AIBN (0,6eq)	Sans	400a (3%)
5	397c	CO ₂ Et	CO ₂ Et	80°C	PhH	AIBN (0,6eq)	1.5eq	400a (20%)

Schéma 194 : Thiosilane 404 en processus radicalaire

Le thiosilane **405** a ensuite été testé dans les mêmes conditions que l'entrée 5 fournissant un rendement similaire en produit **400a** (Schéma 195). La modification du substituant sur le groupement tris(triméthylsilyl)silylthiyl ne semble donc pas avoir beaucoup d'influence.

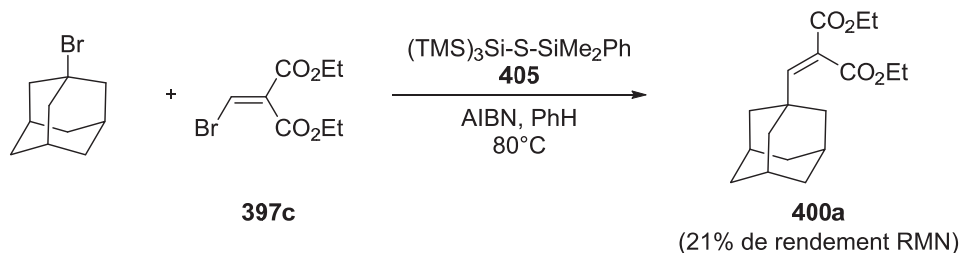


Schéma 195 : Thiosilane 405 en processus radicalaire

Nous nous sommes alors interrogés si le phénomène de rupture ne s'effectuait pas plutôt sur la liaison 2 au lieu de la liaison 1 (Schéma 196). Pour cela, l'espèce **407** comportant un groupement thiophényle a été envisagée. Elle possède de plus l'avantage d'être beaucoup plus stable que ses homologues **404** et **405**.

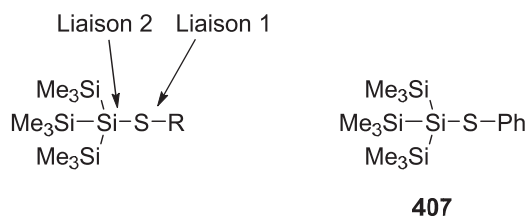
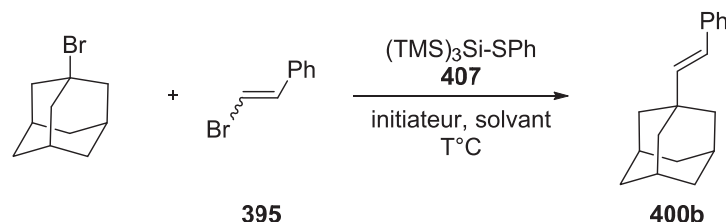


Schéma 196 : Thiosilanes envisagés afin de déterminer la localisation de la rupture homolytique

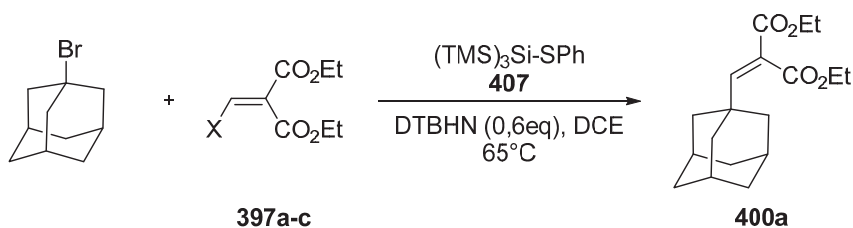
Des essais utilisant le même processus que précédemment en présence du β -bromostyrène **395** ont été réalisés (Schéma 197). Différents amorceurs, solvant et température ont été utilisés. Nous remarquons que dans le 1,2-dichloroéthane avec le DTBHN comme amorceur le rendement obtenu en produit **400b** est similaire à ceux des essais faisant intervenir les thiosilanes **404** et **405** (entrée 1, Schéma 197). Étonnamment, l'utilisation de l'AIBN comme amorceur ne permet pas d'obtenir le produit désiré. Une élévation de la température avec le di-*tert*-butyl peroxyde (DTBP) ne fournit que 12% du produit **400b**.



Entrée	T °C	solvant	amorceur	Rendement RMN %
1	65°C	DCE	DTBHN (0,6eq)	21%
2	80°C	PhH	AIBN (0,6eq)	0%
3	140°C	<i>t</i> BuPh	DTBP (0,6eq)	12%

Schéma 197 : Thiosilane 407 en processus radicalaire avec le β -bromostyrène

Les tests précédents semblent indiquer que, quelque soit le thiosilane utilisé, la chaîne radicalaire est très courte. Il est possible que le radical bromé libéré lors de la β -fragmentation ne soit pas apte à rompre le thiosilane pour entretenir la chaîne. Nous avons donc testé les accepteurs **397a-c** pouvant libérer, après β -fragmentation, un radical sulfonylé, chloré ou bromé (Schéma 198). Étant donné la faible influence sur les rendements obtenus, on peut penser que la variation provient uniquement de la réactivité de l'accepteur et que dans tous les cas le radical libéré lors de la β -fragmentation n'est pas apte à rompre le thiosilane.



Entrée	Accepteur	X	Rendement RMN %
1	297a	SO ₂ Ph	5%
2	297b	Cl	17%
3	297c	Br	14%

Schéma 198 : Comparaison du comportement thiosilane 407 en processus radicalaire avec différents accepteurs

Nos investigations ont tout de même été poursuivies afin d'identifier la liaison qui se rompt lors du processus. Le calcul des BDE des différentes liaisons a été effectué par le Dr. Frédéric Robert (Schéma 199). Les valeurs indiquent que les liaisons possédant la plus faible énergie ne sont pas les liaisons 1 et 2 considérées précédemment (Schéma 196), mais plutôt les liaisons Si-TMS situées sur la partie tris(triméthylsilyl)silyl.

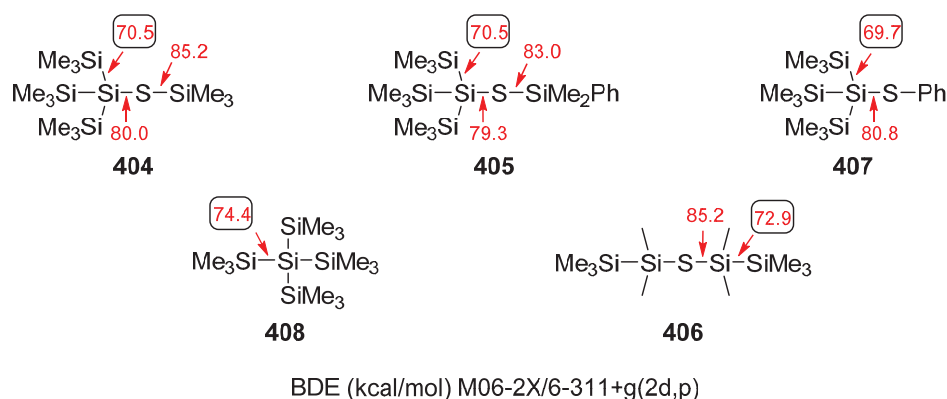
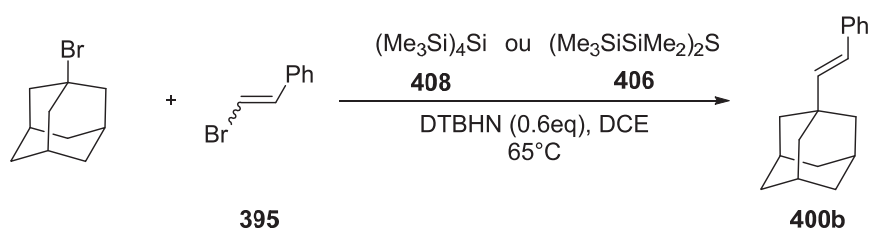


Schéma 199 : Energies des liaisons des thiosilanes utilisés

Pour appuyer ces données, deux tests ont été effectués en utilisant le même processus que précédemment. Le premier essai utilisant le tétrakis(triméthylsilyl)silane permet d'obtenir 15% de produit désiré **400b**, alors que l'utilisation du thiosilane **406** ne donne aucun résultat (Schéma 200). Le groupement tris(triméthylsilyl)silyl semble donc indispensable pour effectuer la transformation.



Entrée	Thiosilane	Rendement RMN %
1	408	15%
2	406	0%

Schéma 200 : Le tétrakis(triméthylsilyl)silane ainsi que le thiosilane 406 en processus radicalaire

5. Les allylthiosilanes en chimie radicalaire

Au vu des échecs rencontrés avec les différents systèmes précédents et dans la continuité des recherches effectuées au laboratoire, nous nous sommes intéressés à des substrats de type allylthiosilane. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment l'allyl tris(triméthylsilyl)silanethiol **376** a été utilisé afin de propager très efficacement la chaîne radicalaire permettant d'effectuer des oximations de squelettes carbonés (Schéma 175, partie 2.2.2., Chapitre 4). Néanmoins ce processus n'a pas pu être appliqué à nos réactions de carbo-alcénylation et carbo-oximation d'oléfine du fait de la forte réactivité de ce dérivé allylique vis-à-vis des radicaux électrophiles. En s'inspirant de nos essais de substitution homolytique intramoléculaire faisant intervenir un borane (2.2.2. chapitre 4) et des exemples présents dans la

littérature montrant les boranes comme des sources potentielles de radicaux alkyles,²²⁸ nous avons décidé d'effectuer, de façon séquentielle, une hydroboration de l'allylthioéther **410** suivie d'une réaction radicalaire à partir du borane **411** ainsi généré (Schéma 201). Il est envisagé que le radical Y[•] issu de l'accepteur ou de l'amorceur effectue une substitution homolytique sur l'alkylborane **411** générant le radical **411i**. Ce dernier peut déclencher la β -fragmentation du groupement tris(triméthylsilyl)silylthiyle, formant ainsi le radical thiyle **357i** qui se réarrange en radical silylé **357ii** pouvant ensuite effectuer les transformations radicalaires désirées par formation de radicaux alkyles à partir d'halogénures d'alkyles. Ces radicaux alkyles s'additionnent ensuite sur l'accepteur permettant de libérer, de nouveau, le radical Y[•] perpétuant ainsi la chaîne radicalaire.

L'allylthioéther **410** possédant deux substituants en position γ a donc été sélectionné dans le but d'obtenir la régiosélectivité désirée lors de l'hydroboration (Schéma 201). En effet, pour effectuer le processus précédemment décrit, il est indispensable que le borane se place sur le carbone en position β afin de générer le radical **411i** permettant la β -fragmentation du groupement tris(triméthylsilyl)silylthiyl. Il est également important que l'oléfine libérée lors de cette β -fragmentation possède une température d'ébullition relativement basse afin d'être expulsée du milieu réactionnel évitant ainsi d'interférer lors du processus. Dans le cas de l'utilisation de l'allylthioéther **410**, du 3-méthylbut-1-ène ($T_{eb} = 21-22^\circ\text{C}$ à pression atmosphérique) devrait être libéré et expulsé vu les températures utilisées durant le processus radicalaire.

²²⁸ (a) Lüthy, M.; Schenk, K.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10171-10177. (b) Schaffner, A.-P.; Darmency, V.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847-5849. (c) Schaffner, A.-P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2291-2298. (d) Schaffner, A.-P.; Becattini, B.; Ollivier, C.; Weber, V.; Renaud, P. *Synthesis* **2003**, *2003*, 2740-2742.

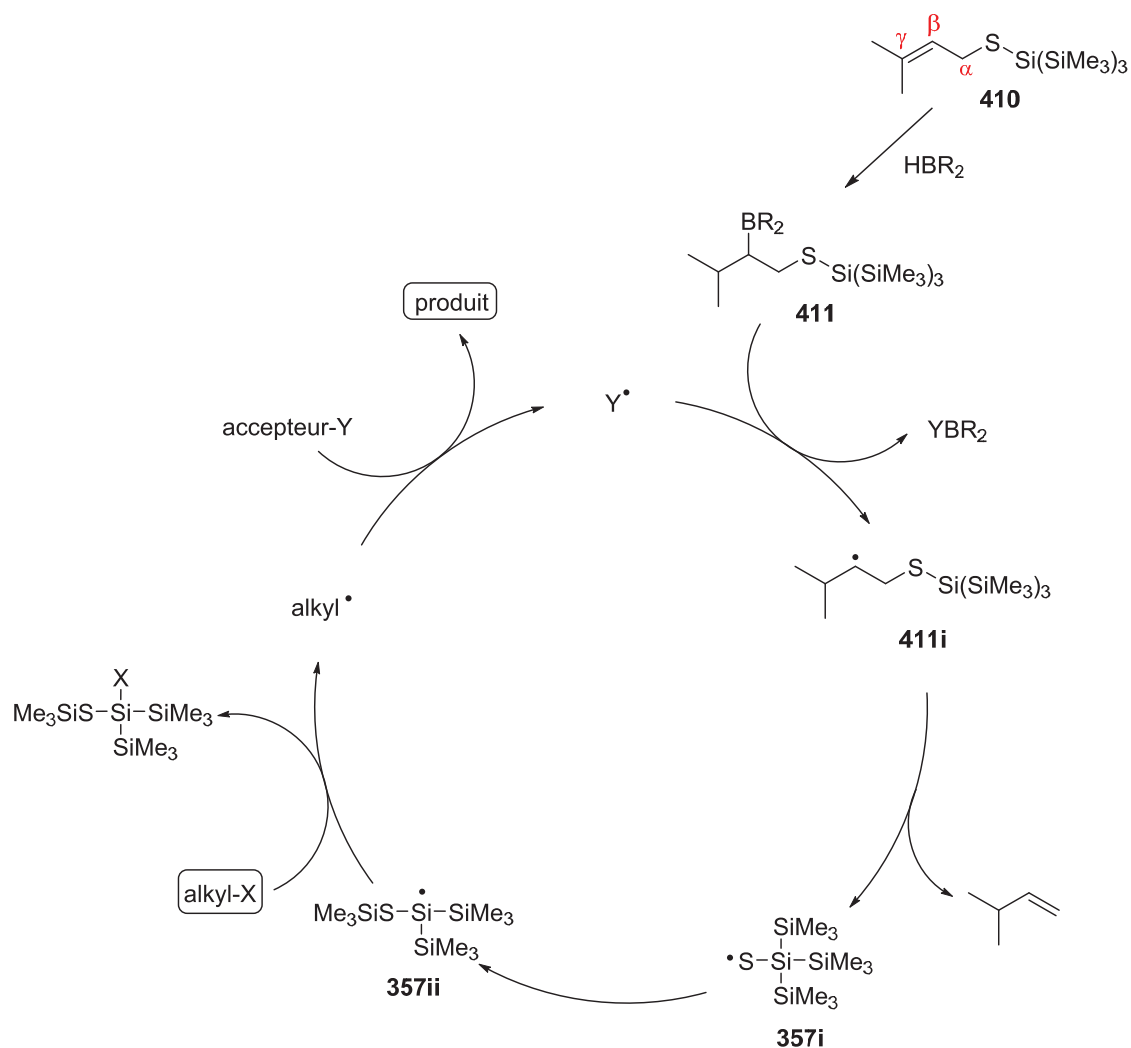


Schéma 201 : Processus envisagé lors de l'utilisation de l'allylborane 411 en conditions radicalaire

L'allylthioéther **410** est obtenu rapidement *via* le thiol **409** généré par la méthode de Saville consistant en la dégradation d'un sel de thiourée précédemment formé.²²⁹ Ce thiol a été ensuite déprotoné pour régir avec le chlorure de tris(triméthylsilyl)silane.

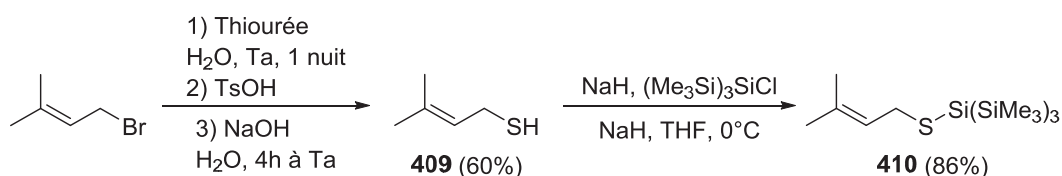
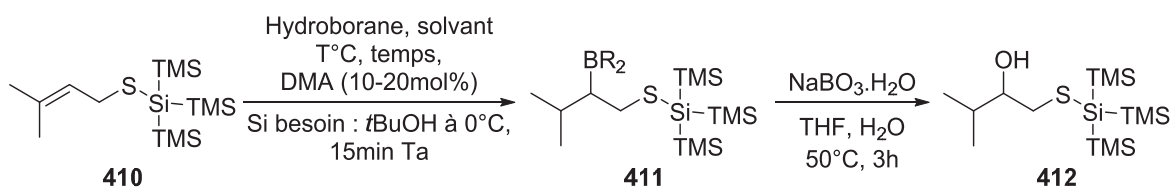


Schéma 202 : Synthèse de l'allylthiosilane 410

Les essais d'hydroboration ont dans un premier temps été suivi d'une oxydation au perborate de sodium afin de quantifier l'allylborane formé. Dans tous les cas, une quantité catalytique de *N,N*-diméthylacétamide est utilisée afin de favoriser l'hydroboration (Méthode de Fu).²³⁰ Nous remarquons également que lors de l'utilisation du catécholborane, l'ajout de *tert*-butanol est nécessaire afin de neutraliser l'excès de ce dernier.

²²⁹ Moore, C. G.; Trego, B. R. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 205-218.

²³⁰ Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3224-3225.



Entrée	Hydroborane	Solvant	T°C/Temp	tBuOH	401 Rendement	Remarques
1	catécholborane (2.5eq)	CH ₂ Cl ₂	45°C/3h	1.5eq	40%	410 non totalement consommé
2	catécholborane (2.5eq)	DCE	65°C/8h	1.5eq	30%	410 consommé
3	BH ₃ /THF (0.6eq)	THF	ta/1 nuit 66°C/8h	Aucun	Traces	410 non totalement consommé
4	BH ₃ .SMe ₂ (1.2eq)	CH ₂ Cl ₂	Ta/2h	Aucun	66%	410 consommé

Schéma 203 : Essais d'hydroboration-oxydation de l'allylthiosilane **410** dans différentes conditions

L'entrée 1 indique qu'en présence du catécholborane, après 3h à 45°C, l'hydroboration n'est pas totale, **410** étant encore présent (Schéma 203). Une élévation de la température ainsi qu'un allongement du temps de réaction permet de consommer entièrement **410**. Le rendement en alcool **412** reste néanmoins du même ordre de grandeur (entrée 2). Il est possible que dans ces conditions l'allylsilane, ou l'alkylborane qui en est issu, ne soient pas stables. En s'inspirant des travaux d'Arase, une hydroboration à partir du catécholborane a également été tentée en présence de borohydrure de lithium à température ambiante ne donnant malheureusement aucun résultat.²³¹ Ce manque de réactivité en conditions douces provient certainement de contraintes stériques entre le catécholborane et le groupement silylé de **410**. L'utilisation du borane (BH₃) a donc été tentée et a montré qu'une quantité stœchiométrique est nécessaire (entrée 3 et 4). En effet, le groupement silylé très volumineux de **410** ainsi que la trisubstitution de la double liaison doivent empêcher la triple hydroboration de **410** par le borane. L'utilisation en quantité stœchiométrique du complexe borane/diméthylsulfure permet d'obtenir 66% de l'alcool désiré **412**.

Des processus radicalaires ont ensuite été tentés en utilisant le catécholborane ainsi que le DTBHN comme amorceur. En effet, les alkylboranes sont connus pour réagir très efficacement avec les radicaux alkoxydes. Un essai d'oximation du squelette adamantyle a été tenté sans succès (1, Schéma 204). Seule la présence de l'adamantane a été observée avec une conversion RMN de 15% par rapport au bromoadamantane. Aucun radical silylé n'a été piégé en présence de la vinyldisulfone **253** (2, Schéma 204).

²³¹ Arase, A.; Nunokawa, Y.; Masuda, Y.; Hoshi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 205-206.

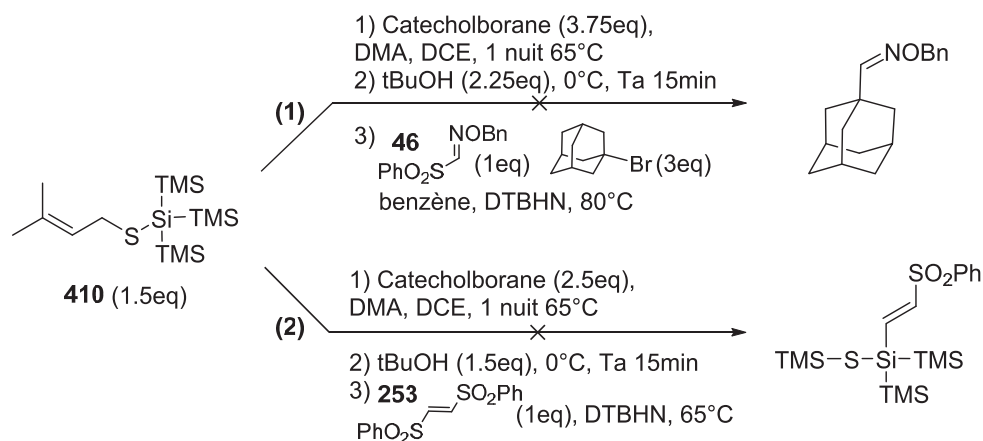


Schéma 204 : Génération de radicaux silylés via un processus séquentiel d'hydroboration- β -élimination

Des essais ont également été effectués avec l'utilisation du complexe borane/diméthylsulfure mais là encore sans résultat probant. Cette fois, l'oxygène a été utilisé comme amorceur. Dans les deux cas, aucune trace des produits désirés n'a été obtenue (1 et 2, Schéma 205). Dans les conditions de l'équation 1, la formation de l'adamantane est encore observée. Ce dernier provient certainement d'une réduction directe du bromoadamantane par les boranes.

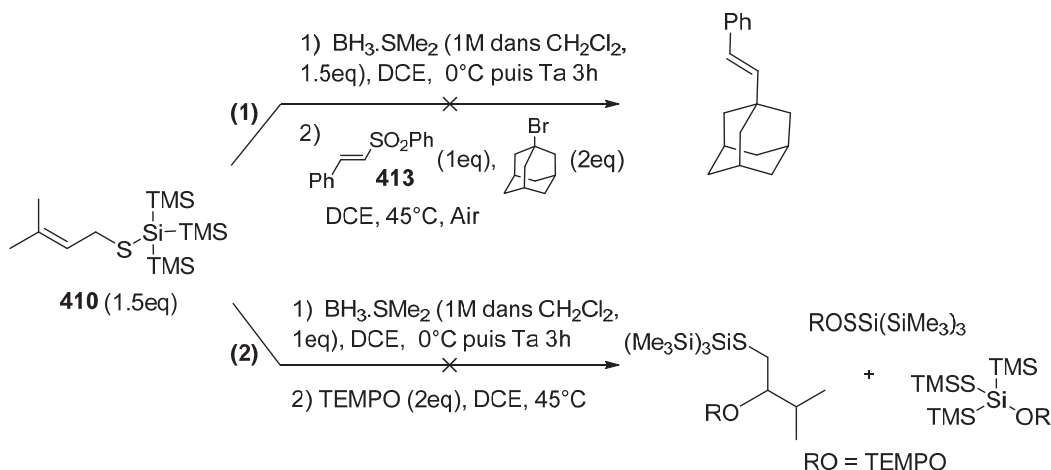


Schéma 205 : Génération de radicaux silylés via un processus séquentiel d'hydroboration- β -élimination avec l'utilisation du borane

En s'inspirant de la littérature et dans le but de contourner le problème de réactivité du catécholborane vis-à-vis de l'oléfine **410**, l'hydroboration a été effectuée avec le complexe borane/diméthylsulfure, suivie de l'ajout du catéchol afin de former le catécholborane sur le squelette carboné *in situ*.^{232,228} Un premier essai suivi d'une oxydation a été réalisé. L'alcool désiré **412** a été obtenu avec un rendement modeste de 43% (Schéma 206).

²³² Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J.; Ollivier, C.; Chuard, R.; Renaud, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7193-7202.

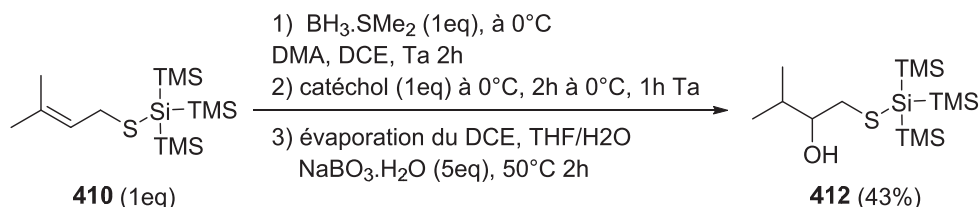
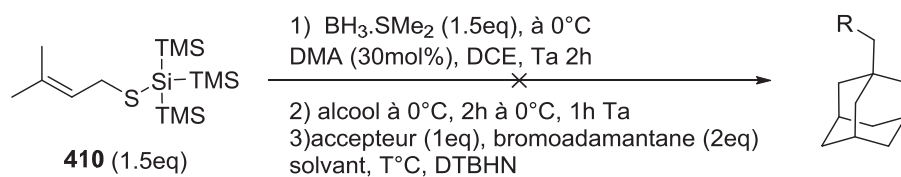


Schéma 206 : Processus séquentiel d'hydroboration-oxydation et formation in situ du catécholborane

Des essais pour propager des processus radicalaires ont néanmoins été effectués avec ce système mais à nouveau sans résultat (Schéma 207). Dans certains cas la présence de tris(triméthylsilyl)silane est observée.



Entrée	Alcool	Solvant	$T^\circ\text{C}$	Accepteur	Remarque
1	MeOH (3eq)	DCE	65°C	Vinylsulfone 253	/
2	Catechol (1.5eq)	DCE	65°C	Vinylsulfone 253	14% de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}/\mathbf{410}$
3	Catechol (1.5eq)	PhH	80°C	Sulfonyloxime 46	/
4	Catechol (1.5eq)	PhH	80°C	Styrène-sulfone 413	40% de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}/\mathbf{410}$

Schéma 207 : Processus séquentiel d'hydroboration-transformation radicalaire avec formation in situ du catécholborane

Pour finir, l'hydroboration a été tentée avec le complexe diphénylborane/pyridine (Schéma 208).²³³ Dans la littérature, il est indiqué que l'hydroboration avec ce réactif est effectuée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ afin de décomplexer la pyridine.²³⁴ Le processus a été suivi d'une oxydation qui n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **412**. Ce manque de réactivité provient certainement de l'encombrement important entraînant une interaction avec les substituants de l'allylthioéther **410**.

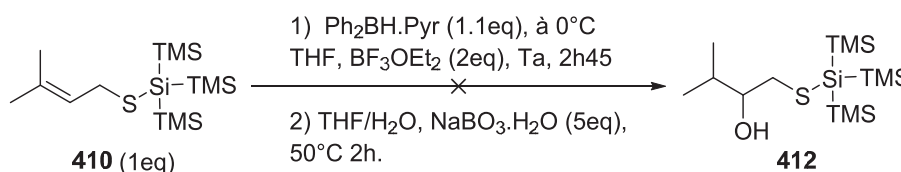


Schéma 208 : Processus séquentiel d'hydroboration-oxydation avec utilisation du diphénylborane

Nous pouvons donc conclure que l'hydroboration de **410** n'est pas triviale. En effet, le borane réagit relativement bien en comparaison du catécholborane. Alors que l'hydroboration est réalisée avec des rendements qui vont de modestes à bons, la génération de radicaux silylés via la cascade radicalaire décrite dans le Schéma 201 apparaît peu efficace.

²³³ Hawthorne, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4293-4296.

²³⁴ Jacob Iii, P. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 101-110.

6. Les borothiosilanes et borosilanes en chimie radicalaire

Naito a montré lors de l'hydroxysulfénylation d'imines α,β insaturées **414**, la capacité des thioboranes à se rompre en présence d'oxygène pour fournir le radical thiyle (Schéma 209).²³⁵ Ce radical thiyle s'additionne ensuite sur l'imine α,β insaturée **414** générant le radical **414i** qui réagit avec l'oxygène singulet pour donner le radical peroxy **414ii**. Ce dernier en présence de thiophénol est réduit successivement en hydroperoxyde **414iii** et en produit désiré **415** générant lors de la première réduction de nouveau le radical thiyle et lors de la seconde réduction le diphenyl disulfure.

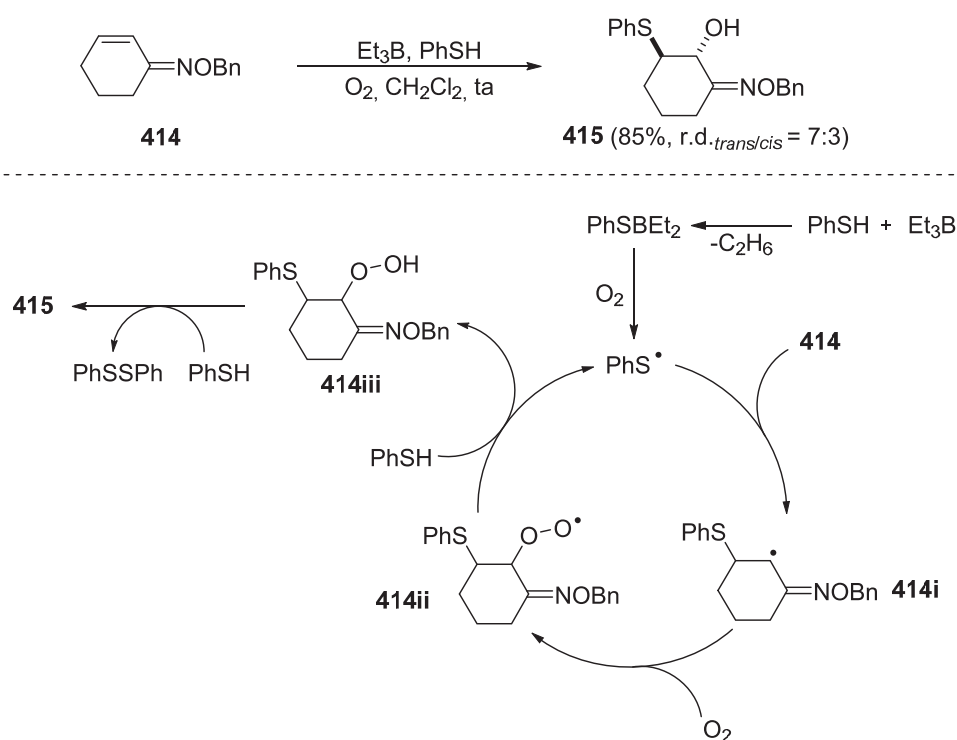


Schéma 209 : Hydroxysulfénylation d'imines α,β insaturées mis au point par Naito

Dernièrement, Renaud a utilisé également ces thioboranes comme source de radicaux thiyles dans l'établissement d'un processus de restauration de la chaîne radicalaire lors de couplages entre des thiols et des allyléthers.²³⁶

En s'inspirant de ces travaux nous avons donc envisagé d'utiliser les thioboranes comme source de radicaux silylés dans le but de propager les chaînes radicalaires dans diverses transformations. Nous nous sommes donc intéressés aux tris(triméthyl)silylthiyl dialkylboranes **416** (Schéma 210) qui pourraient, suite à l'amorçage en présence d'oxygène ou de radicaux alkoxyles, fournir le radical sulfanyle **357i**. Ce dernier génère, après migration d'un groupement triméthysilyle, le radical silylé **357ii** qui pourrait effectuer comme décrit dans les parties 4 et 5 (chapitre 4) les transformations radicalaires désirées.

²³⁵ Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5600-5604.

²³⁶ Povie, G.; Tran, A.-T.; Bonnaffé, D.; Habegger, J.; Hu, Z.; Le Narvor, C.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3894-3898.

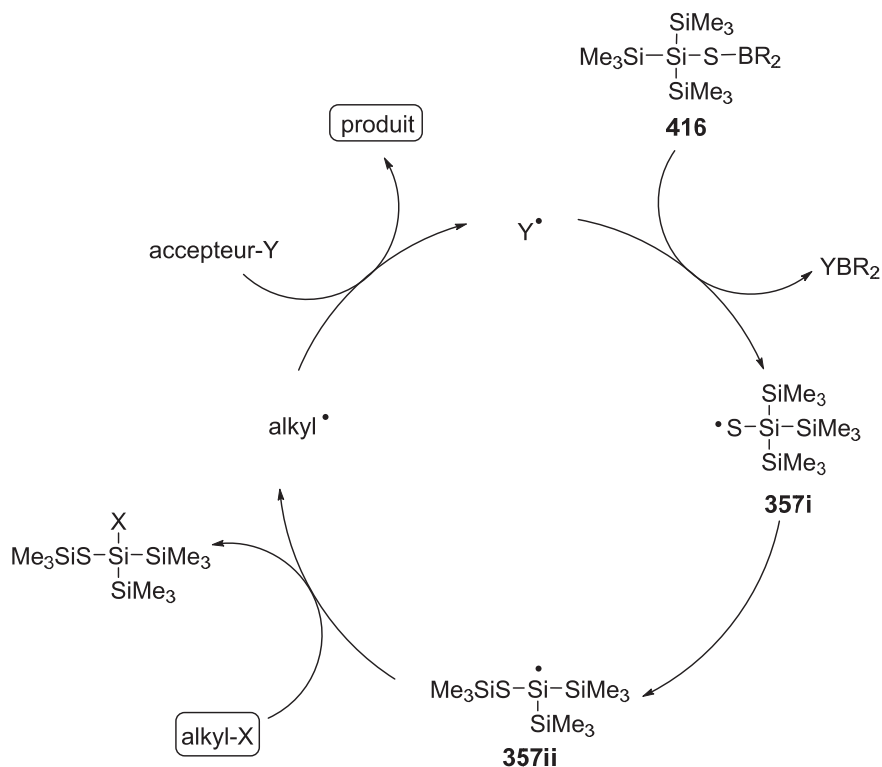


Schéma 210 : Processus envisagé lors de l'utilisation du tris(triméthyl)silylthiyl dialkylborane en conditions radicalaire

Dans les exemples de Naito et Renaud, le thioborane est formé *in situ* par un processus radicalaire.²³⁷ Dans notre cas, étant donné le possible réarrangement du radical sulfanyle **357i**, la synthèse de **416** ne peut pas être effectuée dans de telles conditions. La synthèse du tris(triméthylsilyl)silanethiol **416** a donc été effectuée en utilisant la méthode de Soderquist²³⁸ à partir d'une solution de sulfure d'hydrogène commerciale précédemment titrée par titrage iodométrique (Schéma 211). Le thiol **417** possède une très faible stabilité certainement due à sa forte réactivité vis-à-vis du dioxygène singulet. Il n'a donc pas pu être isolé et est engagé après une simple filtration sous argon dans une étape de déprotonation afin d'obtenir le thiolate de lithium **418** qui est conservé en boîte à gants.

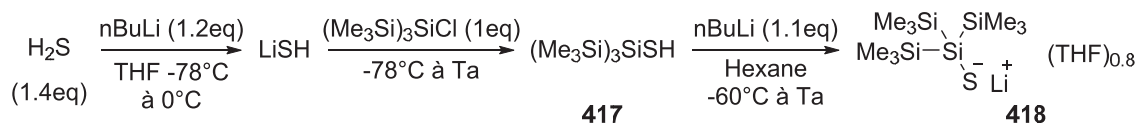


Schéma 211 : Synthèse du thiolate de lithium **418**

D'après les travaux de Köster, les thiolates de lithium s'additionnent relativement aisément sur les halogénoboranes générant le produit désiré ainsi que le sel d'halogénure de lithium.²³⁹ Nous avons donc tenté de faire réagir le thiolate de lithium **418** en présence de bromo- et chlorocatécholborane, malheureusement seule de la dégradation est obtenue (Schéma 212).

²³⁷ Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1830-1837.

²³⁸ Miranda, E. I.; Díaz, M. J.; Rosado, I.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3221-3224.

²³⁹ Köster, R.; Seidel, G.; Boese, R. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1137-1142.

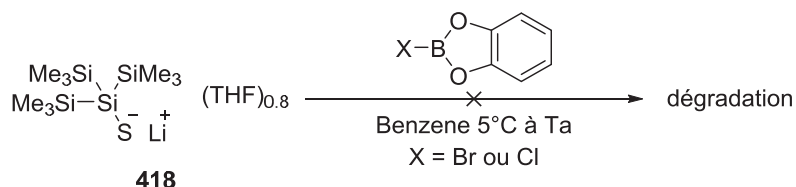


Schéma 212 : Essais pour la synthèse de borothiosilanes à partir d'halogénure de catécholborane

Köster a également montré qu'il était possible de faire réagir directement le 9-borabicyclo[3,3,1]nonane (9-BBN) avec un thiol libérant ainsi du dihydrogène. Néanmoins cette transformation requière des conditions de température relativement élevées, malheureusement peu adaptées au thiol **417** beaucoup trop fragile. Un essai consistant à additionner le thiolate de lithium sur ce borane a été effectué fournissant le produit désiré **420** ainsi que deux autres produits **419** et **421**. La formation de l'hydroxy-9-BBN **421** a été mise en évidence par RMN du bore, la valeur de déplacement chimique du signal du bore correspondant à celle décrite dans la littérature (Schéma 213).²⁴⁰ Le produit **419** correspondant au complexe « ate » possédant un bore tétravalent a été également identifié par RMN du bore. En effet, le pic correspondant au ¹¹B possède un déplacement chimique caractéristique. Soderquist a montré en additionnant des organo-lithiens sur un borothiosilane que ces intermédiaires pouvaient être relativement stables sous atmosphère inerte.²⁴¹ Lors d'additions directes d'organolithiens sur le 9-BBN, Kramer a également observé ces intermédiaires. Il a rapporté qu'il était possible de les réduire en présence de méthyllithium pour former le borane désiré trivalent accompagné d'un dégagement de méthane avec précipitation de iodure de lithium.²⁴² Le mélange des trois produits **419**, **420** et **421** a ainsi été traité fournissant uniquement le produit désiré **420** toujours pollué par de l'hydroxy-9-BBN **421**.

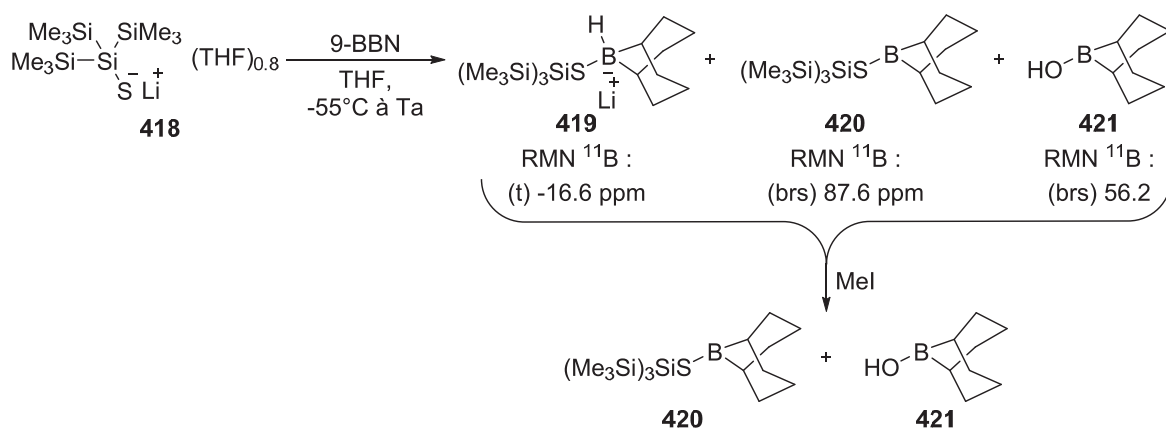


Schéma 213 : Synthèse du borothiosilane 420

La faible pureté du borothiosilane **420** certainement dûe à sa grande instabilité, ne nous a pas permis d'effectuer des essais de processus radicalaire. Nous avons donc décidé de synthétiser des borosilanes qui devraient éventuellement posséder une stabilité plus accrue. Par ailleurs, Ito a montré leur capacité en conditions photochimiques à générer des radicaux silylés (partie 2.2.3. Chapitre 4).

²⁴⁰ Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.

²⁴¹ Soderquist, J. A.; Justo de Pomar, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3537-3539.

²⁴² Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *73*, 1-15.

Dans un premier temps, une méthodologie similaire aux borosilanes, utilisant des dérivés du 9-BBN a été appliquée pour la synthèse de ces borosilanes. Le tris(triméthylsilyl)silyllithium **422** a été synthétisé par la méthode de Gilman et Smith.²⁴³ Ce dernier a ensuite été mis en réaction avec le méthoxy-9-BBN ainsi qu'avec le iodo-9-BBN fournissant dans les deux cas le produit **423** désiré (Schéma 214). Néanmoins, une pollution importante par l'hydroxy-9-BBN et des résidus de dégradation sont encore présents.

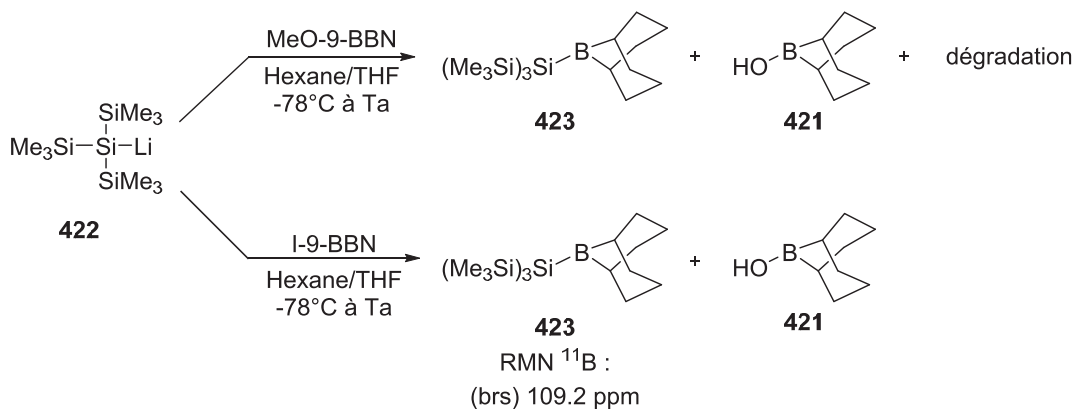


Schéma 214 : Synthèse du borosilane **423**

Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse de silaboranes plus stables comme le *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane **425** décrit par Buynak (Schéma 215).²⁴⁴

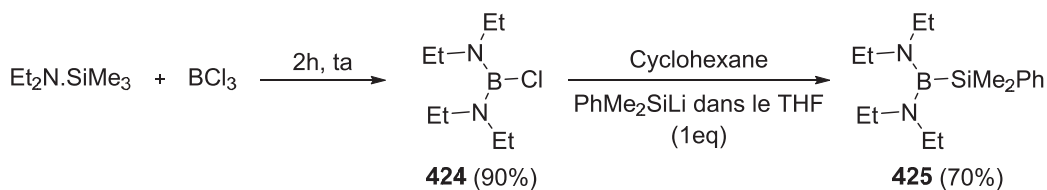
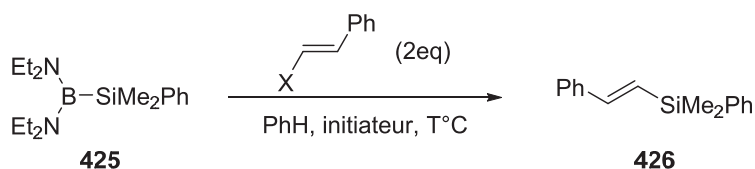


Schéma 215 : Synthèse du *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane **425** décrite par Buynak

Cette espèce a donc été mise en présence d'un accepteur dans des conditions d'amorçage radicalaire dans le but d'évaluer son aptitude à propager les chaînes radicalaires. Les premiers tests ont été effectués avec la styrène-sulfone **413**. Ces derniers devraient piéger les radicaux silylés en libérant des radicaux sulfonylés qui devraient réagir avec le silaborane **425** (Schéma 216). L'entrée 1 indique que le pourcentage en produit **426** obtenu correspond quasi exactement à la quantité de radicaux amorceurs *tert*-butoxyles ajoutée. Néanmoins, l'augmentation de la quantité d'amorceur n'est pas proportionnelle à la quantité du produit désiré obtenue (entrée 2). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'espèce **425** pourrait être instable dans de telles conditions de température. Cependant un essai similaire à 45°C ne fournit que 10% de produit désiré **426** (entrée 3). L'oxygène utilisé comme amorceur a permis d'obtenir un rendement similaire quelles que soient les températures réactionnelles (entrées 3 et 4). Pour finir, l'utilisation de β -bromostyrène ne permet pas d'augmenter l'efficacité du processus (comparaison entrées 6 et 1). Dans tous les cas, du siloxane $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{O}$ est présent à hauteur de 10-20% montrant la dégradation de l'espèce **425**.

²⁴³ Gilman, H.; Smith, C. L. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 91-101.

²⁴⁴ Buynak, J. D.; Geng, B. *Organometallics* **1995**, *14*, 3112-3115.

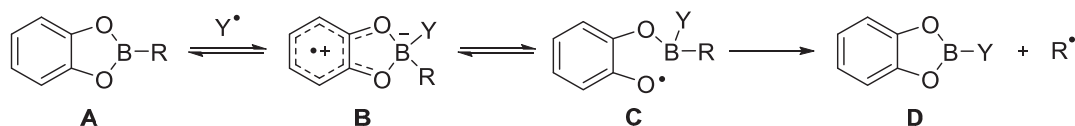


Entrée	Accepteur	X	T°C	Temps	Amorceur	Rendement %
1	413	SO ₂ Ph	65°C	2h	DTBHN (5mol%)	12%
2	413	SO ₂ Ph	65°C	4h30	DTBHN (3x5mol%)	20%
3	413	SO ₂ Ph	40°C	4h30	DTBHN (3x5mol%)	10%
4	413	SO ₂ Ph	65°C	2h	O ₂	25%
5	413	SO ₂ Ph	80°C	3h	O ₂	26%
6	395	Br	65°C	2h	DTBHN (5mol%)	14%

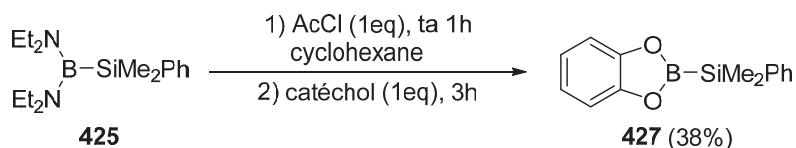
Schéma 216 : Utilisation du B-silyl-B-(diéthylamino)borane 425 en processus radicalaire

Il apparaît alors que quel que soit le radical libéré par l'accepteur, la chaîne radicalaire ne fonctionne pas. La quantité de produit formé est essentiellement liée à l'action des radicaux amorceurs.

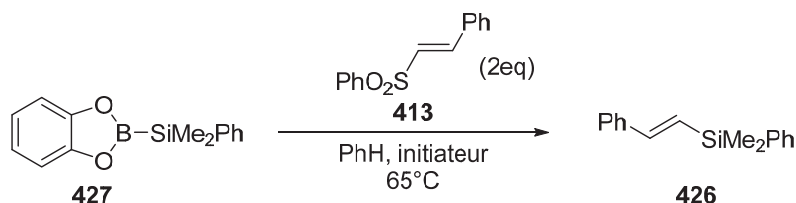
Il est décrit que les dérivés du catécholborane par rapport aux autres dérivés du bore possèdent une plus forte réactivité vis-à-vis de l'oxygène ou des radicaux alkoxyles grâce à la formation du radical intermédiaire perboryle **B** qui est stabilisé par délocalisation (Schéma 217).^{228c} La formation réversible des espèces **B** et **C** lors de l'addition d'un radical **Y**[•] peut s'achever par l'élimination irréversible du radical **R**[•] générant le nouveau dérivé du catécholborane **D**.


 Schéma 217 : Addition réversible d'un radical **Y**[•] sur un dérivé du catécholborane suivie d'une élimination irréversible du radical **R**[•]

Une plus forte réactivité des silylcatécholboranes, en comparaison au silaborane précédemment testé, vis-à-vis des radicaux libérés par l'accepteur lors du processus radicalaire pourrait donc s'accomplir ce permettrait une propagation de la chaîne radicalaire. Le silylcatécholborane **427** a donc été synthétisé à partir du B-silyl-B-(diéthylamino)borane **425** (Schéma 218).²⁴⁴


 Schéma 218 : Synthèse du silylcatécholborane **427** décrit par Buynak

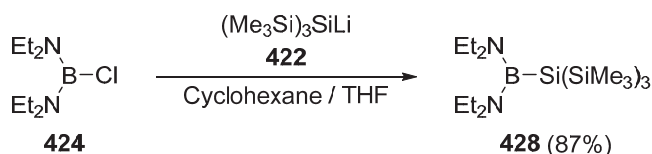
Des essais en processus radicalaire dans les mêmes conditions que précédemment n'ont permis d'obtenir que des traces du produit désiré **426**. Le siloxane (PhMe₂Si)₂O a cette fois été isolé à hauteur de 53% (Schéma 219).



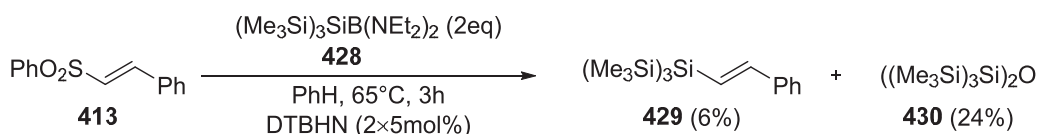
Entrée	Temps	Amorceur	Rendement %
1	2h	DTBHN (5mol%)	traces
2	3h	O ₂	traces

Schéma 219 : Utilisation du silylcatécholborane 427 en processus radicalaire

Afin de vérifier si les faibles rendements obtenus ne sont pas dûs à la nature du radical silylé, le *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane **428** a été synthétisé très efficacement à partir du tris(triméthylsilyl)silyllithium **422** et du chloro(diéthylamino)borane **424** (Schéma 220).

Schéma 220 : Synthèse du *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane 428

L'utilisation de cette espèce en processus radicalaire n'a permis d'obtenir que 6% du produit désiré **429** avec 24% d'un produit qui semble être le siloxane **430** (Schéma 221).

Schéma 221 : Utilisation du *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane 428 en processus radicalaire

7. Bilan et perspectives

Comme il est décrit dans la littérature, les radicaux silylés sont susceptibles de remplacer les radicaux stannylés dans les processus radicalaires. Néanmoins, leurs méthodes de formation sont souvent spécifiques à un type de transformation. Les énergies des liaisons Si-Si, Si-C et Si-H étant élevées, la formation de radicaux silylés est relativement difficile. Nous avons donc exploré différents types de précurseurs de radicaux silylés dans le but de les utiliser ensuite dans une gamme de processus radicalaires. Les premiers essais ont consistés en l'utilisation des disilanes comme source de radicaux. En conditions photochimiques l'influence des radicaux silylés n'est pas notable. Cependant cela a permis de montrer l'efficacité relativement importante du processus de carbo-alcénylation d'allylsilanes. En effet, la simple rupture du xanthate sous rayonnement ultra-violet permet d'obtenir des rendements de l'ordre de 42%. Ces disilanes ne semblent pas se rompre en conditions thermiques avec la présence d'amorceurs même s'ils possèdent une énergie de liaison relativement faible. Dans ces conditions les thiosilanes et borosilanes ont néanmoins permis de générer du produit désiré. Dans les deux cas, les processus ne semblent pas efficaces quel que soit le radical généré pour la propagation. De plus, la faible

stabilité de ces espèces ne permet pas de les manipuler aisément. Pour finir, les tests séquentiels d'hydroboration-processus radicalaire sur les allylthiosilanes n'ont malheureusement fourni aucun résultat à cause principalement des contraintes stériques rendant l'hydroboration peu efficace.

Nous envisageons par la suite d'effectuer des essais de processus radicalaire en présence de disilylzincs dont la synthèse a été montrée par Apeloig.²⁴⁵ En effet, il a décrit que les liaisons Si-H pouvait être activées de manière radicalaire en présence d'organozincique. Par exemple, le tris(triméthylsilyl)silane en présence de diéthylzinc et d'une très faible quantité d'amorceur permet d'obtenir très efficacement le disilylzinc **431** (Schéma 222).

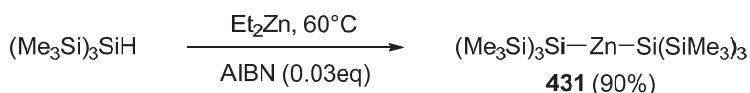


Schéma 222 : Synthèse du disilylzinc **431** mis au point par Apeloig

Dernièrement, Oestreich et Perez-Luna ont utilisé cette combinaison de silane et dialkylzinc pour mettre au point une silylzincation radicalaire d'ynamide (Schéma 223).²⁴⁶

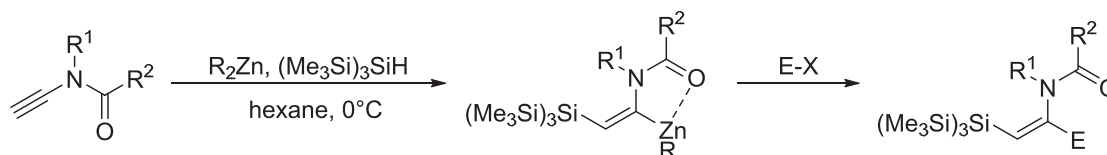


Schéma 223 : Processus de silylzincation radicalaire d'ynamide mis au point par Oestreich et Perez-Luna

Nous envisageons donc d'utiliser ce disilylzinc **431** dans le processus décrit ci-dessous (Schéma 224). Nous espérons que cette fois le radical issu de l'accepteur pourra régénérer par réaction avec **431** le radical tris(triméthylsilyl)silyle permettant ainsi une propagation efficace de la chaîne radicalaire.

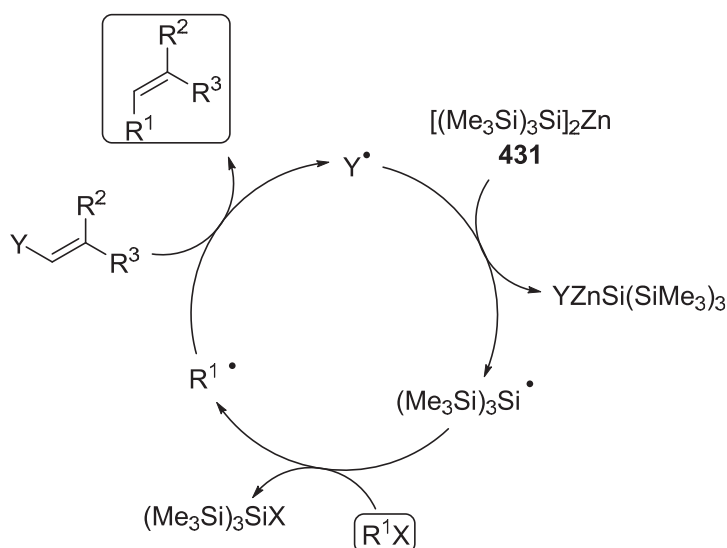


Schéma 224 : processus radicalaire envisagé lors de l'utilisation du disilylzinc **431**

²⁴⁵ Dobrovetsky, R.; Kratish, Y.; Tumanskii, B.; Botoshansky, M.; Bravo-Zhivotovskii, D.; Apeloig, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4671-4675.

²⁴⁶ Romain, E.; Fopp, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Perez-Luna, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11333-11337.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans une première partie de notre travail, nous avons établi un processus de carbo-alcénylation radicalaire d'énamides et d'ène-carbamates acycliques et cycliques ouvrant un accès efficace à des composés azotés hautement fonctionnalisés. Ces travaux ont notamment fait l'objet d'une publication.²⁴⁷

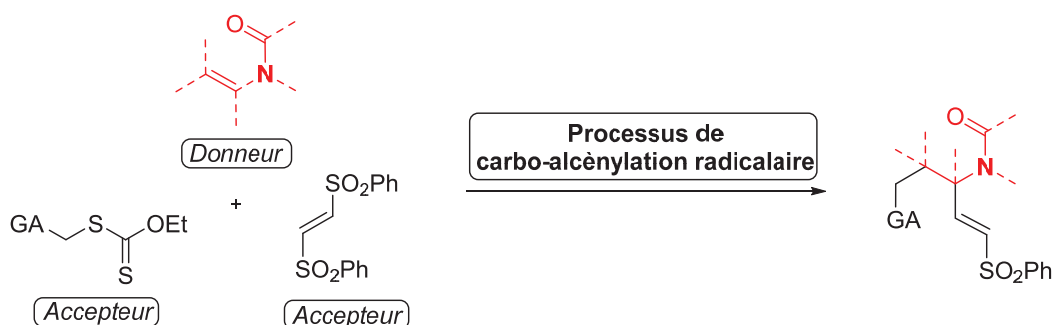


Schéma 225 : Processus de carbo-alcénylation radicalaire d'énamides et d'ène-carbamates

Ce processus a permis d'obtenir une excellente diastéréosélectivité dans le cas des énamides et ène-carbamates cycliques contrairement à leurs homologues acycliques, indiquant l'absence de contrainte allylique du radical α -amidoyle résultant du caractère de double liaison de la liaison C-N. Cela a également permis de mettre en lumière un nouveau type de réactivité de ces énamides et ène-carbamates, présenté ci-dessous, qui contraste avec les exemples décrits précédemment dans la littérature.

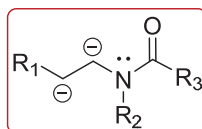


Schéma 226 : Polarités formelles des énamides et ène-carbamates dans le processus de carbo-alcénylation radicalaire

Dans un second temps nous avons valorisé les structures obtenues lors de la réaction de carbo-alcénylation par la mise au point d'un processus de cyclisations anioniques et radicalaires. Des cyclisations par activation HOMO et par activation *via* un intermédiaire de type Grignard ont alors permis d'obtenir des squelettes polyhétérocycliques avec une diastéréosélectivité totale.

²⁴⁷ Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814-2817.

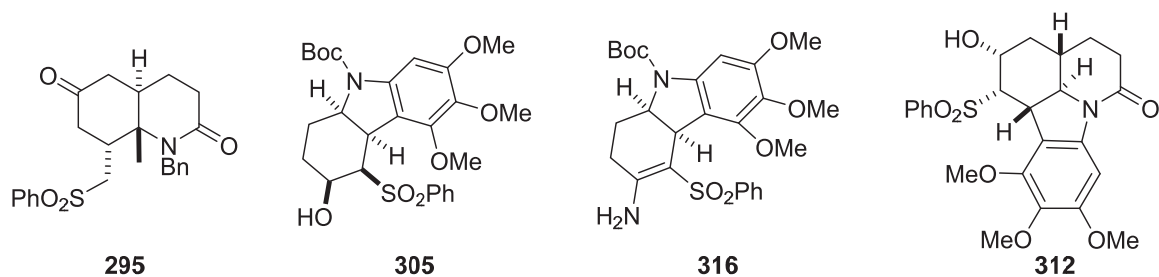


Schéma 227 : Polyhétérocycles obtenus par post-fonctionnalisations anioniques appliquées aux structures issus de la carbocationylation radicalaire d'énamides et d'ène-carbamates

Dans un troisième temps, nous avons tenté de trouver un réactif permettant de libérer des radicaux silylés dans le but de substituer le diétain dans des processus radicalaires non réductifs. L'utilisation de thiosilanes et de borosilanes a fourni des résultats préliminaires intéressants.

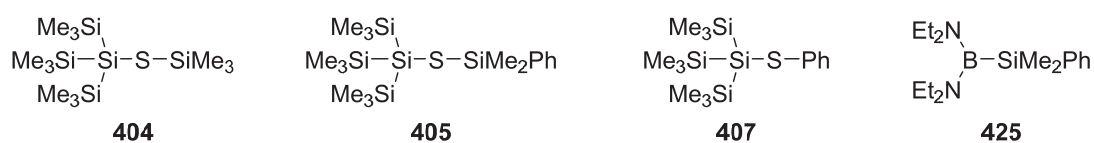


Schéma 228 : Thiosilanes et borosilane utilisés dans des processus radicalaires

Dans tous les cas, le radical propageant la chaîne radicalaire semble être inapte à rompre le réactif silylé. Le cycle de la transformation radicalaire est par conséquent interrompu.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Abbreviations

δ : chemical shift in ppm
calcd.: calculated
brs: broad singlet
CI: Chemical Ionization
d: doublet
ESI: ElectroSpray Ionization
g: gram
GC: Gas Chromatography
Hz: Hertz
HRMS: High resolution mass spectroscopy
IR: infrared
J: coupling constant in hertz
LRMS : Low resolution mass spectroscopy
m: multiplet
mg: milligramme
MHz: mega hertz
mL: milliliter
mmol: millimole
Mp: melting point
NMR: Nuclear Magnetic Resonance
ppm: part per million
q: quadruplet
quint.: quintuplet
s: singlet
t: triplet

General experimental details

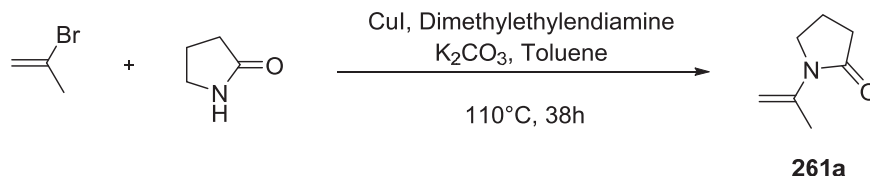
All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers and were used as received, unless otherwise stated. ^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded on various spectrometers (^1H : 200.2 MHz, ^{13}C : 50.3 MHz), (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75.46 MHz), (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) and (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150.9 MHz) using CDCl_3 as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are expressed in ppm and Hz respectively. FT-IR spectra were recorded as neat films on NaCl windows or as KBr pellets or using a diamond ATR accessory. High-resolution mass spectra

(HRMS) were recorded with a Waters Q-TOF 2 spectrometer in the electrospray ionisation (ESI) mode at the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (Université de Rennes). Melting points were not corrected and determined by using a Stuart Scientific SMP3 apparatus. Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60 F254 pre-coated plates (Merck) with visualization by ultraviolet light, potassium permanganate or phosphomolybdic acid stains. Flash chromatography was performed on silica gel (0.043-0.063 mm) with ethyl acetate (EtOAc) and petroleum ether (PE) as eluents unless indicated otherwise. 1,2-Dichloroethane was distilled over CaH₂ and degassed by Argon flush (20 min).

Experimental part for chapter 2

1. Synthesis of vinyl-oxazolidinones and pyrrolidinones

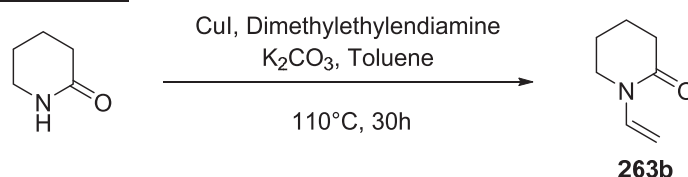
1-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidin-2-one 261a:



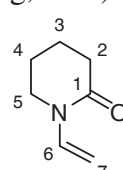
The compound **261a** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (313.5 mg, 1.65 mmol, 5.0 mol%), K₂CO₃ (9.14 g, 66.13 mmol, 2 equiv.) and the pyrrolidinone (2.5 mL, 32.57 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.36 mL, 3.31 mmol, 10 mol%), 2-bromopropene (4.4 mL, 49.53 mmol, 1.5 equiv.) and toluene (25 mL) were added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 38 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (70/30 PE/EtOAc) leading to **261a** (2.223 g, 55%) as a yellow oil.

NMR spectral data identical to those previously reported.²⁴⁸

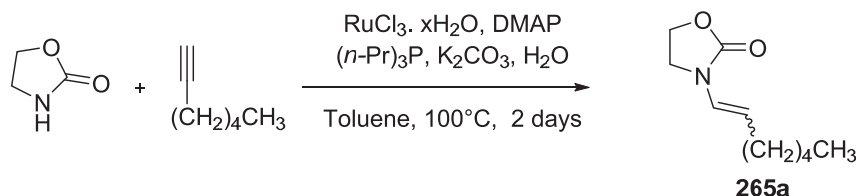
1-vinylpiperidin-2-one 263b :



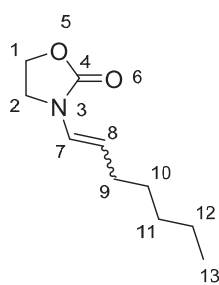
The compound **263a** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (258.0 mg, 1.35 mmol, 5.0 mol%), K₂CO₃ (7.25 g, 52.45 mmol, 2 equiv.) and the delta-valerolactam (2.457 g, 24.8 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.29 mL, 2.69 mmol, 10 mol%), vinyl bromide (3.5 mL, 49.64 mmol, 1.5 equiv.) and toluene (20 mL) were added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 30 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (70/30 PE/EtOAc) leading to **263b** (1.392 g, 45%) as a white solid.

 **R_f** = 0.29 (PE/EtOAc 70/30); **Mp** = 53°C (pentane/EtOAc); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 2952, 1648, 1624, 1409, 1296, 1246, 1168, 1088 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.59 (ddd, *J* = 1.1, 9.4 and 16.2 Hz, 1H, H6), 4.43 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H7), 4.38 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H7), 3.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H5), 2.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H2), 2.00-1.70 (m, 4H, H4/H3) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 168.7 (Cq, C1), 132.5 (CH, C6), 93.5 (CH₂, C7), 44.4 (CH₂, C5), 33.0 (CH₂, C2), 22.6 (CH₂, C4), 20.6 (CH₂, C3). **HRMS (ESI)** Calcd. for C₇H₁₁NONa [M+Na]⁺ 148.0738, found 148.0737.

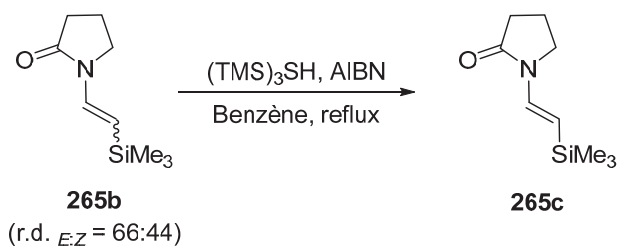
²⁴⁸ Brandi, A.; De Sarlo, F.; Guarna, A.; Goti, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5283-5300.

3-(hept-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one 265a:

The compound was synthesized according to Niedner-Schatteburg's procedure.¹⁵³ An oven-dried flask was charged with potassium carbonate (213.7 mg, 1.55 mmol, 15 mol%), 4-(dimethylamino)pyridine (114.8 mg, 0.94 mmol, 9 mol%) and ruthenium (III) chloride hydrate (35-42% Ru) (187.1 mg, 0.31 mmol, 3 mol%). After purging the flask with alternating vacuum and argon cycles, dry toluene (30 mL), H₂O (72 μL, 4.00 mmol, 4 mol%), oxazolidinone (879.5 mg, 10.10 mmol, 1 equiv.), tri-*n*-butylphosphine (230 μL, 0.92 mmol, 9 mol%), and 1-heptyne (2.6 mL, 19.82 mmol) were added. The reaction solution was stirred at 100°C for 3 days. It was diluted with EtOAc and aqueous sodium bicarbonate (2N). The resulting mixture was extracted repeatedly with portions of EtOAc, the combined organic layers were washed with H₂O and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed under vacuum. A 88/12 ratio of d1/d2 was estimated from the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. The residue was purified by flash chromatography on silica gel, (85/15 PE/EtOAc) afforded **265a** (799.8 mg, 44%, d1/d2 : 90/10) as a grey oily mixture of diastereoisomers.

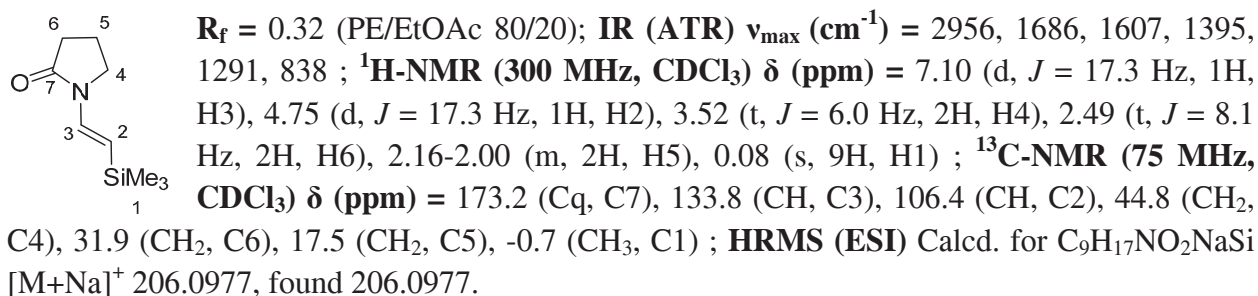


R_f = 0.26 (PE/EtOAc 85/15); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2925, 1745, 1669, 1413, 1238 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 6.61 (dd, 0.9H, *J* = 0.9, 14.4 Hz, d1, H7), 6.25-6.18 (m, 0.1H, d2, H7), 4.87-4.72 (m, 1H, d1 and d2, H8), 4.46-4.31 (m, 2H, d1 and d2, H1), 3.94 (dd, 0.2H, *J* = 6.6 and 8.7 Hz, d2, H2), 3.72-3.61 (m, 1.8H, d1, H2), 2.14 (q, 0.2H, *J* = 7.5 Hz, d2, H9), 2.04 (q, 1.8H, *J* = 7.2 Hz, d1, H9), 1.45-1.16 (m, 6H, d1 and d2, H10/H11/H12), 0.94-0.81 (m, 3H, d1 and d2, H13) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) d1** δ (ppm) = 155.6 (Cq, C4), 123.9 (CH, C7), 111.5 (CH, C8), 62.2 (CH₂, C1), 42.7 (CH₂, C2), 31.3 (CH₂, C10), 29.8 (CH₂, C9/C10), 22.6 (CH₂, C12), 14.1 (CH₃, C13) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₀H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 206.1157, found 206.1155.

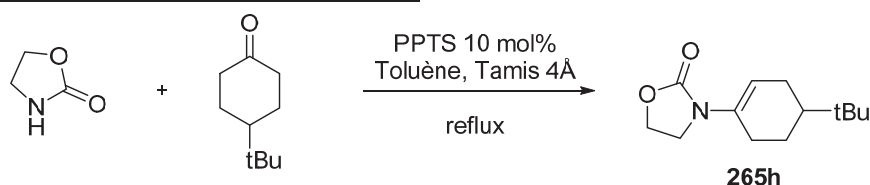
1-(2-(trimethylsilyl)vinyl)pyrrolidin-2-one 265c:

The compound was synthesized according to Chagilialoglu's procedure.¹⁶⁰ A round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and reflux condenser was charged with **265b** (482.3 mg, 2.63 mmol, 1 equiv.) and AIBN (19.0 mg, 0.12 mmol, 5 mol%) and 7 mL of benzene. After careful degassing of the resulting solution, TTMS (0.28 mL, 0.91 mmol, 35 mol%) was added.

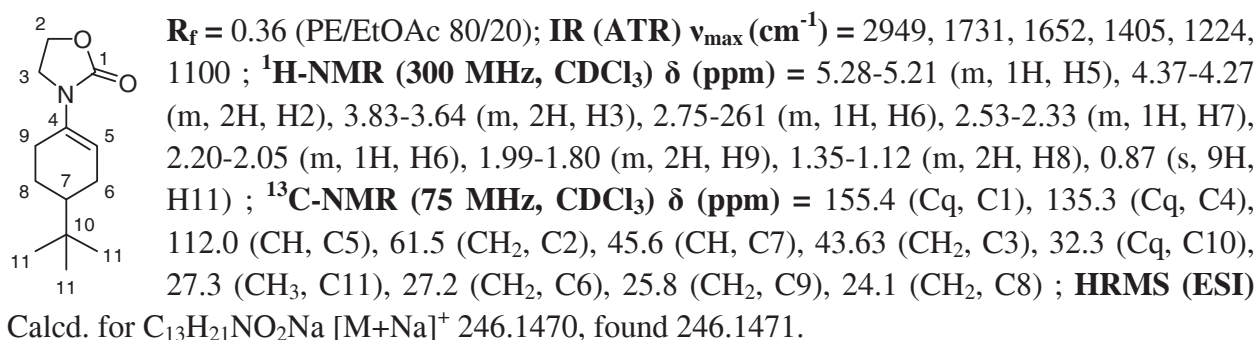
The solution was then refluxed and treated with 5 mol% of AIBN at 2 h intervals in order to keep the concentration of the initiator nearly constant. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (80/20 PE/EtOAc), afforded the desired compound **265c** as yellow oil (696.8 mg, 64%) and a single diastereomer *E*.



3-(cyclohex-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one 265e:

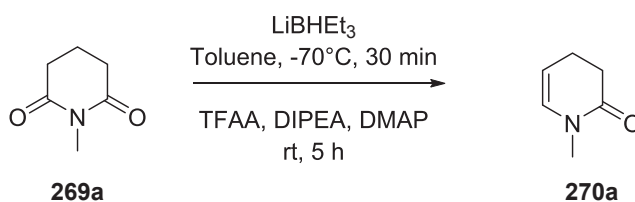


A mixture of oxazolidinone (2.04 g, 23.42 mmol, 1 equiv.), 4-(tert-butyl)cyclohexanone (3.99 g, 25.85 mmol, 1.1 equiv.), PPTS (10 mol %) and activated molecular sieve (5.4 g, 4 Å) in toluene was refluxed. The reaction was monitored via TLC. The mixture was stirred at reflux, for 6 h. The reaction mixture was filtered through Celite, then concentrated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel (80/20 PE/EtOAc). The desired compound was obtained as a white solid (1.030 g, 33%).

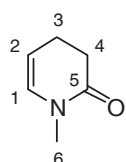


2. Synthesis of cyclic enamides and ene-carbamates

1-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 270a:



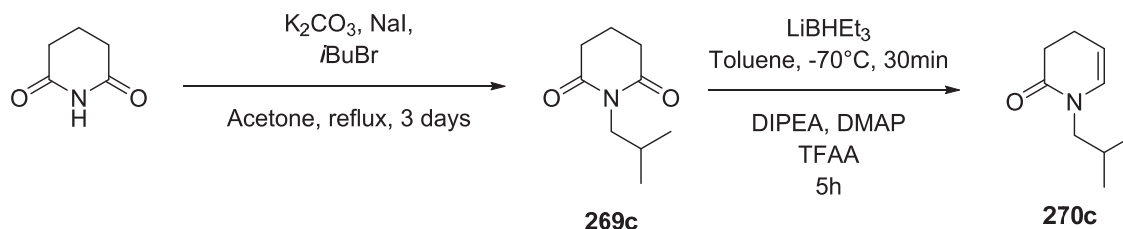
The compound **270a** was synthesized according to Yu's procedure.¹⁶² To a solution of 1-methylpiperidine-2,6-dione **269a**¹⁶² (1.04 g, 8.15 mmol, 1 equiv.) in toluene (16 mL) at -70 °C, Super-Hydride (1.0 M in THF, 8.6 mL, 8.60 mmol, 1.06 equiv.) was added dropwise. After stirring at -70 °C for 30 min, DIPEA (8.1 mL, 46.5 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (23.8 mg, 0.20 mmol, 2 mol % equiv.) and TFAA (1.4 mL, 10.10 mmol, 1.2 equiv.) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. H₂O was added and aqueous layer was extract with AcOEt. Combined organic layers were washed with H₂O, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was distilled (86 °C / 17 mmHg). The desired compound was obtained as a greenish oil (671.2 mg, 74%).



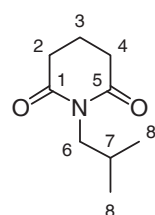
¹H NMR spectral data identical to those previously reported.²⁴⁹

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.8 (Cq, C5), 131.0 (CH, C1), 106.1 (CH, C2), 33.8 (CH₃, C6), 31.3 (CH₂, C4), 20.5 (CH₂, C3).

1-isobutyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 270c:



A mixture of glutarimide (2.958 g, 26.15 mmol, 1 equiv.), isobutyl bromide (4.3 ml, 39.54 mmol, 1.5 equiv.), sodium iodide (2.98 g, 19.90 mmol, 0.75 equiv.) and anhydrous potassium carbonate (5.42 g, 39.22 mmol, 1.5 equiv.) was heated at reflux in anhydrous acetone (60 mL) for 24 h. After cooling to room temperature, isobutyl bromide (1.2 ml, 11.03 mmol, 0.4 equiv.) was added, and the mixture was again heated at reflux for a further 37 h. After cooling to 0 °C, the mixture was filtered and the acetone evaporated to give an orange oil. The crude product was purified by chromatography on silica gel (75/25 PE/EtOAc). The desired compound **269c** was obtained as a yellow oil (746.1 mg, 17%).

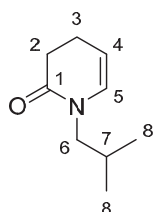


R_f = 0.30 (PE/EtOAc 75/25); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2959, 1725, 1672, 1359, 1239, 1120, 1059 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 3.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H6), 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H4/H2), 2.04-1.85 (m, 3H, H7/H3), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H8) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.8 (Cq, C5/C1), 46.3 (CH₂, C6), 33.1 (CH₂, C4/C2), 27.1 (CH, C7), 20.1 (CH₃, C8), 17.4 (CH₂, C3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₉H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ 192.0995, found 192.0994.

The compound **270c** was synthesized according to Yu's procedure.¹⁶² To a solution of 1-isobutylpiperidine-2,6-dione **269c** (705.7 mg, 4.17 mmol, 1 equiv.) in toluene (12 mL) at -70 °C, Super-Hydride (1.0 M in THF, 6.2 mL, 6.2 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise. After stirring at -70 °C for 30 min, DIPEA (6.5 mL, 37.32 mmol, 9.0 equiv.), DMAP (28.5 mg, 0.23 mmol, 4 mol % equiv.) and TFAA (1.1 mL, 7.91 mmol, 2.0 equiv.) were added. The mixture was warmed

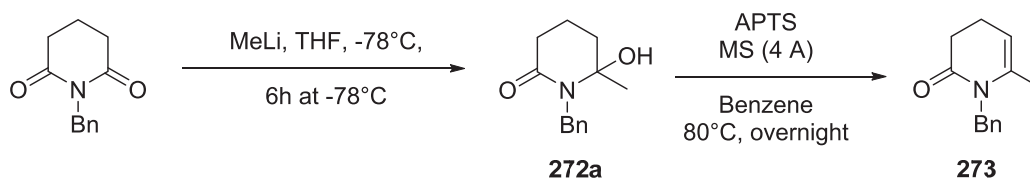
²⁴⁹ Hubert, J. C.; Wunberg, J. B. P. A.; Nico Speckamp, W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437-1441.

to room temperature and stirred for 5 h. H₂O was added. Aqueous layer was acidified at pH = 1 (with HCl 1M) and extract with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (85/15 to 80/20 PE AcOEt). The desired compound **270c** was obtained as a yellow oil (286.2 mg, 45%).

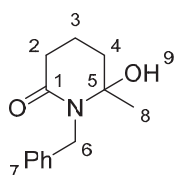


R_f = 0.22 (PE/EtOAc 85/15); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 2962, 1657, 1415, 1387, 1135 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 5.97 (dt, *J* = 1.6 and 7.7 Hz, 1H, H5), 5.09 (dt, *J* = 4.4 and 7.7 Hz, 1H, H4), 3.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H6), 2.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H2), 3.34-2.22 (m, 2H, H3), 2.00-1.82 (m, 1H, H7), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H8) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 169.6 (Cq, C1), 130.7 (CH, C5), 105.6 (CH, C4), 53.4 (CH₂, C6), 31.6 (CH₂, C2), 28.0 (CH, C7), 20.4 (CH₂, C3), 20.0 (CH₃, C8) ; **HRMS (ESI) Calcd. for C₉H₁₅NONa [M+Na]⁺** 176.1051, found 176.1047.

1-benzyl-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 273:



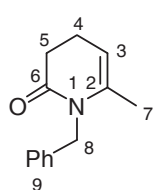
To a solution of 1-benzylpiperidine-2,6-dione (1.53 g, 7.54 mmol, 1 equiv.) in THF (30 mL) at -78°C, methyl lithium solution (1.29M in diethylether, 6.4 mL, 8.26 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78°C for 6 h, the mixture was diluted with diethylether and then quenched by addition of 20 ml of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with diethylether. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **272a** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (40/60 to 30/70 PE/AcOEt), as a white solid (1.32 g, 80%).



R_f = 0.25 (PE/EtOAc 40/60); **Mp** = 46°C (PE/EtOAc); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 3295, 3066, 1709, 1645, 1542, 1358 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.31-7.13 (m, 5H, H7), 6.03 (brs, 1H, H9), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H6), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H2), 2.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H4), 2.03 (s, 3H, H8), 1.82 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, H3) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 208.7 (Cq, C5), 172.4 (Cq, C1), 138.4 (Cq, C7), 128.8 (CH, C7), 127.9 (CH, C7), 127.6 (CH, C7), 43.6 (CH₂, C6), 42.5 (CH₂, C2), 35.4 (CH₂, C4), 30.0 (CH₃, C8), 19.8 (CH₂, C3) ; **HRMS (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺** 242.11570 found 242.1155.

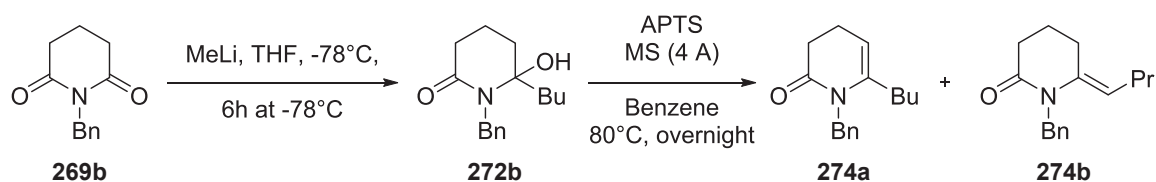
A mixture of 1-benzyl-6-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one (767.8 mg, 3.5 mmol, 1 equiv.), *p*-toluene sulfonic acid (316.6 mg, 1.66 mmol, 0.5 equiv.) and activated molecular sieves (14 g, 4 Å) in benzene (50 mL) was heated at 80 °C overnight. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with AcOEt, filtered, and diluted with H₂O. The solution was extracted with AcOEt. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate,

filtrated and concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column chromatography on silica gel (85/15 PE/AcOEt) gave pure product **273** as a colorless oil (470.5 mg, 67%).

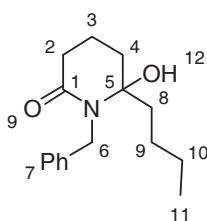


$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 85/15); **IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1})** = 1710, 1645, 1541 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.35-7.13 (m, 5H, H9), 5.08-5.00 (m, 1H, H3), 4.89 (s, 2H, H8), 2.58 (dd, $J = 7.5$ and 8.1 Hz, 2H, H5), 2.31-2.18 (m, 2H, H4), 1.83 (q, $J = 1.5$ Hz, 3H, H7); **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 171.2 (Cq, C6), 138.5 (Cq, C2), 136.5 (Cq, C9), 128.7 (CH, C9), 127.0 (CH, C9), 126.3 (CH, C9), 105.7 (CH, C3), 44.7 (CH_2 , C8), 32.0 (CH_2 , C5), 19.5 (CH_2 , C4), 19.4 (CH_3 , C7) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 224.10513 found 224.1051.

1-benzyl-6-butyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 274a:



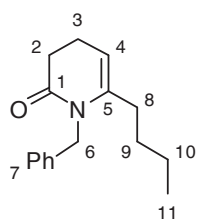
To a solution of 1-benzylpiperidine-2,6-dione (2.0 g, 9.8 mmol, 1 equiv.) in THF (30 mL) at -78°C , butyllithium solution (1.93 M in THF, 6.2 mL, 11.97 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78°C for 6h, the mixture was diluted with diethylether and then quenched by addition of 20 ml of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with diethylether. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **272b** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (70/30 to 60/40 PE/AcOEt), as a white solid (940.0 mg, 37%).



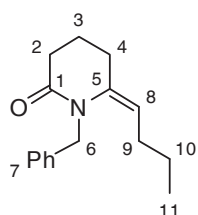
$R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 70/30); **Mp** = 84°C (PE/EtOAc) ; **IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1})** = 3309, 2957, 1703, 1637, 1546, 1268 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.38-7.23 (m, 5H, H7), 5.85 (brs, 1H, H12), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H6), 2.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H2), 2.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H8), 2.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H4), 1.98-1.85 (m, 2H, H3), 1.59-1.46 (m, 2H, H9), 1.36-1.21 (m, 2H, H10), 0.89 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H, H11) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 211.1 (Cq, C5), 172.4 (Cq, C1), 138.7 (Cq, C7), 128.9 (CH, C7), 128.0 (CH, C7), 127.7 (CH, C7), 43.8 (CH_2 , C6), 42.7 (CH_2 , C8), 41.6 (CH_2 , C2), 35.6 (CH_2 , C4), 26.1 (CH_2 , C9), 22.5 (CH_2 , C10), 19.9 (CH_2 , C3), 14.0 (CH_3 , C11) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 284.1626 found 284.1625.

A mixture of 1-benzyl-6-butyl-6-hydroxypiperidin-2-one **272b** (875.2 mg, 3.35 mmol, 1 equiv.), *p*-toluene sulfonic acid (299.1 mg, 1.57 mmol, 0.5 equiv.) and activated molecular sieves (10 g, 4 Å) in benzene (47 mL) was heated at 80°C overnight. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with AcOEt, filtered, and diluted with H_2O . The solution was extracted with AcOEt. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column

chromatography on silica gel (87/3 to 85/15 PE/AcOEt) gave pure product **274a** as a colorless oil (321.2 mg, 39%) and product **274b** also as a colorless oil (264.6 mg, 33%).

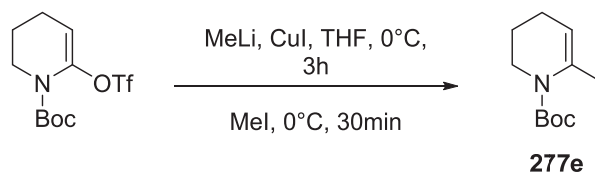


$R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 85/15); IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2957, 1702, 1671, 1637, 1548, 1382; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.35 (m, 5H, H7), 5.10 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, H4), 4.88 (s, 2H, H6), 2.60-2.49 (m, 2H, H2), 2.30-2.18 (m, 2H, H3), 2.13-2.03 (m, 2H, H8), 1.45-1.19 (m, 4H, H9/H10), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H11); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.8 (Cq, C1), 140.7 (Cq, C5), 138.5 (Cq, C7), 128.7 (CH, C7), 127.0 (CH, C7), 126.4 (CH, C7), 106.0 (CH, C4), 44.0 (CH_2 , C6), 32.2 (CH_2 , C2), 31.9 (CH_2 , C8), 30.3 (CH_2 , C9), 22.2 (CH_2 , C10), 19.4 (CH_2 , C3), 14.0 (CH_3 , C11); HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 266.1521 found 266.1523.



$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 85/15); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36-7.09 (m, 5H, H7), 4.97 (s, 2H, H6), 4.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H8), 2.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H2), 2.55-2.43 (m, 2H, H4), 1.99-1.75 (m, 4H, H3/H9), 1.36-1.13 (m, 2H, H10), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H11); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.0 (Cq, C1), 137.9 (Cq, C5), 136.3 (Cq, C7), 128.6 (CH, C7), 126.8 (CH, C7), 16.6 (CH, C7), 109.4 (CH, C8), 46.4 (CH_2 , C6), 33.4 (CH_2 , C2), 29.3 (CH_2 , C9), 25.1 (CH_2 , C4), 23.3 (CH_2 , C10), 19.7 (CH_2 , C3), 13.6 (CH_3 , C11); HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 266.1521 found 266.1522.

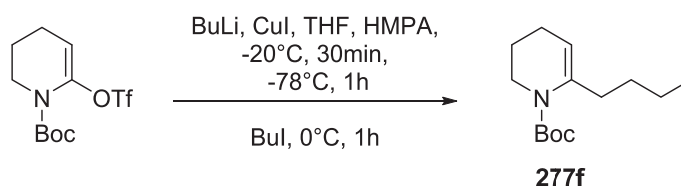
tert-butyl 6-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate 277e:



The compound **277e** was synthesized according to Comins's procedure.¹⁶⁷ Lithium dimethyl cuprate was prepared by adding 30.5 mL (33.25 mmol, 5 equiv.) of a 1.09 M methyllithium solution in Et_2O to a stirred mixture of CuI (4.40 g, 22.63 mmol, 3.4 equiv.) in 100 mL of THF at 0 °C. The resulting colorless cuprate was stirred at 0 °C for 10 min. Then a solution of tert-butyl 6-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (2.21 g, 6.67 mmol) in 40 mL of THF was added dropwise to the clear cuprate solution, and the resulting dark brown mixture was stirred at 0 °C for 3 h. MeI (1.4 mL, 22.49 mmol) was then added and to react for 30 min at 0 °C then allowed to reach rt. The reaction was diluted with saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with diethylether. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous K_2CO_3 and then filtrated. The solvent was removed in *vacuo* to give a crude yellow liquid. Purification by column chromatography (silica gel, petroleum ether/diethylether, 95/5) gave pure product **277e** as a colorless oil (958.2 mg, 73%).

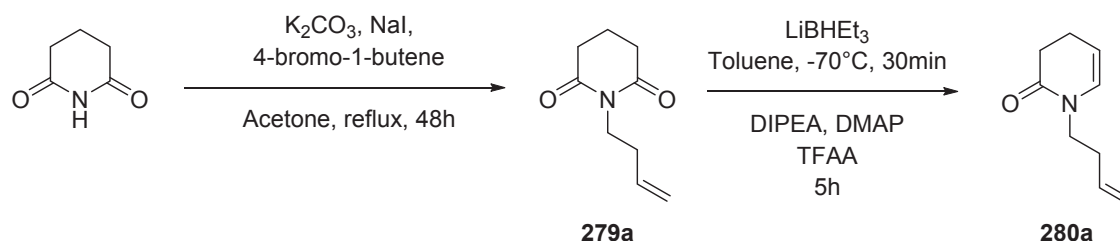
NMR spectral data identical to those previously reported.²⁵⁰

²⁵⁰ Yoon, J.; Kim, S. *Synthesis* **2000**, *11*, 1622-1630.

tert-butyl 6-butyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate 277f:

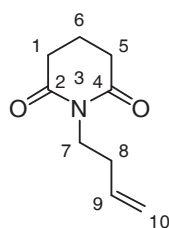
Lithium dibutyl cuprate was prepared by adding 10.7 mL (24.18 mmol, 10 equiv.) of a 2.26 M butyllithium solution in THF to a stirred mixture of CuI (2.35 g, 12.09 mmol, 5 equiv.) in 40 mL of THF at -20 °C. HMPA (2.1 mL, 12.07 mmol, 5 equiv.) was added to the resulting black mixture, which was then stirred at -20 °C for 30 min. A solution of *tert*-butyl 6-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (802 mg, 2.42 mmol) in 20 mL of THF was added dropwise to the cuprate solution at -78°C, and the resulting dark brown mixture was stirred at -78 °C for 1 h and allowed to warm to room temperature. BuI (1.1 mL, 9.67 mmol) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was diluted with an aqueous solution of NH₄Cl (10%). The solution was extracted with diethylether and combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous K₂CO₃ and then filtrated. The solvent was removed in *vacuo* to give a crude yellow liquid. Purification by column chromatography (silica gel, cyclohexane / diethylether, 96/4) gave pure product **277f** as a colorless oil (324.0 mg, 56%).

NMR spectral data identical to those previously reported.²⁵¹

1-(4-methylpent-3-en-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 280a:

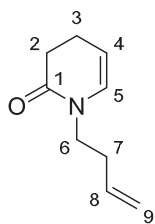
A mixture of glutarimide (1.62 g, 11.68 mmol, 1 equiv.), 4-bromo-1-butene (2.2 ml, 21.67 mmol, 1.5 equiv.), sodium iodide (1.60 g, 10.67 mmol, 0.75 equiv.) and anhydrous potassium carbonate (2.9 g, 20.98 mmol, 1.5 equiv.) was heated at reflux in anhydrous acetone (30 mL) for 48 h. After cooling to room temperature, 4-bromo-1-butene (1.5 ml, 14.78 mmol, 1 equiv.), sodium iodide (0.4 g, 2.27 mmol, 0.2 equiv.) and anhydrous potassium carbonate (1.9 g, 13.75 mmol, 1 equiv.) was added, and the mixture was again heated at reflux for a further 37 h. After cooling to 0 °C, the mixture was filtered and the acetone evaporated to give an orange oil. The crude product was purified by chromatography on silica gel (75/25 PE/EtOAc). The desired compound **279a** was obtained as a colorless oil (1.461 g, 62%).

²⁵¹ Andrea Trabocchi, A.; Guarna, A. Occhiato, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.



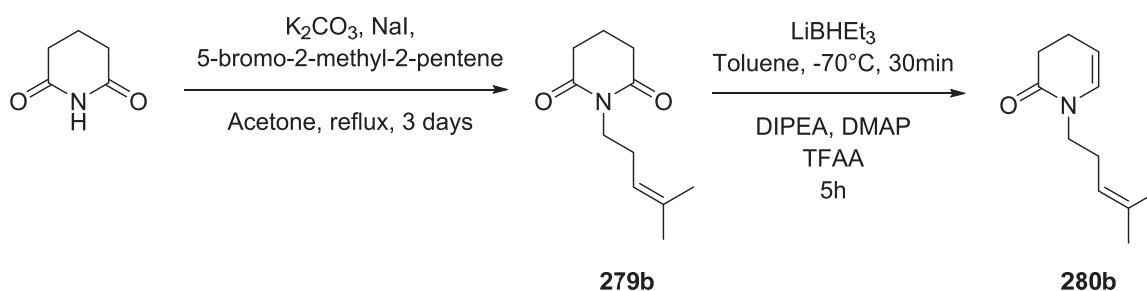
$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 75/25) ; IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2967, 1724, 1667, 1351, 1118 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.81-5.63 (m, 1H, H9), 5.07-4.87 (m, 2H, H10), 3.89-3.72 (m, 2H, H7), 2.70-2.49 (m, 4H, H1/H5), 2.32-2.19 (m, 2H, H8), 1.98-1.82 (m, 2H, H6) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.6 (C, C2/C4), 135.2 (CH, C9), 116.9 (CH_2 , C10), 38.6 (CH_2 , C7), 33.0 (CH_2 , C1/C5), 32.5 (CH_2 , C8), 17.2 (CH_2 , C6) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 190.0844 found 190.0844.

The compound **280a** was synthesized according to Yu's procedure.¹⁶² To a solution of 1-(but-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (851.1 mg, 5.09 mmol, 1 equiv.) in toluene (16 mL) at -70°C , Super-Hydride (1.0 M in THF, 8.6 mL, 8.6 mmol, 1.7 equiv.) was added dropwise. After stirring at -70°C for 30 min, DIPEA (8.0 mL, 45.93 mmol, 9.0 equiv.), DMAP (28.0 mg, 0.23 mmol, 4 mol % equiv.) and TFAA (1.4 mL, 10.07 mmol, 2.0 equiv.) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. H_2O was added. Aqueous layer was acidified at $\text{pH} = 1$ (with HCl 1M) and extract with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (90/10 to 85/15 PE AcOEt). The desired compound **280a** was obtained as a green oil (338.9 mg, 44%).



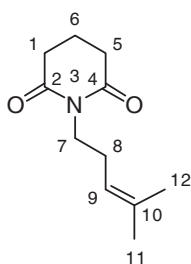
$R_f = 0.60$ (PE/EtOAc 75/25); IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2979, 1656, 1409, 1385 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.99 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, H5), 5.85-5.67 (m, 1H, H8), 5.16-4.99 (m, 3H, H9/H4), 3.54-3.47 (m, 2H, H6), 2.53-2.41 (m, 2H, H2), 2.38-2.20 (m, 4H, H3/H7) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169.4 (Cq, C1), 135.0 (CH, C8), 130.1 (CH, C5), 117.1 (CH_2 , C9), 106.1 (CH, C4), 45.6 (CH_2 , C6), 33.2 (CH_2 , C3), 31.5 (CH_2 , C2), 20.4 (CH_2 , C7) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 174.0895 found 174.0896.

1-(4-methylpent-3-en-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 280b:



A mixture of glutarimide (1.49 g, 13.18 mmol, 1 equiv.), 5-bromo-2-methyl-2-pentene (2.65 ml, 19.81 mmol, 1.5 equiv.), sodium iodide (1.59 g, 10.61 mmol, 0.75 equiv.) and anhydrous potassium carbonate (2.73 g, 19.75 mmol, 1.5 equiv.) was heated at reflux in anhydrous acetone (30 mL) for 24 h. After cooling to room temperature, 4-(bromo-2-methyl-2-pentene) (0.9 ml, 6.73 mmol, 0.5 equiv.) was added, and the mixture was again heated at reflux for a further 37 h. After cooling to 0°C , the mixture was filtered and the acetone evaporated to give an orange oil. The

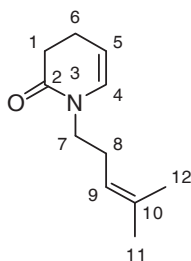
crude product was purified by chromatography on silica gel (90/10 to 75/25 PE/EtOAc). The desired compound **279b** was obtained as a yellow oil (890.9 mg, 35%).



R_f = 0.30 (PE/EtOAc 75/25); IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2920, 1724, 1668, 1350 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.08 (tquint, J = 1.5 and 7.5 Hz, 1H, H9), 3.80-3.68 (m, 2H, H7), 2.62 (dd, J = 6.6 Hz, 4H, H1/H5), 2.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H8), 1.90 (quint, J = 6.3 Hz, 2H, H6), 1.67 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H11), 1.60 (s, 3H, H12) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.5 (Cq, C2/C4), 134.4 (Cq, C10), 120.4 (CH, C9), 39.2 (CH_2 , C7), 33.0 (CH_2 , C1/C5), 26.8 (CH_2 , C8), 25.8 (CH_3 , C11), 17.8 (CH_3 , C12), 17.3 (CH_2 , C6) ; HRMS (ESI)

Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 218.1157 found 218.1158.

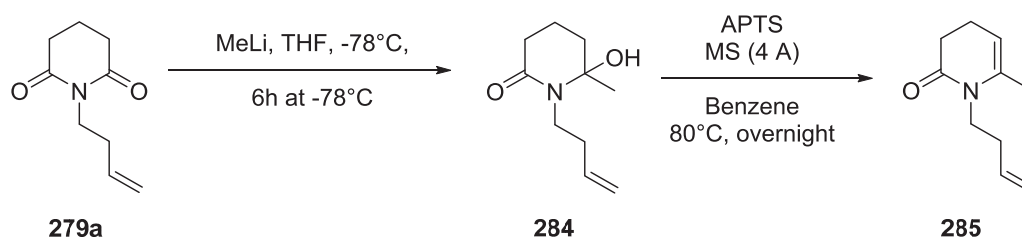
The compound **280b** was synthesized according to Yu's procedure.¹⁶² To a solution of 1-(4-methylpent-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (825.2 mg, 4.23 mmol, 1 equiv.) in toluene (12 mL) at -70°C , Super-Hydride (1.0 M in THF, 6.3 mL, 6.3 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise. After stirring at -70°C for 30 min, DIPEA (6.6 mL, 37.89 mmol, 9.0 equiv.), DMAP (28.5 mg, 0.23 mmol, 4 mol % equiv.) and TFAA (1.2 mL, 8.63 mmol, 2.0 equiv.) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. H_2O was added. Aqueous layer was acidified at pH = 1 (with HCl 1M) and extract with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (90/10 to 85/15 PE AcOEt). The desired compound **280b** was obtained as a yellow oil (432.9 mg, 57%).



R_f = 0.32 (PE/EtOAc 85/15); IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 1665, 1384 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.98 (dt, J = 7.5 and 1.8 Hz, 1H, H4), 5.14-5.01 (m, 2H, H5/H9), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H7), 2.52-2.40 (m, 2H, H1), 2.33-2.14 (m, 4H, H6/H8), 1.67 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H11), 1.59 (s, 3H, H12) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169.3 (Cq, C2), 134.4 (Cq, C10), 130.3 (CH, C4), 120.4 (CH, C9), 105.7 (CH, C5), 46.3 (CH_2 , C7), 31.6 (CH_2 , C1), 27.5 (CH_2 , C8), 25.8 (CH_3 , C11), 20.4 (CH_2 , C6), 17.8 (CH_3 , C12) ; HRMS (ESI) Calcd.

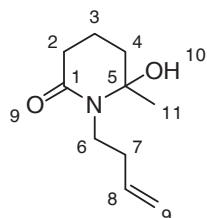
for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 202.12078 found 202.1211.

1-(but-3-en-1-yl)-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 285:



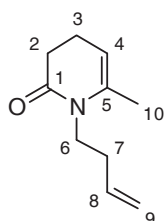
To a solution of 1-(but-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione **279a** (745.2 mg, 4.46 mmol, 1 equiv.) in THF (30 mL) at -78°C , methyllithium solution (1.19 M in diethylether, 4.1 mL, 4.88 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78°C for 6h, the mixture was diluted with

diethylether and then quenched by addition of 20 ml of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with diethylether. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **284** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (20/80 PE/AcOEt), as a white solid (414.7 mg, 51%).



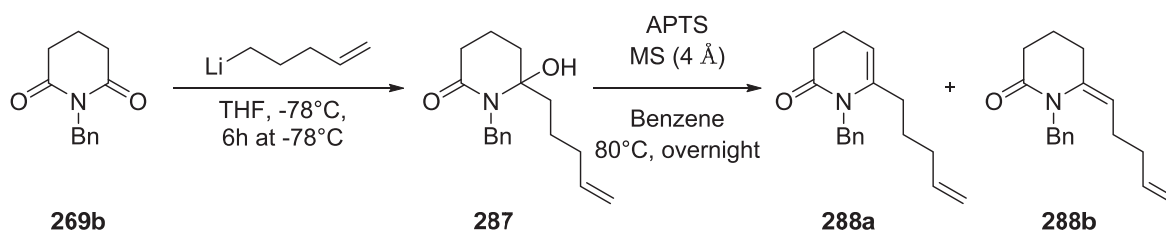
$R_f = 0.54$ (PE/EtOAc 20/80); $Mp = 49^\circ C$ (PE/EtOAc); **IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1})** = 3297, 2939, 1710, 1641, 1543, 1437, 1365, 1157, 917 ; **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 5.75 (ddt, $J = 6.8, 10.4$ and 17.2 Hz, 1H, H8), 5.57 (brs, 1H, H10), 5.13-5.08 (m, 1H, H9), 5.06 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, H9), 3.31 (dd, $J = 6.7$ and 12.5 Hz, 2H, H6), 2.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H2), 2.25 (qt, $J = 1.3$ and 6.8 Hz, 2H, H7), 2.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H4), 2.13 (s, 3H, H11), 1.94-1.82 (m, 2H, H3) ; **^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 208.8 (Cq, C5), 172.4 (Cq, C1), 135.4 (CH, C8), 117.4 (CH₂, C9), 42.6 (CH₂, C2), 38.5 (CH₂, C6), 35.6 (CH₂, C4), 33.9 (CH₂, C7), 30.1 (CH₃, C11), 19.8 (CH₂, C3) ; **HRMS (ESI) Calcd.** for $C_{10}H_{17}NO_2Na$ [$M+Na$]⁺ 206.1157 found 206.1157.

A mixture of 1-(but-3-en-1-yl)-6-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one **284** (400.1 mg, 2.18 mmol, 1 equiv.), *p*-toluene sulfonic acid (200.8 mg, 1.06 mmol, 0.5 equiv.) and activated molecular sieves (9 g, 4 Å) in benzene (30 mL) was heated at 80 °C overnight. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with AcOEt, filtered, and diluted with H₂O. The solution was extracted with AcOEt. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column chromatography on silica gel (85/15 to 80/20 PE/AcOEt) gave pure product **285** as a colorless oil (225.8 mg, 63%).



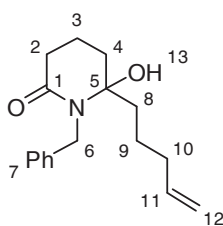
$R_f = 0.77$ (PE/EtOAc 80/20); **1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 5.92-5.63 (m, 1H, H8), 5.15-4.94 (m, 3H, H4/H9), 3.72-3.56 (m, 2H, H6), 2.56-2.37 (m, 2H, H2), 2.33-2.03 (m, 4H, H3/H7), 1.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, H10) ; **HRMS (ESI) Calcd.** for $C_{10}H_{15}NONa$ [$M+Na$]⁺ 188.10513 found 188.1053.

1-benzyl-6-(pent-4-en-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 288a:



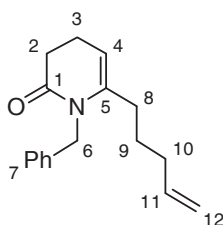
To a solution of 1-benzylpiperidine-2,6-dione **269b** (1.002 g, 4.5 mmol, 1 equiv.) in THF (40 mL) at $-78^\circ C$, pent-4-en-1-yllithium solution (0.5 M in Et₂O, 11.8 mL, 5.9 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise (Pent-4-en-1-yllithium solution is prepared from 5-bromo-1-pentene and lithium in diethylether). After stirring at $-78^\circ C$ for 6 h, the mixture was diluted with diethylether and then quenched by addition of 20 ml of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer

was extracted with diethylether. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **287** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (60/40 PE/AcOEt), as a white solid (929.4 mg, 69%).

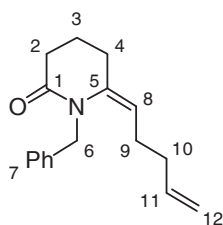


$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 60/40); $M_p = 72^\circ\text{C}$ (PE/EtOAc) ; IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3313, 2934, 1709, 1643, 1541, 1266, 914 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.40-7.18 (m, 5H, H7), 6.11 (brs, 1H, H13), 5.83-5.64 (m, 1H, H11), 5.07-4.88 (m, 2H, H12), 4.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H6), 2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H2), 2.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H8), 2.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H4), 2.03 (dd, $J = 7.0$ and 14.1 Hz, 2H, H10), 1.89 (quint, $J = 7.1$ Hz, 2H, H3), 1.64 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H, H9) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 210.8 (Cq, C5), 172.4 (Cq, C1), 138.4 (Cq, C7), 138.0 (CH, C11), 128.7 (CH, C7), 127.8 (CH, C7), 127.5 (CH, C7), 115.3 (CH_2 , C12), 43.6 (CH_2 , C6), 42.0 (CH_2 , C8), 41.6 (CH_2 , C2), 35.4 (CH_2 , C4), 33.1 (CH_2 , C10), 22.8 (CH_2 , C9), 19.8 (CH_2 , C3) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.1626 found 296.1625.

A mixture of 1-benzyl-6-hydroxy-6-(pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one **287** (868.0 mg, 3.17 mmol, 1 equiv.), *p*-toluene sulfonic acid (337.4 mg, 1.77 mmol, 0.5 equiv.) and activated molecular sieves (12 g, 4 Å) in benzene (48 mL) was heated at 80 °C overnight. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with AcOEt, filtered, and diluted with H_2O . The solution was extracted with AcOEt. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column chromatography on silica gel (85/15 PE/AcOEt) gave pure product **288a** as a colorless oil (295.5 mg, 36%) and product **288b** also as a colorless oil (224.5 mg, 28%).

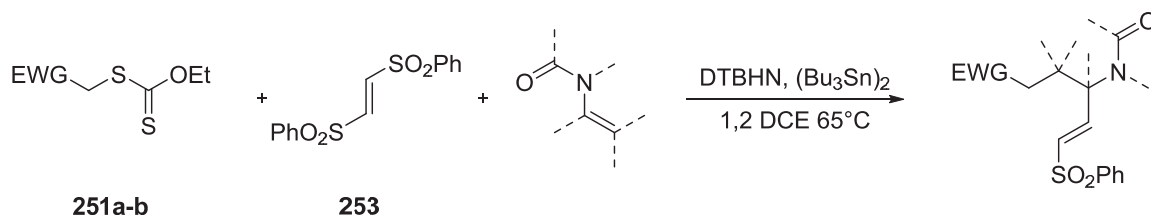


$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 85/15); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2939, 1702, 1637, 1545, 1268, 911 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.35-7.11 (m, 5H, H7), 5.74 (ddt, $J = 6.7, 10.2$ and 17.0 Hz, 1H, H11), 5.11 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H4), 5.03-4.93 (m, 2H, H12), 4.88 (s, 2H, H6), 2.60-2.51 (m, 2H, H2), 2.31-2.18 (m, 2H, H3), 2.15-1.98 (m, 4H, H8/H10), 1.58-1.43 (m, 2H, H9) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.7 (Cq, C1), 140.4 (Cq, C5), 138.4 (Cq, C7), 138.0 (CH, C11), 128.7 (CH, C7), 127.1 (CH, C7), 126.5 (CH, C7), 115.3 (CH_2 , C12), 106.3 (CH, C4), 44.1 (CH_2 , C6), 33.1 (CH_2 , C10), 32.2 (CH_2 , C2), 31.5 (CH_2 , C8), 27.4 (CH_2 , C9), 19.4 (CH_2 , C3) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.1521 found 278.1517.



$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 85/15); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2929, 1668, 1636, 1364, 1174, 912 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.35-7.09 (m, 5H, H7), 5.75-5.57 (m, 1H, H11), 4.96 (s, 2H, H6), 4.93-4.90 (m, 1H, H12), 4.88-4.83 (m, 1H, H12), 4.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H8), 2.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H2), 2.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H4), 2.12-1.95 (m, 4H, H9/H10), 1.89-1.78 (m, 2H, H3) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.0 (Cq, C1), 137.9 (CH, C11), 137.8 (Cq, C7), 136.6 (Cq, C5), 128.5 (CH, C7), 126.8 (CH, C7), 126.6 (CH, C7), 115.2 (CH_2 , C12), 108.5 (CH, C8), 46.4 (CH_2 , C6), 34.2 (CH_2 , C10), 33.4 (CH_2 , C2), 26.7 (CH_2 , C9), 25.2 (CH_2 , C4), 19.6 (CH_2 , C3) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.1521 found 278.1522.

3. General procedure A for the carbo-alkenylation



To a solution of xanthate **251a-b** (0.5 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (2.5 mL) was added olefin (1.98 mmol, 4 equiv.), vinylsulfone **253** (0.6 mmol, 1.2 equiv.) and di(tributyltin) (1 to 1.5 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (13 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (PE / EtOAc).

Note: A second purification by chromatography (silica gel, Toluene / EtOAc) may be necessary in certain cases in order to remove tin by-products.

Vinylsulfone 262a:

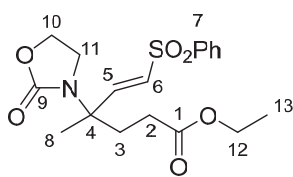
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (78.3 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (139.2 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **261a** (230 μL , 2 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (280 μL , 0.55 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (20/80 PE/EtOAc) afforded **262a** (84.8 mg, 60%) as a colorless oil.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 20/80); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2988, 2926, 1727, 1677, 1446, 1407, 1276, 1261, 1143; **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.93-7.85 (m, 2H, H7), 7.60-7.45 (m, 3H, H7), 7.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H5), 6.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H6), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H13), 3.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H12), 2.38-2.18 (m, 5H, H2/H10/H11), 2.09-1.89 (m, 3H, H3/H11), 1.35 (s, 3H, H8), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H14); **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 175.6 (Cq, C9), 172.6 (Cq, C1), 150.8 (CH, C5), 140.4 (Cq, C7), 133.3 (CH, C7), 129.2 (CH, C7), 127.6 (CH, C7), 127.3 (CH, C6), 60.7 (CH_2 , C13), 58.2 (Cq, C4), 45.6 (CH_2 , C12), 32.6 (CH_2 , C10), 32.0 (CH_2 , C11), 29.1 (CH_2 , C2), 22.8 (CH_3 , C8), 18.3 (CH_2 , C3), 14.2 (CH_3 , C14); **HRMS** (ESI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 402.13511, found 402.1352.

Vinylsulfone 262b:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (75.0 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (133.2 mg, 0.43 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **261b**¹³⁸ (184.3 mg, 1.45 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (270 μL , 0.53 mmol, 1.5 equiv.) in

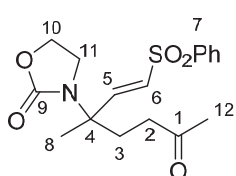
1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (40/60 PE/EtOAc) afforded **262b** (102.5 mg, 75%) as a colorless oil.



$R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2922, 2854, 1729, 1447, 1406, 1379, 1275, 1260, 1144; **$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.94-7.81 (m, 2H, H7), 7.67-7.42 (m, 3H, H7), 7.10 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H5), 6.34 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H6), 4.34-4.18 (m, 2H, H10), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H12), 3.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H11), 2.41-2.18 (m, 3H, H2/H3), 2.18-1.92 (m, 1H, H2), 1.39 (s, 3H, H8), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H13); **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 172.5 (Cq, C1), 157.2 (Cq, C9), 148.6 (CH, C5), 140.0 (Cq, C7), 133.5 (CH, C7), 129.3 (CH, C6/C7), 127.6 (CH, C7), 61.7 (CH_2 , C10), 60.8 (CH_2 , C12), 58.0 (Cq, C4), 43.1 (CH_2 , C11), 32.7 (CH_2 , C2), 28.9 (CH_2 , C3), 21.9 (CH_3 , C8), 14.1 (CH_3 , C13); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 404.11438, found 404.1144.

Vinylsulfone 262c:

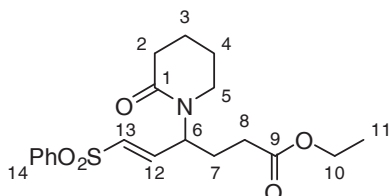
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251b** (77.1 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (161.5 mg, 0.52 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **261b** (222.9 mg, 1.75 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (330 μL , 0.65 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (25/75 to 20/80 PE/EtOAc) afforded **262c** (101.8 mg, 67%) as a colorless oil.



$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 20/80); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2988, 2924, 1737, 1714, 1480, 1446, 1407, 1275, 1260, 1144; **$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.96-7.84 (m, 2H, H7), 7.65-7.43 (m, 3H, H7), 7.11 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H5), 6.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H6), 4.27 (dd, $J = 7.4$ and 8.8 Hz, 2H, H10), 3.55 (dd, $J = 7.6$ and 8 Hz, 2H, H11), 2.55-2.37 (m, 2H, H2), 2.24-1.98 (m, 5H, H3/H12), 1.39 (s, 3H, H8); **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 207.1 (Cq, C1), 157.4 (Cq, C9), 148.9 (CH, C5), 140.1 (Cq, C7), 133.6 (CH, C7), 129.4 (CH, C7), 129.3 (CH, C6), 127.7 (CH, C7), 61.8 (CH_2 , C10), 58.2 (Cq, C4), 43.1 (CH_2 , C11), 37.9 (CH_2 , C2), 31.4 (CH_2 , C3), 30.1 (CH_3 , C12), 22.4 (CH_3 , C8); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.10381, found 374.1037.

Vinylsulfone 264b:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (80.0 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (142.1 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **263b** (193.6 mg, 1.55 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (290 μL , 0.57 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (30/70 PE/EtOAc) afforded **264b** (59.8 mg, 41%) as a colorless oil

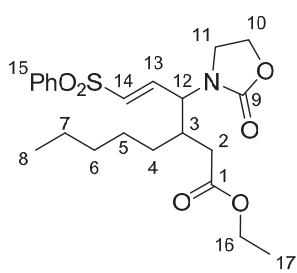


$R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 20/80); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2950, 1728, 1634, 1307, 1146, 1085; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.87-7.80 (m, 2H, H14), 7.65-7.57 (m, 1H, H14), 7.57-7.47 (m, 2H, H14), 6.85 (dd, $J = 4.8$ and 15.4 Hz, 1H, H12),

6.38 (dd, $J = 1.9$ and 15.3 Hz, 1H, H13), 5.48-5.37 (m, 1H, H6), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H10), 3.16-2.98 (m, 2H, H5), 2.45-2.34 (m, 2H, H2), 2.30-2.19 (m, 2H, H8), 2.02-1.87 (m, 2H, H7), 1.84-1.69 (m, 4H, H3/H4), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H11) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.4 (Cq, C9), 170.2 (Cq, C1), 144.0 (CH, C12), 140.0 (Cq, C14), 133.7 (CH, C14), 132.5 (CH, C13), 129.5 (CH, C14), 127.7 (CH, C14), 60.8 (CH_2 , C10), 51.8 (CH, C6), 42.8 (CH_2 , C5), 32.4 (CH_2 , C2), 30.5 (CH_2 , C8), 24.8 (CH_2 , C7), 23.2 (CH_2 , C4), 21.0 (CH_2 , C3), 14.2 (CH_3 , C11) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 402.1351, found 402.1352.

Vinylsulfone 266a:

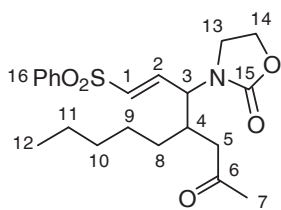
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (71.6 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (127.7 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **265a** (257.7 mg, 1.41 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (260 μL , 0.51 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 51/49 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (70/30 Toluene/EtOAc) afforded **266a** (85.0 mg, 57%) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.



$R_f = 0.51$ (Toluene/EtOAc 50/50); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2930, 2860, 1733, 1481, 1446, 1418, 1146, 1085 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.88-7.72 (m, 2H, d1 and d2, H15), 7.65-7.40 (m, 3H, d1 and d2, H15), 6.84 (dd, $J = 8.4$ and 15.0 Hz, 1H, d1 and d2, H13), 6.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 0.51H, d1, H14), 6.52 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.49H, d2, H14), 4.45-3.94 (m, 5H, d1 and d2, H10/H12/H16), 3.68-3.34 (m, 2H, d1 and d2, H11), 2.37-2.12 (m, 3H, d1 and d2, H2/H3), 1.48-0.94 (m, 11H, d1 and d2, H4/H5/H6/H7/H17), 0.87-0.68 (m, 3H, d1 and d2, H8); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.5 (Cq, d1, C1), 171.8 (Cq, d2, C1), 157.9 (Cq, d1, C9), 157.8 (Cq, d2, C9), 139.8 (CH, d2, C13), 139.7 (Cq, d1, C15), 139.5 (CH, d2, C13), 134.8 (CH, d1, C14), 134.3 (CH, d2, C14), 133.8 (CH, d1, C15), 133.7 (CH, d2, C15), 129.5 (CH, d1, C15), 129.4 (CH, d2, C15), 127.6 (CH, C15), 62.3 (CH_2 , d1, C16), 62.2 (CH_2 , d2, C16), 60.8 (CH_2 , d2, C10), 60.6 (CH_2 , d1, C10), 57.1 (CH, d1, C12), 56.7 (CH, d2, C12), 41.1 (CH_2 , d2, C11), 40.9 (CH_2 , d1, C11), 36.4 (CH, d1, C3), 36.3 (CH, d2, C3), 35.5 (CH_2 , d1, C2), 35.1 (CH_2 , d2, C2), 31.8 (CH_2 , d2, C4), 31.7 (CH_2 , d1, C4), 31.0 (CH_2 , d1, C5), 30.3 (CH_2 , d2, C5), 25.7 (CH_2 , d2, C6), 25.2 (CH_2 , d1, C6), 22.4 (CH_2 , d2, C7), 22.3 (CH_2 , d1, C7), 14.1 (CH_3 , d2, C17), 13.9 (CH_3 , d1, C8); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 460.17698, found 460.1770.

Vinylsulfone 266b:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251b** (77.2 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (160.9 mg, 0.52 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **265a** (326.3 mg, 1.78 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (330 μL , 0.65 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 56/44 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 to 50/50 PE/EtOAc) afforded **266b** (61.6 mg of d1 (34%), 48.6 mg of d2 (28%)) as a mixture of separable diastereoisomers.



$R_f = 0.10$ (d1), 0.18 (d2) (PE/EtOAc 60/40); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2928, 2859, 1740, 1714, 1481, 1446, 1420, 1259, 1146, 1085.

d1 : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.88-7.77 (m, 2H, H16), 7.68-7.47 (m, 3H, H16), 6.82 (dd, $J = 8.7$ and 15.3 Hz, 1H, H2), 6.53 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H3), 4.35-4.07 (m, 3H, H3/H14), 3.55-3.29 (m, 2H,

H13), 2.55-2.28 (m, 3H, H4/H5), 2.10 (s, 3H, H7), 1.37-0.95 (m, 8H, H8/H9/H10/H11), 0.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H12); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 207.4 (Cq, C6), 158.2 (Cq, C15), 139.9 (CH, C2), 139.7 (Cq, C16), 135.2 (CH, C1), 133.9 (CH, C16), 129.6 (CH, C16), 127.8 (CH, C16), 62.5 (CH_2 , C14), 57.6 (CH, C3), 44.9 (CH_2 , C5), 40.8 (CH_2 , C13), 35.2 (CH, C4), 31.8 (CH_2 , C8), 31.4 (CH_2 , C9), 30.7 (CH_3 , C7), 25.6 (CH_2 , C10), 22.4 (CH_2 , C11), 14.0 (CH_3 , C12).

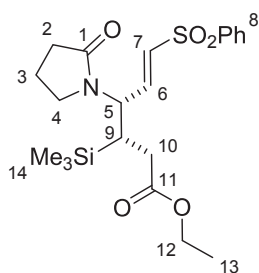
d2 : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.90-7.78 (m, 2H, H16), 7.66-7.47 (m, 3H, H16), 6.79 (dd, $J = 8.1$ and 15.0 Hz, 1H, H2), 6.48 (dd, $J = 0.9$ and 15.0 Hz, 1H, H1), 4.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H, H3/H14), 3.53 (dq, 8.1 and 14.1 Hz, 2H, H13), 2.47-2.29 (m, 3H, H4/H5), 2.01 (s, 3H, H7), 1.45-1.06 (m, 8H, H8/H9/H10/H11), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H12); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 206.8 (Cq, C6), 158.1 (Cq, C15), 139.9 (CH, C2), 139.7 (Cq, C16), 134.1 (CH, C1), 133.9 (CH, C16), 129.6 (CH, C16), 127.9 (CH, C16), 62.3 (CH_2 , C14), 57.1 (CH, C3), 44.4 (CH_2 , C5), 41.3 (CH_2 , C13), 34.8 (CH, C4), 31.9 (CH_2 , C8), 30.7 (CH_2 , C9), 30.5 (CH_3 , C7), 26.2 (CH_2 , C10), 22.6 (CH_2 , C11), 14.0 (CH_3 , C13).

HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 430.16641, found 430.1664.

Vinylsulfone 266c:

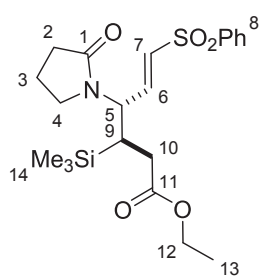
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (83.5 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (148.3 mg, 0.48 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **265b**¹⁵³ (295.4 mg, 1.61 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (300 μL , 0.59 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 75/25 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 to 50/50 PE/EtOAc) afforded **266c** (69.7 mg of d1 (40%), 37.6 mg of d2 (21%)) as a mixture of separable diastereoisomers as white solid.

$R_f = 0.17$ (d1), 0.27 (d2), (PE/EtOAc 60/40); **Mp** = 87°C (d1) (Pentane/EtOAc), 94°C (d2) (Pentane/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2980, 1727, 1680, 1446, 1417, 1145, 1085, 837.



d1 : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.89-7.79 (m, 2H, H8), 7.66-7.47 (m, 3H, H8), 6.78 (dd, $J = 8.4$ and 15.0 Hz, 1H, H6), 6.47 (dd, $J = 0.9$ and 15.0 Hz, 1H, H7), 4.74 (dd, $J = 8.4$ and 12.0 Hz, 1H, H5), 4.18-3.96 (m, 2H, H12), 3.40-3.27 (m, 1H, H4), 3.19 (dt, $J = 7.2$ and 9.3 Hz, 1H, H4), 2.36-2.12 (m, 4H, H10/H12), 2.03-1.83 (m, 2H, H3), 1.69 (ddd, $J = 4.8$, 6.9 and 11.7 Hz, 1H, H9), 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H13), -0.04 (s, 9H, H14); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 175.3 (Cq, C11), 173.3

(Cq, C1), 142.0 (CH, C6), 139.7 (Cq, C8), 133.8 (CH, C8), 133.4 (CH, C7), 129.5 (CH, C8), 127.8 (CH, C8), 60.8 (CH_2 , C12), 53.0 (CH, C5), 42.6 (CH_2 , C4), 32.4 (CH_2 , C2), 31.1 (CH_2 , C10), 24.5 (CH, C9), 18.1 (CH_2 , C3), 14.2 (CH_3 , C13), -1.6 (CH_3 , C14).

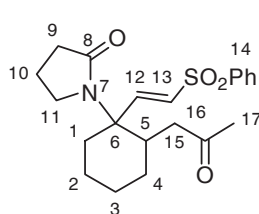


d2: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.87-7.79 (m, 2H, H8), 7.66-7.46 (m, 3H, H8), 6.84 (dd, $J = 8.7$ and 15.0 Hz, 1H, H6), 6.45 (dd, $J = 0.9$ and 15.0 Hz, 1H, H7), 4.79 (dd, $J = 9.3$ and 10.2 Hz, 1H, H5), 4.10 (qd, $J = 1.8$ and 7.2 Hz, 2H, H12), 3.49-3.25 (m, 2H, H4), 2.41-2.23 (m, 3H, H2/H10), 2.16 (dd, $J = 6.3$, 17.4 Hz, 1H, H10), 2.07-1.92 (m, 2H, H3), 1.82 (ddd, $J = 6.3$, 10.8 and 11.7 Hz, 1H, H9), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H13), 0.01 (s, 9H, H14); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 174.8 (Cq, C11), 173.2 (Cq, C1), 141.5 (CH, C6), 140.2 (Cq, C8), 133.7 (CH, C7), 133.4 (CH, C8), 129.5 (CH, C8), 127.8 (CH, C8), 61.2 (CH_2 , C12), 53.2 (CH, C5), 43.3 (CH_2 , C4), 32.5 (CH_2 , C2), 31.0 (CH_2 , C10), 23.6 (CH, C9), 17.9 (CH_2 , C3), 14.2 (CH_3 , C13), -2.1 (CH_3 , C14).

HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 460.15899, found 460.1586.

Vinylsulfone 266d:

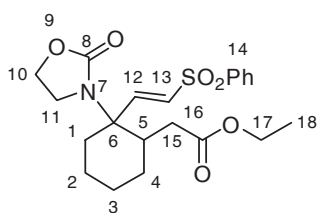
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251b** (92.2 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (192.4 mg, 0.62 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **265d**¹⁶¹ (531.2 mg, 3.22 mmol, 6 equiv.) and di(tributyltin) (390 μL , 0.77 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 68/32 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (70/30 Toluene/EtOAc) afforded **266d** (87.1 mg, 43%, d1/d2 : 70/30) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.



$R_f = 0.25$ (d1), 0.35 (d2) (PE/EtOAc 2/98); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2944, 1709, 1676, 1584, 1446, 1289, 1144, 1085; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.01-7.83 (m, 2H, d1 and d2, H14), 7.70-7.46 (m, 3H, d1 and d2, H14), 7.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.7H, d1, H12), 7.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.3H, d2, H12), 6.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.7H, d1, H13), 6.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.3H, d2, H13), 3.48-3.31 (m, 2.7H, H5/H11), 2.80-2.66 (m, 0.6H, H5/H9), 2.50-1.12 (m, 16.7H, d1 and d2, H15/H9/H1/H2/H3/H4/H10/H17); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 208.0 (Cq, d1, C16), 207.3 (Cq, d2, C16), 175.9 (Cq, d2, C8), 175.5 (Cq, d1, C8), 148.8 (CH, d1, C12), 146.7 (CH, d2, C12), 140.4 (Cq, C14), 133.4 (CH, d1, C14), 133.3 (CH, d2, C14), 130.3 (CH, d1, C13), 129.7 (CH, d2, C13), 129.3 (CH, d1, C14), 129.2 (CH, d2, C14), 127.7 (CH, d2, C14), 127.5 (CH, d1, C14), 61.2 (Cq, C6), 46.0 (CH_2 , d1, C11), 44.8 (CH_2 , C9), 42.9 (CH_2 , C15), 37.8 (CH, d2, C5), 34.9 (CH, d1, C5), 32.6 (CH_2 , d2, C1), 32.3 (CH_2 , d1, C1), 31.1 (CH_2 , C10), 30.8 (CH_3 , d2, C17), 29.5 (CH_3 , d1, C17), 29.1 (CH_2 , d2, C4), 26.3 (CH_2 , d1, C10), 24.6 (CH_2 , d2, C10), 22.2 (CH_2 , C4), 19.6 (CH_2 , C2), 18.5 (CH_2 , d1, C3), 18.3 (CH_2 , d2, C3); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 412.1553, found 412.1554.

Vinylsulfone 266e:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (80.4 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (143.2 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **265e** (258.7 mg, 1.55 mmol, 4 equiv) and di(tributyltin) (290 μL , 0.57 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 57/43 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (45/55 PE/EtOAc) afforded **266e** (59.5 mg of d1 (37%), 38.3 mg of d2 (23%)) as a colorless oily mixture of separable diastereoisomers.



$R_f = 0.22$ (d1), 0.35 (d2) (PE/EtOAc 45/55); IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2939, 1733, 1480, 1446, 1403, 1145, 1085.

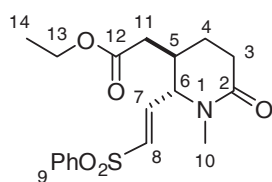
d1 : ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.97-7.81 (m, 2H, H14), 7.69-7.46 (m, 3H, H14), 7.13 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H12), 6.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H13), 4.20 (dd, $J = 7.8$ and 8.2 Hz, 2H, H10), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H17), 3.64-3.40 (m, 2H, H11), 3.26-3.09 (m, 1H, H5), 2.54-2.38 (m, 2H, H15), 2.04-1.87 (m, 2H, H1), 1.81-1.31 (m, 6H, H2/H3/H4), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H18); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.4 (Cq, C16), 156.6 (Cq, C8), 146.4 (CH, C12), 140.1 (Cq, C14), 133.7 (CH, C14), 131.9 (CH, C13), 129.5 (CH, C14), 127.7 (CH, C14), 61.8 (CH₂, C10), 60.8 (CH₂, C17), 60.5 (Cq, C6), 43.2 (CH₂, C11), 35.9 (CH, C5), 33.4 (CH₂, C15), 30.7 (CH₂, C1), 26.2 (CH₂, C4), 22.2 (CH₂, C2), 19.5 (CH₂, C3), 14.3 (CH₃, C18).

d2 : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96-7.87 (m, 2H, H14), 7.63-7.47 (m, 3H, H14), 7.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H12), 6.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H13), 4.31-4.17 (m, 2H, H10), 4.12 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, H17), 3.62-3.48 (m, 2H, H11), 2.60-2.40 (m, 2H, H15/H5) 2.20-2.04 (m, 2H, H15/H1), 1.88-1.48 (m, 5H, H1/H2/H4), 1.45-1.13 (m, 2H, H3), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H18); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.5 (Cq, C16), 157.4 (Cq, C8), 143.8 (CH, C12), 140.1 (Cq, C14), 133.6 (CH, C14), 132.0 (CH, C13), 129.3 (CH, C14), 127.8 (CH, C14), 61.7 (CH₂, C10), 61.1 (CH₂, C17), 61.0 (Cq, C6), 42.7 (CH₂, C11), 39.9 (CH, C5), 35.4 (CH₂, C15), 30.1 (CH₂, C1), 28.3 (CH₂, C4), 24.0 (CH₂, C2), 22.3 (CH₂, C3), 14.3 (CH₃, C18).

HRMS (ESI) Calcd. for C₂₁H₂₇NO₆SNa [M+Na]⁺ 444.14568 found 444.1458.

Vinylsulfone 271a:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (79.0 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (140.6 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **270a** (177.2 mg, 1.59 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (290 μ L, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (30/70 to 20/80 PE/EtOAc) afforded **271a** (94.0 mg, 68%, d.r. > 95 : 5).



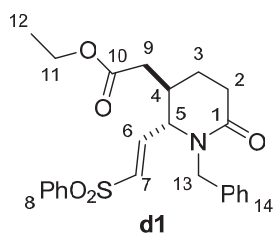
$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 30/70); IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2940, 1724, 1639, 1446, 1396, 1307, 1144, 1085 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.94-7.82 (m, 2H, H9), 7.70-7.50 (m, 3H, H9), 6.88 (dd, $J = 6.0$ and 15.2 Hz, 1H, H7), 6.40 (dd, $J = 1.2$ and 15.2 Hz, 1H, H8), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H13), 4.06-3.98 (m, 1H, H6), 2.81 (s, 3H, H10), 2.57-2.30 (m, 5H, H11/H3/H5), 1.95-1.81 (m, 1H, H4), 1.67-1.52 (m, 1H, H4), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H14) ;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.6 (Cq, C12), 169.5 (Cq, C2), 144.1 (CH, C7), 139.9 (Cq, C9), 134.0 (CH, C9), 133.5 (CH, C8), 129.6 (CH, C9), 127.8 (CH, C9), 63.7 (CH, C6), 61.1 (CH₂, C13), 36.0 (CH₂, C11), 34.5 (CH₃, C10), 33.5 (CH, C5), 28.5 (CH₂, C3), 22.6 (CH₂, C4), 14.3 (CH₃, C14) ; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₈H₂₃NO₅SNa [M+Na]⁺ 388.11946, found 388.1193.

Vinylsulfone 271b:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (82.2 mg, 0.40 mmol, 1 equiv), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (146.2 mg, 0.47 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **270b**¹⁶²

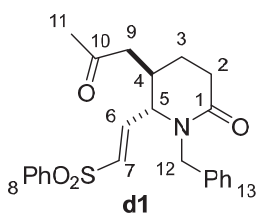
(297.1 mg, 1.59 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (300 μ L, 0.59 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 92/8 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (50/50 to 40/60 PE/EtOAc) afforded **271b** (116.2 mg, 67%, d1/d2 : 95/5) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.



R_f = 0.46 (PE/EtOAc 30/70); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2981, 1727, 1642, 1495, 1462, 1447, 1307, 1145, 1085 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.91-7.79 (m, 2H, H8), 7.71-7.50 (m, 3H, H8), 7.36-7.18 (m, 3H, H14), 7.11-6.99 (m, 2H, H14), 6.86 (dd, J = 5.7 and 15.0 Hz, 1H, H6), 6.35 (dd, J = 1.5 and 15.0 Hz, 1H, H7), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H13), 4.08-3.82 (m, 3H, H11/H5), 3.42 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H13), 2.49-2.27 (m, 3H, H2/H4), 2.24-2.08 (m, 2H, H9), 2.02-1.79 (m, 1H, H3), 1.63-1.46 (m, 1H, H3), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H12) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 171.2 (Cq, C10), 169.3 (Cq, C1), 144.1 (CH, C6), 139.8 (Cq, C8), 136.3 (Cq, C14), 133.9 (CH, C8), 133.3 (CH, C7), 129.6 (CH, C8), 128.8 (CH, C14), 128.4 (CH, C14), 127.83 (CH, C14), 127.78 (CH, C8), 60.8 (CH₂, C11), 59.6 (CH, C5), 48.3 (CH₂, C13), 35.1 (CH₂, C9), 32.7 (CH, C4), 28.3 (CH₂, C2), 22.1 (CH₂, C3), 14.1 (CH₃, C12) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 464.15076 found 464.1507.

Vinylsulfone 271c:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251b** (94.4 mg, 0.53 mmol, 1 equiv), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (196.3 mg, 0.66 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **270b** (397.6 mg, 2.12 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (400 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 83/17 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (30/70 PE/EtOAc) afforded **271c** (166.9 mg, 77%, d1/d2 : 90/10) as a white solid mixture of diastereoisomers.

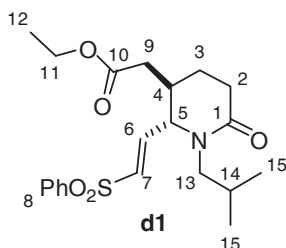


R_f = 0.29 (PE/EtOAc 30/70); **Mp** = 126°C (pentane/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2939, 1713, 1638, 1495, 1447, 1308, 1145, 1085 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.93-7.79 (m, 2H, d1 and d2, H8), 7.70-7.50 (m, 3H, d1 and d2, H8), 7.31-7.18 (m, 3H, d1 and d2, H13), 7.15-6.99 (m, 2H, d1 and d2, H13), 6.90 (dd, J = 5.4 and 15.3 Hz, 0.9H, d1, H6), 6.75 (dd, J = 7.2 and 15.0 Hz, 0.1H, d2, H6), 6.36 (dd, J = 1.5 and 15.3 Hz, 0.9H, d1, H7), 6.30 (d, J = 15.9 Hz, 0.1H, d2, H7), 5.49 (d, J = 14.4 Hz, 0.9H, d1, H12), 5.25 (d, J = 15.0 Hz, 0.1H, d2, H12), 4.13-4.05 (m, 0.1H, d2, H5), 3.91-3.80 (m, 0.9H, d1, H5), 3.53 (d, J = 15.0 Hz, 0.1H, d2, H12), 3.29 (d, J = 14.4 Hz, 0.9H, d1, H12), 2.58-2.12 (m, 5H, d1 and d2, H2/H4/H9), 1.93-1.78 (m, 1H, d1 and d2, H3), 1.74 (s, 3H, d1 and d2, H11), 1.52-1.36 (m, 1H, d1 and d2, H3) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 205.9 (Cq, d1, C10), 205.7 (Cq, d2, C10), 169.3 (Cq, d1, C1), 169.5 (Cq, d2, C1), 144.5 (CH, d1, C6), 140.7 (CH, d2, C6), 139.9 (Cq, d1, C8), 139.8 (Cq, d2, C8), 136.6 (Cq, d1, C13), 136.3 (Cq, d2, C13), 135.1 (CH, d2, C8) 134.0 (CH, d2, C7), 133.9 (CH, d1, C8), 133.0 (CH, d1, C7), 129.7 (CH, d2, C8), 129.6 (CH, d1, C8), 128.9 (CH, d1, C13), 128.8 (CH, d1, C13), 128.2 (CH, d2, C13), 128.0 (CH, d1, C13), 127.8 (CH, d1, C8), 59.4 (CH, d1, C5), 58.9 (CH, d2, C5), 48.6 (CH₂, d2, C12), 48.4 (CH₂, d1, C12), 45.3 (CH₂, d2, C9), 43.7 (CH₂, d1, C9), 33.4 (CH, d2, C4), 31.3 (CH₂, d2, C2), 30.9 (CH, d1, C4), 30.4 (CH₃, d2, C11), 30.1 (CH₃, d1, C11), 28.3 (CH₂, d1, C2), 23.3 (CH₂, d2,

C3), 22.1 (CH₂, d1, C3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₃H₂₅NO₄SNa [M+Na]⁺ 434.1402 found 434.1400.

Vinylsulfone 271d:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (75.6 mg, 0.36 mmol, 1 equiv), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (137.9 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **270c** (197.4 mg, 1.46 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (280 μL, 0.55 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 93/7 ratio of d1/d2 was estimated from the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (40/60 PE/EtOAc) afforded **271d** (102.6 mg, 69%, d1/d2 : 94/6) as a colorless oil mixture of diastereoisomers.

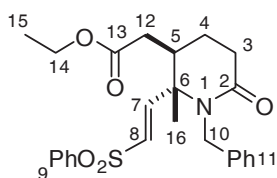


R_f = 0.33 (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2959, 1728, 1640, 1320, 1146, 1085 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = (7.87-7.79 (m, 2H, H8), 7.68-7.47 (m, 3H, H8), 6.85 (dd, *J* = 5.3 and 15.2 Hz, 1H, H6), 6.31 (dd, *J* = 1.4 and 15.2 Hz, 1H, H7), 4.19-4.02 (m, 3H, H5/H11), 3.82 (dd, *J* = 8.4 and 13.5 Hz, 1H, H13), 2.52 (dd, *J* = 10.1 and 17.3 Hz, 1H, H9), 2.45-2.22 (m, 4H, H2/H4/H9), 2.15 (dd, *J* = 6.4

and 13.5 Hz, 1H, H13), 1.90-1.67 (m, 2H, H3/H14), 1.63-1.48 (m, 1H, H3), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H12), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H15) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 171.5 (Cq, C10), 169.4 (Cq, C1), 144.8 (CH, C6), 139.8 (Cq, C8), 133.8 (CH, C8), 132.9 (CH, C7), 129.5 (CH, C8), 127.7 (CH, C8), 61.3 (CH, C5), 60.9 (CH₂, C11), 52.8 (CH₂, C13), 35.7 (CH₂, C9), 33.0 (CH, C4), 28.2 (CH₂, C2), 26.8 (CH, C14), 22.1 (CH₂, C3), 20.2 (CH₃, C15), 20.1 (CH₃, C15), 14.2 (CH₃, C12) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₁H₂₉NO₅SNa [M+Na]⁺ 430.1664, found 430.1658.

Vinylsulfone 275a:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **151a** (81.2 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (144.4 mg, 0.47 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **273** (308.6 mg, 1.53 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (300 μL, 0.59 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 to 50/50 PE/EtOAc) afforded **275a** (100.3 mg, 57%, d.r. > 95: 5) as a white solid.

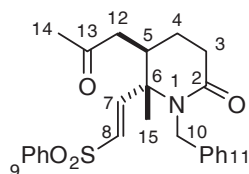


R_f = 0.10 (PE/EtOAc 60/40); **Mp** = 55°C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 1729, 1639, 1446, 1395, 1146, 1085 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.75-7.59 (m, 3H, H9), 7.56-7.45 (m, 2H, H9), 7.33-7.17 (m, 3H, H11), 7.09-6.98 (m, 2H, H11), 6.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H7), 6.32 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H8), 4.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H10), 4.27

(d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H10), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H14), 2.69-2.35 (m, 3H, H3/H5), 2.30 (dd, *J* = 3.6 and 15.6 Hz, 1H, H12), 2.15 (dd, *J* = 10.2 and 15.6 Hz, 1H, H12), 1.98-1.82 (m, 1H, H4), 1.79-1.60 (m, 1H, H4), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H15), 1.22 (s, 3H, H16) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 171.4 (Cq, C13), 170.3 (Cq, C2), 148.7 (CH, C7), 139.6 (Cq, C9), 138.3 (Cq, C11), 133.9 (CH, C9), 132.6 (CH, C8), 129.6 (CH, C9), 128.7 (CH, C9), 127.8 (CH, C11), 127.0 (CH, C11), 126.6 (CH, C11), 64.4 (Cq, C6), 61.1 (CH₂, C14), 47.1 (CH₂, C10), 38.8 (CH, C5), 34.5 (CH₂, C12), 30.1 (CH₂, C3), 22.5 (CH₂, C4), 20.0 (CH₃, C16), 14.2 (CH₃, C15) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₅H₂₉NO₅SNa [M+Na]⁺ 478.16641 found 478.1665.

Vinylsulfone 275b:

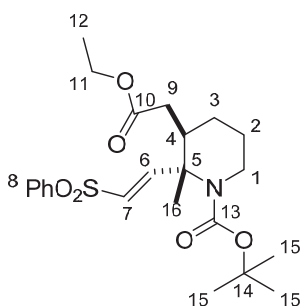
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251b** (148.3 mg, 0.83 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (308.2 mg, 1.00 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **274a** (337.6 mg, 1.68 mmol, 2 equiv.) and di(tributyltin) (630 μ L, 1.25 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (25/75 to 0/100 PE/EtOAc) and by precipitation in the toluene, afforded **275b** (155.2 mg, 44%, d.r. > 95 : 5) as a white solid.



R_f = 0.10 (PE/EtOAc 40/60); M_p = 168°C (pentane/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 1715, 1640, 1495, 1446, 1146, 1085 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.68-7.49 (m, 3H, H9), 7.49-7.34 (m, 2H, H9), 7.30-7.08 (m, 3H, H11), 7.04-6.89 (m, 2H, H11), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7), 6.27 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H8), 4.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H10), 4.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H10), 2.60-2.37 (m, 3H, H3/H5), 2.33-2.16 (m, 2H, H12), 1.99 (s, 3H, H14), 1.85-1.69 (m, 1H, H4), 1.66-1.45 (m, 1H, H4), 1.12 (s, 3H, H15) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 205.4 (Cq, C13), 170.3 (Cq, C2), 148.7 (CH, C7), 139.5 (Cq, C9), 138.3 (Cq, C11), 133.8 (CH, C9), 132.5 (CH, C8), 129.5 (CH, C9), 128.6 (CH, C11), 127.8 (CH, C9), 126.9 (CH, C11), 126.6 (CH, C11), 64.4 (Cq, C6), 47.1 (CH_2 , C10), 43.3 (CH_2 , C10), 37.0 (CH, C12), 30.5 (CH_3 and CH_2 , C14 and C3), 22.8 (CH_2 , C4), 19.7 (CH_3 , C15) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 448.15585 found 448.1556.

Vinylsulfone 278e:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (78.8 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (140.3 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **277e** (301.1 mg, 1.53 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (290 μ L, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (80/20 to 76/24 PE/EtOAc) afforded **278e** (90.7 mg, 53%, d.r. > 95/5) as a white solid mixture of diastereoisomers.

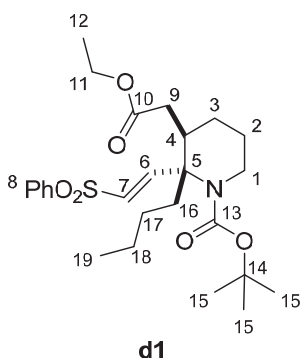


R_f = 0.23 (PE/EtOAc 80/20); M_p = 93°C (pentane/ Et_2O); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2980, 1733, 1691, 1369, 1275, 1260, 1155 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98-7.89 (m, 2H, H8), 7.61-7.44 (m, 3H, H8), 7.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H6), 6.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H11), 3.90 (dt, J = 3.9 and 13.2 Hz, 1H, H1), 2.94 (ddd, J = 3.6, 11.1 and 13.5 Hz, 1H, H1), 2.21 (dd, J = 2.1 and 15.3 Hz, 1H, H9), 2.10-1.96 (m, 1H, H4) 1.92-1.50 (m, 5H, H2/H3/H9), 1.40 (s, 9H, H15), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H12), 1.22 (s, 3H, H16) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.9 (Cq, C10), 155.8 (Cq, C13), 154.9 (CH, C6), 141.2 (Cq, C8), 133.1 (CH, C8), 129.1 (CH, C8), 127.9 (CH, C8), 125.0 (CH, C7), 81.2 (Cq, C14), 60.8 (CH_2 , C11), 60.0 (Cq, C5), 41.7 (CH_2 , C1), 39.6 (CH, C4), 35.9 (CH_2 , C9), 28.5 (CH_3 , C15), 25.5 (CH_2 , C2), 24.0 (CH_2 , C3), 14.3 (CH_3 , C16), 13.4 (CH_3 , C12) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 474.19263 found 474.1927.

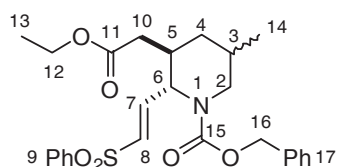
Vinylsulfone 278f:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (56.8 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (100.9 mg, 0.33 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **277f** (261.1 mg, 1.09 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (210 μ L, 0.42 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 95/5 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (80/20 to 76/24 PE/EtOAc) afforded **278f** (48.3 mg, 36 %, d1/d2 : 95/5) as a white solid mixture of diastereoisomers.

R_f = 0.22 (PE/EtOAc 80/20); M_p = 80°C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2958, 1732, 1688, 1476, 1447, 1275, 1154, 1086 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 8.02-7.89 (m, 2H, H8), 7.61-7.41 (m, 3H, H8), 7.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H6), 5.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7), 4.20-3.97 (m, 3H, H1/H11), 2.68 (dt, J = 3.0, 13.2 Hz, 1H, H1), 2.19-1.94 (m, 2H, H4/H9), 1.93-1.60 (m, 6H, H2/H3/H9/H16), 1.43 (s, 9H, H15), 1.31-1.12 (m, 8H, H3/H12/H17/H18), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H19) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 171.9 (Cq, C10), 155.6 (Cq, C13), 152.4 (CH, C6), 141.4 (Cq, C8), 133.0 (CH, C8), 129.1 (CH, C8), 127.7 (CH, C8), 123.2 (CH, C7), 81.4 (Cq, C14), 62.8 (Cq, C5), 60.7 (CH₂, C11), 41.2 (CH₂, C1), 40.5 (CH, C4), 35.9 (CH₂, C9), 28.4 (CH₃, C15), 27.1 (CH₂, C16), 25.9 (CH₂, C17), 25.3 (CH₂, C18), 24.5 (CH₂, C2), 23.2 (CH₂, C3), 14.3 (CH₃, C12), 14.1 (CH₃, C19) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{SNa}$ [$M+\text{Na}$]⁺ 516.23958 found 516.2389.

**Vinylsulfone 278g:**

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (73.8 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (132.2 mg, 0.43 mmol, 1.2 equiv.), benzyl 3-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate¹⁶⁸ **277g** (328.2 mg, 1.42 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (270 μ L, 0.53 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 65/35 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (75/25 Cyclohexane/EtOAc) afforded **278g** (125.2 mg, 73 %, d1/d2 : 70/30) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.

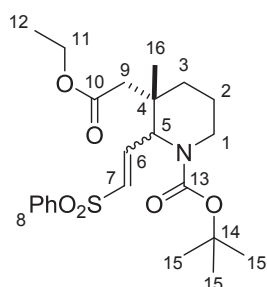


R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 80/20); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2958, 1729, 1696, 1446, 1418, 1274, 1145, 1085 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.91-7.81 (m, 2H, d1 and d2, H9), 7.70-7.48 (m, 3H, d1 and d2, H9), 7.44-7.12 (m, 5H, d1 and d2, H17), 6.98 (dd, J = 5.4 and 15.3 Hz, 0.3H, d2, H7), 6.95 (dd, J = 4.2 and 15.3 Hz, 0.7H, d1, H7), 6.36 (d, J = 15.0 Hz, 0.3H, d2, H8), 6.35 (d, J = 15.3 Hz, 0.7H, d1, H8), 5.21-4.89 (m, 2.7H, d1 and d2, H16/H6), 4.45 (dt, J = 1.2 and 6.3 Hz, 0.3H, d2, H6), 4.21-3.87 (m, 2.7H, d1 and d2, H12/H2), 3.40 (dd, J = 4.8 and 13.5 Hz, 0.3H, d2, H2), 3.25 (dd, J = 13.5 and 5.4 Hz, 0.3H, d2, H2), 2.57-2.14 (m, 3.7H, d1 and d2, H2/H5/H10), 1.97-1.59 (m, 1H, d1 and d2, H3), 1.58-1.45 (m, 1H, d1 and d2, H4), 1.38-1.09 (m, 4H, d1 and d2, H4/H13), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 1.1H, d2, H14), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 1.9H, d1, H14) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 172.1 (Cq, C11), 171.6 (Cq, C11), 156.0 (Cq, C15), 155.7 (Cq, C15), 144.5 (CH, C7),

140.2 (Cq, C9), 140.1, (Cq, C9), 136.3 (Cq, C17), 133.6 (CH, Ph), 133.5 (CH, Ph), 132.5 (CH, Ph), 131.3 (CH, C8), 129.4 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 67.6 (CH₂, C16), 67.5 (CH₂, C16), 60.75 (CH₂, C12), 60.66 (CH₂, C12), 57.1 (CH, C6), 54.6 (CH, C6), 46.6 (CH₂, C2), 46.2 (CH₂, C2), 39.0 (CH₂, C10), 36.5 (CH₂, C10), 34.8 (CH, C5), 34.3 (CH, C5), 33.7 (CH₂, C4), 33.2 (CH₂, C4), 28.0 (CH, C3), 25.4 (CH, C3), 20.3 (CH₃, C14), 18.9 (CH₃, C14), 14.2 (CH₃, C13) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₁NO₆SNa [M+Na]⁺ 508.17698 found 508.1767.

Vinylsulfone 278h:

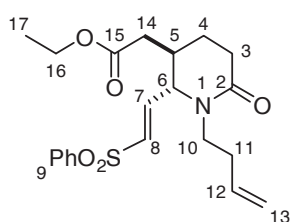
Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (70.0 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (125.3 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.), *tert*-butyl 5-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate¹⁶⁹ **277h** (268.3 mg, 1.36 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (250 μL, 0.50 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). A 65/35 ratio of d1/d2 was estimated from the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (80/20 PE/EtOAc) afforded **278h** (24.2 mg, 16%, d1/d2 : 68/32) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.



R_f = 0.25 (PE/EtOAc 80/20); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 2980, 1730, 1690, 1447, 1409, 1276, 1146, 1085 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.91-7.81 (m, 2H, d1 and d2, H8), 7.66-7.46 (m, 3H, d1 and d2, H8), 7.17-7.02 (m, 1H, d1 and d2, H6), 6.55-6.30 (m, 1H, H7), 4.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.32H, d2, H5), 4.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.7H, d1, H5), 4.18-3.87 (m, 3H, d1 and d2, H11/H1), 2.90-2.65 (m, 1H, d1 and d2, H1), 2.53-2.26 (m, 1.4H, d1, H9), 2.26-2.09 (m, 0.6H, d2, H9), 1.86-1.17 (m, 16H, d1 and d2, H2/H3/H12/H14), 1.14 (s, 1H, d2, H16), 1.02 (s, 2H, d1, H16) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 171.5 (Cq, C10), 170.8 (Cq, C10), 155.2 (Cq, C13), 140.4 (Cq, C8), 140.2 (CH, C6), 139.7 (CH, C6), 134.1 (CH, C7), 133.7 (CH, C7), 133.6 (CH, C8), 129.5 (CH, C8), 127.7 (CH, C8), 80.5 (Cq, C14), 80.4 (Cq, C14), 60.5 (CH₂, C11), 60.4 (CH₂, C11), 59.2 (CH, C5), 44.9 (CH₂, C9), 41.2 (CH₂, C9), 35.9 (Cq, C4), 32.5 (CH₂, C2), 28.4 (CH₃, C15), 28.3 (CH₃, C15), 24.9 (CH₃, C16), 21.9 (CH₃, C16), 20.7 (CH₂, C3), 14.4 (CH₃, C12), 14.3 (CH₃, C12) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₃H₃₃NO₆SNa [M+Na]⁺ 474.19263 found 474.1924.

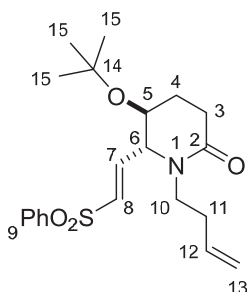
Vinylsulfone 281a:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (76.6 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (137.4 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **280a** (220.9 mg, 1.46 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (280 μL, 0.55 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (45/55 to 38/62 PE/EtOAc) afforded **281a** (36.3 mg, 24%, d.r. > 95:5) as a colorless and **282a** (11.2 mg, 7%/253) as a colorless oil.



R_f = 0.35 (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 2950, 1731, 1645, 1320, 1148, 1086 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.90-7.82 (m, 2H, H9), 7.69-7.50 (m, 3H, H9), 6.89 (dd, *J* = 15.0, 5.1 Hz, 1H, H7), 6.37 (dd, *J* = 15.0, 1.5 Hz, 1H, H8), 5.75-5.56 (m, 1H, H12), 5.06-4.92 (m, 2H, H13), 4.18-4.11 (m, 3H, H16/H6), 4.01 (dt, *J* = 13.5, 7.2 Hz,

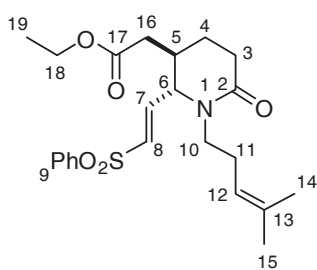
1H, H10), 2.60-2.11 (m, 8H, H10/H3/H5/H14), 1.91-1.74 (m, 1H, H4), 1.63-1.50 (m, 1H, H4), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H17) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.7 (C, C15), 169.3 (C, C2), 144.7 (CH, C7), 139.9 (C, C9), 135.0 (CH, C12), 133.9 (CH, C9), 133.1 (CH, C8), 129.6 (2CH, C9), 127.8 (2CH, C9), 117.3 (CH_2 , C13), 61.3 (CH, C6), 61.1 (CH_2 , C16), 45.5 (CH_2 , C10), 35.6 (CH_2 , C14), 33.0 (CH, C5), 32.1 (CH_2 , C11), 28.2 (CH_2 , C3), 22.1 (CH_2 , C4), 14.3 (CH_3 , C17) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 428.1508 found 428.1508.



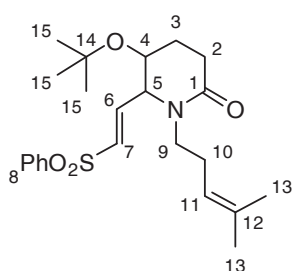
$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2972, 1732, 1638, 1308, 1146, 1085 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92-7.84 (m, 2H, H9), 7.69-7.51 (m, 3H, H9), 6.86 (dd, $J = 5.2$ and 15.1 Hz, 1H, H7), 6.39 (dd, $J = 1.5$ and 15.1 Hz, 1H, H8), 5.75 (ddt, $J = 6.9, 10.2$ and 17.1 Hz, 1H, H12), 5.07-4.94 (m, 2H, H13), 4.08-3.91 (m, 2H, H6/H10), 3.85-3.77 (m, 1H, H5), 2.62 (ddd, $J = 7.7, 10.8$ and 18.2 Hz, 1H, H3), 2.51-2.38 (m, 1H, H10), 2.30-2.14 (m, 3H, H3/H11), 1.80-1.58 (m, 2H, H4), 1.19 (s, 9H, H15) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.1 (Cq, C2), 142.9 (CH, C7), 139.8 (Cq, C9), 135.2 (CH, C12), 134.0 (CH, C9), 133.3 (CH, C8), 129.7 (CH, C9), 127.8 (CH, C9), 117.0 (CH_2 , C13), 75.0 (Cq, C14), 65.8 (CH, C5), 65.3 (CH, C6), 46.0 (CH_2 , C10), 31.7 (CH_2 , C11), 28.3 (CH_3 , C15), 27.5 (CH_2 , C3), 24.9 (CH_2 , C4) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 414.1715 found 414.1715.

Vinylsulfone **281b**:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (76.3 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (135.8 mg, 0.44 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **280b** (264.1 mg, 1.47 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (280 μL , 0.55 mmol, 1.5 equiv) in 1,2-DCE (2.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (45/55 to 40/60 PE/EtOAc) afforded **281b** (65.3 mg, 41%, d.r. > 95:5) as a colorless oil and **282b** (31.2 mg, 16%/253) as a colorless oil.



$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 1728, 1639, 1145, 1085 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.90-7.77 (m, 2H, H9), 7.68-7.47 (m, 3H, H9), 6.87 (dd, $J = 5.1$ and 15.3 Hz, 1H, H7), 6.34 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H8), 4.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H12), 4.19-4.07 (m, 3H, H18/H6), 3.96-3.79 (m, 1H, H10), 2.53-2.02 (m, 8H, H10/H3/H5/H11/H16), 1.99-1.72 (m, 1H, H4), 1.68-1.46 (m, 7H, H7/H15/H14/H4), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H19) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.6 (Cq, C17), 169.1 (Cq, C2), 144.8 (CH, C7), 139.9 (Cq, C9), 134.6 (Cq, C13), 133.8 (CH, C9), 133.0 (CH, C8), 129.6 (CH, C8), 127.7 (CH, C9), 120.1 (CH, C12), 61.7 (CH, C6), 61.0 (CH_2 , C18), 46.4 (CH_2 , C10), 35.5 (CH_2 , C16), 33.0 (CH, C5), 28.2 (CH_2 , C3), 26.2 (CH_2 , C11), 25.7 (CH_3 , C15), 22.1 (CH_2 , C4), 17.8 (CH_3 , C14), 14.2 (CH_3 , C19) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 456.18151 found 456.1814.

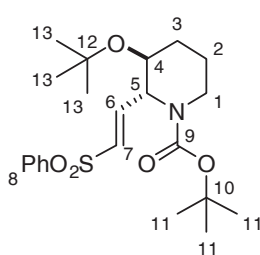


$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2969, 1731, 1638, 1447, 1146, 1072 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.90-7.80 (m, 2H, H8), 7.69-7.61 (m, 1H, H8), 7.59-7.50 (m, 2H, H8), 6.86 (dd, $J = 5.2$ and 15.1 Hz, 1H, H6), 6.38 (dd, $J = 1.5$ and 15.1 Hz, 1H, H7), 5.08-4.94 (m, 1H, H11), 4.07-4.00 (m, 1H, H5), 3.87 (dt, $J = 7.3$ and

13.4 Hz, 1H, H9), 3.83-3.77 (m, 1H, H4), 2.60 (ddd, $J = 7.6, 10.7$ and 18.1 Hz, 1H, H2), 2.43-2.09 (m, 4H, H2/H9/H10), 1.72-1.62 (m, 2H, H3), 1.65 (s, 3H, H13), 1.55 (s, 3H, H13), 1.18 (s, 9H, H15); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169.9 (Cq, C1), 143.1 (CH, C6), 139.9 (Cq, C8), 134.2 (Cq, C12), 133.9 (CH, C8), 133.2 (CH, C7), 129.6 (CH, C8), 127.8 (CH, C8), 120.4 (CH, C11), 74.9 (Cq, C14), 65.8 (CH, C4), 65.3 (CH, C5), 46.5 (CH_2 , C9), 28.3 (CH_3 , C15), 27.5 (CH_2 , C2), 25.9 (CH_2 , C10), 25.8 (CH_3 , C13), 25.0 (CH_2 , C3), 17.8 (CH_3 , C13); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 442.2028 found 442.2011.

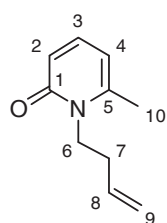
Vinylsulfone 283:

To a solution of vinylsulfone **253** (155.6 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (2 mL) was added *N*-Boc-3,4-dihydro-2*H*-pyridine (0.19 mL, 1.02 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 75°C . Then a DTBHN solution in 1,2-DCE (0.3 M, 1.0 mL, 0.30 mmol, 0.6 equiv.) was added to the syringe pump over 2 h. The yellow reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (95/5 PE/EtOAc) afforded **283** (32.8mg, 15%, d.r. > 95:5) as a colorless oil.



$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 85/15); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2973, 1690, 1407, 1365, 1166, 1147, 1085; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.91-7.80 (m, 2H, H8), 7.66-7.47 (m, 3H, H8), 6.88 (dd, $J = 4.1$ and 15.2 Hz, 1H, H6), 6.32 (dd, $J = 2.2$ and 15.2 Hz, 1H, H7), 4.83 (brs, 1H, H5), 4.01-3.89 (m, 1H, H1), 3.70 (dt, $J = 2.8$ and 3.0 Hz, 1H, H4), 2.68 (dt, $J = 2.5$ and 13.2 Hz, 1H, H1), 2.01-1.80 (m, 2H, H2), 1.65-1.52 (m, 1H, H3), 1.50-1.38 (m, 1H, H3), 1.35 (s, 9H, H11), 1.17 (s, 9H, H13); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.6 (Cq, C9), 142.7 (CH, C6), 140.4 (Cq, C8), 133.6 (CH, C8), 131.9 (CH, C7), 129.5 (CH, C8), 127.7 (CH, C8), 80.0 (Cq, C10), 74.3 (Cq, C12), 66.6 (CH, C4), 58.6 (CH, C5), 39.5 (CH_2 , C1), 28.4 (CH_3 , C11), 28.1 (CH_3 , C13), 27.9 (CH_2 , C3), 19.2 (CH_2 , C2).

1-(but-3-en-1-yl)-6-methylpyridin-2(1H)-one 286:

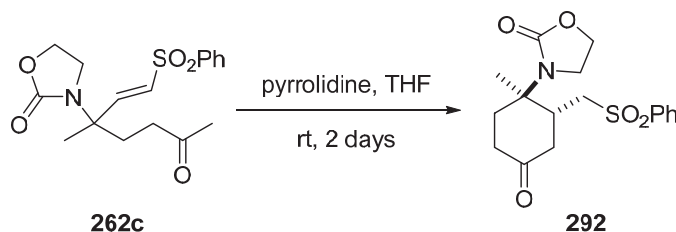


$R_f = 0.06$ (PE/EtOAc 80/20); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.17 (dd, $J = 6.8$ and 9.1 Hz, 1H, H3), 6.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H2), 5.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H4), 5.83 (ddt, $J = 7.0, 10.2$ and 17.1 Hz, 1H, H8), 5.15-5.03 (m, 2H, H9), 4.12-4.01 (m, 2H, H6), 2.51 (m, 2H, H7), 2.37 (s, 3H, H10); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.7 (Cq, C1), 145.9 (Cq, C5), 138.8 (CH, C3), 134.5 (CH, C8), 118.0 (CH, C2), 117.5 (CH_2 , C9), 107.0 (CH, C4), 44.1 (CH_2 , C6), 32.7 (CH_2 , C7), 20.7 (CH_3 , C10); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 186.0895 found 186.0895.

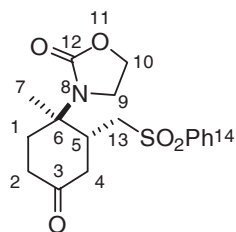
Experimental part for chapter 3

1. Anionic cyclization enamine HOMO activation

3-(1-methyl-4-oxo-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclohexyl)oxazolidin-2-one 292:

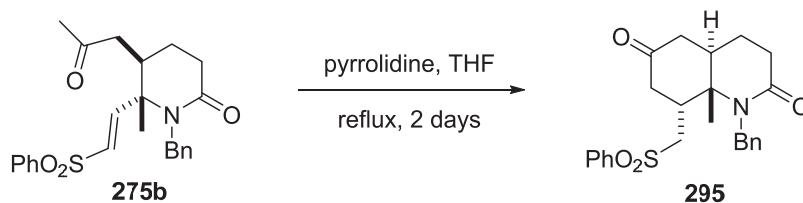


To a solution of compound **262c** (81.3 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in THF (2.7 mL) was added pyrrolidine (140 μ L, 1.68 mmol, 7 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. Then the yellow reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography (EtOAc, 100%) afforded the desired compound **292** as a white solid (64.4 mg, 79%, d.r. > 95 : 5).



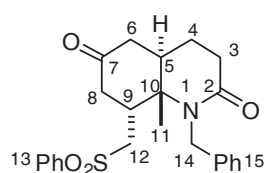
R_f = 0.16 (PE/EtOAc 20/80); M_p = 156 $^\circ\text{C}$ (PE/EtOAc) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 1734, 1480, 1447, 1404, 1306, 1226, 1145 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 7.95-7.81 (m, 2H, H14), 7.74-7.50 (m, 3H, H14), 4.26-4.13 (m, 2H, H10), 3.68-3.52 (m, 2H, H9), 3.46-3.28 (m, 2H, H5/H13), 2.99-2.74 (m, 2H, H13/H4), 2.54-2.21 (m, 4H, H1/H2/H4), 1.89-1.76 (m, 1H, H1), 1.45 (s, 3H, H7) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 207.0 (Cq, C3), 157.2 (Cq, C12), 138.8 (Cq, C14), 134.2 (CH, C14), 129.6 (CH, C14), 128.0 (CH, C14), 61.3 (CH_2 , C10), 57.8 (Cq, C6), 57.3 (CH_2 , C13), 43.2 (CH_2 , C9), 42.9 (CH_2 , C4), 37.3 (CH_2 , C2), 36.3 (CH, C5), 31.7 (CH_2 , C1), 17.6 (CH_3 , C7) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.1038, found 374.1032.

1-benzyl-8a-methyl-8-((phenylsulfonyl)methyl)octahydroquinoline-2,6-dione 295:



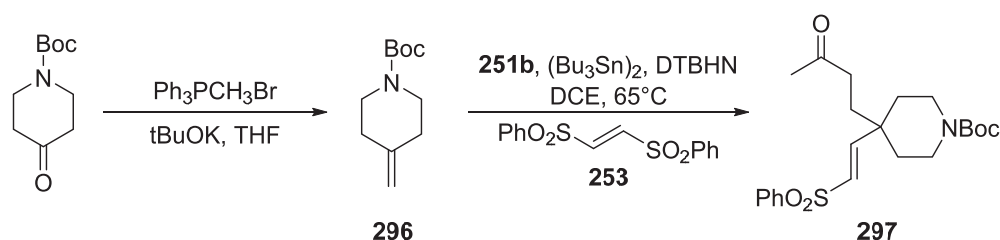
To a solution of compound **275b** (90.2 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) in THF (2.2 mL) was added pyrrolidine (110 μ L, 1.13 mmol, 7 equiv.). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 days. Then the yellow reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Only one diastereoisomer was detected on the ^1H

NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) afforded the desired compound **295** as a yellow solid (75.0 mg, 92%, d.r. > 95 : 5).

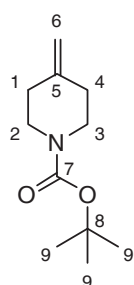


R_f = 0.26 (EtOAc 100%); **Mp** = 91°C (pentane/EtOAc); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 1716, 1636, 1585, 1496, 1447, 1306, 1143, 1085 ; **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.84-7.76 (m, 2H, H13), 7.72-7.63 (m, 1H, H13), 7.62-6.52 (m, 2H, H13), 7.36-7.18 (m, 5H, H15), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H14), 4.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H14), 3.40-3.26 (m, 1H, H9), 3.11-2.96 (m, 2H, H9/H12), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 10.8 Hz, 1H, H12), 2.74-2.20 (m, 5H, H8/H3/H6), 2.04-1.65 (m, 2H, H5/H4), 1.64-1.50 (m, 1H, H4), 1.12 (s, 3H, H11) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 206.9 (Cq, C7), 171.7 (Cq, C2), 139.6 (Cq, C13), 138.9 (Cq, C15), 134.3 (CH, C13), 129.7 (CH, C13), 128.7 (CH, C15), 128.0 (CH, C13), 127.9 (CH, C15), 127.2 (CH, C15), 62.1 (Cq, C10), 55.0 (CH₂, C12), 44.0 (CH₂, C14), 43.7 (CH₂, C6), 41.8 (CH₂, C8), 38.0 (CH, C9/C5), 32.1 (CH₂, C3), 23.4 (CH₂, C4) 21.3 (CH₃, C11) ; **HRMS (ESI) Calcd.** for C₂₄H₂₇NO₄SNa [M+Na]⁺ 448.15585 found 448.1559.

Vinylsulfone **297** :



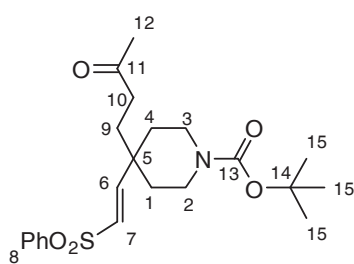
*t*BuOK (800.5 mg, 7.13 mmol, 1.5 equiv.) was added to a suspension of the phosphonium salt (2.733 g, 7.65 mmol, 1.6 equiv.) in anhydrous THF (50 mL). The yellow mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. After cooling to 0°C, a solution of *tert*-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (953.4 mg, 4.78 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF was added to the white reaction mixture stirring was continued at 0°C for 15 minutes and then at room temperature for 20 hours. The reaction was quenched by the addition of a NH₄Cl solution. The solution was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column chromatography (silica gel, petroleum ether/ACOE_t, 95/5) gave pure product **296** as a red oil (752.0 mg, 80% yield).



R_f = 0.56 (PE/EtOAc 90/10); **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 2941, 1693, 1652, 1417, 1236, 1163 ; **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.73 (brs, 2H, H6), 3.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H2/H3), 2.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H1/H4), 1.46 (s, 9H, H9) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 154.9 (Cq, C7), 145.6 (Cq, C5), 109.1 (CH₂, C6), 79.6 (Cq, C8), 45.5 (CH₂, C2/C3), 34.7 (CH₂, C1/C4), 28.6 (CH₃, C9). ; **HRMS (ESI) Calcd.** for C₁₁H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 220.1313 found 220.1316.

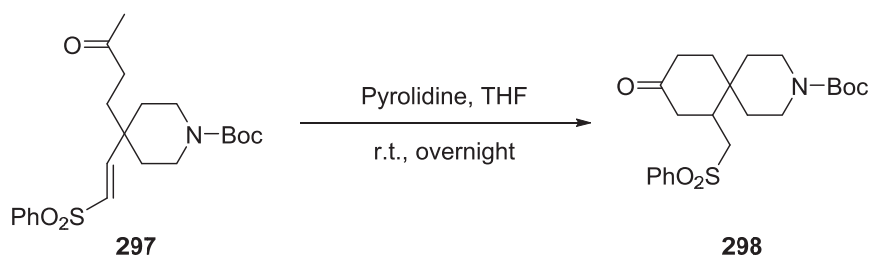
Compound **297** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (51.8 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (108.0 mg, 0.35 mmol, 1.2 equiv), *tert*-butyl 4-methylenepiperidine-1-carboxylate **296** (235.4 mg, 1.19 mmol, 4

equiv.) and di(tributyltin) (220 μ L, 0.44 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 PE/EtOAc) afforded **297** (50.5 mg, 41%) as a colorless oil.

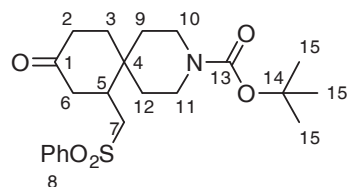


R_f = 0.24 (PE/EtOAc 60/40); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2924, 1715, 1685, 1447, 1424, 1276, 1145, 1086 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 7.91-7.84 (m, 2H, H8), 7.69-7.51 (m, 3H, H8), 6.80 (d, J = 15.7Hz, 1H, H6), 6.26 (d, J = 15.7Hz, 1H, H7), 3.65-3.52 (m, 2H, H2/H3), 3.14-3.01 (m, 2H, H2/H3), 2.26 (m, 2H, H10), 2.08 (s, 3H, H12), 1.75 (m, 2H, H1/H4), 1.65-1.39 (m, 13H, H1/H4/H9/H15) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 207.3 (Cq, C11), 154.7 (Cq, C13), 151.4 (CH, C6), 140.5 (Cq, C8), 133.6 (CH, C8), 131.4 (CH, C7), 129.5 (CH, C8), 127.7 (CH, C8), 79.9 (Cq, C14), 40.3 (CH_2 , C2/C3), 38.6 (Cq, C5), 37.5 (CH_2 , C10), 34.3 (CH_2 , C9), 32.5 (CH_2 , C1/C4), 30.1 (CH_3 , C12), 28.5 (CH_3 , C15) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.1820 found 444.1820.

Tert-butyl 9-oxo-7-((phenylsulfonyl)methyl)-3-azaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate 298:



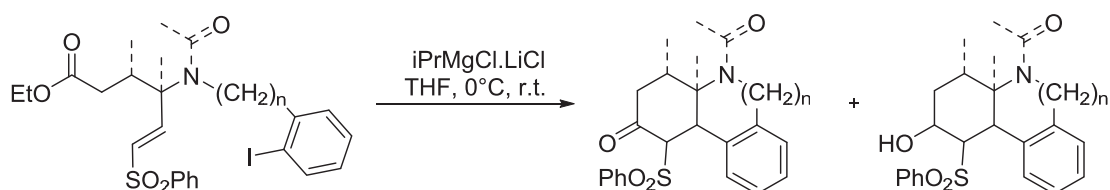
To a solution of compound **297** (71.3 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added pyrrolidine (100 μ L, 1.20 mmol, 7 equiv.). The yellow reaction mixture was stirred overnight at rt. Then the yellow reaction mixture was quenched with HCl solution (1 M). The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 50/50) afforded the desired compound **298** as a white solid (43.6 mg, 61%, d.r. > 95 : 5).



R_f = 0.30 (PE/EtOAc 50/50); **Mp** = 164 $^\circ\text{C}$ (pentane/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2977, 1703, 1682, 1477, 1447, 1275, 1261, 1148 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 7.95-7.84 (m, 2H, H8), 7.74-7.51 (m, 3H, H8), 3.94-3.69 (m, 2H, H10/H11), 3.22 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H7), 3.14-2.88 (m, 2H, H10/H11), 2.83-2.63 (m, 2H, H7/H6), 2.51-2.19 (m, 4H, H2/H5/H6), 2.01-1.85 (m, 1H, H3), 1.73-1.09 (m, 14H, H3/H9/H12/H15) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 208.8 (Cq, C1), 154.8 (Cq, C13), 139.5 (Cq, C8), 134.2 (CH, C8), 129.7 (CH, C8), 128.1 (CH, C8), 80.0 (Cq, C14), 56.4 (CH_2 , C7), 42.8 (CH_2 , C6), 40.0 (CH, C5), 39.3 (CH_2 , C10/C11), 36.7 (CH_2 , C2), 34.1 (Cq, C4), 33.6 (CH_2 , C12), 30.1 (CH_2 , C3/C9), 28.6 (CH_3 , C15) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.1821 found 444.1821.

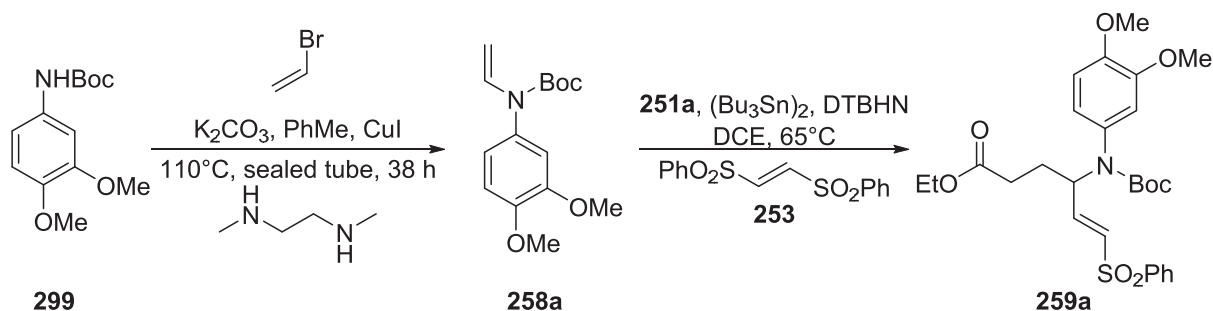
2. Double anionic cyclizations

General procedure B for the double anionic cyclizations:

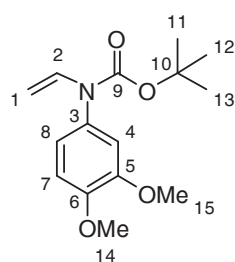


To a solution of iodide (1 equiv.) in THF was added dropwise the turbo Grignard (1.3 to 4 equiv.) at 0°C . The yellow reaction mixture was stirred 1-2h at 0°C , then 1-2h at room temperature and was quenched with ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude mixture, after purification by column chromatography (silica gel) gave desired products ketone and alcohol.

Vinylsulfone 259a:



The compound **258a** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (637.4 mg, 3.35 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (4.51 g, 32.66 mmol, 2 equiv.) and the compound **299**²⁵² (4.11 g, 16.24 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. N,N' -Dimethylethylenediamine (0.72 mL, 6.69 mmol, 40 mol%), vinyl bromide (3.44 mL, 48.79 mmol, 3 equiv.) and toluene (40 mL) were then added under argon. The reaction mixture was stirred at 110°C for 38 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (90/10 PE/EtOAc) leading to **258a** (3.129 g, 69%) as a colorless oil.

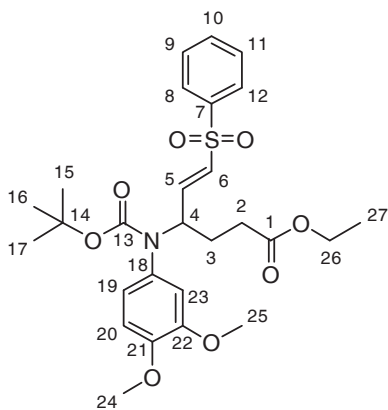


$R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 90/10); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2976, 2938, 1708, 1629, 1511, 1313, 1165, 852; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.24 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H, H2), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H7), 6.65 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H8), 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H4), 4.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H1), 3.88-3.70 (m, 7H, H15/H14/H1), 1.37 (s, 9H, H13/H12/H11); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.6 (Cq, C9), 149.2 (Cq, C14), 148.2

²⁵² Saa, C.; Guitian, E.; Castedo, L.; Suau, R.; Saa, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2781-2784.

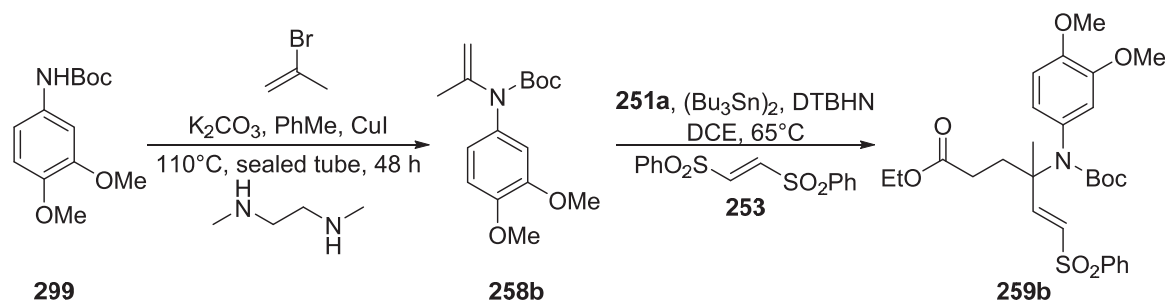
(Cq, C15), 135.0 (CH, C2), 130.9 (Cq, C3), 120.8 (CH, C8), 111.8 (CH, C4), 111.0 (CH, C7), 93.2 (CH₃, C1), 81.2 (Cq, C10), 55.8 (CH₃), 28.1 (CH₃, C13/C12/C11) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₅H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 302.1368 found 302.1371.

Compound **259a** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (314.0 mg, 1.51 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (557.6 mg, 1.81 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **258a** (547.2 mg, 1.99 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (1.14 mL, 2.26 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (7.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (70/30 PE/EtOAc) afforded **259a** (716.2 mg, 89%) as a colorless oil.

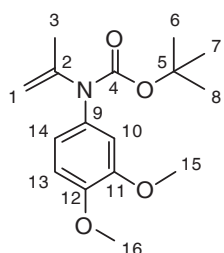


R_f = 0.26 (PE/EtOAc 70/30) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2977, 2940, 1731, 1696, 1515, 1321, 1149 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.83-7.71 (m, 2H, H12/H8), 7.64-7.43 (m, 3H, H11/H10/H9), 6.93 (dd, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H, H5), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H20), 6.61-6.46 (m, 2H, H23/H19), 6.44-6.32 (m, 1H, H6), 4.82 (brs, 1H, H4), 4.11 (m, 2H, H26), 3.83 (s, 3H, H24 or H24), 3.78 (s, 3H, 25 or 24), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H2), 2.03-1.75 (m, 2H, H3), 1.30 (s, 9H, H17/H16/H15), 1.18 (dt, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 3H, H27) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.4 (Cq, C1), 154.8 (Cq, C13), 148.9 (Cq, C22), 148.3 (Cq, C21), 144.3 (CH, C5), 140.1 (Cq, C18), 133.6 (CH, C10), 132.1 (CH, C6), 132.0 (Cq, C7), 129.4 (CH, C11/C9), 127.6 (CH, C12/C8), 121.0 (CH, C19), 112.5 (CH, C23), 110.8 (CH, C20), 81.1 (Cq, C14), 60.7 (CH₂, C26), 57.1 (CH, C4), 56.0 (CH₃, C25/C24), 30.7 (CH₂, C2), 28.2 (CH₃, C17/C16/C15), 26.9 (CH₂, C3), 14.2 (CH₃, C27).; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₇H₃₅NO₈SNa [M+Na]⁺ 556.1981 found 556.1981.

Vinylsulfone 259b:

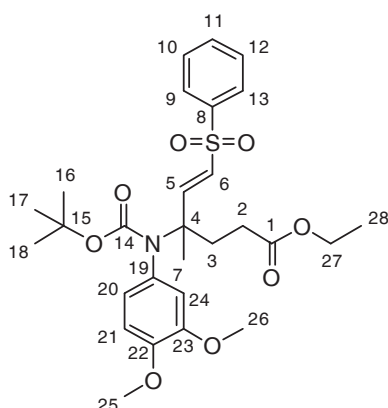


The compound **258b** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (147.0 mg, 0.77 mmol, 5 mol%), K₂CO₃ (3.63 g, 26.29 mmol, 2 equiv.) and the compound **299**²⁵² (3.31 g, 13.07 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.15 mL, 1.39 mmol, 10 mol%), 2-bromopropene (1.8 mL, 20.38 mmol, 1.5 equiv.) and toluene (12 mL) were then added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 48 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (90/10 to 85/15 PE/EtOAc) leading to **258b** (698.9 g, 18%) as a colorless oil.



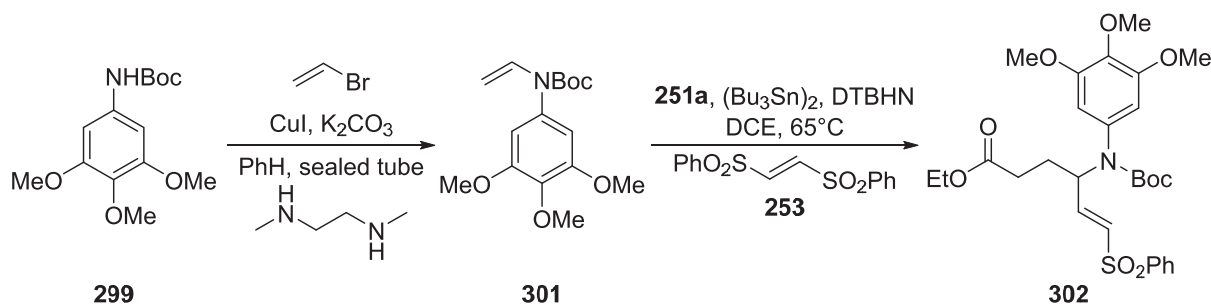
$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 90/10) ; **IR** (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2978, 2936, 1717, 1515, 1319, 1260, 1238, 1167 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.83-6.71 (m, 3H, H14/H13/H10), 4.89-4.83 (m, 1H, H1), 4.79 (s, 1H, H1), 3.86 (s, 3H, H16), 3.85 (s, 3H, H15), 1.95 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, H3), 1.45 (s, 9H, H8/H7/H6) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 153.1 (Cq, C4), 148.5 (Cq, C11), 146.9 (Cq, C12), 144.5 (Cq, C9), 134.8 (Cq, C2), 118.6 (CH, C14), 110.6 (CH, C13), 110.4 (CH, C10), 109.6 (CH_2 , C1), 80.0 (Cq, C5), 55.5 (CH_3 , C16/C15), 27.8 (CH_3 , C8/C7/C6), 21.1 (CH_3 , C3) ; **HRMS** (ESI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316.15248 found 316.1523.

Compound **259b** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (121.8 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (216.3 mg, 0.70 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **258b** (685.9 mg, 2.34 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (0.44 mL, 0.87 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (4.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (70/30 PE/EtOAc) afforded **259b** (138.8 mg, 43%) as a colorless oil.



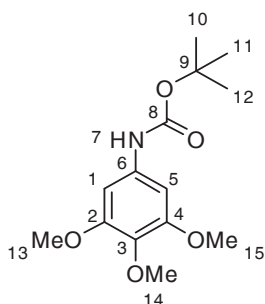
$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 70/30) ; **IR** (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2983, 2939, 1732, 1696, 1514, 1319, 1164, 1148 ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92-7.72 (m, 2H, H13/H9), 7.67-7.38 (m, 3H, H12/H11/H10), 7.16 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H5), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H21), 6.56 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H20), 6.55-6.40 (m, 1H, H24), 6.27 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H6), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H27), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.46-2.21 (m, 3H, H3/H2), 2.17-1.84 (m, 1H, H3), 1.29-1.06 (m, 15H, H28/H18/H17/H16/H7) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.6 (Cq, C1), 154.6 (Cq, C14), 151.6 (CH, C5), 148.8 (Cq, C23), 148.3 (Cq, C22), 140.4 (Cq, C19), 133.2 (CH, C11), 133.0 (Cq, C8), 129.2 (CH, C12/C10), 127.6 (CH, C6), 127.5 (CH, C3/C13), 122.1 (CH, C20), 113.3 (CH, C24), 110.6 (CH, C21), 80.8 (Cq, C15), 60.9 (C, C4), 60.6 (CH_2 , C27), 56.0 (CH_3 , OMe), 55.8 (CH_3 , OMe), 33.8 (CH_2 , C3), 29.6 (CH_2 , C2), 28.1 (CH_3 , C18/C17/C16), 24.6 (CH_3 , C7), 14.1 (CH_3 , C28) ; **HRMS** (ESI) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 570.21376 found 570.2135.

Vinylsulfone 302:



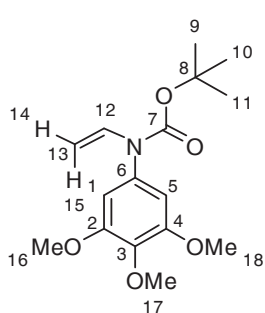
To a solution of 3,4,5-trimethoxyaniline (9.90 g, 53.04 mmol, 1 equiv.) in 230 mL of dry THF was added di-tert-butyl pyrocarbonate (13.7 mL, 59.63 mmol, 1.1 equiv.) all at once. The

resulting solution was refluxed for 6 h. After cooling, the solvent was stripped off and the solid residue crystallized from diethylether to afford **299** (8.72 g, 57%) as a white solid.



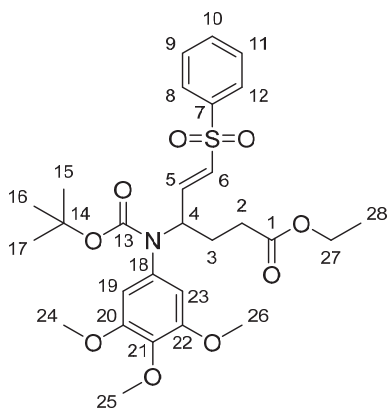
Mp = 156°C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 3303, 2980, 1713, 1606, 1548, 1509, 1450, 1227, 1156, 1128 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 6.65 (s, 2H, H5/H1), 6.47 (brs, 1H, H7), 3.83 (s, 6H, H15/H13), 3.79 (s, 3H, H14), 1.51 (s, 9H, H12/H11/H10) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 153.4 (Cq, C4/C2), 152.9 (Cq, C8), 134.8 (Cq, C3), 133.6 (Cq, C6), 96.2 (CH, C5/C1), 80.4 (Cq, C9), 61.0 (CH₃, C14), 56.0 (CH₃, C15/C13), 28.4 (CH₃, C12/C11/C10) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₄H₂₁NO₅Na [M+Na]⁺ 306.1317 found 306.1319.

The compound **301** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (471.3 mg, 2.47 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (3.41 g, 24.67 mmol, 2 equiv.) and the compound **299** (3.50 g, 12.35 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.53 mL, 4.92 mmol, 40 mol%), vinyl bromide (4.5 mL, 63.83 mmol, 5.2 equiv.) and toluene (30 mL) were then added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for overnight. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (90/10 to 82/18 PE/EtOAc) leading to **301** (3.578 g, 94%) as a colorless oil.



R_f = 0.67 (PE/EtOAc 80/20); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2977, 1714, 1630, 1590, 1596, 1323, 1129 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.27 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, 1H, H12), 6.38 (s, 2H, H5/H1), 4.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H14), 3.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H15), 3.86 (s, 3H, H17), 3.83 (s, 6H, H18/H16), 1.46 (s, 9H, H11/H10/H9) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 153.4 (Cq, C4/C2), 152.2 (Cq, C7), 137.3 (Cq, C6), 134.7 (CH, C12), 133.7 (Cq, C3), 106.0 (CH, C5/C1), 93.4 (CH₂, C13), 81.3 (Cq, C8), 60.6 (CH₃, C17), 56.0 (CH₃, C18/C16), 28.0 (CH₃, C11/C10/C9) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₆H₂₃NO₅Na [M+Na]⁺ 332.1474 found 332.1471.

Compound **302** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (606.9 mg, 2.91 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (1.078 g, 3.49 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **301** (1.18 g, 3.81 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (2.21 mL, 4.37 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (15 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (70/30 to 55/45 PE/EtOAc) afforded **302** (1.483 mg, 90%) as a colorless oil.

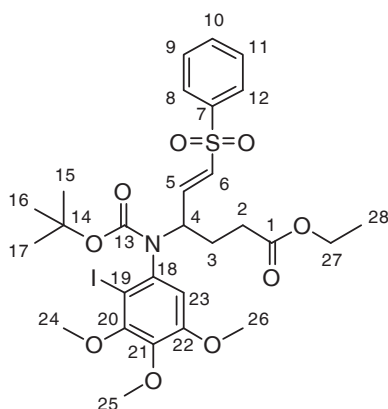


R_f = 0.29 (PE/EtOAc 70/30); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2976, 1730, 1698, 1593, 1505, 1322, 1234, 1148, 1128 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.86-7.77 (m, 2H, H12/H8), 7.67-7.67 (m, 1H, H10), 7.57-7.46 (m, 2H, H11/H9), 7.00 (dd, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1H, H5), 6.42 (dd, *J* = 15.3, 1.2 Hz, 1H, H6), 6.25 (s, 2H, H23/H19), 4.90-4.66 (m, 1H, H4), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H27), 3.81 (s, 3H, H25), 3.76 (s, 6H, H26/H24), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H2), 2.09-1.82 (m, 2H, H3), 1.36 (s, 9H,

H17/H16/H15), 1.20 (t, $J = 7.1$, 3H, H28) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.8 (Cq, C1), 154.2 (Cq, C13), 152.9 (Cq, C22/C20), 144.0 (CH, C5), 139.8 (Cq, C21), 137.1 (Cq, C18), 134.8 (Cq, C7), 133.4 (CH, C10), 131.9 (CH, C6), 129.2 (CH, C11/C9), 127.3 (CH, C12/C8), 106.0 (CH, C23/C19), 81.0 (Cq, C14), 60.5 (CH_3 , C25), 60.4 (CH_2 , C27), 57.3 (CH, C4), 55.9 (CH_3 , C26/C24), 30.4 (CH_2 , C2), 28.0 (CH_3 , C17/C16/C15), 26.6 (CH_2 , C3), 13.9 (CH_3 , C28) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 586.2087 found 586.2086.

Iodide 303 :

To a suspension of silver sulfate (875.7 mg, 2.80 mmol, 1.1 equiv.) and vinylsulfone **302** (1.44 g, 2.55 mmol, 1 equiv.) in EtOH (82 mL) was added iodine (101.0 mg, 0.40 mmol, 1.1 equiv.) by portions at 0°C. The reaction mixture was stirred 1h30 at room temperature and quenched with aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL) and sodium thiosulfate solution (10%, 20 mL). The resulting biphasic solution was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product, after purification by column chromatography (silica gel, 75/25 PE/ACOEt) gave pure product **303** (1.611 g, 92%) as a yellow oily mixture of rotamers (r1/r2 : 50/50, 25°C).



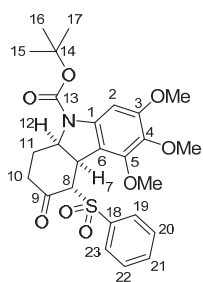
$R_f = 0.39$ (PE/EtOAc 70/30) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2976, 2939, 1730, 1700, 1478, 1320, 1147, 1103, 1008 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96-7.85 (m, 1H, H12/H8, r1), 7.83-7.75 (m, 1H, H12/H8, r2), 7.68-7.47 (m, 3H, H11/H10/H9, r1 and r2), 7.10 (dd, $J = 15.1$, 8.0 Hz, 0.5H, H5, r1), 6.75 (dd, $J = 15.0$, 8.5 Hz, 0.5H, H5, r2), 6.63-6.46 (m, 0.5H, H6, r1), 6.53 (s, 1H, H23, r1 and r2), 6.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H, H6, r2), 4.93-4.26 (m, 1H, H4, r1 and r2), 4.17-4.01 (m, 2H, H27, r1 and r2), 3.94 (m, 9H, H26/H25/H24, r1 and r2), 2.45-2.24 (m, 2H, H2, r1 and r2), 2.20-1.96 (m, 1.5H, H3, r1 and r2), 1.87-1.71 (m, 0.5H,

H3, r1), 1.36 (brs, 9H, H17/H16/H15, r1 and r2), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, H28, r1), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, H28, r2) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.5 (Cq, C1), 172.3 (Cq, C1), 154.0 (Cq, C13), 153.9 (Cq, C13), 153.3 (Cq, C18), 153.1 (Cq, C20), 143.8 (CH, C5, r1), 141.9 (Cq, C22), 141.7 (CH, C5, r2), 140.2 (Cq, C21), 139.7 (Cq, C7), 133.6 (CH, C10), 133.1 (CH, C6, r1), 132.8 (CH, C6, r2), 129.4 (CH, C11/C9), 127.9 (CH, C12/C8, r2), 127.8 (CH, C12/C8, r1), 109.5 (CH, C23), 109.4 (CH, C23), 91.3 (Cq, C19), 90.8 (Cq, C19), 81.3 (Cq, C14), 61.1 (CH_3 , C25), 61.0 (CH_3 , C24), 60.9 (CH_3 , C24), 60.8 (CH_2 , C27), 57.9 (CH, C4), 56.3 (CH_3 , C26), 31.1 (CH_2 , C2), 31.0 (CH_2 , C2), 29.2 (CH_2 , C3, r1), 28.3 (CH_3 , C17/C16/C15), 26.6 (CH_2 , C3, r2), 14.22 (CH_3 , C28) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{INO}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 712.1053 found 712.1055.

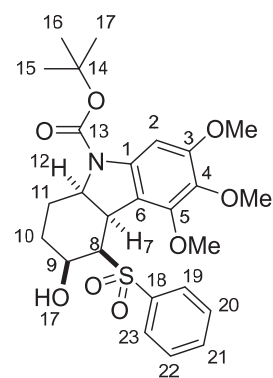
Ketone 304 and alcohol 305 :

Synthesized according to general procedure B from iodide **303** (205.7 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) and turbo Grignard (1.18 M, 0.56 mL, 0.66 mmol, 2.2 equiv.) added *via* syringe

pump for 12 h at 0°C. Purification by flash chromatography on silica gel, (80/20 to 72/18 PE/EtOAc) afforded the ketone **304** (80.3 mg, 52%, only one diastereoisomer) as a colorless oil and alcohol **305** (31.4 mg, 20%, only one diastereoisomer) as a white solid.



R_f = 0.44 (PE/EtOAc 70/30) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2969, 1701, 1604, 1484, 1394, 1323, 1168, 1142, 1123 ; **¹H-NMR** (600 MHz, 328.2 K, CDCl₃) δ (ppm) = 7.97-7.93 (m, 2H, H23/H19), 7.71-7.67 (m, 1H, H21), 7.63-7.58 (m, 2H, H22/H20), 7.24 (brs, 1H, H2), 4.98-4.90 (m, 2H, H12/H8), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H7), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.74 (ddt, J = 15.1, 13.7 and 4.2 Hz, 1H, H11), 2.55 (dt, J = 17.8, 4.1 Hz, 1H, H10), 2.40-2.33 (m, 1H, H11), 2.21 (ddd, J = 18.0, 13.6 and 4.5 Hz, 1H, H10), 1.59 (s, 9H, H16/H16/H15) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 200.7 (Cq, C9), 154.8 (Cq, C13), 152.1 (Cq, C3), 149.7 (Cq, C5), 139.5 (Cq, C1), 139.2 (Cq, C18), 137.3 (Cq, C4), 134.3 (CH, C21), 129.5 (CH, C22/C20), 128.5 (CH, C23/C19), 111.5 (Cq, C6), 95.8 (CH, C2), 81.8 (Cq, C14), 71.8 (CH, C8), 61.2 (CH₃, OMe), 60.7 (CH₃, OMe), 56.6 (CH, C12), 56.2 (CH₃, OMe), 38.2 (CH, C7), 34.7 (CH₂, C10), 28.6 (CH₃, C17/C16/C15), 24.8 (CH₂, C11). ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₁NO₈SNa [M+Na]⁺ 540.1668 found 540.1665.



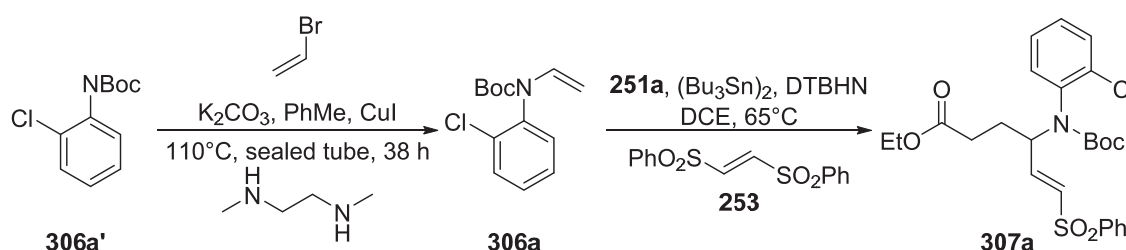
R_f = 0.22 (PE/EtOAc 70/30); **Mp** = 120°C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 3497, 2974, 1699, 1596, 1478, 1332, 1146, 914 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 8.10-7.99 (m, 2H, H16), 7.74-7.55 (m, 3H, H16), 7.43-7.10 (brs, 1H, H2), 4.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H8), 4.85-4.66 (m, 1H, H12), 4.46-4.16 (brs, 1H, H17), 4.08-3.93 (m, 1H, H9), 3.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H7), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.53-2.37 (m, 1H, H11), 2.30 (dq, J = 3.8 and 13.0 Hz, 1H, H10), 1.98-1.83 (m, 1H, H10), 1.62-1.37 (m, 10H, H15/H11) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 154.1 (Cq, C13), 151.8 (Cq, C3 or C5), 150.5 (C3 or C5), 139.9 (Cq, C1), 137.6 (Cq, C16), 137.2 (Cq, C4), 134.1 (CH, C6), 129.5 (CH, C16), 128.2 (CH, C16), 111.3 (Cq, C6), 96.7 (CH, C2), 81.2 (Cq, C14), 70.1 (CH, C9), 64.3 (CH, C8), 61.0 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 57.1 (CH, C12), 56.2 (CH₃, OMe), 41.0 (CH, C7), 28.5 (CH₃, C15), 28.0 (CH₂, C10), 27.6 (CH₂, C11) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₃NO₈SNa [M+Na]⁺ 542.1825 found 542.1821.

Alcohol 305 from ketone 304:

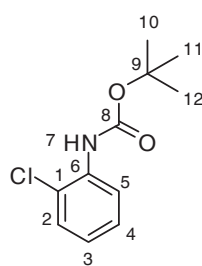
To a solution of ketone **304** (81.8 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added sodium borohydride (10.5 mg, 0.28 mmol, 1.6 equiv.) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then 2h at room temperature and was quenched with sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by column chromatography (silica gel 72/18 to 68/32 PE/EtOAc) afforded desired alcohol **305** (77.9 mg, 95%, only one diastereoisomer) as a white solid.

Ketone 304 from alcohol 305:

To a solution of alcohol **305** (32.3 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (71.7 mg, 0.17 mmol, 2.7 equiv.) at -15°C. The reaction mixture was stirred at -15°C for 2h then at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate solution containing sodium thiosulfate (108.0 mg, 7 equiv.). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by column chromatography (silica gel 80/20 to 70/30 PE/EtOAc) afforded desired ketone **304** (25.2 mg, 78%, only one diastereoisomer) as a colorless oil.

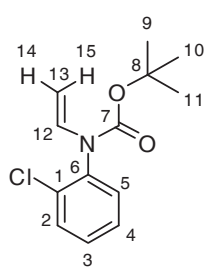
Vinylsulfone 307a:

To a solution of 2-chloroaniline (4.20 mL, 39.93 mmol, 1 equiv.) in 170 mL of dry THF was added di-tert-butyl pyrocarbonate (10.1 mL, 43.96 mmol, 1.1 equiv.) all at once. The resulting solution was refluxed over night. After cooling, the solvent was stripped off and the crude product, after purification by column chromatography (silica gel, 98/2 PE/ACOEt) gave pure product **306a'** (1.555 g, 17%) as a colorless oil.



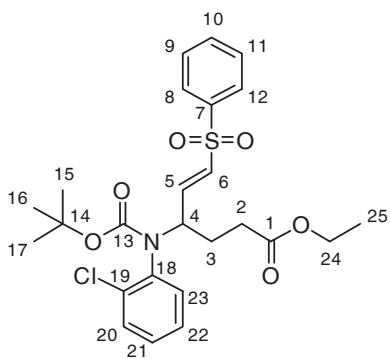
R_f = 0.44 (PE/EtOAc 98/2) ; **IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹)** = 3430, 280, 2931, 1736, 1596, 1522, 1437, 1246, 1224, 1156, 749 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 8.16 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H, H5), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H2), 7.28-7.19 (m, 1H, H4), 7.00 (brs, 1H, H7), 6.99-6.91 (m, 1H, H3), 1.54 (s, 9H, H12/H11/H10) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 152.5 (Cq, C8), 135.3 (Cq, C6), 129.1 (CH, C2), 127.8 (CH, C4), 123.4 (CH, C3), 122.0 (Cq, C1), 119.9 (CH, C5), 81.2 (Cq, C9), 28.4 (CH₃, H12/H11/H10). ; **HRMS (ESI) Calcd. for C₁₁H₁₄ClNO₂Na [M+Na]⁺** 250.0605 found 250.0597.

The compound **306a** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (245.0 mg, 1.29 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (1.78 g, 12.88 mmol, 2 equiv.) and the compound **306a'** (1.463 g, 6.43 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.28 mL, 2.60 mmol, 40 mol%), vinyl bromide (1.36 mL, 19.29 mmol, 3 equiv.) and toluene (16 mL) were added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 19 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (98/2 PE/EtOAc) leading to **306a** (356.6 mg, 22%) as a white solid.

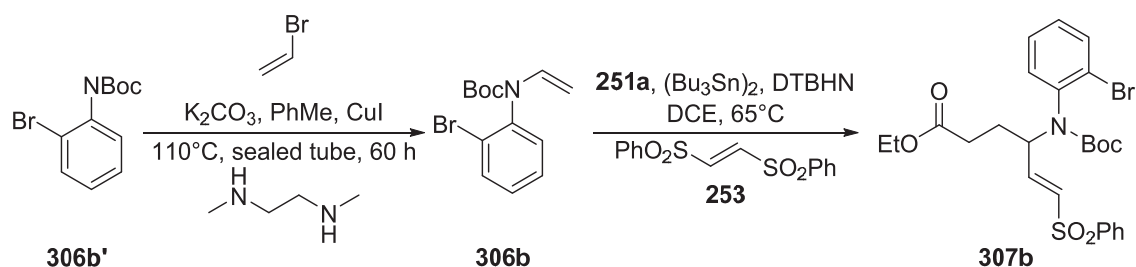


R_f = 0.31 (PE/EtOAc 98/2); **Mp** = 55°C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2978, 1716, 1633, 1481, 1310, 1161, 1099, 1056, 852, 756 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.56-7.43 (m, 1H, H5), 7.40-7.09 (m, 4H, H12/H4/H3/H2), 4.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H14), 3.71 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H15), 1.72-1.19 (m, 9H, H11/H10/H9) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 151.9 (Cq, C7), 135.7 (Cq, C6), 133.5 (CH, C12), 133.3 (Cq, C1), 130.6 (CH, C2), 130.2 (CH, C5), 129.2 (CH, C4), 127.7 (CH, C3), 93.0 (CH₂, C13), 81.4 (Cq, C8), 28.0 (CH₃, C11/C10/C9) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₃H₁₆ClNO₂Na [M+Na]⁺ 276.0762 found 276.0769.

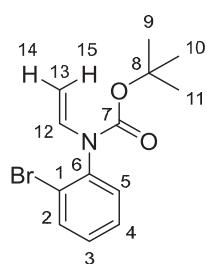
Compound **307a** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (204.3 mg, 0.98 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (362.9 g, 1.18 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **306a** (321.6 mg, 1.27 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (0.74 mL, 1.46 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (75/25 PE/EtOAc) afforded **307a** (451.4 mg, 91%) as a colorless oily mixture of rotamers (r1/r2 : 50/50, 25°C).



R_f = 0.62 (PE/EtOAc 75/25) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2978, 2932, 1731, 1699, 1479, 1368, 1307, 1145, 1085 cm⁻¹ ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.94-7.85 (m, 1H, H12/H8, r1), 7.80-7.71 (m, 1H, H12/H8, r2), 7.67-7.45(m, 3H, H11/H10/H9, r1 and r2), 7.44-7.33 (m, 1H, H23, r1 and r2), 7.29-6.99 (m, 3.5H, H22/H21/H20 of r1 and r2, H5 of r1), 6.83-6.66 (m, 0.5H, H5, r2), 6.50 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.5H, H6, r1), 6.39 (dd, *J* = 15.2, 0.9 Hz, 0.5H, H6, r2), 4.93 (brs, 0.5H, H4, r2), 4.73 (brs, 0.5H, H4, r1), 4.18-4.02 (m, 2H, H24, r1 and r2), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H2, r2), 2.37-2.28 (m, 1H, H2, r1), 2.25-1.89 (m, 1.5H, H3, r1 and r2), 1.88-1.73 (m, 0.5H, H3, r1), 1.30 (brs, 9H, H17/H16/H15, r1 and r2), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1.5H, H25, r1), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1.5H, H25, r2) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.5 (Cq, C1), 172.3 (Cq, C1), 153.7 (Cq, C13), 153.4 (Cq, C13), 143.8 (CH, C5, r1), 142.1 (CH, C5, r2), 140.2 (Cq, C18), 139.9 (Cq, C18), 134.3 (Cq, C7), 134.1 (Cq, C7), 133.6 (CH, C10), 133.5 (CH, C10), 133.0 (CH, C6, r2), 132.7 (CH, C6, r1), 130.4 (CH, C23), 130.3 (CH, C23), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (Cq, C19), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.3 (Cq, C19), 81.3 (Cq, C14), 60.7 (CH₂, C24), 57.9 (CH, C4, r1), 57.1 (CH, C4, r2), 30.9 (CH₂, C2, r1), 30.7 (CH₂, C2, r2), 28.4 (CH₂, C3, r2), 28.0 (CH₃, C17/C16/C15), 26.4 (CH₂, C3, r1), 14.2 (CH₃, C25). ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₅H₃₀ClNO₆SNa [M+Na]⁺ 530.1374 found 530.1366.

Vinylsulfone 307b:

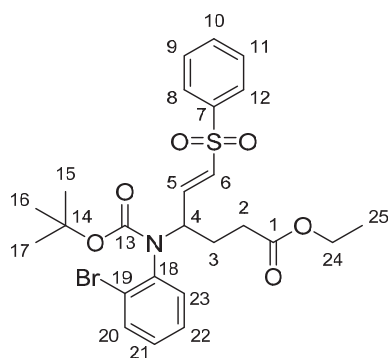
The compound **306b** was synthesized according to Buchwald's procedure.¹⁵² A sealed tube was charged with CuI (636.5 mg, 3.34 mmol, 30 mol%), K₂CO₃ (3.079 g, 22.28 mmol, 2 equiv.) and the compound **306b'**²⁵³ (3.030 g, 11.14 mmol, 1 equiv.), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.82 mL, 6.68 mmol, 60 mol%), vinyl bromide (3.62 mL, 44.56 mmol, 4 equiv.) and toluene (33 mL) were added under argon. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 60 h. The resulting suspension was cooled at room temperature and then was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (96/4 PE/EtOAc) leading to **306b** (2.540 g, 77%) as a colorless oil.



R_f = 0.74 (PE/EtOAc 80/20) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2980, 1714, 1632, 1477, 1313, 1162, 1098 ; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.75-7.57 (m, 1H, H5), 7.43-7.07 (m, 4H, H12/H4/H3/H2), 4.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H14), 3.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H15), 1.36 (s, 9H, H11/H10/H9) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 151.8 (Cq, C7), 137.4 (Cq, C6), 133.5 (CH, C12), 130.7 (CH, C2), 129.4 (CH, C5), 129.2 (CH, C4), 128.4 (CH, C3), 123.8 (Cq, C1), 93.1 (CH₂, C13), 81.5 (Cq, C8), 28.1 (CH₃, C11/C10/C9) ; **HRMS (ESI)**

Calcd. for C₁₃H₁₆NO₂BrNa [M+Na]⁺ 320.0262 found 320.0260.

Compound **307b** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (213.2 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (378.6 g, 1.23 mmol, 1.2 equiv), ene-carbamate **306b** (306.2 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) and di(tributyltin) (0.52 mL, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-DCE (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (78/22 to 74/26 PE/EtOAc) afforded **307b** (440.3 mg, 78%) as a colorless oily mixture of rotamers (r1/r2 : 50/50, 25°C).

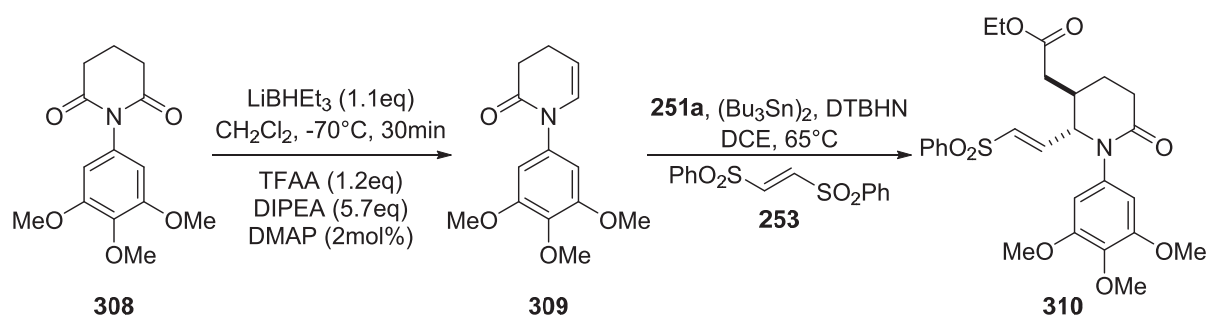


R_f = 0.32 (PE/EtOAc 75/25) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2977, 1730, 1699, 1475, 1446, 1367, 1307, 1145, 1085 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.95-7.86 (m, 1H, H12/H8, r1), 7.79-7.70 (m, 1H, H12/H8, r2), 7.67-7.44 (m, 4H, H23/H11/H10/H9, r1 and r2), 7.33-7.21 (m, 1H, H20, r1 and r2), 7.21-6.98 (m, 2.5H, H22/H21 of r1 and r2, H5 of r1), 6.72 (dd, *J* = 7.8, 14.4 Hz, 0.5H, H5, r2), 6.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H, H6, r1), 6.39 (dd, *J* = 15.2, 0.6 Hz, 0.5H, H6, r2), 4.91 (brs, 0.5H,

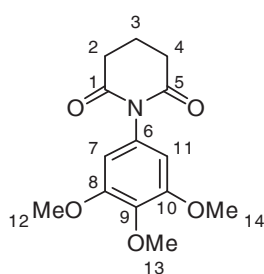
²⁵³ Thansandote, P.; Hulcoop, D. G.; Langer, M.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1673-1678.

H4, r2), 4.66 (brs, 0.5H, H4, r1), 4.18-4.01 (m, 2H, H24, r1 and r2), 2.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H2, r2), 2.36-2.26 (m, 1H, H2, r1), 2.26-1.91 (m, 1.5H, H3, r1 and r2), 1.86-1.70 (m, 0.5H, H3, r1), 1.31 (brs, 9H, H17/H16/H15, r1 and r2), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, H25, r1), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, H25, r2) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.4 (Cq, C1), 172.2 (Cq, C1), 153.5 (Cq, C13), 153.2 (Cq, C13), 143.7 (CH, C5, r1), 141.9 (CH, C5, r2), 140.2 (Cq, C18), 139.8 (Cq, C7), 133.5 (CH, C10), 133.1 (CH, C6, r2), 132.7 (CH, C6, r1), 130.5 (CH, Ar), 129.4 (CH, Ar), 229.3 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 125.4 (Cq, C19), 125.1 (Cq, C19), 81.2 (Cq, C14), 60.7 (CH_2 , C24), 58.1 (CH, C4, r1), 57.0 (CH, C4, r2), 31.0 (CH_2 , C2, r2), 30.7 (CH_2 , C2, r1), 28.6 (CH_2 , C3, r2), 28.0 (CH_3 , C15/C16/C17), 26.4 (CH_2 , C3, r1), 14.2 (CH_3 , C25) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{BrSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 574.0869 found 574.0866.

Vinylsulfone 310:



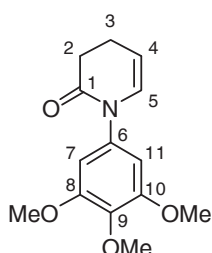
The compound **308** was synthesized according to Pérez-Castells's procedure.¹⁷⁹ The 3,4,5-trimethoxyaniline (3.880 g, 21.18 mmol, 1.06 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of glutaric anhydride (2.279 g, 19.88 mmol, 1 equiv.) in THF (80 mL) and the system was stirred overnight at reflux. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc. The resulting mixture was treated with HCl (1 M) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford a residue, which was used for the subsequent reaction without further purification. Et_3N (4.2 mL, 30.13 mmol) was added at room temperature to a stirred solution of the compound obtained above in Ac_2O (12.7 mL, 134.3 mmol, 6.7 equiv.). The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h. After completion of the reaction, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were evaporated. The residue was diluted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with aqueous HCl (1 M), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (98/2 to 96/4 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) gave pure product **308** (3.850 g, 69%) as a white solid.



Mp = 195 °C (PE/EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2965, 1731, 1677, 1600, 1506, 1233, 1123, 1000 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.29 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H, H11/H7), 3.88 -3.83 (m, 3H, H13), 3.82-3.75 (m, 6H, H14/H12), 2.86-2.73 (m, 4H, H4/H2), 2.16-2.00 (m, 2H, H3) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.7 (Cq, C5/C1), 153.7 (Cq, C10/C8), 138.0 (Cq, C6), 130.7 (Cq, C9), 105.7 (CH, C11/C7), 60.8 (CH, C13), 56.1

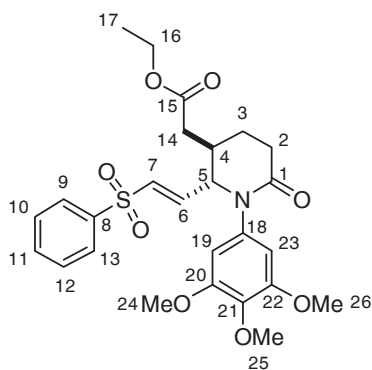
(CH, C14/C12), 33.2 (CH₂, C4/C2), 17.3 (CH₂, C3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₄H₁₇NO₅Na [M+Na]⁺ 302.0998 found 302.0997.

The compound **309** was synthesized according to Yu's procedure.¹⁶² To a solution of compound **308** (3.653 g, 13.08 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (30 mL) at -70 °C, Super-Hydride (1.0 M in THF, 13.9 mL, 13.9 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring at -70 °C for 30 min, DIPEA (13.0 mL, 74.67 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (34.2 mg, 0.28 mmol, 2 mol % equiv.) and TFAA (2.18 mL, 15.68 mmol, 1.2 equiv.) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. H₂O was added. Aqueous layer was acidified to pH = 1 (with HCl 1M) and extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (50/50 to 30/70 PE/AcOEt). The desired compound **309** was obtained as a yellow oil (563.8 mg, 16%).



R_f = 0.64 (PE/EtOAc 20/80); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2942, 1662, 1596, 1507, 1460, 1415, 1232, 1127, 1006 ; **¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 6.46 (s, 2H, H7/H11), 6.21 (dt, *J* = 1.5 and 7.6 Hz, 1H, H5), 5.24 (dt, *J* = 4.3 and 7.6 Hz, 1H, H4), 3.83 (s, 9H, 3OMe), 2.77-2.62 (m, 2H, H2), 2.50-2.35 (m, 2H, H3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₄H₁₇NO₄Na [M+Na]⁺ 286.1049 found 286.1045.

Compound **310** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **151a** (189.4 mg, 0.91 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (336.5 mg, 1.09 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **309** (485.5 mg, 1.84 mmol, 2 equiv.) and di(tributyltin) (0.69 mL, 1.37 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (20/80 to 15/85 PE/EtOAc) afforded **310** (357.6 mg, 76%, d.r. > 95: 5) as a white moss.

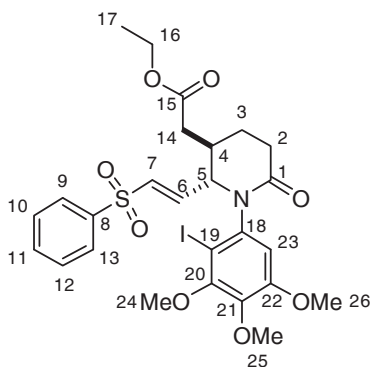


R_f = 0.22 (PE/EtOAc 20/80); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2946, 1727, 1654, 1594, 1146, 1124 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.66-7.54 (m, 3H, H13/H11/H9), 7.52-7.26 (m, 2H, H12/H10), 6.86 (dd, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1H, H6), 6.33 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H7), 6.25 (s, 2H, H23/H19), 4.37-4.24 (m, 1H, H5), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H16), 3.78 (s, 3H, H25), 3.67 (s, 6H, H26/H24), 2.67-2.50 (m, 3H, H14/H2), 2.49-2.35 (m, 2H, H14/H4), 2.20-2.02 (m, 1H, H3), 1.85-1.63 (m, 1H, H3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H17) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 171.3 (Cq, C1), 169.5 (Cq, C15), 153.7 (Cq, C22/C20), 143.7 (CH, C6), 139.4 (Cq, C8), 137.4 (Cq, C18), 136.9 (Cq, C21), 133.9 (CH, C10), 133.7 (CH, C7), 129.5 (CH, C12/C10), 127.4 (CH, C13/C9), 104.9 (CH, C23/C19), 65.3 (CH, C5), 61.2 (CH₂, C16), 60.8 (CH₃, C25), 56.1 (CH₃, C26/C24), 36.4 (CH₂, C14), 34.5 (CH, C4), 30.0 (CH₂, C2), 23.7 (CH₂, C3), 14.3 (CH₃, C17) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₁NO₈SNa [M+Na]⁺ 540.1662 found 540.1665.

Iodide 311:

To a suspension of silver sulfate (208.7 mg, 0.67 mmol, 1.1 equiv.) and vinylsulfone **310** (313.5 g, 0.61 mmol, 1 equiv.) in EtOH (6.5 mL) was added iodine (169.9 mg, 0.67 mmol, 1.1 equiv.)

by portions at 0°C. The reaction mixture was stirred 2h at room temperature and quenched with aqueous sodium bicarbonate solution (5 mL) and aqueous sodium thiosulfate solution (10%, 5 mL). The resulting biphasic solution was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product, after purification by column chromatography (silica gel, 97/3 CH₂Cl₂/MeOH), gave pure product **311** (321.0 mg, 82%, d.r. > 95:5) as a yellow moss mixture of rotamers (r1/r2 : 80/20, 25°C).

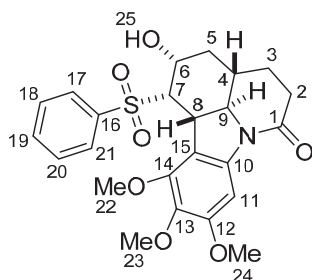


R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 96/4); **Mp** = 56°C (CH₂Cl₂/MeOH); **IR** (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2941, 1728, 1660, 1477, 1145, 1102, 1004 ; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66-7.41 (m, 5H, H13/H12/H11/H10/H9), 6.96 (dd, *J* = 15.0, 9.6 Hz, 0.2H, H6, r2), 6.88 (dd, *J* = 15.0, 9.6 Hz, 0.8H, H6, r1), 6.49 (s, 0.8H, H23, r1), 6.40 (s, 0.2H, H23, r2), 6.18 (d, *J* = 15.0 Hz, H7, r1), 6.14 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.2H, H7, r2), 4.29 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H, H5), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.4H, H16, r2), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 1.6H, H16, r1), 3.85 (s, 0.6H, OMe, r2), 3.83 (s, 2.4H, OMe, r1), 3.82 (s, 2.4H,

OMe, r1), 3.79 (s, 0.6H, OMe, r2), 3.73 (s, 2.4H, OMe, r1), 3.66 (s, 0.6H, OMe, r2), 2.81-2.54 (m, 3H, H14/H2), 2.54-2.30 (m, 2H, H14, H4), 2.30-2.04 (m, 1H, H3), 2.01-1.77 (m, 1H, H3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.6H, H17, r2), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2.4H, H17, r1) ; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.3 (Cq, C1, r1), 171.2 (Cq, C1, r2), 169.3 (Cq, C15, r1), 168.6 (Cq, C15, r2), 154.6 (Cq, C20/C18, r2), 154.1 (Cq, C20/C18, r1), 143.0 (CH, C6, r1), 142.0 (CH, C6, r2), 139.4 (Cq, C22), 139.1 (Cq, C8, r1), 139.0 (Cq, C8, r2), 137.7 (Cq, C21), 134.8 (CH, C7, r2), 134.1 (CH, C7, r1), 133.8 (CH, C10, r1), 133.7 (CH, C10, r2), 129.5 (CH, C12/C10, r1), 129.4 (CH, C12/C10, r2), 127.7 (CH, C13/C9, r1), 127.5 (CH, C13/C9, r2), 111.3 (CH, C23), 107.7 (Cq, C19, r2), 86.0 (C, C19, r1), 66.5 (CH, C5, r2), 63.9 (CH, C5, r1), 61.1 (CH₂, C16), 61.0 (CH₃, OMe), 60.9 (CH₃, OMe), 56.4 (CH₃, OMe), 56.3 (CH₃, OMe), 37.1 (CH₂, C1, r1), 36.7 (CH₂, C14, r2), 35.6 (CH, C4, r2), 35.3 (CH, C4, r1), 31.6 (CH₂, C2, r2), 31.2 (CH₂, C2, r1), 25.3 (CH₂, C3, r2), 24.6 (CH₂, C3, r1), 14.3 (CH₃, C17) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₀INO₈SNa [M+Na]⁺ 666.0629 found 666.0639.

Alcohol 312 :

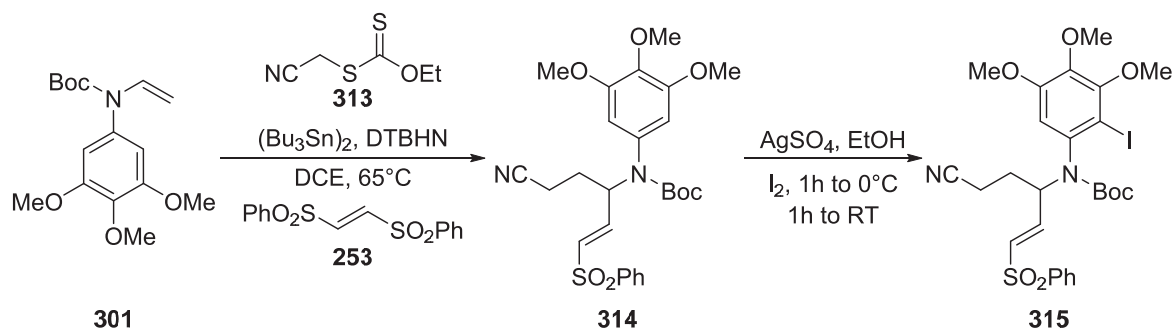
Synthesized according to general procedure B from iodide **311** (137.4 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) and turbo Grignard (1.18 M, 0.24 mL, 0.28 mmol, 1.3 equiv.) added at 0°C. The reaction mixture was stirred 2h at 0°C. Purification by flash chromatography on silica gel, (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) afforded the alcohol **312** (16.9 mg, 17%, only one diastereoisomer) as a white solid.



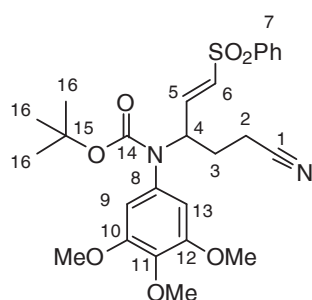
R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 96/4) ; **Mp** = 190°C (CH₂Cl₂/MeOH); **IR** (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3438, 2938, 1638, 1472, 1302, 1222, 1138, 1098 ; **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H21/H17), 7.69-7.58 (m, 1H, H19), 7.57-7.45 (m, 3H, H20/H18/H11), 4.58 (s, 1H, H7), 4.31 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, H9), 4.19 (brs, 1H, H6), 3.87 (s, 3H, H23), 3.79 (s, 3H, H24), 3.66 (s, 3H, H22), 3.56 (d, *J* =

9.7 Hz, 1H, H25), 3.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H8), 2.76-2.43 (m, 2H, H2), 2.36-2.18 (m, 2H, H5), 2.09-1.48 (m, 3H, H4/H3) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.7 (Cq, C1), 154.1 (Cq, C13), 149.1 (Cq, C14), 142.6 (Cq, C16), 138.5 (Cq, C12), 133.6 (CH, C19), 128.9 (CH, C20/C18), 128.2 (CH, C21/C17), 125.6 (Cq, C15), 113.3 (Cq, C10), 97.6 (CH, C11), 73.7 (CH, C6), 66.3 (CH, C7), 65.0 (CH, C9), 61.3 (CH_3 , C24), 60.0 (CH_3 , C22), 56.5 (CH_3 , C23), 47.0 (CH, C8), 37.0 (CH_2 , C5), 36.0 (CH, C4), 32.8 (CH_2 , C2), 27.3 (CH_2 , C3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 496.1400 found 496.1396.

Iodide 315 :



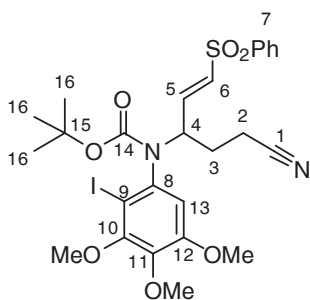
Compound **314** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **302** (531.4 mg, 3.30 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (1.219 g, 3.95 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **301** (1.325 g, 4.28 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (2.5 mL, 4.95 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (16 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 to 57/43 PE/EtOAc) afforded **314** (1.374 g, 81%) as a colorless oil.



$R_f = 0.14$ (PE/EtOAc 60/40); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2972, 1694, 1592, 1505, 1319, 1146, 1124, 1085 ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.88-7.75 (m, 2H, H7), 7.70-7.42 (m, 3H, H7), 6.98 (dd, $J = 6.8$ Hz and $J = 15.2$ Hz, 1H, H5), 6.46 (dd, $J = 1.2$ Hz and $J = 15.4$ Hz, 1H, H6), 6.25 (s, 2H, H9/H13), 4.74 (dd, $J = 6.6$ Hz and $J = 15.2$ Hz, 1H, H4), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 6H, OMe), 2.50-2.33 (m, 2H, H2), 2.29-2.06 (m, 1H, H3), 2.04-1.82 (m, 1H, H3), 1.36 (s, 9H, H16) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.3 (Cq, C14), 153.3 (Cq, C10/C12), 142.6 (CH, C5), 139.8 (Cq, C11), 137.6 (Cq, C8), 135.1 (Cq, C7), 133.9 (CH, C7), 133.1 (CH, C6), 129.5 (CH, C7), 127.7 (CH, C7), 118.6 (Cq, C1), 106.0 (CH, C9/C13), 81.9 (Cq, C15), 60.9 (CH_3 , OMe), 57.8 (CH, C4), 56.3 (CH_3 , OMe), 28.2 (CH_3 , C16), 27.7 (CH_2 , C3), 14.4 (CH_2 , C2) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 539.1827 found 539.1829.

To a suspension of silver sulfate (906.5 mg, 2.9 mmol, 1.1 equiv.) and vinylsulfone **314** (1.363 g, 2.64 mmol, 1 equiv.) in EtOH (30 mL) was added iodine (737.8 mg, 2.91 mmol, 1.1 equiv.) by portions at 0°C . The reaction mixture was stirred 1h at 0°C then 1h at room temperature and quenched with aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL) and aqueous sodium thiosulfate solution (10%, 20 mL). The resulting biphasic solution was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product, after purification by column

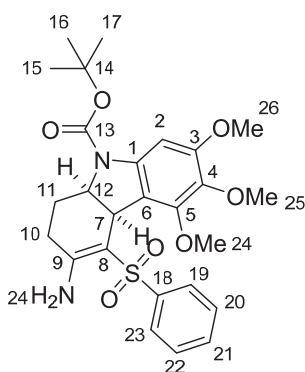
chromatography (silica gel, 72/28 to 70/30 PE/EtOAc) gave pure product **315** (1.554 g, 92%) as a yellow oily mixture of rotamers (r1/r2 : 50/50, 25°C).



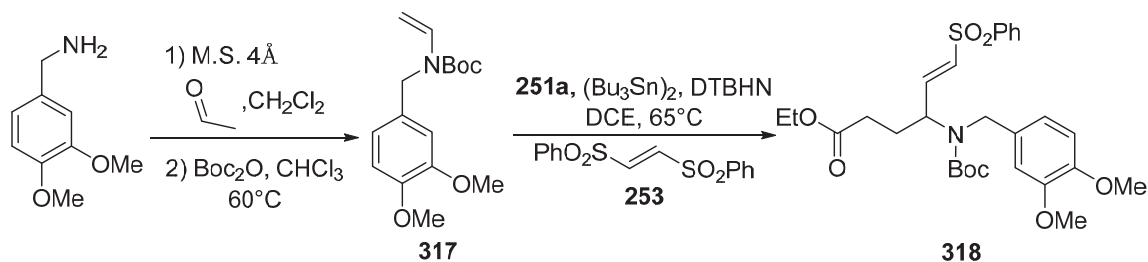
R_f = 0.47 (PE/EtOAc 55/45); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2973, 1698, 1562, 1478, 1320, 1146, 1103, 1085, 1004 ; **¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.94-7.79 (m, 1H, H7, r1), 7.79-7.68 (m, 1H, H7, r2), 7.68-7.40 (m, 3H, H7), 7.03 (dd, J = 8.2 and 15.1 Hz, 0.5H, H5, r1), 6.74 (dd, J = 8.5 and 15.1 Hz, 0.5H, H5, r2), 6.61-6.38 (m, 2H, H6/H13, r1 and r2), 4.72-4.44 (m, 1H, H4, r1 and r2), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 1.5H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 1.5H, OMe), 2.54-1.99 (m, 3.5H, H2/H3, r1 and r2), 1.92-1.61 (m, 0.5H, H3, r1), 1.31 (brs, 9H, H16) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 153.90 (Cq, C14), 153.89 (Cq, C14), 153.7 (Cq, C8), 153.1 (Cq, C10), 152.9 (Cq, C10), 142.1 (CH, C5, r1), 141.8 (Cq, C12), 141.7 (Cq, C12), 140.1 (CH, C5, r2), 139.6 (Cq, C11), 139.3 (Cq, C11), 137.9 (Cq, C7), 137.6 (Cq, C7), 133.9 (CH, C6), 133.8 (CH, C7), 133.7 (CH, C7), 133.4 (CH, C6), 129.4 (CH, C7), 127.8 (CH, C7), 127.7 (CH, C7), 118.6 (Cq, C1), 118.5 (Cq, C1), 109.4 (CH, C13), 109.0 (CH, C13), 90.5 (Cq, C9), 90.4 (Cq, C9), 81.8 (Cq, C15), 60.99 (CH₃, OMe), 60.95 (CH₃, OMe), 60.85 (CH₃, OMe), 60.82 (CH₃, OMe), 58.7 (CH, C4), 58.0 (CH, C4), 56.3 (CH₃, OMe), 56.1 (CH₃, OMe), 29.5 (CH₂, C3), 28.1 (CH₃, C16), 27.7 (CH₂, C3), 14.8 (CH₂, C2), 14.6 (CH₂, C2) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₁N₂O₇ISNa [M+Na]⁺ 665.0794 found 665.0798.

Enamine 316:

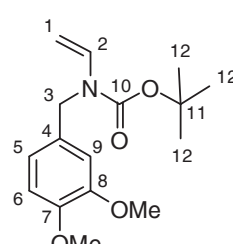
Synthesized according to general procedure B from iodide **315** (182.7 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) in THF (2.5 mL) and turbo Grignard (0.85 M, 0.44 mL, 0.37 mmol, 1.3 equiv.) added at 0°C. The reaction mixture was stirred 1h at 0°C then 1h at room temperature. Purification by flash chromatography on silica gel, (60/40 PE/AcOEt) afforded the enamine **316** (79.8 mg, 54%, d.r. > 95:5) as a yellow moss mixture of rotamers (r1/r2 : 50/50, 45°C).



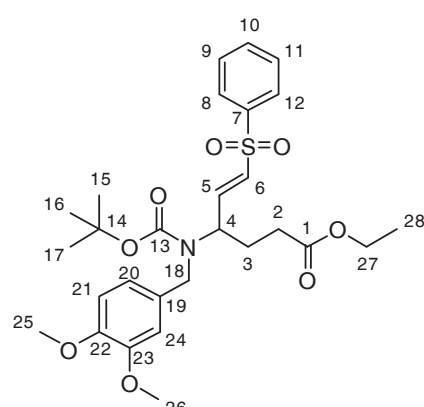
R_f = 0.40 (PE/EtOAc 55/45) ; **Mp** = 108°C (PE/EtOAc) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 3463, 3352, 2973, 1694, 1625, 1323, 1123, 1023 ; **¹H-NMR (600 MHz, 317.5 K, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H23/H19), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H21), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H22/H20), 7.29 (brs, 0.5H, H2, r1), 6.89 (brs, 0.5H, H2, r2), 5.55 (brs, 2H, H24), 4.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H7), 4.42 (brs, 1H, H12), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.04 (t, J = 14.4 Hz, 1H, H10), 1.97-1.89 (m, 1H, H11), 1.81-1.72 (m, 1H, H10), 1.52 (brs, 9H, H17/H16/H15), 1.27-1.17 (m, 1H, H11) ; **¹³C-NMR (151 MHz, 318.2 K, CDCl₃)** δ (ppm) = 157.7 (Cq, C13), 153.5 (Cq, C3), 152.0 (Cq, C1), 150.7 (Cq, C5), 145.0 (Cq, C18), 138.4 (Cq, C4), 132.0 (CH, C21), 128.8 (CH, C22/C20), 125.7 (CH, C23/C19), 118.0 (Cq, C8), 117.2 (Cq, C6), 98.2 (Cq, C9), 95.2 (CH, C2), 81.3 (Cq, C14), 61.2 (CH₃, OMe), 60.9 (CH₃, OMe), 59.1 (CH, C12), 56.2 (CH₃, OMe), 38.4 (CH, C7), 30.2 (CH₂, C11), 28.9 (CH₂, C10), 28.6 (CH₃, C17/C16/C15).; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₆H₃₂N₂O₇SNa [M+Na]⁺ 539.1822 found 539.1828.

Vinylsulfone 318 :

Acetaldehyde (0.42 mL, 8 mmol) was added to a flame-dried flask under a nitrogen atmosphere containing dry dichloromethane (8.0 mL) and molecular sieves (4 Å). The suspension was cooled to 0 °C, and the 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine (668 mg, 4 mmol) was added dropwise and the reaction was left to stir at room temperature for 0.5 h. After NMR analysis indicated completion of the reaction, the solvents concentrated in vacuum. Di-tert-butyl dicarbonate (1140 mg, 5 mmol) was added to a solution of in CHCl₃ (8.0 mL). The reaction mixture was stirred 2 h at 60 °C, and the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude oil residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (80:20)). Compound **317** was obtained as a yellow oil (630 mg, 54%).

 **R_f** = 0.41 (PE/EtOAc 70/30) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 3379, 2974, 1697, 1514, 1264, 1235, 1160, 1027 ; **¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.30-6.95 (m, 1H, H2), 6.88-6.67 (m, 3H, H9/H6/H5), 4.64 (s, 2H, H3), 4.37-4.08 (m, 2H, H1), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 2H, OMe), 1.48 (m, 9H, H12) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 153.0 (Cq, C10), 149.0 (Cq, C7 or C8), 147.9 (Cq, C7 or C8), 133.0 (CH, C2), 130.5 (Cq, C4), 118.7 (CH, C5 or C6 or C9), 111.0 (CH, C5 or C6 or C9), 109.7 (CH, C5 or C6 or C9), 91.8 (CH₂, C1), 81.2 (Cq, C11), 55.7 (CH₃, OMe), 55.6 (CH₃, OMe), 46.3 (CH₂, C3), 28.1 (CH₃, C12) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₄H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 290.1368 found 290.1365.

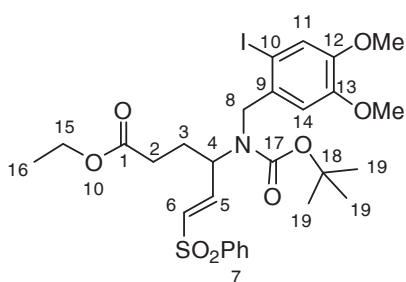
Compound **318** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (363.9 mg, 1.75 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (647.8 mg, 2.1 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **317** (701.3 mg, 2.39 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (1.9 mL, 3.76 mmol, 2.1 equiv.) in 1,2-DCE (9 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (75/35 to 55/45 PE/EtOAc) afforded **318** (483.2 mg, 51%) as a yellow oily mixture of rotamers (r1/r2 : 80/20, 25 °C).

 **R_f** = 0.28 (PE/EtOAc 70/30) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2981, 1730, 1686, 1515, 1274, 1260, 1144, 1085, 1026 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.75-7.65 (m, 2H, H12/H8), 7.64-7.53 (m, 1H, H10), 7.53-7.42 (m, 2H, H11/H9), 7.24-7.13 (m, 0.2H, H5, r2), 6.93 (m, 3.8H, H24/H21/H20 and H5 of r2), 6.14 (brs, 1H, H6), 4.74-4.10 (m, 3H, H18/H4), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H27), 3.83 (s, 3H, H26 or H25), 3.78 (s, 3H, 26 or 25), 2.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H2), 2.11-1.58 (m, 2H, H3), 1.39 (s, 9H, H17/H16/H15), 1.20 (t, *J* = 7.1, 3H, H28) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.6 (Cq, C1), 155.3 (Cq, C13), 149.2 (Cq, C23), 148.5 (Cq, C22), 144.6 (CH, C5, r1), 140.1 (Cq, C19), 133.5 (CH,

C10), 131.6 (CH, C6), 130.9 (Cq, C7), 129.3 (CH, C11/C9), 128.3 (CH, C5, r2), 127.7 (CH, C12/C8), 120.2 (CH, C20), 111.1 (CH, C24/C21), 81.1 (Cq, C14), 60.7 (CH₂, C27), 56.2 (CH, C4), 55.9 (CH₃, C26 or C25), 55.8 (CH₃, C26 or C25), 49.0 (CH₂, C18), 30.4 (CH₂, C2), 28.3 (CH₃, C17/C16/C15), 26.7 (CH₂, C3), 14.2 (CH₃, C28) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₈H₃₇NO₈Na [M+Na]⁺ 570.2132 found 570.2144.

Iodide 319:

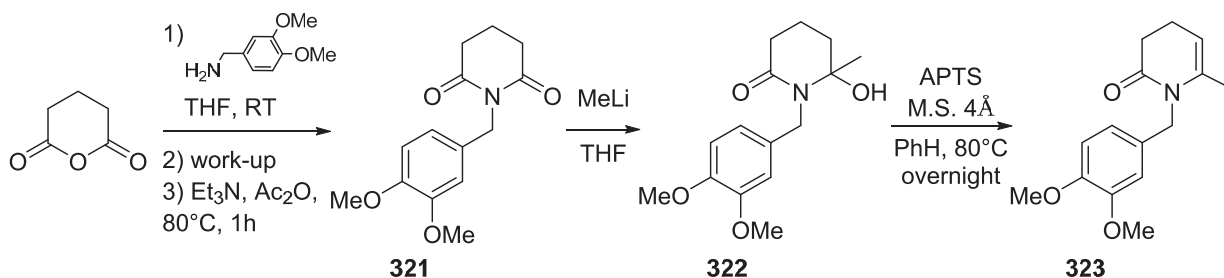
To a suspension of silver sulfate (243.4 mg, 0.78 mmol, 1.1 equiv.) and vinylsulfone **318** (388.7 mg, 0.71 mmol, 1 equiv.) in EtOH (8 mL) was added iodine (198.2 mg, 0.78 mmol, 1.1 equiv.) by portions at 0°C. The reaction mixture was stirred 1h at room temperature and quenched with aqueous sodium bicarbonate solution (5.6 mL) and aqueous sodium thiosulfate solution (10%, 5.6 mL). The resulting biphasic solution was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product, after purification by column chromatography (silica gel, 80/20 to 65/35 PE/EtOAc) gave pure product **319** (379.6 mg, 79%) as a yellow oil.



R_f = 0.59 (PE/EtOAc 70/30); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2972, 1730, 1688, 1504, 1446, 1254, 1147, 1086, 1026; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.80-7.67 (m, 2H, H7), 7.65-7.41 (m, 3H, H7), 7.11 (s, 1H, H11), 6.92-6.73 (m, 2H, H14/H5), 6.25 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H6), 4.70-4.16 (m, 3H, H8/H4), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H15), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H2), 2.13-1.83 (m, 2H,

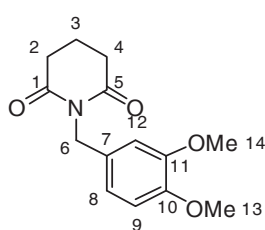
H3), 1.39 (s, 9H, H19), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H11) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.3 (Cq, C1), 155.2 (Cq, C17), 149.7 (Cq, C12 or C13), 148.9 (C12 or C13), 143.8 (CH, C5), 139.9 (Cq, C9), 133.5 (CH, C7), 132.5 (Cq, C7), 131.9 (CH, C6), 129.3 (CH, C7), 127.6 (CH, C7), 121.4 (CH, C11 or C14), 111.4 (C11 or C14), 56.3 (Cq, C10), 81.2 (Cq, C14), 60.7 (CH₂, C15), 56.2 (CH₃, OMe), 55.8 (CH₃, OMe), 53.7 (CH₂/CH, C8/C4), 30.4 (CH₂, C2), 28.3 (CH₃, C19), 26.8 (CH₂, C3), 14.2 (CH₃, C16) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₈H₃₆NO₈ISNa [M+Na]⁺ 696.1098 found 696.1119.

1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 323:



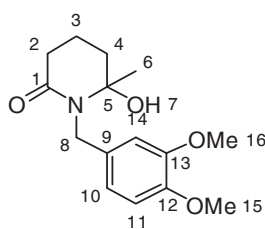
The compound **321** was synthesized according to Pérez-Castells's procedure.¹⁷⁹ The 3,4-dimethoxybenzylamine (3.3 mL, 21.89 mmol, 1.1 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of glutaric anhydride (2.276 g, 19.77 mmol, 1 equiv.) in THF (35 mL) and the

system was stirred overnight at reflux. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc. The resulting mixture was treated with HCl (1 M) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford a residue, which was used for the subsequent reaction without further purification. Et₃N (4.2 mL, 30.13 mmol) was added at room temperature to a stirred solution of the compound obtained above in Ac₂O (15 mL, 158.7 mmol, 8 equiv.). The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h. After completion of the reaction, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were evaporated. The residue was diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with aqueous HCl (1 M), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (95/5 to 90/10 CH₂Cl₂/EtOAc) to afford pure 1-(3,4-dimethoxybenzyl)piperidine-2,6-dione **321** (3.327 g, 63%) as a white solid.



R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc 90/10); **Mp** = 112 °C (PE/EtOAc); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 1722, 1670, 1514, 1261, 1133, 1016 ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 6.95 (s, 1H, H12), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, H8), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H9), 4.84 (s, 2H, H6), 3.83 (s, 3H, H14), 3.81 (s, 3H, H13), 2.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H4/H2), 1.98-1.80 (m, 2H, H3) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.5 (Cq, C5/C1), 148.7 (Cq, C11 or C10), 148.4 (Cq, C11 or C10), 130.0 (Cq, C7), 121.7 (CH, C12), 112.7 (CH, C8), 110.9 (CH, C9), 55.9 (CH₃, C14/C13), 42.4 (CH₂, C6), 32.9 (CH₂, C4/C2), 17.1 (CH₂, C3). ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₄H₁₇NO₄Na [M+Na]⁺ 286.1049 found 286.1046.

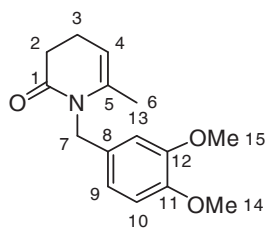
To a solution of 1-(3,4-dimethoxybenzyl)piperidine-2,6-dione **321** (3.234 g, 12.28 mmol, 1 equiv.) in THF (65 mL) at -78 °C, a methyllithium solution (1.32M in diethylether, 10.25 mL, 13.53 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78 °C overnight, the mixture was diluted with diethylether and then quenched by addition of 20 ml of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **322** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (95/5 CH₂Cl₂/MeOH), as a white solid (2.919 g, 85%).



R_f = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); **Mp** = 83 °C (CH₂Cl₂/MeOH); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 3311, 2936, 1708, 1643, 1514 1262, 1234, 1139, 1025 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 6.76 (s, 3H, H14/H11/H10), 6.08 (brs, 1H, H7), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H8), 3.87-3.75 (m, 6H, H16/H15), 2.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H2), 2.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H4), 2.07 (s, 3H, H6), 1.86 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, H3) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 208.5 (Cq, C5), 172.5 (Cq, C1), 149.2 (Cq, C13 or C12), 148.5 (Cq, C13 or C12), 131.0 (Cq, C9), 120.1 (CH, C14), 111.3 (CH, C11/C10), 56.0 (CH₃, C16 or C15), 55.9 (CH₃, C16 or C15), 43.4 (CH₂, C8), 42.5 (CH₂, C2), 35.4 (CH₂, C4), 29.9 (CH₃, C6), 19.8 (CH₂, C3) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₅H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 302.1362 found 302.1357.

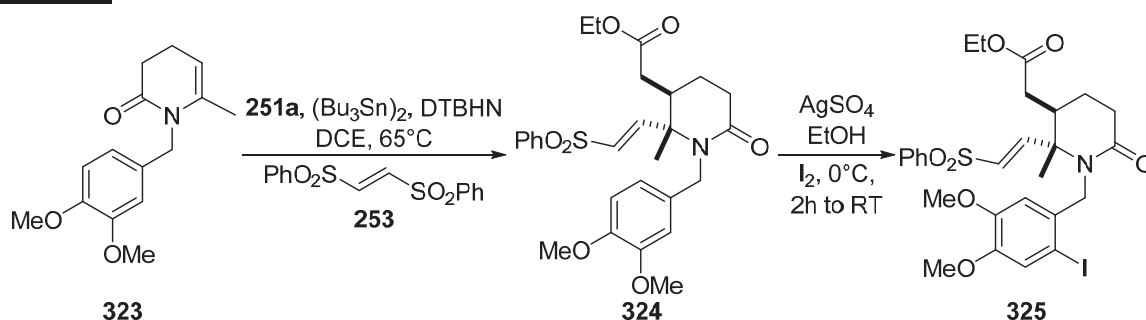
A mixture of 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one **322** (2.755 g, 39.86 mmol, 1 equiv.), *p*-toluene sulfonic acid (937.7 mg, 4.93 mmol, 0.5 equiv.) and activated molecular sieves (32.2 g, 4 Å) in benzene (115 mL) was heated at 80 °C overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered, and diluted with water. The solution was extracted

with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated in vacuum. The crude product, after purification by column chromatography on silica gel (50/50 PE/EtOAc) gave pure product **323** as a colorless oil (2.030 mg, 79%).



$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc 50/50) ; **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2940, 2904, 1673, 1660, 1514, 1388, 1372, 1259, 1232, 1139, 1025 ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 6.79-6.63 (m, 3H, H13/H10/H9), 4.99 (brs, 1H, H4), 4.78 (s, 2H, H7), 3.80 (s, 6H, H15/H14), 2.52 (t, $J = 7.8$ hz, 2H, H2), 2.25-2.13 (m, 2H, H3), 2.94 (m, 3H, H6) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 171.1 (C, C1), 149.1 (C, C12), 148.0 (C, C11), 136.5 (C, C5), 131.0 (C, C8), 118.4 (CH, C13), 111.2 (CH, C10 or C9), 109.8 (CH, C10 or C9), 105.6 (CH, C4), 55.9 (CH_3 , C15 or C14), 55.8 (CH_3 , C15 or C14), 44.1 (CH_2 , C7), 31.9 (CH_2 , C2), 19.4 (CH_2 , C3), 19.3 (CH_3 , C6) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 284.1257 found 284.1259.

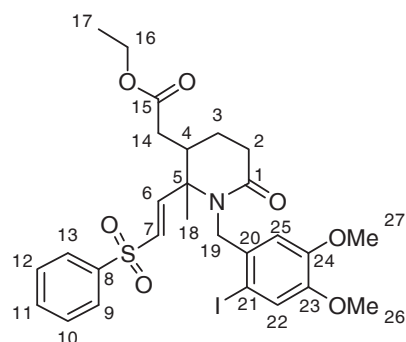
Iodide 325:



Compound **324** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (284.7 mg, 1.37 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (505.8 mg, 1.64 mmol, 1.2 equiv.), ene-amide **323** (1.419 g, 5.43 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (1.04 mL, 2.06 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (7.5 mL). Only one diastereoisomer was detected on the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel, (20/80 PE/EtOAc) afforded **324** (455.7 mg, 65%, d.r. > 95:5) as a yellow oil. Unfortunately, the presence of an impurity which was inseparable from the desired product, rendered analyzes unusable. The mixture was therefore directly iodized.

To a suspension of silver sulfate (170.5 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and vinylsulfone **324** (255.8 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) in EtOH (6 mL) was added iodine (139.9 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) by portions at 0°C . The reaction mixture was stirred 2h at room temperature and quenched with aqueous sodium bicarbonate solution (4 mL) and aqueous sodium thiosulfate solution (10%, 4 mL). The resulting biphasic solution was filtered through a silica plug eluting with EtOAc. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crud product, after purification by column chromatography (silica gel, 40/60 PhMe/EtOAc), gave pure product **325** (165.5 mg, 52%) as a yellow oil.

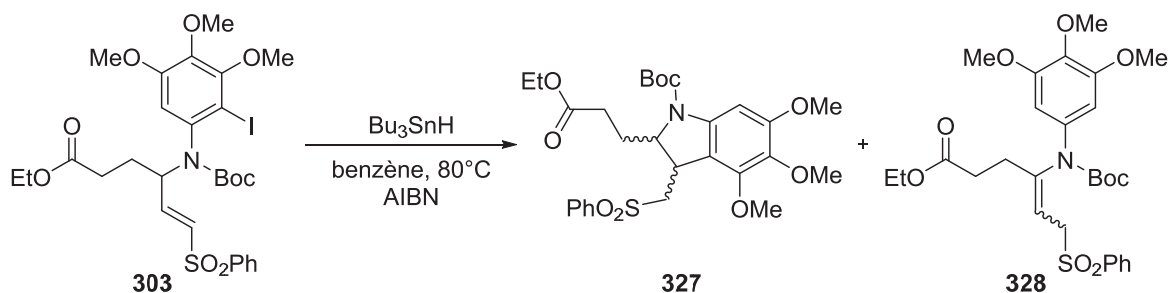
$R_f = 0.44$ (PhMe/EtOAc 40/60); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm^{-1}) = 2931, 1729, 1645, 1501, 1255, 1208, 1147, 1085, 1024 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 7.76-7.68 (m, 2H, H13/H9), 7.67-7.59 (m, 1H, H11), 7.56-7.47 (m, 2H, H12/H10), 7.14 (s, 1H, H22), 6.73 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H,



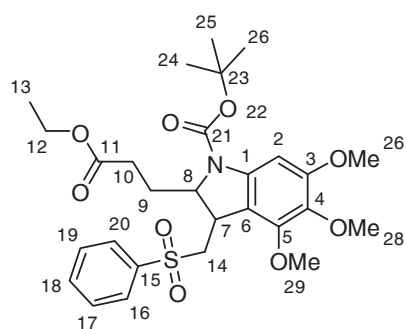
H6), 6.57 (s, 1H, H25), 6.39 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H7), 4.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H19), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H16), 4.11 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H19), 3.85 (s, 3H, H27), 3.82 (s, 3H, H26), 2.71-2.49 (m, 2H, H2), 2.49-2.32 (m, 2H, H14/H4), 2.26-2.13 (m, 1H, H14), 2.04-1.90 (m, 1H, H3), 1.72 (td, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H, H3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H17), 1.22 (s, 3H, H18); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.3 (Cq, C1), 170.5 (Cq, C15), 149.8 (Cq, C24 or C23), 148.7 (Cq, C24 or C23), 147.9 (CH, C6), 139.5 (Cq, C8), 133.8 (CH, C11), 132.8 (CH, C7), 132.1 (Cq, C20), 129.6 (CH, C12/C10), 127.8 (CH, C13/C9), 121.7 (CH, C22), 110.3 (CH, C25), 85.5 (Cq, C21), 64.6 (Cq, C5), 61.2 (CH_2 , C16), 56.3 (CH_3 , C27), 56.0 (CH_3 , C26), 52.0 (CH_2 , C19), 38.8 (CH, C4), 34.5 (CH_2 , C14), 30.2 (CH_2 , C2), 22.4 (CH_2 , C3), 19.8 (CH_3 , C18), 14.2 (CH_3 , C17); HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{INO}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 664.0836 found 664.0828.

3. Radical cyclizations :

Cyclized product 327:



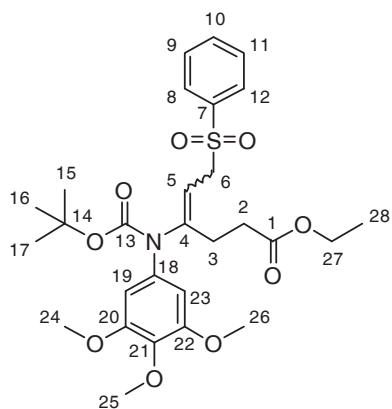
To a solution of iodide **303** (202.0 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) in dry benzene (1.5 mL) was added tributyltin hydride (0.18 mL, 0.67 mmol, 2.3 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 80°C. Then AIBN (7.1 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was cooled to room temperature then concentrated under reduced pressure and the residue, purified by chromatography on silica gel (75/25 to 68/22 PE / EtOAc), afforded cyclized product **327** (63.0 mg, 38%, d1/d2 : 60/40) as a yellow oil and product **328** (36.3 mg, 22%, d1/d2 : 60/40) as a yellow oil.



$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 70/30); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2975, 1732, 1698, 1604, 1482, 1323, 1145, 1131, 1023; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.04-7.92 (m, 2H, H20/H16, d1 and d2), 7.73-7.56 (m, 3H, H19/H18/H17, d1 and d2), 7.29-7.08 (m, 1H, H2, d1 and d2), 4.87-4.73 (m, 0.4H, H8, d2), 4.72-4.59 (m, 0.6H, H8, d1), 4.53 (dd, $J = 14.9, 1.7$ Hz, 0.4H, H14, d2), 4.16-4.03 (m, 2.4H, H11 of d1 and d2, H7 of d2), 3.84 (s, 3H, OMe, d1 and d2), 3.75 (s, 1.8H, OMe, d1), 3.74 (s, 1.2H, OMe, d2), 3.73 (s, 1.8H, OMe, d1), 3.69 (s, 1.2H, OMe, d2), 3.49 (dd, 0.4H, H14, d2), 3.42-3.27 (m, 1.2H, H14 of d1, H7 of d1), 3.26-3.12 (m, 0.6H, H14, d1), 2.51-2.15 (m, 2.4H, H10 of d1

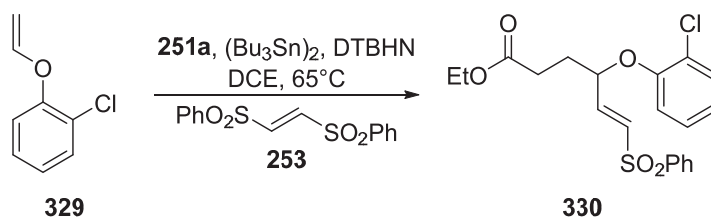
and d2, H9 of d2), 2.07-1.94 (m, 1.2H, H9, d1), 1.92-1.73 (m, 0.4H, H9, d2), 1.60-1.54 (m, 9H, H26/H25/H24, d1 and d2), 1.28-1.20 (m, 3H, H13, d1 and d2); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.2 (Cq, C10, d2), 173.1 (Cq, C10, d1), 154.8 (Cq, C3, d1), 153.8 (Cq, C3, d2), 152.3 (Cq, C20, d1), 152.2 (Cq, C20, d2), 150.5 (Cq, C5), 149.1 (Cq, C4), 139.6 (Cq, C1, d1), 139.5 (Cq, C1, d2), 137.8 (Cq, C14), 137.0 (Cq, C14), 134.0 (CH, C18, d2), 133.9 (CH, C18, d1), 129.6 (CH, C19/C17, d2), 129.4 (CH, C19/C17, d1), 128.1 (CH, C20/C16, d2), 128.0 (CH, C20/C16, d1), 113.5 (Cq, C6), 97.7 (CH, C2, d2), 96.1 (CH, C2, d1), 81.6 (Cq, C22), 63.9 (CH, C8, d1), 61.4 (CH, C8, d2), 61.2 (CH_3 , OMe, d1), 61.1 (CH_3 , OMe, d2), 60.9 (CH_3 , OMe, d2), 60.7 (CH_3 , OMe, d1), 60.6 (CH_2 , C11), 58.1 (CH_2 , C14, d1), 56.2 (CH_3 , OMe), 52.7 (CH_2 , C14, d2), 38.5 (CH, C7), 30.6 (CH_2 , C10), 30.0 (CH_2 , C10), 29.5 (CH_2 , C9, d1), 28.5 (CH_3 , C26/C25/C24), 25.1 (CH_2 , C9, d2), 14.3 (CH_3 , C13).; **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 586.2087 found 586.2086.

R_f = 0.21 (PE/EtOAc 70/30); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2974, 2934, 1730, 1705, 1593, 1506, 1307, 1235, 1150, 1125; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.95-7.87 (m, 1.2H, H12/H8, d1), 7.87-7.81 (m, 0.8H, H12/H8, d2), 7.74-7.46 (m, 3H, H11/H10/H9, d1 and d2), 6.65 (s, 1.2H, H23/H19, d1), 6.51 (s, 0.8H, H23/H19, d2), 5.51 (t, J = 7.2 Hz, 0.6H, H5, d1), 5.47 (t, J = 8.3 Hz, 0.4H, H5, d2), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H27, d1 and d2), 4.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H6, d1 and d2), 3.90-3.77 (m, 10H, H26/H25/H24/H6, d1 and d2), 2.48-2.35 (m, 4H, H3/H2, d1 and d2), 1.44 (s, 3.6H, H17/H16/H15, d2), 1.42 (s, 5.4H, H17/H16/H15, d1), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H, H28, d2), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H, H28, d1).;



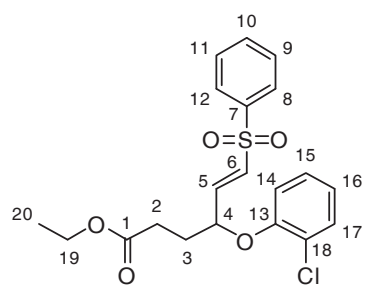
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.5 (Cq, C1, d2), 172.2 (Cq, C1, d1), 153.6 (Cq, C13, d2), 153.3 (Cq, C22/20), 152.6 (Cq, C13, d1), 146.8 (Cq, C4, d2), 144.4 (Cq, C4, d1), 139.4 (Cq, C18, d2), 139.3 (Cq, C18, d1), 136.5 (Cq, C21), 136.4 (Cq, C21), 134.9 (Cq, C7), 134.1 (CH, C10, d1), 134.0 (CH, C10, d2), 129.6 (CH, C11/C9, d1), 129.4 (CH, C11/C9, d2), 128.2 (CH, C12/C8), 115.6 (CH, C5, d2), 113.4 (CH, C5, d1), 104.0 (CH, C23/C19, d2), 103.6 (CH, C23/C19, d1), 81.7 (Cq, C14, d1), 81.6 (Cq, C14, d2), 61.0 (CH_3 , C25), 60.7 (CH_2 , C27, d1), 60.5 (CH_2 , C27, d2), 56.6 (CH_3 , C26/C24, d1), 56.4 (CH_3 , C26/C24, d2), 56.0 (CH_2 , C6, d1), 55.9 (CH_2 , C6, d2), 31.8 (CH_2 , C2, d1), 31.6 (CH_2 , C2, d2), 29.8 (CH_2 , C3, d1), 28.4 (CH_3 , C17/C16/C15), 24.5 (CH_2 , C3, d2), 14.3 (CH_3 , C28, d1); **HRMS (ESI)** Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 586.2081 found 586.2098.

Vinylsulfone 330 :



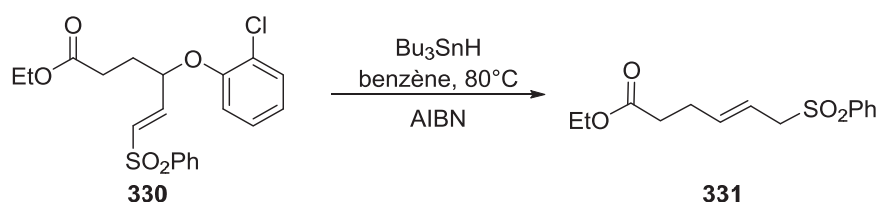
Compound **330** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (150.8 mg, 0.72 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (267,5 mg, 0.87 mmol, 1.2

equiv.), enol ether **329**¹⁸¹ (449.5 g, 2.97 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (0.55 mL, 1.09 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (78/22 to 74/26 PE/EtOAc) afforded **319** (243.5 mg, 82%) as a colorless oil.



R_f = 0.22 (PE/EtOAc 80/20); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 3064, 2982, 1729, 1587, 1480, 1243, 1146, 1085 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.86-7.79 (m, 2H, H12/H8), 7.66-7.57 (m, 1H, H10), 7.56-7.46 (m, 2H, H11/H9), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H17), 7.14-7.07 (m, 1H, H15), 7.03 (dd, *J* = 15.0, 4.3 Hz, 1H, H5), 6.90 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H16), 6.78 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H14), 6.61 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H, H6), 5.04-4.94 (m, 1H, H4), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H19), 2.64-2.42 (m, 2H, H2), 2.25-2.02 (m, 2H, H3), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H20) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 172.7 (Cq, C1), 152.8 (Cq, C13), 143.5 (CH, C5), 140.0 (Cq, C7), 133.7 (CH, C10), 132.4 (CH, C6), 130.7 (CH, C17), 129.5 (2CH, C11/C9), 127.9 (CH, C15), 127.8 (2CH, C12/C8), 124.0 (Cq, C18), 122.9 (CH, C16), 115.8 (CH, C14), 76.6 (CH, C4), 60.8 (CH₂, C19), 29.4 (CH₂, C3), 29.3 (CH₂, C2), 14.3 (CH₃, C20) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₀H₂₁ClO₅Sn [M+Na]⁺ 431.0696 found 431.0687.

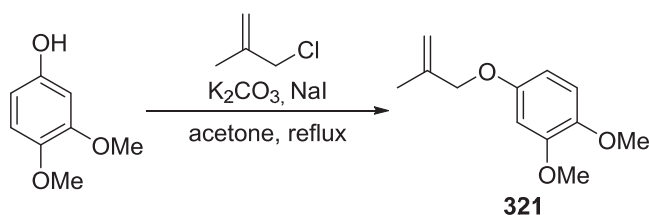
Allylsulfone 331:



To a solution of compound **330** (116.7 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) in dry benzene (1.5 mL) was added tributyltin hydride (0.10 mL, 0.37 mmol, 1.3 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 80°C. Then AIBN (7.0 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was cooled to room temperature then concentrated under reduced pressure and the residue, purified by chromatography on silica gel (80/20 to 70/30 PE/EtOAc), afforded allylsulfone **331** (63.6 mg, 79%) as a colorless oil.

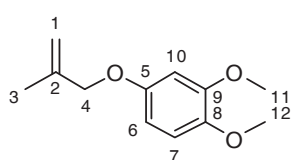
R_f = 0.26 (PE/EtOAc 80/20) ; **NMR** spectral data identical to those previously reported.²⁵⁴

1,2-dimethoxy-4-((2-methylallyl)oxy)benzene 332:



²⁵⁴ Kim, S.; Lim, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3265-3267.

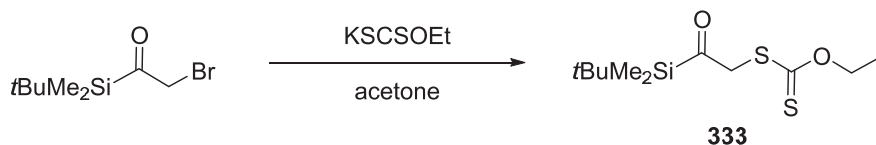
To a solution of 3,4-dimethoxyphenol (683.9 mg, 4.44 mmol, 1 equiv.) in acetone (20 mL) was added K_2CO_3 (1.532 g, 11.08 mmol, 2.5 equiv.), sodium iodide (79.9 mg, 0.53 mmol, 10 mol% equiv.) and 3-chloro-2-methyl-1-propene (0.85 mL, 8.68 mmol, 2 equiv.). The resulting solution was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue, purified by chromatography on silica gel (90/10 PE/EtOAc), afforded product **332** (894.8 mg, 97%) as a colorless oil.



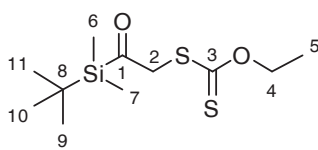
IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2937, 2833, 1611, 1596, 1510, 1450, 1227, 1196, 1025, 901 ; **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H7), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H10), 6.4 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H6), 5.08 (s, 1H, H1), 4.97 (s, 1H, H1), 4.37 (s, 2H, H4), 3.84 (s, 3H, H11), 3.82 (s, 3H, H12), 1.82 (s, 3H, H3) ; **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 153.5 (C, C5), 149.9 (C, C9), 143.6 (C, C8), 141.2 (C, C2), 112.7 (CH₂, C1), 111.8 (CH, C7), 104.2 (CH, C6), 101.2 (CH, C10), 72.4 (CH₂, C4), 56.5 (CH, C12), 55.9 (CH, C11), 19.5 (CH₃, C3) ; **HRMS (ESI) Calcd. for $C_{12}H_{16}O_3Na$ [$M+Na$]⁺** 231.0997 found 231.0997.

4. Anionic and radical cyclization of acyl silanes

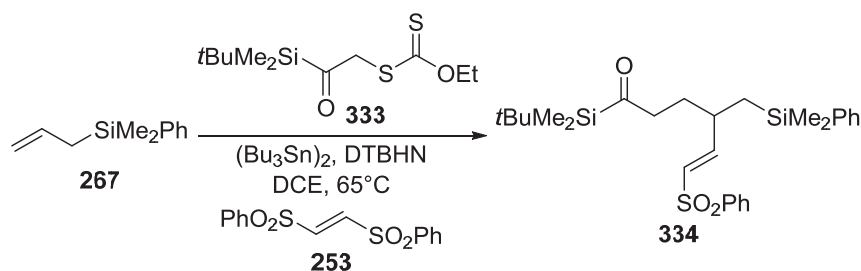
Ethyl xanthate 333:



2-bromo-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)ethan-1-one⁴⁹ (400.2 mg, 1.69 mmol, 1 equiv.) was added by portion to a yellow suspension of *O*-ethylxanthic acid potassium salt (324.8 mg, 2.03 mmol, 1.2 equiv.) in acetone (2 mL) at 0°C. The beige reaction mixture was stirred 3h at room temperature and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (95/5 PE/EtOAc) afforded desired ethyl xanthate **333** (465.5 mg, 99%) as a yellow oil.

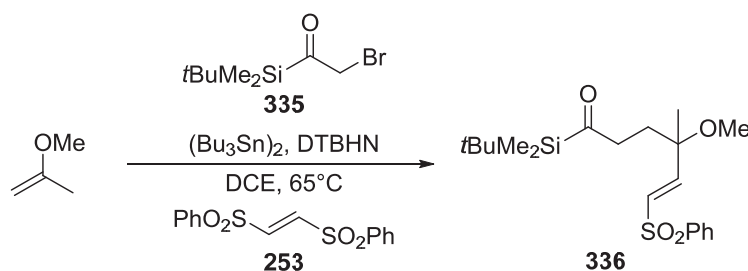


R_f = 0.38 (PE/EtOAc 95/5); **IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1})** = 2953, 2929, 2859, 1654, 1250, 1215, 1112, 1047, 840, 778 ; **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 4.60 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H4), 4.24 (s, 2H, H2), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H5), 0.97 (s, 9H, H9/H10/H11), 0.28 (s, 6H, H7/H6) ; **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 235.8 (C, C1), 214.0 (C, C3), 70.8 (CH₂, C4), 52.3 (CH₂, C2), 26.5 (CH₃, C9/C10/C11), 16.9 (C, C8), 13.9 (CH₃, C5), -6.5 (CH₃, C6/C7) ; **HRMS (ESI) Calcd. for $C_{11}H_{22}O_2S_2SiNa$ [$M+Na$]⁺** 301.0728 found 301.0727.

Vinylsulfone 334:

Compound **334** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **322** (92.8 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (123.6 mg, 0.40 mmol, 1.2 equiv.), allyl silane **267**⁴⁹ (236.4 g, 1.34 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (0.25 mL, 0.49 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (93/17 PE/EtOAc) afforded **334** (103.6 mg, 62%) as a yellow oil.

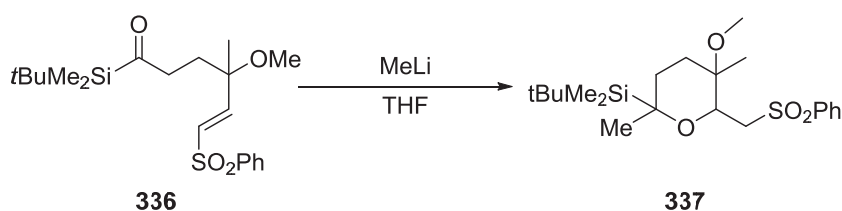
NMR spectral data identical to those previously reported.⁴⁹

Vinylsulfone 336:

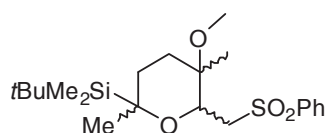
Compound **336** was synthesized according to general procedure A from bromide **335** (123.6 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (192.6 mg, 0.62 mmol, 1.2 equiv.), 2-methoxypropene (0.2 mL, 2.09 mmol, 4 equiv.) and di(tributyltin) (0.4 mL, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (78/22 PE/EtOAc) afforded **336** (124.3 mg, 60%) as a yellow oil.

336

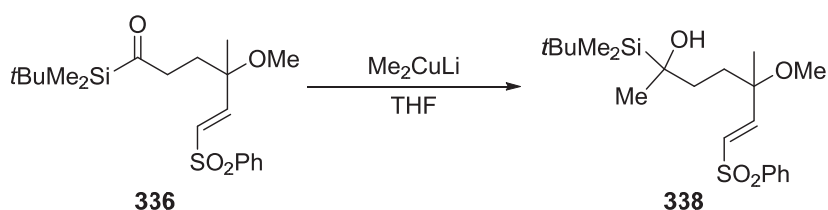
$R_f = 0.47$ (PE/EtOAc 78/22); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2930, 2858, 1639, 1464, 1447, 1319, 1307, 1148, 1086, 835 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.93-7.83 (m, 2H, H14), 7.68-7.47 (m, 3H, H14), 6.82 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H5), 6.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H6), 3.08 (s, 3H, H7), 2.59 (ddd, $J = 18.3, 9.3, 5.7$ Hz, 1H, H2), 2.43 (ddd, $J = 18.3, 9.6, 5.4$ Hz, 1H, H3), 1.97 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 5.4$ Hz, 1H, H3), 1.72 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 5.4$ Hz, 1H, H3), 1.25 (s, 3H, H8), 0.87 (s, 9H, H12/H13/H14), 0.11 (s, 6H, H9/H10) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 245.7 (Cq, C1), 149.9 (CH, C5), 140.6 (Cq, C14), 133.5 (CH, C14), 130.6 (CH, C6), 129.5 (CH, H14), 127.7 (CH, C14), 76.2 (Cq, C4), 50.4 (CH_3 , C7), 43.9 (CH_2 , C2), 29.5 (CH_2 , C3), 26.5 (CH_3 , C12/C13/C14), 22.7 (CH_3 , C8), 16.5 (Cq, C11), -6.9 (CH_3 , C9/C10).; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 419.1688 found 419.1682.

Tetrahydrofurane 337 :

To a solution of vinylsulfone **336** (100.1 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at -78°C , a methyllithium solution (1.33M in diethylether, 0.21 mL, 0.28 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring 1h at -78°C over night, the mixture was warmed gently to room temperature and then quenched by addition of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **337** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (80/20 PE/EtOAc), as a colorless oily mixture of diastereoisomers (69.9 g, 62%).

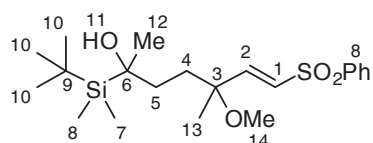


$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 90/10) ; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.98$ - 7.83 (m, 2H, Ar), 7.66 - 7.45 (m, 3H, Ar), 4.96 - 4.89 (m, 0.4H), 4.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.2H), 4.07 (t, $J = 9.0$ Hz, 0.4H), 3.89 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 0.4H), 3.72 (dd, $J = 14.7, 1.3$ Hz, 0.2H), 3.61 - 3.38 (m, 0.7H), 3.35 - 3.21 (m, 0.7H), 3.18 (s, 1.2H, OMe), 3.16 (s, 0.6H, OMe), 3.10 (s, 1.2H, OMe), 2.28 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.4H), 2.07 - 1.24 (m, 3.6H), 1.06 (s, 1.4H, Me), 1.02 (s, 1.6H, Me), 0.86 (s, 2H, *t*Bu), 0.82 (s, 2H, *t*BuSi), 0.81 (s, 3H, *t*BuSi), 0.79 (s, 2H, *t*BuSi), -0.06 (s, 0.6H, MeSi), -0.06 (s, 0.6H, MeSi), -0.13 (s, 0.7H, MeSi), -0.17 (s, 1.1H, MeSi), -0.20 (s, 0.7H, MeSi), -0.25 (s, 1.1H, MeSi), -0.29 (s, 1.1H, MeSi); **GC/LRMS** $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SSi}$, found 411.6.

Alcohol 338:

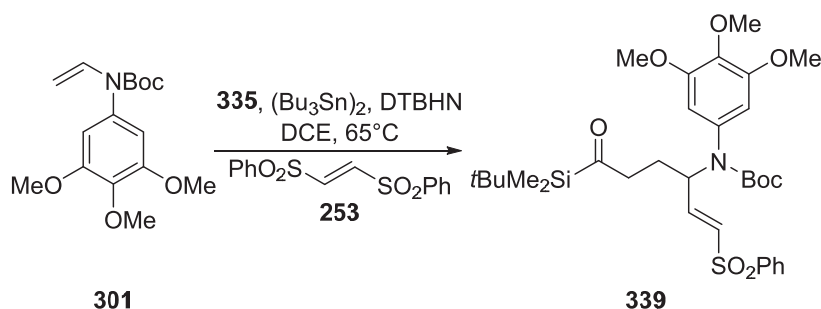
To a suspension of copper(I) iodide (81.6 mg, 0.43 mmol, 2 equiv.) in THF (3 mL) at 0°C , a methyllithium solution (1.20M in diethylether, 0.68 mL, 0.82 mmol, 3.9 equiv.) was added dropwise and stirred 10 min. To this solution was added a solution of vinylsulfone **336** (83.1 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) in THF (1.2 mL) at 0°C . The resulting mixture was stirred 1h30 at 0°C then quenched by addition of aqueous ammonium chloride solution. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **338** was obtained, after purification by

chromatography on silica gel (86/14 to 70/30 PE/EtOAc), as a colorless oily mixture of diastereoisomers (23.5 mg, 26%, d.r. : 50/50).

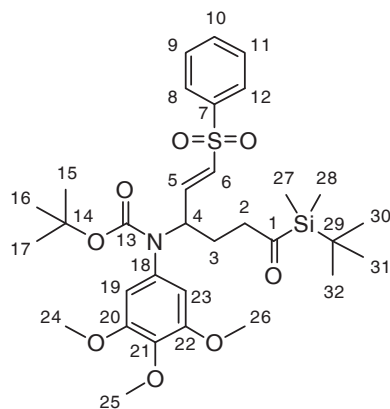


$R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 85/15); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92-7.84 (m, 2H, H8), 7.66-7.47 (m, 3H, H8), 6.85 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H, H2), 6.83 (d, $J = 15.1$ Hz, 0.5H, H2), 6.47 (d, $J = 15.1$ Hz, 0.5H, H1), 6.46 (d, $J = 15.2$, 0.5H, H1), 3.16 (s, 1.5H, H14), 3.15 (s, 1.5H, H14), 1.92-1.81 (m, 0.5H, H4), 1.78-1.34 (m, 3.5H, H4/H5), 1.30 (s, 1.5H, H12), 1.29 (s, 1.5H, H12), 1.18 (s, 1.5H, H13), 1.16 (s, 1.5H, H13), 0.91 (s, 4.5, H10), 0.90 (s, 4.5 H, H10), -0.05 (s, 1.5H, H7 or H8), -0.005 (s, 1.5H, H7 or H8), -0.006 (s, 3H, H7 or H8); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.4 (CH, C2), 140.7 (Cq, C8), 133.5 (CH, C8), 130.5 (CH, C1), 129.5 (CH, C8), 127.73 (CH, C8), 127.70 (CH, C8), 76.93 (Cq, C3), 76.86 (Cq, C3), 66.8 (Cq, C6), 66.7 (Cq, C6), 50.5 (CH₃, C14), 50.4 (CH₃, C14), 33.2 (CH₂, C5), 33.0 (CH₂, C5), 30.7 (CH₂, C4), 30.6 (CH₂, C4), 28.0 (CH₃, C10), 24.6 (CH₃, C13), 22.8 (CH₃, C12), 22.5 (CH₃, C12), 17.9 (Cq, C9), -7.3 (CH₃, C7 or C8), -7.4 (CH₃, C7 or C8).

Vinylsulfone 339:



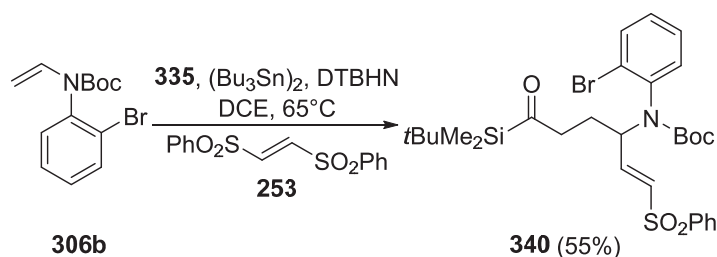
Compound **339** was synthesized according to general procedure A from bromide **335** (358.6 mg, 1.51 mmol, 1 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (559.4 mg, 1.81 mmol, 1.2 equiv.), enecarbamate **301** (608.9 mg, 1.97 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (1.15 mL, 2.27 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (1.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (80/20 to 75/25 PE/EtOAc) afforded **339** (386.7 mg, 40%) as a yellow oil.



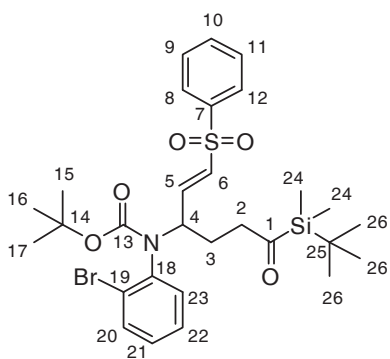
$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 80/20); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2980, 1698, 1593, 1464, 1323, 1275, 1260, 1149, 1129; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.86-7.78 (m, 2H, H12/H8), 7.67-7.48 (m, 3H, H11/H10/H9), 6.99 (dd, $J = 15.3$, 6.4 Hz, 1H, H5), 6.41 (dd, $J = 15.3$, 1.3 Hz, 1H, H6), 6.25 (s, 2H, H23/H19), 4.84-4.67 (m, 1H, H4), 3.83 (s, 3H, H25), 3.78 (s, 6H, H26/H24), 2.76-2.53 (m, 2H, H2), 1.97-1.74 (m, 2H, H3), 1.37 (s, 9H, H17/H16/H15), 0.88 (s, 9H, H32/H31/H30), 0.14 (s, 3H, H28 or H27), 0.13 (s, 3H, H28 or H27); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 245.3 (Cq, C1), 154.6 (Cq, C13), 153.2 (Cq, C22/C20), 144.7 (CH, C5), 140.2 (Cq, C21), 137.4 (Cq, C18), 134.9 (Cq, C7), 133.7 (CH, C10), 132.1 (CH,

C6), 129.5 (CH, C11/C9), 127.7 (CH, C12/C8), 106.4 (CH, C23/C19), 81.3 (Cq, C14), 61.0 (CH₃, C25), 57.5 (CH, C4), 56.3 (CH₃, C26/C24), 46.3 (CH₂, C2), 28.4 (CH₃, C17/C16/C15), 26.5 (CH₃, H32/H31/H30), 23.8 (CH₂, C3), 16.6 (Cq, C29), -6.9 (CH₃, C28 or 27), -7.0 (CH₃, C28 or 27); **HRMS (ESI)** Calcd. for C₃₂H₄₇NO₈SSiNa [M+Na]⁺ 656.2684 found 656.2701.

Vinylsulfone **340**:

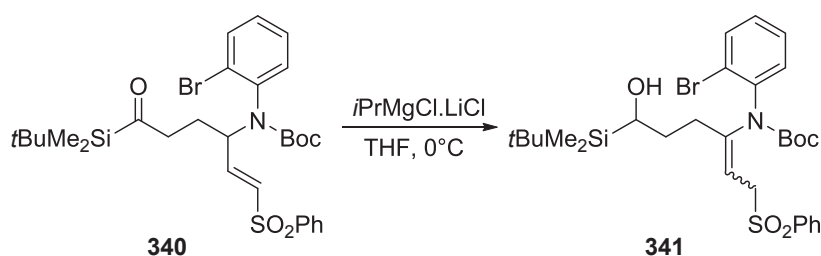


Compound **340** was synthesized according to general procedure A from bromide **335** (202.8 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv.), bis(phenylsulfonyl)ethylene **253** (316.4 mg, 1.03 mmol, 1.2 equiv.), enecarbamate **306b** (254.9 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv.) and di(tributyltin) (0.45 mL, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-DCE (4.4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (80/20 PE/EtOAc) afforded **340** (290.1 mg, 55%) as a yellow oily mixture of rotamers (r1/r2/r3 : 9/9/2).



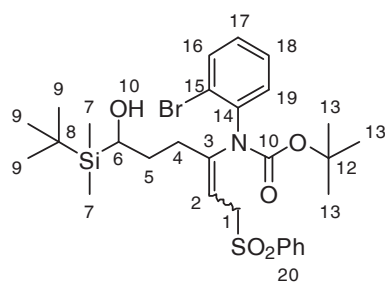
R_f = 0.40 (PE/EtOAc 80/20); **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2930, 1703, 1638, 1474, 1367, 1321, 1149; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.9H, H12/H8, r1), 7.82-7.77 (m, 0.2H, H12/H8, r3), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.9H, H12/H8, r2), 7.67-7.42 (m, 4H, H20/H11/H10/H9), 7.32-7.19 (m, 1H, H23), 7.17-7.02 (m, 2H, H22/H21), 7.00 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 0.4H, H5, r1), 6.92 (dd, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 0.1H, H5, r3), 6.70 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 0.4H, H5, r2), 6.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.4H, H6, r1), 6.39 (d, *J* = 15.3 Hz, 0.1H, H6, r3), 6.36 (d, *J* = 15.2 Hz,

0.4H, H6, r2), 4.87 (brs, 0.4H, H4, r2), 4.67 (brs, 0.4H, H4, r1), 4.45 (brs, 0.1H, H4, r3), 2.80-2.46 (m, 2H, H2), 2.19-1.58 (m, 2H, H3), 1.29 (brs, 9H, H17/H16/H15), 0.88 (s, 4H, H26, r2), 0.86 (s, 0.9H, H26, r3), 0.84 (s, 4H, H26, r1), 0.17-0.11 (m, 3H, H24), 0.09 (s, 3H, H24); **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 245.4 (Cq, C1), 245.2 (Cq, C1), 153.6 (Cq, C13), 153.4 (Cq, C13), 144.3 (CH, C5, r1), 142.5 (CH, C5, r2), 140.3 (Cq, C18), 140.0 (Cq, C18), 133.6 (CH, C10), 133.5 (CH, C10), 132.9 (CH, C6, r1), 132.5 (CH, C6, r2), 130.5 (CH, C20), 130.3 (CH, C20), 129.4 (CH, C11/C9), 129.3 (CH, C11/C9), 129.1 (CH, C22 or C21), 129.0 (CH, C22 or C21), 129.7 (CH, C22 or C21), 128.2 (CH, C23), 127.9 (CH, C12/C8), 127.7 (CH, C12/C8), 125.5 (Cq, C19), 125.2 (Cq, C19), 81.2 (Cq, C14), 57.0 (CH, C4), 46.7 (CH₂, C2), 46.3 (CH₂, C2), 28.1 (CH₃, C17/C16/C15), 26.5 (CH₃, C26), 25.5 (CH₂, C3), 16.5 (Cq, C25), -6.9 (CH₃, C24), -7.0 (CH₃, C24); **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₉H₄₀BrNO₅SSiNa [M+Na]⁺ 644.1472 found 646.1441.

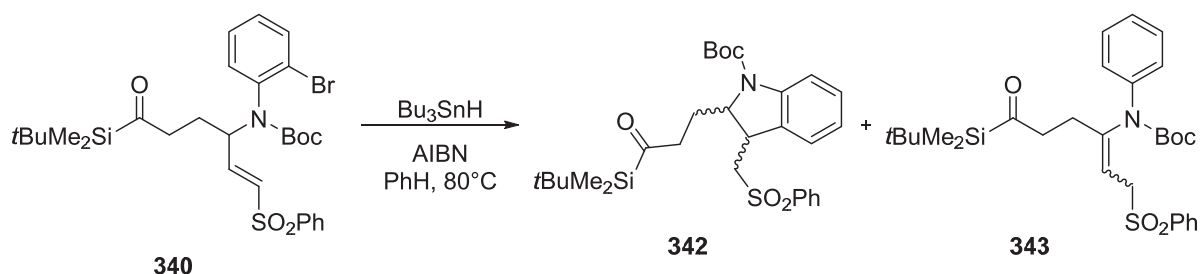
Alcohol 341 :

Synthesized according to general procedure B from bromide **340** (133.1 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) and turbo Grignard (1.25 M, 0.22 mL, 0.27 mmol, 1.3 equiv.) added at 0°C. The reaction mixture was stirred 2h at 0°C. Purification by flash chromatography on silica gel (80/20 PE/EtOAc) afforded the alcohol **341** (31.3 mg, 24%, d.r. 50/50) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 80/20); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.82-7.72 (m, 2H, H20), 7.64-7.54 (m, 2H, H16/H20), 7.50-7.38 (m, 2H, H20), 7.38-7.28 (m, 1H, H19), 7.22-7.06 (m, 2H, H17/H18), 5.35 (m, 1H, H2), 4.06-3.83 (m, 2H, H1), 3.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H, H6), 3.44 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.5H, H6), 2.42-2.12 (m, 2H, H4), 1.88-1.51 (m, 3H, H5/H10), 1.39 (s, 9H, H13), 0.95 (s, 4.5H, H9), 0.93 (s, 4.5H, H9), 0.00 (s, 3H, H7), -0.05 (s, 1.5H, H7), -0.08 (s, 1.5H, H7) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.8 (Cq, C10), 152.8

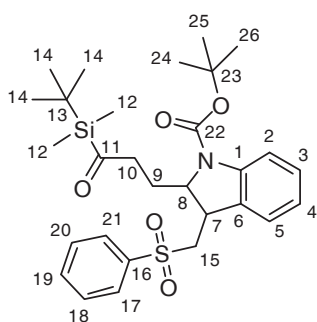


(Cq, C10), 148.1 (Cq, C3), 147.9 (Cq, C3), 140.6 (Cq, C20), 140.4 (Cq, C20), 138.8 (Cq, C14), 138.8 (Cq, C14), 133.8 (CH, C20), 133.6 (CH, C16), 129.9 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 124.3 (Cq, C15), 112.1 (CH, C2), 112.1 (CH, C2), 81.7 (Cq, C12), 62.3 (CH, C6), 62.2 (CH, C6), 55.9 (CH₂, C1), 31.4 (CH₂, C5), 31.3 (CH₂, C5), 28.2 (CH₃, C13), 27.2 (CH₃, C9), 26.9 (CH₂, C4), 16.9 (Cq, C8), -7.4 (CH₃, C7), -8.4 (CH₃, C7).

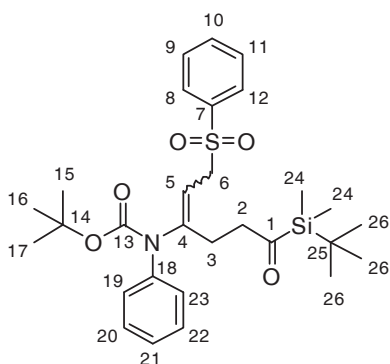
Cyclized product 342:

To a solution of bromide **340** (355.8 mg, 0.57 mmol, 1 equiv.) in dry benzene (4.2 mL) was added tributyltin hydride (0.20 mL, 0.74 mmol, 1.3 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 80°C. Then AIBN (14.1 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. This operation was repeated three times. The

yellow reaction mixture was cooled then concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (75/25 to 50/50 PE/EtOAc) afforded cyclized product **342** (251.7 mg, 81%, d1/d2 : 50/50) as a yellow oil and isomerised product **343** (22.4 mg, 7%) as a yellow oil.

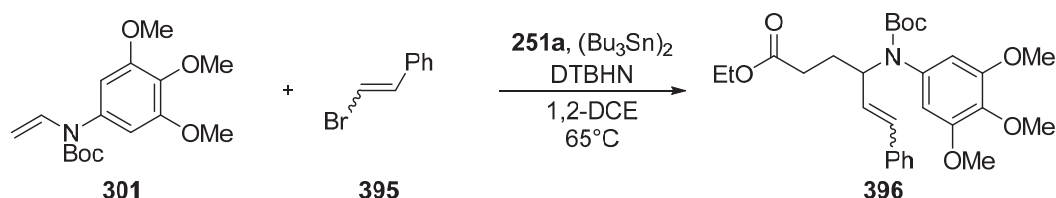


IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2959, 2931, 2857, 1700, 1639, 1483, 1391, 1309, 1148 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 8.03-7.89 (m, 2H, H21/H17), 7.81-7.52 (m, 4H, H20/H19/H18/H2), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H4), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H5), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H H3), 4.61-4.47 (m, 1H, H8), 3.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H7), 3.29 (dd, J = 14.0, 10.2 Hz, 1H, H15), 3.10 (dd, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H, H15), 2.74 (brs, 2H, H10), 2.07-1.68 (m, 2H, H9), 1.56 (s, 9H, H26/H25/H24), 0.89 (s, 9H, H14), 0.15 (s, 6H, H12) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 245.7 (C, C11), 152.2 (C, C22), 141.6 (C, C6), 139.9 (C, C16), 134.0 (CH, C19), 130.9 (C, C1), 129.6 (CH, C20/C18), 128.9 (CH, C4), 127.9 (CH, C21/C17), 124.8 (CH, C5), 123.1 (CH, C3), 115.8 (CH, C2), 81.5 (C, C23), 64.1 (CH, C8), 61.0 (CH₂, C15), 45.9 (CH₂, C10), 40.2 (CH, C7), 28.5 (CH₃, C26/C25/C24), 26.5 (CH₃, C14), 26.0 (CH₂, C9), 16.6 (C, C13), -6.9 (CH₃, C12); **HRMS (ESI) Calcd.** for C₂₉H₄₁NO₅SSiNa [M+Na]⁺ 566.2366 found 566.2388.

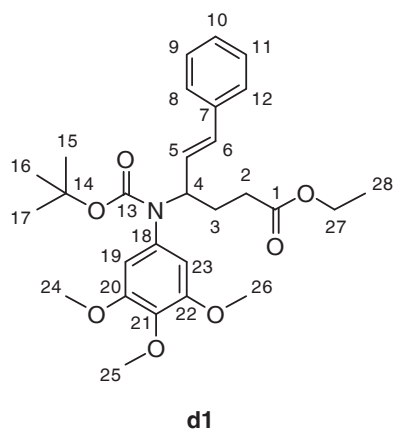


IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2930, 2857, 1708, 1642, 1595, 1320, 1156 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H12/H8), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H10), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H11/H9), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H22/H20), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H21), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H23/H19), 5.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H5), 4.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H6), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H2), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H3), 1.43 (s, 9H, H17/H16/H15), 0.89 (s, 9H, H26), 0.14 (s, 6H, H24) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 244.8 (Cq, C1), 153.7 (Cq, C13), 147.4 (Cq, C4), 140.9 (Cq, C7), 139.1 (Cq, C18), 133.8 (CH, C10), 129.3 (CH, C11/C9), 128.9 (CH, C22/C20), 128.5 (CH, C12/C8), 126.3 (CH, C23/C19), 126.2 (CH, C21), 115.3 (CH, C5), 81.4 (Cq, C14), 56.0 (CH₂, C6), 47.3 (CH₂, C2), 28.4 (CH₃, C17/C16/C15), 26.5 (CH₃, C26), 21.6 (CH₂, C3), 16.6 (Cq, C25), -6.9 (CH₃, C24) ; **HRMS (ESI) Calcd.** for C₂₉H₄₁NO₅SSiNa [M+Na]⁺ 566.2366 found 566.2395.

Experimental part for chapter 4

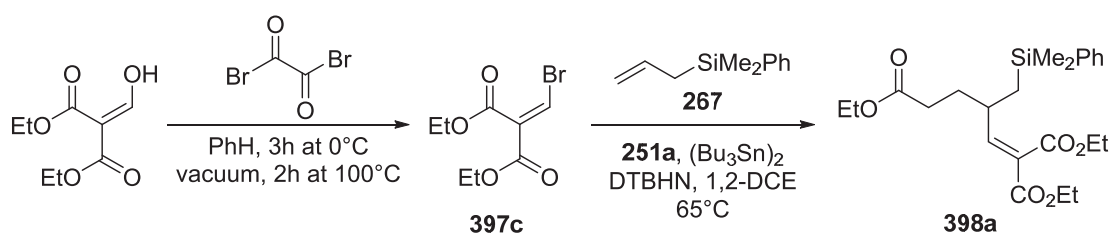
Vinylsulfone 396:

Synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (80.7 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.), β -bromostyrene **295** (0.06 mL, 0.47 mmol, 1.2 equiv.), ene-carbamate **301** (156.7 mg, 0.51 mmol, 1.3 equiv.) and di(tributyltin) (290 μ L, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2 mL). A 90/10 ratio of d1/d2 was estimated from the ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Purification by flash chromatography on silica gel (78/22 PE/EtOAc) afforded **396** (107.6 mg, 56%, d1/d2 : 90/10) as a colorless oily mixture of diastereoisomers.

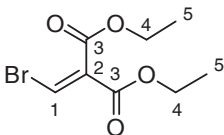


$R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 78/22); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2975, 2941, 1731, 1693, 1592, 1505, 1328, 1230, 1162, 1127 ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36-7.16 (m, 5H, H12/H11/H10/H9/H8), 6.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H6), 6.35 (s, 2H, H23/H19), 6.12 (dd, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 1H, H5), 4.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H4), 4.07 (dq, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H, H27), 3.82 (s, 3H, H25), 3.75 (s, 6H, H26/H24), 2.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H2), 2.18-1.91 (m, 2H, H3), 1.42 (s, 9H, H17/H16/H15), 1.19 (t, $J = 7.1$, 3H, H28) ; ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.1 (Cq, C1), 154.8 (Cq, C13), 152.9 (Cq, C22/C20), 137.1 (Cq, C21), 136.7 (Cq, C18), 135.7 (Cq, C7), 132.4 (CH, C6), 128.7

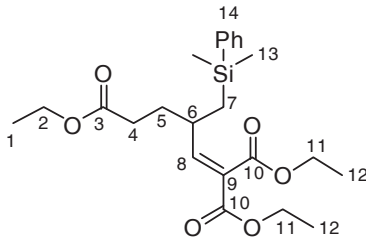
(CH, C12/C8 or C11/C9), 128.5 (CH, C5), 127.9 (CH, C10), 126.4 (CH, C12/C8 or C11/C9), 106.9 (CH, C23/C19), 80.4 (Cq, C14), 60.9 (CH₃, C25), 60.5 (CH₂, C27), 60.1 (CH, C4), 56.1 (CH₃, C26/C24), 31.4 (CH₂, C2), 28.5 (CH₃, C17/C16/C15), 28.4 (CH₂, C3), 14.2 (CH₃, C28) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 522.2462 found 522.2486.

Triethyl 3-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)pent-1-ene-1,1,5-tricarboxylate 398a :

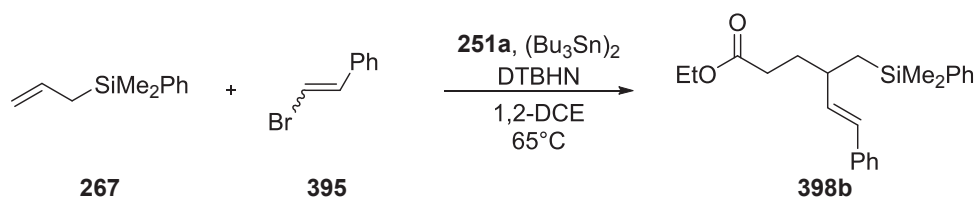
To a solution of diethyl 2-(hydroxymethylene)malonate²⁵⁵ (1.101 g, 5.85 mmol, 1 equiv.) in benzene (15 mL) at 0°C, oxalyl bromide (1.86 mL, 19.82 mmol, 3.4 equiv.) was added dropwise. After stirring 3h at 0°C, the mixture was concentrated under vacuum. The residue was heated at 100°C for 2h. The vinylbromide **397c** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (95/5 PE/EtOAc), as a yellow oil (919.0 mg, 63%).

 **R_f** = 0.60 (PE/EtOAc 90/10); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2983, 1740, 1613, 1371, 1326, 1248, 1198, 1062 ; **¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.72 (s, 1H, H1), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H4), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H4), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H5), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H5) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 163.7 (Cq, C3), 161.4 (Cq, C3), 134.6 (Cq, C2), 125.4 (CH, C1), 62.2 (CH₂, C4), 14.1 (CH₃, C5) ; **HRMS (CI)** Calcd. for C₈H₁₁BrO₄H [MH]⁺ 250.9919 found 250.9922

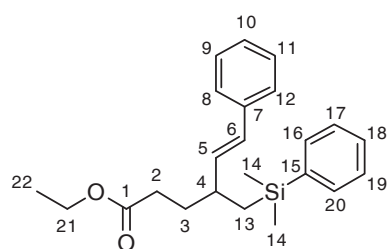
Compound **398a** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (76.0 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.), vinylbromide **397c** (111.4 mg, 0.44 mmol, 1.2 equiv.), allylsilane **267** (130.3 mg, 0.74 mmol, 2 equiv.) and di(tributyltin) (0.28 mL, 0.55 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2 mL). Purification by flash chromatography on silica gel, (90/10 PE/EtOAc) afforded **398a** (125.2 mg, 79%) as a colorless oil.

 **R_f** = 0.36 (PE/EtOAc 90/10); **IR (ATR)** ν_{\max} (cm⁻¹) = 2980, 1728, 1645, 1374, 1248, 1223, 1182, 1060 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.49-7.46 (m, 2H, H14), 7.34-7.31 (m, 3H, H14), 6.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H8), 4.2 (q, 4H, *J* = 6.6 Hz, H12), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H2), 2.69-2.62 (m, 1H, H6), 2.22 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 2H, H4), 1.87-1.75 (m, 1H, H5), 1.70-1.60 (m, 1H, H5), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H12), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H12), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H1), 1.04 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H, H7), 0.93 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H, H7), 0.3 (s, 6H, H13) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 173.3 (Cq, C3), 165.4 (Cq, C10), 164.0 (Cq, C10), 153.3 (CH, C8), 138.8 (Cq, C14), 133.6 (CH, C14), 129.1 (CH, C14), 127.9 (CH, C14), 127.5 (Cq, C9), 61.4 (CH₂, C11), 61.3 (CH₂, C11), 60.4 (CH₂, C2), 35.7 (CH, C6), 32.7 (CH₂, C4), 32.1 (CH₂, C5), 22.5 (CH₂, C7), 14.3 (CH₃, C1), 14.2 (CH₃, C12), -2.3 (CH₃, C13), -2.4 (CH₃, C13) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₂₃H₃₄O₆SiNa [M+Na]⁺ 457.2016 found 457.2014.

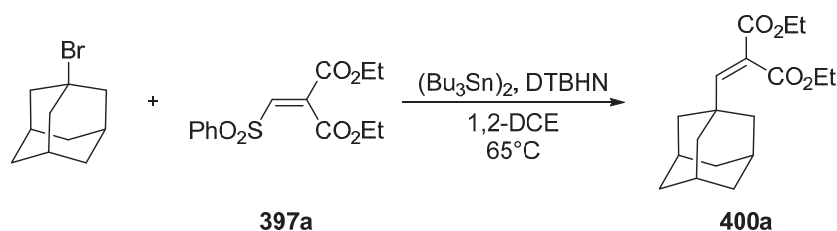
²⁵⁵ Thèse de Benjamin Ovadia 2014.

Ethyl (E)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-phenylhex-5-enoate 398b:

Vinylsulfone **398b** was synthesized according to general procedure A from ethyl xanthate **251a** (208.3 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.), β -bromostyrene **395** (60 μ L, 0.47 mmol, 1.2 equiv.), allylsilane **267** (142.2 mg, 0.81 mmol, 2 equiv.) and di(tributyltin) (0.30 mL, 0.59 mmol, 1.5 equiv.) in 1,2-DCE (2 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (98/2 to 96/4 PE/EtOAc) afforded **398b** (74.4 mg, 54%) as a colorless oil.

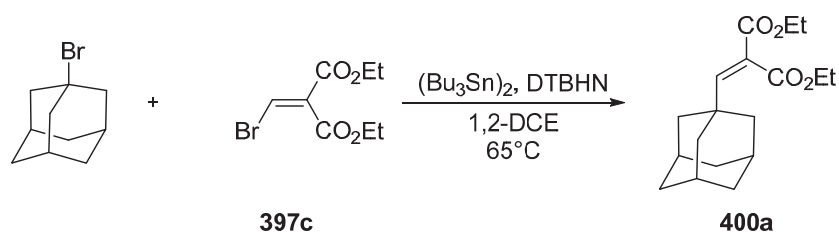


$R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 98/2); IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2980, 1731, 1493, 1427, 1372, 1248, 829 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.55-7.46 (m, 2H, Ph), 7.38-7.16 (m, 8H, Ph), 6.23 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H6), 5.84 (dd, $J = 15.8, 9.3$ Hz, 1H, H5), 4.16-3.98 (m, 2H, H21), 2.41-2.17 (m, 3H, H4/H2), 1.91-1.76 (m, 1H, H3), 1.76-1.57 (m, 1H, H3), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H22), 1.11-0.91 (m, 2H, H13), 0.31 (s, 3H, H14), 0.30 (s, 3H, H14) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.9 (Cq, C1), 139.6 (Cq, Ph), 137.5 (Cq, Ph), 135.5 (CH, C5), 133.7 (CH, Ph), 129.8 (CH, C6), 128.9 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 126.2 (CH, Ph), 60.3 (CH₂, C21), 39.6 (CH, C4), 34.0 (CH₂, C3), 32.5 (CH₂, C2), 23.0 (CH₂, C13), 14.3 (CH₃, C22), -1.9 (CH₃, C14), -2.1 (CH₃, C14) ; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.1913 found 389.1911.

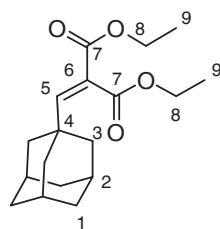
Vinyladamantane 400a:

To a solution of 1-bromoadamantane (72.0 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (2 mL) was added acceptor **397a**²⁵⁵ (126.1 mg, 0.40 mmol, 1.2 equiv.) and di(tributyltin) (0.25 mL, 0.49 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (8.8 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (98/2 PE/EtOAc) afforded **400a** (19.3 mg, 19%) as a colorless oil.

Or

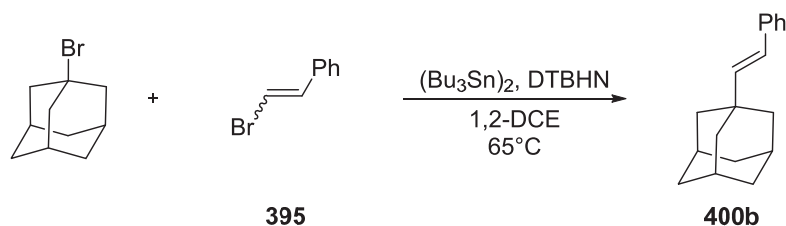


To a solution of 1-bromoadamantane (53.1 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (1.5 mL) was added acceptor **397c** (76.3 mg, 0.30 mmol, 1.2 equiv.) and di(tributyltin) (0.19 mL, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (6.5 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (98/2 PE/EtOAc) afforded **400a** (44.3 mg, 59%) as a colorless oil.

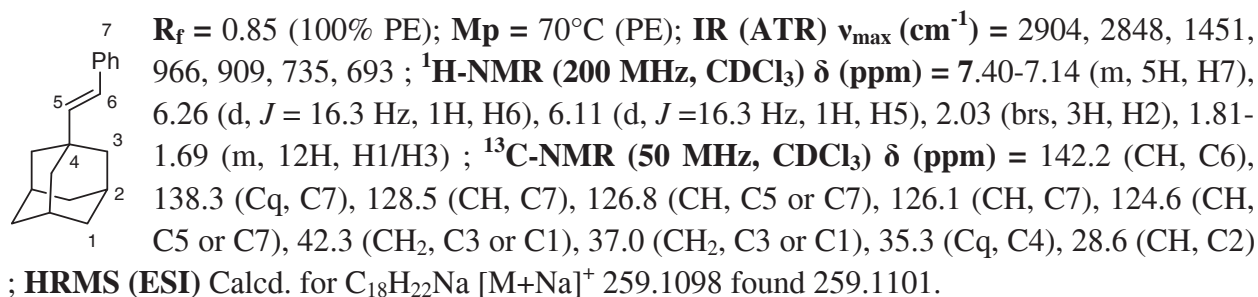
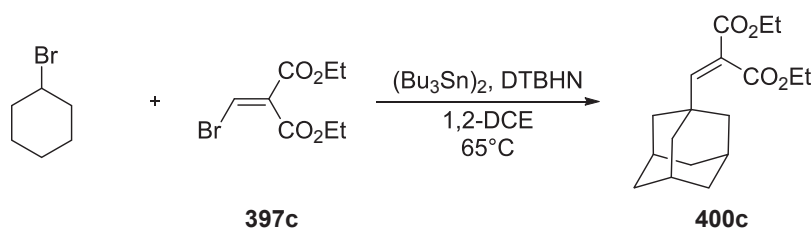


$R_f = 0.65$ (PE/EtOAc 90/10); **IR (ATR)** ν_{max} (cm^{-1}) = 2981, 2905, 2850, 1729, 1642, 1453, 1240, 1215, 1065 ; **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 6.66 (s, 1H, H5), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H8), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H80), 1.98 (brs, 3H, H2), 1.79-1.58 (m, 12H, H3/H1), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H9), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H9) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** = 167.3 (Cq, C13), 164.8 (Cq, C13), 154.7 (CH, C5), 125.0 (Cq, C6), 61.5 (CH₂, C8), 61.4 (CH₂, C8), 40.6 (CH₂, C3 or C2), 36.6 (Cq, C4), 36.5 (CH₂, C3 or C2), 28.1 (CH, C2), 14.2 (CH₃, C9), 14.1 (CH₃, C9) ; **HRMS (FD)** Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}]^{+\bullet}$ 306.18311 found 306.18436.

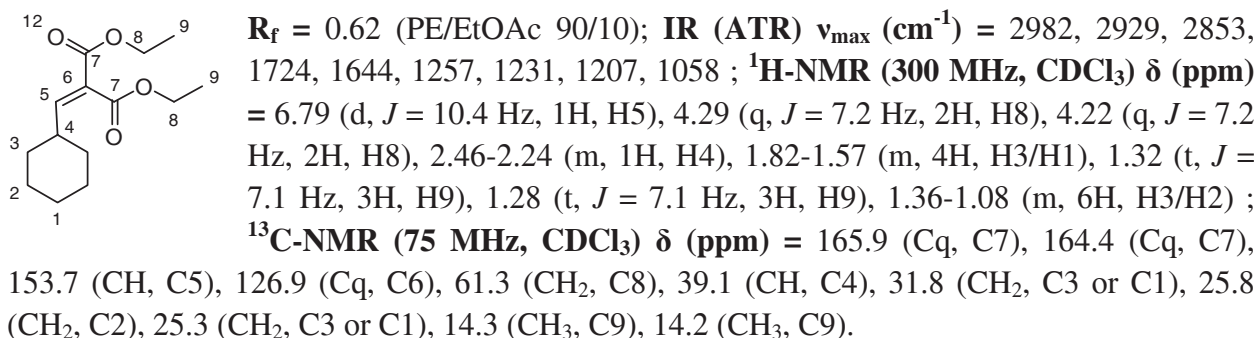
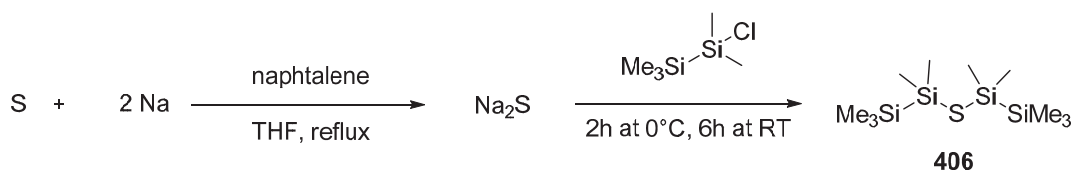
Vinyladamantane 400b:



To a solution of 1-bromoadamantane (54.8 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (1.5 mL) was added β -bromostyrene **395** (76.3 mg, 0.31 mmol, 1.2 equiv.) and di(tributyltin) (0.19 mL, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (6.7 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (100% PE) afforded **400b** (34.9 mg, 58%) as a white solid.

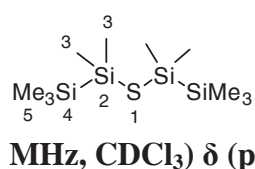
**Vinylcyclohexane 400c:**

To a solution of bromocyclohexane (45.9 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) in dry 1,2-DCE (1.5 mL) was added acceptor **397c** (90.0 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.) and di(tributyltin) (0.21 mL, 0.42 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (7.4 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (95/5 PE/EtOAc) afforded **400c** (24.4 mg, 34%) as a colorless oil.

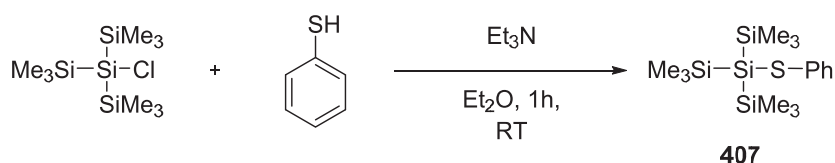
**Thiosilane 406 :**

The thiosilane **406** was synthesized according to Boudjouk's procedure.^{228227c} Sulfur (178.2 mg, 5.55 mmol, 1 equiv.), sodium (258.2 mg, 11.22 mmol, 2 equiv.), naphthalene (67.0 mg, 0.52 mmol, 0.1 equiv.) and THF (6 mL) were placed in a round-bottomed flask. This mixture was

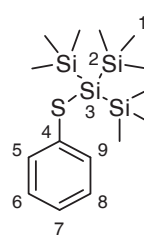
stirred and refluxed for 4h. The color of the mixture changed from yellow to orange to brown to light yellow to green to white. The mixture was cooled to 0°C then 1-chloro-1,1,2,2,2-pentamethyldisilane (2.6 mL, 13.44 mmol, 2.4 equiv.) was slowly added. This mixture was stirred at 0°C for 2h and 6h at room temperature. The mixture was then filtered under argon and concentrated under vacuum. The residue was distilled (Kugelrohr apparatus, 2.4 mbar, 96°C) to afford pure product **406** (626.3 mg, 38%).

 **IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹)** = 2951, 1246, 1042, 831, 778 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 0.41 (s, 12H, H3), 0.12 (s, 18H H5) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 2.5 (CH₃, C3), -2.3 (CH₃, C5) ; **²⁹Si-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 0.75 (Si2), -17.66 (Si4).

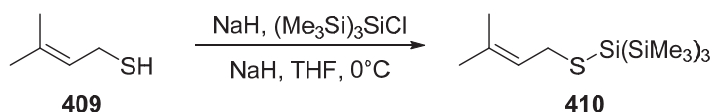
Thiosilane 407:



To a solution of benzenethiol (0.65 mL, 6.33 mmol, 1.2 equiv.) and Et₃N (0.89 mL, 6.38 mmol, 1.2 equiv.) in Et₂O (26 mL) was added chlorotris(trimethylsilyl)silane (1.498 g, 5.29 mmol, 1 equiv.) dropwise at room temperature. A white precipitate appeared and the mixture was stirred 1h at room temperature. Then the reaction was quenched by addition of aqueous HCl solution (1M). Aqueous layer was extracted with Et₂O. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **407** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (100% PE), as a colorless oil (1.715 g, 91%).

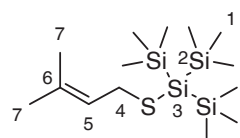
 **R_f** = 0.53 (100% PE) ; **IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹)** = 2949, 1581, 1474, 1437, 1397, 1244, 826, 740 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.51-7.43 (m, 2H, H9/H5), 7.24-7.14 (m, 3H, H8/H7/H6), 0.18 (s, 27H, H1) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 135.3 (C_q, C4), 134.4 (CH, C8/C6) 128.7 (CH, C9/C5), 126.4 (CH, C7), 0.8 (CH₃, C1); **²⁹Si-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = -11.04 (Si2), -49.85 (Si3).

Allylthiosilane 410 :



To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 126.2 mg, 3.15 mmol, 1.2 equiv.) in THF (6 mL) at 0°C, was added a solution of 3-methylbut-2-ene-1-thiol **409**²²⁹ (460.1 mg, 4.50 mmol, 1.7 equiv.) in THF (3 mL). The mixture was stirred 1h at 0°C and the

chlorotris(trimethylsilyl)silane (735.8 mg, 2.60 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at 0°C. The resulting mixture was stirred 1h at 0°C then quenched with a aqueous sodium bicarbonate solution. Aqueous layer was extracted with Et₂O. Combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired compound **410** was obtained, after purification by chromatography on silica gel (100% PE), as a colorless oil (783.6 mg, 86%).



R_f = 0.30 (100% PE) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2948, 2893, 1440, 1244, 830, 688 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 5.37-5.26 (m, 1H, H5), 3.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H4), 1.71 (s, 3H, H7), 1.66 (s, 3H, H7), 0.24 (s, 27H, H1) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 134.6 (C_q, C6), 123.1 (CH, C5), 28.2 (CH₂, C4), 25.8 (CH₃, C7), 17.8 (CH₃, C7), 0.9 (CH₃, C1) ; **²⁹Si-NMR (60 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = -11.38 (Si2), -56.08 (Si3) ; **HRMS (CI)** Calcd. for C₁₄H₃₆SSi₄H [M+H]⁺ 349.1693 found 349.1703.

Alcohol 412:

Catecholborane (0.32 mL, 3.00 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise at 0°C to a solution of the allylthiosilane **410** (415.3 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) and N,N-dimethylacetamide (11 μ L, 0.11 mmol, 0.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.2 mL). The mixture was stirred at 45°C for 3 h. Tert-butanol (0.17 mL, 1.78 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0°C and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. The CH₂Cl₂ was evaporated under vacuum with strict exclusion of O₂. THF (2.5 mL) was then added followed by water (2.5 mL) and sodium perborate monohydrate (597.0 mg, 5.98 mmol, 5 equiv.) at 0°C. Mixture was stirred 3h at 50°C. Crude product was extracted with diethyl ether and the organic layer washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography through silica gel (95/5 to 90/10 PE/Et₂O) afforded alcohol **412** (174.5 mg, 40%).

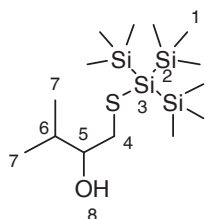
Or

Borane dimethyl sulfide complex (55 μ L, 0.58 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at 0°C to a solution of the allylthiosilane **410** (189.6 mg, 0.54 mmol, 1 equiv.) and N,N-dimethylacetamide (10 μ L, 0.11 mmol, 0.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.7 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The CH₂Cl₂ was evaporated under vacuum with strict exclusion of O₂. THF (1.1 mL) was then added followed by water (1.1 mL) and sodium perborate monohydrate (271.2 mg, 2.71 mmol, 5 equiv.) at 0°C. Mixture was stirred 3h at 50°C. Crude product was extracted with diethyl ether and the organic layer washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography through silica gel (95/5 to 90/10 PE/Et₂O) afforded alcohol **412** (130.8 mg, 66%).

Or

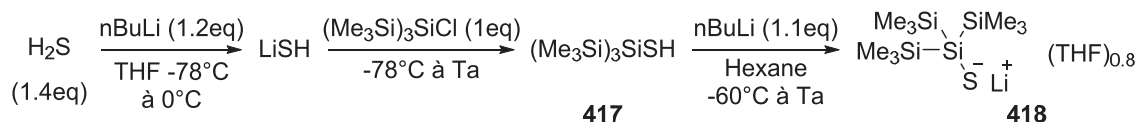
Borane dimethyl sulfide complex (58 μ L, 0.61 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at 0°C to a solution of the allylthiosilane **410** (201.8 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.) and N,N-dimethylacetamide

(11 μL , 0.12 mmol, 0.2 equiv.) in 1,2-DCE (0.7 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Pyrocatechol (61.2 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) was added at 0°C and the mixture was stirred for 2h at 0°C then 1h at room temperature. The 1,2-DCE was evaporated under vacuum with strict exclusion of O₂. THF (1.1 mL) was then added followed by water (1.1 mL) and sodium perborate monohydrate (289.0 mg, 2.90 mmol, 5 equiv.) at 0°C. Mixture was stirred 2h at 50°C. Crude product was extracted with diethyl ether and the organic layer washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography through silica gel (95/5 to 90/10 PE/Et₂O) afforded alcohol **412** (92.0 mg, 43%).



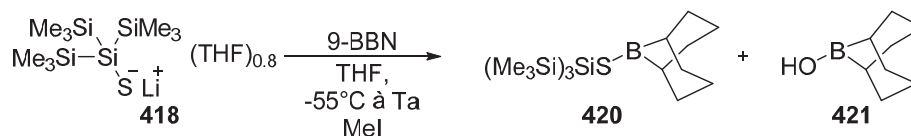
R_f = 0.57 (PE/EtOAc 90/10) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 3506, 2950, 2893, 1244, 993, 826, 688 ; **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 3.34 (ddd, *J* = 9.0, 5.7, 3.0 Hz, 1H, H5), 2.75 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H, H4), 2.53 (dd, *J* = 12.0, 9.3 Hz, 1H, H4), 2.42 (brs, 1H, H8), 1.84 – 1.66 (m, *J* = 6.8 Hz, 1H, H6), 0.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H, H7), 0.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H, H7), 0.23 (s, 27H, H1) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 76.7 (CH, C5), 36.2 (CH₂, C4), 32.9 (CH, C6), 18.8 (CH₃, C7), 18.0 (CH₃, C7), 0.9 (CH₃, C7) ; **²⁹Si-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = -11.28 (Si2), -54.02 (Si3) ; **HRMS (CI)** Calcd. for C₁₄H₃₈OSSi₄H [M+H]⁺ 367.1799 found 367.1810.

Lithium thiolate **418**:

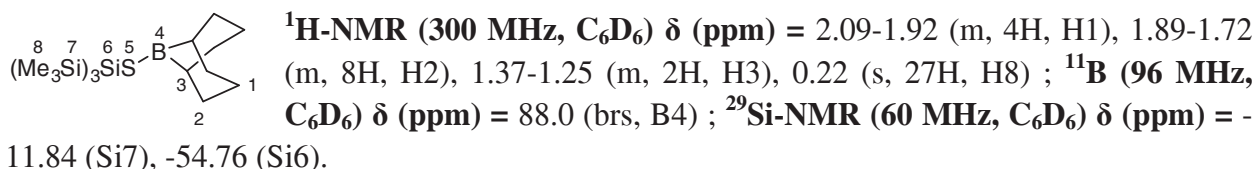
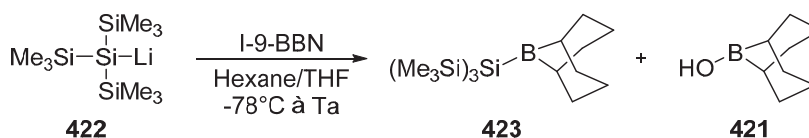


To H₂S solution (0.56 M in THF, 20 mL, 11.2 mmol, 1.4 equiv.) at -78°C was added *n*-butyllithium solution (1.82 M in hexane, 5.2 mL, 9.46 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. This mixture was allowed to warm to 0°C and stirred at 0°C for 1h, re-cooled to -78°C, and chlorotris(trimethylsilyl)silane solution (2.228 g, 7.87 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added dropwise. After the addition was complete, stirring was continued for 1 h and the mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was concentrated under vacuum with strict exclusion of O₂ then degazed hexane (15 mL) was added. The resulting suspension was filtered under argon and concentrated under vacuum with strict exclusion of O₂. The white wax was diluted with degazed hexane (15 mL) then *n*-butyllithium solution (1.82 M in hexane, 4.8 mL, 8.74 mmol, 1.1 equiv.) was added at -60°C. This mixture was allowed to warm to room temperature then concentrated under vacuum with strict exclusion of O₂ afforded lithium thiolate complexed with THF **418** as a viscous yellow.

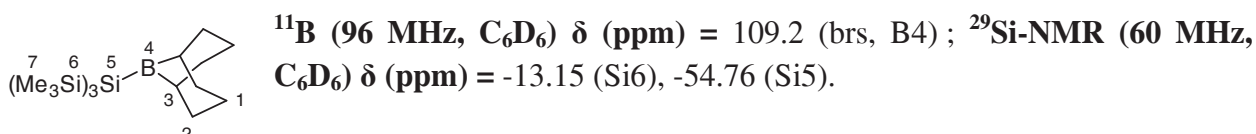
¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 3.95-3.79 (m, 3.2H, THF), 1.57-1.44 (m, 3.2H, THF), 0.36 (s, 27H, H3) ; **¹³C-NMR (50 MHz, C₆D₆) δ (ppm)** = 69.0 (CH₂, THF), 25.5 (CH₂, THF), 0.7 (CH₃, C3) ; **²⁹Si-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = -13.92 (Si2).

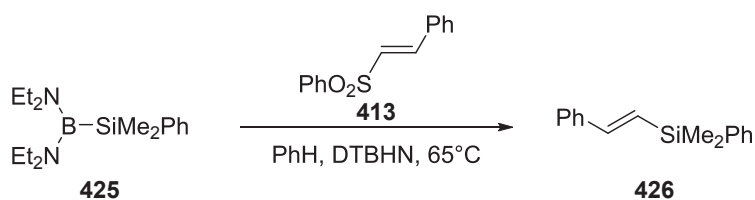
Borothiosilane 420:

To a solution of lithium thiolate/THF complex **418** (182.2 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) in THF (1.5 mL) at -55°C was added a 9-borabicyclo[3.3.1]nonane solution (0.5 M in THF, 1.06 mL, 0.53 mmol, 1 equiv.) dropwise. A white precipitate appeared at low temperature and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min. The white precipitate disappeared then the mixture was concentrated under vacuum with strict exclusion of O_2 . ^{11}B -NMR in C_6D_6 indicated the presence of the “ate” complex (t, -16.6 ppm) and hydroxy-9-BBN (brs, 56.2 ppm). Methyl iodide (30 μL , 0.48 mmol, 0.9 equiv.) was added and the mixture was stirred 1h at room temperature afforded desired product **420** contaminated with THF and hydroxy-9-BBN.

**Borosilane 423 :**

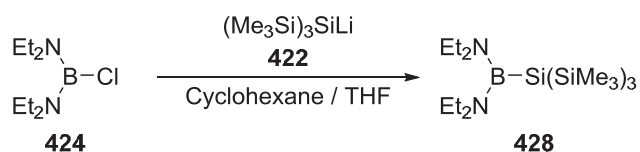
To a solution of tris(trimethylsilyl)silyllithium²⁴³ (0.36 M in THF, 1.4 mL, 0.50 mmol, 1 equiv.) at -78°C was added a iodo-9-BBN solution (1 M in hexane, 0.5 mL, 0.50 mmol, 1 equiv.) dropwise. A white precipitate appeared at low temperature and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min. The white precipitate disappeared then the mixture was concentrated under vacuum with strict exclusion of O_2 afforded desired product **423** contaminated with THF, hydroxy-9-BBN and other by products.



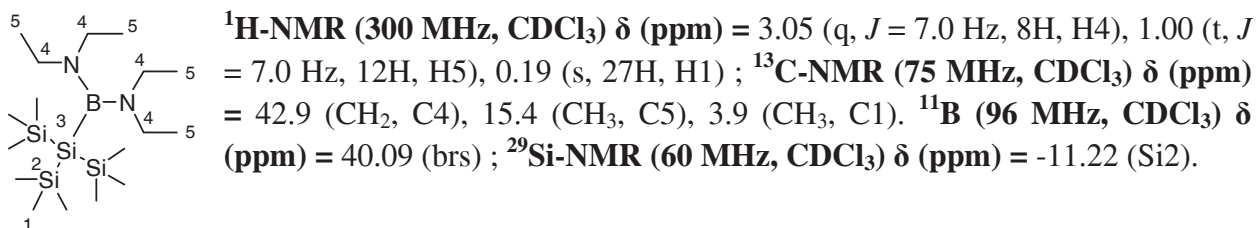
(E)-dimethyl(phenyl)(styryl)silane 426:

To a degazed solution of styrene sulfone **413** (185.5 mg, 0.76 mmol, 2 equiv.) in benzene (1.5 mL) was added *B*-silyl-*B*-(diéthylamino)borane **425** (105.6 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65°C. Then DTBHN (3.2 mg, 5 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated two times. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (98/2 PE/EtOAc) afforded **426** (17.7 mg, 20%) as a colorless oil.

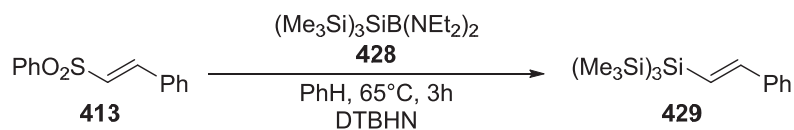
NMR spectral data identical to those previously reported.²⁵⁶

B-silyl-B-(diéthylamino)borane 428 :

To a solution of *B*-chloro-*B*-(diéthylamino)borane **424** (603.5 mg, 3.16 mmol, 1 equiv.) in cyclohexane (2 mL) at 0°C was added a solution of tris(trimethylsilyl)silyllithium (0.47 M in THF, 6.7 mL, 3.15 mmol, 1 equiv.) dropwise. The mixture was stirred over night at room temperature. The resulting suspension was filtered under argon then concentrated under vacuum with strict exclusion of O₂ afforded desired product **428** (1.113g, 87%) as a colorless oil.



²⁵⁶ Bayda, M.; Hug, G. L.; Lukaszewicz, J.; Majchrzak, M.; Marciniak, B.; Marciniak, B. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2009**, 8, 1667-1675.

(E)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-styryl-2-(trimethylsilyl)trisilane 429:

To a degazed solution of styrene sulfone **413** (100.1 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.) in benzene (0.3 mL) was added a solution of *B*-silyl-*B*-(diethylamino)borane **428** (0.68 M in benzene, 1.5 mL, 1.02 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65°C. Then DTBHN (3.6 mg, 5 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. This operation was repeated one times. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (100% PE) afforded **429** (8.7 mg, 6%) as a colorless oil.

$\text{R}_f = 0.90$ (100% PE) ; **IR (ATR)** ν_{max} (cm⁻¹) = 2949, 2894, 1244, 1070, 829, 726, 687, 623 ; **¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7.39-7.19 (m, 5H, H1), 6.89 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, H2), 6.43 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, H3), 0.21 (s, 27H, H4) ; **¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 145.5 (CH, C3), 139.1 (CH, C2), 128.6 (Cq, C1), 127.5 (CH, C1), 126.1 (CH, C1), 122.9 (CH, C1), 1.06 (CH₃, C4) ; **HRMS (ESI)** Calcd. for C₁₇H₃₄Si₄H [M+H]⁺ 351.1815 found 351.1817.