



HAL
open science

Vers la synthèse totale de la (-)-salinosporamide A et de la (+)-lactacystine par cycloaddition [2+2] asymétrique

Pauline Rullière

► **To cite this version:**

Pauline Rullière. Vers la synthèse totale de la (-)-salinosporamide A et de la (+)-lactacystine par cycloaddition [2+2] asymétrique. Chimie organique. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENV023 . tel-01553075

HAL Id: tel-01553075

<https://theses.hal.science/tel-01553075>

Submitted on 3 Jul 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

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Pauline RULLIERE

Thèse dirigée par **Pr Jean-François POISSON**
coencadrée par **Dr Sébastien CARRET**

préparée au sein du **Laboratoire de Chimie Moléculaire**
dans l'**École Doctorale de Chimie et Sciences du Vivant**

Vers la synthèse totale de la (-)-salinosporamide A et de la (+)-lactacystine par cycloaddition [2+2] asymétrique

Thèse soutenue publiquement le **20 Octobre 2014**,
devant le jury composé de :

Dr Nicolas BLANCHARD

Directeur de Recherche, LCM - Strasbourg (Rapporteur)

Dr Bastien NAY

Directeur de Recherche, MNHN - Paris (Rapporteur)

Pr Samir ZARD

Professeur, Ecole Polytechnique - Paris (Examinateur)

Pr Anne MILET

Professeure, DCM - Grenoble (Président)

Pr Jean-François POISSON

Professeur, DCM - Grenoble (Examinateur)

Dr Sébastien CARRET

Maître de Conférences, DCM - Grenoble (Examinateur)



*« Le commencement de toutes les sciences,
c'est l'étonnement de ce que les choses sont
ce qu'elles sont. »*

Aristote

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Samir Zard, Anne Milet, Nicolas Blanchard et Bastien Nay de s'être intéressés à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci à Jeff et Séb pour ces trois années d'échanges et de discussions scientifiques -et moins scientifiques-, d'apprentissages, de liberté et de conseils. J'ai débarqué à Grenoble sans crier gare et vous m'avez accueillie au laboratoire avec enthousiasme. Vous avez su me laisser une liberté scientifique que je recherchais en entamant une thèse. La porte du bureau était cependant toujours ouverte quand j'étais en manque d'idées ou pour annoncer une bonne nouvelle. La chimie n'est pas indulgente : je me suis cassé les dents, vous m'avez remotivée. Ce qui est génial avec vous, ce sont les idées (et des bonnes !) qui ne manquent jamais : il y a toujours quelque chose à faire pour rebondir. Merci à toi Séb pour tes accents du sud, ton rire qui passe à travers les murs, pour ton intérêt et ton enthousiasme même si ce n'était pas ton projet principal. Merci à toi Jeff pour ta curiosité et les discussions 'weekend', montagne, ski, vélo, etc., pour ta disponibilité et la richesse des réflexions scientifiques de la '3^{ème} demi-journée', pour ta passion scientifique contagieuse. Merci à tous les deux de m'avoir supportée dans tous les sens du terme.

Commençons par le 'commencement', et le plaisir d'arriver au milieu d'une bande de gai lurons survoltés. De déjeuners-débat en goûter-chocolat en passant par des redécouvertes d'intérieur, des mots croisés enflammés ou des afterworks au pub...il a été difficile de vous voir partir les uns après les autres. Je cite *le grand Jérôme* dont la gentillesse, le tact et la drôlerie n'a d'égal que sa taille, Rémi dit « petit-jean » ou « grande surface »...que n'ai-je tourné ma langue sept fois dans ma bouche ce jour-là, Fred « cuir-moustache », tu n'as cessé de me surprendre à coup de post-it, d'origamis, de bons -ou pas- mots et de surprise à chaque fond de tiroir (miam les kinders !), Emilien dit « le bisounours », toujours à la recherche d'un bisou, dont la gentillesse est plus grande que la taille et enfin Simon dit « la frisouille » dont on ne sait jamais quelle sera la tournure de la prochaine phrase. Un grand merci à Charlie pour ces deux ans passés au labo, tes jurons passionnés, nos batailles Rires&Chansons, ta vaisselle cassée (pas de chômage technique pour moi !) et tes conseils avisés (tu seras un grand chimiste Charlie !).

Un encore plus grand merci à Jubo et Martox avec qui j'ai partagé ces trois années. La chimie est une belle montagne russe et il y en avait toujours un pour sortir l'autre du trou du 'ya rien qui marche' avec un 'de toute façon on ouvrira une pâtisserie et on sera très heureux'. Les poses sous le ginkgo pour recharger les batteries au soleil (oui Marta fonctionne à la photosynthèse), les œuvres d'art naturelles, les danses sur les tables...un plaisir de travailler à vos côtés les loulous ! Merci aussi à Aurélie qui m'a fait faire mes premiers pas en théorie. Travailler avec toi aura été un plaisir. Je n'oublie pas Anne qui m'a initiée en premier lieu aux calculs. Ton optimisme et ta confiance m'ont permis de me débrouiller seule avec une console ! Bon courage aux « quatre fantastiques » : Aude, Evelyn, Lorène et Audrey pour finir en beauté.

Merci à tous les permanents pour les idées en group meeting, les débats en séminaire ou tout simplement un grand bonjour en se croisant dans les couloirs : Sandrine, Bernard, Florian, Hélène, Alice, Pierre-Yves, Véro, Philippe et tous les autres. Plus particulièrement à Fred pour sa bonne humeur (bruyante ;-), communicative. Je n'oublierai pas sa voisine de bureau. Pascale, ta gentillesse et ta bienveillance m'ont accompagnée pendant trois ans. Nous avons partagé de la chimie et bien plus que ça...tu vas me manquer. Merci à Andrew pour son soutien dans ma recherche de post-docs et les échanges scientifiques pendant les séminaires. Enfin merci à tous les gens du bâtiment et des différents services car la chimie ne se fait jamais seul.

Je tiens aussi à remercier Anne-So, son amitié et son soutien à distance, cette thèse on l'a vraiment partagée ! Les copains de Grenoble, d'ailleurs et l'air frais des montagnes pour déconnecter et décompresser. Un besoin vital pour prendre du recul et faire venir les idées. Enfin merci à ma famille pour leur curiosité à toute épreuve et à Quentin pour son soutien quotidien et son intérêt : « Alors t'as fait une cycloaddition de Beckmann aujourd'hui ?! ».

Pauline

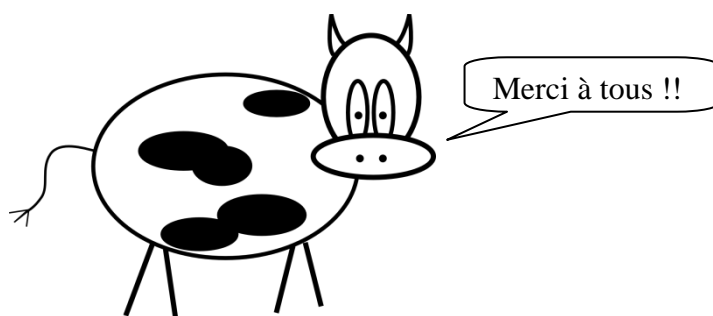


Table des matières

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	13
I. PRODUITS NATURELS: LA LACTACYSTINE ET LA SALINOSPORAMIDE A	19
I.1. Une cible thérapeutique: le protéasome	19
I.2. La lactacystine	24
I.3. La salinosporamide A	31
II. LES OBJECTIFS DE NOS TRAVAUX	55
CHAPITRE I	59
ETUDE THEORIQUE DE LA REACTIVITE Z/E DES ALCENES EN CYCLOADDITION [2+2] AVEC DES CETENES	
I. HISTOIRE AUTOUR DES CÉTÈNES	61
II. CYCLOADDITION ET DIFFÉRENCE DE RÉACTIVITÉ Z/E	69
III. APPLICATION DE LA DIFFÉRENCE DE RÉACTIVITÉ Z/E EN SYNTHÈSE	70
III.1. Dédoublément cinétique de mélanges Z/E d'oléfines	71
III.2. Obtention de <i>cis</i> -cyclobutanones à partir de mélanges Z/E	73
IV. RÉSULTATS DES CALCULS ET INTERPRÉTATION	75
IV.1. Etat de l'art théorique de la sélectivité Z/E	75
IV.2. Cas oléfine simple : Z/E butène	78
IV.3. Cas éther d'énol : Z/E <i>tert</i> -butyl propényl éther	81
V. CONCLUSION	85
CHAPITRE II	87
SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE CYCLOBUTANONES HAUTEMENT FONCTIONNALISEES	
I. CYCLOADDITION [2+2] THERMIQUE DE CÉTÈNES, ÉTAT DE L'ART	89
I.1. Les cycloadditions [2+2] en synthèse	90
I.2. Obtention de cyclobutanones chirales	95
II. SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE CYCLOBUTANONES	102
II.1. Préparation des précurseurs de cétènes	103
II.2. Préparation des éthers d'énol chiraux	105
II.3. Premières optimisations	106
II.4. Synthèse diastéréosélective de cyclobutanones	110
III. CALCULS THÉORIQUES SUR LE RÔLE DU STÉRICOL	116

IV. VERS UNE CYCLOADDITION [2+2] CATALYSÉE	123
V. CONCLUSION	128
CHAPITRE III	129
VERS LA SYNTHÈSE DE LA (+)-LACTACYSTINE ET DE LA (-)-SALINOSPORAMIDE A	
I. DES CYCLOBUTANONES CHIRALES AUX γ-LACTAMES CHIRAUX	132
I.1. Synthèse énantiosélective de γ -lactames, état de l'art	133
I.2. Transposition de Beckmann monotope sur cyclobutanones encombrées	138
I.3. Limitations et études en cours	147
II. SYNTHÈSE FORMELLE DE LA (+)-LACTACYSTINE ET DU (-)-OMURALIDE	151
II.1. Fonctionnalisation sur le cyclobutane	151
II.2. Fonctionnalisation tardive sur le γ -lactame	158
III. VERS LA SYNTHÈSE DE LA (-)-SALINOSPORAMIDE A	164
IV. CONCLUSION	171
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	173
I. CONCLUSIONS	175
II. PERSPECTIVES	178
II.1. Cycloaddition [2+2]	178
II.2. Synthèse	178
PARTIE EXPERIMENTALE	183
BIBLIOGRAPHIE	257

Abréviations

Ac	acétyle
AIBN	azabisisobutyronitrile
A.L.	acide de Lewis
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique (<i>p</i> -TsOH)
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
9-BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
BOPCl	chlorure de <i>N,N</i> -bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidique
<i>n</i> -Bu	butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
BuLi	butyllithium
Bz	benzoyle
CAN	nitrate d'ammonium cérique
Cbz	carboxybenzyle
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Δ	chauffage
$^{\circ}\text{C}$	degré Celsius
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DFT	density functional theory
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique

éq.	équivalent
Et	éthyle
GP	groupe partant
h	heure(s)
HMDS	hexaméthylidisilazidure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
h ν	irradiation lumineuse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire vacante la plus basse en énergie
M	molarité
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MEM	méthoxyéthoxyméthyle
Mes	mésityle
m.p.	point de fusion
Ms	mésyle
MSH	mésitylènesulfonylhydroxylamine
MTBE	méthyl- <i>tert</i> -butyl éther
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nd	non déterminé
NMO	<i>N</i> -méthyl-morpholine- <i>N</i> -oxyde
nOe	effet nucléaire Overhauser
Nu	nucléophile
[o]	oxydation
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PPY	pyrrolidinopyridine
Pr	propyle
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
RMN	résonance magnétique nucléaire
rd	rapport diastéréoisomérique

rdt	rendement
St	Stérical [®]
ta	température ambiante
TAPC	1,3,5-triazo-2,4,6-triphosphorine-2,2,4,4,6,6-chloride
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilane
T°	température
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TES	triéthylsilane
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilane
TLC	chromatographie sur couche mince
Ts	tosyle
TS	état de transition
TMS	triméthylsilane
UV	irradiation ultraviolet

Introduction

La Nature, <i>designer</i> de molécules	15
La synthèse totale, définition et but	15
Produits naturels : cibles des synthèses	17
I. PRODUITS NATURELS: LA LACTACYSTINE ET LA SALINOSPORAMIDE A	19
I.1. UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE: LE PROTÉASOME	19
a) Mécanisme d'action	20
b) Inhibiteurs du protéasome	21
I.2. LA LACTACYSTINE	24
a) Découverte	24
b) Activité biologique et relation structure-activité	25
c) Les synthèses existantes de la (+)-lactacystine	26
Synthèses originelles : Corey, Omura/Smith et Baldwin	27
Stratégies suivantes	30
I.3. LA SALINOSPORAMIDE A	31
a) La famille des salinosporamides	31
b) Activité biologique et relation structure-activité	34
c) Les synthèses existantes de la (–)-salinosporamide A	37
Synthèse de Corey : une <i>première</i>	37
Synthèse de Danishefsky : assistée par le sélénium	39
Synthèse de Nereus Pharm. : nouvelle stratégie	41
Synthèse de Hatakeyama : réaction de Conia-ène	43
Synthèse d'Omura : stratégie <i>inversée</i>	45
Synthèse de Romo : biomimétisme	46
Synthèse d'Iwabuchi : multiples aldolisations	49
Synthèse de Chida : dérivée de sucre	51
Synthèse de Fukuyama : récente et efficace	52
Résumé des synthèses existantes	53
II. LES OBJECTIFS DE NOS TRAVAUX	55

La Nature, *designer* de molécules

La Nature nous donne à découvrir des systèmes biologiques complexes, des catalyses enzymatiques, des métabolites secondaires... les phénomènes d'évolution ayant fait apparaître une multitude de composés d'une complexité presque infinie. Elle semble produire tous ces assemblages d'atomes de façon précise et efficace au sein des organismes vivants. Réaliser la synthèse de molécules naturelles reste cependant un véritable challenge pour l'Homme curieux d'imiter la Nature.

La synthèse totale, définition et but

La chimie est une science dont le but n'est pas seulement la découverte, mais aussi et surtout la création. En cela, elle est un art de la complexification de la matière.

Jean-Marie Lehn

La synthèse totale est l'art d'assembler des molécules simples ou facilement accessibles par la synthèse, de la façon la plus efficace possible, en vue d'obtenir une molécule cible qui, souvent, est une molécule d'origine naturelle.

L'envie d'imiter la Nature, de (re)-produire la complexité qui nous est donnée à observer. Le challenge du puzzle terminé, que l'on prend plaisir à déconstruire pour mieux le reconstruire. La chimie est une science où le scientifique peut mettre à profit à la fois son intuition, son inspiration et ses connaissances fondamentales. Un logicien ou un stratéliste sans inspiration ne conduira qu'à des résultats bien banals. La chimie reste une science où la contribution de l'imagination trouve toute son importance. C'est sans doute pour cette raison que la synthèse totale trouve dans ses rangs tant de personnes passionnées. Les chimistes sont en quelque sorte

des artistes qui manipulent la matière et qui jouissent du pouvoir de création. Créer des entités stables et inédites. Il s'agit d'un défi personnel où l'on donne de soi. Que la Nature offre le puzzle terminé, ne satisfait pas le scientifique. Il veut le reconstruire par lui-même pour mieux comprendre. Avec ce dernier point naît le second enjeu de la synthèse totale. S'il n'y avait que le challenge d'imiter la Nature, la synthèse serait une course poursuite bien vaine avec la Nature qui a plus d'un temps d'avance, ou plutôt des millions d'années d'évolution (que le chimiste appelle optimisation). Le chemin emprunté dans une synthèse totale est tout aussi important que la cible elle-même. L'opiniâtreté du chimiste dans la mise en œuvre de sa synthèse le conduit très souvent, pour réussir ce challenge, vers des découvertes bien plus importantes que l'obtention de la molécule naturelle finale. Lors de la mise en œuvre d'une synthèse totale, le chimiste commence par imaginer une stratégie de synthèse et plus particulièrement une rétrosynthèse. Contrairement à ce que la Nature semble nous proposer, les solutions de rétrosynthèse ne sont pas infinies, et peuvent même être assez restreintes. Si celle-ci requiert une réaction clé ou une transformation stratégique n'ayant jamais été décrite auparavant, la synthèse repose alors sur le développement de nouvelles *méthodologies de synthèse*. Ainsi la chimie organique s'enrichit constamment des nouvelles inventions ou des découvertes faites en chemin vers une synthèse totale.

Les cibles visées par la synthèse totale sont la plupart du temps des composés bioactifs. L'intérêt de la synthèse repose alors non seulement sur l'obtention de la molécule finale bioactive mais aussi, et surtout, sur la capacité à produire des molécules analogues au cours de la synthèse. Une synthèse totale peut être entreprise afin de *produire en quantité* un composé bioactif peu abondant dans la nature, dans le but de poursuivre des tests d'activité biologique qui ont donné des résultats préliminaires prometteurs. Cette même synthèse totale peut aussi permettre de synthétiser des *analogues* structuraux, avec comme objectif d'identifier les motifs spécifiquement responsables de son activité biologique (étude de Relation Structure-Activité RSA), de découvrir des intermédiaires ou analogues qui ont des propriétés biologiques améliorées ou un mode d'action différent de la molécule cible initiale.

Bien sûr ces quatre aspects : le *challenge*, la *méthodologie*, la *cible* elle-même et les *analogues*, sont intrinsèquement liés et font de la synthèse totale une discipline à part entière de la chimie organique.

Produits naturels : cibles des synthèses

La synthèse totale a parfois été utilisée à des fins plutôt esthétiques dans la synthèse de molécules à la topologie intéressante (tel que l'acide pentacycloanammoxique¹, (Figure 1) les prismanes, les fenestrane, l'heptahélicène, etc).

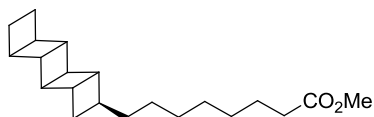


Figure 1 Acide pentacycloanammoxique

Cependant, la synthèse de molécules bioactives reste sans aucun doute le domaine de prédilection du chimiste organicien. Elle entre notamment en jeu dans la compréhension des mécanismes d'action biologiques et, plus récemment, dans les avancées à la frontière entre le médical et la biologie. Aujourd'hui encore, la source principale de molécules bioactives est la Nature. Bien que nous vivions à l'ère de la chimie combinatoire,² du criblage à haut débit et de l'ingénierie moléculaire,³ nous continuons à puiser dans la nature la matière première pour nombre de nouvelles thérapies des laboratoires pharmaceutiques. Au cours des trente dernières années, la nature a fourni plus de la moitié des entités chimiques qui ont été approuvées par les agences de régulation à travers le monde. Concernant les traitements anticancéreux depuis le début des chimiothérapies dans les années 1940, 49 % d'entre eux sont issus de produits naturels ou de produits dérivés.⁴

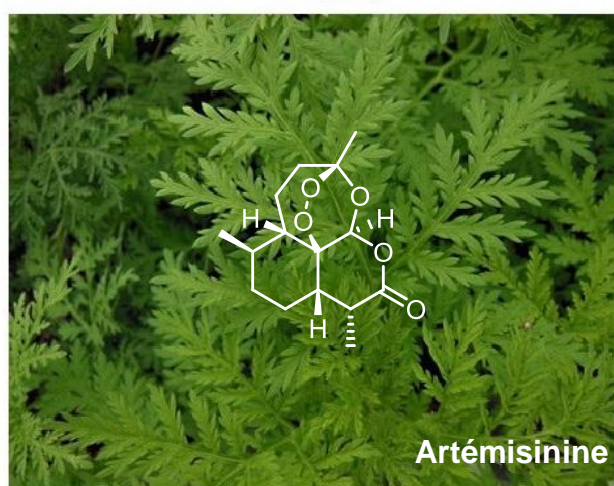
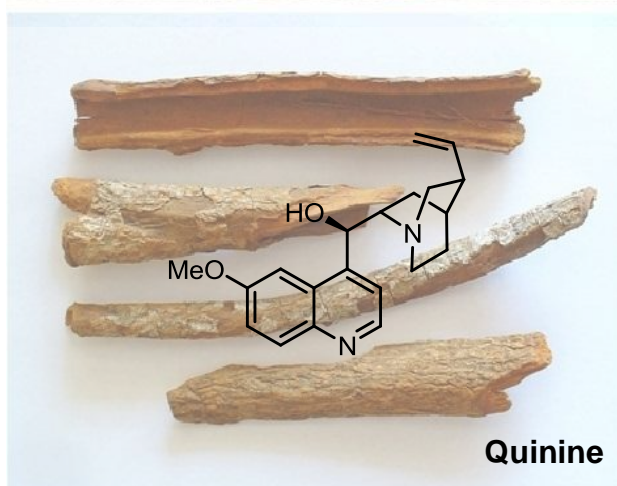
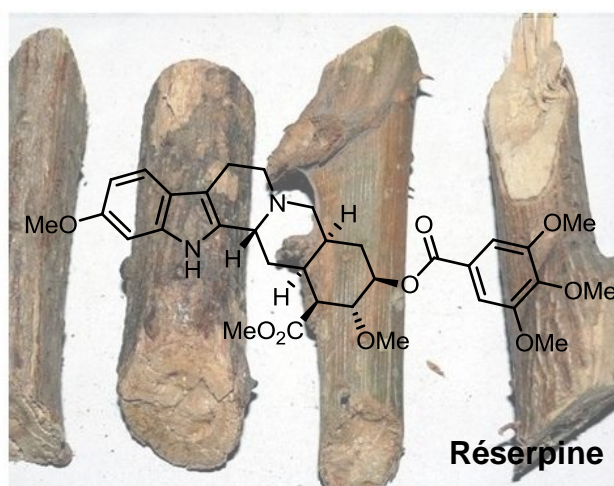
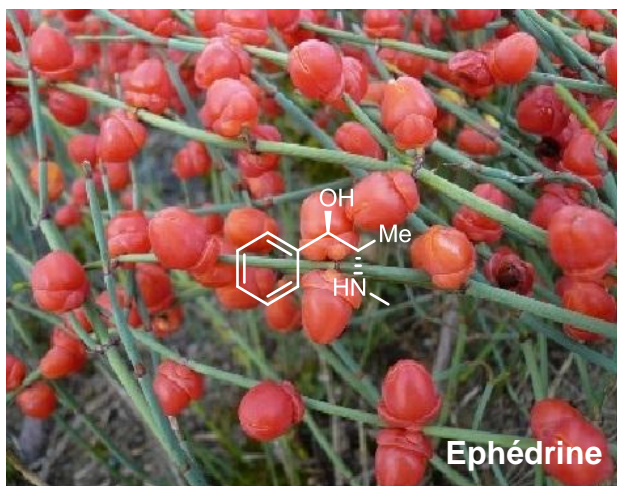
Historiquement, les plantes étaient au cœur des médecines traditionnelles utilisées par les populations indigènes. La recherche pharmaceutique a beaucoup tiré parti de ces médecines traditionnelles. On peut évoquer les dérivés de quinine (extraite de l'écorce du Quinquina) utilisés en Amazonie contre les fièvres, d'artémisinine (extraite d'une plante utilisée contre la fièvre dans la médecine traditionnelle chinoise) pour lutter contre la malaria, la réserpine (extraite de la racine de *Rauwolfia serpentina* en médecine Ayurvedic) utilisée aujourd'hui

¹ Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664-15665.

² (a) Rasheed, A.; Farhat, R. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 2502-2516. (b) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.

³ (a) Barth, J. V.; Costantini, G.; Kern, K. *Nature* **2005**, *437*, 671-679. (b) Majoros, I.; Thomas, T.; Baker, J. R., Jr. Ed. by Rieth, M.; Schommers, W. *Handbook of Theoretical and Computational Nanotechnology* **2006**, *6*, 673-717.

⁴ (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.s* **2012**, *75*, 311-335. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *BBA - General Subjects* **2013**, *1830*, 3670-3695.



comme hypotenseur, ainsi que les dérivés d'éphédrine (extraite d'une herbe chinoise utilisée comme antiasthmatique et vasoconstricteur) intermédiaire dans la synthèse d'antiasthmatiques.

Puis la recherche pharmaceutique a étendu sa quête de nouveaux composés actifs à tous les composés naturels possibles. Jusqu'ici les plantes, facilement accessibles, étaient une des sources principales de molécules naturelles inédites, avec les sources microbiennes, qui ont été d'une importance particulière dans le domaine des antibiotiques. Depuis le début des années 1970, grâce au développement des techniques de plongée sous-marine, les scientifiques se sont tournés vers les ressources marines, s'intéressant aux organismes marins et plus particulièrement aux *fungi*. De par leur quantité et leur diversité, les ressources marines constituent encore un grand potentiel de molécules inédites. En particulier, la lactacystine et la salinosporamide A, molécules 'cible' de ces travaux de thèse, sont toutes deux des molécules naturelles d'origine marine.

I. Produits naturels : la lactacystine et la salinosporamide A

Si la synthèse totale trouve une de ses raisons d'être dans la synthèse de molécules bioactives, c'est qu'en parallèle sont menées nombre d'études biochimiques afin de comprendre les mécanismes biologiques des pathologies et de déterminer les potentielles cibles thérapeutiques. Une des façons de traiter les cancers est de s'attaquer aux cellules malignes tout en épargnant au mieux les cellules saines. Ainsi toute la compréhension des mécanismes de prolifération cellulaire, d'angiogénèse, du système apoptotique, *etc.*, a conduit à élucider des cibles thérapeutiques potentielles contre le cancer. Le protéasome 26S, plus communément appelé protéasome, a été décrit pour la première fois en 1978.⁵ L'essentiel des travaux qui menèrent à l'identification du protéasome eurent lieu dans les années 1970-80 et conduisirent en 2004, à l'attribution du prix Nobel de Chimie à Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose "*for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation*".^{6,7} Le protéasome a été considéré comme une nouvelle cible thérapeutique -contre le cancer notamment- dans les années 1990.⁸ Comme on le verra par la suite, le protéasome joue un rôle majeur dans la dégradation des protéines dans les cellules. L'homéostasie des protéines en milieu cellulaire étant un processus biologique crucial dans la survie cellulaire et notamment dans la survie de cellules cancéreuses,⁹ ce processus a été, comme tous les médiateurs de prolifération cellulaire, un axe majeur de la recherche sur le cancer. Les inhibiteurs du protéasome, parmi lesquels on trouve la lactacystine et la salinosporamide A, sont donc de potentiels agents anticancéreux.

I.1. Une cible thérapeutique : le protéasome

Les cellules cancéreuses sont généralement caractérisées par la surexpression ou l'hyperactivation des protéines régulatrices, qui favorisent le cycle cellulaire de manière anarchique d'une part, et d'autre part interviennent dans la suppression de l'apoptose, en dégradant à la fois les protéines qui contrôlent le cycle cellulaire et celles qui induisent l'apoptose. Ainsi l'inhibition du protéasome peut conduire sélectivement à l'accumulation de protéines nuisibles à la survie des cellules et induire la mort cellulaire par apoptose des cellules cancéreuses. L'inhibition du protéasome, hyperactivé dans les cellules cancéreuses, déclenchera

⁵ Ciechanover, A.; Hod, Y.; Hershko, A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1978**, *81*, 1100-1105.

⁶ "The Nobel Prize in Chemistry 2004". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 3 Jun 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/

⁷ Glickman, M. H.; Ciechanover, A. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 373-428.

⁸ Crawford, L. J.; Walker, B.; Irvine, A. E. *J. Cell Commun. Signal.* **2011**, *5*, 101-110.

⁹ Adams, J. *Cancer Cell* **2004**, *5*, 417-421.

l'apoptose de préférence dans les cellules en prolifération plutôt que dans les cellules saines quiescentes ou différenciées.^{10,11}

a) Mécanisme d'action

Le processus d'ubiquitination est à l'origine de la régulation cellulaire et du renouvellement des protéines. En effet, dans les cellules eucaryotes la plupart des protéines destinées à être dégradées sont marquées par l'ubiquitine avant d'être dégradées en petits fragments par le protéasome (Figure 2). Le processus d'ubiquitination est caractérisé par trois enzymes (E1, E2 et E3, Figure 2), dont le rôle est de former une liaison covalente entre une molécule d'ubiquitine et la protéine substrat en une séquence multi-étapes. Entre alors en jeu le protéasome 26S.

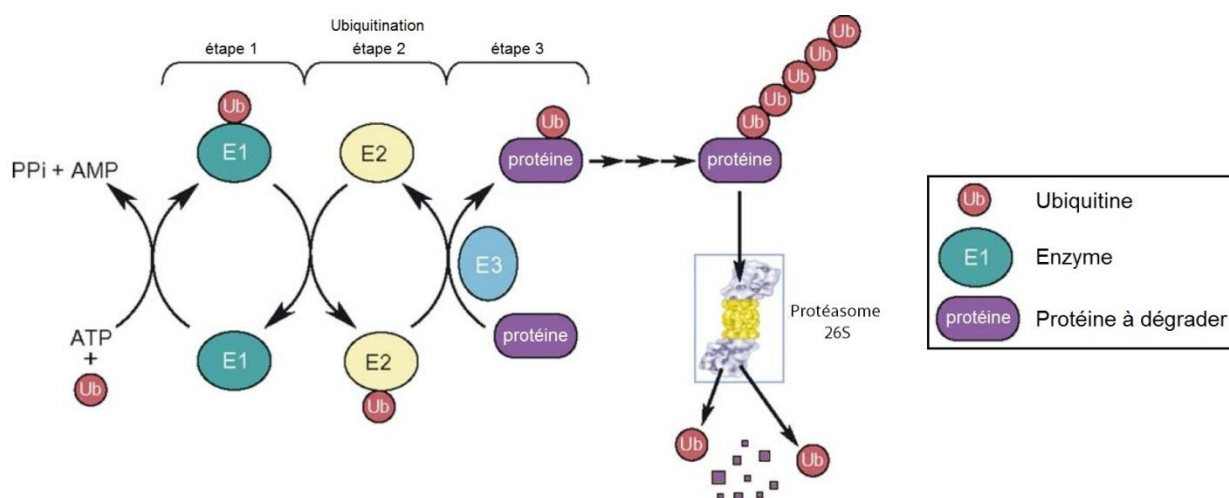


Figure 2 Processus d'ubiquitination et de dégradation des protéines par le protéasome¹²

Le protéasome 26S est un complexe multiprotéique que l'on trouve à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme des cellules eucaryotes. Il dégrade sélectivement les protéines redondantes, endommagées ou mal repliées, mais aussi un grand nombre de protéines régulatrices. Le protéasome 26S est constitué d'une unité principale catalytique : le protéasome 20S, et de deux unités 19S régulatrices situées à chaque extrémité (Figure 3).¹² Le protéasome 20S est un cylindre creux constitué de quatre anneaux heptamériques, dont les deux anneaux externes sont formés de sous-unités α et les deux internes de sous-unités β . Les sous-unités α gardent l'entrée du site actif constitué des sous-unités β en restreignant l'accès aux seules

¹⁰ Drexler, H. C. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1997**, 94, 855-860.

¹¹ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 739-758.

¹² Adams, J. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, 29, 3-9.

protéines voulues. Les sous-unités β_1 , β_2 , et β_5 sont responsables de l'activité protéolytique du protéasome (activités *caspase-like*, *trypsin-like* et *chymotrypsin-like*). Dans chacune des sous-unités β , un résidu thréonine (Thr) est responsable de la coupure entre deux acides aminés, par une attaque nucléophile de l'hydroxyle OH_{Thr} . De son côté, l'unité régulatrice 19S joue le rôle de chaperon en reconnaissant les protéines qui doivent être dégradées. Elle réalise tout d'abord la déubiquitinylation de la protéine substrat, puis la protéine est dénaturée et dépliée avant d'être transloquée vers l'unité catalytique 20S. La protéine substrat est alors clivée en peptides de 3 à 25 acides aminés (Figure 3), avant d'être expulsée hors du protéasome.

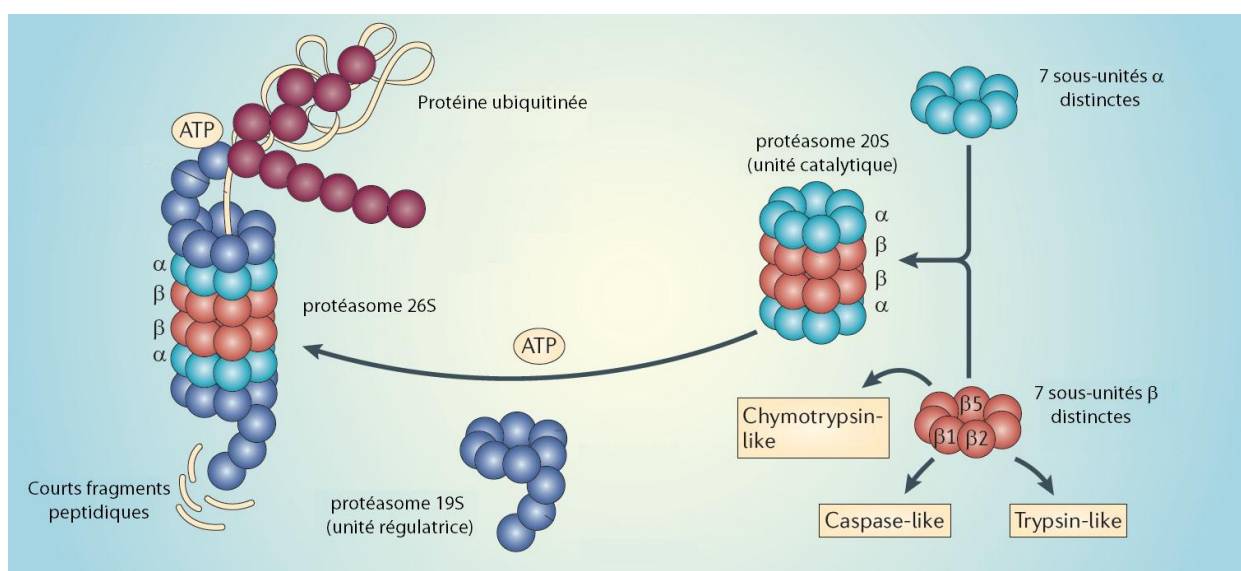


Figure 3 Structure et fonctionnement du protéasome 26S¹³

b) Inhibiteurs du protéasome

Par la dégradation de protéines indispensables au fonctionnement cellulaire, le protéasome régule de nombreuses fonctions cellulaires. Parmi les plus importantes on trouve la mitose, la croissance, l'angiogénèse et l'apoptose.¹⁴ Son dysfonctionnement est par conséquent fortement lié à la carcinogénèse et les inhibiteurs du protéasome ont un large spectre d'activités anti-prolifératives et pro-apoptotiques contre les tumeurs hématologiques et les tumeurs solides.^{15,16} Un grand nombre d'inhibiteurs du protéasome ayant pour cible son activité

¹³ Ping Dou, Q. *Nature Reviews Cancer* **2011**, poster.

¹⁴ Frankland-Searby, S.; Bhaumik, S. R. *BBA - Reviews on Cancer* **2012**, 1825, 64-76.

¹⁵ Ocio, E. M.; Mateos, M.-V.; San-Miguel, J. F. *Expert Opinion on Invest. Drugs* **2012**, 21, 1075-1087.

¹⁶ Gentile, M.; Recchia, A. G.; Mazzone, C.; Lucia, E.; Vigna, E.; Morabito, F. *Expert Opin. Biol. Therapy* **2013**, 13, S1-S22.

protéolytique, ont été développés et testés pour leur activité anti-tumorale. Ils se sont généralement montrés efficaces en induisant l'apoptose pour différents types de tumeurs.

Le traitement par le bortezomib, première génération d'inhibiteur du protéasome et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 2003, puis par le carfilzomib (approuvé en 2012), a démontré un bénéfice thérapeutique significatif dans le traitement du myélome multiple. Cependant des mutations des cellules cancéreuses ont été observées lors du traitement par le bortezomib, conduisant à l'apparition de résistances induites.¹⁷

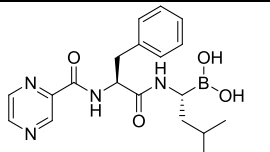
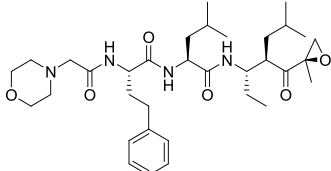
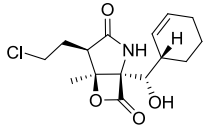
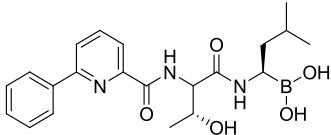
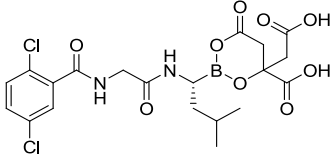
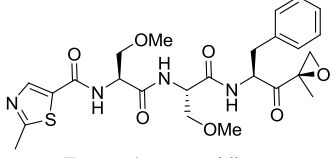
Inhibiteur du protéasome	Structure et classe chimique	Type d'inhibition	Statut clinique	Types de cancer traité
Bortezomib (Millennium Pharmaceuticals)	 Acide boronique peptidique	Réversible	Autorisé	Myélome multiple, myélome multiple récurrent et lymphome non hodgkinien
Carfilzomib (Onyx Pharmaceuticals)	 Epoxykétone peptidique	Irréversible	Autorisé	Myélome multiple récurrent, lymphome non hodgkinien et tumeurs solides
Marizomib (Nereus Pharmaceuticals)	 β -lactone- γ -lactame	Irréversible	Phase Ib	Myélome multiple récurrent, tumeurs solides, lymphome et leucémie
CEP-18770 (Cephalon)	 Acide boronique peptidique	Réversible	Phase I-II	Myélome multiple récurrent, tumeurs solides avancées, leucémie et lymphome non hodgkinien
MLN-9708 (Millennium Pharmaceuticals)	 Acide boronique peptidique	Réversible	Phase I et II	Lymphome et tumeurs solides
ONX-0912 (Onyx Pharmaceuticals)	 Epoxykétone peptidique	Irréversible	Phase I-II	Tumeurs solides et cancer hématologique

Tableau 1 Inhibiteurs du protéasome en développement clinique pour des traitements anticancéreux

¹⁷ Kale, A. J.; Moore, B. S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10317-10327.

La découverte de résistances au bortezomib a récemment encouragé le développement d'inhibiteurs de troisième génération ayant des propriétés améliorées afin de pallier ces résistances (Tableau 1).^{18,19} Ces nouveaux inhibiteurs semblent prometteurs, notamment pour traiter les myélomes multiples réfractaires ou en rechute.

L'attaque nucléophile de l'hydroxyle terminal d'une thréonine des sous-unités β joue un rôle indispensable dans la protéolyse des protéines substrats. Ainsi les inhibiteurs du protéasome à l'étude ont tous en commun un groupement électrophile susceptible d'interagir avec la thréonine du site catalytique protéosomale. Les acides boroniques sont donc des inhibiteurs réversibles, tandis que les époxycétones et les β -lactone- γ -lactames sont des inhibiteurs potentiellement irréversibles (Schéma 1).

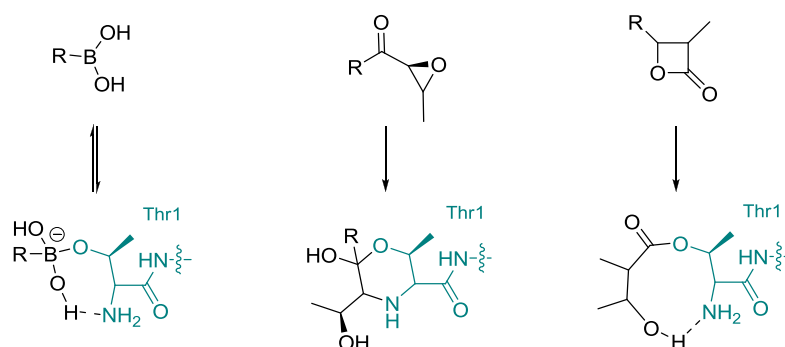


Schéma 1 Mécanisme d'action des différents types d'inhibiteurs du protéasome

Les résistances aux deux substances actuellement sur le marché (bortezomib et carfilzomib) ainsi que leur faible efficacité contre les tumeurs solides confirment la nécessité de proposer des traitements alternatifs avec des modes d'action différents. Ainsi plusieurs autres composés sont encore en phase clinique. Dans ces travaux de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la classe d'inhibiteurs de type β -lactone- γ -lactame dont font partie la lactacystine et la salinosporamide A.²⁰

¹⁸ Moore, B. S.; Eustáquio, A. S.; McGlinchey, R. P. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 434-440.

¹⁹ Allegra, A.; Alonci, A.; Gerace, D.; Russo, S.; Innao, V.; Calabrò, L.; Musolino C. *Leukemia Research* **2014**, *38*, 1-9.

²⁰ Niewerth, D.; Jansen, G.; Riethoff, L. F. V.; van Meerloo, J.; Kale, A. J.; Moore, B. S.; Assaraf, Y. G.; Anderl, J. L.; Zweegman, S.; Kaspers, G. J. L.; Cloos, J. *Molecular pharmacology* **2014**, *86*, 12-19.

I.2. La lactacystine

a) Découverte

La lactacystine est le premier inhibiteur naturel non-peptidique du protéasome à avoir été mis en évidence. Isolée d'une souche *Streptomyces lactacystinaeus* (OM-6519) en 1991 par le groupe d'Omura,²¹ la lactacystine fut étudiée initialement pour son activité de neurogénèse dans des lignées de neuroblastomes. En 1995, des travaux supplémentaires ont montré que les effets biologiques de la lactacystine résultaient en fait de sa capacité à acyler et inhiber le protéasome.²² Ce fut une découverte majeure, puisqu'il s'agissait de la première molécule naturelle à être un inhibiteur du protéasome. La lactacystine n'agit pas sous sa forme naturelle, mais sous sa forme cyclisée : la *clasto*-lactacystine, aussi connue sous le nom d'omuralide (Figure 4).²³

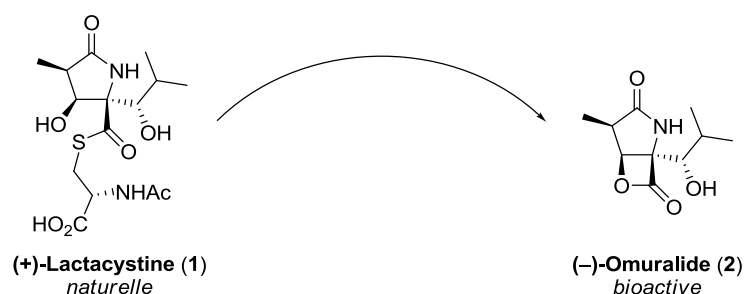


Figure 4 Lactacystine et Omuralide

L'omuralide était unique de par son inhibition sélective de l'activité protéolytique de l'unité 20S du protéasome sans aucune inhibition des autres protéases de la cellule.²⁴ Pour cette raison, l'omuralide s'avère être un outil précieux dans l'élucidation du rôle du protéasome dans la dégradation des protéines régulatrices qui jouent un rôle fondamental dans le cycle cellulaire, et l'inhibition sélective du protéasome est devenue une cible majeure dans la recherche de nouveaux composés anticancéreux.

²¹ Omura, S.; Fujimoto, T.; Otaguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113-116.

²² Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science* **1995**, *268*, 726-731.

²³ Corey, E. J.; Li, W.-D. *Z. Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1-10.

²⁴ (a) Fenteany, G.; Schreiber, S. L. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8545-8548. (b) Tomoda, H.; Omura, S. *J. Pharm. Soc. Jap.* **2000**, *120*, 935-949.

b) Activité biologique et relation structure-activité

La lactacystine ne réagit pas *in vitro* avec le protéasome, elle subit plutôt une lactonisation spontanée en omuralide, forme active inhibitrice du protéasome. En effet seule l'omuralide peut pénétrer les cellules. Ensuite, deux processus peuvent avoir lieu : l'inhibition directe du protéasome ou la transestérification de l'omuralide en lactathione (Figure 5).²⁵ Tout comme la lactacystine, la lactathione ne réagit pas avec le protéasome : elle est en équilibre avec la forme active β -lactone. Ce second processus, qui forme un adduit thioester très proche de la lactacystine de départ, pourrait participer au maintien de la concentration de l'inhibiteur dans le milieu intracellulaire, offrant ainsi un réservoir pour une libération prolongée de la forme β -lactone active.

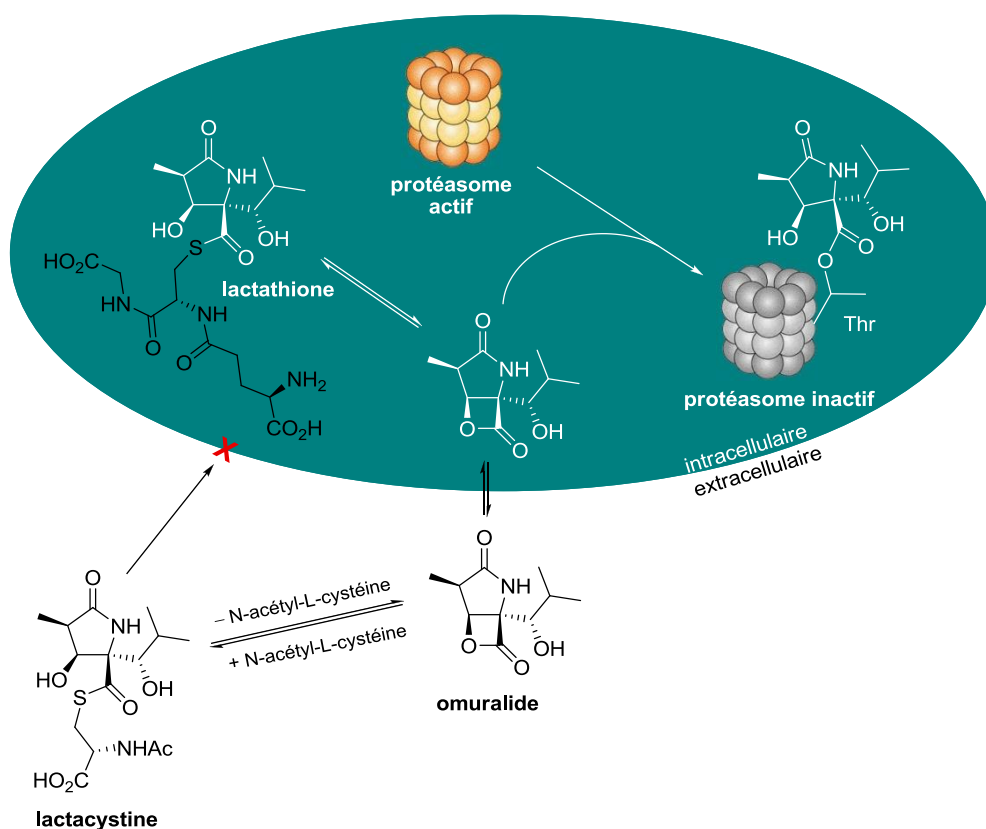


Figure 5 Mécanisme d'inhibition du protéasome par la lactacystine en milieu cellulaire

Des travaux cristallographiques ont montré que lorsque l'omuralide se trouve dans le site actif du protéasome, une liaison covalente est formée entre le carbonyle de la β -lactone et l'hydroxyle

²⁵ Dick, L. R.; Cruikshank, A. A.; Destree, A. T.; Grenier, L.; McCormack, T. A.; Melandri, F.D.; Nunes, S. L.; Palombella, V.J.; Parent, L. A.; Plamondon, L.; Stein, R. L. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 182-188.

d'une thréonine de la sous unité $\beta 5$ du protéasome 20S.²⁶ Il s'agit là d'une inhibition réversible puisque le temps de demi-vie de l'ester nouvellement formé est de 15 minutes avant de subir une hydrolyse par une molécule d'eau présente dans le milieu cellulaire.

Les résultats des études relation structure-activité de l'omuralide sont illustrés Figure 6.²⁷ On montrera par la suite que les limitations décrites à l'époque ne correspondent pas aux actuels résultats biologiques des salinosporamides ou des cinnabaramides. En effet la chaîne *iPr* considérée au départ indispensable, s'est révélée être modifiable et plus particulièrement par un cyclohexényle (cf. salinosporamide A), augmentant significativement l'activité d'inhibition du protéasome.

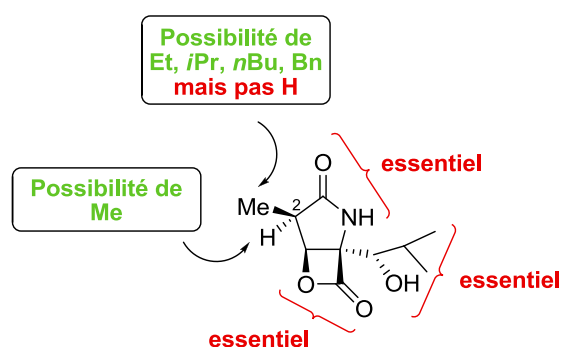


Figure 6 Relation structure activité de l'omuralide

Un analogue de l'omuralide (PS-519 ou MLN-519 : chaîne *n*-propyle en C2) s'est révélé avoir un profil toxicologique correct et est actuellement considéré pour son utilisation comme agent neuroprotecteur dans les accidents vasculaires cérébraux (phase clinique I).²⁸

c) Les synthèses existantes de la (+)-lactacystine

En raison de sa forte bioactivité, de sa cible biologique inédite, de son mécanisme d'inhibition particulier, tout autant que de sa structure chimique complexe unique, l'attrait synthétique de la lactacystine a été immédiat. Plus d'une dizaine de groupes se sont intéressés à la synthèse totale de la (+)-lactacystine. Les grandes lignes de ces synthèses sont présentées ci-dessous, en se concentrant sur les étapes stéréocontrôlées essentielles. Toutes ces synthèses

²⁶ Groll, M.; Ditzel, L.; Löwe, J.; Stock, D.; Bochtler, M.; Bartunik, H. D.; Huber, R. *Nature* **1997**, *386*, 463-471.

²⁷ Corey, E. J.; Li, W.-D. *Z. Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1-10.

²⁸ Shah, I. M.; Lees, K. R.; Pien, C. P.; Elliott, P. J. *Brit. J. Clin. Pharm.* **2002**, *54*, 269-276.

visent à la fois la lactacystine et l'omuralide (composé bioactif), le passage de l'un à l'autre se faisant par une simple réaction de thioestérification avec la *N*-acétyl-L-cystéine.

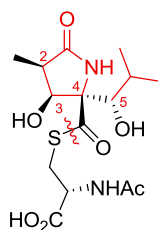


Figure 7 Points structurels stratégiques de la (+)-lactacystine

Les rétrosynthèses reposent sur les étapes essentielles suivantes : la formation du squelette γ -lactame, l'installation de quatre centres stéréogènes : C2, C3, C4 et C5, l'installation de la chaîne isopropyle, et enfin, la thioestérification avec un dérivé de cystéine (Figure 7). En rouge seront représentées les **étapes clés** des synthèses. En bleu les intermédiaires ou étapes souvent **réutilisées** par la suite.

Synthèses originelles : Corey, Omura/Smith et Baldwin

La première synthèse totale de la (+)-lactacystine a été accomplie en 1992 par l'équipe de Corey.²⁹ Cette approche a été revue et améliorée en 1998, notamment pour l'étape d'aldolisation intermoléculaire (Schéma 2, **6** \rightarrow **8**).³⁰ La synthèse débute avec un réactif chiral : la L-sérine. La chaîne isopropyle est introduite par une réaction d'aldolisation (**4** \rightarrow **5**) générant ainsi deux centres stéréogènes C4 et C5 contrôlés par le principe d'autorégénération des centres stéréogènes développé par Seebach *et al.*³¹ Puis la réaction phare de la synthèse a lieu : une réaction de Mukaiyama aldol en présence de MgI_2 qui donne l'ester **8** avec une bonne diastéréosélectivité créant deux nouveaux centres chiraux : C2 et C3. Après quelques transformations, l'acide **9** est obtenu. La lactonisation est réalisée avec l'agent de couplage BOPCl produisant le composé bioactif : l'omuralide (**-**)-**3**. Puis la β -lactone est ouverte avec la *N*-acétyl-L-cystéine conduisant au thioester naturel : la (+)-lactacystine **1**. Par la suite, on retrouvera l'intermédiaire **9** et les deux étapes qui suivent dans les travaux de nombreux autres groupes. Avec 17 étapes, à partir de la L-sérine, et un rendement global de 14 %, le groupe de Corey propose la première synthèse totale

²⁹ Corey, E. J.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677-10678.

³⁰ Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330-2336.

³¹ Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.

énantiosélective de la lactacystine. Il instaure une stratégie dont les autres groupes s'inspireront en partie, à la fois pour la synthèse de la lactacystine, et celle de la salinosporamide A.

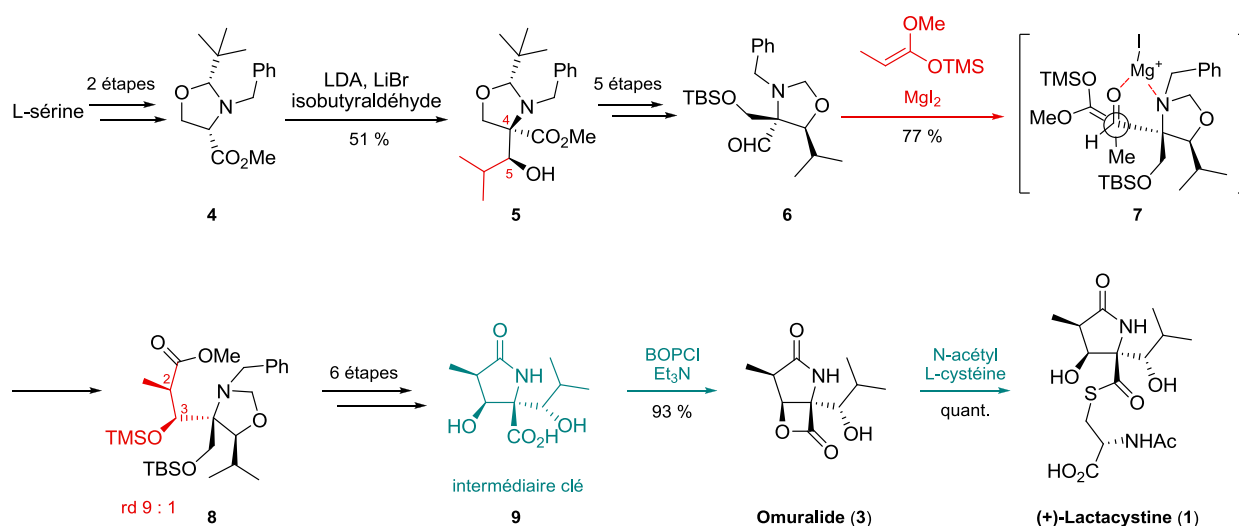


Schéma 2 Synthèse totale de la (+)-lactacystine développée par le groupe de Corey (version 1)

Par la suite Corey a publié une seconde stratégie où l'isopropyle est introduit dans une étape beaucoup plus tardive (Schéma 3).³² Le γ -lactame est obtenu par condensation de l'acide chiral **10** (obtenu par recristallisation d'un sel de quinine) sur le *N*-*p*-méthoxybenzylglycinate de méthyle suivie d'une cyclisation de Dieckmann de l'amide obtenu. Les centres stéréogènes C2, C3 et C4 sont installés petit à petit en tirant parti de la chiralité du thioéther de départ. Une étape clé de cette synthèse est l'addition du groupement isopropyle sur l'aldéhyde **12**. L'utilisation d'un organolithien ou d'un réactif de Grignard s'est révélée problématique, car le carbonyle réagit lentement (encombrement stérique) et lorsque l'addition se fait elle est suivie par une réaction de rétro-aldolisation rapide. C'est l'addition du 2-propényl Grignard sur un mélange de **12** et de TMSCl qui a permis l'addition voulue de façon stéréosélective et ce, avec un excellent rendement. L'avantage de cette synthèse par rapport à la précédente est la variation pouvant être introduite en C5 sur l'intermédiaire **14**. La lactacystine (+)-**1** est obtenue avec un rendement global et un nombre d'étapes similaires à la synthèse précédente.

³² Corey, E. J.; Li, W.; Nagamitsu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1676-1679.

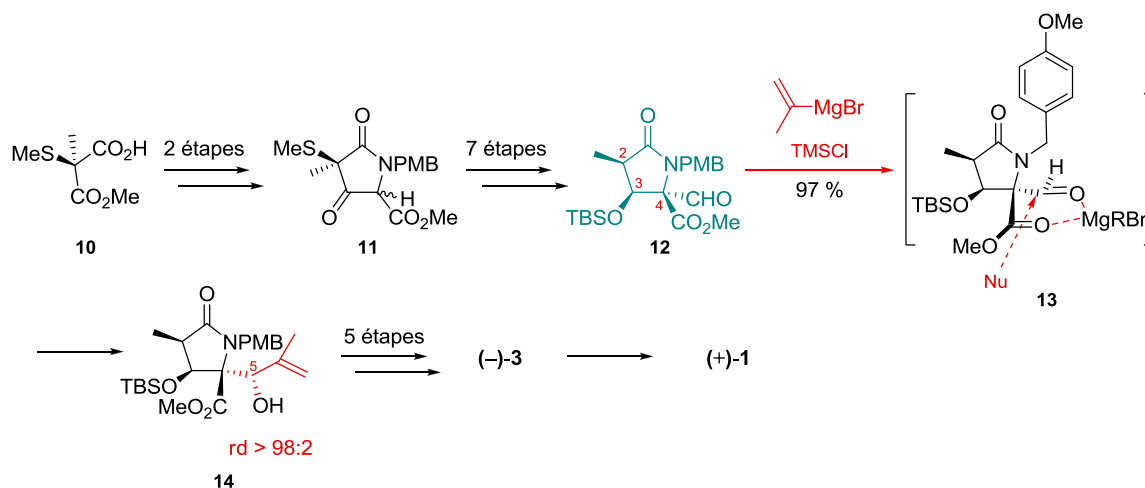


Schéma 3 Synthèse totale de la (+)-lactacystine développée par le groupe de Corey (version 2)

En 1993, les groupes d'Omura et de Smith, lors de la seconde synthèse totale de la lactacystine, s'appuient sur une étape clé de transformation stéréosélective d'un dérivé d'hydroxyleucine **15** suivie d'une allylboration asymétrique (Schéma 4).³³ L'hydrogénation catalytique de **18** suivie d'une saponification conduit à l'intermédiaire de Corey *et al.* **9**. Celui-ci est converti en lactacystine en suivant le protocole décrit par Corey *et al.*.

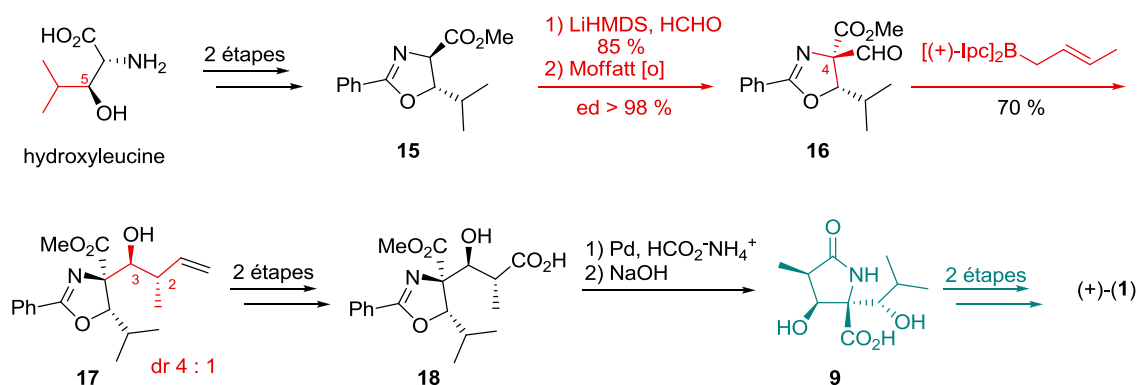


Schéma 4 Synthèse totale de la (+)-lactacystine développée par les groupes d'Omura et de Smith

La lactacystine est ainsi obtenue en 11 étapes à partir de l'hydroxyleucine avec un rendement global de 14 %. Cependant l'hydroxyleucine énantiométriquement enrichie nécessite 7 étapes supplémentaires (62 % de rendement), impliquant une époxydation asymétrique de Sharpless.

La synthèse de Baldwin *et al.*, publiée en 1994, utilise l'acide L-glutamique comme matière première et le centre chiral C4 est installé par une réaction clé de type Mukaiyama aldol

³³ Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Matsuzaki, K.; Tanaka, H.; Omura, S.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302-5302.

stéréosélective d'un silyloxypyrrole : **20** → **21** (Schéma 5).³⁴ Une dihydroxylation suivie de l'installation du méthyle en C2 donne le diol **22**. Enfin l'hydrogénolyse du benzylidène **22** conduit au triol **23**. On retrouvera l'intermédiaire **23** dans plusieurs synthèses par la suite.

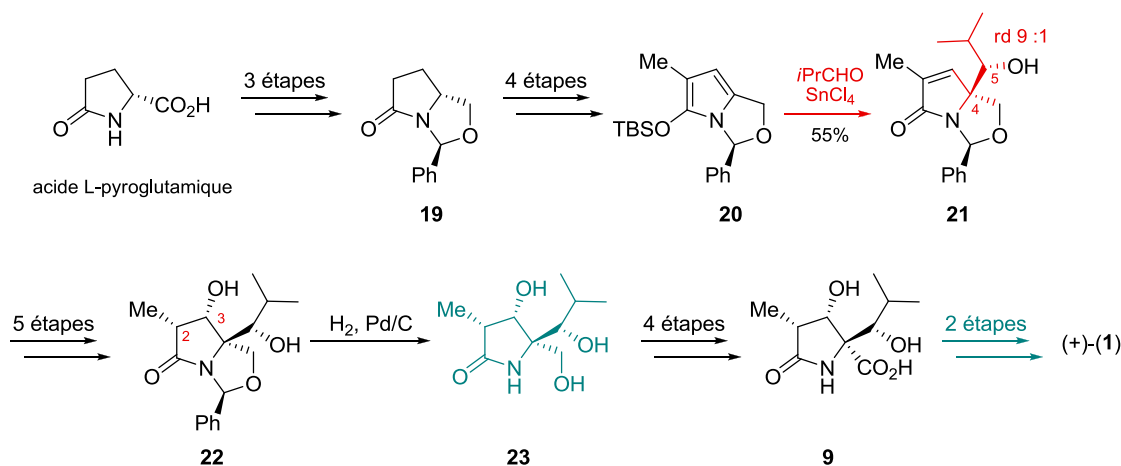


Schéma 5 Synthèse totale de la (+)-lactacystine développée par le groupe de Baldwin

Le diol **9** est converti en lactacystine en utilisant la méthode de Corey *et al.* modifiée. La lactacystine est ainsi obtenue en 20 étapes à partir du pyrroglutamate avec un rendement global de 4 %. Le jeu de protection/déprotection final pour passer de **23** à **9**, afin de différencier les trois hydroxyles de **23**, alourdit considérablement la synthèse.

Stratégies suivantes

Plus d'une douzaine de synthèses de la lactacystine ont été proposées par la suite. Fukuda *et al.* ont réalisé un aperçu extensif de celles-ci dans une revue publiée en 2007.³⁵ Les trois synthèses précédentes font intervenir des intermédiaires qui ont été repris dans plusieurs de ces synthèses. La synthèse de la lactacystine a été intensivement étudiée à partir de 1992 (par les groupes de Chida, Kang, Adams, Panek, Ohfuné et Pattenden).³⁶ Puis à partir de 2004, se sont aussi intéressés à la synthèse énantiosélective de la lactacystine les groupes de Hatakeyama,

³⁴ Uno, H.; Baldwin, J. E.; Russell, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139-2140.

³⁵ Shibasaki, M.; Kanai, M.; Fukuda, N. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 20-38.

³⁶(a) Chida, N.; Takeoka, J.; Ando, K.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16287-16298. (b) Kang, S. H.; Jun, H.-S. *Chem. Commun.* **1998**, 1929-1930. (c) Soucy, F.; Grenier, L.; Behnke, M. L.; Destree, A. T.; McCormack, T. A.; Adams, J.; Plamondon, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9967-9976. (d) Panek, J. S.; Masse, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093-1095. (e) Iwama, S.; Gao, W.-G.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Synlett* **2000**, 2000, 1631-1633. (f) Brennan, C. J.; Pattenden, G.; Rescourio, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8757-8760.

Wardrop, Hayes, Shibasaki et Jacobsen.³⁷ Depuis 2007, une seule nouvelle synthèse totale énantiosélective a été publiée par Silverman et *al.*³⁸

Les lactames densément fonctionnalisés représentent la structure caractéristique de base de ces synthèses. Plus précisément, le centre chiral tétrasubstitué C4 de la lactacystine constitue la partie la plus encombrée de la molécule. Ainsi, la construction de ce carbone tétrasubstitué représente un aspect important de la synthèse. Une approche synthétique est de partir de la construction des fragments périphériques, tel que l'alcool secondaire en C5 de la lactacystine accessible par oxydation de Sharpless, suivie de l'installation du centre C4 avec contrôle de la stéréochimie par les carbones périphériques déjà installés.^{33,36b,36f,37b-c} Très efficace, le double contrôle de deux centres stéréogènes adjacents par formation d'une liaison carbone-carbone peut raccourcir de manière significative la synthèse notamment par des réactions de type Mukaiyama aldol.^{32,34,36c} D'autre part, les progrès récents en catalyse asymétrique permettent aussi l'introduction directe des centres tétrasubstitués via des réactions asymétriques catalytiques.^{37d-e}

La synthèse de la lactacystine a ensuite été mise à profit pour celle d'une molécule isolée une douzaine d'années plus tard, molécule ayant des propriétés biologiques et structurales très proches de la cible initiale : la salinosporamide A.

I.3. La salinosporamide A

a) La famille des salinosporamides

En 2003, la famille des produits naturels de type γ -lactame- β -lactone s'est agrandie avec la découverte de la salinosporamide A (**3**), isolée d'une souche d'actinomycètes (bactéries) marins *Salinispora tropica*.³⁹ Ce composé a la même structure de base que l'omuralide, mais avec des différences de substitution significatives. Ces variations conduisent d'ailleurs à une grande amélioration du pouvoir d'inhibition de la salinosporamide comparé à la lactacystine.

³⁷ (a) Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7765-7768. (b) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. *Chem. Commun.* **2005**, 5106-5108. (c) Hayes, C. J.; Sherlock, A. E.; Green, M. P.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Selby, M. D.; Prodger, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2041-2051. (d) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220-1225. (e) Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810-6812.

³⁸ Gu, W.; Silverman, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8287-8293.

³⁹ Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen P. R., Fenical W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355-357.

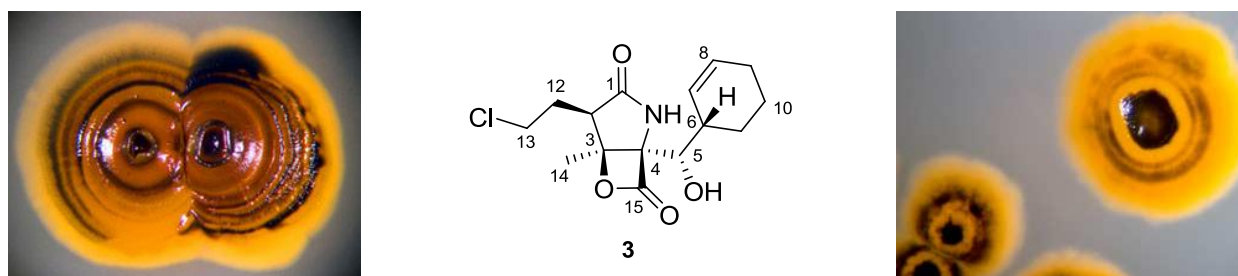


Figure 8 Souches de *Salinispora tropica* (gauche et droite) et (-)-salinosporamide A (milieu)⁴⁰

La salinosporamide A n'est que le premier membre d'une plus grande famille : les salinosporamides. Il s'agit d'une famille de composés naturels tous extraits d'actinomycètes marins du genre *Salinispora*. Ils possèdent en commun la structure bicyclique hautement fonctionnalisée de type γ -lactame- β -lactone. Bien que très proche des salinosporamides, la lactacystine ne fait pas partie de cette famille. En effet, la biosynthèse des salinosporamides diffère de celle de la lactacystine.⁴¹ Le cycle γ -lactame de la lactacystine est vraisemblablement assemblé par condensation d'un aldéhyde dérivé de la valine et d'une leucine, suivie d'une condensation intramoléculaire et de la formation du thioester avec une cystéine⁴² tandis que les salinosporamides résultent de la réaction entre un acétate, une β -hydroxy-2'-cyclohexénylalanine dérivée de l'acide shikimique, et soit un butyrate, soit une molécule chlorée dérivée d'un tétrose (Figure 9).⁴¹

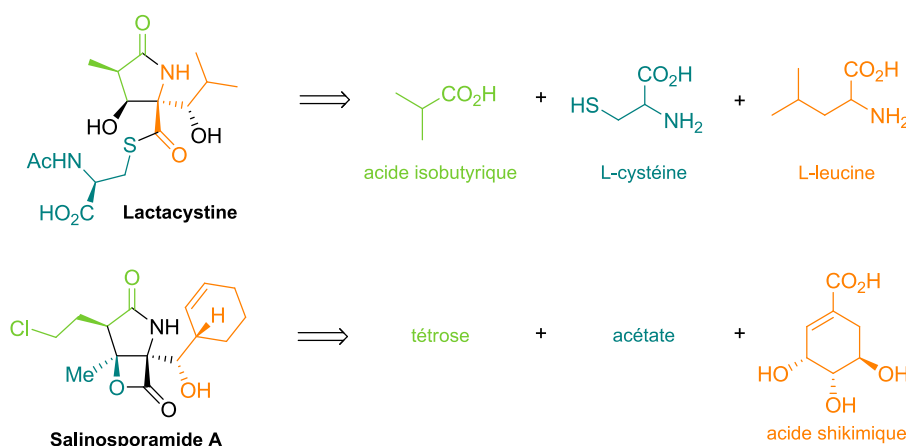


Figure 9 Biosynthèses proposées de la lactacystine et de la salinosporamide A

⁴⁰ Source des photos: Scripps Institute, UCSD.

⁴¹ Beer, L. L.; Moore, B. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 845-848.

⁴² (a) Nakagawa, A.; Takahashi, S.; Uchida, K.; Matsuzaki, K.; Omura, S.; Nakamura, A.; Kurihara, N.; Nakamatsu, T.; Miyake, Y.; Take, K.; Kainosho, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5009-5012. (b) Takahashi, S.; Uchida, K.; Nakagawa, A.; Miyake, Y.; Kainosho, M.; Matsuzaki, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1015-1020.

L'activité prononcée de la salinosporamide A a conduit à des travaux d'extraction plus approfondis permettant ainsi d'extraire des mêmes organismes marins l'analogue déchloré : la salinosporamide B, et la salinosporamide C, composé tricyclique (Figure 10).⁴³ Un autre groupe de métabolites secondaires apparentés produits par la souche *Salinispora tropica* a été identifié en 2007 par Nereus Pharmaceuticals. Ces dérivés ont une substitution qui varie en C2 : salinosporamides D-E, ou sont des épimères en C2 : salinosporamides F-J.⁴⁴ Pour finir, la salinosporamide K a été isolée récemment d'une nouvelle souche *Salinispora pacifica*.⁴⁵ Il s'agit d'un analogue de la salinosporamide A non-substitué en C2.

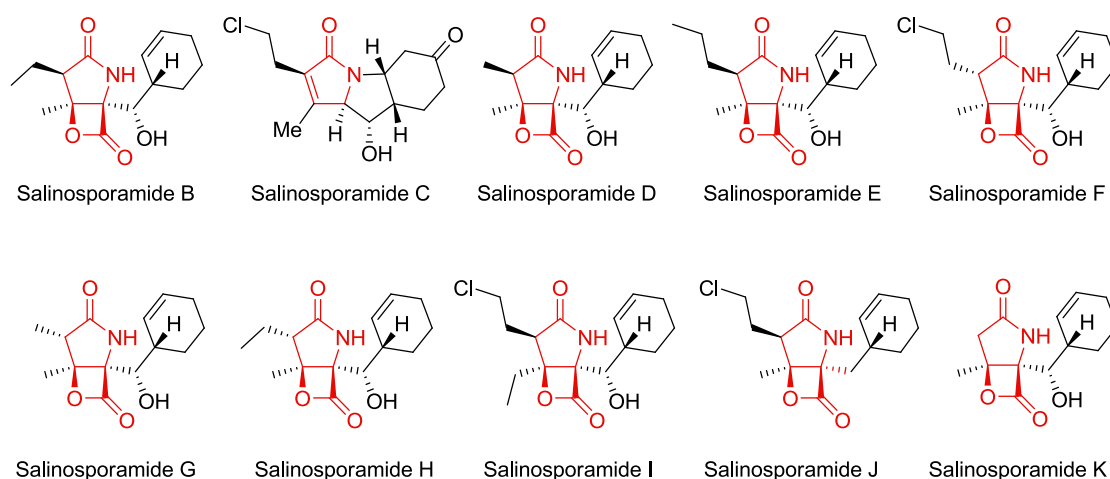


Figure 10 Structures des salinosporamides B-K

En parallèle, une autre famille de γ -lactame- β -lactones apparentées aux salinosporamides a été identifiée : les cinnabaramides, isolés d'une souche terrestre de *Streptomyces* (Figure 11).⁴⁶ Les cinnabaramides ont une structure très proche des salinosporamides avec des degrés d'oxydation qui varient en C5 et des modifications de la chaîne latérale en C2. De plus, les cinnabaramides F et G combinent les structures très particulières à la fois des salinosporamides et de la lactacystine. Les cinnabaramides A, F et G possèdent une activité d'inhibition du protéasome similaire à la salinosporamide A avec un IC_{50} de l'ordre du nanomolaire. Cependant elles sont sélectives contre quelques types de cancers. Des différences entre les tests *in vitro* et *in*

⁴³ Williams, P. G.; Buchanan, G. O.; Feling, R. H.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6196-6203.

⁴⁴ Reed, K. A.; Manam, R. R.; Mitchell, S. S.; Xu, J.; Teisan, S.; Chao, T.-H.; Deyanat-Yazdi, G.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 269-276.

⁴⁵ Eustaquio, A. S.; Nam, S.-J.; Penn, K.; Lechner, A.; Wilson, M. C.; Fenical, W.; Jensen, P. R.; Moore, B. S. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 61-64.

⁴⁶ Stadler, M.; Bitzer, J.; Mayer-Bartschmid, A.; Müller, H.; Benet-Buchholz, J.; Gantner, F.; Tichy, H.-V.; Reinemer, P.; Bacon, K. B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 246-252.

in vivo suggèrent que les cinnabaramides ont des limitations de perméabilité dans les cellules et/ou de stabilité.

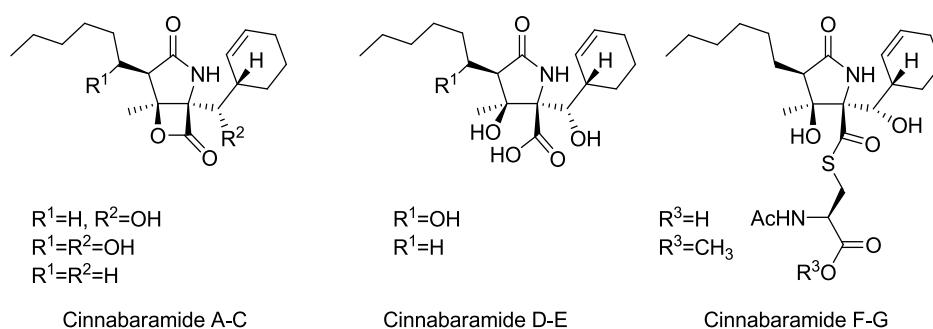


Figure 11 Structures des cinnabaramides A-G

Les premiers tests d'activités biologiques réalisés par l'équipe de Fenical lors de l'isolement de la salinosporamide A en 2003, ont démontré une certaine cytotoxicité contre des cellules cancéreuses et ont suggéré un mode d'action par inhibition du protéasome. Dès lors, l'ensemble des γ -lactame- β -lactones citées ci-dessus ont reçu une attention particulière et de nombreux tests biologiques ont été publiés.⁴⁷

b) Activité biologique et relation structure-activité

Parmi l'ensemble des γ -lactame- β -lactones naturels, la (-)-salinosporamide reste le composé le plus actif dans l'inhibition du protéasome. Il inhibe en effet de façon irréversible l'activité protéolytique *chymotrypsin-like* du protéasome avec un IC_{50} de 1.3 nM (IC_{50} de 49 nM pour l'omuralide dans un test fait en parallèle) et est actif contre différentes lignées de cellules cancéreuses: cancer du colon (lignée HCT-116), cancer du poumon (lignée NCI-H226), cancer du système nerveux central (lignée SF-539), mélanome (lignée SK-MEL-28) et cancer du sein (lignée MDA-MB-435).³⁹ Un mécanisme d'inhibition similaire à celui de l'omuralide, avec une étape supplémentaire irréversible de formation d'un tétrahydrofurane, a été avancé (Schéma 6).

⁴⁷ Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346–9367.

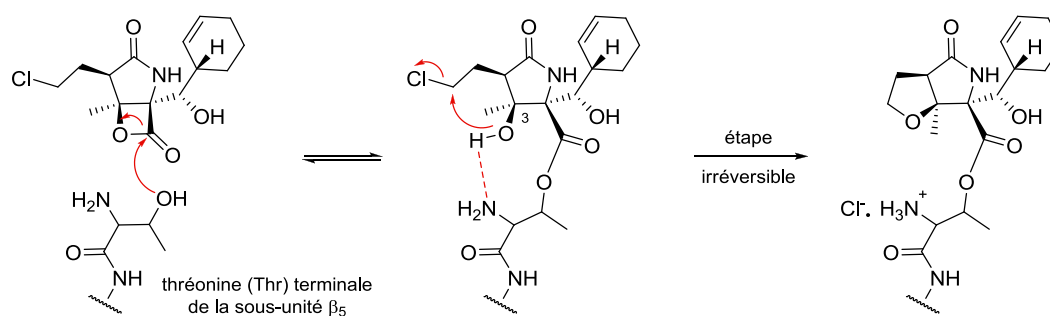
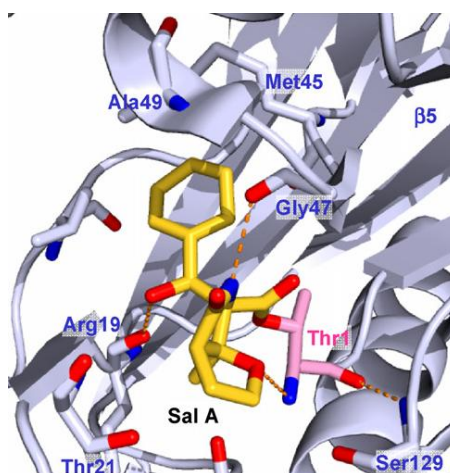


Schéma 6 Mécanisme d'inhibition du protéasome par la salinosporamide A

Ce mécanisme a par la suite été confirmé par diffraction des rayons X (Figure 12).⁴⁸ La salinosporamide A a été co-cristallisée avec une unité de protéasome 20S, révélant que l'inhibiteur est lié de façon covalente aux résidus thréonines *N*-terminaux des six sous-unités β du protéasome 20S. La liaison covalente avec Thr¹O se fait via une liaison ester sur le carbonyle résultant de l'ouverture de la β -lactone. L'addition nucléophile sur la β -lactone est suivie de la substitution nucléophile du chlore de la chaîne en C2 par l'hydroxyle maintenant libre en C3, formant ainsi de façon irréversible un éther cyclique. Ce tétrahydrofur déplace une molécule d'eau et en occupe la place dans la protéine, empêchant ainsi l'hydrolyse de l'ester. Cette étape rend l'inhibition du protéasome irréversible, contrairement au cas de l'omuralide.

Figure 12 Structure X-ray du complexe protéasome 20S / (-)-salinosporamide A¹⁸

De nombreuses études de relation structure-activité ont été réalisées.^{47,48,49} Les grandes lignes qui ressortent sont résumées dans le Tableau 2. Le squelette γ -lactame a toujours été

⁴⁸ Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136-5141.

⁴⁹ (a) Macherla, V. R.; Mitchell, S. S.; Manam, R. R.; Reed, K. A.; Chao, T.-H.; Nicholson, B.; Deyanat-Yazdi, G.; Mai, B.; Jensen, P. R.; Fenical, W. F.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Palladino, M. A.; Potts, B. C. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684–3687. (b) Potts, B. C.; Lam, K. S. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835-880. (c) Manam, R. R.;

conservé. Quant au cycle β -lactone, il s'agit du pharmacophore de la salinosporamide A, il n'est donc permis aucune variation à ce niveau là. Les variations sur les chaînes latérales sont permises dans une certaine mesure : la stéréochimie du produit naturel étant critique pour la conservation d'une activité biologique.

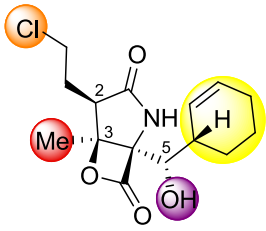
	Lieu de variation	Variabilité et limitations
	chaîne en C2	<ul style="list-style-type: none"> - mieux si groupe partant tel que le Cl naturel : Br, I, OMs, OTs - si pas de groupe partant, la meilleure chaîne est : Me - cas particulier des cinnabaramides qui possèdent un hexyle et une bonne inhibition - si épimère => perte d'activité biologique
	substitution en C3	<ul style="list-style-type: none"> - privilégier les petits substituants : H ou Me - si Et l'inhibition diminue par 1000 car la poche est petite
	variation du -OH	<ul style="list-style-type: none"> - si H, activité diminuée de 10 à 20 fois - si oxydée en carbonyle, perte d'activité biologique - si épimère => aucune activité
	groupe en C5	<ul style="list-style-type: none"> - privilégier les composés alicycliques aux linéaires - taille du cycle : cyclopentyle, cyclohexyle mais pas inférieure - si alkyle : privilégier les composés peu flexibles, l'optimal étant <i>i</i>Pr - pas d'aromatiques car trop rigides - pas de substitution sur la face supérieure du cyclohexényle

Tableau 2 Relation structure-activité de la salinosporamide A

Depuis 2006, la (-)-salinosporamide A est étudiée dans des essais cliniques sous le nom de Marizomib[®]. Ces essais sont menés par la compagnie américaine Nereus Pharmaceuticals. La production nécessaire pour les essais se fait par fermentation bactérienne saline à grande échelle (taux d'extraction de 125 à 150 mg.L⁻¹) permettant pour l'instant d'obtenir les quantités de matières voulues.⁵⁰ De nombreux résultats précliniques ont conforté le lancement des essais sur des patients.⁵¹ Actuellement toujours en essai clinique de phase I, la salinosporamide A est

McArthur, K. A.; Chao, T.-H.; Weiss, J.; Ali, J. A.; Palombella, V. J.; Groll, M.; Lloyd, G. K.; Palladino, M. A.; Neuteboom, S. T. C.; Macherla, V. R.; Potts, B. C. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6711-6724.

⁵⁰ (a) Potts, B. C.; Lam, K. S. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835-880. (b) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175-2180.

⁵¹ (a) Chauhan, D.; Catley, L.; Li, G.; Podar, K.; Hideshima, T.; Velankar, M.; Mitsiades, C.; Mitsiades, N.; Yasui, H.; Letai, A.; Ovaa, H.; Berkers, C.; Nicholson, B.; Chao, T.-H.; Neuteboom, S. T. C.; Richardson, P.; Palladino, M. A.; Anderson, K. C. *Cell* **2005**, *8*, 407-419. (b) Chauhan, D.; Hideshima, T.; Anderson, K. C. *Brit. J. Cancer* **2006**,

étudiée pour le traitement du myélome multiple, des tumeurs solides avancées et du lymphome réfractaire.^{50,52}

c) Les synthèses existantes de la (-)-salinosporamide A

Depuis la découverte en 2003 de la (-)-salinosporamide A et la confirmation d'une activité anticancéreuse, de nombreuses équipes de recherche se sont attelées à la synthèse totale de cet inhibiteur naturel du protéasome. Avec ses cinq centres stéréogènes contigus et une structure bicyclique complexe, la salinosporamide A représente un défi synthétique attirant l'attention des organiciens de synthèse. Ne seront présentées dans ce qui suit, que les synthèses énantiosélectives de la (-)-salinosporamide A. Nous nous efforcerons de mettre en valeur les réactions clés de la synthèse (**en rouge**), l'originalité de la stratégie, mais aussi les points faibles ou les limitations de celle-ci.

Synthèse de Corey : une première

Tout juste un an après la publication de la découverte de la (-)-salinosporamide A, le groupe de Corey publiait la première synthèse énantiosélective de cette dernière.⁵³ La synthèse part d'un réactif du pool chiral : le méthyle ester de la (S)-thréonine, et la formation du lactame repose sur une aldolisation intramoléculaire par une réaction clé de type Baylis-Hillman (**29** → **30**). Une seconde étape critique est l'addition diastéréosélective du cyclohexényle réalisée avec un organozincique (**32** → **33**).

La cyclisation en oxazoline **25** permet l'alkylation diastéréosélective de l'énolate formé par action du LDA (Schéma 7). Un premier centre tétrasubstitué est ainsi généré en C4. L'imidate est ensuite réduit en amine **27**, qui est N-acylée sélectivement avec du chlorure

95, 961-965. (c) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175–2180. (d) Millward, M.; Price, T.; Townsend, A.; Sweeney, C.; Spencer, A.; Sukumaran, S.; Longenecker, A.; Lee, L.; Lay, A.; Sharma, G.; Gemmill, R. M.; Drabkin, H. A.; Lloyd, G. K.; Neuteboom, S. T. C.; McConkey, D. J.; Palladino, M. A.; Spear, M. A. *Invest New Drugs* **2012**, *30*, 2303–2317.

⁵² (a) Ocio, E. M.; Mateos, M.-V.; San-Miguel, J. F. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2012**, *21*, 1075-1087. (b) Gentile, M.; Recchia, A. G.; Mazzone, C.; Lucia, E.; Vigna, E.; Morabito, F. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2013**, *13*, S1-S22. (c) Potts, B. C.; Albitar, M. X.; Anderson, K. C.; Baritaki, S.; Berkers, C.; Bonavida, B.; Chandra, J.; Chauhan, D.; Cusack, C. J.; Fenical, W.; Ghobrial, M.I.; Groll, M.; Jensen, P. R.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; McBride, W.; McConkey, D. J.; Miller, C. P.; Neuteboom, S. T.C.; Oki, Y.; Ovaa, H.; Pajonk, F.; Richardson, P. G.; Roccaro, A. M.; Sloss, C. M.; Spear, M. A.; Valashi, E.; Younes, A.; Palladino, M. A. *Curr. Cancer Drug Targets* **2011**, *11*, 254-284.

⁵³ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.

d'acryloyle après une protection temporaire *in situ* de l'alcool secondaire. L'oxydation au périodine de Dess-Martin de l'alcool **28** conduit au céto amide ester **29**, précurseur du squelette γ -lactame. La cyclisation est réalisée via une réaction de type Baylis-Hillman en présence de quinuclidine comme base catalytique. Les lactames **30** et **31** sont obtenus à 0 °C avec un rapport diastéréoisomérique de 9:1 en faveur du bon isomère. Cette réaction permet d'obtenir le squelette de la cible comportant déjà deux centres tétrasubstitués contigus. La silylation de **30** et **31** permet la séparation des deux diastéréoisomères par purification sur colonne de gel de silice flash. Ensuite la cyclisation radicalaire avec l'hydruire de tributylétain conduit au dérivé bicyclique **32** avec une jonction de cycle *cis* générant ainsi un centre stéréogène supplémentaire C2 avec la configuration voulue. La coupure de l'éther benzylique, suivie de l'oxydation au périodine de Dess-Martin donnent l'aldéhyde. La réaction *clé* suivante a été réalisée « *in a remarkably simple way* », ⁵³ avec l'introduction diastéréosélective du cyclohexényle par addition de l'organozincique sur l'aldéhyde produisant l'alcool **33** (rapport diastéréoisomérique de 20:1). L'organozincique est lui-même obtenu par transmétallation du 2-cyclohexényl-tri-*n*-butylstannane (généralisé par addition-1,4 d'hydruire de tributylétain sur le 1,3-cyclohexadiène catalysée au palladium) par traitement avec du *n*-butyllithium et du chlorure de zinc. Suivent ensuite l'oxydation de Tamao-Fleming de l'éther silylé cyclique qui produit un diol, la déprotection du PMB par oxydation au CAN, et la saponification de l'ester méthylique. L'acide obtenu est estérifié en β -lactone avec l'agent de couplage BOPCl, puis le déplacement de l'alcool primaire par un chlore conduit au produit naturel : la (-)-salinosporamide A (**3**).

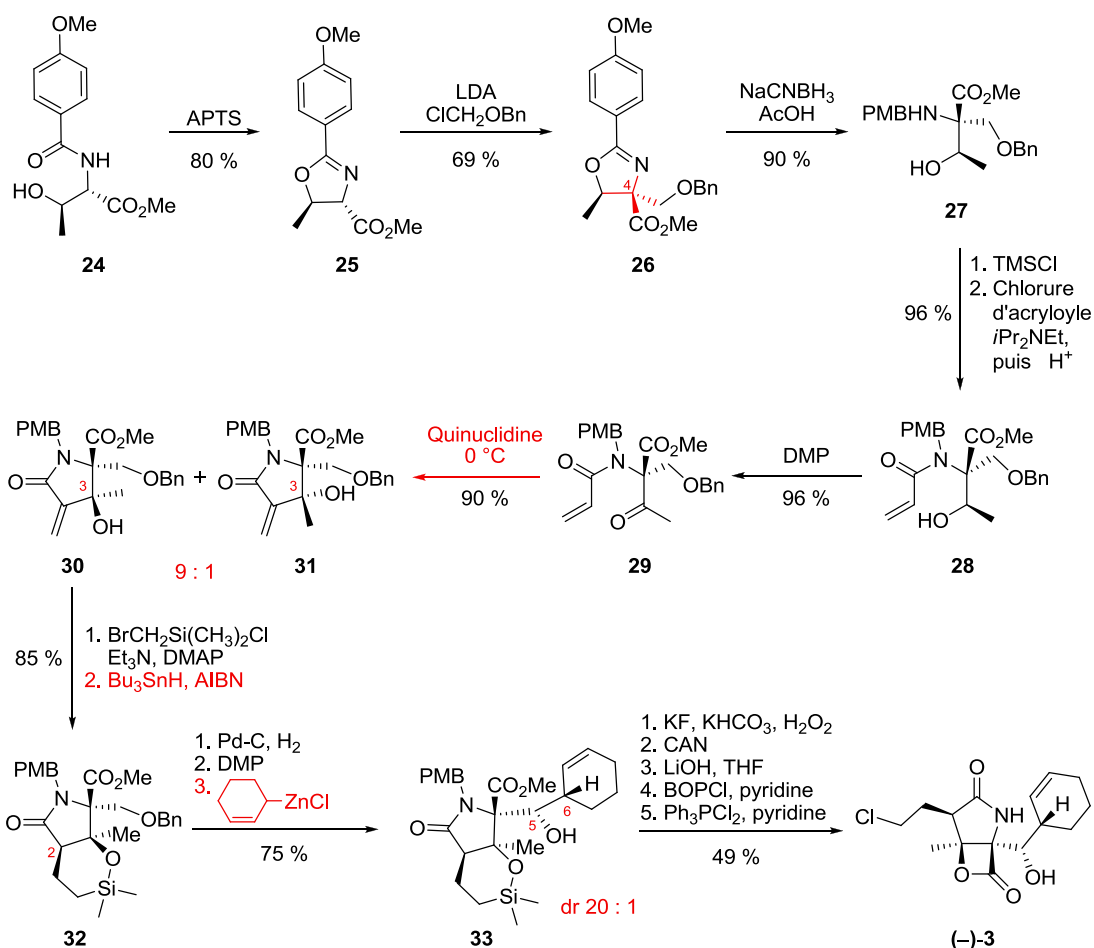


Schéma 7 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par le groupe de Corey

La (-)-salinosporamide A a été synthétisée en 18 étapes avec un bon rendement global de 9.8 % à partir de l'ester méthylique de la (S)-thréonine. La voie de synthèse développée par l'équipe de Corey se révèle être efficace du fait de la conservation des groupes protecteurs (PMB, Bn, ester méthylique) tout au long de la synthèse et du choix judicieux de ceux-ci : avec l'éther silylé cyclique qui installe un centre stéréogène tout en protégeant l'alcool tertiaire, par exemple. L'approche synthétique élaborée par le groupe de Corey a établi un 'standard' dans la synthèse de la salinosporamide A et est désormais souvent utilisée comme référence par les autres groupes de recherche, notamment pour l'addition du cyclohexényle avec l'organozincique et les dernières étapes des synthèses : formation de la β -lactone et introduction du chlore de la chaîne en C2.

Synthèse de Danishefsky : assistée par le sélénium

Un an plus tard, l'équipe de Danishefsky proposait une seconde synthèse totale de la salinosporamide A à travers une approche entièrement différente dans la construction des centres

stéréogènes du γ -lactame.⁵⁴ La structure γ -lactame est déjà présente dans le réactif de départ : un dérivé de glutamate décrit (**34**), issu du *pool* chiral (Schéma 8). Les centres chiraux en C2, C3 et C4 sont installés au cours de la synthèse. On peut noter deux réactions clés dans cette synthèse : une condensation de Claisen pour générer de façon diastéréosélective le centre tétrasubstitué en C4 (**38** \rightarrow **39**), et une sélénocyclisation permettant de former le centre C3 tétrasubstitué avec une diastéréosélectivité totale (**42** \rightarrow **43**).

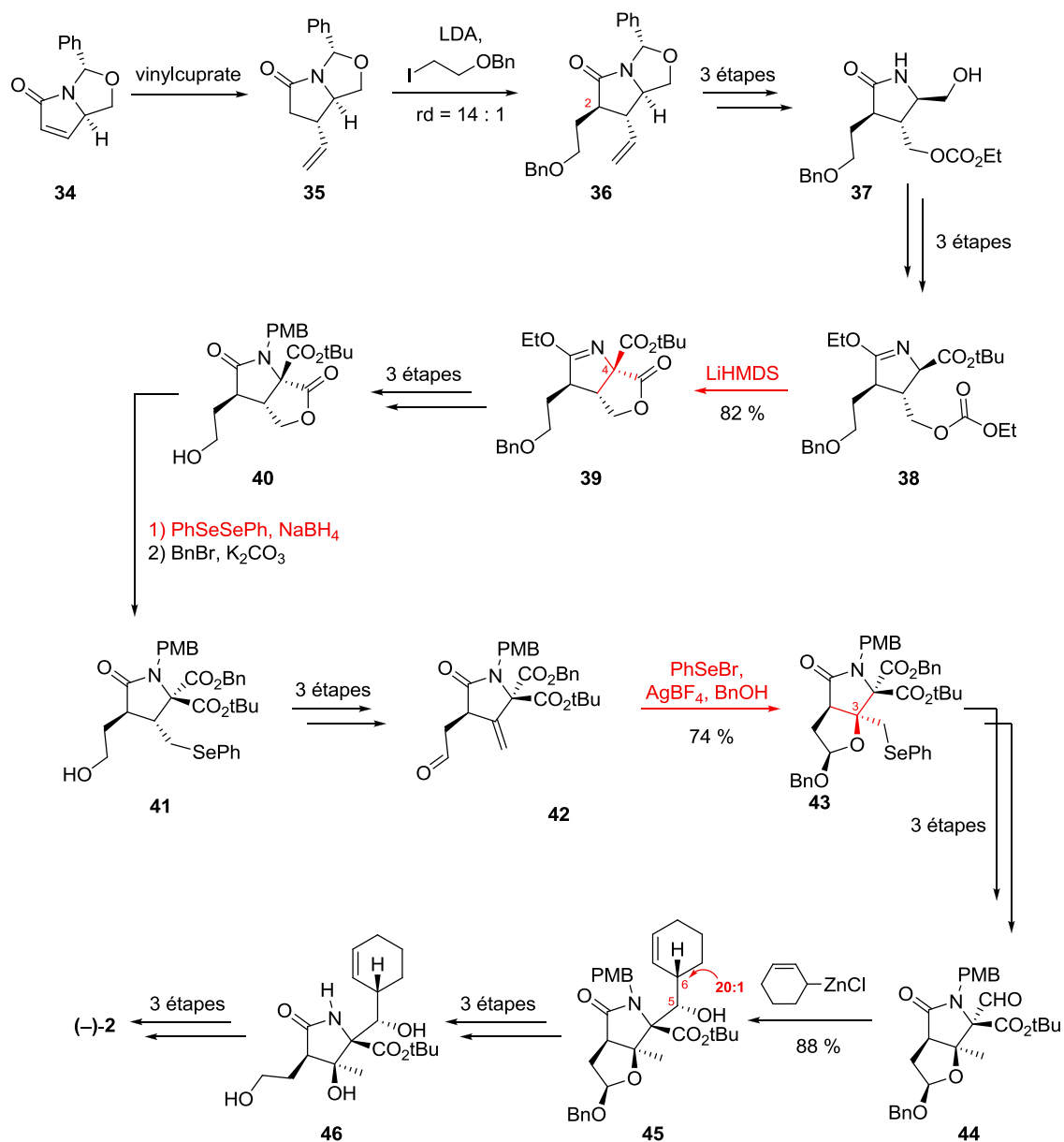


Schéma 8 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par le groupe de Danishefsky

⁵⁴ Endo, A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298-8299.

Après addition-1,4 d'un vinylcuprate sur **34** et alkylation diastéréosélective en C2, le groupement vinyle est transformé en agent d'acylation de type carbonate en trois étapes. Le lactame **37** est protégé en imidate, et l'alcool primaire transformé en ester *tert*-butylique **38** (Schéma 8). Avec la fonction lactame masquée en imidate, une acylation intramoléculaire permet alors de générer le centre tétrasubstitué en C4 de façon élégante et totalement diastéréosélective. Après quelques transformations, l'addition nucléophile de l'anion phénylsélénate permet d'ouvrir la γ -lactone sélectivement (**40** \rightarrow **41**).⁵⁵ Le groupement phénylsélénium est ensuite éliminé par une séquence d'oxydation-élimination produisant l'exométhylène- γ -lactame **42**. De nouveau un organosélénié **43** est formé par une réaction de cyclisation cationique d'un hémiacétal en présence de PhSeBr (Schéma 9). Ensuite une désélenylation radicalaire conduit au substituant méthyle voulu sous forme d'un seul diastéréoisomère. Par la suite, l'intermédiaire **44** mène à (-)-**3** en sept étapes, similaires à celles développées par le groupe de Corey.

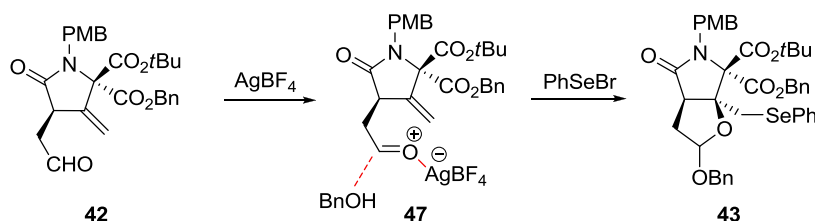


Schéma 9 Sélénocyclisation cationique en présence d'AgBF₄

De façon similaire à la synthèse de Corey, Danishefsky a exploité une cyclisation intramoléculaire pour créer une jonction de cycle *cis* et maîtriser la stéréochimie voulue en C2 et C3 (**42** \rightarrow **43**). A la place de l'éther silylé cyclique, c'est un acétal cyclique qui est formé cette fois-ci. Pour les points négatifs de cette synthèse, on peut noter deux protections consécutives différentes du lactame (sous forme d'imidate puis de N-PMB), ainsi qu'un nombre d'étapes important : vingt-huit.

Synthèse de Nereus Pharm. : nouvelle stratégie

Un an après le début des études cliniques sur la salinosporamide A (Marizomib[®]), Nereus Pharmaceuticals a publié sa propre synthèse totale de la salinosporamide A.⁵⁶ Elle se détache des deux synthèses précédentes par le choix d'une rétrosynthèse assez différente. Contrairement aux

⁵⁵ Scarborough, R. M.; Toder, B. H.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3904-3913.

⁵⁶ Ling, T.; Macherla, V. R.; Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Potts, B. C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292.

exemples précédents où les centres stéréogènes C2, C3 et C4 sont introduits étape par étape, leur stratégie consiste à générer simultanément les trois centres stéréogènes du squelette γ -lactame lors d'une étape d'aldolisation intramoléculaire (**48** \rightarrow **49**) s'appuyant notamment sur le principe d'autorégénération des centres stéréogènes développé par Seebach.³¹ D'autre part l'addition du cyclohexényle est réalisée via une allylboration (**50** \rightarrow **51**).

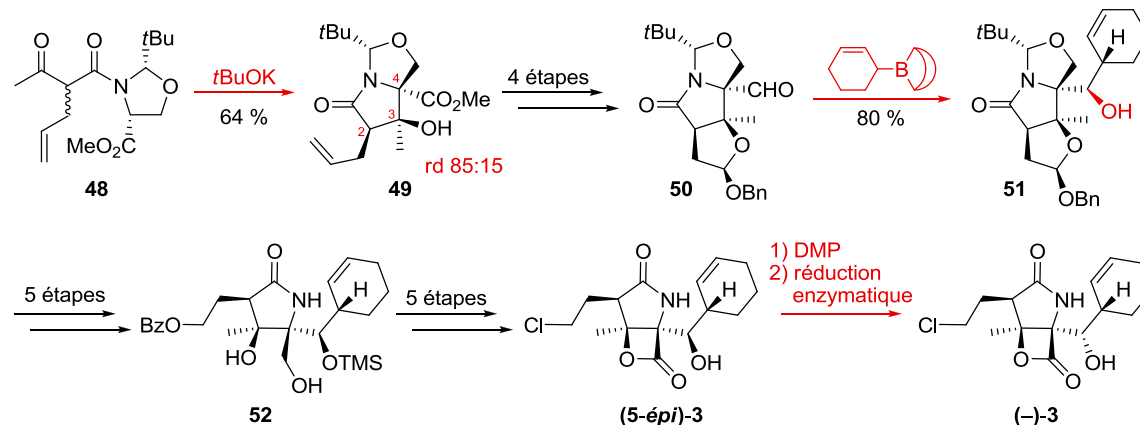


Schéma 10 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Nereus Pharmaceuticals

Le céto-amide **48** est obtenu en cinq étapes à partir de la D-sérine. L'oxazolidinone sert à la fois de copule chirale et de groupe protecteur (Schéma 10). L'aldolisation intramoléculaire produit le bicyclic **49** avec une diastéréosélectivité de 85:15. Cette dernière peut être expliquée par le mécanisme proposé dans le Schéma 11. Les diastéréoisomères peuvent être séparés par chromatographie avec un rendement de 50 %. L'aldéhyde **50** obtenu en 4 étapes classiques, subit ensuite une allylboration, car l'organozincique de Corey donnait des stéréochimies opposées à la fois en C5 et en C6. L'allylborane conduit lui à l'épimère **51** en C5 du composé voulu. Ce qui rajoutera deux étapes d'oxydation-réduction à la fin de la synthèse afin de transformer (**5-épi**)-**3** en **3**. Cette différence de sélectivité du zincique montre bien la spécificité du substrat, ce qui va aussi dans le sens des observations de Danishefsky : si le γ -lactame est sous forme imidate et non *N*-PMB, l'addition du zincique se fait avec une mauvaise diastéréosélectivité.⁵⁴

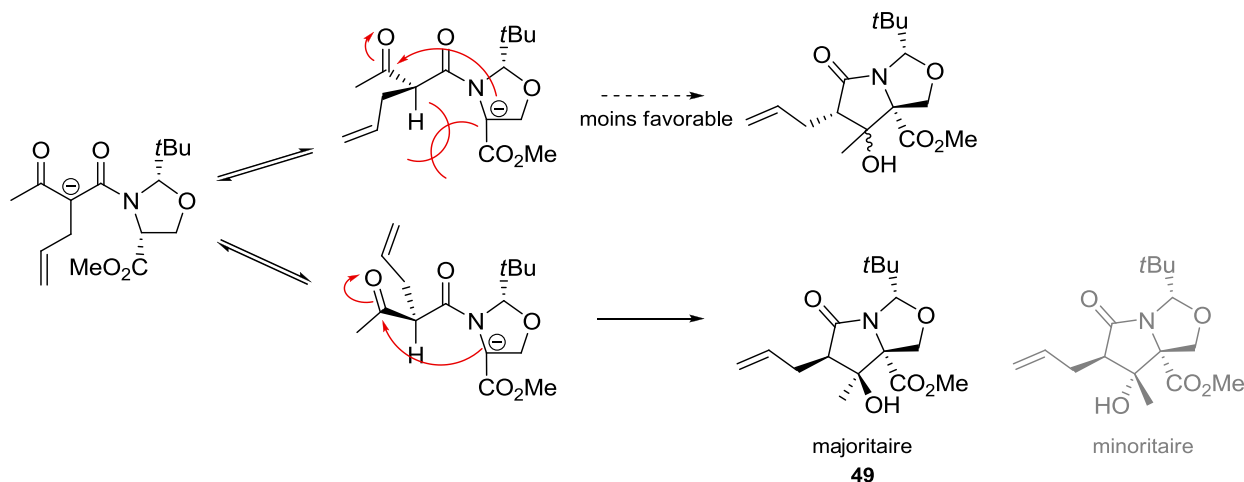


Schéma 11 Mécanisme de l'aldolisation intramoléculaire

La (-)-salinosporamide A a été synthétisée par l'équipe de Nereus Pharmaceuticals en 23 étapes avec un rendement global de 0.2 % à partir du pool chiral. Les points faibles de cette synthèse sont le faible rendement global ainsi que l'obtention du mauvais épimère en C5 par addition de l'allylborane. De plus, le précurseur chiral **48** nécessite déjà cinq étapes à partir du pool chiral. Un des avantages de cette synthèse est la possibilité de monter en échelle (~100 g) sur des étapes avancées.

Synthèse de Hatakeyama : réaction de Conia-ène

Dans la synthèse proposée par son groupe en 2008, Hatakeyama présente une nouvelle façon d'obtenir le γ -lactame hautement substitué : une réaction de Conia-ène.⁵⁷ Le substrat de la cyclisation ène est un amidomalonate substitué par un alcyne. La réaction, catalysée par l'indium(III), qui joue le rôle d'acide de Lewis, procède par une énolisation du carbonyle, suivie par une cyclisation en un mécanisme concerté produisant uniquement l'isomère *E* de l'exo-méthylène- γ -lactame **54** (Schéma 12).

⁵⁷ Takahashi, K.; Midori, M.; Kawano, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246.

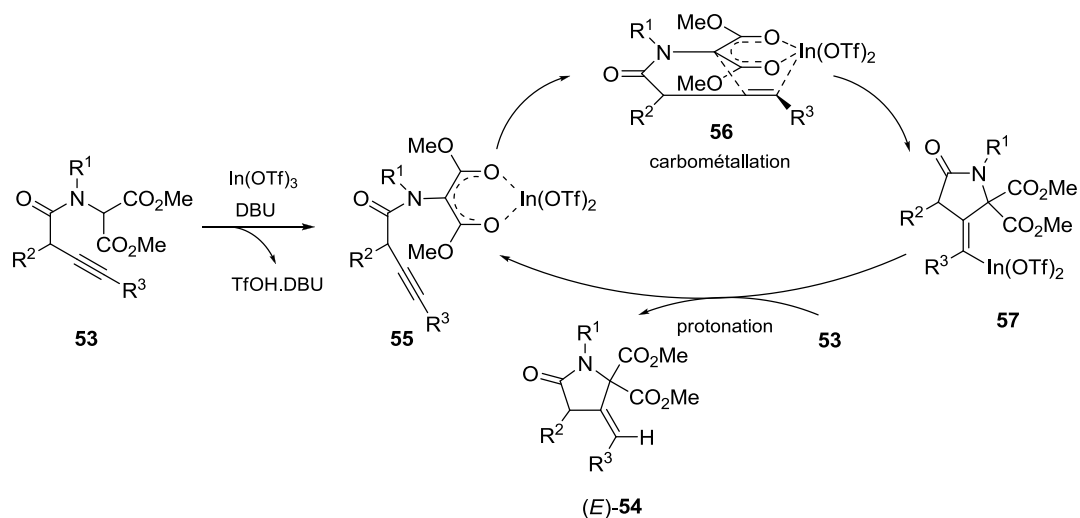


Schéma 12 Mécanisme de la cyclisation de Conia-ène catalysée à l'indium

Pour la synthèse vers la salinosporamide, l'alcool propargylique **58** est obtenu en sept étapes à partir du propane-1,3-diol (Schéma 13). Une nouvelle série de sept étapes permet d'obtenir le substrat **59** de la réaction de Conia-ène. Cet amidomalonate subit déjà un réarrangement partiel en γ -lactame **60** lors de la purification sur silice. Le mélange **59** / **60** est alors mis à réagir en présence d'indium pour conduire au γ -lactame **60** avec une conversion complète, et un excellent excès énantiomérique de 90 %. La silice doit donc catalyser la réaction de Conia-ène de façon similaire à l'indium. L'aldéhyde **61**, ensuite obtenu en deux étapes, est presque identique à l'intermédiaire **42** de Danishefsky (deux esters méthyliques contre un *tert*-butylique et un benzylique dans **42**). Par conséquent la suite de la synthèse, très similaire à celle de Danishefsky, n'est pas décrite en détail. Elle permet d'atteindre le produit naturel en 28 étapes au total avec un rendement global de 1.4 %.

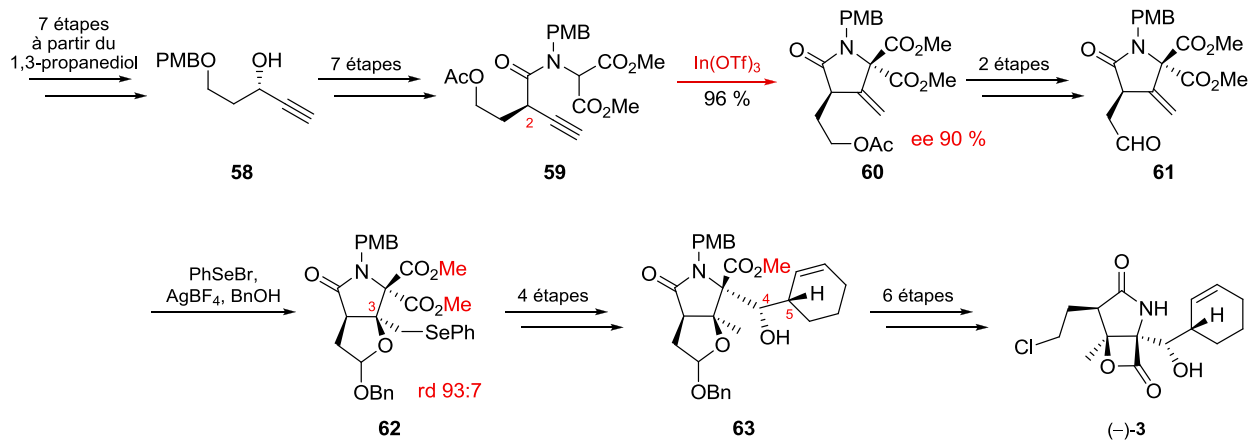


Schéma 13 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Hatakeyama *et al.*

Cette synthèse amène l'exploitation en synthèse d'une méthodologie connue : la réaction de Conia-ène. Le substrat de la réaction de type ène catalysée à l'indium est adapté dans le but de la synthèse, donnant ainsi accès à des pyrrolidinones (et autres cycles hétéroaromatiques) polysubstituées hautement fonctionnalisables. Cependant cette réaction n'a pas encore été développée en version asymétrique, et le substrat-type amidomalonate est difficile à obtenir de façon énantiopure comme en témoigne les 14 étapes pour atteindre **59** à partir du 1,2-propanediol.

Synthèse d'Omura : stratégie *inversée*

Le groupe d'Omura propose une synthèse totalement innovante et détachée des synthèses précédentes.⁵⁸ Il entame notamment la synthèse par la désymétrisation de **64** par une lipase. Puis l'installation diastéréosélective de ce qui sera par la suite le groupement cyclohexényle est réalisée très tôt dans la synthèse (**66** → **67**). Les deux centres chiraux désirés en C5 et C6 sont générés sélectivement de façon très élégante.

La désymétrisation du diol **64** par une lipase produit l'amine **65** avec un excès énantiomérique de 97 % (Schéma 14). Une réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et l'aldéhyde **66** en présence de LDA permet d'obtenir l'alcool benzylé **68** avec une excellente diastéréosélectivité du fait d'un intermédiaire à six chaînons où le groupe protecteur MEM chélate fortement le lithium (**67**). L'organozincique de Corey ou d'autres organométalliques ont tous conduit à de moins bonnes diastéréosélectivités. Par la suite, la transformation de la cyclohexanone **68** en cyclohexène **69** est malheureusement assez fastidieuse (11 étapes). Le γ -lactame et le centre stéréogène en C4 sont installés par une *N*-acylation suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire monotope donnant le γ -lactame **70** sous la forme d'un seul isomère. La chaîne manquante en C2 a alors été installée par une réaction de type Reformatsky au samarium. De nouveau il a fallu trois étapes pour éliminer l'hydroxyle formé, générant le centre C3 avec une sélectivité moyenne (**72**). La salinosporamide A est obtenu en neuf étapes supplémentaires, impliquant des séquences de protection/déprotection/oxydation, similaires à la méthode de Corey *et al.* pour les dernières étapes à partir du lactame **72**.

⁵⁸ Fukuda, T.; Sugiyama, K.; Arima, S.; Harigaya, Y.; Nagamitsu, T.; Omura, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4239-4242.

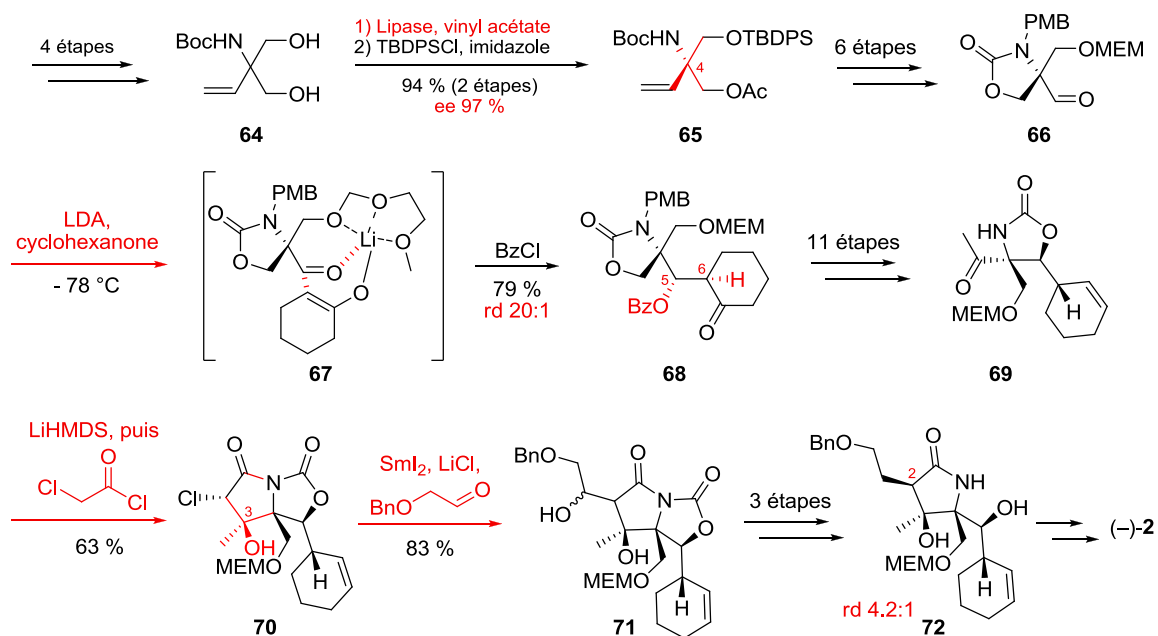


Schéma 14 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Omura *et al.*

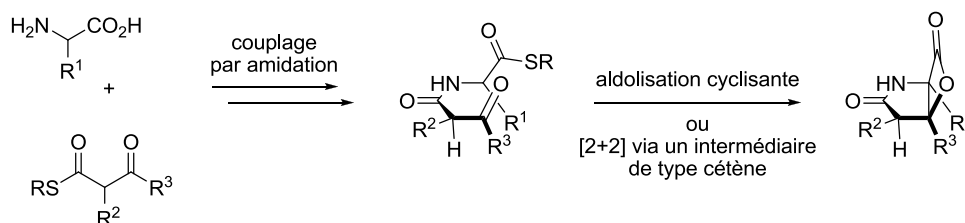
La synthèse est desservie par un grand nombre d'étapes et de nombreuses séquences de protection/déprotection successives, ce qui la rend longue et fastidieuse (38 étapes et 1.8 % de rendement global). Cependant Omura *et al.* ont proposé une stratégie radicalement différente des précédentes avec la construction du motif cyclohexène à un stade peu avancé de la synthèse, ce qui constitue la nouveauté majeure de l'approche développée ici.

Synthèse de Romo : biomimétisme

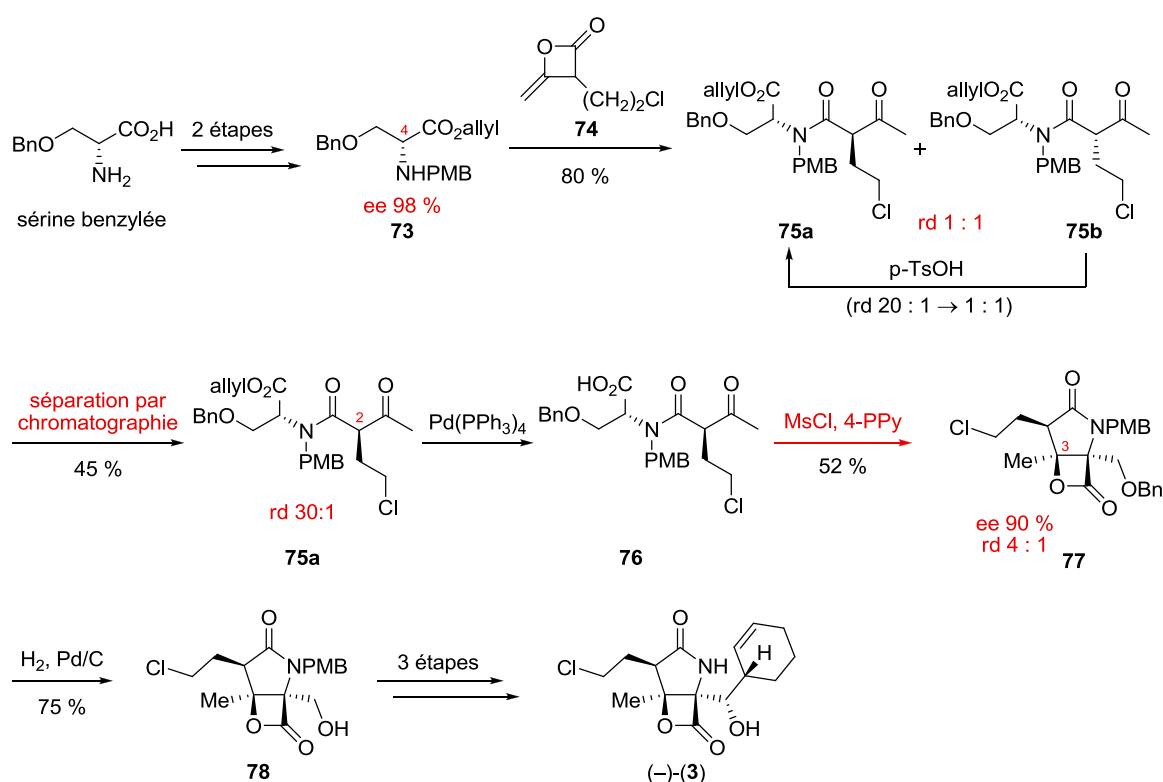
En 2010, l'équipe de Romo a publié une approche concise et énantiosélective de la (-)-salinosporamide A.⁵⁹ L'étape clé de cette synthèse particulièrement courte -neuf étapes- implique la bis-cyclisation d'un β -céto-amide tertiaire, précurseur linéaire énantiomériquement pur (obtenu par séparation par chromatographie d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères) avec une conservation de la pureté optique grâce à une contrainte allylique (1,3). Cette synthèse est bio-inspirée (Schéma 15).⁶⁰

⁵⁹ Nguyen, H.; Ma, G.; Romo, D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4803-4805.

⁶⁰ Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2143-2146.

Schéma 15 Origine biosynthétique possible du squelette γ -lactame- β -lactone

Le β -céto amide **75** est formé par acylation d'un dérivé de sérine avec un hétérodimère racémique de cétène **74** (Schéma 16). Un mélange 1:1 de diastéréoisomères est obtenu, et ils sont séparés par chromatographie.

Schéma 16 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Romo *et al.*

Après la déprotection de l'ester allylique **75a**, le cétoacide **76** est engagé dans l'étape de bicyclisation qui a été développée en 2007 par la même équipe.⁶⁰ Cette étape conduit majoritairement au bicyclic **77** voulu dans un rapport diastéréoisomérique de 4:1 et un rendement de 52 % (Schéma 17).

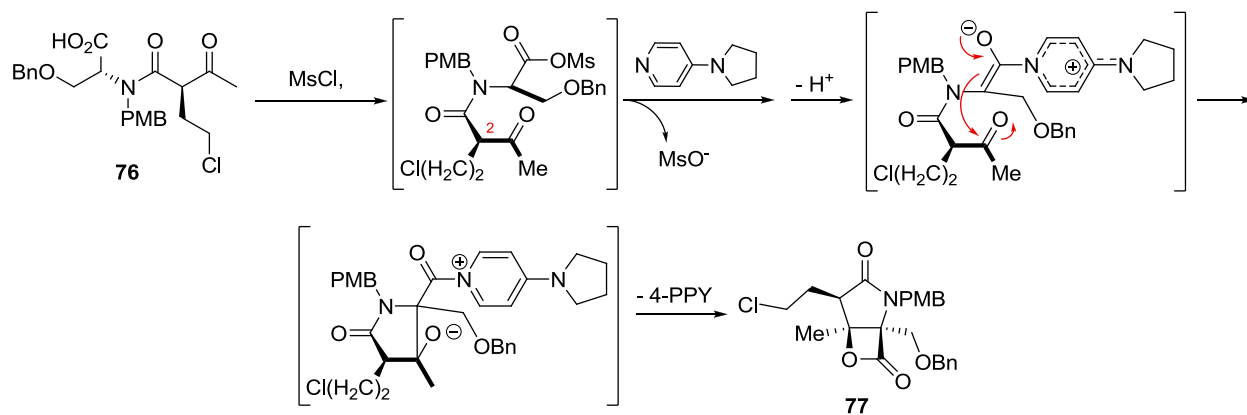


Schéma 17 Mécanisme proposé pour la cyclisation du β-cétoamide tertiaire

Malgré les conditions basiques de bis-cyclisation, la pureté diastéréoisomérique est excellente. D'une part le centre stéréogène en C2 est conservé car la vitesse d'épimérisation est lente comparée à celle de bis-cyclisation pour des raisons de contrainte allylique (1,3).⁶¹ En effet la présence de l'amide tertiaire diminue la probabilité d'épimérisation en C2 (Schéma 18). D'autre part le centre C2 ainsi maintenu dicte la stéréochimie de la cyclisation intramoléculaire.

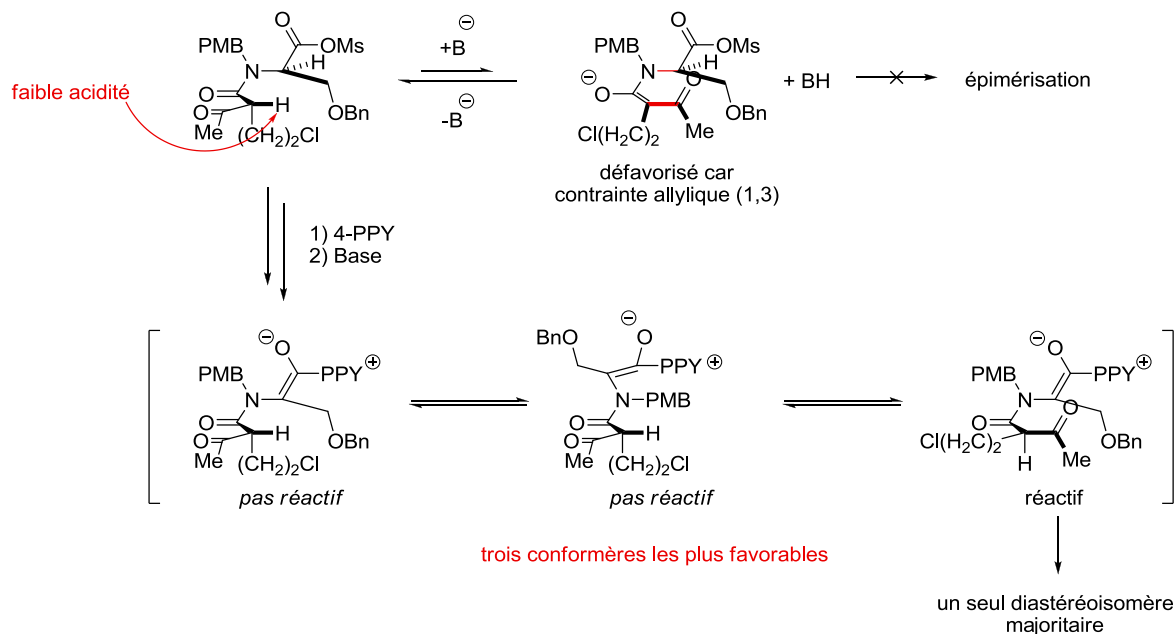


Schéma 18 Acidité et cyclisation contrôlées par la stabilité conformationnelle

⁶¹ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T.; Mandel, N.; Mandel G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154-1156.

Pour finir, le composé **77** subit une hydrogénolyse libérant l'alcool primaire en C4 (Schéma 16), avant d'être transformé en salinosporamide A selon des conditions classiques développées par Corey *et al.* (addition de l'organozincique de Corey avec un rapport diastéréoisomérique 2:1).

En seulement neuf étapes, avec une séquence qui peut être amenée à l'échelle du gramme, la synthèse de Romo *et al.* produit élégamment les deux cycles γ -lactame et β -lactone en une seule étape avec une bonne diastéréosélectivité. La complexité amenée en une seule étape est telle qu'elle excuse les rendements et les sélectivités qui ne sont pas très élevés sur l'étape clé.

Synthèse d'Iwabuchi : multiples aldolisations

La même année, le groupe d'Iwabuchi présente une stratégie qui utilise plusieurs réactions d'aldolisation et, de même que la synthèse d'Omura *et al.*,⁵⁸ s'appuie sur l'installation précoce du motif cyclohexényle.⁶²

Le produit d'aldolisation **80** est obtenu énantiomériquement pur à partir d'une réaction d'aldolisation, catalysée par la L-proline, entre l'aldéhyde de Garner **79**⁶³ et la cyclohexanone (Schéma 19).⁶⁴ La transformation de la cyclohexanone en cyclohexène procède par réduction au palladium de l'éther d'énol triflé. Le cyclohexène **81** est obtenu facilement en trois étapes alors que ce processus de réduction ne fonctionnait pas dans le cas du substrat, pourtant très similaire, d'Omura **68** (Schéma 14 p.46). L'oxazoline **82** est obtenue en six étapes après déprotection de l'acétonide et du groupement Boc puis oxydation sélective de l'alcool primaire en acide par le TEMPO. Même si très similaire à la stratégie du groupe d'Omura, on peut remarquer que dans cette synthèse, il manque un carbone quaternaire en C4 dans l'intermédiaire **82**. Celui-ci est installé de façon totalement diastéréosélective par acylation de l'énolate généré par l'action du LDA sur l'oxazoline **82**. Ensuite le centre tétrasubstitué C3 est laborieusement introduit à partir de la cétone **83** en sept étapes, dont des étapes de protection/déprotection et de réduction/oxydation. En effet, la réaction directe de la cétone **83** avec l'énolate de la γ -butyrolactone conduit exclusivement à la dégradation du produit attendu par rétroaldolisation.

⁶² Iwabuchi, Y.; Sato, Y.; Fukuda, H.; Tomizawa, M.; Masaki, T.; Shibuya, M.; Kanoh, N. *Heterocycles* **2010**, *81*, 2239-2246.

⁶³ (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858. (b) Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641-2659.

⁶⁴ Kumar, I.; Rode, C. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1975-1980.

Finale­ment la réaction de type Reformatsky (procède sans aucune sélectivité produisant un mélange équimolaire de diastéréoisomères en C2 de l'alcool **84**. Par chance l'isomérisation en C2 du mélange en présence de DBU conduit unique­ment au diastéréoisomère désiré. Le γ -lactame **85** a ensuite été formé par réduction de l'oxazoline **84** et transamidation de la lactone par l'amine formée. Le groupe *p*-chlorobenzylidène est ensuite clivé en milieu acide. Le diol **87** est obtenu par un jeu de protection/déprotection. Lors de l'oxydation de l'alcool primaire dans des conditions utilisant le radical nitroxy­le AZADO,⁶⁵ le produit de lactonisation **88** a été formé. Pour finir la salinosporamide A est atteinte après déprotection des groupements silylés et traitement du diol obtenu par la dichlorotriphénylphosphine.

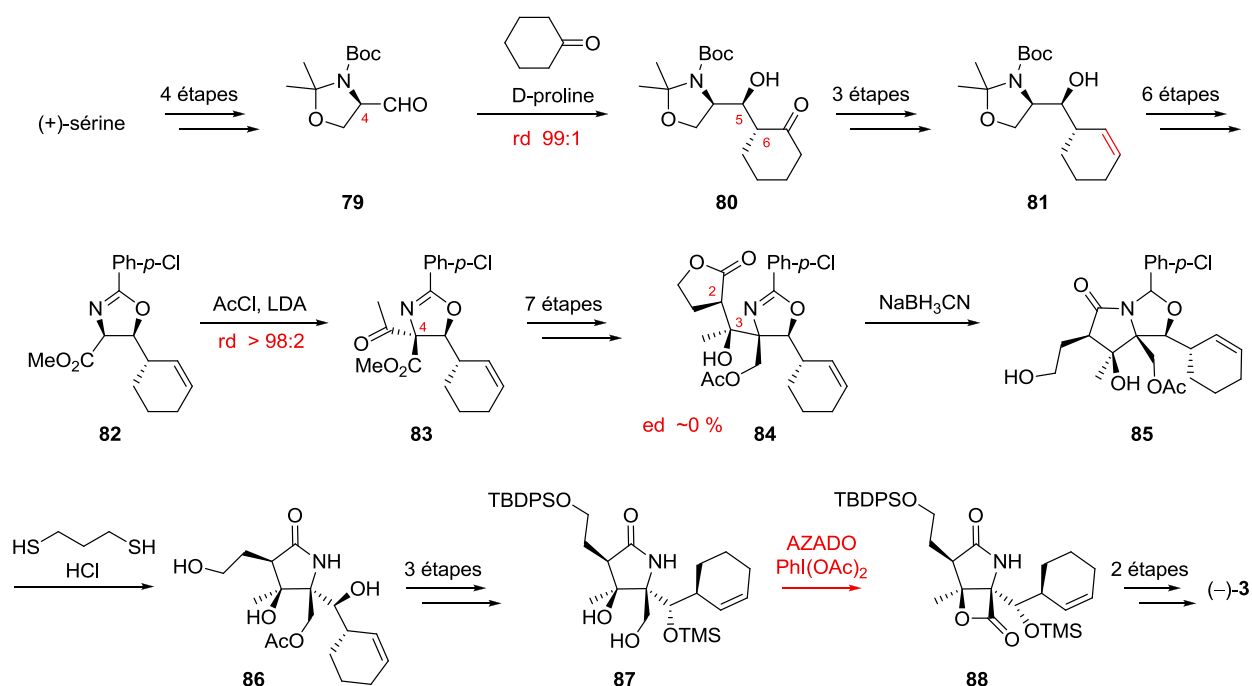


Schéma 19 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Iwabuchi *et al.*

Avec 30 étapes et un rendement global de 1.5 %, Iwabuchi *et al.* ont réalisé une synthèse ‘classique’ de la salinosporamide A. Leur stratégie est très proche de celle du groupe d’Omura publiée deux ans auparavant. Elle comporte des étapes clés d’aldolisation dont la réaction de Reformatsky, qui n’est malheureusement pas sélective. Il est important de noter la réaction inédite de β -lactonisation oxydante en une étape catalysée par le radical nitroxy­le AZADO. Pour la première fois, le motif β -lactone est obtenu en une étape au lieu de trois.

⁶⁵ Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412-8413.

Synthèse de Chida : dérivée de sucre

Chida *et al.* présentent une synthèse avec une nouvelle façon d'introduire le squelette γ -lactame : via le réarrangement d'un pyranose en γ -lactame catalysé par un acide de Lewis.⁶⁶

Dans cette synthèse, l'information chirale provient du sucre de départ : le D-arabinose **89**. De façon un peu laborieuse, les centres C2-C3 sont introduits par des réactions de protection/oxydation/addition (Schéma 20). Ensuite le trichloroacétimide **92** conduit à l'amide **93**, par réarrangement d'Overman, avec un bon rendement et une diastéréosélectivité moyenne. Après avoir établi la triade C2-C3-C4, l'étape clé suivante consiste en un réarrangement du squelette arabinose (**95** \rightarrow **96**) en présence d'acide de Lewis ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) puis d'une oxydation donnant le γ -lactame **97**. Les chaînes latérales en C4 sont oxydées en quatre étapes. Le produit naturel peut alors être obtenu en quatre étapes supplémentaires en utilisant l'approche élaborée par Corey *et al.*. On peut noter que dans le cas de l'amide *N*-Cbz **98**, l'addition de l'organozincique procède avec une diastéréosélectivité totale; ce qui est une première parmi toutes les synthèses décrites.

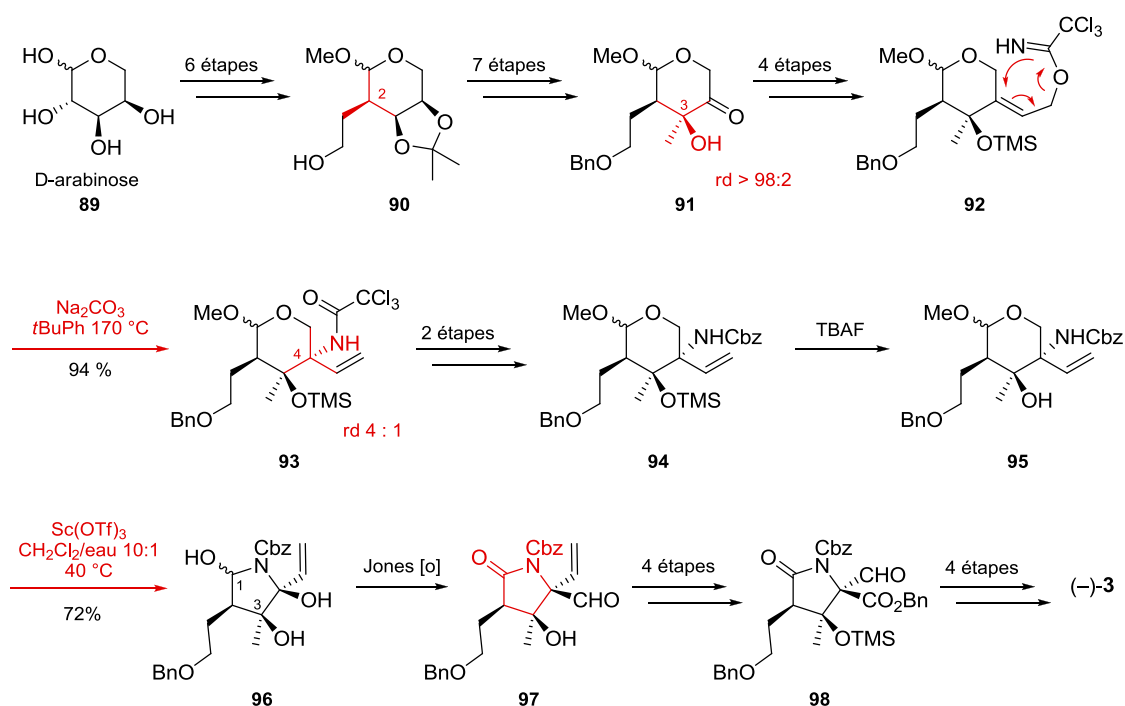


Schéma 20 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Chida *et al.*

⁶⁶ Kaiya, Y.; Hasegawa, J.; Momose, T.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 209-219.

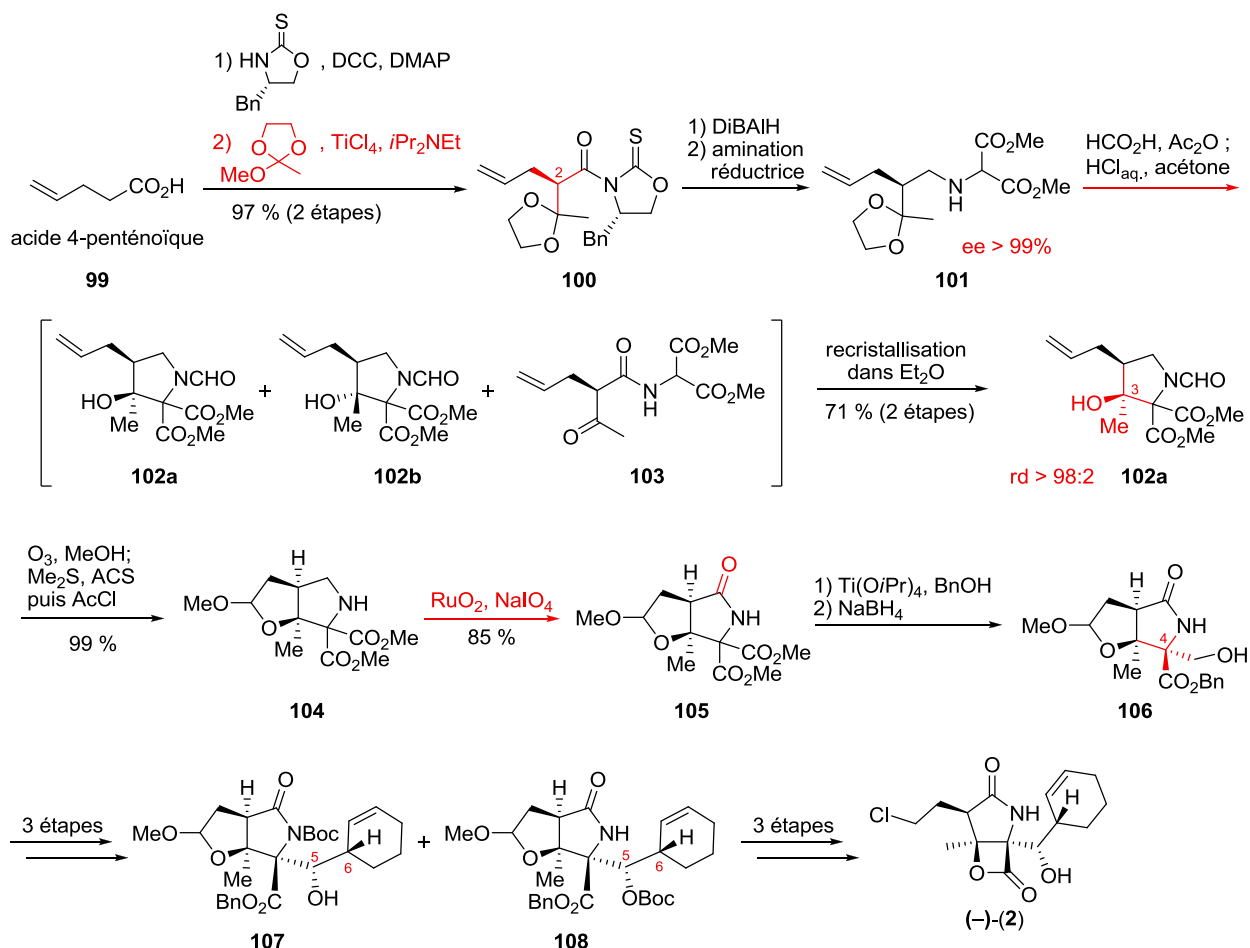
La synthèse proposée par Chida *et al.* comporte un grand nombre d'étapes, cependant l'installation du squelette de la salinosporamide est réalisée de façon originale et sélective, ce qui apporte de nouveaux outils en vue de synthèse de produits naturels au squelette similaire.

Synthèse de Fukuyama : récente et efficace

Publiée au tout début de ces travaux de thèse par Fukuyama *et al.*, la dernière synthèse totale reportée à ce jour a été réalisée de façon extrêmement efficace.⁶⁷ Avec seulement quatorze étapes (à partir de l'acide 4-penténoïque), le produit naturel est obtenu par deux réactions clés : une alkylation asymétrique et une cyclisation d'un aminomalonate pour former une pyrrolidine (futur γ -lactame) et générer les deux centres stéréogènes C2 et C3.

L'acide penténoïque commercial est condensé avec un auxiliaire chiral de type oxazolidinethione avant d'être alkylé de façon diastéréosélective avec un orthoester pour donner le composé **100** (Schéma 21). Après coupure réductrice de la copule chirale, l'aminomalonate **101** est formylé puis la déprotection de la cétone conduit spontanément à un mélange des produits cycliques **102a** et **102b** et du produit acyclique **103**. La recristallisation du mélange permet d'obtenir le produit énantio- et diastéréopur voulu **102a**. Ensuite, l'ozonolyse de **102a** permet la formation de l'acétal **104**, similaire aux synthèses de Danishefsky, Nereus Pharmaceuticals et Hatakeyama. L'oxydation de la pyrrolidine en γ -lactame **105** nécessite la déprotection préalable de l'azote en présence de chlorure d'acétyle. La différenciation des deux esters se fait sur les esters benzylés, par une réduction sélective de l'ester sur la face la moins encombrée du bicycle conduisant à l'alcool primaire **106**. Le cyclohexényle est introduit avec le chlorure de cyclohexénylzinc sur le lactame *N*-Boc, et est accompagné de la transposition du Boc sur l'hydroxyle formé (**107** et **108**). L'importance de la substitution de l'azote du lactame est de nouveau mise en évidence (cf. synthèse de Chida) : la diastéréosélectivité de l'addition du zincique est totale, tandis que dans le cas du lactame non protégé le rapport diastéréoisomérique est seulement de 4:3. La salinosporamide A est ensuite atteinte en trois étapes supplémentaires.

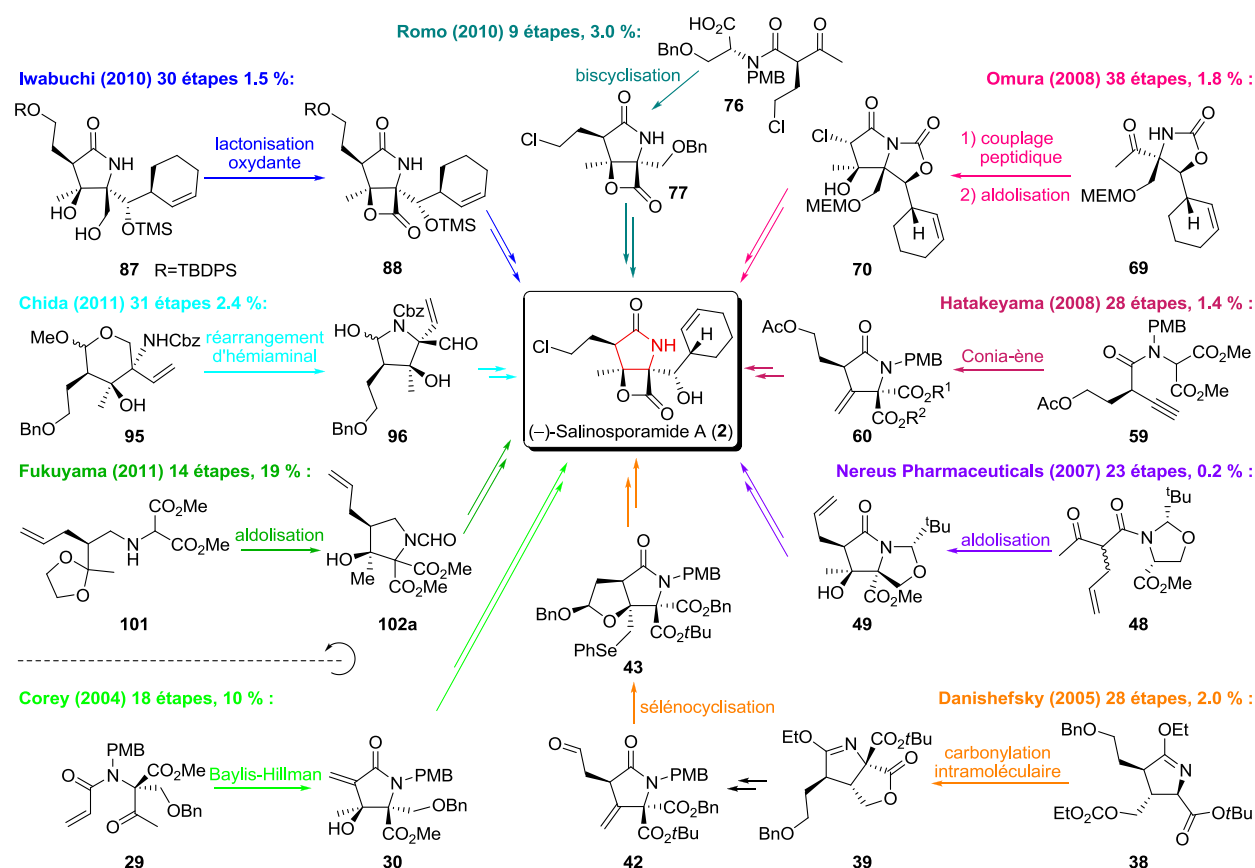
⁶⁷ Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028-3031.

Schéma 21 Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par Fukuyama *et al.*

Cette synthèse de 14 étapes pour un rendement global de 19 % est, à ce jour, la synthèse totale décrite la plus efficace. De plus, la salinosporamide A a été synthétisée à l'échelle du gramme afin de montrer la robustesse de la voie de synthèse développée.

Résumé des synthèses existantes

Comme nous venons de le voir à travers la description des synthèses totales existantes, la création du squelette γ -lactame, la construction stéréosélective des trois centres stéréogènes contigus (C2, C3 et C4), ainsi que l'installation du cyclohexène (centres C5 et C6) sont des étapes cruciales dans le design d'une stratégie de synthèse efficace vers la (-)-salinosporamide A. Nous n'avons abordé ici ni les synthèses formelles,⁶⁸ ni les synthèses racémiques.⁶⁹



Groupe (année)	Nbr d'étapes	Rdt ⁷⁰	Étapes clés
Corey (2004)	18	9.8 %	- aldolisation intramoléculaire de type Baylis-Hillman - installation sélective du cyclohexényle par un organozincique
Danishefsky (2005)	33	0.9 %	- carbonylation intramoléculaire - rétro-lactonisation sélective par un sélénate
Nereus Pharm. (2007)	23	0.2 %	- aldolisation intramoléculaire générant 3 centres stéréogènes - installation diastéréosélective du cyclohexényle avec un allylborane
Hatakeyama (2008)	28	1.4 %	- réaction de Conia-ène catalysée par In(OTf) ₃
Omura (2008)	38	1.8 %	- installation précoce du cyclohexényle de façon diastéréosélective
Romo (2010)	9	3.0 %	- bis-cyclisation d'une β -cétamine tertiaire diastéréosélective
Iwabuchi (2010)	30	1.5 %	- installation précoce du cyclohexényle - β -lactonisation oxydante en une étape
Chida (2011)	31	2.4 %	- réarrangement d'Overman introduisant le C4 tétrasubstitué - réarrangement d'un pyranose catalysée par un acide de Lewis
Fukuyama (2011)	14	19 %	- cyclisation d'un aminomalonate pour former une pyrrolidine et générer C2 et C3

Tableau 3 Résumé de la formation du squelette γ -lactame de la (-)-salinosporamide selon les différentes voies de synthèse

Jusqu'ici neuf synthèses totales énantiosélectives ont été décrites. Ces synthèses varient par l'originalité de la stratégie, le nombre d'étapes et leur rendement global. Les étapes clés de ces synthèses résident dans la formation du γ -lactame par aldolisation intramoléculaire la plupart du temps, et l'installation des centres stéréogènes au fur et à mesure de la synthèse.

II. Les objectifs de nos travaux

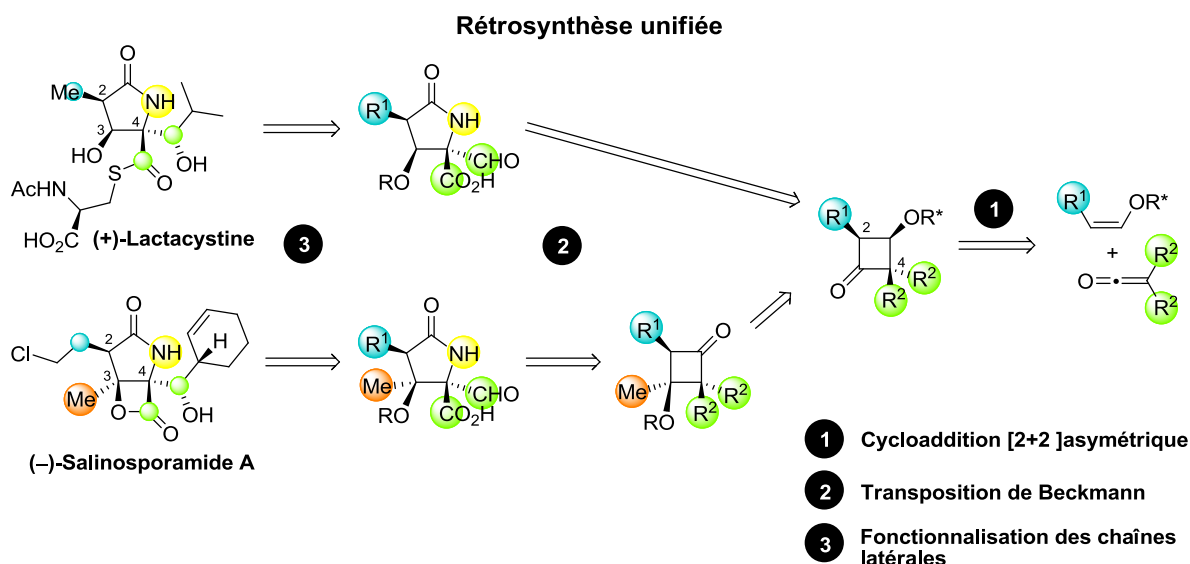
Malgré leur petite taille, les cibles visées par ce travail, la lactacystine et la salinosporamide A, représentent un véritable défi synthétique. Elles comportent en effet quatre ou cinq centres stéréogènes contigus et un squelette bicyclique β -lactone- γ -lactame complexe. Le grand nombre d'étapes ainsi que les faibles rendements globaux des synthèses de la salinosporamide A publiées à ce jour illustrent bien cette complexité.⁷⁰ De plus, les synthèses décrites sont souvent substrat-spécifiques et ne permettent pas toujours l'obtention d'analogues. Nous souhaitons explorer une stratégie de synthèse innovante, qui se distingue de l'ensemble des synthèses décrites dans la littérature en impliquant une expansion de cycle de type Beckmann sur une cyclobutanone chirale. La plupart des centres chiraux seront installés en une unique étape de cycloaddition [2+2] et la variation de substitution des réactifs de départ devrait permettre la synthèse d'analogues dans le but de tester leurs activités biologiques. Dans l'idéal : *une unique synthèse originale et efficace pour de multiples composés avec un nombre d'étapes limité...*

Pour ce faire, nous avons envisagé dans ce travail de thèse une approche unifiée vers la synthèse énantiosélective de la lactacystine et de la salinosporamide A. Celle-ci permettrait d'obtenir les deux composés naturels avec des étapes clés similaires, tout en étant assez flexible afin de pouvoir l'appliquer à la synthèse d'analogues.

⁶⁸ (a) Caubert, V.; Mass, J.; Retailleau, P.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 381. (b) Margalef, I. V.; Rupnicki, L.; Lam, H.W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7896. (c) Struble, J. R.; Bode, J. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4957. (d) Momose, T.; Kaiya, Y.; Hasegawa, J.-I.; Sato, T.; Chida, N. *Synthesis* **2009**, 2983-2991. (e) Mosey, R. A.; Tepe, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 295. (f) Ling, T.; Potts, B. C.; Macherla, V. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3882-3885. (g) Logan, A. W. J.; Sprague, S. J.; Foster, R. W.; Marx, L. B.; Garzya, V.; Hallside, M. S.; Thompson, A. L.; Burton, J. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4078-4081.

⁶⁹ Mulholland, N. P.; Pattenden, G.; Walters, I. A. S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2845-2846.

⁷⁰ Le nombre d'étapes et les rendements sont calculés à partir du synthon naturel ou commercial le plus simple.



Cette rétrosynthèse unifiée repose sur trois étapes essentielles. La première étape consiste en une cycloaddition [2+2] asymétrique (**étape 1**) entre un éther d'énol chiral et un cétène. Les centres stéréogènes C2, C3 et C4 étant installés en une étape sur la cyclobutanone, le nombre d'étapes envisagées est limité. Les cyclobutanones chirales ainsi obtenues ouvrent un accès inédit et rapide à la famille des salinosporamides *via* une expansion de cycle de type Beckmann (**étape 2**). Pour finir, les chaînes latérales R² (vertes) doivent être fonctionnalisables et différenciables (**étape 3**), afin d'obtenir les chaînes oxydées présentes dans les produits naturels de type acide ou aldéhyde. La préparation d'analogues est possible du fait de la variété de substitution que l'on peut introduire en R¹, R² et C3.

La première étape de cycloaddition [2+2] de cétènes est connue pour être régio- chimio- et stéréo-sélective. La théorie sous-jacente à la 'multi'-sélectivité de la cycloaddition [2+2] thermique des cétènes a été développée dans les années 1990, cependant sans jamais aborder le sujet de la différence de réactivité des oléfines *Z/E*. Dans le **Chapitre I**, cette différence de réactivité a été appliquée en synthèse et ce phénomène a ensuite été rationalisé par des calculs théoriques DFT.

La construction asymétrique des motifs cyclobutaniques poly-fonctionnalisés via la réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol chiral et des cétènes variés est abordée dans le **Chapitre II**. Le motif cyclobutanique constitue un intermédiaire clé dans notre synthèse unifiée. Nous avons mis à profit l'expertise du laboratoire, sur la méthodologie de cycloaddition [2+2] thermique développée et appliquée depuis nombreuses années à la préparation de

cyclobutanes fonctionnalisés. Ces cyclobutanes ont souvent été utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse de produits naturels (Schéma 22).⁷¹ Cependant, dans notre cas, la limitation structurale imposée par le dichlorocétène devait être dépassée afin d'obtenir des cyclobutanones plus variées. L'utilisation de cétones différents du dichlorocétène s'est alors imposée avec les modifications nécessaires à développer.

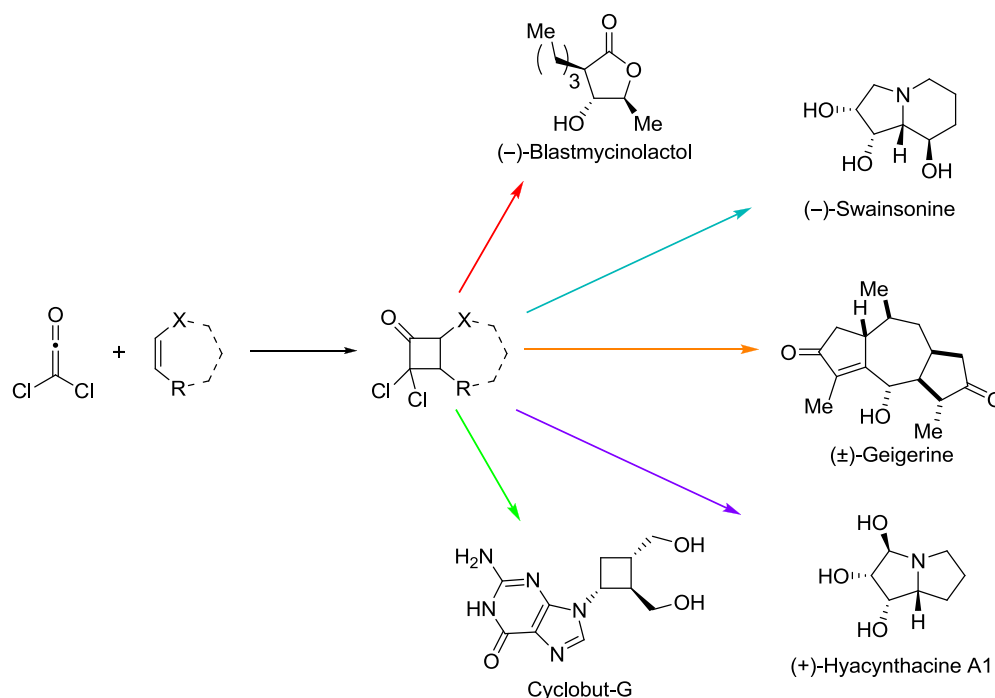


Schéma 22 Exemples de molécules naturelles synthétisées au laboratoire via une cycloaddition [2+2]

L'obtention de cyclobutanones poly-fonctionnalisées variées nous a permis d'envisager la synthèse de la (+)-lactacystine et de la (-)-salinosporamide (**Chapitre III**). Les cyclobutanones obtenues sont des molécules très réactives et sont utilisées en tant qu'intermédiaires de synthèse (cf. Schéma 22). Du fait de leur tension de cycle, approximativement identique à celle des cyclopropanes, les cyclobutanes sont souvent engagés dans des réactions d'expansion de cycle. La transposition de Beckmann a été étudiée et appliquée à ces nouveaux substrats. La synthèse formelle de la lactacystine ainsi que nos efforts vers la synthèse totale de la salinosporamide A seront présentés.

⁷¹ (a) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Cecon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742. (c) Cecon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031. (d) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873. (e) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172. (f) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824. (g) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710-1721.

Chapitre I

Etude théorique de la réactivité *Z/E* des alcènes en cycloaddition [2+2] avec des cétènes

I. HISTOIRE AUTOUR DES CÉTÈNES	61
Les cétènes... une espèce très électrophile.	61
Ce qu'en disent Woodward et Hoffmann...	66
II. CYCLOADDITION ET DIFFÉRENCE DE RÉACTIVITÉ <i>Z/E</i>	69
III. APPLICATION DE LA DIFFÉRENCE DE RÉACTIVITÉ <i>Z/E</i> EN SYNTHÈSE	70
III.1. DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DE MÉLANGES <i>Z/E</i> D'OLÉFINES	71
III.2. OBTENTION DE <i>CIS</i> -CYCLOBUTANONES À PARTIR DE MÉLANGES <i>Z/E</i>	73
IV. RÉSULTATS DES CALCULS ET INTERPRÉTATION	75
IV.1. ÉTAT DE L'ART THÉORIQUE DE LA SÉLECTIVITÉ <i>Z/E</i>	75
IV.2. CAS D'UNE OLÉFINE SIMPLE : <i>Z/E</i> BUT-2-ÈNE	78
IV.3. CAS D'UN ÉTHER D'ÉNOL : <i>Z/E</i> <i>TERT</i> -BUTYL PROPÉNYL ÉTHER	81
a) Conformation <i>s-cis/s-trans</i> des éthers d'énol	81
b) Calculs des états de transition avec l'isopropyl propényl éther	83
CONCLUSION	85

La cycloaddition [2+2] thermique entre un cétène et un éther d'énol a été considérablement développée ces dernières années au sein du laboratoire afin d'accéder à des cyclobutanones fonctionnalisées variées, qui se sont avérées être d'excellentes molécules de départ pour des synthèses énantiosélectives de produits naturels.^{71b-g,72} Cette réaction de cycloaddition [2+2] met en jeu un cétène,⁷³ et un alcène. Connue pour être stéréospécifique en raison de son mécanisme concerté, la cycloaddition [2+2] procède de façon chimiosélective et régiosélective dans le cas d'oléfines dissymétriques.⁷⁴ Une autre particularité de cette réaction est la différence de réactivité des oléfines *Z* ou *E* face à un cétène, observée expérimentalement dès les années 1970. Cependant cette différence de réactivité n'a jamais été utilisée en synthèse, ni justifiée de façon théorique depuis lors. Ce manque de rationalisation, alors que cette méthodologie est d'importance dans nos synthèses, nous a conduits à réaliser l'étude théorique de la réactivité exacerbée des oléfines *Z* comparées aux oléfines *E*.

I. Histoire autour des cétènes

Les cétènes...une nouvelle espèce réactive.

L'isolement au début du XX^e siècle des radicaux,⁷⁵ suivi de près par la mise en évidence d'intermédiaires cationiques,⁷⁶ puis la découverte des carbènes, illustrent l'apparition de ce qu'on appelle les 'intermédiaires réactifs', qui jouent un rôle central dans la chimie d'aujourd'hui de par leur grande réactivité, tout en étant isolables pour certains.⁷⁷ Au cœur de cette dynamique se trouve la synthèse des premiers cétènes entre 1901 et 1907. En observant l'apparition de sels de tripropylammonium lors de la réaction de la tripropylamine sur du chlorure de diphenylacétyle en 1901, Wedekind venait de réaliser la première préparation du

⁷² (a) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4763-4764. (b) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931-932. (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Serra, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957-3962. (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972. (e) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443. (f) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455. (g) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741-1744. (h) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (i) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.

⁷³ Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287-7342.

⁷⁴ Tidwell, T. T. *Ketenes*, Vol. 2, WILEY-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 449-464.

⁷⁵ Gomberg, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150-3163.

⁷⁶ Kehrmann, F.; Wentzel, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3815-3819.

⁷⁷ Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778-5785.

diphénylcétène.⁷⁸ Il n'a cependant pas isolé, ni décrit correctement ce nouvel 'intermédiaire réactif'. Un an plus tard, Wolff manipulait lui-aussi des cétènes, dans une réaction connue depuis sous le nom de *réarrangement de Wolff*.⁷⁹ Cependant le cétène intermédiaire de Wolff n'a été décrit et reconnu comme tel qu'en 1909.⁸⁰ Ce sont les travaux de Staudinger en 1905, à l'Université de Strasbourg, qui sont considérés aujourd'hui comme la véritable découverte des cétènes (Schéma 23). S'inspirant des travaux de Gomberg sur le radical triphénylméthyle,⁷⁵ Staudinger étudiait alors les espèces radicalaires. Par action du zinc sur le chlorure de chlorodiphénylacétyle, il a eu la surprise, non pas d'obtenir une espèce radicalaire, mais le diphénylcétène, qu'il a alors identifié comme tel. Ce fut la première description et caractérisation de cétène.⁸¹ Pendant ce temps, Wilsmore mettait au point la synthèse du cétène $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ à Londres par pyrolyse d'anhydride acétique en présence de platine (Schéma 23).⁸²

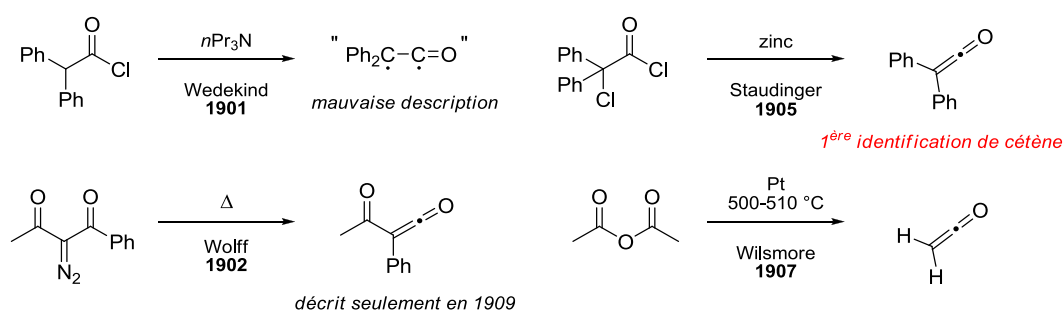


Schéma 23 Découverte et premiers isollements de cétènes

Avec la découverte des cétènes, les chimistes venaient de mettre à jour une nouvelle espèce réactive et d'ouvrir un nouvel espace de réactions à étudier. Un des pendants de la grande réactivité des cétènes est leur forte propension à dimériser (Schéma 24). Le cétène nu **109** ou les cétènes monosubstitués ont tendance à former à la fois le dimère cyclobutanedione de type **110** et la β -lactone **111**,⁸³ tandis que les cétènes disubstitués forment majoritairement le dimère de type cyclobutanedione **114**.⁸⁴ Le dimère **112**, résultant de la cycloaddition entre les deux $\text{C}=\text{O}$ des cétènes, n'a quant à lui, jamais été observé expérimentalement.

⁷⁸ Wedekind, E. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2070-2077.

⁷⁹ Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 129-195.

⁸⁰ Schröter, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 2336-2349.

⁸¹ Caractérisation par analyse élémentaire : Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1735-1739.

⁸² Wilsmore, N. T. M. *J. Chem. Soc., Trans.* **1907**, 91, 1938-1941.

⁸³ Tenud, L.; Weilmann, M.; Dallwigk, E. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 975-977.

⁸⁴ Staudinger, H.; Klever, H. W. *Chem. Ber.* **1906**, 39, 968-971.

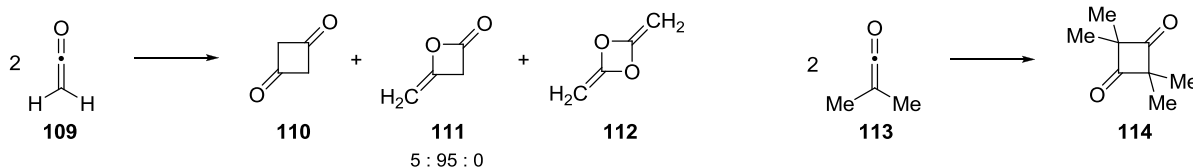


Schéma 24 Dimérisation de cétones

En général, pour éviter la dimérisation, le cétène est généré *in situ* au cours de la réaction, afin de garder sa concentration très faible. Si un cétène est stabilisé, il aura moins tendance à dimériser, et restera disponible pour réagir avec un composé extérieur. La substitution des cétènes joue un rôle majeur dans leur stabilité. Ainsi de façon un peu inattendue, certains cétènes peuvent être isolés, distillés puis conservés pendant plusieurs semaines : on peut citer notamment le diphenylcétène, le triméthylsilylcétène et le di-*tert*-butylcétène. Les cétènes sont en effet stabilisés par des substituants σ -donneurs (cas du triméthylsilylcétène) ou π -accepteurs, mais aussi par des substituants encombrants qui rendent l'accès au site réactif très difficile (exemple du di-*tert*-butylcétène). A l'opposé, des substituants électroattracteurs ou π -donneurs déstabilisent les cétènes.⁸⁵ Ainsi jusque dans les années 1960, les cétènes halogénés étaient inconnus. Brady a alors été un pionnier dans le développement de la chimie des cétènes halogénés.^{86,87} Pas isolables, mais générés et piégés directement dans le milieu réactionnel, les cétènes halogénés (fluoro-, chloro- et bromo-cétènes) sont connus^{87,88} et le dichlorocétène est aujourd'hui couramment utilisé en synthèse.

Au vu de l'importance de la substitution des cétènes quant à leur réactivité et leur stabilité, de nombreuses méthodes de préparation ont été développées. On peut citer cinq grandes méthodes de génération de cétènes. La pyrolyse de dimères est une façon simple, dans des conditions drastiques cependant, de générer des cétènes (Schéma 25).⁸⁹ On trouve aussi des exemples de photolyse de dimères, mais les rendements sont plus faibles.⁹⁰

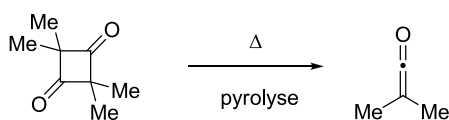


Schéma 25 Préparation du diméthylcétène par pyrolyse de dimère

⁸⁵ McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4506-4515.

⁸⁶ Gong, L.; McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6021-6028.

⁸⁷ (a) Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626-628. (b) Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2676-2678.

⁸⁸ Dawson, D. F.; Holmes, J. L. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5217-5220.

⁸⁹ Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241-318.

⁹⁰ Haller, I.; Srinivasan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1144-1145.

La pyrolyse d'anhydride permet par une même méthode de générer des cétènes diversement substitués : les anhydrides étant facilement accessibles à partir des acides maloniques correspondants (Schéma 26).^{91,92}

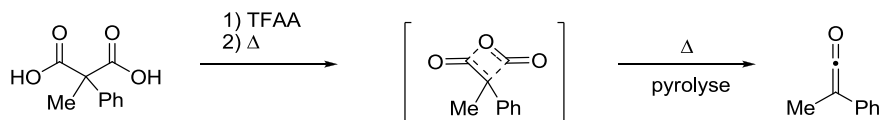


Schéma 26 Préparation du méthylphénylcétène par pyrolyse d'anhydride

A la fois dans des conditions de pyrolyse ou de photolyse, le réarrangement de diazo cétones conduit à des cétènes diversement substitués, comme dans le cas du phénylcétène (Schéma 27). Un des avantages du réarrangement de Wolff est que l'on peut maîtriser la génération du cétène par photolyse *in situ*, diminuant ainsi les réactions secondaires de dimérisation du cétène.⁷⁷

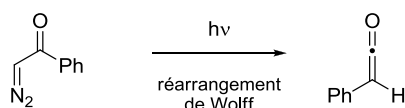


Schéma 27 Préparation du phénylcétène par réarrangement de Wolff du diazoacétate correspondant

Ces méthodes de pyrolyse et de photolyse restent des réactions dans des conditions dures, ou nécessitant des équipements spéciaux, ce qui restreint notamment l'utilisation de groupements thermosensibles. Elles sont utilisées de façon limitée en laboratoire et plus souvent dans l'industrie.⁹³

La méthode initialement utilisée par Staudinger,⁸¹ est la déchloration par le zinc de chlorures d'acyle α -chlorés. Elle est encore utilisée aujourd'hui pour former le dichlorocétène, entre autres, à partir du chlorure de trichloroacétyle (Schéma 28).

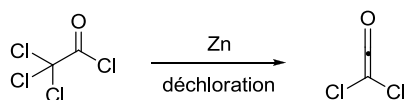


Schéma 28 Préparation du dichlorocétène par déchloration au Zinc

Enfin, la dernière méthode de génération de cétènes, par déshydrohalogénéation (Schéma 29), est sans aucun doute la plus couramment utilisée aujourd'hui en laboratoire pour des raisons

⁹¹ Duckworth, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3146-3148.

⁹² Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 756, 112-127.

⁹³ Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6771-6803.

pratiques car elle s'applique à une grande variété de cétènes. Un des inconvénients de cette méthode est la génération de sels d'ammonium qu'il faudra filtrer dans certains cas pour s'affranchir des sels dans les réactions suivantes.⁹³

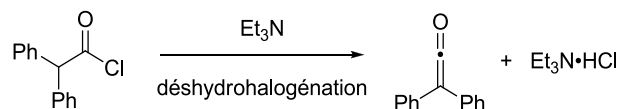


Schéma 29 Préparation du diphénylcétène par déshydrohalogénéation du chlorure d'acide

L'utilité des cétènes a été très vite reconnue et ces nouveaux 'composés' ont été considérablement utilisés aussi bien dans l'industrie que dans les laboratoires académiques. Dans l'industrie, les cétènes servent aujourd'hui particulièrement dans la chimie des polymères. Les cétènes sont générés *in situ*, principalement à partir de dérivés de l'acide de Meldrum, avec comme seuls sous-produits du CO₂ et de l'acétone (Schéma 30). Ensuite la réaction de dimérisation des cétènes est extrêmement rapide, produisant ainsi, sans sous-produit, le produit de polymérisation désiré.⁹⁴

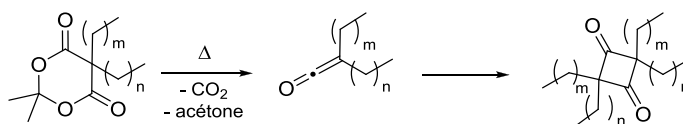


Schéma 30 Réaction générale de polymérisation croisée par dimérisation de cétènes

Les cétènes sont utilisés en synthèse dans deux grandes classes de réactions : les réactions d'addition et les réactions de cycloaddition. Les réactions d'addition incluent des réactions d'alcoolyse, d'aminolyse et d'halogénéation. Ces dernières années les versions asymétriques de ces réactions ont été largement développées (Schéma 31).^{93,95}

⁹⁴ Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081-1096.

⁹⁵ Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134-137.

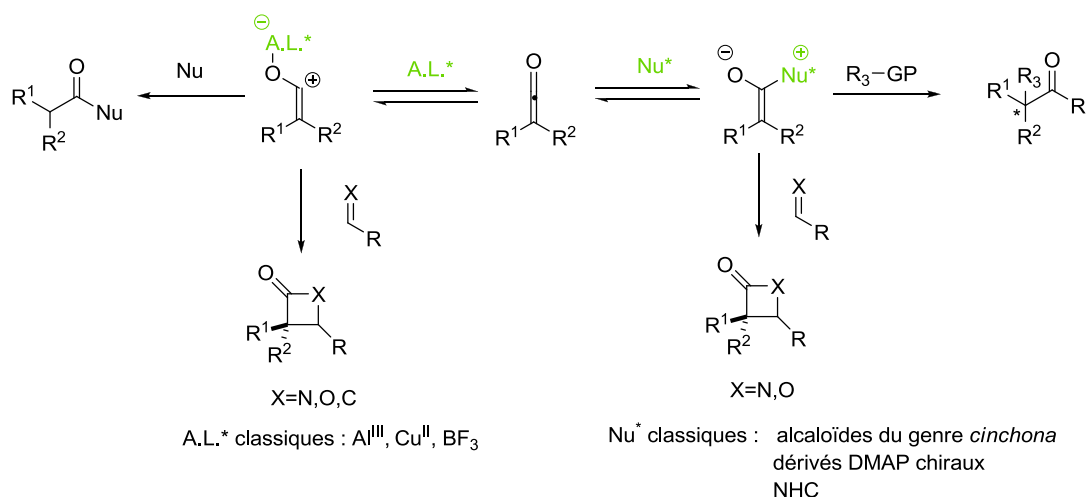


Schéma 31 Réactions asymétriques d'additions et de cycloadditions des cétènes par catalyse électrophile et nucléophile

La réaction de cycloaddition [2+2] des cétènes a été découverte en 1907, peu de temps après la découverte des cétènes eux-mêmes.⁹⁶ Les cycloadditions [2+2] avec des cétènes peuvent être réalisées avec des carbonyles, des alcènes et des alcynes, des imines, des éthers d'énol, des énamines.⁷⁴ La cycloaddition avec des imines, conduisant à des β-lactames (*cycloaddition de Staudinger*), a peut-être été l'une des réactions impliquant les cétènes la plus utilisée jusqu'ici (Schéma 31). Les cétènes rentrent aussi en jeu dans quelques réactions de cycloaddition [4+2] ou [3+2] que l'on n'abordera pas dans ce travail.

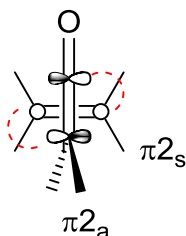
La cycloaddition [2+2] thermique entre un cétène et une oléfine reste aujourd'hui un des aspects les plus distinctifs, utiles et attrayants de la chimie des cétènes. On s'intéressera aussi dans ce travail principalement à cette dernière classe de réactions.

Ce qu'en disent Woodward et Hoffmann...

D'après les règles de Woodward-Hoffmann, la cycloaddition [2π+2π] thermique est permise par symétrie uniquement dans le cas où un des réactifs réagit de façon antarafaciale (4n électrons). Un tel processus [2π_s+2π_a] peut alors se faire uniquement si les deux systèmes π s'approchent de façon perpendiculaire (Figure 13).⁹⁷

⁹⁶ Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 1145-1148.

⁹⁷ (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4389-4390. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781-853.

Figure 13 Géométrie permettant une cycloaddition $[2\pi+2\pi]$ thermique

Ainsi les cycloadditions thermiques entre deux alcènes sont généralement défavorisées pour des raisons géométrique et stérique. Avec l'exception des réactions de cycloaddition mettant en jeu des cétones, les réactions de cycloaddition $[2\pi+2\pi]$ sont donc très rares.^{98,99} C'est la présence de deux systèmes π orthogonaux dans le cas des cétones, qui permet les cycloadditions $[2+2]$ (Figure 14).¹⁰⁰ L'interaction la plus importante, entre la BV du cétène localisée majoritairement sur la C=O du cétène -que l'on ne retrouve pas dans le cas d'oléfines simples- et la HO de l'oléfine, est donc le moteur de la cycloaddition $[2+2]$ entre cétones et alcènes. On parle d'un processus concerté asynchrone puisque la liaison C₁-C₄ est formée dans un premier temps, immédiatement suivie par la formation de la liaison C₂-C₃.¹⁰¹

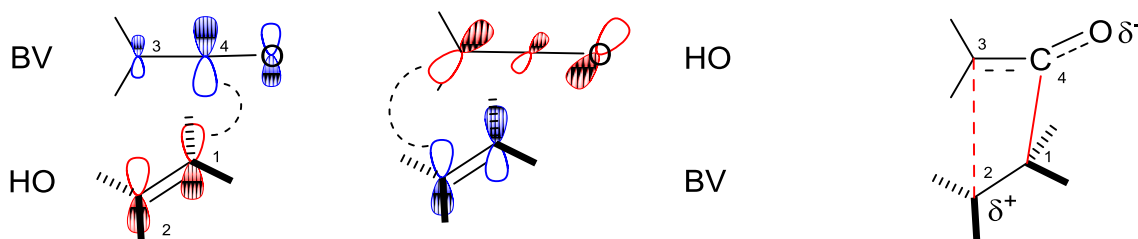


Figure 14 Interactions orbitales lors de la cycloaddition d'un cétène avec une oléfine

Une description alternative à la $[2\pi_s+2\pi_a]$ de Woodward et Hoffmann a été proposée par Baldwin et Kapecky, puis par Zimmerman, en 1970.^{102,103} Puisque le cétène participe avec deux orbitales p, la cycloaddition peut être vue comme un processus $[2\pi_s+(2\pi_s+2\pi_s)]$. Il y a une première interaction *supra-supra* entre l'orbitale p de l'oléfine et la $\pi_{C=O}$ du cétène, suivie d'une interaction elle-aussi *supra-supra* entre la p résultante de l'oléfine et la $\pi_{C=C}$ du cétène.

⁹⁸ Sankararaman, S. *Pericyclic Reactions - A textbook* WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 98-106.

⁹⁹ Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, **2004**, p. 211.

¹⁰⁰ Fleming, I. *Pericyclic Reactions* Oxford University Press, **2002**, pp. 45-48.

¹⁰¹ Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.

¹⁰² Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874-4879.

¹⁰³ Zimmerman, H. E. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 272-280.

Les régio-, chimio- et stéréo-sélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2] ont été abondamment illustrées dans la littérature.⁹⁸ Des groupes électroattracteurs sur le cétène (abaissant la BV) et électrodonneurs sur l'oléfine (augmentant l'énergie de la HO) favorisent la réaction de cycloaddition entre les deux partenaires, offrant une excellente chimiosélectivité en faveur des oléfines riches en électrons. Dans le cas d'oléfines dissymétriques, le carbone de l'oléfine ayant un coefficient orbitalaire plus important développera une interaction avec l'orbitale principale de la BV du cétène en C₄ (Figure 14). Cette interaction dicte la régiosélectivité de la cycloaddition avec un cétène. D'autre part les cétènes dissymétriques conduisent majoritairement à la formation de *cis*-cyclobutanone, qui a tous ses substituants encombrants sur la même face. Ceci est dû à l'approche orthogonale des deux réactifs qui, minimisant la gêne stérique entre les substituants encombrants, conduit à la cyclobutanone la plus encombrée (Schéma 32).

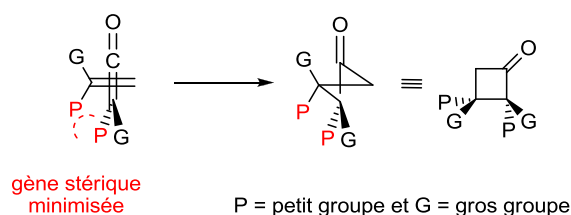


Schéma 32 Stéréochimie de la cycloaddition [2+2]

Pour finir, la cycloaddition [2+2] procédant par un mécanisme concerté, la cycloaddition est totalement stéréospécifique, conservant ainsi la stéréochimie de l'oléfine de départ (Schéma 33).¹⁰⁴

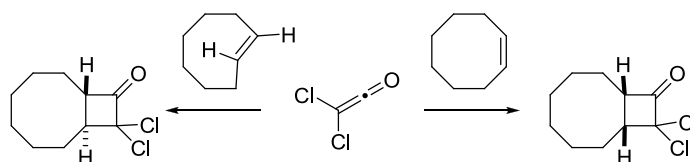


Schéma 33 Stéréospécificité de la cycloaddition [2+2]

La stéréochimie de l'oléfine de départ a d'autre part son importance quant à la réactivité de l'oléfine vis-à-vis du cétène. Souvent mis en avant dans la littérature, les oléfines *Z* sont beaucoup plus réactives que les oléfines *E* dans les réactions de cycloaddition avec des cétènes. Cependant aucune rationalisation théorique de cette différence de réactivité n'avait été réalisée jusqu'ici.

¹⁰⁴ Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 221.

II. Cycloaddition et différence de réactivité Z/E

Les régio-, chimio- et stéréo- sélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2] ont été largement illustrées dans la littérature (cf. ci-dessus) puis justifiées par la théorie, notamment en validant la théorie avancée par Woodward et Hoffmann d'un mécanisme concerté asynchrone (Figure 14). Les premiers calculs, afin de déterminer l'état de transition (TS) de la cycloaddition entre l'éthylène et le cétène, ont été réalisés par Burke en 1985,¹⁰¹ puis par Bernardi de 1988 à 1990.^{105,106} Les méthodes de calculs de l'époque ont limité la détermination de l'existence ou non d'un point selle avec une seule fréquence imaginaire négative, preuve de l'existence d'un TS. Les travaux considérés aujourd'hui comme la base de la mécanistique des cycloadditions [2+2] des cétènes ont été publiés par Houk et Moyano en 1990.^{107,108} Par des méthodes de calcul *ab initio* et semi-empirique respectivement, Houk et Moyano ont montré l'importance de l'approche quasi-perpendiculaire du cétène et de l'oléfine (Figure 15). De plus, en déterminant un TS dans la réaction entre l'éthylène et le cétène, ils ont confirmé un mécanisme concerté asynchrone de type $[2\pi_s+(2\pi_s+2\pi_s)]$ corroborant ainsi les résultats expérimentaux publiés auparavant. Ils observent effectivement une réaction asynchrone : avec un état de transition où la liaison entre C2 et C4 est quasiment formée (1.776 Å) tandis que la seconde liaison C1-C5 ne l'est pas encore (2.433 Å) comme prédit par les interactions orbitales (Figure 15).

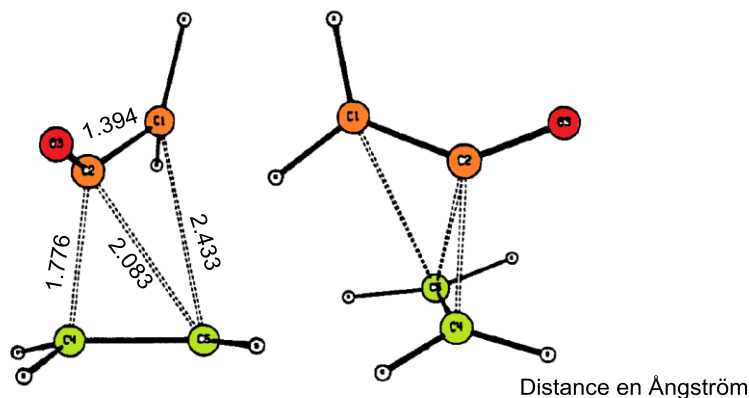


Figure 15 Etat de transition de la cycloaddition entre le cétène nu et l'éthylène (travaux de Houk)¹⁰⁷

Houk et Moyano ont aussi étudié le cas de la réaction entre un cétène et le propène (Figure 16).

¹⁰⁵ Bernardi, F.; Bottoni, A.; Olivucci, M.; Robb, M. A.; Schlegel, H. B.; Tonachini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5993-5995.

¹⁰⁶ Bernardi, F.; Bottoni, A.; Robb, M. A.; Venturini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2106-2114.

¹⁰⁷ Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756.

¹⁰⁸ Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

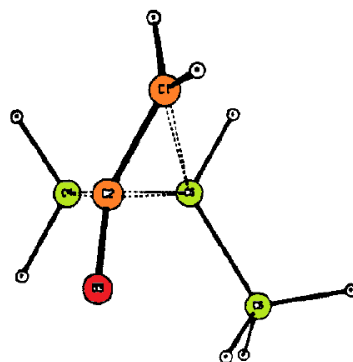


Figure 16 Etat de transition de la cycloaddition entre le cétène et le propène (travaux de Houk)¹⁰⁷

Ils n'ont cependant pas considéré d'oléfines plus complexes que le propène, ni abordé la question de la différence de réactivité *Z/E* des oléfines.¹⁰⁹ Celle-ci fait pourtant partie des caractéristiques de la cycloaddition intermoléculaire des cétènes illustrées expérimentalement dès la fin des années 1960.¹¹⁰ Les résultats expérimentaux ont montré cette différence de réactivité par : des déterminations de constante cinétiques ($k_E/k_Z \ll 1$),^{110d,i,k-m} des différences de rendement dans des conditions de réaction identiques (la réaction du diméthylcétène, dans le benzène à 105 °C pendant 8 h, avec le *Z*-butène produit la cyclobutanone *cis* avec un rendement de 94 %, tandis que le *E*-butène conduit à la cyclobutanone *trans* avec un rendement de seulement 10 %),^{110f} et des différences de conversion (réaction du diphenylcétène avec le *Z*-propyl propényl éther complète en 1 h et avec l'isomère *E* en 7 jours).^{110e} Afin d'étudier plus précisément cette différence de réactivité *Z/E*, nous avons réalisé une étude expérimentale.

III. Application de la différence de réactivité *Z/E* en synthèse

Malgré une différence de réactivité connue expérimentalement,¹¹⁰ cette particularité des oléfines en cycloaddition [2+2] avec des cétènes n'a jamais été exploitée en synthèse.¹¹¹ Si seule l'oléfine *Z* réagit en contrôlant les conditions de réaction, cela conduit à l'obtention, d'une part, de l'isomère *E* pur n'ayant pas réagi et, d'autre part, à une *cis*-cyclobutanone exclusive et ce, à partir d'un mélange initial d'isomères *Z/E*.

¹⁰⁹ A l'exception de Houk qui suppose additifs les effets énergétiques de chaque substituant de l'oléfine.

¹¹⁰ (a) Martin, J. C.; Goodlett, V. W.; Burpitt, R. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4309-4311. (b) Binsch, G.; Feiler, L. A.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4497-4501. (c) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3405-3427. (d) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3444-3459. (e) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Binsch, G. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3460-3474. (f) Frey, H. M.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Chem. B* **1970**, 830-832. (g) Isaacs, N. S.; Stanbury, P. *J. Phys. Chem. D* **1970**, 1061-1062. (h) Effenberger, F.; Prossel, G.; Fischer, P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2002-2012. (i) Weyler, W.; Byrd, L. R.; Caserio, M. C.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1027-1030. (j) Isaacs, N. S.; Stanbury, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 166-169. (k) Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2965-2968. (l) Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2969-2972.

¹¹¹ à l'exception de : C. Hippeli, N. Basso, F. Dammast, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1990**, 1990, 26-27.

III.1. Dédoubléement cinétique de mélanges Z/E d'oléfines

La formation d'oléfines à stéréochimie déterminée reste aujourd'hui fondamentale, et parfois compliquée, dans la synthèse de nombreux intermédiaires de synthèse.¹¹² Les méthodes de synthèse d'éthers d'énol à stéréochimie déterminée, par exemple, sont peu décrites : dans la majorité des cas, un mélange d'oléfines Z et E est obtenu.¹¹³ L'isomère E, notamment, n'est que très rarement obtenu comme unique isomère,¹¹⁴ tandis que l'isomère Z pur est plus facilement accessible par hydrogénation sélective d'une triple liaison,¹¹⁵ par isomérisation d'alcool allylique,^{116,117,118} ou encore par énylation directe d'aldéhyde par des bases aminées.¹¹⁹ Même des oléfines simples, tel que l'alcool crotylique commercial ou le 2-pentène, sont vendues sous forme de mélange d'isomères Z/E.¹²⁰ De plus, la séparation des deux isomères par des méthodes de chromatographie standard, mène, en général, seulement à l'enrichissement d'un des deux isomères.^{121,122} Considérant le potentiel de dédoublement cinétique des oléfines Z et E par réaction de cycloaddition [2+2] avec des cétones, nous avons décidé de tester l'efficacité et l'utilité synthétique de cette différence de réactivité, dans le but d'avoir accès à des oléfines E pures à partir de mélange d'isomères Z/E.

Nous avons décidé de réaliser ce dédoublement cinétique en utilisant trois cétones facilement accessibles. Le dichlorocétène est le seul cétène assez réactif pour réagir dans des conditions douces avec des oléfines simples. Il est obtenu *in situ* par déchloration du chlorure de trichloroacétyle au zinc et réagit à 40 °C avec des alcènes simples et à température ambiante avec des éthers d'énol.^{71f} Le diméthylcétène est obtenu *in situ* par déshydrohalogénéation du chlorure d'isobutyryle par la triéthylamine. Il réagit à 70 °C en tube scellé avec des éthers d'énol. Enfin le diphenylcétène, du fait de son encombrement stérique, peut être isolé et conservé à -30 °C pendant plusieurs semaines. Il est obtenu par déshydrohalogénéation du chlorure de diphenylacétyle par la triéthylamine, puis filtration des sels d'ammonium. Il réagit sans solvant à 0 °C avec des éthers d'énol. Les mélanges d'isomères d'éthers d'énol sont commerciaux ou ont

¹¹² Negishi, E.; Wang, G.; Rao, H.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151-3182.

¹¹³ Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, *1*, 1-28.

¹¹⁴ Park, H.; Kim, D.-H.; You, M.; Park, M.; Jew, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4579-4582.

¹¹⁵ Solá, L.; Castro, J.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2863-2866.

¹¹⁶ Price, C. C.; Snyder, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1773-1773.

¹¹⁷ Wille, A.; Tamm, S.; Frauenrath, H. *Synthesis* **1998**, *1998*, 305-308.

¹¹⁸ Su, C.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378-5381.

¹¹⁹ Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516-7519.

¹²⁰ source Sigma-Aldrich®.

¹²¹ Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759-4762.

¹²² Smith, V. G.; Menon, M. C. *Ann. NY Acad. Sci.* **1969**, *158*, 501-509.

été obtenus par énoisation d'aldéhydes commerciaux. Quant aux oléfines simples, il s'agit de produits commerciaux qui existent uniquement sous forme de mélange d'isomères *Z/E*.

Le triisopropylsilyl crotyl éther **115**, directement obtenu par protection de l'alcool crotylique commercial (vendu sous forme d'un mélange d'isomères *Z/E* = 5:95) a été le premier substrat choisi pour tester le dédoublement cinétique. Traité avec 0.15 équivalent de dichlorocétène généré *in situ*, l'isomère *E* pur du triisopropylsilyl crotyl éther **115** a pu être isolé avec un rendement de 90 % (Schéma 34). Il ne restait aucune trace de l'isomère *Z* dans le mélange brut de la réaction. Cette première expérience montre que la différence de cinétique *Z/E* est telle, que même une toute petite quantité d'oléfine *Z* en mélange avec l'isomère *E* réagit préférentiellement, si ce n'est exclusivement, avec le cétène. Une seconde expérience a été réalisée avec un mélange d'oléate de méthyle et d'élaidate de méthyle (**116**) 12:88 : après addition de 0.25 équivalent de dichlorocétène, il ne restait aucune trace d'oléfine *Z* (oléate de méthyle) dans le mélange brut réactionnel. L'élaidate de méthyle **116** a ainsi pu être isolé avec un excellent rendement de 98 % par rapport à la quantité attendue et aux 88 % présents dans le réactif de départ. Ainsi la réaction de cycloaddition représente une excellente méthode afin d'obtenir le *trans*-9-octaénoate de méthyle **116** pur, isomère dix fois plus cher que l'isomère *Z*.¹²³ Le cyclododécène **117** commercial est lui-aussi vendu sous forme d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 71:29). Habituellement la séparation des isomères est réalisée par de multiples recristallisations de leurs complexes d'argent.¹²² Mis en réaction avec le dichlorocétène, seul l'isomère *Z* réagit, permettant d'isoler l'isomère *E* minoritaire pur en une seule étape avec 78 % de rendement.

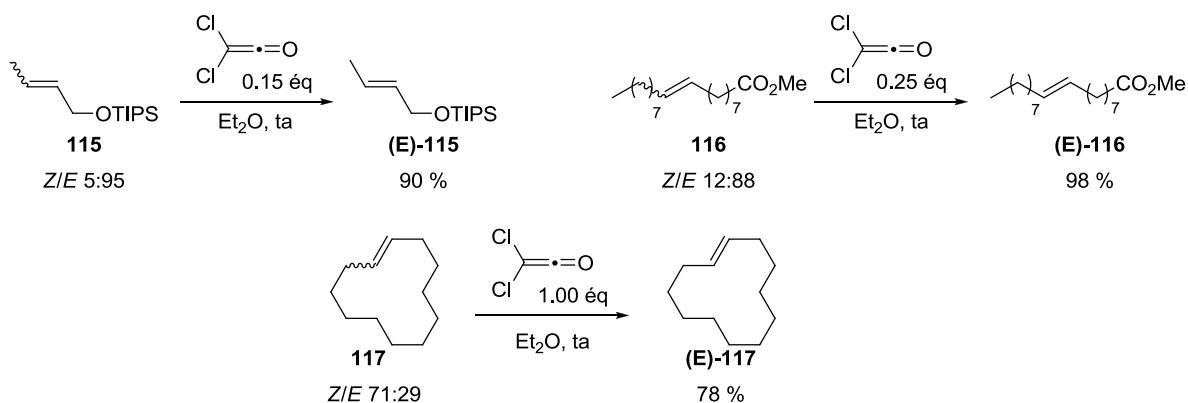


Schéma 34 Obtention d'oléfines *E* pures à partir de mélanges d'isomères *Z/E*

¹²³ source Sigma-Aldrich®.

De la même façon que pour les oléfines simples, nous avons appliqué cette méthode au dédoublement cinétique de mélanges Z/E d'éthers d'énol. Les éthers d'énol sont des oléfines beaucoup plus réactives en cycloaddition [2+2] avec des cétènes du fait de la double liaison C=C plus riche en électrons. Il a donc été décidé d'utiliser le diphenylcétène, moins réactif que le dichlorocétène, afin de tester le dédoublement cinétique sur un mélange Z/E d'éther d'énol. La réaction du diphenylcétène (1.2 équivalent par rapport à l'isomère Z) avec le propényl éthyl éther **118** (Z/E = 63:37) a conduit à l'obtention, par simple distillation du mélange réactionnel, de l'éther d'énol E pur avec un rendement de 50 % (Schéma 35). Des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres éthers d'énol silylés à la substitution variée **119-121**. Les rendements sont estimés par rapport à la quantité d'isomère E présent dans le réactif et les rendements entre parenthèses correspondent aux rendements déterminés par RMN ¹H.

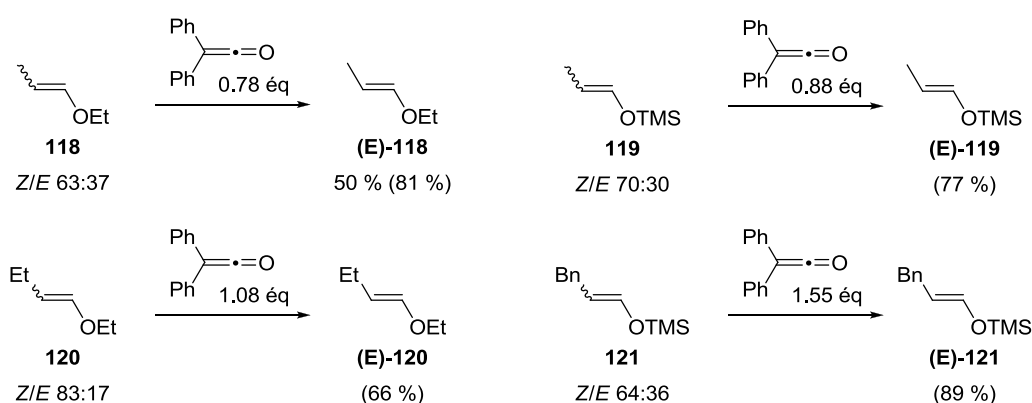


Schéma 35 Obtention d'éthers d'énol E purs à partir de mélanges d'isomères Z/E

Que l'isomère E soit en large excès ou au contraire minoritaire dans le mélange d'isomères traité par un cétène, la cycloaddition [2+2] permet dans tous les cas d'isoler l'alcène ou l'éther d'énol E pur avec de bons à d'excellents rendements. Dans tous les exemples présentés ci-dessus, il ne reste pas de trace de l'isomère Z dans le mélange brut réactionnel, et très peu d'isomère E a réagi. Ce qui nous conduit à la partie suivante.

III.2. Obtention de *cis*-cyclobutanones à partir de mélanges Z/E

Le pendant du dédoublement cinétique présentée ci-dessus est la formation d'une cyclobutanone résultant de la seule réaction de l'isomère Z. Or la réaction de cycloaddition [2+2] est connue pour être stéréosélective (voir I p.61) et transférer la stéréochimie de l'oléfine de

départ. Ainsi, en parallèle de l'isolement d'oléfines *E* pures, on peut espérer synthétiser sélectivement des *cis*-cyclobutanones à partir d'un mélange d'isomères *Z/E*.

Mis en réaction avec le nombre adéquat d'équivalents de diméthyl-, dichloro- ou diphenyl- cétène, seules les *cis*-cyclobutanones ont été obtenues avec une conversion complète de l'isomère *Z*, permettant ainsi d'obtenir les cycloadduits avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité. La réaction du dichlorocétène, après déchloration ou réduction, fournit les cyclobutanone **122** et cyclobutanol **123** avec un rendement modéré et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 36).

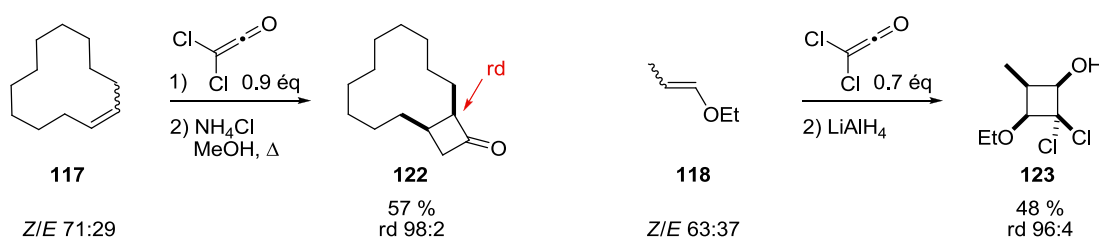


Schéma 36 Obtention de *cis*-cyclobutanones à partir de mélanges *Z/E* d'oléfines avec le dichlorocétène

La cycloaddition d'éthers d'énol avec le diméthyl- ou le diphenyl- cétène fournit aussi de bons résultats. Les *cis*-cyclobutanones **124-129** sont obtenues avec de bons à d'excellents rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 37).

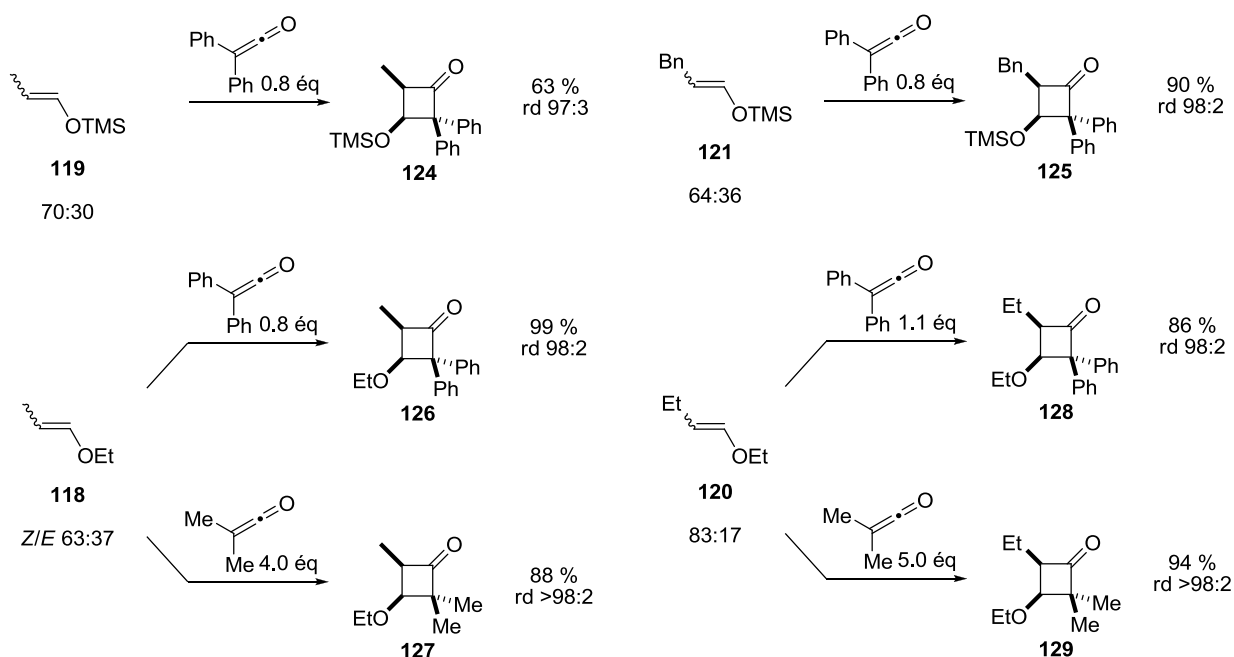


Schéma 37 Obtention de *cis*-cyclobutanones à partir de mélanges *Z/E* d'éthers d'énol

Ces expériences montrent que dans les réactions de cycloaddition [2+2] impliquant les cétènes, les cyclobutanones *cis* peuvent être obtenues diastéréosélectivement sans considération de pureté stéréochimique de l'oléfine de départ.

En chimie, l'expérience révèle des réactivités ou des sélectivités particulières, les outils de calculs théoriques, de plus en plus performants, nous permettent par la suite d'expliquer ces phénomènes. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de rationaliser la différence de réactivité des oléfines Z/E en cycloaddition [2+2] avec des cétènes à travers des calculs DFT des états de transitions entre oléfines disubstituées et cétènes variés.

IV. Résultats des calculs et interprétation

Les méthodes de chimie quantique peuvent essentiellement être divisées en deux catégories : semi-empirique et *ab initio*. Les méthodes semi-empiriques utilisent des paramètres pour le calcul d'intégrales intervenant dans le dédoublement de l'équation de Schrödinger et négligent certaines de ces intégrales. Ces méthodes rendent les calculs plus rapides. La catégorie *ab initio* fait référence aux méthodes où les intégrales sont évaluées au cours du calcul. Dans cette catégorie, différentes méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger sont utilisées, celles basées sur la fonction d'onde (Hartree-Fock par exemple) et celles basées sur la densité électronique (théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)).

La DFT consiste à formuler l'énergie exacte de l'état fondamental avec une fonctionnelle de la densité électronique. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn montrent qu'il existe une et une seule fonctionnelle de la densité électronique donnant l'énergie de l'état fondamental d'un système. La fonctionnelle utilisée dans cette thèse est la fonctionnelle hybride B3LYP.

IV.1. Etat de l'art théorique de la sélectivité Z/E

Les justifications de cette différence de réactivité, trouvées dans la littérature, sont généralement des facteurs stériques.¹²⁴ Si l'on considère la cycloaddition entre un cétène et une oléfine Z ou E, il y a quatre modes d'attaques possibles (Schéma 38). L'obtention exclusive de la *cis*-cyclobutanone -produit thermodynamique- lors de l'utilisation d'oléfines Z mène à affirmer

¹²⁴ Snider, B. B.; Allentoff, A. J.; Walner, M. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8031-8042.

que le mode d'attaque **A** est favorable comparé à **B**. Quant à déterminer lequel des modes **C** ou **D** est favorable, et si ce dernier est évidemment défavorisé comparé à **A**, il ne semble pas facile de conclure.

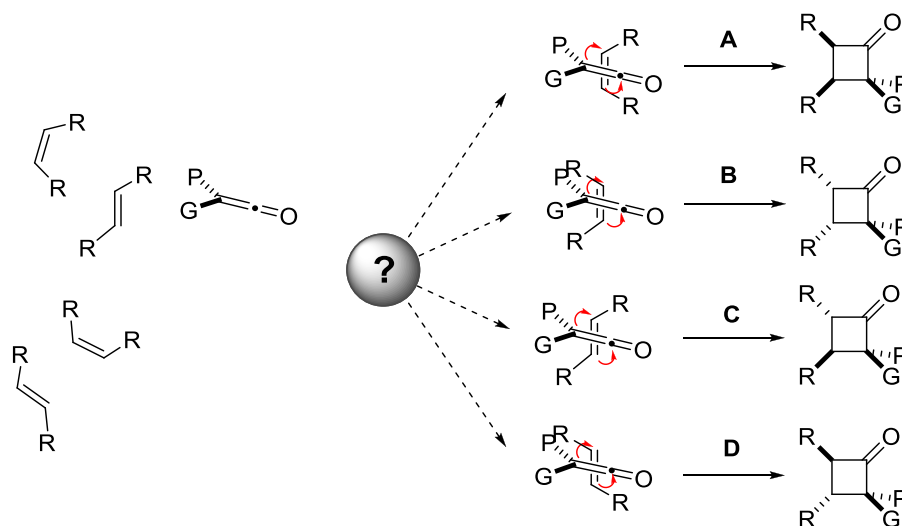


Schéma 38 Modes d'attaques possibles avec une oléfine *Z/E*

Nous avons commencé par reprendre les calculs les plus simples : cas de cycloaddition du propène avec le cétène, afin de les comparer avec les résultats originaux de Houk (méthode *ab initio* au niveau MP2)¹⁰⁷ et Moyano (méthode semi-empirique au niveau AM1).¹⁰⁸ Pour notre part, les calculs ont pu être réalisés au niveau DFT (Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP et une base double- ζ polarisée (B3LYP/6-31+G(d,p)).¹²⁵ Pour évaluer l'énergie totale d'un système à une géométrie donnée, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permet un bon compromis entre précision et temps de calculs pour les systèmes jusqu'à quelques centaines d'atomes. B3LYP est actuellement l'une des fonctionnelles les plus adaptées pour étudier la réactivité en chimie organique. La fonction d'onde est décrite sur une base de Gaussiennes améliorée, de qualité double- ζ avec l'ajout de fonctions de polarisation et de fonctions diffuses.

Nous retrouvons les mêmes tendances énergétiques entre les quatre états de transition possibles de la cycloaddition entre le propène et le cétène nu. Ces calculs confirment l'importance de la stabilisation de la charge partielle positive par le substituant méthyle dirigeant la régiosélectivité : **TS1-2** \ll **TS3-4**, et l'importance d'une interaction stérique particulièrement

¹²⁵ Les calculs ont été réalisés avec Gaussian 09 : Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A. et al. Gaussian 09, revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2010.

défavorable entre le substituant de l'oléfine et le substituant du cétène **TS1**<**TS2** et **TS3**<**TS4** (Tableau 4).

	ΔG^\ddagger relatif (kcal.mol ⁻¹)			
R = H	0	2.7	5.3	6.0
Houk ¹⁰⁷	0	4.9	4.5	6.9
Moyano ¹⁰⁸	0	1.2	6.8	6.0
R = Me	0	4.3	4.8	8.6
R = Cl	0	3.5	5.5	9.1
R = Ph	0	4.3	5.7	10.7

Tableau 4 Etats de transition et énergie d'activation du propène avec différents cétènes

Ces résultats confirment aussi que **TS3** est plus bas en énergie que **TS4**, ce qui corrobore les résultats de Houk (en bleu) et non ceux de Moyano (en vert). Les calculs ont ensuite été étendus aux cétènes symétriques variés, représentatifs de la réactivité des cétènes : le diméthylcétène, le diphenylcétène et le dichlorocétène. Les mêmes tendances qu'avec le cétène nu ont été calculées : **TS1**<**TS2**<**TS3**<**TS4** (Tableau 4).¹²⁶

L'inversion entre TS3 et TS4 pour Moyano et Houk donnent des résultats opposés et ne permettent pas de conclure sur la meilleure réactivité des oléfines Z (Figure 17). En outre, dans le cas d'oléfines disubstituées, les effets de répulsion stérique et de stabilisation de la charge partielle positive ne vont pas forcément dans le même sens, ce qui empêche de conclure. Il n'est donc pas possible de supposer les effets énergétiques des substituants additifs.¹⁰⁹

¹²⁶ Méthodes de calculs utilisées par Houk *et al.*: RHF/3-31G; par Moyano *et al.*: AM1; par nos soins: B3LYP/6-31+G(d,p).

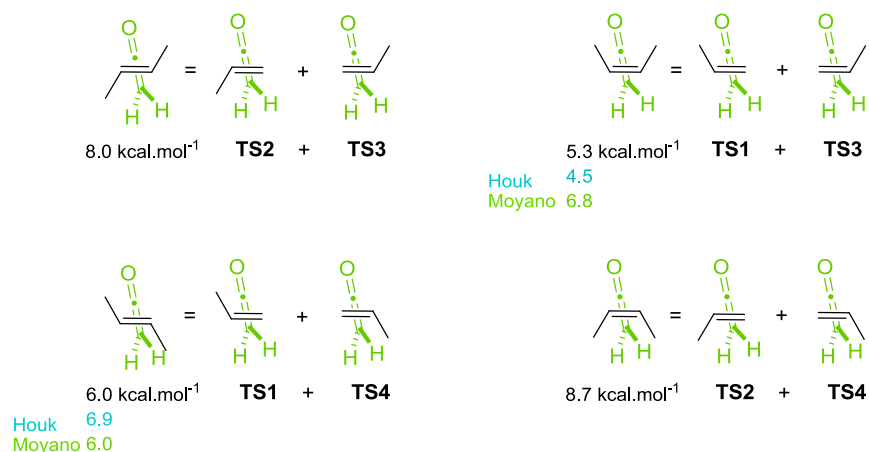
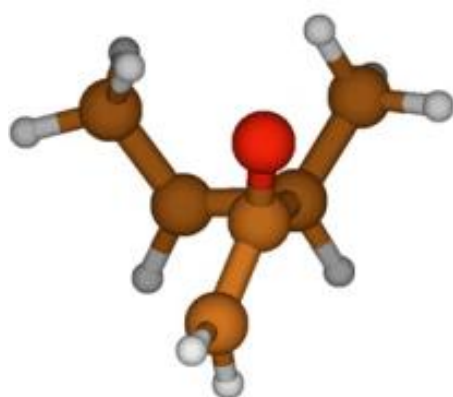


Figure 17 Effets additifs des substituents pour les oléfines *cis/trans*

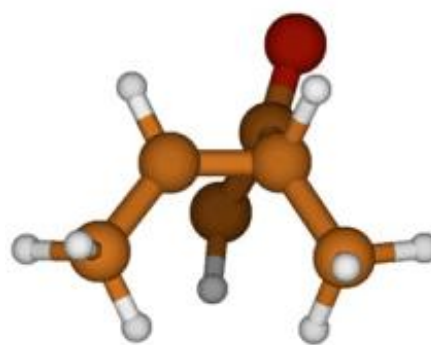
Les calculs ont donc été réalisés sur les véritables systèmes *Z* et *E* d'oléfines disubstituées. Comme ci-dessus, nous avons étudié quatre cétènes en réaction de cycloaddition avec une oléfine simple : le *Z/E* butène, et des éthers d'énol de type alkyl propényle éther.

IV.2. Cas d'une oléfine simple : *Z/E* but-2-ène

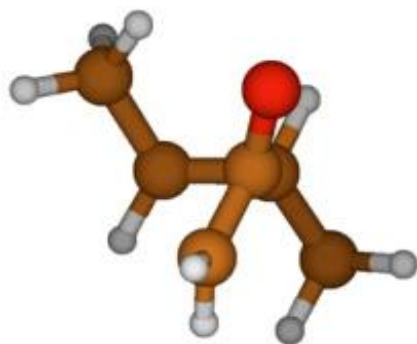
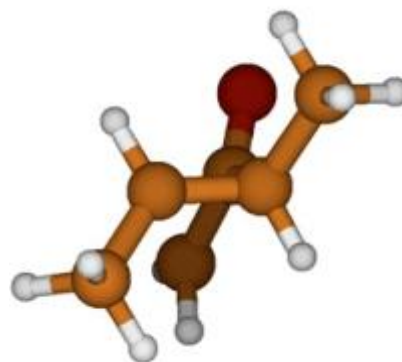
Pour chacun des isomères du but-2-ène, il peut y avoir deux approches : la première que l'on notera **anti**, où l'alcène approche le cétène de manière à placer ses substituents éloignés de ceux du cétène; la seconde notée **syn**, où l'alcène place ses substituents proches de ceux du cétène. Les états de transitions ainsi obtenus sont similaires à ceux avec des oléfines monosubstituées, le cétène approchant de façon légèrement incliné par rapport au plan perpendiculaire à la double liaison C=C de l'oléfine (figures ci-dessous).



Z anti



Z syn

**E anti****E syn**

	Z anti	Z syn	E anti	E syn	
	ΔG^\ddagger ($\Delta G^\ddagger_{\text{relatif}}$) kcal.mol ⁻¹				$\Delta G^\ddagger_{\text{relatif}}$ E/Z
R = H	39.4 (0)	43.3 (3.9)	40.6 (0)	42.9 (2.3)	1.2
R = Me	36.5 (0)	44.6 (8.1)	40.9 (0)	42.1 (1.2)	4.4
R = Cl	24.2 (0)	31.7 (7.5)	29.0 (0)	29.3 (0.3)	4.7
R = Ph	38.4 (0)	48.4 (10.0)	44.7 (0.8)	43.9 (0)	5.5

Tableau 5 Etats de transition et énergies d'activation du *cis/trans* butène avec différents cétènes

Les valeurs indiquées dans le Tableau 5 sont les énergies d'activation de la réaction de cycloaddition selon chacun des états de transition choisis. Entre parenthèses apparaît l'énergie relative entre les deux approches **anti/syn** pour chacun des isomères *Z* et *E*. Les différences d'énergies d'activation calculées entre butène *Z* et *E* sont en accord avec les résultats expérimentaux : quel que soit le cétène, l'énergie d'activation la plus basse (ΔG^\ddagger) est associée à l'approche **Z anti** (Tableau 5). Lorsque la taille du cétène augmente, on observe une augmentation de l'énergie d'activation relative entre le TS **Z anti** et **E anti** ($\Delta G^\ddagger_{\text{relatif}}$ E/Z) de 1.2 à 5.5 kcal.mol⁻¹ pour le cétène nu et le diphenylcétène respectivement; valeur qui correspond expérimentalement à la différence de réactivité entre oléfines *Z* et *E*. Ainsi on peut en conclure que plus un cétène est encombré, plus la différence de réactivité *Z/E* est accrue. Cela s'observe clairement sur la Figure 18, où sont représentés les deux TS les plus bas en énergie (et donc en compétition) ainsi que les énergies des réactifs et des cyclobutanones obtenues, pour chacun des cétènes.

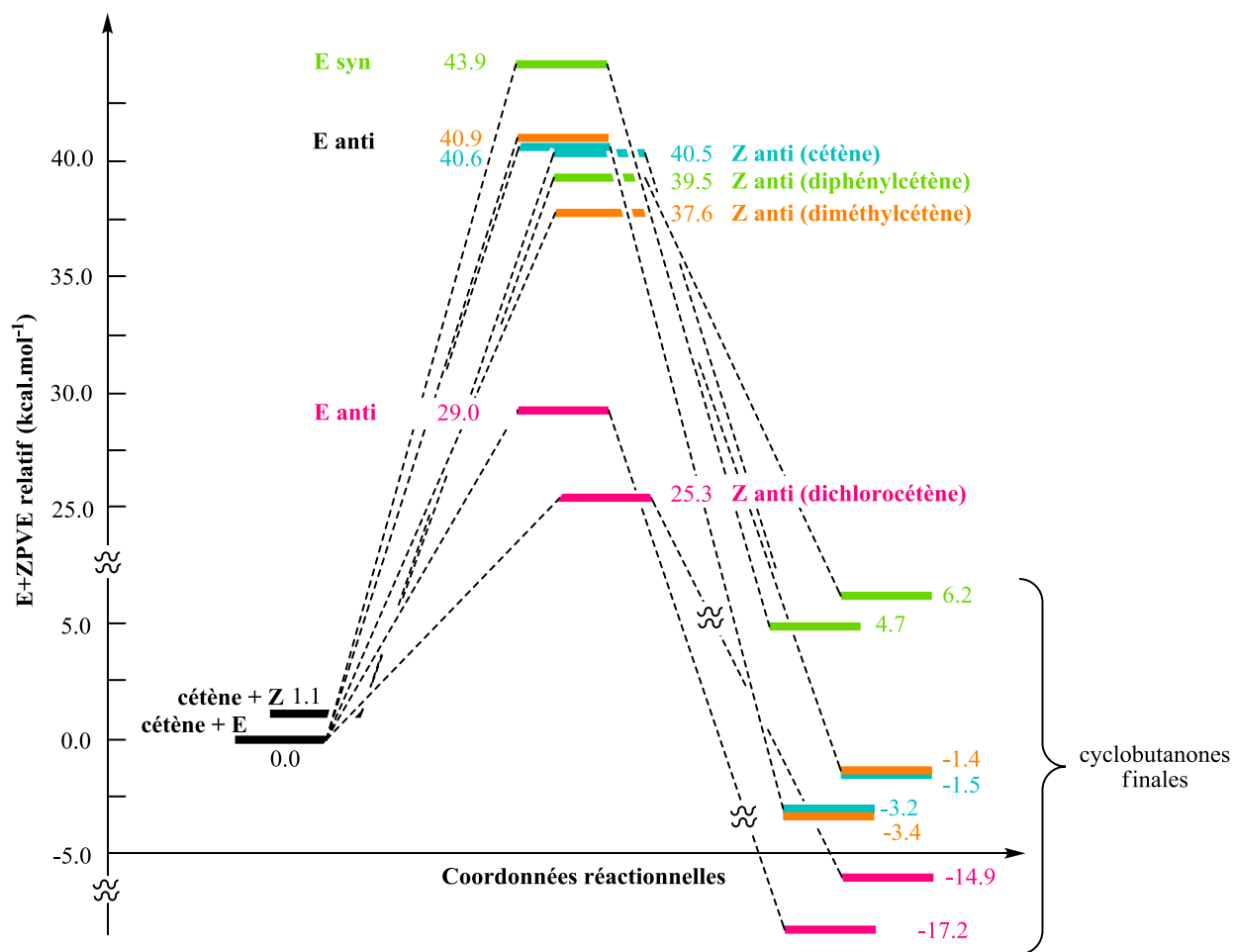


Figure 18 Chemin réactionnel de la cycloaddition [2+2] du Z/E butène avec différents cétones

Tout cétène confondu, on observe que $\Delta G^\ddagger (\mathbf{Z} \text{ anti}) < \Delta G^\ddagger (\mathbf{E} \text{ anti}) \leq \Delta G^\ddagger (\mathbf{E} \text{ syn}) < \Delta G^\ddagger (\mathbf{Z} \text{ syn})$ (Tableau 5). Cela révèle donc que la répulsion stérique entre les substituants de l'alcène en C3 ou C4 et le plus petit substituant du cétène qui pointe vers l'alcène, est prépondérante; notamment comparée à la répulsion entre le carbonyle du cétène et le substituant de l'alcène. Les états de transitions **E anti** et **E syn** sont relativement proches en énergie, et ce particulièrement dans le cas de cétones encombrés, où une approche quasi perpendiculaire conduit à un seul et unique état de transition identique. Pour finir l'état de transition **Z syn** est énergétiquement le plus haut puisqu'il combine les répulsions stériques entre chacun de ses substituants et le substituant du cétène.

IV.3. Cas d'un éther d'énol : Z/E tert-butyl propényl éther

Après avoir montré par le calcul la différence de réactivité des alcènes simples Z/E, nous nous sommes intéressés au cas particulier des éthers d'énol puisque ceux-ci sont des substrats particulièrement utilisés en cycloaddition [2+2] avec les cétones.

a) Conformation s-cis/s-trans des éthers d'énol

Avec les éthers d'énol, il faut considérer dans un premier temps la conformation s-cis ou s-trans de l'éther d'énol (Figure 19). Dans certains cas, la préférence s-cis d'un éther d'énol est observée. Elle peut être justifiée en terme de répulsion électronique : le doublet non-liant de l'oxygène s'éloigne des électrons π de la double liaison C=C dans la conformation s-cis.

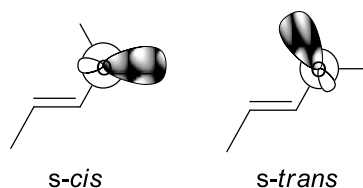


Figure 19 Conformations s-cis et s-trans d'un éther d'énol

Dans le cas des éthers d'énol Z, la conformation s-trans est toujours préférée pour des raisons évidentes de contrainte allylique (1,3) entre les substituants (Tableau 6, entrée 3). Dans le cas d'éthers d'énol E possédant un groupement étheré peu encombrant (substituant méthyle ou éthyle), la conformation plane s-cis est la plus stable (Tableau 6, entrées 1, 2 et 4). Cependant cette répulsion électronique entre en compétition avec la contrainte allylique (1,3) entre l'hydrogène vinylique et le substituant cis du groupe étheré. Ainsi la préférence s-cis disparaît dès que l'on passe à un substituant plus encombré, de type isopropyle (Tableau 6, entrée 5).

Nous avons donc pris en considération les deux conformations s-cis et s-trans dans notre première étude des états de transition d'éthers d'énol en cycloaddition [2+2] avec des cétones. Les calculs montrent que la conformation s-trans est toujours privilégiée sur la conformation s-cis dans les états de transition (cas du méthyl propényl éther: Figure 20). De plus, cette préférence s-trans observée dans les états de transition augmente avec la taille du substituant étheré. On peut expliquer cette tendance par des interactions stériques déstabilisantes entre le substituant étheré et le cétène.

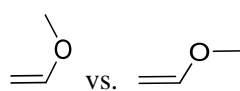
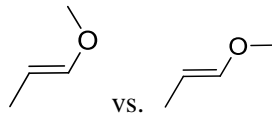
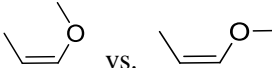
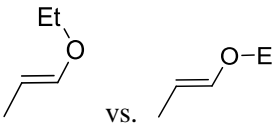
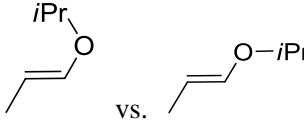
	Ether d'énol	$\Delta G_{s-cis/s-trans}$ (kcal.mol ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)
1		-1.4	n.d.
2		-0.4	4.2
3		4.2	n.d.
4		-0.4	4.1
5		1.1	3.9

Tableau 6 Différence d'énergie et énergie d'activation entre conformations *s-cis* et *s-trans* d'éthers d'énol

Pour les éthers d'énol qui adoptent préférentiellement la conformation *s-cis*, un *switch* du substituant a donc lieu lors de la réaction de cycloaddition [2+2]. L'énergie d'activation pour passer d'une conformation à l'autre est faible (~ 4.0 kcal.mol⁻¹) comparée à l'énergie d'activation de la réaction de cycloaddition. Houk *et al.* ont déjà étudié ce phénomène de *switch* conformationnel dans le cas de cycloaddition de Diels-Alder et de cycloaddition (1,3)-dipolaire avec des éthers d'énol.^{127,128} Nous avons obtenu des résultats similaires aux leurs. Dans notre étude, le *switch* conformationnel ne concerne que les éthers d'énol *E* avec des substituants éthers peu encombrants (H, Me, Et) : par conséquent nous nous sommes concentrés sur le cas général de la différence de réactivité *Z/E* de l'isopropyl propényl éther en cycloaddition [2+2] avec un cétène.

¹²⁷ Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064–1073.

¹²⁸ Kamiya, K.; Matsui, T.; Sugimura, T.; Shigeta, Y. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 1168–1175.

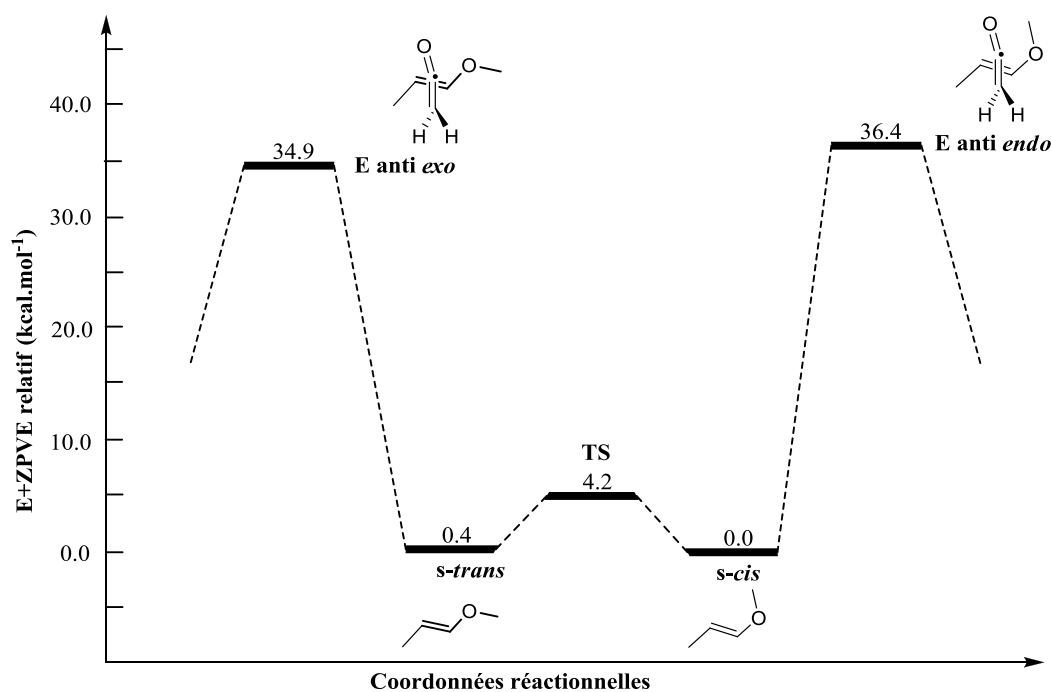
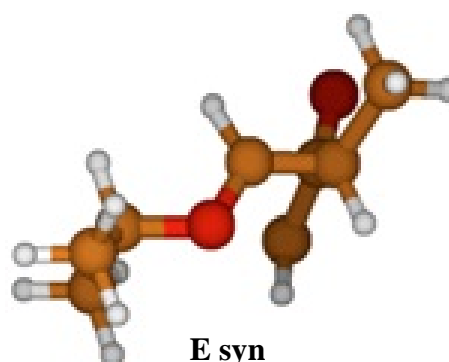
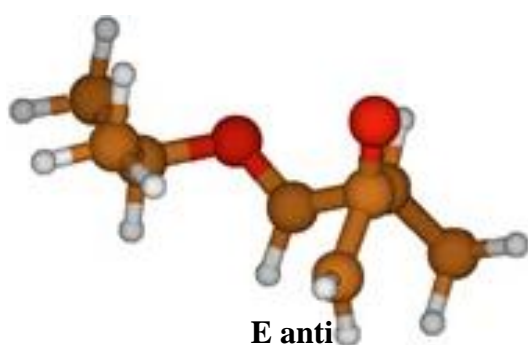
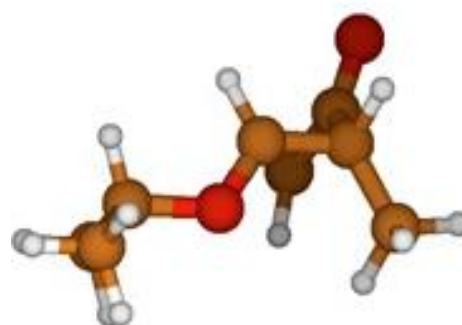
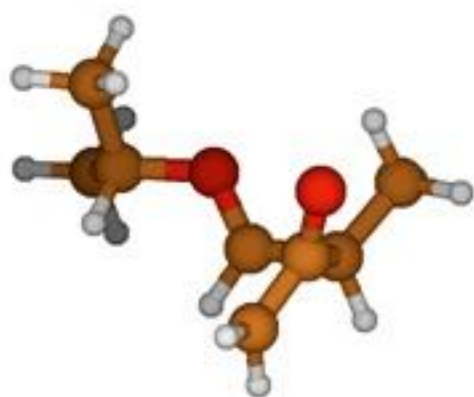


Figure 20 Chemin réactionnel et *switch* conformationnel du méthyl propényl éther en cycloaddition [2+2] avec le cétène

b) Calculs des états de transition avec l'isopropyl propényl éther

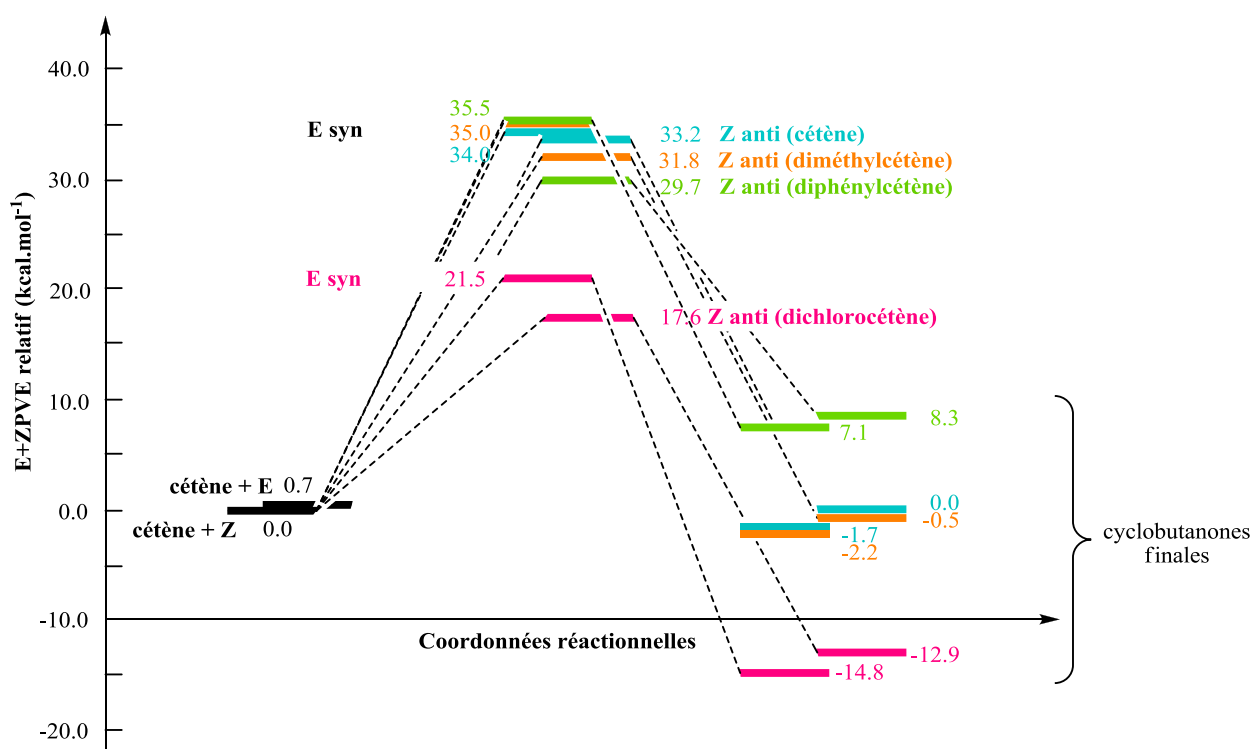
Cette fois-ci, quatre approches du cétène sur l'éther d'énol sont possibles, mais seulement deux d'entre elles développent une stabilisation de la charge partielle positive par l'oxygène de l'éther d'énol. Ainsi seules les deux approches énergétiquement favorables décrites plus haut avec le butène sont à considérer pour chacun des isomères *Z* et *E* (structures ci-dessous).



	Z anti	Z syn	E anti	E syn	
	ΔG^\ddagger ($\Delta G^\ddagger_{\text{relatif}}$) kcal.mol ⁻¹				$\Delta G^\ddagger_{\text{relatif E/Z}}$
R = H	33.2 (0)	34.6 (1.4)	33.7 (0.4)	33.3 (0)	0.1
R = Me	31.8 (0)	36.6 (4.8)	36.0 (1.7)	34.3 (0)	2.5
R = Cl	17.6 (0)	23.2 (5.6)	21.9 (1.1)	20.8 (0)	3.3
R = Ph	29.7 (0)	35.5 (5.8)	37.3 (2.5)	34.8 (0)	5.2

Tableau 7 Etats de transition et énergies d'activation du *cis/trans tert*-butyl propényl éther avec différents cétones

De nouveau l'approche **Z anti** conduit au TS de plus basse énergie et l'approche **Z syn** au TS de plus haute énergie, quel que soit le cétène considéré. Contrairement au cas du butène, le TS **E syn** est maintenant plus bas en énergie que le TS **E anti**. On peut invoquer pour cela deux raisons. La première est la répulsion électronique entre les deux oxygènes dans le TS **E anti**. La seconde est la gêne stérique entre le méthyle de l'éther d'énol et le substituant du cétène dans le TS **E anti**. Elle est minimisée dans le TS **E syn**, avec la présence de l'oxygène en face du méthyle. Comme précédemment (**IV.2**), plus le cétène est encombré plus la différence de réactivité Z/E augmente : de 0.1 à 5.2 kcal.mol⁻¹ ($\Delta G^\ddagger_{\text{relatif E/Z}}$ dans le Tableau 7) pour le cétène nu et le diphenylcétène respectivement. Ces résultats sont illustrés Figure 21.

Figure 21 Chemin réactionnel de la cycloaddition [2+2] du Z/E *tert*-butyl propényl éther avec différents cétones

Les énergies d'activation calculées, plus faibles que dans le cas du butène, sont cohérentes avec la meilleure réactivité des éthers d'énol comparée aux alcènes simples en cycloaddition avec des cétènes. La différence d'activité est quand à elle quasiment identique au cas des alcènes simples.

Les barrières trouvées dans la littérature sont de l'ordre de $k_{cis}/k_{trans} \sim 1200$ à 100 °C soit $\Delta(\Delta G^\ddagger)_{cis/trans} = 5.3\text{ kcal.mol}^{-1}$ pour la cycloaddition du but-2-ène avec le diméthylcétène.^{110k} D'après les calculs : $\Delta(\Delta G^\ddagger)_{cis/trans} = 4.4\text{ kcal.mol}^{-1}$, le rapport des constantes cinétiques serait de $k_{cis}/k_{trans} = 375$ à 100 °C . Les calculs sont ainsi en corrélation avec les résultats expérimentaux où la différence de réactivité est telle, que seul l'isomère *Z* semble réagir lorsqu'on utilise un mélange *Z/E* d'oléfine. Pour la première fois à notre connaissance, cette différence de réactivité a été démontrée et rationalisée par des calculs théoriques.

V. Conclusion

En résumé, la meilleure réactivité des oléfines *Z* a été montrée par le calcul quels que soient les cétènes mis en réactions. Les oléfines *Z* permettent en effet une approche **Z anti** beaucoup plus basse en énergie que toute autre approche d'oléfines *Z* ou *E*. Cette approche **Z anti** minimise la répulsion stérique entre les substituants du cétène et ceux de l'oléfine. Ces résultats ont été vérifiés pour des alcènes simples mais aussi pour des éthers d'énol. Pour conclure cette étude théorique de la différence de réactivité *Z/E* des oléfines en cycloaddition [2+2], on peut dire que les points suivants ont été mis en avant:

- (1) les résultats des calculs sont en accords avec les résultats expérimentaux.
- (2) plus le cétène est encombré plus la différence de réactivité *Z/E* est accrue.
- (3) la répulsion stérique avec le substituant du cétène pointant vers l'alcène est prépondérante dans cette différence de réactivité.

En outre cette différence de réactivité trouve des applications en synthèse. D'une part le dédoublement cinétique d'un mélange d'isomères *Z/E* en réaction avec un cétène conduit à l'isolement de l'isomère *E* pur dans de bons rendements. D'autre part, la cycloaddition d'un mélange d'isomères *Z/E* produit seulement la *cis*-cyclobutanone avec une excellente diastéréosélectivité.

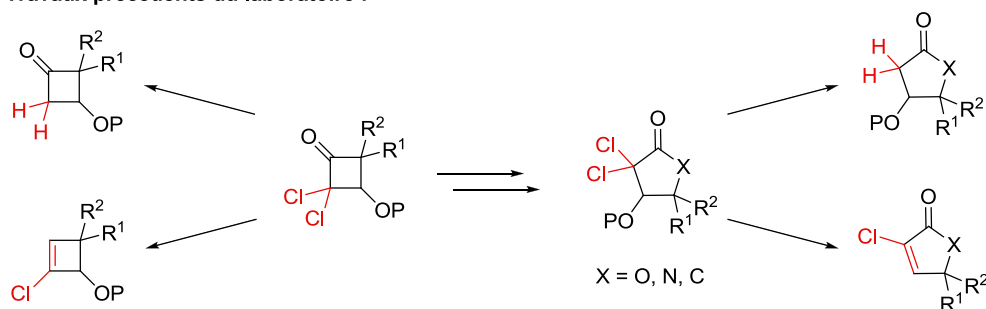
Chapitre II

Synthèse énantiosélective de cyclobutanones hautement fonctionnalisées

I. CYCLOADDITION [2+2] THERMIQUE DE CÉTÈNES, ÉTAT DE L'ART	89
I.1. LES CYCLOADDITIONS [2+2] EN SYNTHÈSE	90
a) Les cétènes en cycloaddition [2+2], application en synthèse	90
b) Les différents cétènes utilisés	93
I.2. OBTENTION DE CYCLOBUTANONES CHIRALES	95
a) Utilisation de substrats chiraux	95
b) Cycloaddition [2+2] catalytique asymétrique	98
II. SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE CYCLOBUTANONES	102
II.1. PRÉPARATION DES PRÉCURSEURS DE CÉTÈNES	105
II.2. PRÉPARATION DES ÉTHERS D'ÉNOL CHIRAUX	105
II.3. PREMIÈRES OPTIMISATIONS	106
II.4. SYNTHÈSE DIASTÉROSÉLECTIVE DE CYCLOBUTANONES	110
a) Cétènes symétriques	110
b) Cétènes dissymétriques	114
III. CALCULS THÉORIQUES SUR LE RÔLE DU STÉRIQUE	116
a) Calculs de minimum de structure des réactifs	117
b) Calculs des états de transition	120
IV. VERS UNE CYCLOADDITION [2+2] CATALYSÉE	123
CONCLUSION	128

L'approche synthétique envisagée pour la préparation de la (+)-lactacystine et de la (-)-salinosporamide A repose sur une première étape de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol et un cétène. La réaction de cycloaddition [2+2] asymétrique entre un éther d'énol chiral et le dichlorocétène a été développée au laboratoire, et est appliquée depuis de nombreuses années. Les dichlorocyclobutanones obtenues ont été valorisées dans différentes synthèses de produits naturels. Cependant l'utilisation du dichlorocétène limite fortement les possibilités de fonctionnalisation en α du carbonyle de la cyclobutanone, se limitant à une déchloration (Figure 22). La synthèse de nos deux cibles naturelles et de leurs analogues nécessitait donc l'extension de cette méthodologie à une version asymétrique de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol et un cétène différent du dichlorocétène, afin d'obtenir des cyclobutanones chirales fonctionnalisées et facilement fonctionnalisables.

Travaux précédents du laboratoire :



Ce travail :

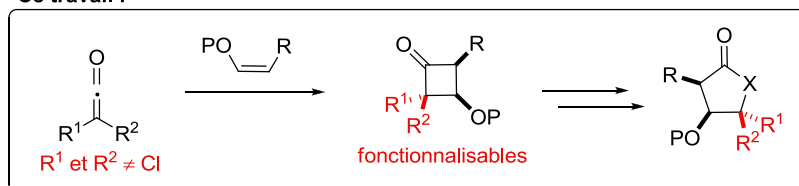


Figure 22

I. Cycloaddition [2+2] thermique de cétènes, état de l'art

Les cyclobutanes représentent un motif cyclique tendu unique que l'on retrouve dans le squelette d'un grand nombre de produits naturels et de molécules aux propriétés biologiques intéressantes.¹²⁹ Du fait de leur tension de cycle, les cyclobutanes fonctionnalisés peuvent se comporter comme des intermédiaires réactifs et subir des réactions d'ouverture de cycle ou

¹²⁹ Hansen, T. V.; Stenstrom, Y. *Organic Synthesis: Theory and Applications* **2001**, 5, 1-38.

d'expansion de cycle permettant le développement de nouvelles méthodes de synthèse et l'obtention efficace de molécules complexes. Par conséquent de nombreuses méthodes synthétiques ont été décrites afin d'obtenir ce motif privilégié. On peut citer l'expansion de cycle, la cycloaddition [2+2] et la cyclisation de précurseurs acycliques. Parmi elles, la cycloaddition [2+2] thermique de cétènes se détache comme une des stratégies les plus polyvalentes et efficaces pour la construction du motif cyclobutanique.^{74,130,131} En effet, les cyclobutanones obtenues font partie des dérivés cyclobutaniques les plus accessibles et chacun des centres du cycle peut potentiellement être fonctionnalisé.

I.1. Les cycloadditions [2+2] en synthèse

Du fait de la grande réactivité des cétènes et de leur propension à dimériser, les cycloadditions [2+2] sont souvent réalisées dans leur version intramoléculaire. Ici seules les réactions intermoléculaires qui permettent d'apporter de la complexité avec un maximum de liberté dans le choix des substrats et donc dans les cyclobutanones obtenues seront traitées.

a) Les cétènes en cycloaddition [2+2], application en synthèse

Il existe trois classes de substrats qui réagissent en cycloaddition [2+2] intermoléculaire avec des cétènes : les carbonyles, les alcènes/alcynes et les imines (Schéma 51). Dans le cas des carbonyles, il existe la réaction de (homo- ou hétéro-) dimérisation des cétènes impliquant une liaison C=C et une liaison C=O du cétène, et les cycloadditions entre un aldéhyde (ou cétone), produisant ainsi des β -lactones. La cycloaddition de cétènes avec des imines, dite *réaction de Staudinger*, produit des β -lactames, dérivés très attractifs pour leur intérêt pharmaceutique. Pour finir, les cétènes réagissent avec des composés carbonés insaturés : alcènes, alcynes, pour former respectivement des cyclobutanones et des cyclobuténonnes. Les cétènes réagissent aussi avec d'autres fonctions insaturées telles que : des sulfinylimines, des composés nitroso et des diazènes, bien qu'il s'agisse en général de cas isolés peu illustrés.⁷³

¹³⁰ (a) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1484. (b) Secci, F.; Frongia, A.; Piras, P. P. *Molecules* **2013**, *18*, 15541-15572.

¹³¹ Secci, F.; Frongia, A.; Piras, P. P. *Molecules* **2013**, *18*, 15541-15572.

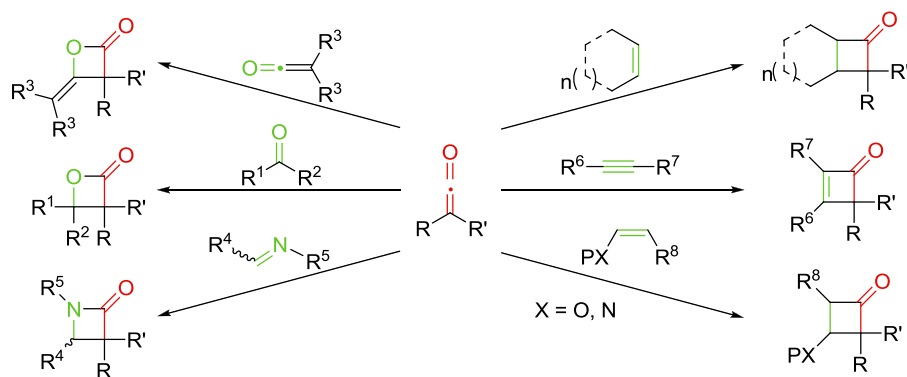


Schéma 39 Les cétonés en réaction de cycloaddition [2+2]

En vue de la synthèse, nous nous sommes intéressés aux réactions de cycloaddition avec les alcènes, et plus particulièrement les éthers d'énol. La cycloaddition [2+2] avec un cétoné requiert une réactivité suffisante des deux partenaires. Ainsi, dans le cas des alcènes, les alcènes tendus (type norbornène ou cyclopentadiène) ou enrichis (type éther d'énol ou énamine) sont beaucoup plus réactifs que des alcènes non-activés.

Les cycloadditions entre un cétoné et un alcène sont utilisées dans la synthèse de produits naturels et permettent l'accès au motif cyclobutanique présent dans le squelette de la molécule naturelle ou nécessaire comme intermédiaire réactif dans la synthèse. Quelques exemples de synthèse sont illustrés ci-dessous.

Le motif cyclobutane que l'on retrouve dans le squelette de l'isonitrile de welwitindolinone A a été installé par Wood *et al.* en tout début de synthèse par cycloaddition [2+2] entre le diméthylcétène et un cyclohexadiène (Schéma 40).¹³² La réaction est diastéréosélective et totalement régiosélective.

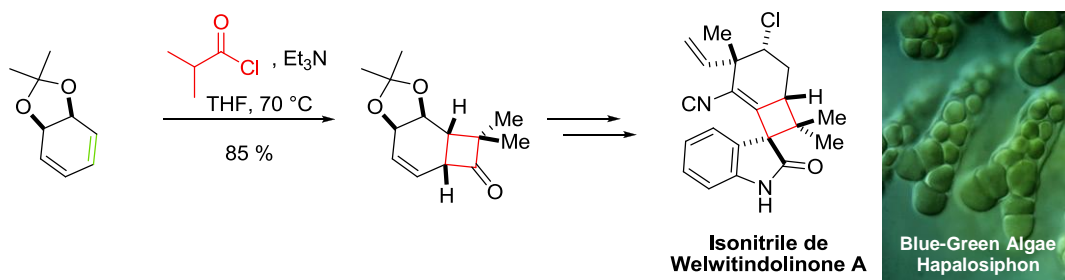


Schéma 40 Synthèse totale de la welwitindolinone A via une cycloaddition [2+2] entre un cétoné et un cyclohexadiène

¹³² (a) Ready, J. M.; Reisman, S. E.; Hirata, M.; Weiss, M. M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270-1272. (b) Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Hasuoka, A.; Smith, C. J.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448-1449.

On retrouve aussi une première étape de cycloaddition entre le cyclopentadiène et le dichlorocétène dans la synthèse de Mulzer *et al.* du squelette de la bielschowskysine. Le cyclobutanol est obtenu optiquement pur par action d'une lipase sur l'alcool acylé. Le motif cyclobutane sera fonctionnalisé et conservé ensuite tout au long de la synthèse (Schéma 41).¹³³

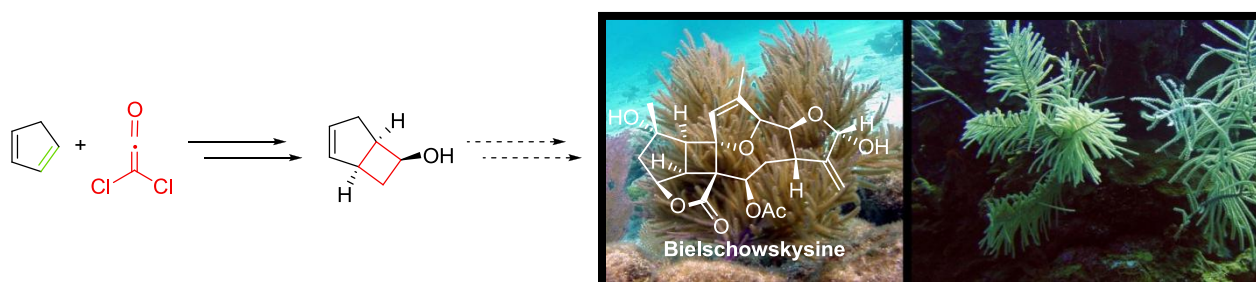


Schéma 41 Vers la synthèse de la bielschowskysine

Une des caractéristiques de la synthèse du squelette des épiloccines publiée par Bräse *et al.* est la cycloaddition asymétrique d'un cétène généré *in situ* et d'un ène-carbamate dérivé de l'acide L-pyroglutamique (Schéma 42).¹³⁴ La cyclobutanone subit ensuite une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger. Trois des centres chiraux du squelette final ont ainsi été installés en une seule étape de cycloaddition.

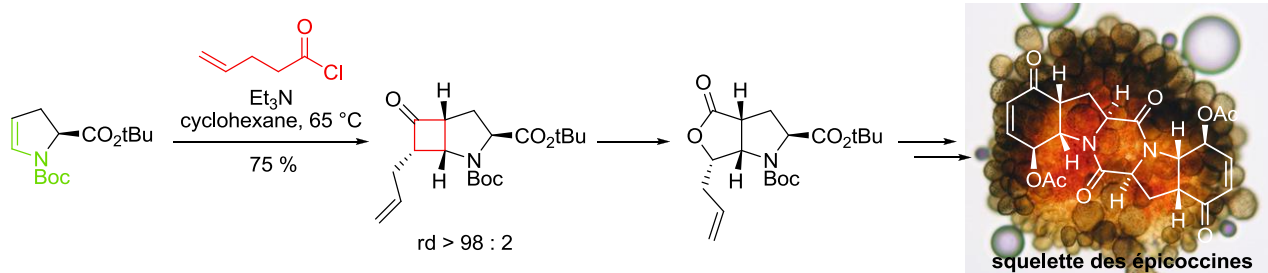


Schéma 42 Synthèse du squelette des épiloccines via une cycloaddition [2+2] entre un cétène et un ène-carbamate

Réalisée en version intramoléculaire, on peut noter la cycloaddition [2+2] diastéréosélective utilisée par Shishido *et al.* dans la synthèse du (-)-esermethole (Schéma 43).¹³⁵ Le choix d'une copule chirale adéquate permet une excellente sélectivité et installe le squelette tricyclique de l'esermethole.

¹³³ Farcet, J.-B.; Himmelbauer, M.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2195-2197.

¹³⁴ Gross, U.; Nieger, M.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4740-4742.

¹³⁵ Araki, T.; Ozawa, T.; Yokoe, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 200-203.

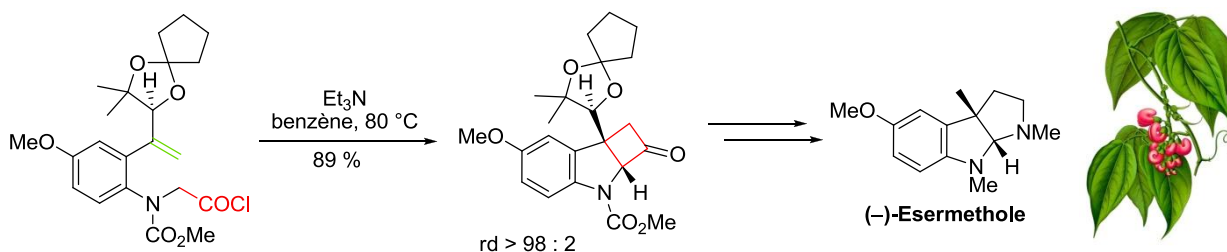


Schéma 43 Synthèse totale du (-)-esermethole via une réaction de cycloaddition [2+2] intramoléculaire diastéréosélective

b) Les différents cétènes utilisés

On peut classer les cétènes utilisés en cycloaddition [2+2] en trois grandes familles : les cétènes monosubstitués, les cétènes disubstitués symétriques et enfin les cétènes disubstitués dissymétriques.

Les **cétènes monosubstitués** sont très réactifs (faible encombrement) et ont une forte tendance à dimériser. Ils sont par conséquent peu utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] et seuls quelques exemples de cycloaddition avec des cétènes monosubstitués sont décrits dans la littérature. Les synthèses de Bräse et de Shishido (Schémas 42 et 43) en font partie. Dans les années 1970, l'équipe de Brady a décrit les réactions de cycloaddition d'alkylcétène (Schéma 44).¹³⁶ Les rendements de la cycloaddition sont moyens. Seul l'isomère *endo* est obtenu d'après les analyses RMN, cette sélectivité étant expliquée par l'approche perpendiculaire du cétène.

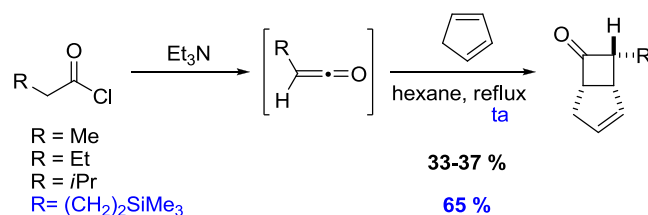


Schéma 44 Cycloaddition de cétènes monoalkyles avec le cyclopentadiène

Les arylcétènes peuvent également être utilisés dans la préparation de cyclobutanones. La cycloaddition du phénylcétène sur le dihydrofurane conduit à la cyclobutanone correspondante avec un rendement supérieur à 80 % (Schéma 45).¹³⁷ Cependant, du fait de la grande réactivité du phénylcétène vis-à-vis de la dimérisation, trois équivalents de dihydrofurane ont été utilisés.

¹³⁶ (a) Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1322-1326. (b) Brady, W. T.; Hoff, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3733-3737.

¹³⁷ Duperrouzel, P.; Lee-Ruff, E. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 51-54.

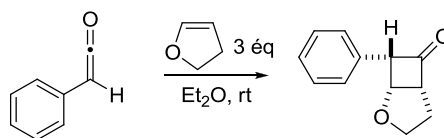


Schéma 45 Cycloaddition de cétène monoaryle avec le dihydrofurane

D'une manière générale, les **cétènes disubstitués** sont moins réactifs que les cétènes monosubstitués et sont par conséquent moins sujets à la dimérisation. De ce fait, ils sont plus couramment utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] dans le cadre de synthèses de molécules naturelles. Dans la littérature, on trouve principalement des exemples de cycloaddition avec des dialkylcétènes **symétriques**, des diarylcétènes symétriques ou encore des dihalogénocétènes.^{132,133} Les cétènes les plus couramment utilisés sont : le diméthylcétène, le diphenylcétène et le dichlorocétène.

L'utilisation de **cétènes disubstitués dissymétriques** dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines est très peu décrite dans la littérature. Les quelques cas décrits impliquent des éthers d'énols simples ou des conditions dures (chauffage), et les rendements obtenus sont en général assez faibles (Schéma 46).^{110,138}

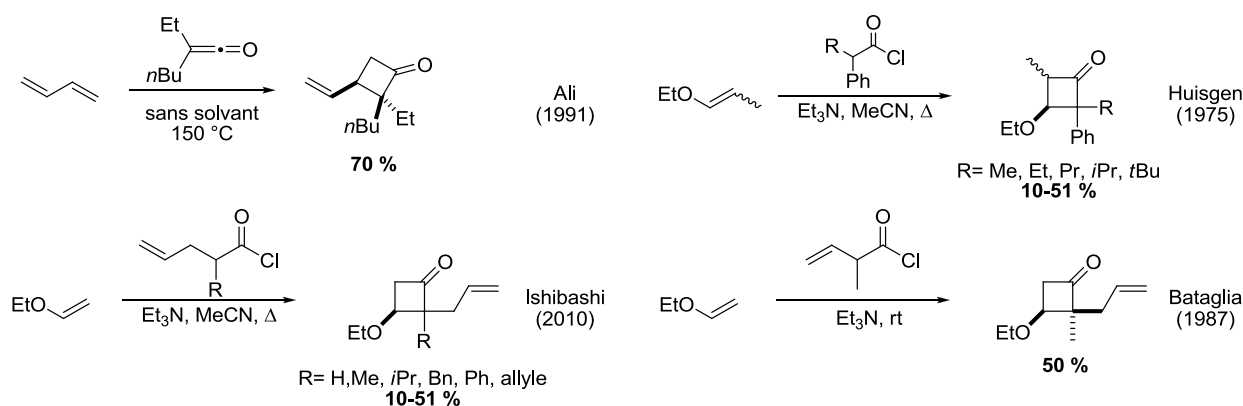


Schéma 46 Exemples de cycloadditions [2+2] entre des alcènes et des cétènes dissymétriques

La cycloaddition [2+2] thermique de cétènes reste une stratégie privilégiée pour l'obtention du motif cyclobutanique si particulier et elle est couramment utilisée en synthèse. Cependant, les cycloadditions [2+2] thermiques asymétriques pour construire des cyclobutanes énantiomériques n'ont été que très peu développées dans le cas des alcènes.

¹³⁸ (a) Mayr, H.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1349-1352. (b) Becker, D.; Brodsky, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 237-238. (c) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289-3296. (d) Ai-Husaini, A. H.; Khan, I.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3845-3852. (e) Matsuo, J.-I.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934-936. (f) Lund, E. A.; Kennedy, I. A.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2401-2412.

I.2. Obtention de cyclobutanones chirales

Le motif cyclobutanique chiral, présent dans de nombreux produits naturels peut s'obtenir selon différentes méthodes: des cyclisations catalysées d'oléfines,¹³⁹ des expansions de cyclopropanes chiraux,¹³⁰ des cycloadditions [2+2] photochimiques asymétriques¹⁴⁰ et des cycloadditions [2+2] thermiques avec des cétones. Nous nous intéresserons dans ce travail uniquement à la dernière catégorie de réactions. Il existe différentes façons de préparer des cyclobutanones chirales par cycloaddition [2+2] thermique. La première étant le dédoublement d'un mélange racémique (cf. synthèse de la bielschowskysine)¹³³ résultant d'une cycloaddition [2+2] entre un cétène et un substrat achiraux afin d'obtenir un composé énantioenrichi. Cette méthode nécessite un surplus d'étapes pouvant être rédhibitoire dans une synthèse ; elle ne sera donc pas abordée en détail. Dans une seconde méthode, l'utilisation de substrats chiraux entraîne une diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition, donnant ainsi accès uniquement à l'isomère souhaité. Enfin une dernière méthode consiste à utiliser des catalyseurs chiraux, permettant ainsi une réaction asymétrique à partir de réactifs non chiraux, ce qui est aujourd'hui un atout recherché dans la mise au point de nouvelles réactions.

a) Utilisation de substrats chiraux

Deux façons d'introduire la chiralité sur les substrats sont envisageables : l'utilisation d'un cétène chiral ou celle d'un alcène chiral. Dans certains cas, les deux partenaires peuvent être présents au sein du même composé et conduire à une cycloaddition intramoléculaire (cf. synthèse de l'esermethole p.93).¹⁴¹ Il est cependant difficile par cette méthode d'envisager une approche générale pour la préparation de cyclobutanones énantio-pures diversement substituées.

Il est possible d'obtenir des cyclobutanones chirales à partir de cétènes portant un auxiliaire chiral. Il existe un seul exemple illustrant cette méthode et l'excès diastéréoisomérique

¹³⁹ (a) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Escrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543-2546. (b) Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930-8931.

¹⁴⁰ (a) Lu, Z.; Yoon, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329-10332. (b) Müller, C.; Bauer, A.; Maturi, M. M.; Cuquerella, M. C.; Miranda, M. A.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16689-16697. (c) Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082-5084. (d) Zhao, D.; Ding, K. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1349-1351. (e) Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785-789.

¹⁴¹ Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177-180.

obtenu est faible.¹⁴² Par ailleurs, l'utilisation du groupement menthyle en tant qu'auxiliaire chiral rend difficile la coupure de ce dernier si l'oxygène doit être conservé.

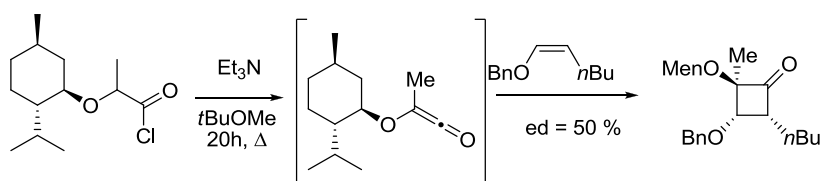


Schéma 47 Cycloaddition avec un cétène chiral

La chiralité peut aussi être portée par l'oléfine. Il a déjà été mentionné de tels exemples dans la synthèse de l'esermethole et du squelette des épiloccines (p.92-93). Le centre stéréogène de l'oléfine qui induit la chiralité doit être assez proche du site réactif afin de conduire à une bonne diastéréosélectivité. Redlich *et al.* ont étudié cette sélectivité en utilisant des éthers d'énol dérivés de carbohydrates (Schéma 48).¹⁴³ Elle est très variable en fonction des substituants.

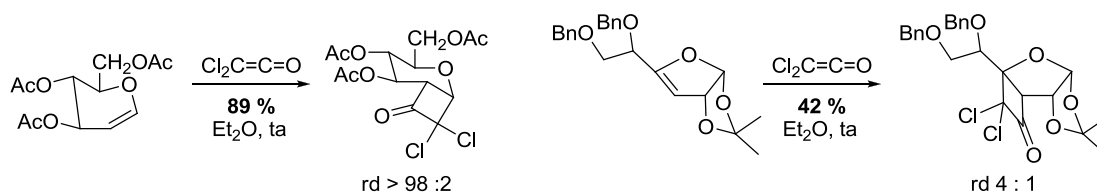


Schéma 48 Exemples de cycloaddition avec une oléfine chirale

Pour produire des cyclobutanones chirales de façon plus générale, il est aussi possible de faire réagir une oléfine portant un auxiliaire chiral, ceci exigeant la présence d'un point d'ancrage tel qu'un hétéroatome (oxygène, azote). Cette technique a été utilisée de nombreuses fois de manière efficace. L'auxiliaire chiral doit présenter l'intérêt d'être clivable, permettant de libérer des cyclobutanones hautement fonctionnalisées. Quelques exemples d'oléfines portant un auxiliaire chiral sont présentés ci-dessous. La diastéréosélectivité observée est issue de la différenciation des deux faces de l'oléfine en raison de l'encombrement préférentiel d'une face par l'auxiliaire. Les exemples de cycloaddition [2+2] diastéréosélective mettent en jeu la plupart du temps un éther d'énol et le dichlorocétène (Schéma 49). En 1994, Kunz *et al.* ont choisi un éther d'énol substitué par un carbohydrate (**130**) comme alcène chiral.¹⁴⁴ La liaison glycosidique peut être coupée par la suite, libérant un cyclobutanol chiral hautement fonctionnalisé. La diastéréosélectivité de la cycloaddition est malheureusement modérée (rapport

¹⁴² Fräter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1858-1861.

¹⁴³ Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 777-778.

¹⁴⁴ Ganz I., Kunz H. *Synthesis* **1994**, 1353.

diastéréoisomérique de 80:20). Une diastéréosélectivité similaire est observée dans le cas de la cycloaddition de l'énecarbamate **131** avec le dichlorocétène.¹⁴⁵ L'énamine porte un auxiliaire chiral dérivé du (-)-8-phénylmenthol qui est facilement coupé en milieu acide. Au laboratoire, le *trans*-phénylcyclohexanol a tout d'abord été utilisé (**132**), donnant une excellente induction diastéréoisomérique (rapport diastéréoisomérique de 95:5).¹⁴⁶ Cependant cette copule ne pouvait être enlevée que dans des conditions d'élimination ce qui conduisait à la perte du centre chiral en C3 par cycloaddition. Les travaux du laboratoire se sont ensuite tournés vers l'auxiliaire stérique (le 1-(triisopropylphényl)éthanol), et l'utilisation de celui-ci (**133**) a permis une excellente préférence diastérofociale dans la réaction clé de cycloaddition.¹⁴⁷ De plus, le stérique est facilement coupé en milieu acide (TFA), libérant un alcool secondaire chiral. L'auxiliaire chiral stérique a alors été développé au laboratoire, est à présent une référence pour l'obtention de dichlorocyclobutanones chirales avec d'excellentes diastéréosélectivités.^{71f} Il a conduit à la synthèse de nombreux produits naturels (cf. Schéma 22 p. 57).

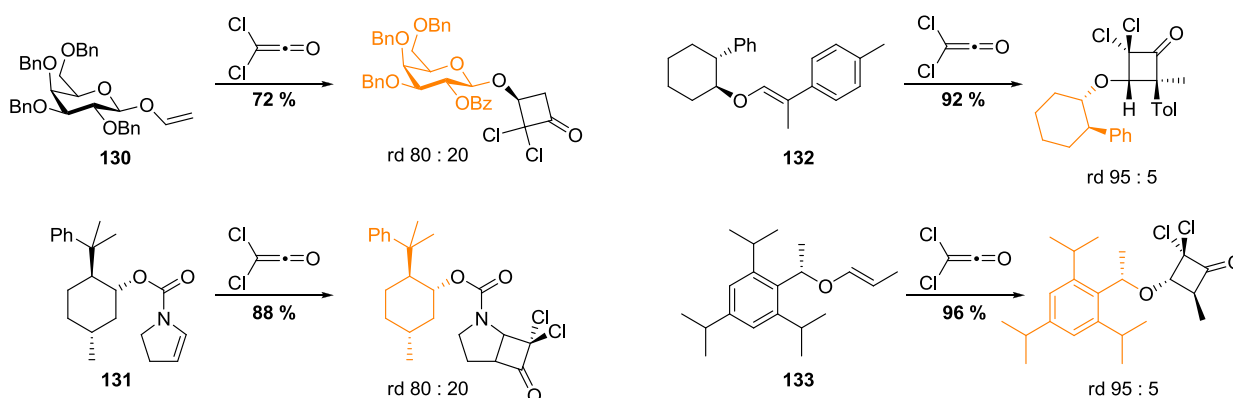


Schéma 49 Exemples de cycloaddition avec une oléfine portant un auxiliaire chiral

Il existe seulement deux exemples de cycloaddition diastéréosélective avec un cétène différent du dichlorocétène. La première est la cycloaddition entre le diphenyl cétène et un dihydroazole chiral **134** conduisant à une aminocyclobutanone, publiée par Ghosez *et al.* (Schéma 50).¹⁴⁸ La copule chirale peut être coupée en milieu acide, libérant ainsi une α -amino- β -hydroxy-cyclobutanone. Malheureusement cette réaction procède avec une régiosélectivité modérée. La seconde est un exemple de Kunz,¹⁴⁴ similaire à celui présenté Schéma 49, mettant

¹⁴⁵ Miranda, P. C. M.L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7735-7738.

¹⁴⁶ (a) de Azevedo, M. B.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569. (b) Greene, A. E.; Charbonnier F., Luche M. J., Moyano A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 4752-4743.

¹⁴⁷ (a) De Azevedo, M. B.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940-4942. (b) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2707-2710.

¹⁴⁸ Cagnon J. R., Le Bideau F., Marchand-Brynaert J., Ghosez L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2291-2294.

en jeu le chlorocétène avec un éther d'énol dérivé du galactose **135**. La diastéréosélectivité de la cycloaddition est cependant modeste (rapport diastéréoisomérique 71:29).

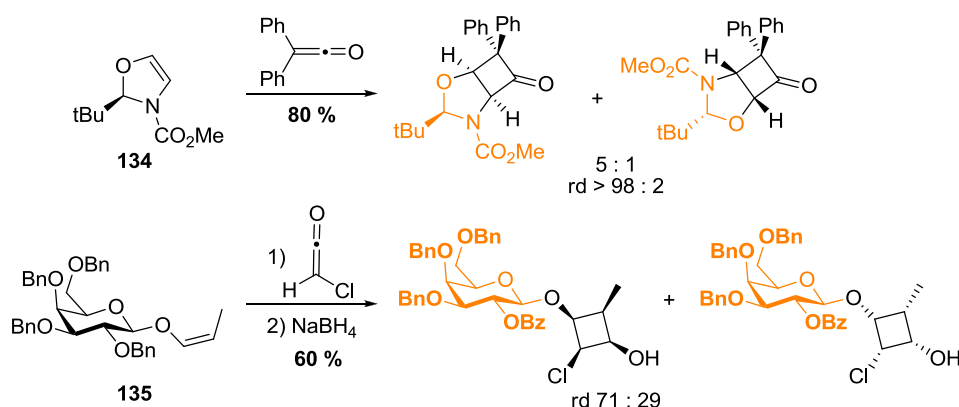


Schéma 50 Seuls exemples de cycloaddition diastéréosélective avec un cétène différent du dichlorocétène

A notre connaissance, il n'existe qu'un seul exemple¹⁴⁴ dans la littérature de réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol possédant un auxiliaire chiral et un cétène autre que le dichlorocétène, avec une faible diastéréosélectivité (Schéma 50). Nos résultats de cycloaddition [2+2] diastéréosélective entre un éther d'énol chiral et des cétènes variés seront présentés dans le paragraphe II.

b) Cycloaddition [2+2] catalytique asymétrique

Les cycloadditions catalytiques asymétriques de cétènes se distinguent des méthodes qui utilisent un auxiliaire chiral sur le cétène ou le céténophile, puisqu'elles évitent des étapes synthétiques supplémentaires nécessaires à l'installation et à la coupure de l'auxiliaire. Bien que nous nous intéressions dans ce travail à la cycloaddition [2+2] uniquement avec des oléfines, nous ne pouvons aborder les cycloadditions asymétriques catalytiques sans mentionner les travaux qui ont été menés sur les cycloadditions [2+2] de cétènes avec des aldéhydes et des imines. En effet, les premières versions asymétriques de la réaction de cycloaddition [2+2] de cétènes mettent en jeu de façon exclusive la formation de β-lactones et de β-lactames.

Ces cycloadditions [2+2] asymétriques de cétènes avec des aldéhydes ou des imines ont été très bien décrites dans les revues de Calter¹⁴⁹ et de Lectka.¹⁵⁰ Les variantes asymétriques des cycloadditions [2+2] présentées ici mettent en jeu un acide ou une base de Lewis (Schéma 51).

¹⁴⁹ Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545-3565.

¹⁵⁰ Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6771-6803.

Les bases de Lewis s'additionnent sur le carbonyle du cétène, générant ainsi un intermédiaire zwitterionique **137**, plus nucléophile que le cétène correspondant.^{151a,d} L'acide de Lewis quant à lui est rapporté pour se complexer avec le partenaire électrophile (intermédiaire **136**), abaissant ainsi la BV de celui-ci et facilitant l'attaque nucléophile du cétène.^{151b,c} Dans ces deux cas de catalyse, le cétène joue le rôle de nucléophile. Seuls quelques cas sont rapportés où l'acide de Lewis se coordine au cétène (intermédiaire **138**) lors de cycloaddition avec des imines pauvres en électrons.^{151e,f}

Récemment des cycloadditions avec des aldéhydes catalysées par des phosphines chirales (travaux de Kerrigan),¹⁵² des acides de Lewis chiraux (complexes *N,N*-dioxide chiral de scandium ou d'ytterbium),¹⁵³ des carbènes *N*-hétérocycliques (travaux de Ye et de Smith),¹⁵⁴ et des dérivés ferrocènes chiraux de 4-(pyrrolidino)-pyridine (travaux de Fu) ont été proposées.¹⁵⁵ Les cycloadditions asymétriques de cétènes ont aussi été développées avec des imines¹⁵⁶ et dans le cas d'hétérodimérisation de cétènes.¹⁵⁷

¹⁵¹ Pour des études théoriques voir : β -lactones (a) Pons, J.-M.; Oblin, M.; Pommier, A.; Rajzmann, M.; Liotard, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3333-3338. (b) Zhang, M.; Wei, D.; Wang, Y.; Li, S.; Liu, J.; Zhu, Y.; Tang, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6374-6383. Pour les β -lactames : (c) Singleton, D. A.; Wang, Y.; Yang, H. W.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1572-1575. (d) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832. (e) Pelotier, B.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Campomanes, P.; López, R.; Sordo, T. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2599-2606. (f) Huang, Y.; Calter, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1657-1659.

¹⁵² (a) Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664-1667. (b) Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4920-4929.

¹⁵³ Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134-137.

¹⁵⁴ (a) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103. (b) Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029-4031. (c) Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3925-3938.

¹⁵⁵ Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.

¹⁵⁶ Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626-6635.

¹⁵⁷ Ibrahim, A. A.; Nalla, D.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942-2945.

Travaux en catalyse asymétrique connus :

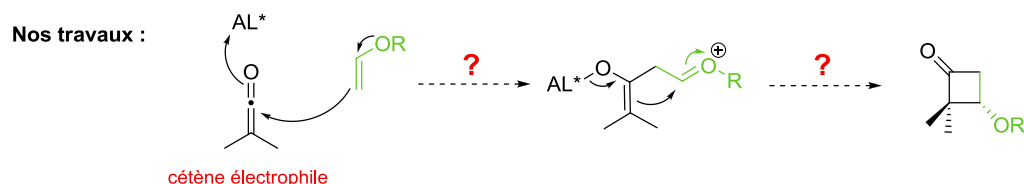
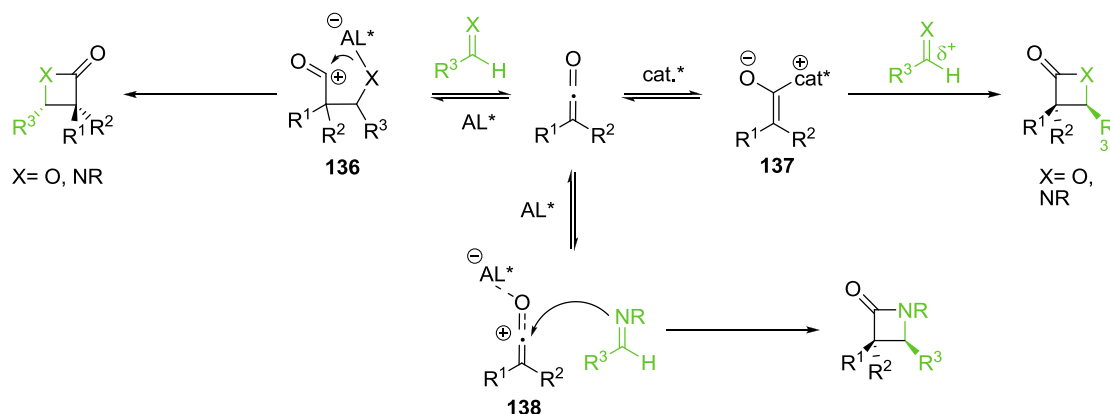


Schéma 51 Cycloaddition [2+2] catalytique asymétrique

Parmi les trois méthodes de catalyse présentées ci-dessus, seul le cas passant par l'intermédiaire **138** peut s'appliquer à la cycloaddition [2+2] avec des oléfines ou des éthers d'énol puisque le cétoné joue le rôle d'électrophile, et l'oléfine doit être aussi nucléophile que possible.

Seule deux publications rapportent des réactions de cycloadditions 'catalysées' entre un cétoné et une oléfine. Aucune ne présente un caractère asymétrique, mais il s'agit des premières cycloadditions où l'activation par un acide de Lewis de la cycloaddition d'un cétoné avec un alcène peut être invoquée.

La première concerne les travaux de Nakyama avec la préparation de chlorocyclobutanone (Schéma 52).¹⁵⁸ Elle met en jeu la réaction entre le chlorocétène, généré *in situ* par déshydrohalogénéation et le très peu réactif 2,3-diméthylbutène. Sans acide de Lewis, à 20 °C, aucune réaction n'est observée. Ce résultat était prévisible puisqu'il s'agit d'un cétoné monosubstitué très enclin à la dimérisation et d'un alcène très encombré et non-activé. Lors de l'addition de ZnCl₂ dans la réaction à 20 °C, la chlorocyclobutanone est formée avec 16 % de rendement. En augmentant la température à 60 °C et après un *screening* des acides de Lewis, des conditions optimales ont été établies : un acide de Lewis mou (SnBr₄) et une base de type amine

¹⁵⁸ Nakyama, Y.; Nagase, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1878-1879.

tertiaire encombrée (*N,N*-2,4,6-pentaméthylaniline) conduisent à la chlorocyclobutanone avec 78 % de rendement (Schéma 52).

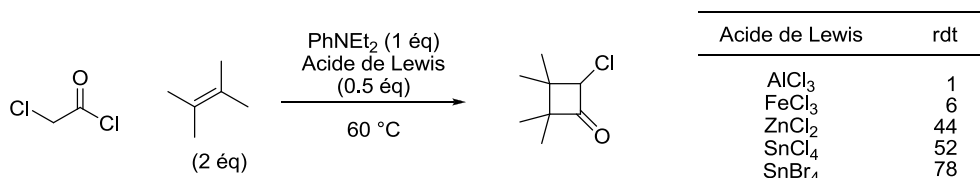


Schéma 52 Cycloaddition entre le chlorocétène et une oléfine catalysée par un acide de Lewis

Le choix d'un acide de Lewis mou et d'une base encombrée permet de limiter la complexation de l'un par l'autre laissant ainsi l'acide de Lewis actif vis-à-vis du cétène. Quant au rôle de l'acide de Lewis dans cette réaction, il n'est pas évident. D'après Nakyama, il active le cétène formé *in situ*. On peut aussi penser qu'il joue aussi un rôle dans la génération du cétène. Il a déjà été observé que le dichlorocétène généré par déshydrohalogénéation avec de la triéthylamine ne réagissait pas avec un éther d'énol (céténophile très réactif) tandis que son homologue généré à partir du chlorure de trichloroacétyle avec le couple Zn/Cu donnait d'excellents rendements.¹⁴⁴

La seconde publication, parue l'année dernière, concerne les travaux de l'équipe de Brown (Schéma 53).¹⁵⁹ La cycloaddition [2+2] thermique entre un alcène non-activé et un dialkyl- ou diaryl- cétène se fait habituellement dans des conditions thermiques dures ($T^{\circ} > 120^{\circ}\text{C}$), avec de longs temps de réaction ($> 24\text{ h}$) et une quantité sur-stœchiométrique d'alcène du fait de la faible réactivité des deux partenaires. Or en présence de chlorure d'éthylaluminium, Brown et Rasik ont montré que la cycloaddition [2+2] entre le cyclohexène et le phényléthylcétène procède à température ambiante (Schéma 53). Le screening d'acide de Lewis a montré que seuls les acides de Lewis dérivés d'aluminium avaient un effet 'promoteur' de la cycloaddition. De plus, il est nécessaire d'être en excès de chlorure d'éthylaluminium (2.5 éq.) à cause de la présence de sels d'ammonium ($\text{Et}_3\text{N.HCl}$) dans le milieu réactionnel.

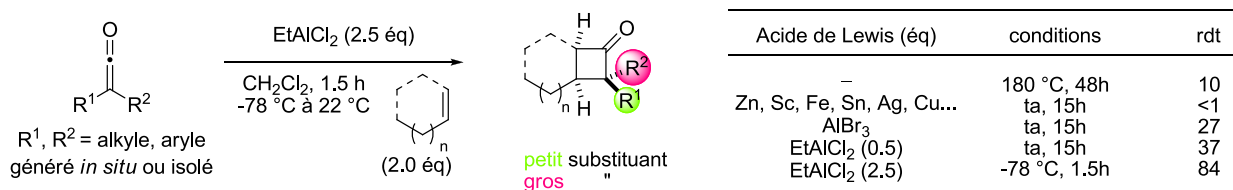


Schéma 53 Cycloaddition entre un cétène et une oléfine catalysée par un acide de Lewis

¹⁵⁹ Rasik, C. M.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673-1676.

Le chlorure d'éthylaluminium 'catalyse' les cycloadditions des dialkyl-, diaryl- et alkylaryl-cétènes avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Les céténophiles sont des alcènes cycliques, des diènes mais aussi des alcènes terminaux. Des calculs DFT ont été réalisés depuis, afin de proposer un mécanisme et de justifier la diastéréosélectivité observée.¹⁶¹ La diastéréosélectivité est en effet inversée par rapport aux cycloadditions thermiques où l'on obtient les cyclobutanones *cis*. En présence d'acide de Lewis, le chemin réactionnel privilégié est celui où le cétène présente son groupement encombrant en direction de l'oléfine, contrairement au cas thermique en absence d'acide de Lewis (Schéma 54).

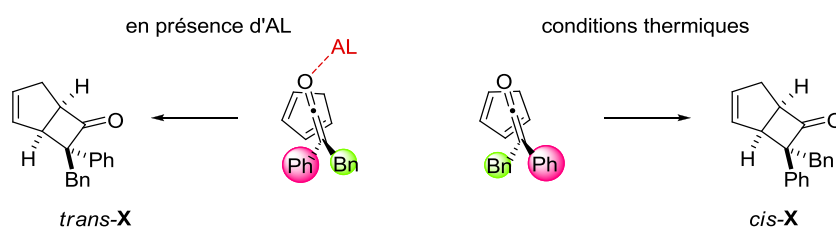


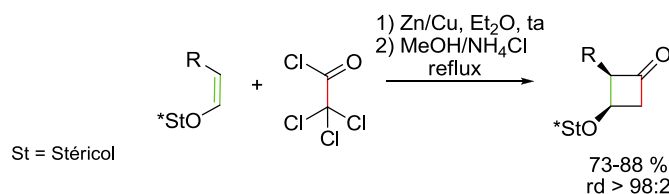
Schéma 54 Diastéréosélectivité de la cycloaddition [2+2] catalysée par un acide de Lewis

Comme nous venons de le voir, la version catalysée de la cycloaddition [2+2] entre un alcène et un cétène en est à ses débuts. Cependant la faisabilité et l'utilité de la catalyse d'une telle réaction a été démontrée par les travaux de Brown publiés en 2013, un an après la fin de notre étude. Les résultats de cycloaddition [2+2] catalytique asymétrique obtenus pendant cette thèse sont présentés dans le paragraphe IV de ce chapitre.

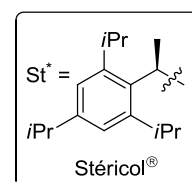
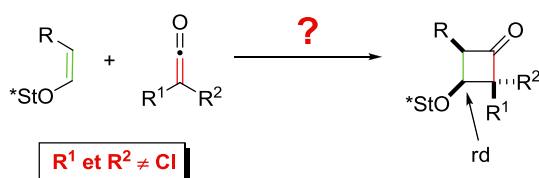
II. Synthèse énantiosélective de cyclobutanones

Afin de synthétiser une grande variété de cyclobutanones chirales hautement fonctionnalisées, nous avons fait le choix de l'extension de la méthodologie précédemment développée au laboratoire avec le dichlorocétène:^{71f,g}

Précédents du laboratoire :



Extension de la méthodologie :



L'utilisation d'un éther d'énol comme céténophile permet d'une part d'installer facilement une copule chirale clivable libérant un alcool secondaire chiral et, d'autre part, d'utiliser une oléfine riche, plus réactive en cycloaddition [2+2] avec un cétène. Le choix de la copule chirale s'est porté sur le stéricol, en effet, parmi toutes les copules chirales décrites (Schéma 49 p.97), le stéricol est facilement clivable et donne la meilleure diastéréosélectivité. Les travaux de thèse de Julien Grisel ainsi que les travaux de cette thèse ont consisté à étendre cette méthodologie à une plus grande variété de cétènes. Les résultats présentés dans cette partie ont été réalisés dans la continuité des travaux de Julien Grisel (thèse soutenue en 2012).¹⁶⁰ Tous les résultats ne se trouvant pas dans la partie expérimentale ont déjà été rapportés par Julien Grisel et sont marqués d'un astérisque *.

II.1. Préparation des précurseurs de cétènes

La (-)-salinosporamide A et la (+)-lactacystine possèdent deux fonctions hydroxy-alkyle et ester en α de l'azote. Dans notre stratégie de synthèse, ces deux groupements seront introduits à partir des substituants du cétène (Schéma 55). Il est donc nécessaire que ce dernier possède une substitution qui permette de générer les différentes fonctions oxygénées présentes dans les molécules cibles naturelles.

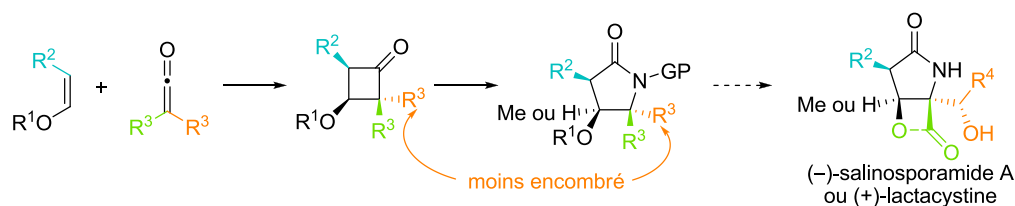


Schéma 55 Stratégie de synthèse

Peu de cétènes fonctionnalisables sont décrits dans la littérature.¹⁶² Nous en avons donc étudié la préparation. Le dichlorocétène était précédemment préparé au laboratoire par déchloration au zinc du chlorure de trichlorocétyle. Cette méthode de génération du cétène *in situ* est limitante dans la préparation d'autres cétènes, puisque le précurseur : le chlorure de chloroacétyle correspondant, n'est pas forcément accessible. Afin d'obtenir une grande variété de cétènes avec une même séquence réactionnelle, il a été décidé de générer le cétène *in situ* par

¹⁶⁰ Grisel, J. Thèse soutenue en 2012.

¹⁶¹ (a) Wang, Y.; Wei, D.; Li, Z.; Zhu, Y.; Tang, M. *J. Phys. Chem. A* **2014**, 118, 4288-4300. (b) Rasik, C. M.; Hong, Y. J.; Tantillo, D. J.; Brown, M. K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5168-5171.

¹⁶² Hyatt, J.A.; Reynolds, P. W. *Organic reactions* Paquette, L. A. *et al.* **1994**, 35, pp 155-646.

déshydrohalogénéation du chlorure d'acide avec de la triéthylamine. Les chlorures d'acide sont préparés par mono- ou bis-alkylation du diéthylmalonate **139**, suivie d'une séquence de saponification/décarboxylation produisant l'acide voulu **141** (Schéma 56). Les acides sont conservés et constituent les précurseurs de cétènes. Avant chaque cycloaddition, le chlorure d'acide est formé par action du chlorure d'oxalyle sur l'acide.

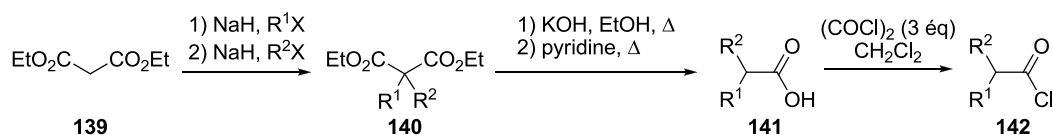


Schéma 56 Séquence réactionnelle générale pour la préparation des chlorures d'acides précurseurs de cétènes

Le chlorure d'oxalyle en excès ainsi que le dichlorométhane sont évaporés sous pression réduite produisant ainsi le chlorure d'acide désiré pur, qui est utilisé sans purification dans la réaction de cycloaddition.

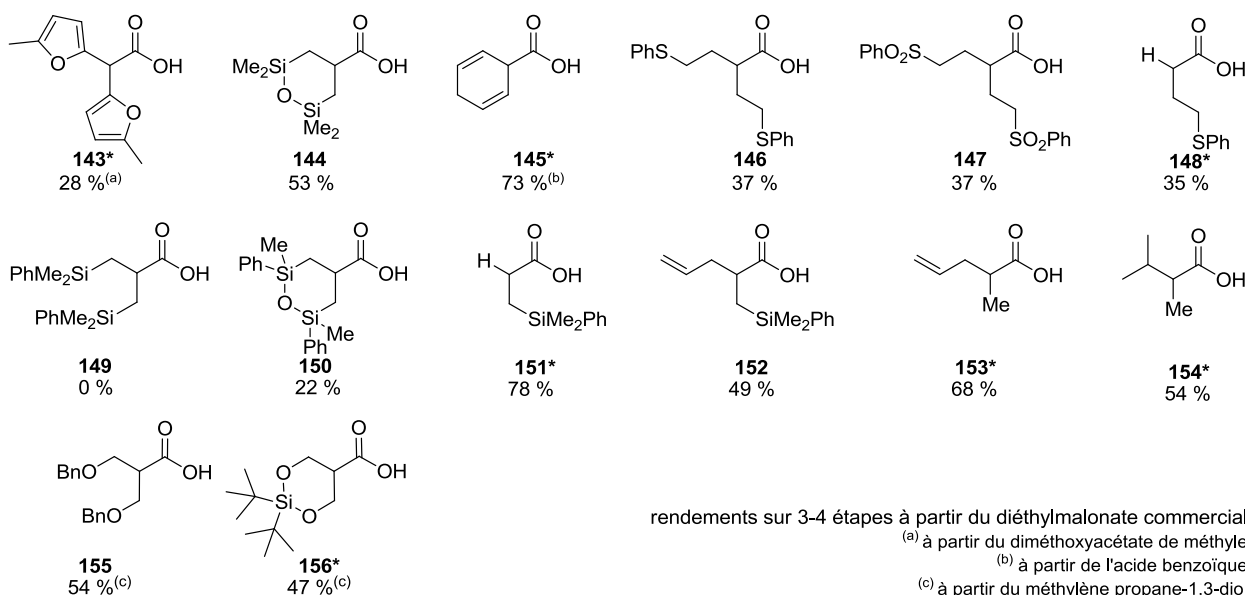


Figure 23 Acides précurseurs de cétènes

Cette méthode a permis de préparer un grand nombre de précurseurs de cétène avec une grande variété de substitution (Figure 23). De plus, un certain nombre de chlorures d'acyle ou d'acides sont commerciaux : le chlorure d'isobutyryle, le chlorure de diphenylacétyle, le chlorure de propionyle, le chlorure de valéryle, le chlorure de phénylacétyle, le chlorure de phénylpropionyle, le chlorure de butyryle, l'acide 2-phénylpropanoïque et l'acide undécylénique, ce qui conduit à une grande variété de précurseurs de cétènes facilement accessibles.

Une limitation dans la préparation des précurseurs de cétène est l'encombrement stérique qui rend la deuxième substitution du malonate difficile voire impossible. L'acide **149** n'a pu être préparé car la deuxième alkylation du diéthylmalonate n'a pas lieu du fait de l'encombrement stérique du substrat monoalkylé. Afin de contourner ce problème, nous avons préparé le siloxane cyclique **150**. Il est synthétisé via une cyclisation intramoléculaire pour la deuxième alkylation ce qui compense l'encombrement stérique, même si le rendement reste modeste.

II.2. Préparation des éthers d'énol chiraux

L'auxiliaire chiral choisi est le 2,4,6-triisopropylphényléthanol, également nommé stéricol[®], qui a été développé au laboratoire, et avec lequel les meilleurs résultats en terme de diastéréosélectivité et de facilité de clivage ont été obtenus.^{71f,147b} L'éther d'énol dichloré **157** est préparé par action d'hydruure de potassium sur le stéricol énantio pur, suivie de l'addition de trichloroéthylène (Schéma 57).

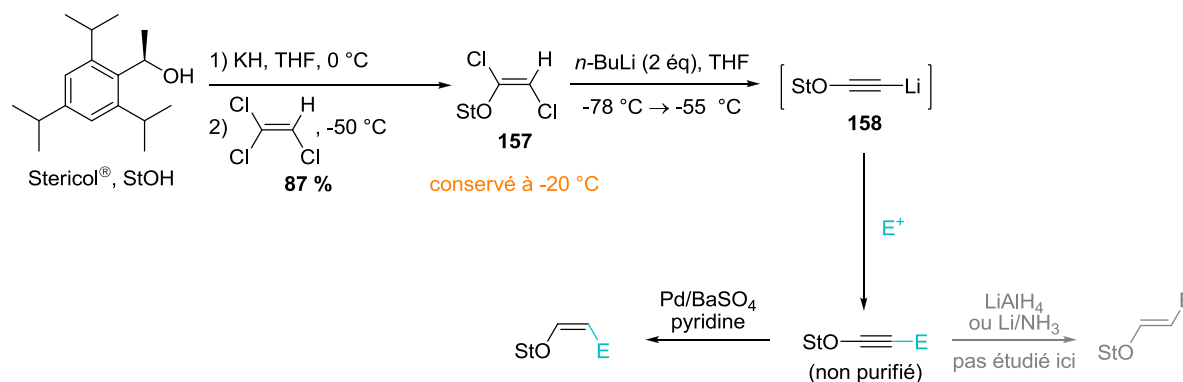


Schéma 57 Synthèse des éthers d'énol chiraux dérivés du stéricol

Cette réaction peut aisément être réalisée sur grosse échelle (près de 200 mmol, 50 g). L'éther d'énol dichloré **157** est obtenu avec un rendement de 87 % après purification par chromatographie. Celui-ci peut être conservé plusieurs mois à -20 °C, laissant ainsi libre le choix de la substitution en R². Il est possible de viser différentes cibles en une synthèse unifiée (Schéma 58), et d'envisager la synthèse d'analogues par la suite. L'éther d'énol dichloré **157** est ensuite transformé en différents éthers d'énol en deux étapes.¹⁶³ Par action de deux équivalents de *n*-butyllithium, la première étape consiste à générer *in situ* un acétylure lithié **158**. Ce dernier est ensuite alkylé avec différents électrophiles. L'éther d'ynol est utilisé brut dans l'étape

¹⁶³ (a) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919-2922; (b) Kann, N.; Bernades, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *14*, 13-22.

suivante qui consiste à réduire la triple liaison. Cette réduction peut conduire sélectivement aux éthers d'énol *Z* ou *E* correspondants, en fonction des conditions réactionnelles utilisées.

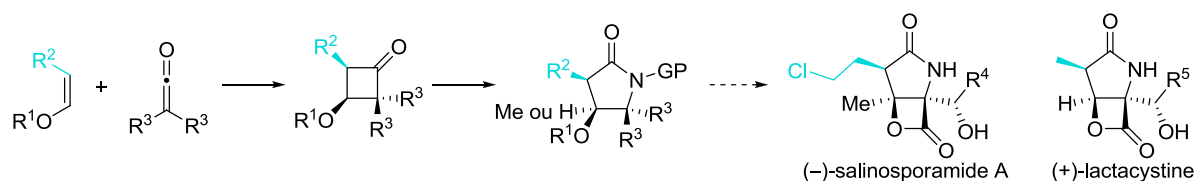


Schéma 58 Stratégie de synthèse, importance de la substitution de l'éther d'énol

Il est aisé de faire varier la chaîne R² en utilisant l'halogénure ou le triflate de la chaîne désirée. Ainsi nous avons préparé des éthers d'énol modèles (**159** et **161**) ainsi que l'éther d'énol méthylé **160**, comme précurseur de la lactacystine, et l'éther d'énol **162**, portant un éther benzylique, comme précurseur de la chaîne chloroéthyle de la salinosporamide A (Figure 24). Les détails de synthèse de l'éther d'énol **162** seront précisés dans le chapitre suivant.

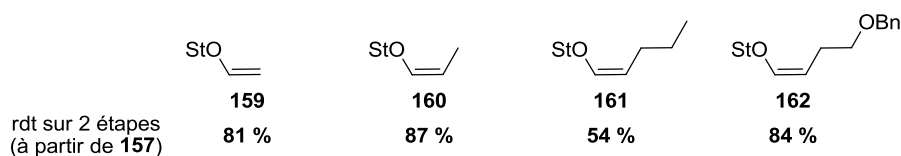
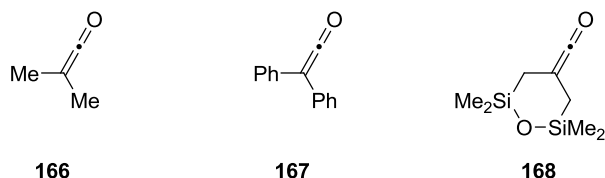


Figure 24 Ethers d'énol chiraux

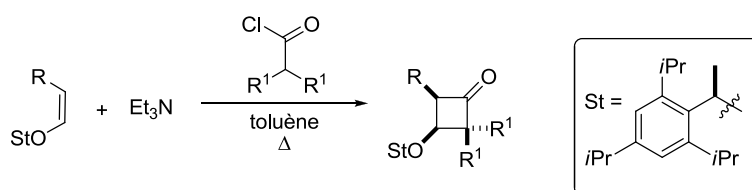
Ces éthers d'énol ont été utilisés dans l'ensemble des essais de cycloaddition [2+2] diastéréosélective qui suivent.

II.3. Premières optimisations

Le dichlorocétène fait partie des cétones les plus réactifs. Passer de celui-ci aux aryl- ou alkyl- cétones impliquait donc une optimisation des conditions réactionnelles. Cette optimisation a été menée avec trois cétones représentatifs des cétones que l'on souhaitait utiliser par la suite : un dialkylcétène (le diméthylcétène **166**), un diarylcétène (le diphenylcétène **167**) et un dialkylcétène fonctionnalisé (le cétène 'siloxane' **168**). Ces cétones symétriques diffèrent à la fois par leur réactivité et par leur encombrement stérique. Le céténophile modèle utilisé ici est l'éther d'énol *Z* propényléther dérivé du stéricol (**160**). Le diméthyl- et le diphenyl- cétène ont souvent été utilisés en cycloaddition [2+2] mais jamais dans le cas de cycloaddition diastéréosélective avec un éther d'énol chiral.



Les premières cyclobutanones ont pu être obtenues dans les conditions suivantes : le cétène est formé *in situ* par déshydrohalogénéation avec de la triéthylamine en quantité stœchiométrique par rapport au chlorure d'acide (Schéma 59). Afin d'éviter la réaction de dimérisation du cétène, le chlorure d'acide est ajouté goutte à goutte sur un mélange d'éther d'énol et de triéthylamine.



Ces conditions ont été optimisées en fonction de la température, du solvant et de la réactivité des cétènes utilisés.

Influence du solvant et de la température

Nous avons étudié l'influence du solvant et de la température à la fois sur le rendement et la diastéréosélectivité des cycloadditions [2+2]. En présence d'un étalon interne (anthracène), nous avons suivi la quantité de cyclobutanone formée, ce qui correspond au rendement de la réaction. Trois réactions modèles ont été étudiées : les cycloadditions entre le diméthylcétène (en rose)/ le diphenylcétène (en bleu)/ le cétène siloxane (en vert) et l'éther d'énol **160** (Figure 25). Que ce soit à température ambiante ou à reflux, aucune réaction n'est observée avec le diméthylcétène dans l'éther diéthylique. Dans ce même solvant, le diphenylcétène, plus réactif, conduit à la cyclobutanone désirée avec un rendement moyen à température ambiante et à reflux. Avec le cétène 'siloxane' **168**, on observe uniquement de la dégradation de l'éther d'énol à température ambiante et un bon rendement à reflux.

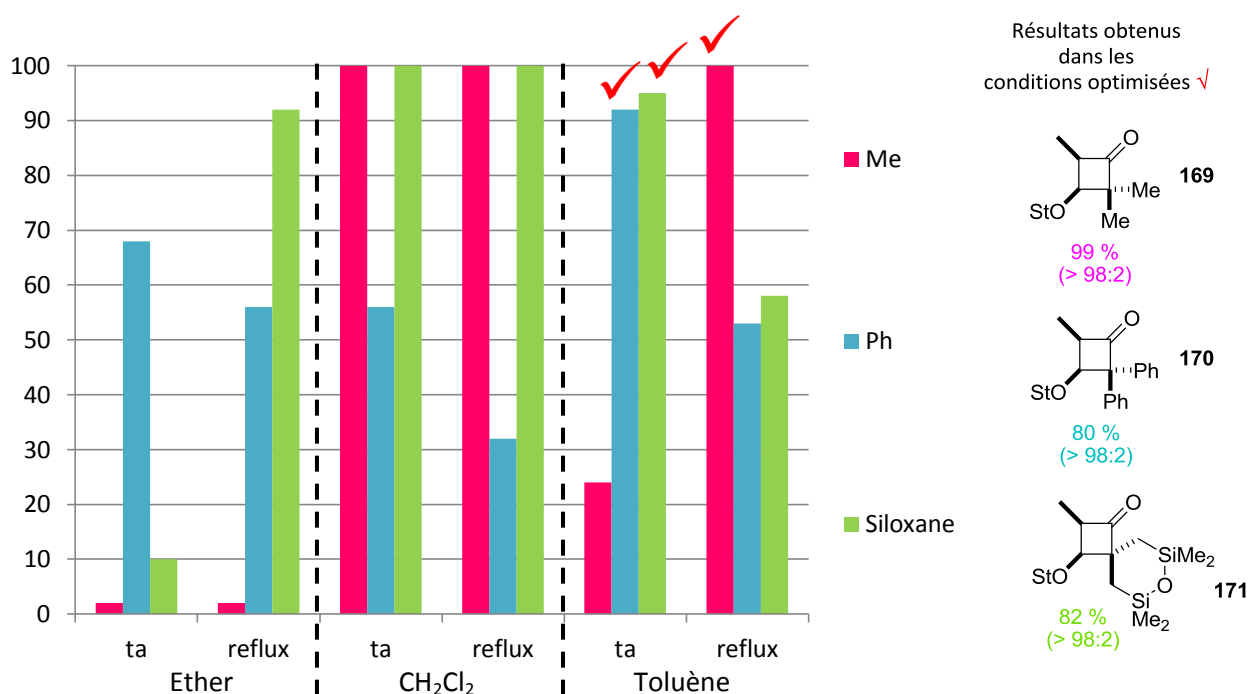


Figure 25 Rendements des réactions lors de l'optimisation de la température et du solvant

Dans le dichlorométhane la cycloaddition avec le diméthylcétène et avec le cétène 'siloxane' **168** est beaucoup plus rapide, quelle que soit la température, comme en témoignent les rendements quantitatifs. Cependant, les résultats avec le diphenylcétène dans le dichlorométhane sont très modérés. Dans ce cas-là, on observe en quantité notable un produit ouvert **173** issu de la réaction non-concertée (Schéma 60).¹⁶⁴ Dans le dichlorométhane, la stabilisation des charges partielles favorise la cycloaddition dans le cas des cétènes moins réactifs (diméthyl- et siloxane- cétènes), mais conduit à des réactions secondaires dans les cas de cétènes plus réactifs tels que le diphenylcétène.

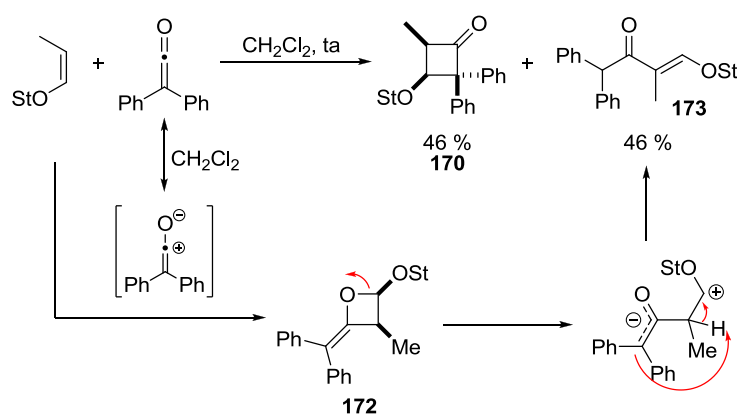


Schéma 60 Formation d'un produit secondaire dans la cycloaddition avec le diphenylcétène

¹⁶⁴ Machiguchi, T.; Okamoto, J.; Takachi, J.; Hasegawa, T.; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14446-14448.

Finalement, le toluène s'est avéré être le solvant le plus adéquat pour réaliser les cycloadditions [2+2] quels que soient les cétones. D'excellents rendements (>90 %) et diastéréosélectivités (>98:2) ont été obtenus dans le toluène à température ambiante pour le diphenylcétène **167** et le cétène 'siloxane' **168**, ou encore à reflux pour le diméthylcétène **166**.

Diastéréosélectivité

De façon surprenante, une très faible influence de la température sur la diastéréosélectivité de la réaction a été observée. Les cyclobutanones sont obtenues généralement avec un excellent rapport diastéréoisomérique et sont isolées sous la forme d'un seul diastéréoisomère (St-C3 rapport diastéréoisomérique > 98:2 et obtention uniquement de la cyclobutanone *cis* C2-C3) quelles que soient les conditions de solvant et de température. Lors de la cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol énantio pur dérivé du stérical, jusqu'à huit diastéréoisomères peuvent être formés. Or un diastéréoisomère est obtenu majoritairement, si ce n'est exclusivement (Schéma 61). L'auxiliaire chiral stérical, contrôle le centre en C3, en ayant une face plus favorable à l'approche du cétène (voir paragraphe III p.116).

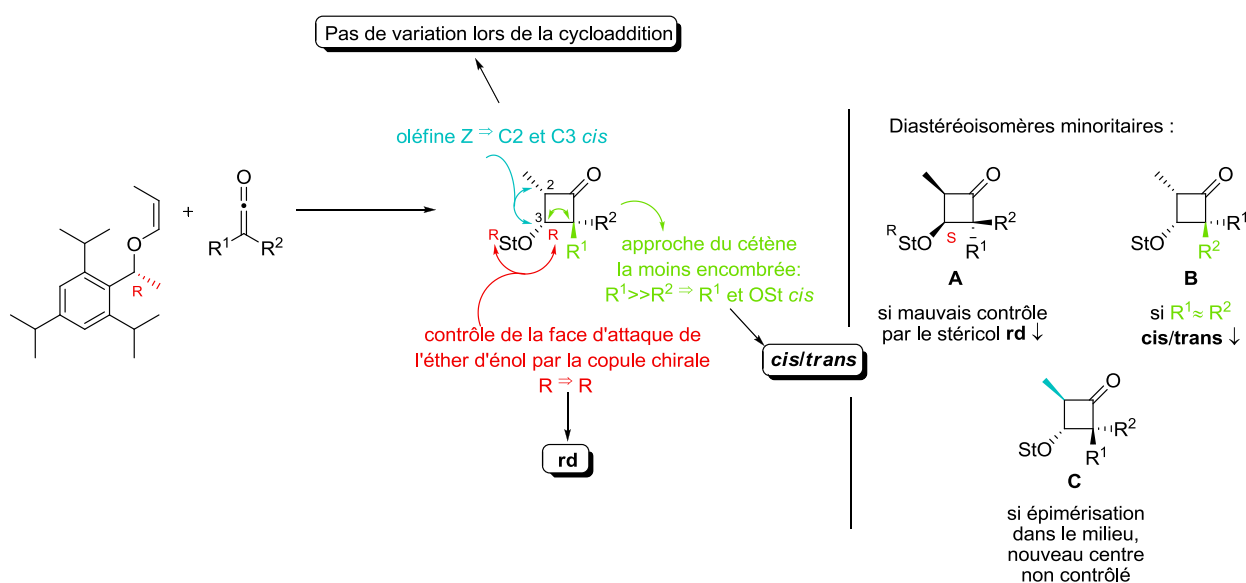


Schéma 61 Description de la diastéréosélectivité de la cycloaddition [2+2]

D'autre part, le fait que la cycloaddition soit concertée conduit à la conservation de la stéréochimie de l'oléfine de départ : un éther d'énol *Z* donne une cyclobutanone C2-C3 *cis* (en bleu Schéma 61) de façon diastéréospécifique. L'obtention du diastéréoisomère **C** en C2 résulte uniquement d'une isomérisation dans le milieu (excès de triéthylamine, énolesation). Pour finir, l'approche du cétène se fait de telle façon que l'on obtient le produit cinétique *cis* : le

groupement le plus encombrant du cétène est *cis* vis-à-vis du –OSt. Ainsi C2, C3 et C4 sont tous contrôlés dans les conditions optimales de cycloaddition et sont définis par rapport à la stéréochimie de l'éther d'énol de départ. Les diastéréoisomères minoritaires que l'on pourra observer sont les suivants : **A**, **B**, **C**. Si le contrôle du stéricol est mauvais, il y aura diminution du rapport diastéréoisomérique avec apparition du diastéréoisomère **A** en C3. Dans le cas de cétènes dissymétriques, si R¹ et R² sont de taille similaire le rapport *cis/trans* pourra diminuer : apparition du diastéréoisomère **B** en C4.

II.4. Synthèse diastéréosélective de cyclobutanones

Après avoir optimisé les conditions de réactions (Schéma 62), nous nous sommes intéressés à la synthèse de cyclobutanones chirales à partir des cétènes variés dont les précurseurs ont été présentés ci-dessus. Ces cétènes n'avaient jusqu'à présent jamais été utilisés en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énol possédant un auxiliaire chiral.

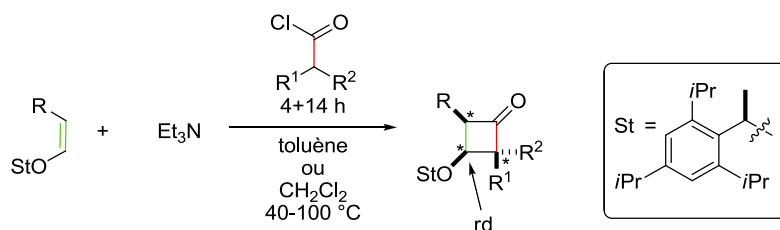


Schéma 62 Conditions réactionnelles générales pour la cycloaddition [2+2] avec des cétènes différents du dichlorocétène

La synthèse des précurseurs nous a permis d'avoir plusieurs possibilités dans le choix des cétènes: ces derniers peuvent être symétriques ou dissymétriques. Dans le cas des cétènes dissymétriques, une question de sélectivité supplémentaire va apparaître au sein même de la réaction de cycloaddition [2+2]. En outre, les cétènes monosubstitués étant plus enclin à la dimérisation des problèmes de réactivité seront aussi soulevés.

a) Cétènes symétriques

En vue de la synthèse de nos deux cibles, nous avons imaginé une rétrosynthèse à partir d'un cétène disubstitué possédant deux fonctions hydroxyles en position allylique (Figure 26). L'utilisation de bis-(hydroxyméthyl)cétènes pour préparer des cyclobutanones possédant des groupements fonctionnalisés a été étudiée. La présence d'alcools protégés sur la cyclobutanone

générée permettrait de fonctionnaliser facilement les deux groupements du carbone quaternaire et d'accéder ainsi à la salinosporamide A ou à la lactacystine en peu d'étapes.

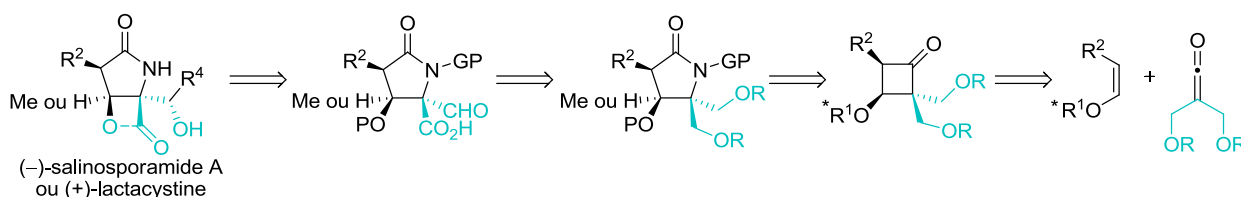


Figure 26 Rétrosynthèse avec un cétène disubstitué avec des fonctions hydroxyles

Les chlorures d'acide **174** et **175**, précurseurs de cétènes, ont été obtenus à partir des acides **155** et **156** (Figure 23 p.104, travaux de J. Grisel).¹⁶⁰ Malgré différents essais faisant varier les bases et la température de la réaction, les cyclobutanones attendues ont seulement été obtenues sous forme de traces (Schéma 63). Le faible rendement observé pourrait s'expliquer par une faible stabilité du cétène ou par une interaction entre l'oxygène de l'éther benzylique ou silylé et un autre cétène, ce qui dégraderait ce dernier et inhiberait la cycloaddition.

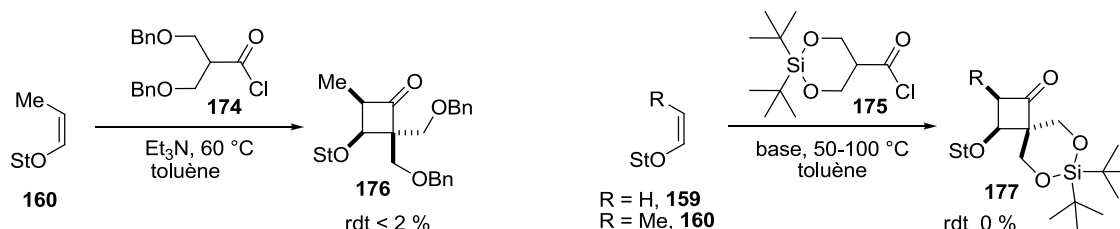


Schéma 63 Essais de cycloaddition avec un cétène disubstitué portant deux fonctions hydroxyles en position allylique

Suite à ces résultats peu encourageants, nous nous sommes tournés vers des cétènes disubstitués portant des fonctions hydroxyles masquées, tels que des silanes ou des fonctions transformables en conditions oxydantes (voir Figure 28 p.113).

Dans les conditions optimisées présentées ci-dessus (Schéma 62), les cétènes dialkyles et diaryles ont été mis à réagir avec des éthers d'énol dérivés du stéricol produisant ainsi une grande variété de cyclobutanones avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Figure 27). Les cétènes classiques tels que le diméthylcétène et le diphenylcétène ont tout d'abord été utilisés avec succès dans la formation des cyclobutanones **169**, **178** et **170**, obtenues sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le difurylcétène a permis d'obtenir les cyclobutanones **179** et **180** avec de bons rendements et une diastéréosélectivité un peu plus faible. À notre connaissance, ce cétène n'a jamais été utilisé en cycloaddition [2+2]. Le cétène siloxane **168** a

lui aussi été utilisé pour la première fois, permettant d'obtenir les cyclobutanones **171**, **181**, **182** et **183**. La cyclobutanone **181** est obtenue avec un rapport diastéréoisomérique plus faible de 82:18, la cycloaddition avec l'éther d'énol non-substitué semble être moins diastéréosélective. La cyclobutanone **186** obtenue par cycloaddition du cyclohexanediénylcétène n'est pas stable : elle est isolée et caractérisée après réduction en cyclobutanol par NaBH₄ (80 % de rendement à partir de l'éther d'énol). Enfin nous avons réalisé la cycloaddition avec des cétènes tout aussi inédits portant des chaînes thioéthers produisant les cyclobutanones **184** et **185**. Les diastéréosélectivités observées sont du même ordre de grandeur que celles observées avec le dichlorocétène alors que les conditions réactionnelles sont très différentes (température allant de 40 à 100 °C).

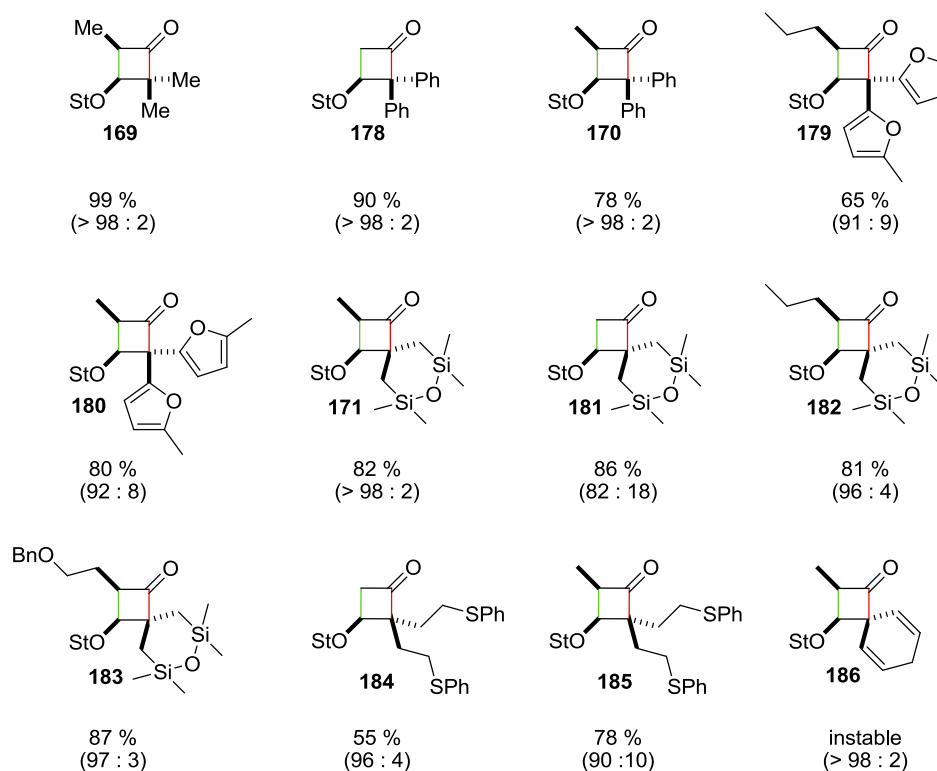


Figure 27 Cyclobutanones chirales à partir de cétènes symétriques

La méthodologie de cycloaddition [2+2] diastéréosélective a été appliquée à un maximum de cétènes différents afin d'avoir une exemplification diversifiée. La majorité d'entre eux peuvent être transformés afin d'obtenir des chaînes latérales oxygénées d'intérêt pour la synthèse de nos cibles (Figure 26 p.111). Les groupements aryles peuvent être oxydés par du tétraoxyde de

ruthénium dans des conditions décrites par Sharpless (Figure 28).^{165,166} Le siloxane peut être potentiellement oxydé dans des conditions de Tamao-Fleming afin de fournir le diol correspondant.¹⁶⁷ Le cyclohexadiényle peut subir toutes sortes de coupures oxydantes (Figure 28). Les thioéthers peuvent être oxydés en sulfoxydes avant de subir une élimination donnant la chaîne allylique ou un réarrangement de Pummerer.^{168,169} Les sulfones peuvent subir une coupure oxydante produisant l'aldéhyde ou l'acide correspondant.^{170,171}

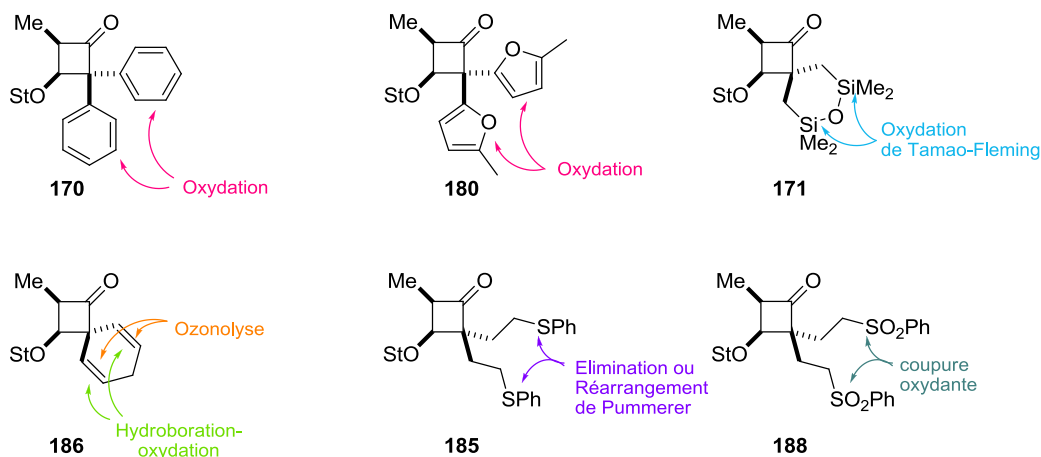


Figure 28 Fonctionnalisation des cyclobutanones symétriques en C4

Les structures obtenues par diffraction des rayons X des cyclobutanones **180** et **171** ont confirmé que le stérol de configuration R induit une stéréochimie R en C3 (Figure 29).

¹⁶⁵ (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938; (b) Kasai, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346-2349; (c) Nunez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.

¹⁶⁶ Hayes, S. J.; Knight, D. W.; Smith, A. W. T.; O'Halloran, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 720-723.

¹⁶⁷ (a) Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. *Org. Bio. Chem.* **2009**, *7*, 4611-4621. (b) Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1090-1096.

¹⁶⁸ (a) Matsuo, J.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934-936. (b) Baker-Glenn, C. A. G.; Barrett, A. G. M.; Gray, A. A.; Procopiou, P. A.; Ruston, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7427-7430. (c) Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1855-1858.

¹⁶⁹ De Lucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**.

¹⁷⁰ (a) Baudin, J.-B.; Julia, M.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2333-2334. (b) Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 547-553.

¹⁷¹ Bonaparte, A. C.; Betush, M. P.; Panseri, B. M.; Mastarone, D. J.; Murphy, R. K.; Murphree, S. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1447-1449.

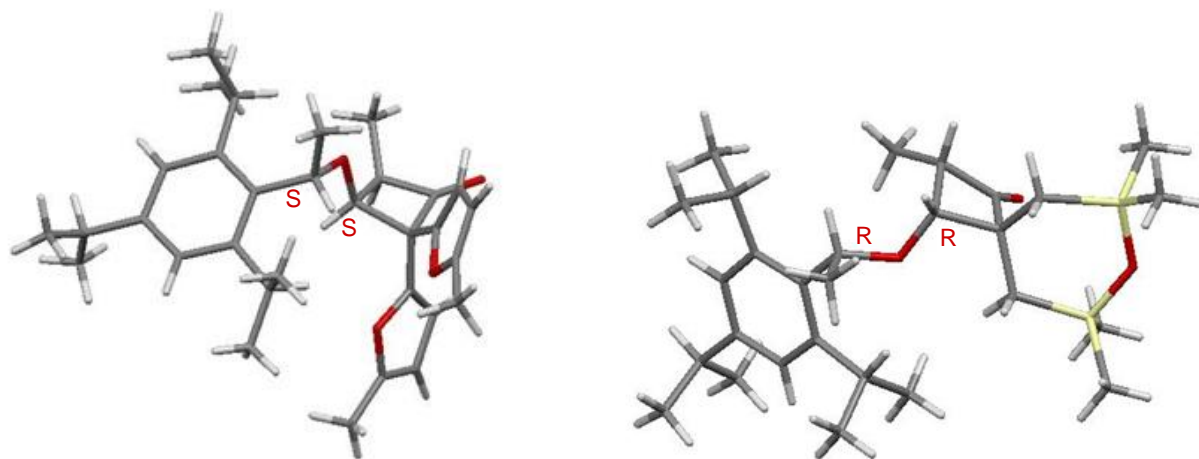


Figure 29 Structures X-ray des cyclobutanones difuryl 180 et siloxane 171

b) Cétènes dissymétriques

La méthodologie précédente a aussi été appliquée aux cétènes dissymétriques disubstitués et aux cétènes monosubstitués. Ces deux catégories de cétènes permettent de générer un centre chiral supplémentaire en C4. Cependant la sélectivité de la cycloaddition entre alors en jeu et il doit y avoir une différence d'encombrement stérique suffisante entre les substituants du cétène pour induire une bonne sélectivité de la face d'attaque du cétène. Comme décrit dans la littérature, les cétènes monosubstitués sont très sujets à la réaction de dimérisation, il est donc nécessaire de générer des quantités importantes de cétènes afin de favoriser la cycloaddition [2+2] et les rendements obtenus sont malgré tout beaucoup plus faibles.

L'utilisation des conditions optimisées précédentes au méthylcétène (généralisé *in situ* à partir du chlorure de propionyle) n'a pas conduit à la cyclobutanone attendue avec un bon rendement. La température de réaction a dû être augmentée (80 °C) et afin de surmonter la volatilité du monométhyl cétène, la réaction a été réalisée en tube scellé avec un large excès de cétène. La cyclobutanone **189** a pu être obtenue avec un bon rendement de 73 % sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Figure 30). Il en est de même pour les cyclobutanones **190** et **191**. Les analyses RMN ^1H et nOe nous ont permis de déterminer la configuration relative (C2,C3,C4) des diastéréoisomères majoritaires formés. Dans tous les cas, le produit *cis/cis*, prédit théoriquement (cf. Chapitre I) est isolé. De plus, le rapport diastéréoisomérique est excellent, révélant une excellente discrimination faciale Ré (resp. Si) de l'éther d'énol R (resp. S) pendant le processus de cycloaddition. Les rendements sont plus faibles pour la formation des

cyclobutanones **192-196**, ceci peut s'expliquer par une plus forte dimérisation (vs. cycloaddition) du cétène utilisé.

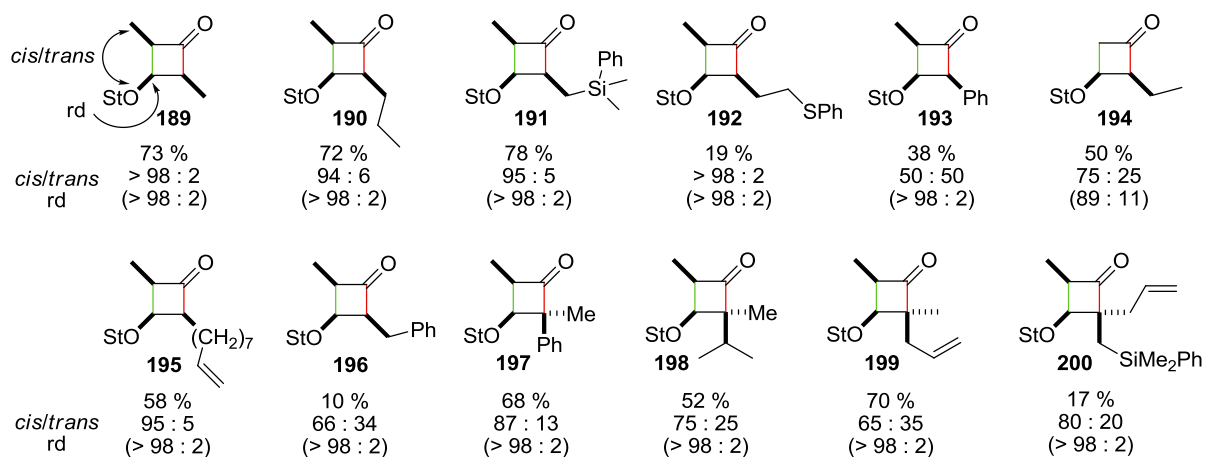


Figure 30 Cyclobutanones chirales à partir de cétènes dissymétriques : nouveau centre chiral en C4

Les rapports *cis/trans* des cyclobutanones **193** et **196** sont mauvais probablement pour des raisons d'épimérisation pendant la réaction. L'éther d'énol **159** non substitué conduit à une diastéréosélectivité plus faible pour la cyclobutanone **194**. Dans le cas de cétènes disubstitués dissymétriques, les cyclobutanones **197**, **198** et **199** sont obtenues avec des rendements corrects. Le rapport *cis/trans* est plus faible que dans le cas des cétènes monosubstitués car il ne s'agit plus de comparer l'encombrement d'un hydrogène par rapport à un groupement alkyle ou aryle, mais de deux groupements alkyles. Pour finir la cyclobutanone **200**, malgré son intérêt synthétique, est obtenue avec un rendement faible.

En résumé, la cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol encombré et un cétène dissymétrique permet d'obtenir des cyclobutanones avec, dans la plupart des cas, des rendements modérés à bons et avec un très bon contrôle des trois centres stéréogènes créés. En effet, toutes les cyclobutanones sont obtenues avec une stéréochimie *cis/cis* et un excès diastéréoisomérique supérieur ou égal à 78 % dans des conditions d'activation thermique.

De la même façon qu'avec les cétènes symétriques, certaines des chaînes latérales introduites par le cétène sont fonctionnalisables (voir références ci-dessus). La différenciation des deux faces ayant déjà été réalisée lors de la réaction de cycloaddition, il suffira de réaliser des réactions chimiosélectives pour fonctionnaliser l'une ou l'autre des deux chaînes dans le cas des cyclobutanones dissymétriques (Figure 31). La cyclobutanone **200** a malheureusement été obtenue avec un faible rendement de 17 %.

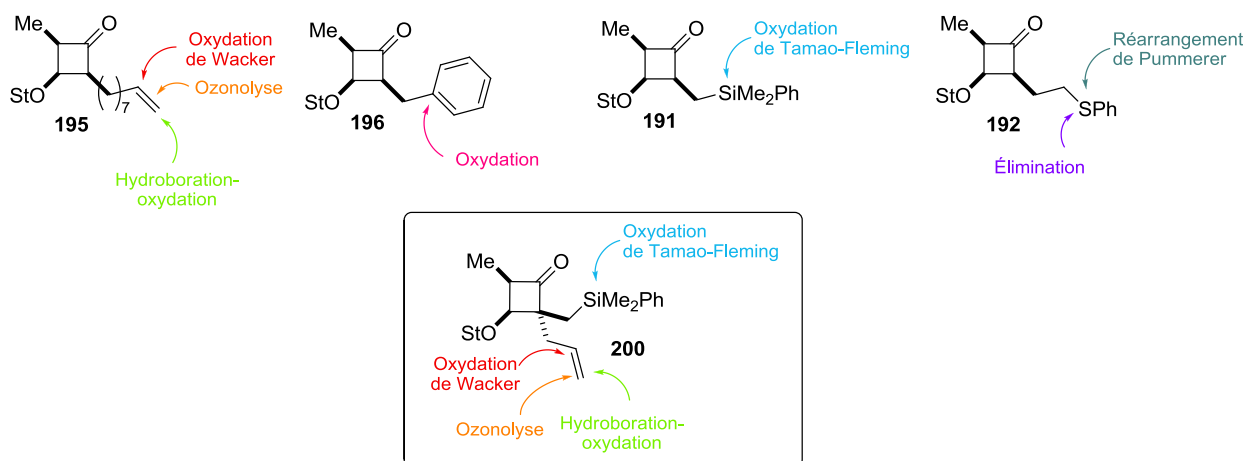


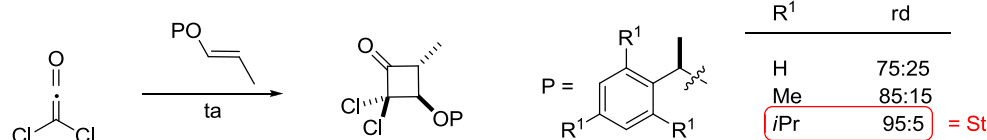
Figure 31 Fonctionnalisation des cyclobutanones avec un centre chiral en C4

De façon inattendue les diastéréosélectivités observées dans toutes ces réactions de cycloaddition [2+2] sont comparables à celles observées avec le dichlorocétène, alors que les conditions réactionnelles sont très différentes. En effet, dans le cas du dichlorocétène, les réactions se font à 25 °C alors que dans le cas des cétones alkyles ou aryles étudiés, les réactions se font à chaud entre 40 et 100 °C. Nous nous sommes donc intéressés au rôle de l'auxiliaire chiral dans cette excellente sélectivité.

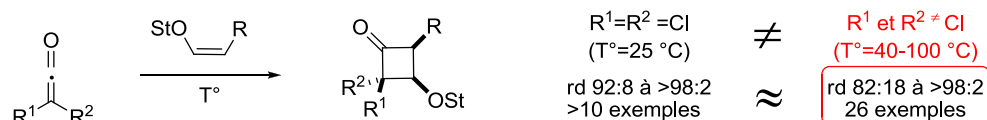
III. Calculs théoriques sur le rôle du Stérique

Il n'était pas évident de conserver l'excellente diastéréosélectivité, observée dans le cas des cycloadditions avec le dichlorocétène, lors de l'augmentation de la température nécessaire pour compenser la plus faible réactivité des cétones alkyles/aryles. Nous avons donc décidé d'investiguer le rôle du stérique par le calcul afin de comprendre comment cet auxiliaire chiral discrimine si bien les deux faces de l'éther d'énol.

Travaux originaux :



Cycloaddition avec le dichlorocétène puis avec des cétones diversifiées :



Des calculs d'énergie minimale de structures d'éthers d'énol dérivé du stéricol avaient été menés au laboratoire,¹⁷² et nous avons décidé d'approfondir ces résultats préliminaires. Le modèle choisi pour cette étude est la cycloaddition entre le diméthylcétène et l'éther d'énol dérivé du stéricol (**R**)-**160** (Schéma 64). Le but de cette étude est de mettre en évidence les raisons d'une telle sélectivité.

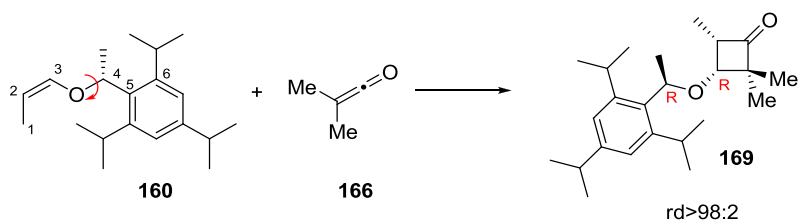


Schéma 64 Rotation autour de O–C4 et description des produits et des réactifs

Pour ce faire nous avons décidé dans un premier temps de déterminer la structure d'énergie minimale de l'éther d'énol portant le stéricol; puis, dans un second temps, de calculer les états de transition de plus basse énergie à partir des structures précédentes, afin de prédire la stéréochimie la plus favorable des cyclobutanones finalement obtenues. Tous les calculs ont été effectués avec une méthode DFT au niveau B3LYP/6-31+G* (sauf mention contraire) avec le logiciel Gaussian09.¹²⁵ L'ensemble de ces travaux de calculs a été réalisé en collaboration avec Aurélie Gouron et Anne Milet.

a) Calculs de minimum de structure des réactifs

La conformation du diméthylcétène **166** a facilement été déterminée et représente un minimum global (Figure 32).

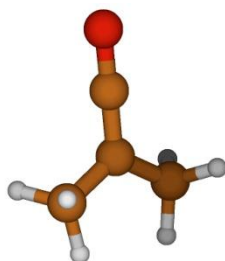


Figure 32 Conformation du diméthylcétène **166**

Afin de déterminer la (ou les) conformations d'énergie minimale de l'éther d'énol **160**, une simple optimisation d'une structure donnée aléatoire n'était pas suffisante. En effet, les

¹⁷² Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972.

contraintes stériques fortes pouvaient empêcher l'exploration de l'ensemble des conformations possibles et la localisation de tous les minimums locaux. Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons déterminé les degrés de liberté les plus importants dans la conformation de l'éther d'énol (**R**)-**160**. Il s'agit de deux rotations autour de liaisons simples représentées par l'angle dièdre C3-O-C4-C5 et l'angle dièdre O-C4-C5-C6 (Figure 33).

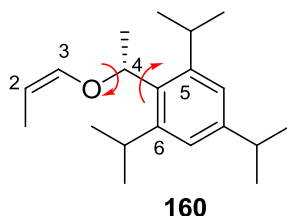


Figure 33 Rotations possibles de l'éther d'énol **160**

Un premier *screening* (méthode semi-empirique PM6)¹⁷³ en faisant varier l'angle dièdre C3-O-C4-C5 nous a confirmé la présence de deux minima locaux (Figure 34) et, par conséquent, la nécessité d'aller plus loin.

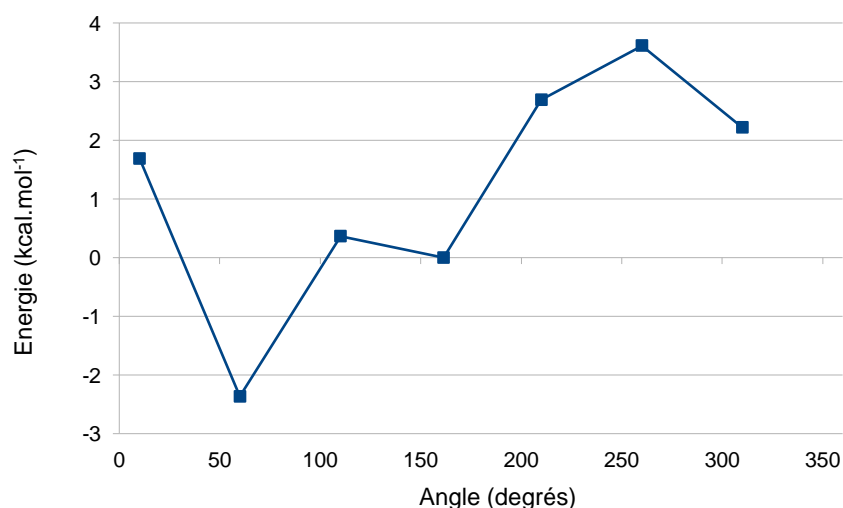


Figure 34 Energie des conformations de l'éther d'énol **160** après rapide *screening* de l'angle dièdre C3-O-C4-C5 (méthode semi-empirique PM6)

Nous avons calculé la surface d'énergie des conformations de l'éther d'énol (**R**)-**160** en réalisant un échantillonnage sur les deux angles dièdres cités ci-dessus avec des pas de 40° et de 50° afin de compléter une rotation de 360° (Figure 35). Une périodicité de 180° selon l'angle dièdre O-C4-C5-C6 est mise en évidence. Cet angle dièdre correspond à la rotation du groupement

¹⁷³ Stewart, J. J. P. *J Mol Model* **2007**, *13*, 1173-1213.

triisopropylphényle autour de la liaison C4-C5, le groupement aromatique étant symétrique. Les calculs peuvent donc se limiter à une demi-surface présentée ci-dessous entre pointillés.

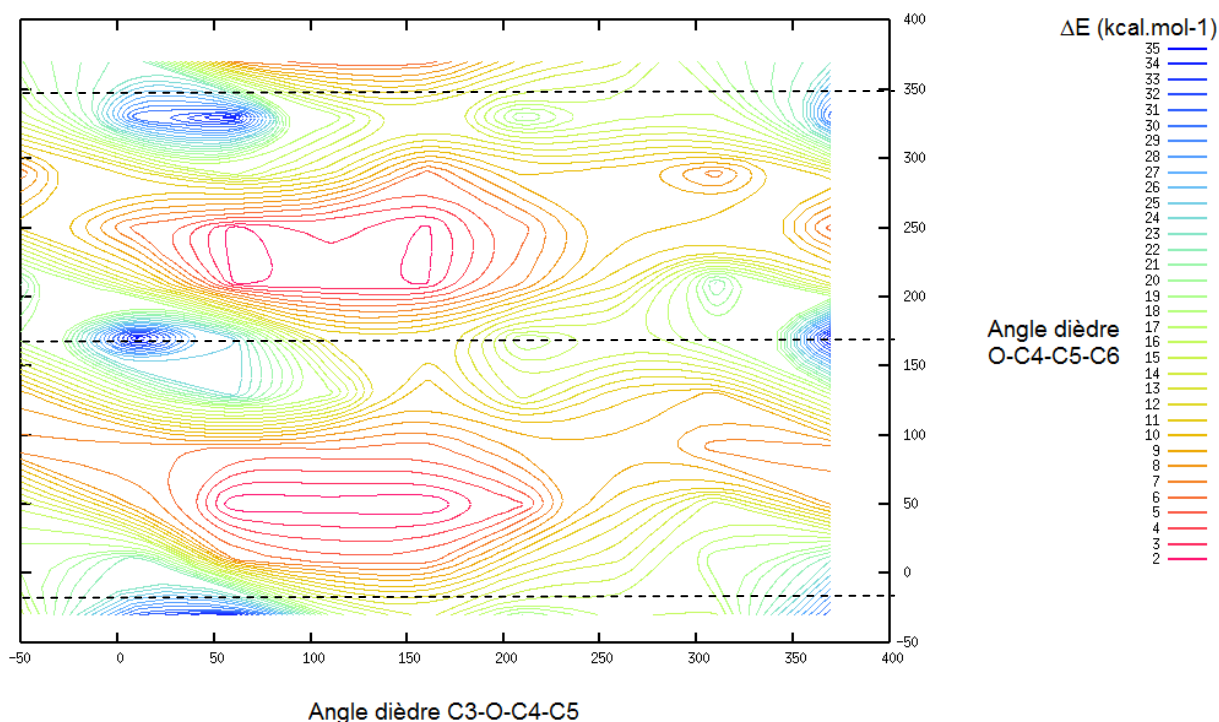


Figure 35 Surface des énergies relatives des conformations de l'éther d'énol (R)-160

Un puits d'énergie minimale (représenté en rose) apparaît avec un angle dièdre **1** (C3-O-C4-C5) variant de 60° à 160° et un angle dièdre **2** (O-C4-C5-C6) fixe de l'ordre de 50°. Il n'y a donc quasiment pas de rotation du groupement aromatique, par contre un tiers de l'espace est balayé en rotation autour de la liaison O-C4. Le système est finalement assez contraint avec la présence d'un bassin délimité par quatre points-selle (barrière $\approx 10 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Dans ce puits, deux structures d'énergie minimale ont été localisées et caractérisées par leur combinaison d'angles dièdres (C3-O-C4-C5, O-C4-C5-C6) : la conformation (68,46) et la conformation (154,58) (Figure 36). La première conformation (68,46) montre une face Ré beaucoup plus encombrée que la face Si, tandis que sur la conformation (154,58) la distinction des faces Ré et Si est moins évidente. De façon générale, le stéricol est plutôt situé sur la face Ré. La différence d'énergie entre ces deux conformations est de $1.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ce qui à 100 °C correspond à un rapport de 87:13 des conformères.

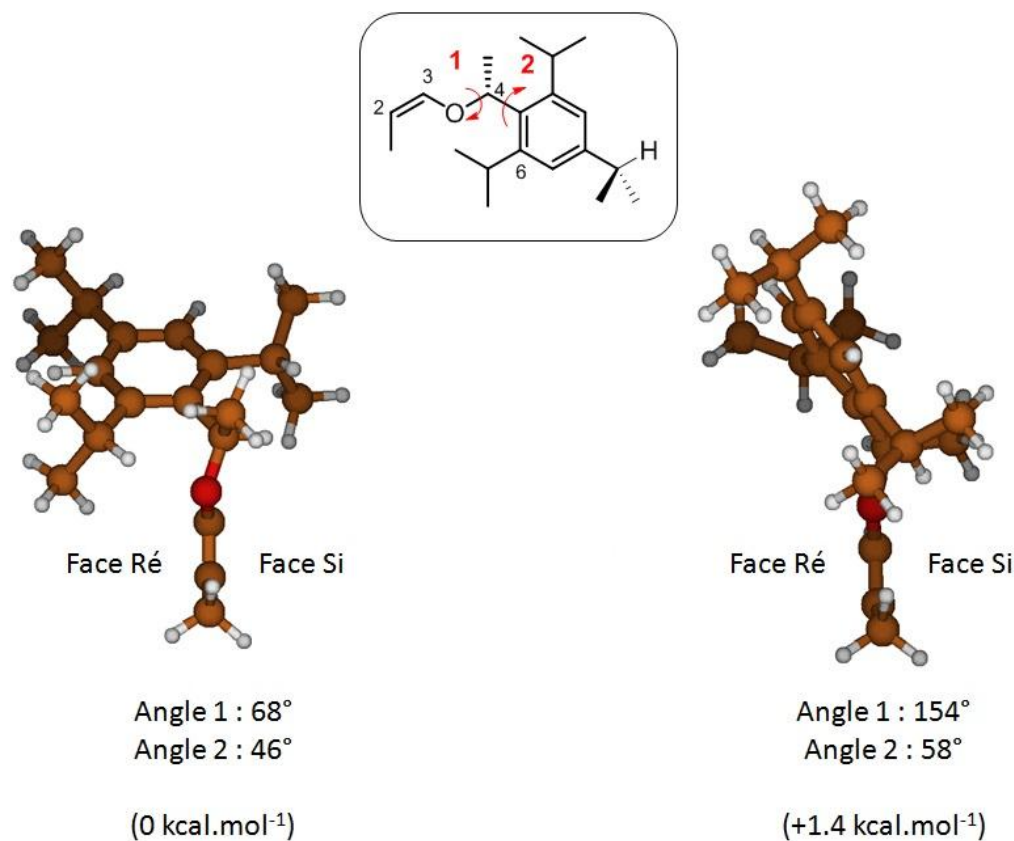


Figure 36 Deux conformations d'énergie minimale

A partir de ces deux conformations possibles, nous avons cherché à déterminer les quatre états de transition possibles correspondant à l'approche du diméthylcétène par les deux faces Ré et Si.

b) Calculs des états de transition

Les quatre états de transitions conduisant aux cyclobutanones RR ou RS, à partir de l'approche du cétène sur les deux faces des deux conformations d'énergie minimale de **160**, ont été localisés. Il apparaît en premier lieu que ces calculs corroborent les résultats expérimentaux : quel que soit le conformère de départ ((68,46) ou (154,58)) la formation de la cyclobutanone RR est favorable de 2.4 et 0.9 kcal.mol⁻¹ respectivement (Figure 37).

Si l'état de transition issu du conformère (68,46) traduit bien la sélectivité expérimentale (dr>98:2), celui issu du conformère (154,58) s'en éloigne un peu, même s'il traduit la tendance globale. De plus, le conformère (154,58) est 1.4 kcal.mol⁻¹ plus haut en énergie, ce qui peut expliquer qu'à énergie d'activation égale (31.2 et 31.1 kcal.mol⁻¹), il participe moins à la sélectivité que le conformère (68,46).

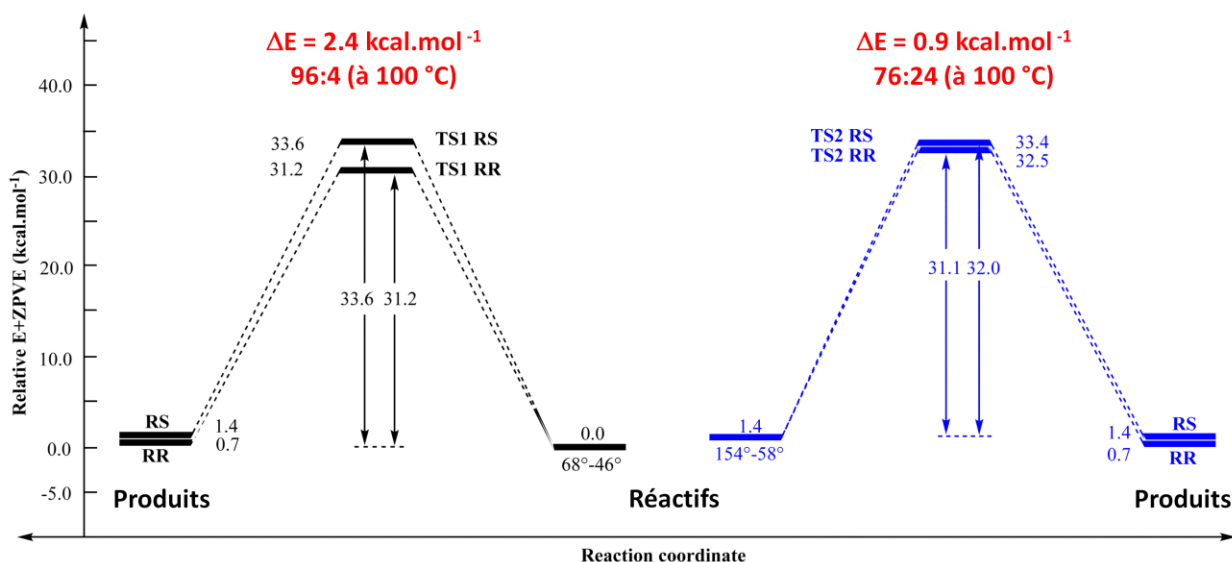


Figure 37 Chemins réactionnels possibles à partir des réactifs dans leurs deux conformations de plus basse énergie

La conformation de l'éther d'énol a été examinée dans les quatre états de transition afin de la comparer à celle de l'éther d'énol de départ et afin de déterminer si l'approche du cétène se faisait facilement ou, au contraire, si elle déformait la structure d'origine. Avec les deux conformations de départ, on observe que l'approche du cétène sur la face Si se fait sans grande déformation de l'éther d'énol de départ (Figure 38 et Figure 39).

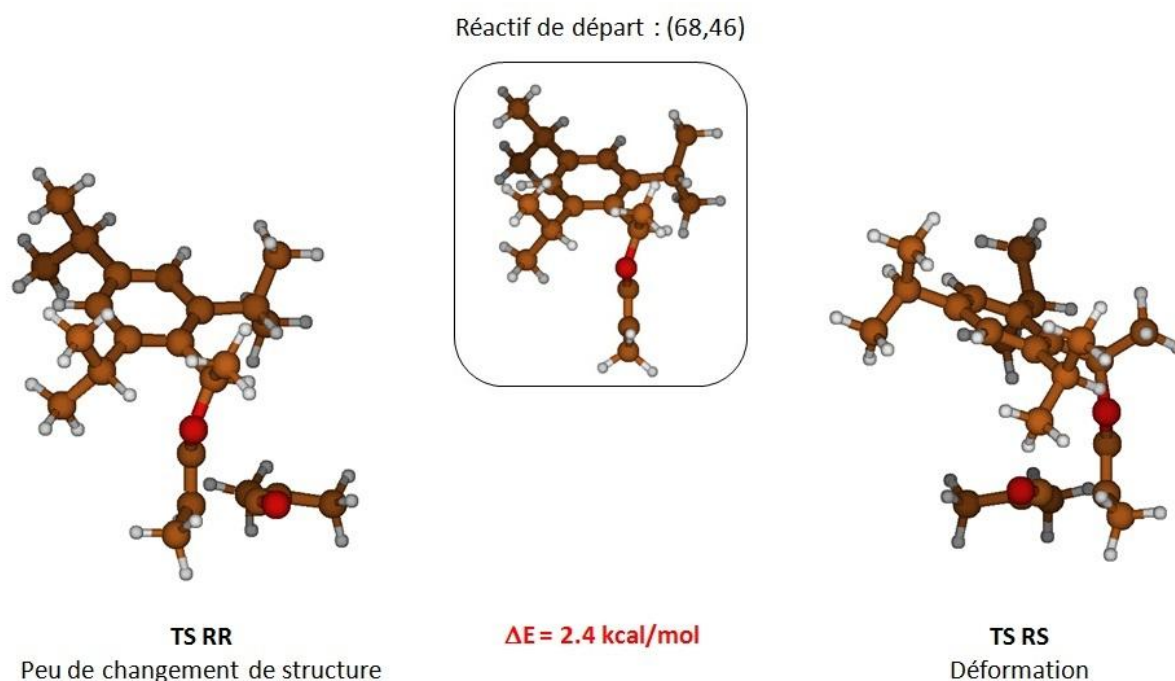


Figure 38 Etat de transition d'énergie minimale à partir de la conformation (68,46)

L'approche sur la face Ré, par contre, conduit à une forte déformation de l'éther d'énol de départ, ce qui explique notamment le fait que l'état de transition correspondant soit plus haut en énergie que le TS RR correspondant.

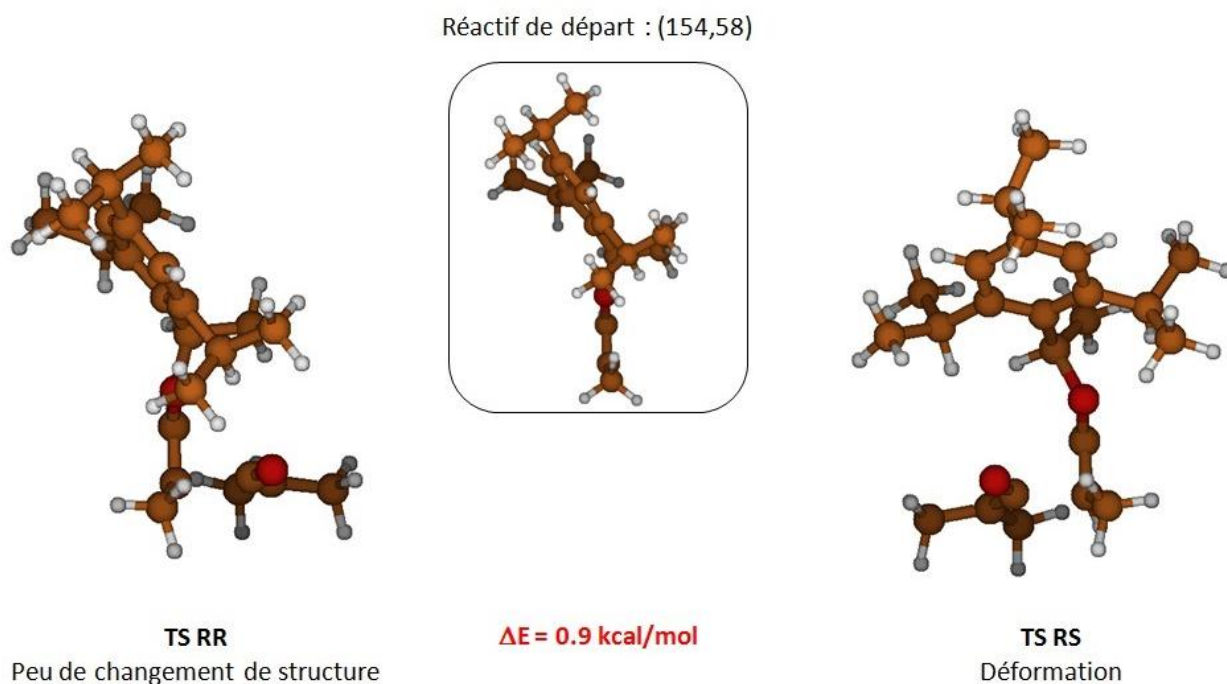
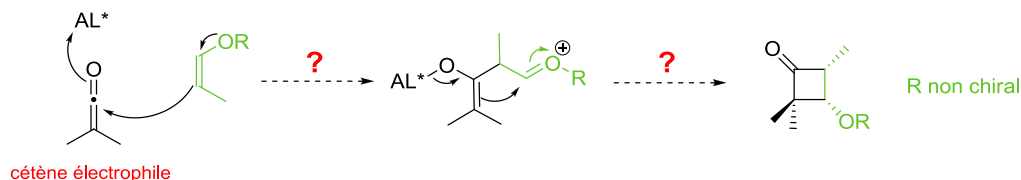


Figure 39 Etat de transition d'énergie minimale à partir de la conformation (154,58)

Les calculs de conformations de départ et d'états de transition sont en accord avec les résultats expérimentaux : avec un éther d'énol dérivé du (*R*)-stéricol, la cyclobutanone (*R*)-(*R*) est obtenue de façon majoritaire avec un large excès diastéréoisomérique. Nous avons en outre montré que la diastéréosélectivité de la réaction provenait directement d'une conformation de l'éther d'énol plus favorable et non pas seulement d'un état de transition de moindre énergie. Cette conformation favorable résulte de l'encombrement stérique du triisopropylphényle qui limite toute rotation de celui-ci.

IV. Vers une cycloaddition [2+2] catalysée

Au début de nos travaux, il existait un seul exemple de cycloaddition [2+2] entre une oléfine et un cétène catalysée par un acide de Lewis publié par Nakayama *et al.*¹⁵⁸ Afin de s'affranchir de l'auxiliaire chiral stérique, nous nous sommes intéressés au développement de la version catalytique de la cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol et un cétène.



Nous avons choisi d'utiliser la réaction du diphenylcétène avec le cyclohexyl propényl éther comme réaction modèle, et de conserver les conditions réactionnelles développées dans le paragraphe II. Le chlorure d'acyle est ajouté au goutte à goutte en 4h sur un mélange d'éther d'énol **164** avec de la triéthylamine et un acide de Lewis le cas-échéant, dans un solvant et à une température donnés (Schéma 65).

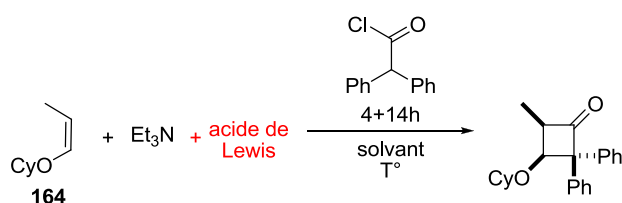


Schéma 65 Conditions réactionnelles pour la catalyse par un acide de Lewis

Pour l'étude de catalyse, le toluène et le dichlorométhane ont été choisis comme solvants, puisque ce sont des solvants dans lesquels la réaction de cycloaddition fonctionne bien. De plus ils présentent une grande différence de solvation des acides de Lewis, ce qui peut avoir une influence sur la réaction catalysée. Afin de pouvoir observer un quelconque effet activateur des acides de Lewis testés, nous devons dans un premier temps ralentir la cinétique de la réaction sans acide de Lewis, ce qui a été réalisé en diminuant la température de la réaction (Figure 40). La réaction est plus rapide dans le dichlorométhane que dans le toluène, car elle fait intervenir un état de transition partiellement chargé, stabilisé par un solvant plus polaire.

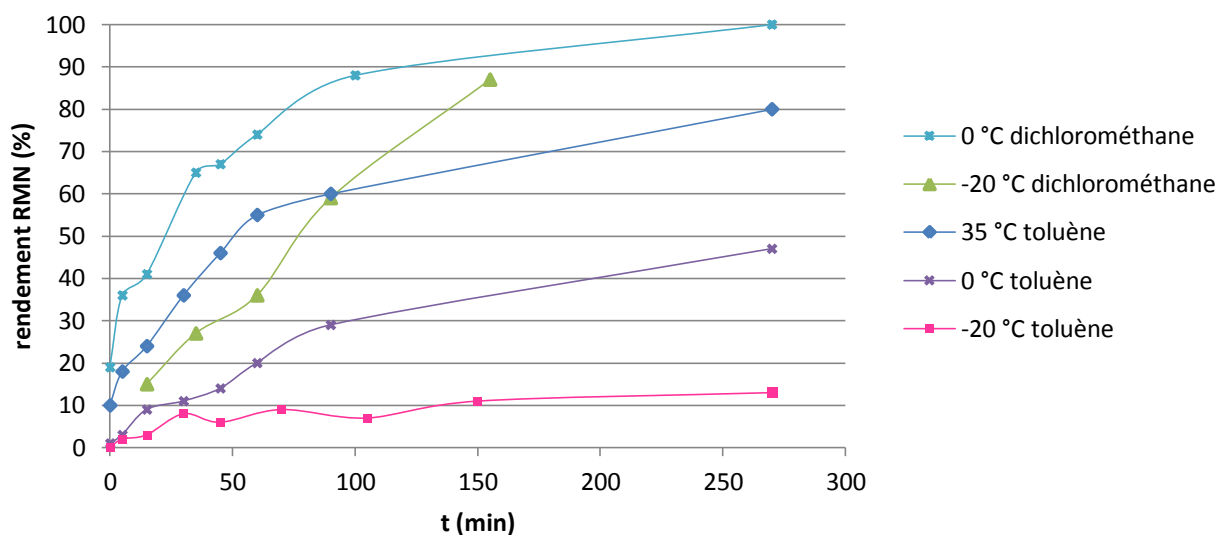


Figure 40 Influence de la température sur la cinétique de la cycloaddition [2+2] selon les solvants

Ainsi à 0 °C la réaction est complète après 4 h dans le dichlorométhane alors que dans le toluène à 35 °C la réaction atteint 80 % de conversion. A -20 °C dans le dichlorométhane, il y a une diminution de la cinétique (65 % de rendement après 1 h, au lieu de 74 % à 0 °C) qui devrait être suffisante pour observer l'effet activateur d'un acide de Lewis. De façon similaire, la vitesse de la réaction diminue fortement quand on passe de 35 °C à 0 °C puis à -20 °C dans le toluène (62 %, 29 % et 9 % de rendement après 1h30, au lieu de 60 % à 35 °C). Pour finir, à -78 °C, quel que soit le solvant, la réaction de cycloaddition n'a pas lieu.

Une fois la réaction 'ralentie' une grande variété d'acides de Lewis a été testée : des triflates ou composés halogénés de métaux de transition, de lanthanides ou d'autres composés (Zn, Al, Ti, Eu, Er, Yb, In, B, Bi, Sn) de 0.2 à 1.0 équivalents prémixé avec l'éther d'énol. Nous avons réalisé un suivi RMN en présence d'un étalon interne (anthracène). En parallèle était conduite une réaction contrôle, dans des conditions identiques, sans acide de Lewis. Les résultats de cycloaddition alors obtenus se sont avérés incohérents, non-reproductibles et ne conduisaient à aucune conclusion sur l'effet d'activation potentiel des acides de Lewis. La présence d'un milieu réactionnel complexe du fait de la formation du cétène *in situ* pouvait être à l'origine de cette confusion.

Il a donc été décidé de préformer le diphenylcétène et de l'isoler afin de s'affranchir de la triéthylamine et des sels d'ammonium présents dans le milieu réactionnel (Schéma 66).

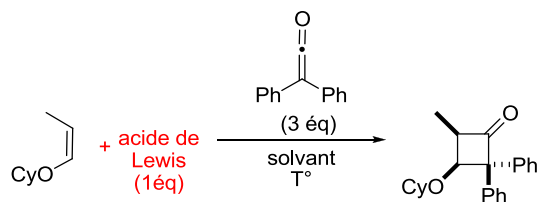


Schéma 66 Cycloaddition avec le diphénylcétène isolé

Malheureusement aucune influence significative des acides de Lewis sur la cinétique de la réaction de cycloaddition [2+2] n'est observée avec le cétène isolé, dans le toluène ou le dichlorométhane à 0 °C, ou à -20 °C (Figure 41 et Figure 42).

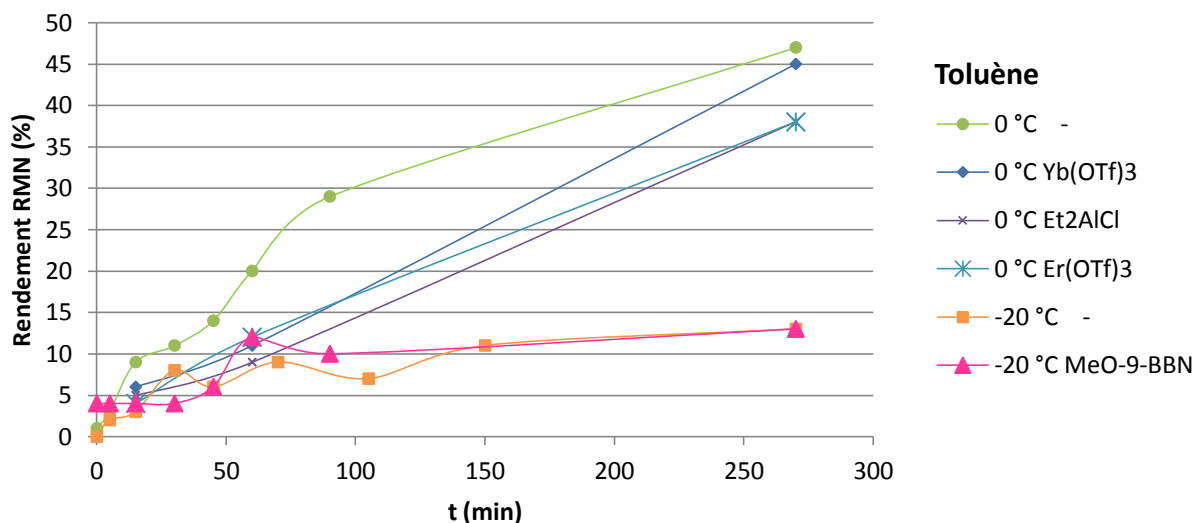


Figure 41 Non-influence des acides de Lewis dans le toluène

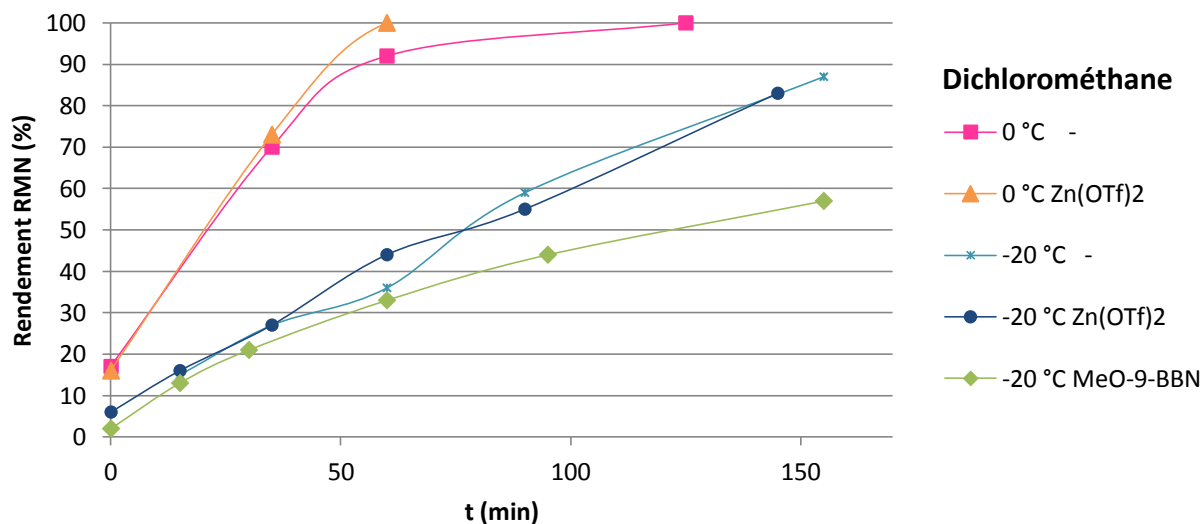


Figure 42 Non-influence des acides de Lewis dans le dichlorométhane

Nous avons alors testé l'influence des espèces secondaires du milieu réactionnel précédent : les sels d'ammonium et la triéthylamine, sur la cinétique de la cycloaddition [2+2]. Les sels d'ammonium secs ont été préparés par action de la triéthylamine sur du chlorure d'acétyle et ceux-ci ont été rajoutés en quantité stœchiométrique par rapport au nombre d'équivalents de diphenylcétène isolé. La cinétique de la réaction diminue de façon significative en présence des sels d'ammonium à la fois dans le dichlorométhane et dans le toluène.

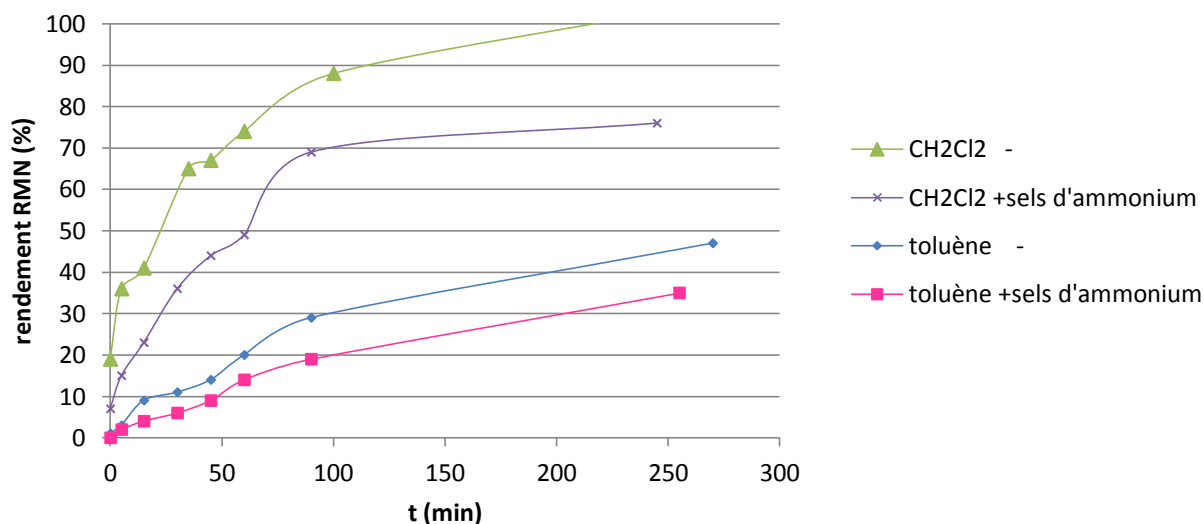


Figure 43 Influence des sels d'ammonium à 0 °C

L'ajout de triéthylamine dans le mélange réactionnel de la réaction avec le diphenylcétène isolé contribue aussi à la diminution de la cinétique de la réaction (Figure 44). La triéthylamine en s'additionnant sur le cétène pourrait favoriser la dimérisation du cétène. La cinétique est partiellement rétablie en présence d'un équivalent d'acide de Lewis ($Zn(OTf)_2$). La triéthylamine se coordonne sans doute à celui-ci et n'est alors plus disponible pour entraver la réaction de cycloaddition avec le cétène.

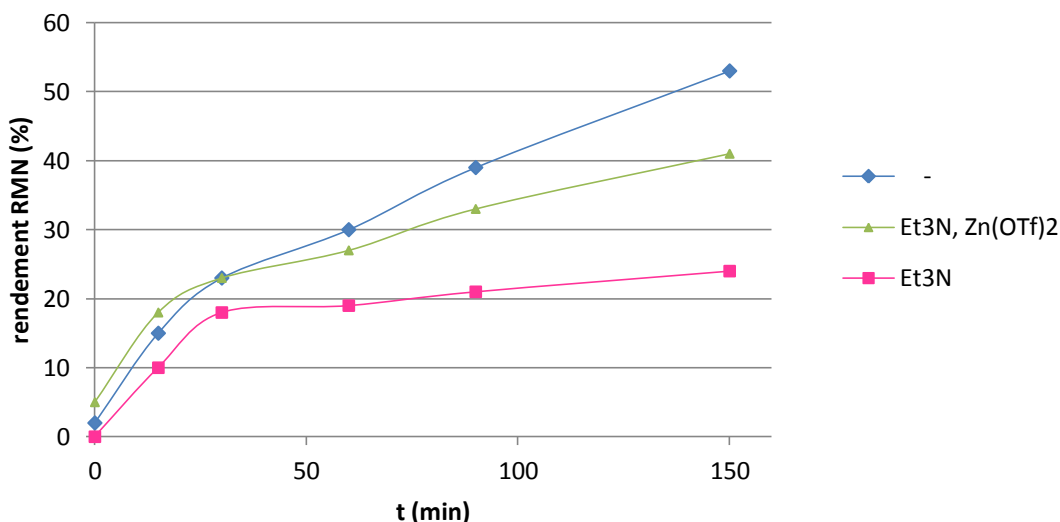
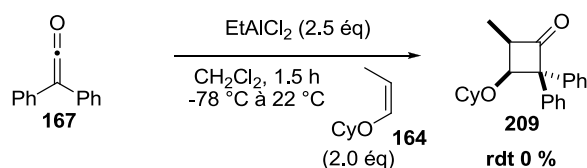


Figure 44 Influence base/acide de Lewis dans le dichlorométhane à -30 °C

Ainsi les résultats fluctuants des effets des acides de Lewis sur la cycloaddition [2+2] avec formation du cétène *in situ* peuvent être expliqués par de multiples paramètres qui entrent en jeu dans le milieu réactionnel : la présence de triéthylamine, la quantité de sels d'ammonium, la quantité de cétène formé, etc. Nous n'avons finalement observé aucune activation de la cycloaddition [2+2] par un acide de Lewis. Suite à ces résultats peu encourageants, nous avons décidé de mettre de côté la version catalytique de la cycloaddition [2+2] des éthers d'énol sur des cétènes pour nous tourner vers la synthèse totale de la salinosporamide A et de la lactacystine, en utilisant la cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol chiral développée plus haut.

Les travaux de Brown *et al.*¹⁵⁹ (Schéma 53 p.101) ont été publiés à la fin de nos travaux de catalyse de cycloaddition entre un éther d'énol et un cétène. Ils ont confirmé que la complexité du milieu réactionnel (sels d'ammonium, cétène en formation, cétène formé, base de type amine tertiaire) empêchait toute utilisation d'un acide de Lewis en quantité catalytique. Pour l'instant l'acide de Lewis joue le rôle de 'promoteur' de la réaction et non de catalyseur. Nous avons appliqué les conditions développées par Brown en utilisant un éther d'énol à la place des alcènes simples (Schéma 67).

Schéma 67 Application des conditions de Brown *et al.* à un éther d'énol

Ces essais n'ont malheureusement pas été concluants : aucune trace de cyclobutanone **209** n'a été observée. De plus, nous avons montré que l'éther d'énol **164** se dégrade en présence de dichlorure d'éthylaluminium.

V. Conclusion

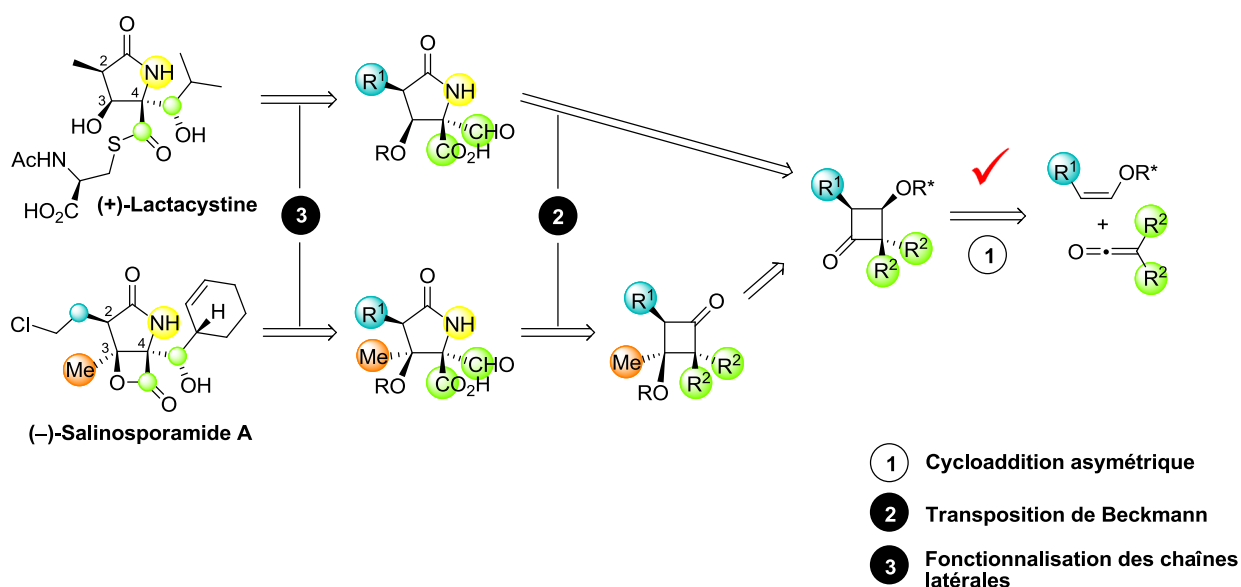
Dans ce chapitre nous avons pu étendre la cycloaddition [2+2] d'éthers d'énol chiraux à une grande variété de cétones différents du dichlorocétène tout en conservant une excellente diastéréosélectivité. Cette méthodologie ouvre l'accès à des cyclobutanones chirales hautement fonctionnalisées. Nous avons obtenu ainsi vingt-six cyclobutanones différemment substituées à partir de cétones disubstitués symétriques, dissymétriques et de cétones monosubstitués. Il a aussi été possible de faire varier la nature de la substitution de l'éther d'énol, notamment en introduisant une chaîne benzyloxyéthyle en vue de la synthèse de la salinosporamide A. Nous avons montré que la diastéréosélectivité élevée de cette réaction provient de la conformation préférentielle prise par l'éther d'énol portant l'auxiliaire chiral stérique. Cette conformation conduit à un état de transition plus bas en énergie qui justifie la stéréochimie (*R*)-C3-(*R*)-St. Il n'a malheureusement pas été possible de transformer cette réaction diastéréosélective en une réaction catalytique asymétrique en s'affranchissant de la copule chirale. En effet, la nécessité d'activer le cétène par un acide de Lewis semble incompatible avec la présence d'un éther d'énol qui lui aussi peut se coordonner à l'acide de Lewis. Quant à une catalyse de type basique ou nucléophile, elle va à l'encontre de la réactivité d'une cycloaddition [2+2] entre une oléfine et un cétène où cétène=électrophile et céténophile=nucléophile. Nous avons malgré tout utilisé la cycloaddition diastéréosélective non-catalytique en synthèse. Les cyclobutanones chirales hautement fonctionnalisées obtenues sont, en effet, potentiellement fonctionnalisables selon le cétène choisi. Elles sont donc des composés chiraux d'intérêt dans la synthèse de produits naturels et notamment dans la synthèse de nos molécules cibles. Avec trois centres stéréogènes contigus contrôlés déjà installés, certaines de ces cyclobutanones ont donc été engagées dans nos travaux vers la synthèse de la (+)-lactacystine et de la (-)-salinosporamide A.

Chapitre III

Vers la synthèse de la (+)-lactacystine et de la (–)-salinosporamide A

I. DES CYCLOBUTANONES CHIRALES AUX γ-LACTAMES CHIRAUX	132
I.1. SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE γ -LACTAMES, ÉTAT DE L'ART	133
I.2. TRANSPOSITION DE BECKMANN MONOTOPE SUR CYCLOBUTANONES ENCOMBRÉES	138
a) Mécanisme	139
b) Catalyseurs acides	140
c) Etat de l'art sur les substrats encombrés	142
d) Synthèse de lactames, résultats	144
I.3. LIMITATIONS ET ÉTUDES EN COURS	147
a) Optimisation de la méthode monotope de Tamura	148
b) Formation et fonctionnalisation d'oximes	148
c) Réaction de Schmidt	149
II. SYNTHÈSE FORMELLE DE LA (+)-LACTACYSTINE ET DU (–)-OMURALIDE	151
II.1. FONCTIONNALISATION SUR LE CYCLOBUTANE	151
a) Fonctionnalisation du siloxane	153
b) Suite de la synthèse	157
II.2. FONCTIONNALISATION TARDIVE SUR LE γ -LACTAME	158
a) Préparation de la cyclobutanone énantio pure	158
b) Fonctionnalisation	159
c) Vers l'intermédiaire de Baldwin	161
III. VERS LA SYNTHÈSE DE LA (–)-SALINOSPORAMIDE A	164
a) Installation de la chaîne chlorée, début de la synthèse	164
b) Installation du centre tétrasubstitué en C3	165
c) Variation des groupements protecteurs du cyclobutanol	167
CONCLUSION	171

L'extension de la cycloaddition [2+2] thermique d'éthers d'énol chiraux à une grande variété de cétènes autres que le dichlorocétène nous a permis d'obtenir de nombreuses cyclobutanones chirales hautement substituées. Avec trois centres chiraux installés dont un centre quaternaire portant deux chaînes (R^2) fonctionnalisables, les cyclobutanones obtenues au chapitre précédent sont des intermédiaires clés dans notre synthèse vers la lactacystine et la salinosporamide A. Avec cette transformation, a été validée la première étape de notre synthèse. Afin de confirmer l'utilité des motifs cyclobutaniques, la transformation du cyclobutane en γ -lactame chiral hautement substitué a ensuite été étudiée. Cette expansion de cycle a été réalisée sur les substrats d'intérêt pour la synthèse de nos cibles mais aussi sur divers substrats afin de mettre au point un accès à des 2-pyrrolidinones substituées, très peu décrites dans la littérature. En parallèle la fonctionnalisation des chaînes latérales R^2 a été investiguée afin d'obtenir des fonctions oxydées de type alcool, aldéhyde, acide ou ester requises dans la synthèse. L'obtention de cyclobutanones *cis/cis* a permis d'imaginer une différenciation des deux faces de la cyclobutanone.



Après la mise aux points des deux étapes clés manquantes de notre rétrosynthèse, nous avons pu nous tourner dans un premier temps vers une synthèse validant notre rétrosynthèse et nos méthodologies : la synthèse formelle de la lactacystine et, dans un second temps, vers une cible plus complexe : la salinosporamide A.

I. Des cyclobutanones chirales aux γ -lactames chiraux

Les cyclobutanones sont utilisées comme intermédiaires réactifs en synthèse : le cycle tendu peut subir facilement des réactions d'ouverture de cycle ou encore des expansions de cycle. La dérivatisation des dichlorocyclobutanones ou des cyclobutanones dérivées de ces dernières a été développée au laboratoire lors de la synthèse de produits naturels. Les cyclobutanones ont démontré leur versatilité en synthèse en subissant diverses expansions de cycle, produisant des γ -lactones par oxydation de Baeyer-Villiger,^{71a} des cyclopentanones par action du diazométhane,^{71d} et des γ -lactames par transposition de Beckmann^{71b,c} (Schéma 68).

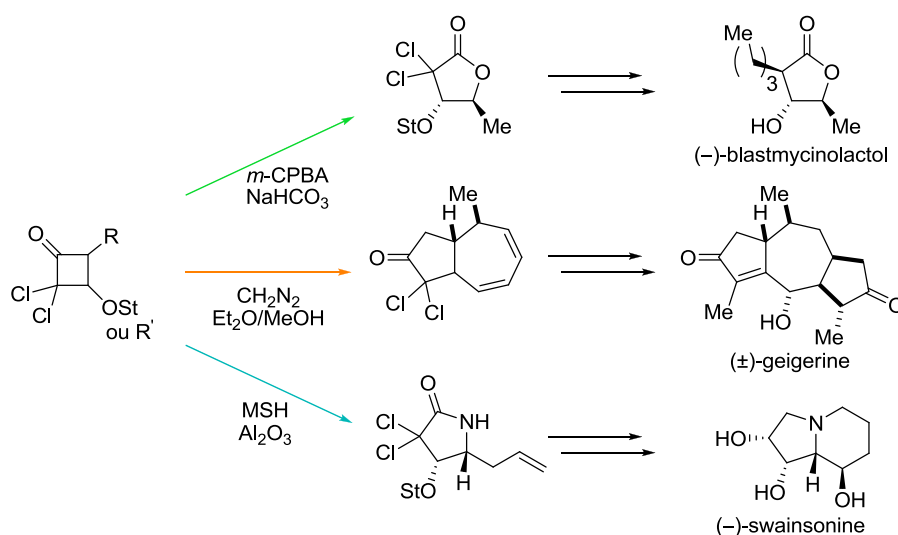


Schéma 68 Dérivatisation des dichlorocyclobutanones

Ces dérivatisations ont dû être réoptimisées dès lors que les substrats manipulés n'étaient plus des dichlorocyclobutanones, mais des cyclobutanones diversement substituées par des groupements alkyles ou aryles. En effet, la réactivité des substrats cyclobutaniques et la régiosélectivité de l'expansion sont fortement dépendantes de la substitution en α du carbonyle. Dans un objectif de synthèse de la lactacystine et la salinosporamide A, nous nous sommes uniquement intéressés à la dérivatisation de cyclobutanones en γ -lactames.

I.1. Synthèse énantiosélective de γ -lactames, état de l'art

Les 2-pyrrolidinones ou γ -lactames sont des motifs que l'on retrouve très souvent dans les squelettes de molécules naturelles bioactives et plus particulièrement dans les alcaloïdes.¹⁷⁴ Parmi eux il se trouve des composés avec des activités antibiotiques, anticancéreuses ou antifongiques.¹⁷⁵ On peut citer les dérivés de *stemon*a qui sont de potentiels insecticides, la pramanicine un antifongique et la cynométrine un analgésique (Figure 45).¹⁷⁶

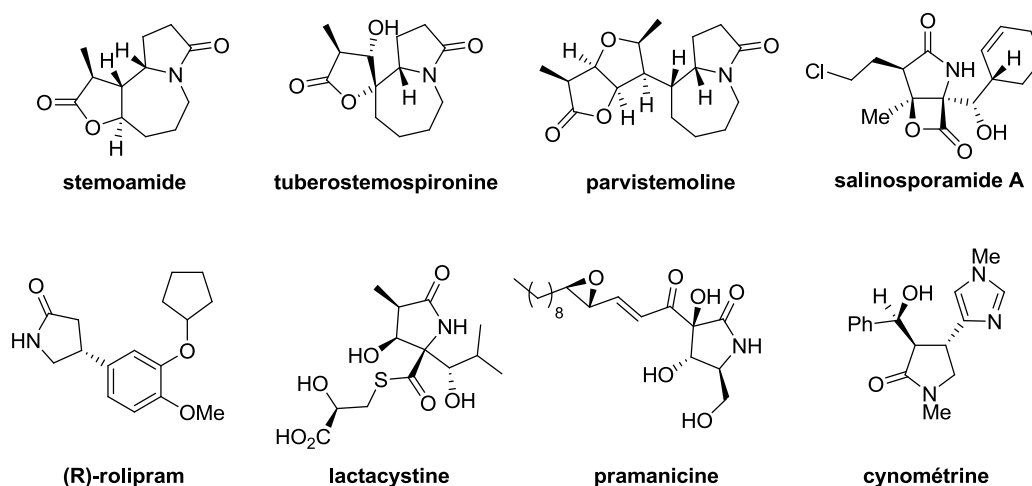


Figure 45 Molécules bioactives naturelles (sauf rolipram) contenant le motif γ -lactame

Le motif γ -lactame est en outre utilisé comme pharmacophore en *drug discovery*. Le rolipram[®], molécule de synthèse, en est un exemple (Figure 45).¹⁷⁷ Enfin, du fait de leur réactivité latente et de leurs potentielles transformations, les 2-pyrrolidinones sont utilisées comme intermédiaires synthétiques dans de nombreuses synthèses (Figure 46).

¹⁷⁴ Huang, P.-Q. In *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles* Royer, J., Éd.; Wiley **2009**; p. 51-94.

¹⁷⁵ Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044-1062.

¹⁷⁶ *Stemona*: Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. da C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-127. Pramanicine : Barrett, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005-6018. Cynométrine: Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915-3918.

¹⁷⁷ Rolipram: (a) Shao, C.; Yu, H.-J.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788-791. (b) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259-2262.

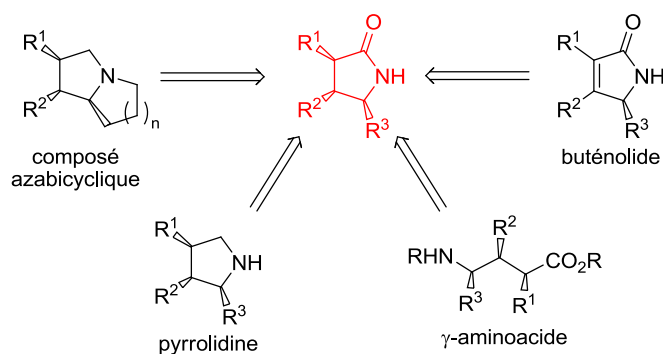


Figure 46 Le γ -lactame chiral : un intermédiaire synthétique vers de nombreux composés

De nombreuses stratégies ont ainsi été développées pour la construction de ce motif incluant notamment : des expansions de β -lactames, des cycloadditions formelles, des cyclisations radicalaires ou électrophiles, des insertions C-H catalysées au rhodium et des cyclisations catalysées à l'or ou au palladium.^{174,175} Cependant peu d'exemples dans la littérature présentent des synthèses énantiosélectives efficaces et flexibles de γ -lactames. Nous présenterons ici certains des résultats publiés parmi les plus récents qui nous ont paru les plus pertinents.

La réaction multicomposant publiée par Tizzard *et al.* permet la synthèse diastéréosélective de γ -lactames trisubstitués à partir de matériel achiral.¹⁷⁸ La séquence monotope consiste en une addition conjuguée de l'organocuprate sur le nitroacrylate **211** suivie d'une réaction de nitro-Mannich et d'une lactamisation *in situ* (Schéma 69). Le premier centre stéréogène formé contrôle les deux suivants produisant un γ -lactame **212** *trans/trans*. Ainsi une version asymétrique énantiosélective a été mise au point avec l'utilisation de ligand chiral lors de la première réaction d'addition conjuguée de l'organocuprate (ee 89%).

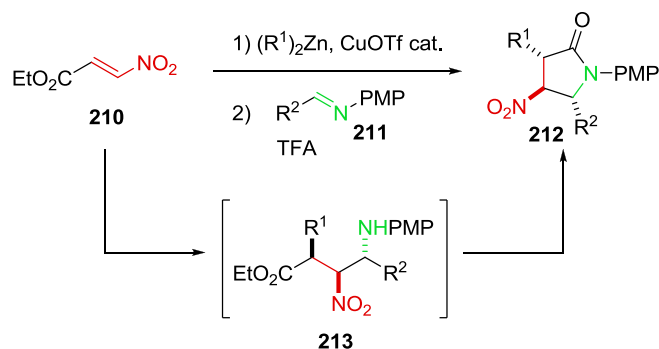


Schéma 69 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par réaction multicomposant

¹⁷⁸ Anderson, J. C.; Horsfall, L. R.; Kalogirou, A. S.; Mills, M. R.; Stepney, G. J.; Tizzard, G. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6186-6198.

Les travaux de Shaw *et al.* portent sur la réaction multicomposant entre un anhydride chiral et une imine formée *in situ*.¹⁷⁹ Il s'agit d'un mécanisme d'acylation de type Mannich en deux étapes (Schéma 70). L'excellente diastéréosélectivité résulte de la réaction de Mannich qui se déroule selon un état de transition **219** avec complexation intermoléculaire via une liaison hydrogène avec le nitrile. Les γ -lactames ainsi obtenus sont très substitués et peuvent être obtenus énantio-purs en partant de l'anhydride énantiomériquement pur.

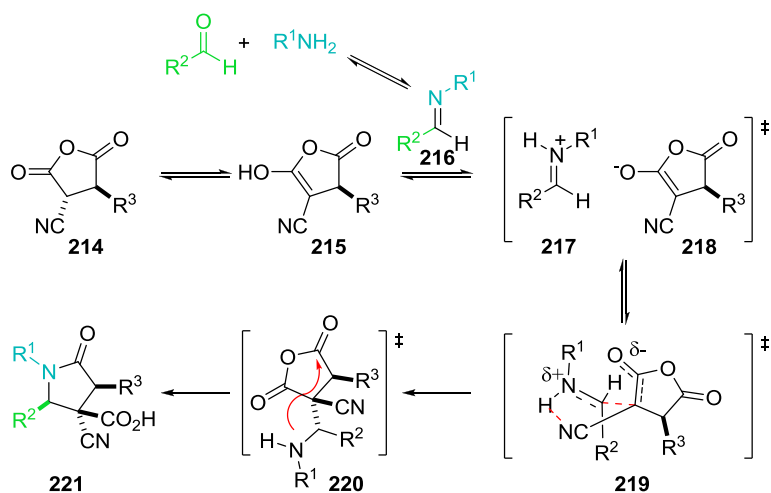


Schéma 70 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par réaction multicomposants

Après les réactions multicomposant, qui permettent une grande diversité de substitution et une réaction qui apporte de la complexité en une réaction monotope, une seconde grande catégorie de réaction dans la synthèse de γ -lactames est celles des réactions des carbénoïdes de rhodium.¹⁸⁰ Le carbénoïde de rhodium est formé à partir d' α -diazocétamides **222** (Schéma 71). Lors de la cyclisation intramoléculaire, les substituants sont préférentiellement en position pseudo équatoriale (**227**) dans l'état de transition, et la liaison C–Rh est alignée avec la liaison C–H : l'insertion C–H est par conséquent stéréosélective, conduisant au lactame *trans*-**224** (Schéma 71). La formation préférentielle de cycles à cinq chaînons plutôt que des β -lactames **225** peut être expliquée par un état de transition à six chaînons favorable. Un groupement électro attracteur ou un centre trop encombré, même à deux atomes de distance de la liaison C–H, désactive celle-ci, ce qui peut limiter la diversité de substitution du γ -lactame final. Les meilleurs résultats sont obtenus avec du dirhodium (II) diacétate.

¹⁷⁹ Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettinger, J. C.; Cheong, P. H.-Y.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126-5129.

¹⁸⁰ Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3773-3788.

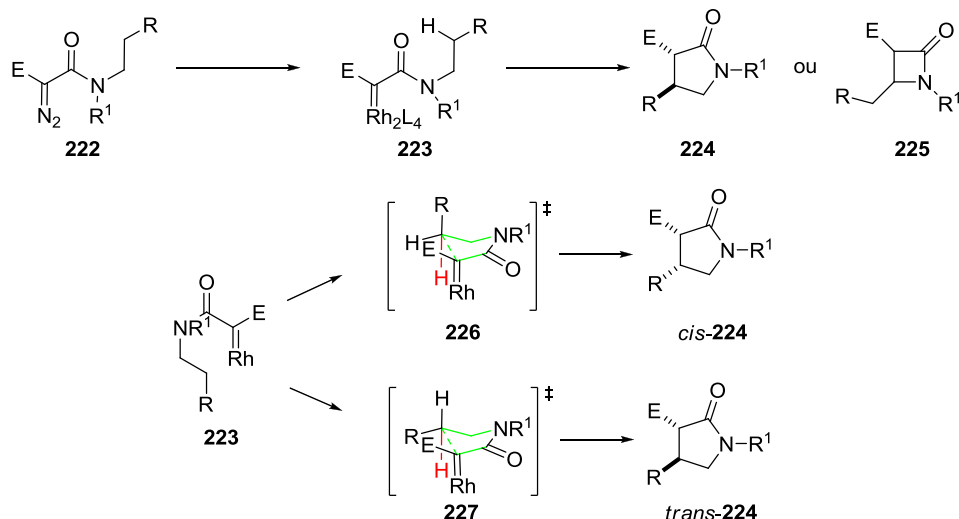


Schéma 71 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames via un carbénoïde de rhodium

Afin de transformer cette réaction catalysée au rhodium en réaction asymétrique, il existe trois possibilités: présence d'un groupe protecteur chiral sur l'azote,¹⁸¹ d'un groupe E électroattracteur chiral ou utilisation d'un catalyseur au rhodium chiral.¹⁸² L'ensemble de ces réactions est bien illustré dans la revue de Afonso *et al.*¹⁸⁰

Les cyclisations catalysées à l'or ont été mises à profit dans la synthèse de cycle contenant des hétéroatomes. La combinaison de la catalyse à l'or et des *tert*-butylsulfinylimines chirales a permis au groupe de Ye la synthèse de γ -lactames énantiorenrichis **227** (Schéma 72).¹⁸³ Cette réaction, déjà développée auparavant sur des γ -lactones, met en jeu une cyclisation 5-*endo*-dig formant ainsi un intermédiaire d'or vinylique **228**, qui est suivie par la formation de l'iminium **229**. L'extension de cette méthodologie à des γ -lactames disubstitués n'est cependant pas possible, car les tosylamines tétrasubstituées sont obtenues avec un mauvais excès énantiomérique.

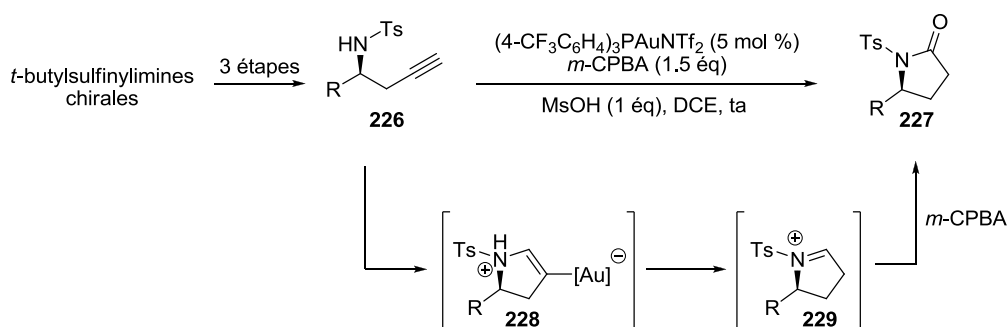


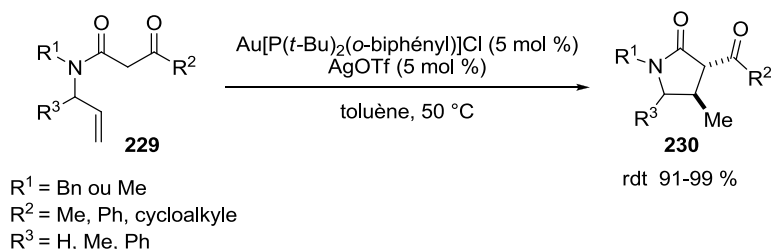
Schéma 72 Synthèse de γ -lactames énantiorenrichis par cyclisation à l'or

¹⁸¹ Hashimoto, S.; Anada, M.; Sugimoto, T.; Watanabe, N.; Nakajima, M. *Heterocycles* **1999**, *50*, 969.

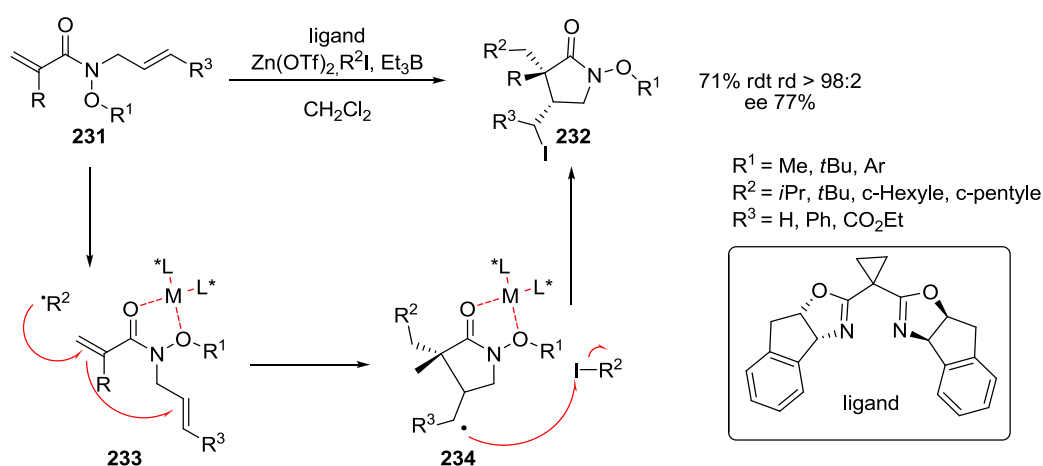
¹⁸² Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1999**, *11*, 1775-1777.

¹⁸³ Shu, C.; Liu, M.-Q.; Wang, S.-S.; Li, L.; Ye, L.-W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3292-3299.

Une seconde réaction catalysée à l'or concerne l'addition intramoléculaire de β -cétamides sur des alcènes non-activés (Schéma 73).¹⁸⁴ Une cyclisation 5-*exo*-trig via l'hydroalkylation d'un alcène non-activé **229**, par un composé 1,3-dicarbonylé conduit à divers lactames **230** avec une sélectivité *trans*. Cependant le contrôle de la stéréochimie du centre stéréogène R³ est très modéré.

Schéma 73 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par catalyse à l'or

Pour finir, le groupe de Takemoto utilise une cascade radicalaire pour obtenir des γ -lactames de façon énantiosélective.¹⁸⁵ Des liaisons C-C sont formées à la fois de manière inter- et intramoléculaire par une réaction qui combine addition-cyclisation-piégeage radicalaires. En chimie radicalaire, les réactions procèdent par un état de transition précoce, la structure du substrat est donc de très grande importance. Ainsi il faut contrôler le rotamère majoritaire de l'espèce de départ afin que la réaction procède avec une bonne sélectivité. C'est ce qui est réalisé dans ce travail avec l'utilisation de l'hydroxamate ester **231**. Une excellente diastéro- et énantio-sélectivité est obtenue sur l'ensemble des substrats testés.

Schéma 74 Synthèse énantiosélective de γ -lactames par cyclisation radicalaire

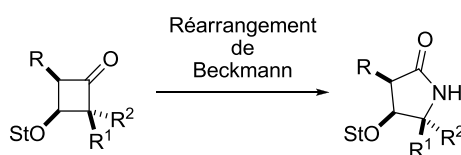
¹⁸⁴ Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828-5829.

¹⁸⁵ Miyabe, H.; Asada, R.; Toyoda, A.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5863-5866.

Toutes les méthodes précédentes permettent l'accès à des γ -lactames de façon diastéréo- ou énantio- sélective, cependant, à l'exception des travaux des groupes de Shaw et de Che, ces lactames ne sont pas hautement substitués ce qui limite la variété de produits obtenus par la suite. Le réarrangement de Beckmann de cyclobutanones tétrasubstituées envisagé dans ce travail de thèse conduirait à des γ -lactames α -trisubstitués, motifs hautement fonctionnalisés à fort intérêt synthétique, obtenus en un nombre limité d'étapes.

I.2. Transposition de Beckmann monotope sur cyclobutanones encombrées

Une des transformations donnant un accès rapide aux γ -lactames n'ayant pas été abordée plus haut est l'expansion de cycle, famille dans laquelle on trouve le réarrangement de Beckmann.¹⁸⁶ Le réarrangement de Beckmann est une transformation de céto-oximes en amides *N*-substitués en présence d'un catalyseur acide, communément utilisée aujourd'hui. Il y a plus d'un siècle, en 1886, Beckmann réalisait la première transformation d'oxime en amide.¹⁸⁷ Depuis, elle est couramment employée dans la synthèse de ϵ -caprolactame (monomère pour la synthèse du nylon 6) à partir de cyclohexanone. Ayant accès à des cyclobutanones variées, nous avons imaginé que le réarrangement de Beckmann pourrait être une méthode appropriée pour obtenir en une ou deux étapes des γ -lactames chiraux hautement substitués.



Le réarrangement de Beckmann s'applique d'autant plus aux motifs cyclobutaniques, que ceux-ci sont tendus rendant la réaction d'expansion thermodynamiquement très favorable.

¹⁸⁶ (a) Craig, D. *Comprehensive Organic Synthesis* Eds. Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 7, pp 689-702. (b) Gawley, R. E. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**, Vol. 35, pp 1-420.

¹⁸⁷ Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 988-993.

a) Mécanisme

La formation d'un amide à partir d'une cétone selon la transposition de Beckmann s'effectue en deux voire trois étapes. La première étape consiste à convertir la fonction cétone en oxime libre ou protégée. Dans le cas d'une oxime libre, le groupement hydroxyle peut ensuite être transformé en groupement partant. Puis la transposition de Beckmann est effectuée sous catalyse acide, afin de générer l'amide. Le mécanisme généralement accepté pour ce réarrangement est présenté Schéma 75. L'ionisation et la migration du groupement $-R^1$ ont lieu au cours d'un processus concerté : le groupement $-R^1$ en *anti* par rapport au groupe hydroxyle de la fonction oxime migre. Ainsi la régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la stéréochimie de l'oxime **235** initialement formée. Plus la différence d'encombrement entre R^1 et R^2 est grande, meilleure sera la régiosélectivité de la réaction d'expansion. Après l'étape de migration de $-R^1$, un ion nitrilium **237** est formé, sur lequel un nucléophile va s'ajouter (eau dans le milieu ou hydrolyse de la réaction), et l'amide final **236** sera obtenu par tautomérisation de **238**. Ce mécanisme n'est cependant pas le seul utilisé pour rendre compte de la régiosélectivité de la transposition de Beckmann. En effet dans certain cas, des facteurs électroniques peuvent être dominants : les groupements aryles par exemple auront une plus forte tendance à migrer. D'autre part, si les oximes *Z* et *E* sont en équilibre dans les conditions réactionnelles du réarrangement (notamment dans des conditions acides fortes), la cinétique de réaction de migration de chacune des espèces entre aussi en jeu.¹⁸⁸

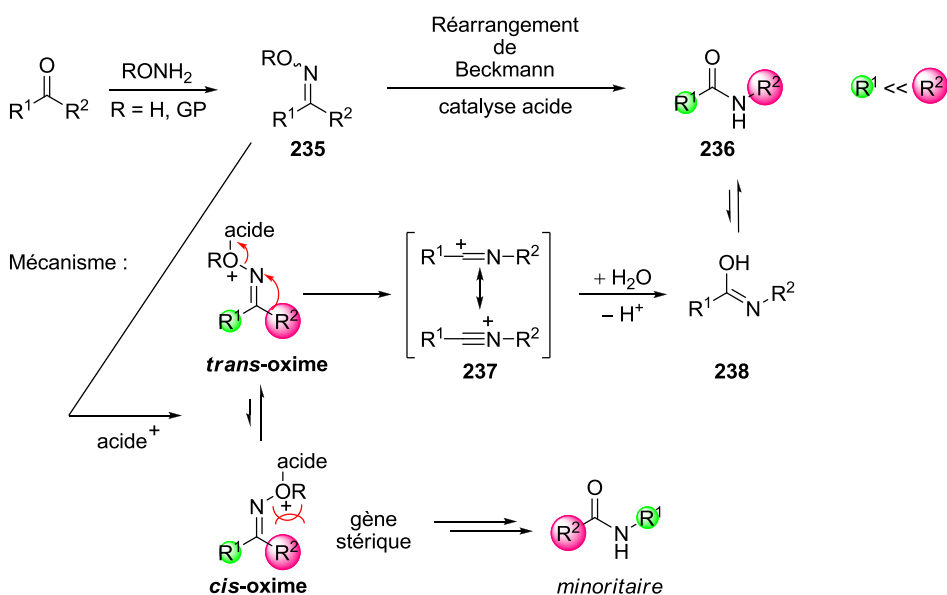


Schéma 75 Mécanisme du réarrangement de Beckmann à partir d'une cétone

¹⁸⁸ Fernandez, F.; Perez, C. *J. Chem. Res.*, **1987**, 10, 340-341.

Cette transposition peut s'effectuer en utilisant une grande variété de catalyses acides selon divers protocoles que nous allons détailler.

b) Catalyseurs acides

Les réarrangements de Beckmann les plus courants sont conduits en milieu acide fort avec l'utilisation d'acide sulfurique, de PCl_5 ou encore d'un mélange d'acide acétique/anhydride acétique/acide chlorhydrique. Ces conditions dures n'étant pas convenables pour un grand nombre de substrats sensibles, de nombreuses méthodes ont été développées pour réaliser le réarrangement de Beckmann dans des conditions plus douces.¹⁸⁹

À partir de l'oxime libre, la conversion peut se faire en une ou deux étapes (Figure 47). L'oxime peut être activée par des agents comme le chlorure de thionyle, BOPCl ; activée en présence d'acides de Lewis (silice, alumine, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 , FeCl_3) ou d'acides de Brønsted. L'hydroxyle de l'oxime peut aussi être transformé en groupe partant (tosylate, mésylate). Les méthodes les plus classiques de réarrangement de Beckmann à partir d'oximes libres ont été représentées Figure 47. Récemment, des dérivés de lanthanides ont aussi été utilisés comme catalyseur acide du réarrangement (Ce^{III} , La^{III} , et Sm^{III}).¹⁸⁹ Le rôle des agents type chlorure cyanurique, TAPC, BOPCl a été étudié avec des calculs DFT par le groupe d'Eriksson.¹⁹⁰ Il semble que les promoteurs utilisés aient un rôle d'initiateur plutôt que de catalyseur.

¹⁸⁹ Kaur, N.; Sharma, P.; Kishore, D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 1938-1946.

¹⁹⁰ Tian, B.-X.; An, N.; Deng, W.-P.; Eriksson, L. *A. J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6782-6785.

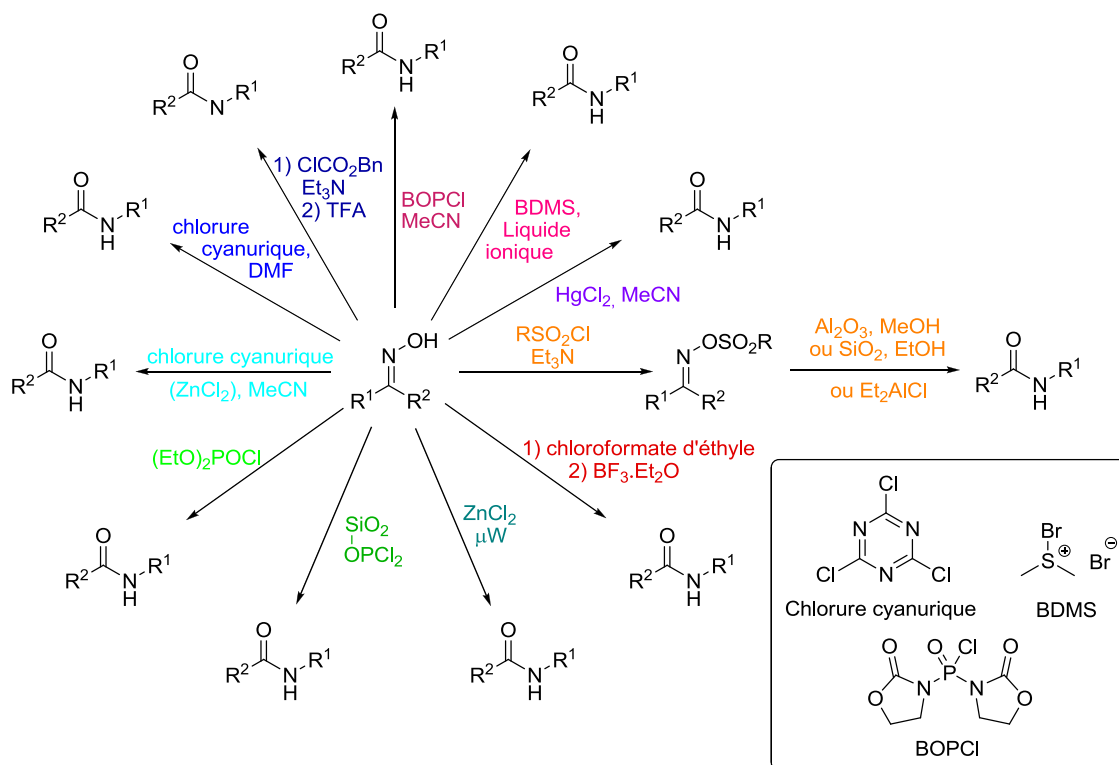


Figure 47 Méthodes de transposition de Beckmann à partir de l'hydroxyle oxime¹⁹¹

L'approche que nous avons choisi d'utiliser pour réaliser cette transposition est celle développée par le professeur Tamura.¹⁹² L'oxime est générée avec l'hydroxylamine O-mésithylènesulfonyle (MSH) en présence d'un agent déshydratant : $MgSO_4$ ou Na_2SO_4 , dans du dichlorométhane (Schéma 76). Après filtration puis évaporation du solvant, une élution sur alumine basique avec du méthanol conduit à l'amide ou au lactame.

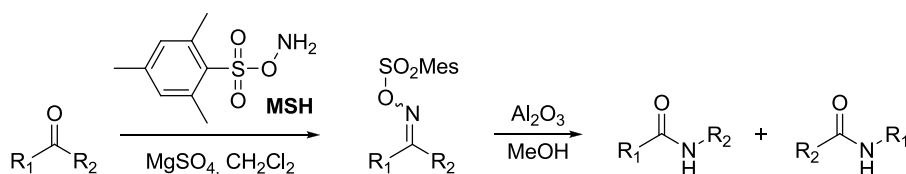


Schéma 76 Réarrangement de Beckmann monotope selon la procédure de Tamura

¹⁹¹ (a) Craig, J. C.; Naik, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3410-3410. (b) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5427-5429. (c) Loupy, A.; Régnier, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6221-6224. (d) Li, Z.; Lu, Z.; Zhu, A.; Feng, X.; Liu, J.; Tian, G. *Catalysis Letters* **2008**, *120*, 100-105. (e) Sardarian, A. R.; Shahsavari-Fard, Z.; Shahsavari, H. R.; Ebrahimi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2639-2643. (f) Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11240-11241. (g) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272-6274. (h) His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8581-8584. (i) Zhu, M.; Cha, C.; Deng, W.-P.; Shi, X.-X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4861-4863. (j) Yadav, L. D. S.; Garima; Srivastava, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 739-743. (k) Ramalingan, C.; Park, Y.-T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4536-4538.

¹⁹² (a) Tamura, Y.; Fujiwara, H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1973**, *4*, 215-216. (b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

Cette réaction se démarque des précédentes (Figure 47) puisqu'il s'agit d'une réaction monotope directement à partir de la cétone : l'utilisation du MSH permet de former une oxime intermédiaire portant déjà un bon nucléofuge.

c) Etat de l'art sur les substrats encombrés

Dans le cas de cétoximes, il existe une réaction secondaire au réarrangement de Beckmann : la réaction de fragmentation ou réarrangement de Beckmann dit *anormal* (Schéma 77).¹⁹³ La proportion réarrangement/fragmentation dépend fortement de la stabilité du carbocation **241** formé. Le réarrangement de Beckmann *anormal* a donc été décrit pour des substrats avec des centres tertiaires ou quaternaires en α de la cétone de départ.¹⁹⁴

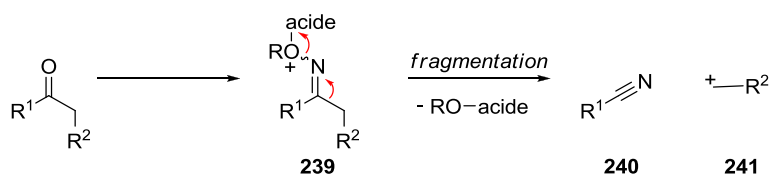


Schéma 77 Réarrangement de Beckmann dit *anormal*

Cette réaction est rencontrée en synthèse lorsque les cétones sont très encombrées, diminuant ainsi le rendement du lactame désiré. Georg et al. se sont heurtés à ce problème dans la synthèse de l'isosteviol (Schéma 78).^{194a}

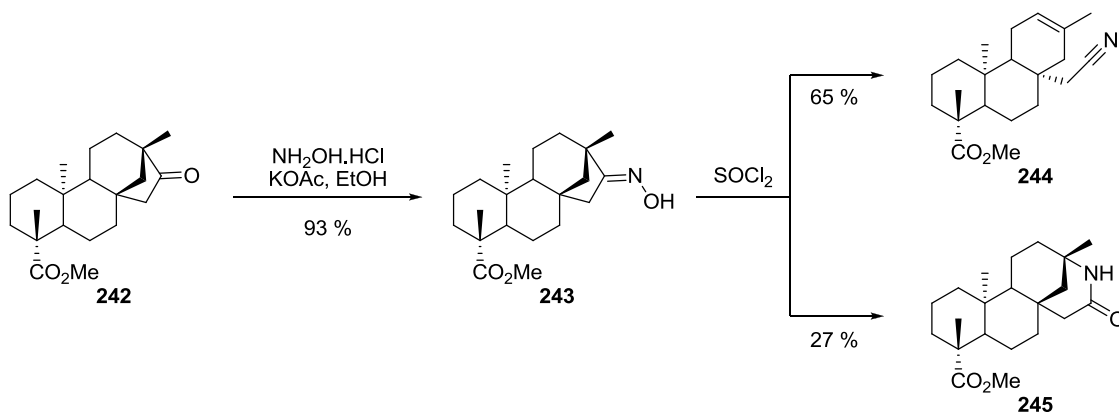


Schéma 78 Exemple de fragmentation dans le cas de transposition de Beckmann sur cétone encombrée

¹⁹³ Conley, R. T.; Ghosh, S. *Mechanisms of Molecular Migrations* **1971**, 4, 197-308.

¹⁹⁴ (a) Hutt, O. E.; Doan, T. L.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1602-1605. (b) Moriconi, E. J.; Stemniski, M. A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2035-2039. (c) Morita, K.; Suzuki, Z. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 233-237. (d) Shenvi, S.; Rijesh, K.; Diwakar, L.; Reddy, G. C. *Phytochem. Lett.* **2014**, 7, 114-119.

De façon similaire cette réaction de fragmentation appauvrit le rendement en lactame attendu dans les travaux de Reddy *et al.* (Schéma 79).^{194d}

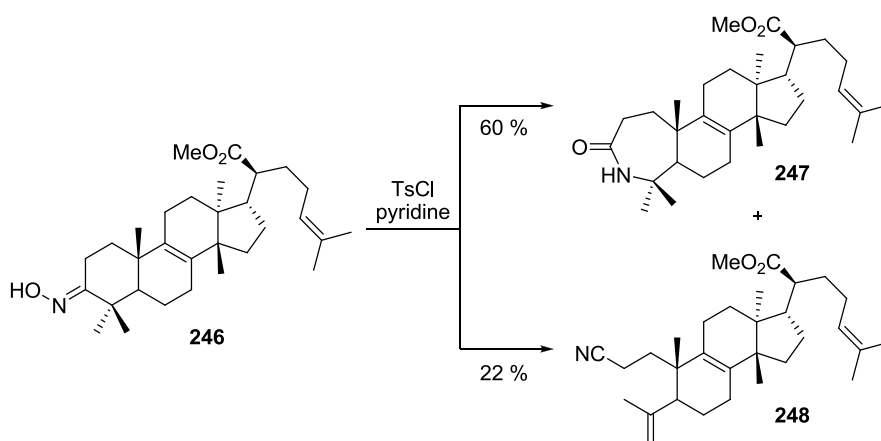


Schéma 79 Exemple de fragmentation dans le cas de transposition de Beckmann sur cétone encombrée

Pour résoudre ce problème de fragmentation, Cunningham *et al.* réalisent le réarrangement de Beckmann dans des conditions photochimiques, où il n'observe malheureusement aucune régiosélectivité (Schéma 80).¹⁹⁵

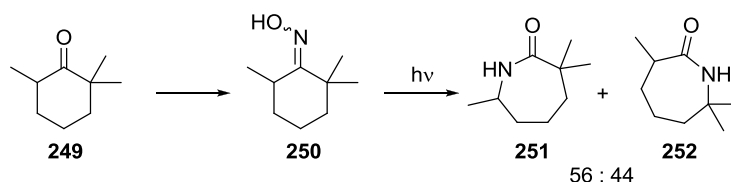


Schéma 80 Réarrangement photochimique de cétone α -trisubstituée

Il existe peu d'exemples de réarrangement de Beckmann de cétones encombrées donnant majoritairement le produit d'expansion. Deux exemples de cétones α - α' -secondaires notamment se reportent au même substrat : la diisopropyloxime (Schéma 81).¹⁹⁶

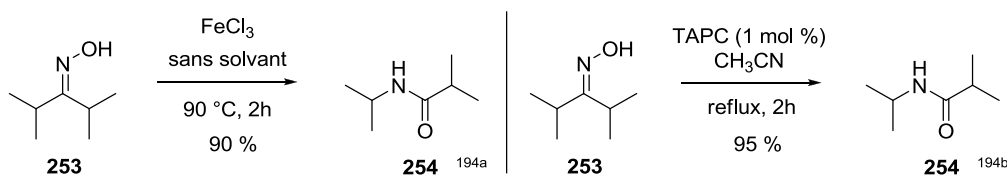


Schéma 81 Exemples de réarrangement de Beckmann sur des cétones α - α' -tétrasubstituées

¹⁹⁵ Cunningham, M.; Lim, L. S. N.; Just, G. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2891-2896.

¹⁹⁶ (a) Hashimoto, M.; Obora, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2894-2897. (b) Salehi, P.; Rezai N.; Meybodi, F. A.; Khodaei M. M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2047-2050.

L'application d'une expansion de cycle de type Beckmann à des cyclobutanones α - α' -tertiaire ou quaternaire ne constitue donc pas une tâche triviale.

d) Synthèse de lactames, résultats

Le réarrangement de Beckmann a été testé sur les cyclobutanones décrites dans le chapitre II. Le protocole choisi pour étudier l'expansion de cycle est celui décrit par Tamura,¹⁹⁷ qui a déjà été utilisé au laboratoire pour réaliser des transpositions de Beckmann sur des dichlorocyclobutanones.¹⁹⁸ Nous avons choisi dans un premier temps d'étudier l'expansion de cycle sur des cyclobutanones dérivées de cétènes disubstitués, car nous espérons avoir une bonne régiosélectivité du fait de la compétition entre un carbone tertiaire et un carbone quaternaire très encombré (Schéma 82).

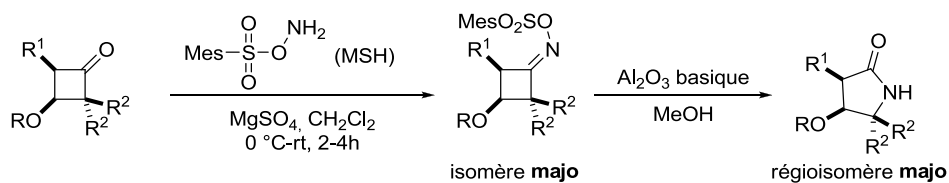


Schéma 82 Synthèse de γ -lactames par réarrangement de Beckmann de cyclobutanones avec le MSH

Le MSH est préparé selon la méthode de Krause en deux étapes à partir du *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (HO-NHBoc).¹⁹⁹ Il peut ensuite être conservé à -30 °C pendant quelques semaines. La difficulté d'utilisation du MSH est due à son explosivité s'il est conservé pur. Le MSH doit donc toujours contenir de l'eau.²⁰⁰ Le MSH est 'mouillé' avec de l'eau lors d'un rinçage, la proportion eau/MSH est donc inconnue. Le MSH est ainsi utilisé en excès sans connaître la quantité exacte de réactif ajouté. L'ajout de MSH se fait à 0 °C, le mélange réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante et agitée pendant 2 à 4 h avant d'être filtrée. Après évaporation d'une grande partie du dichlorométhane, l'oxime intermédiaire est déposée sur colonne d'alumine basique de type Brockmann I et est éluée avec du méthanol. La transposition a lieu sur la colonne et le lactame brut est obtenu en sortie de colonne. Il est ensuite purifié sur colonne de chromatographie de silice flash.

¹⁹⁷ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239-1241.

¹⁹⁸ Greene, A. E.; Deprès, J. P.; Nagano, H.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2365-2366.

¹⁹⁹ Krause, J. G. *Synthesis* **1972**, *1972*, 140-140.

²⁰⁰ Mendiola, J.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Soriano, J. F.; de Frutos, O.; Niemeier, J. K.; Davis, E. M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 263-267.

L'expansion par réarrangement de Beckmann a tout d'abord été testée avec des cyclobutanones α -substituées par des alkyles simples. Dans le cas des cyclobutanones **169** et **201** la réaction procède avec de bons rendements mais la régiosélectivité est très faible du fait de la faible différence d'encombrement entre des carbones substitués par un ou deux méthyles (lactames **257** et **258**). Dans le cas de la cyclobutanone diphenyl **178** plus encombrée, le γ -lactame **259** est obtenu cette fois-ci avec une meilleure régiosélectivité de 90:10 et avec un rendement modéré de 62 %. L'encombrement peut permettre d'augmenter la régiosélectivité de la réaction cependant elle semble aussi diminuer le rendement de l'expansion, il faut donc trouver un juste milieu. La différence entre une chaîne propyle et méthyle permet d'avoir une sélectivité de 72:28 avec un rendement de 66 % (γ -lactame **260a**).

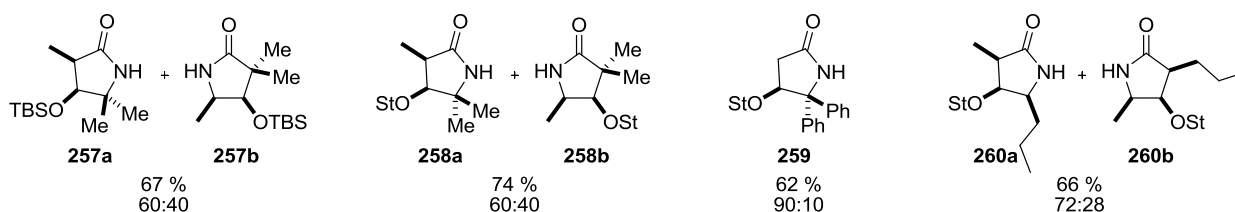


Figure 48 γ -lactames obtenus à partir de cyclobutanones α -di- ou tri- substituées

La régiosélectivité décrite n'a pu être déterminée par analyse RMN ^1H et nOesy (Figure 49), et elle s'appuie sur les expansions de type Beckmann déjà décrites auparavant; cette conjecture ayant été validée par la suite par l'obtention d'une structure de diffraction aux rayons X du composé **306** (p.160).

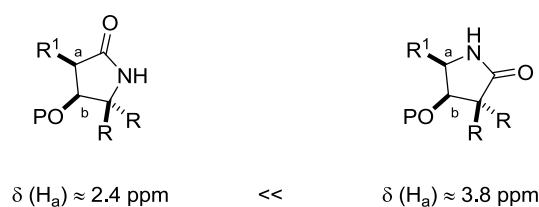


Figure 49 Déplacement chimique des protons en fonction de la régiosélectivité de la transposition de Beckmann

Les premiers essais d'expansion avec des cyclobutanones dialkyles thioéthers **184-185**, **202** et **204** n'ont conduit qu'à la dégradation des cyclobutanones de départ (Figure 50). Cette absence de lactame a été attribuée à la présence des thioéthers qui peuvent interagir avec le MSH ou certains des intermédiaires du réarrangement. Afin de confirmer cette hypothèse, les thioéthers ont été oxydés (*m*-CPBA dans le dichlorométhane à 0 °C) en sulfones. La transposition de Beckmann dans les conditions précédentes procède alors avec des rendements

modérés à bons (Figure 50). De manière moins évidente, plus le substituant étheré sur l'hydroxyle en C3 de la cyclobutanone est volumineux, meilleure est la régiosélectivité. En effet le γ -lactame **261** est obtenu avec une régiosélectivité de 74:26 tandis que le lactame équivalent **262** avec un substituant stérique au lieu d'éthyle conduit à un seul et unique régioisomère. La transposition de Beckmann a aussi été réalisée sur une cyclobutanone α -trisubstituée conduisant au lactame **263** avec un bon rendement et toujours sous la forme d'un seul régioisomère malgré la compétition entre centre quaternaire et centre tertiaire.

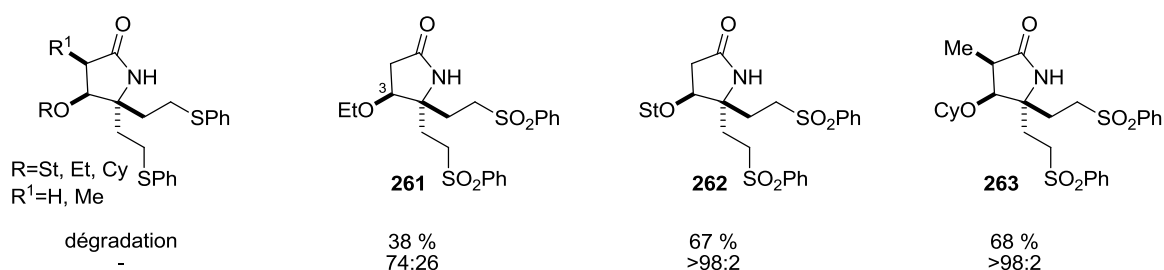


Figure 50 γ -lactames obtenus à partir de cyclobutanones dialkyles à chaînes sulfones

Pour finir, la transposition de Beckmann a été testée sur les cyclobutanones spiro-siloxanes **171**, **181-182** et **206-207**. Le γ -lactame **264** a été obtenu avec un rendement très modéré de 47 % sous la forme d'un unique régioisomère (Figure 51). L'influence importante de l'encombrement en α - α' de la cyclobutanone s'est montrée par une chute du rendement de 47 % à 12 % puis 8 %, lorsque la position α' est substituée par un hydrogène, méthyle ou propyle (lactames **264-265-266**). De plus, la réaction est sensible à l'encombrement général du substrat de départ : le passage d'un substituant stérique (**265**) à cyclohexyle (**267**) ou TBS (**268**), mène à des rendements modérés de 58 et 50 % respectivement. Le composé **265** est obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères 81:19. D'après les analyses des spectres RMN ¹H, il semble plutôt s'agir d'épimères en C2 que de deux régioisomères, ce qui correspond aussi à l'observation d'un seul régioisomère pour les lactames **267** et **268**.

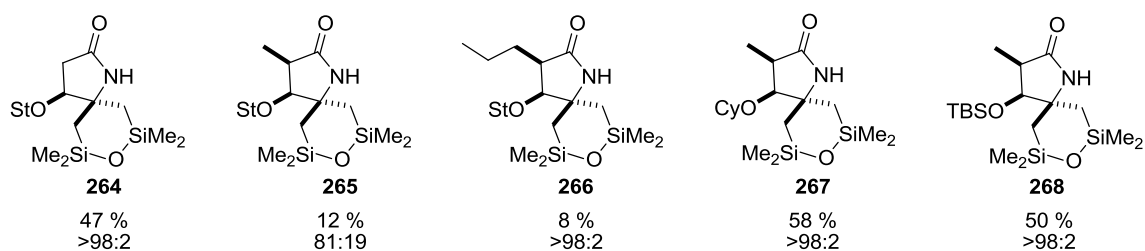


Figure 51 γ -lactames obtenus à partir de cyclobutanones portant un siloxane cyclique

Les rendements des transpositions de Beckmann sur des cyclobutanones spiro-siloxanes sont généralement plus faibles que pour l'ensemble des autres exemples. Une comparaison significative peut être faite entre les rendements de **257** et **258** (Figure 49 p.145) et **268** et **265**. Dans le cas de cyclobutanones encombrées, il est possible d'observer la compétition entre transposition de Beckmann classique et transposition de Beckmann *anormale* où, au lieu d'avoir migration d'une liaison C-C, il y a rupture d'une liaison C-C et ouverture de cycle générant d'une part un nitrile et d'autre part un carbocation tertiaire (composé **269** Schéma 83). Dans le cas des cyclobutanones spiro-siloxanes, le carbocation **269** formé est stabilisé par effet β du silicium. Ce carbocation est ensuite piégé par un nucléophile dans le milieu. La fonction nitrile présente une bande infrarouge caractéristique vers 2260 cm^{-1} qui n'a cependant jamais été observée au cours de nos réactions.

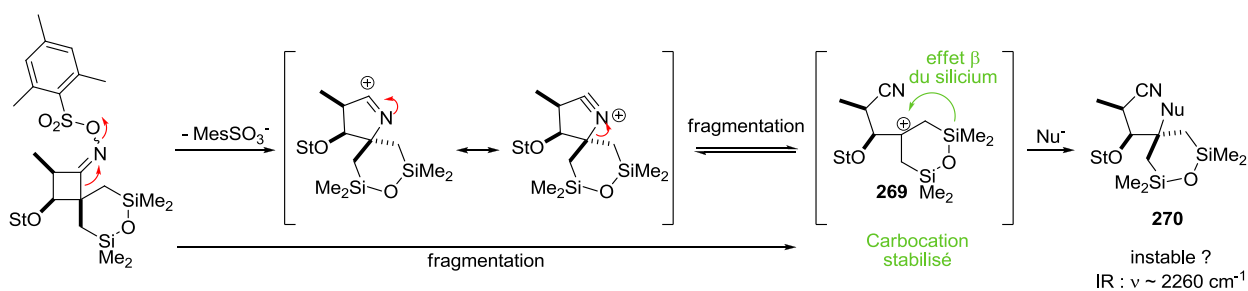


Schéma 83 Réaction secondaire possible lors de la transposition de Beckmann en présence du siloxane

La méthode d'expansion de cycle monotope avec le réactif de Tamura a permis de produire douze lactames chiraux avec des substitutions variées. Cependant, les γ -lactames sont obtenus avec des rendements modérés à faibles, en particulier lorsqu'il y a une combinaison du siloxane et du stérique.

I.3. Limitations et études en cours

Lors de la transposition de Beckmann, nous avons rencontré des problèmes de montée en échelle et de reproductibilité des réactions. En effet, plusieurs paramètres de la réaction ne sont pas maîtrisés et conduisent à un côté aléatoire: 1) la présence d'eau dans la réaction et donc de desséchant 2) le nombre d'équivalent de MSH qui n'est pas connu précisément 3) le dépôt sur alumine est exothermique et donc très dépendant de l'échelle de la réaction. Afin de pallier ces difficultés nous avons entrepris de modifier les conditions expérimentales de transposition de Beckmann. Cette partie a été réalisée en collaboration avec Anaïs Depaix, stagiaire de Master 2.

a) Optimisation de la méthode monotope de Tamura

Le dépôt sur alumine est exothermique ce qui peut conduire à une décomposition en partie de l'oxime intermédiaire. Cette exothermicité doit être due en partie à l'adsorption de l'excès de MSH sur l'alumine. Afin d'éliminer ce paramètre, de l'acétone a été ajoutée en fin de réaction afin de piéger l'excès de MSH avant de faire le dépôt sur alumine (Schéma 84). Cette expérience réalisée lors de la préparation du lactame **258** n'a pas conduit à l'amélioration désirée, mais au contraire à une diminution du rendement de 74 à 23 %. De la même façon si l'alumine est ajoutée dans le milieu afin d'éviter la forte montée en température lors de l'adsorption sur colonne, le rendement du réarrangement reste similaire ou légèrement inférieur quels que soient les produits modèles attendus : **257**, **258** ou **268**.

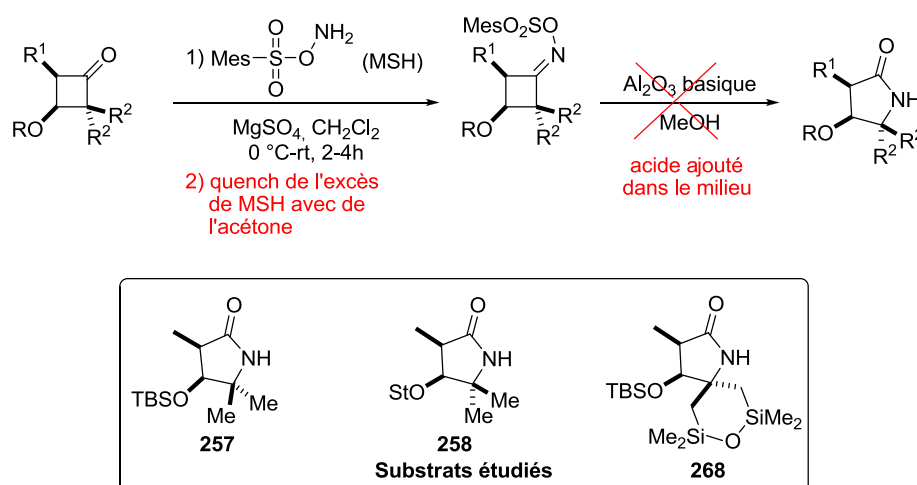


Schéma 84 Modification des conditions monotopes de Tamura pour la transposition de Beckmann

Nous avons également fait varier la nature de l'acide en ajoutant dans le milieu des acides de Lewis ou de Brønsted après 2 à 4 h de réaction au lieu de réaliser un dépôt sur alumine. La silice, FeCl₃, ZnCl₂, Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃ et l'APTS ont été testés, ne donnant que des rendements équivalents ou inférieurs au dépôt direct sur colonne d'alumine.

b) Formation et fonctionnalisation d'oximes

Afin d'avoir une réaction plus fiable, nous avons décidé de décomposer les étapes de formation de l'oxime et du réarrangement. Les oximes non substituées (**271**, **272** et **273**) ont été formées sur trois cyclobutanones modèles. La réaction de formation d'oxime est propre et quantitative.

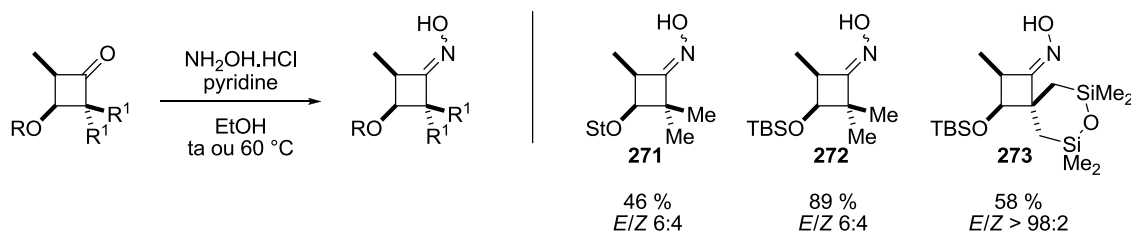


Schéma 85 Formation des oximes libres modèles

L'oxime **272** a ensuite été soumise à différents traitements acides ou réactifs déjà décrits ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, APTS, ZnCl_2 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, TAPC) afin d'initier la transposition de Beckmann, cependant ces réactions n'ont conduit qu'à de la dégradation du réactif de départ et aucune trace de γ -lactame n'a été observée.

La transformation directe d'oxime libre en γ -lactame n'ayant pas donné de résultats concluants, les oximes substituées intermédiaires ont été préparées.

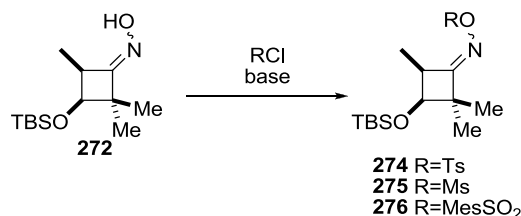


Schéma 86 Fonctionnalisation de l'oxime libre

L'utilisation de NaH à reflux, a permis d'observer l'oxime tosylée **274** par HPLC-MS. Cependant il n'a pas été possible de l'isoler, quelles que soient les méthodes de purification utilisées. On peut raisonnablement penser que l'oxime tosylée subit un réarrangement spontané sur le support de purification générant au fur et à mesure du γ -lactame. Les oximes **275** et **276** ont été observées seulement sous forme de traces par HPLC-MS. A la vue de ces résultats peu prometteurs, une autre approche a été envisagée pour réaliser cette conversion des cyclobutanones en γ -lactames.

c) Réaction de Schmidt

Une alternative au réarrangement de Beckmann pour obtenir un amide à partir d'une cétone est la réaction de Schmidt. Découverte en 1923, par le chimiste éponyme, à travers la transformation de benzophénone en benzanilide par chauffage du mélange benzophénone/acide hydrazoïque en présence d'acide sulfurique. Kingsbury et O'Brien ont réalisé une expansion de

cyclobutanone en γ -lactame dans des conditions classiques de réactions de Schmidt (avec H_2SO_4 dans un mélange $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ à chaud).²⁰¹ Ces conditions ont été appliquées au substrat **206** sans succès (Schéma 87). Seul de la dégradation est observée, avec notamment la perte du groupement cyclohexyle, sûrement due à la forte acidité du milieu. De façon similaire les groupes de Tanaka et de Maruoka réalisent la transformation d'une cétone α -trisubstituée en lactame en présence d'acide méthanesulfonique.²⁰² Ce changement d'acide n'a pas apporté d'amélioration dans le cas de notre substrat, où seule de la dégradation est observée.

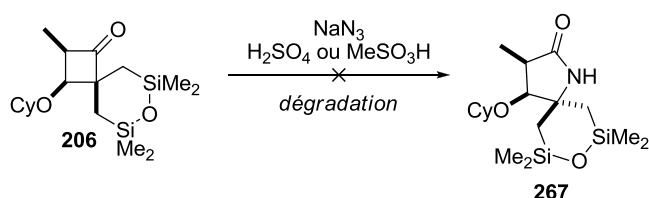


Schéma 87 Réaction de Schmidt avec NaN_3 à partir d'une cyclobutanone

Il est possible d'utiliser des acides de Lewis plutôt que des acides protiques dans le cas d'une réaction avec des azotures d'alkyle. Les travaux d'Aubé sur le sujet sont connus notamment pour la version intramoléculaire de la réaction de Schmidt avec un azoture d'alkyle : la réaction de Boyer.²⁰³ La réaction entre une cyclobutanone et l'azidopropanol **277** en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted, conduirait à la formation de l'intermédiaire éther iminium cyclique **278** (Schéma 88). Cet intermédiaire, après hydrolyse, générerait le γ -lactame **279** substitué par une chaîne propanol. L'idée est de former ce lactame qui pourrait subir une déshydratation afin d'obtenir l'azote protégé avec un groupement allyle. Cette réaction a été testée sur le substrat **201**, en utilisant différents acides de Lewis et de Brønsted (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et TFA). Cela a conduit à la dégradation du produit dans tous les cas, probablement dû à la présence du groupement TBS trop sensible en milieu acide.

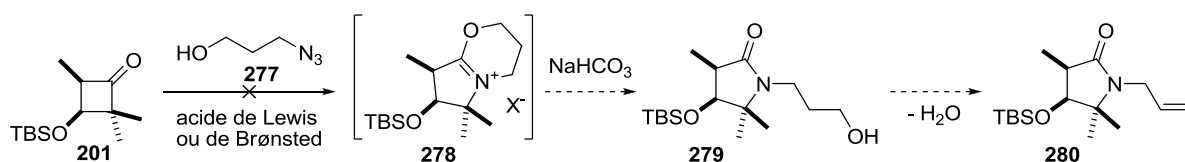


Schéma 88 Expansion de cycle avec un hydroxyazoture: réaction de Boyer

²⁰¹ O'Brien, J. M.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1662-1672.

²⁰² (a) Tanaka, M.; Nishimura, S.; Oba, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3082-3090. (b) Ooi, T.; Miki, T.; Fukumoto, K.; Maruoka, K. *Adv. Synt. Cat.* **2006**, *348*, 1539-1542.

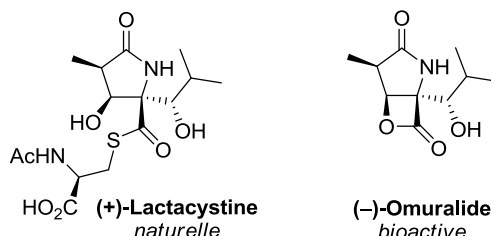
²⁰³ (a) Gracias, V.; Milligan, G. L.; Aube, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8047-8048. (b) Gracias, V.; Frank, K. E.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16241-16252. (c) Painter, T. O.; Thornton, P. D.; Orestano, M.; Santini, C.; Organ, M. G.; Aubé, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9595-9598.

Les conditions très acides nécessaires pour la réaction de Schmidt ne semblent pas compatibles avec nos substrats, en particulier avec l'éther (même cyclohexyle).

Malgré des rendements modérés, la méthodologie monotope avec le réactif de Tamura de transposition de Beckmann a permis en une seule étape d'obtenir des γ -lactames hautement substitués diastéréosélectivement. Au vu de la complexité apportée par cette réaction des rendements de 40 à 70 % sont acceptables, même si encore optimisables. Les γ -lactames obtenus sont des substrats de choix comportant la stéréochimie désirée pour la synthèse de nos deux cibles : la lactacystine et la salinosporamide A. Avec deux des trois transformations nécessaires à valider notre voie de synthèse, nous nous sommes donc tournés vers la synthèse.

Toutes les synthèses ont été réalisées dans un premier temps à partir de l'éther d'énol dichloré dérivé du stéricol racémique (sauf si précisé).

II. Synthèse formelle de la (+)-lactacystine et du (-)-omuralide

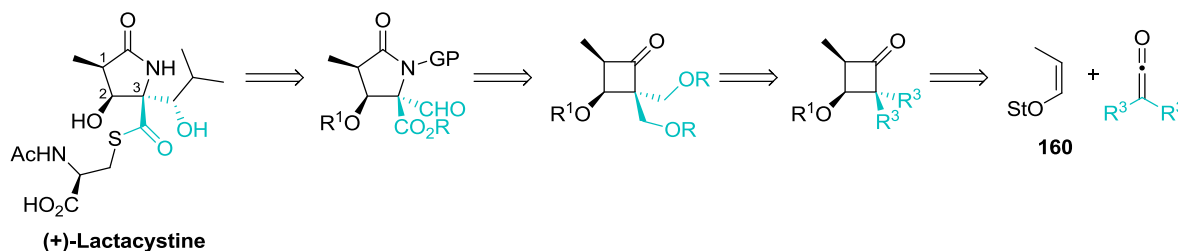


Avec la possibilité de préparer diastéréosélectivement des cyclobutanones *cis*, puis de les transformer en γ -lactames hautement substitués en une étape, la synthèse totale de notre première cible : la (+)-lactacystine a été entreprise.

II.1. Fonctionnalisation sur le cyclobutane

Nous avons envisagé une rétrosynthèse où la chaîne isopropyle ainsi que le thioester de la lactacystine seraient installés tardivement sur le carbone tétrasubstitué C3. Celui-ci devra porter des fonctions différenciées (aldéhyde et ester par exemple) dérivées d'un composé avec deux chaînes alcoxy identiques. Cette désymétrisation des chaînes latérales en C3 peut avoir lieu sur la cyclobutanone, en tirant parti d'une face de la cyclobutanone plus encombrée que l'autre (cyclobutanone tout *cis*). Le lactame proviendra du réarrangement de Beckmann de la

cyclobutanone correspondante. Enfin, la cyclobutanone chirale sera obtenue par cycloaddition d'un cétène disubstitué symétrique avec le propényl éther **160** dérivé du stéricol.



Les chaînes méthylénoxy ne peuvent être directement introduites par un cétène β -hydroxylé car la cycloaddition [2+2] ne fonctionne pas avec ces dérivés (chapitre II p.111). Le choix du cétène disubstitué symétrique a donc été réalisé en fonction de la possibilité de fonctionnalisation des groupements R^3 .

L'oxydation des phényles, issus de la cycloaddition du diphenylcétène, a tout d'abord été étudiée. Les essais d'oxydation ont été réalisés sur le lactame **281** dans les conditions développée par Sharpless.¹⁶⁵ Que ce soit sur le lactame **281** ou sur le substrat protégé **283**, l'oxydation a conduit uniquement à de la dégradation du lactame de départ et à de la déprotection de **283** (travaux de J. Grisel, Schéma 89).¹⁶⁰ L'éther est probablement oxydé avant les phényles.

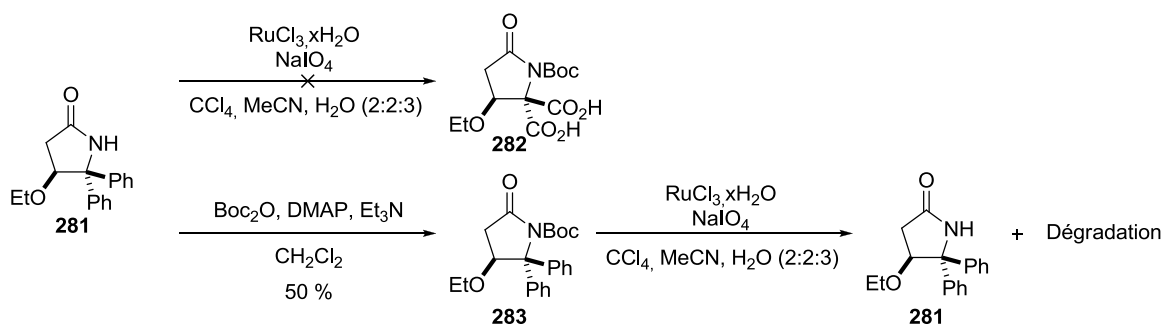


Schéma 89 Oxydation des phényles par la méthode de Sharpless

L'ouverture oxydante des furanes, pas plus que la coupure oxydante du cyclohexadiényle, n'ont donné de résultats concluants: seule la dégradation des réactifs de départ a été observée (travaux de J. Grisel, Schéma 90).

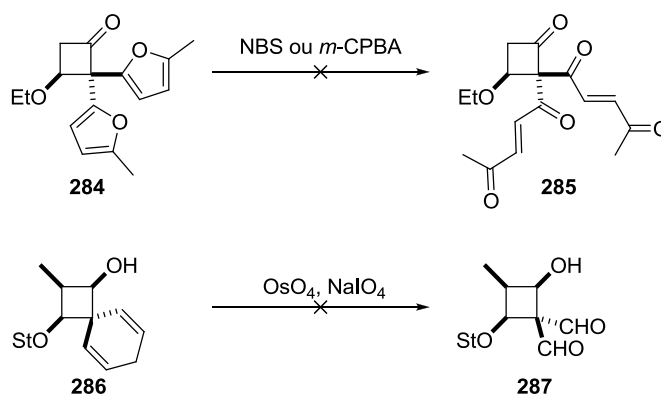


Schéma 90 Ouverture oxydante des furanes par une réaction de type Achmatowicz et dihydroxylation/oxydation du cyclohexadiène

Les chaînes thioéthers ou sulfones ont aussi été envisagées comme fonctions pouvant subir des coupures oxydantes. En effet les cyclobutanones portant des thioéthers peuvent être sélectivement oxydées en sulfoxydes ou sulfones, en présence de *m*-CPBA.²⁰⁴ En nous appuyant sur les travaux d'Ishibashi *et al.*,^{168a} nous avons essayé d'obtenir la cyclobutanone **288** par élimination des sulfoxydes. Cependant le chauffage de **203** en présence de NaHCO₃ n'a pas conduit au divinyle **288** désiré, mais uniquement à de la dégradation. Les conditions de fonctionnalisation des sulfoxydes ou des sulfones ne semblent pas compatibles avec les cyclobutanones étherées.

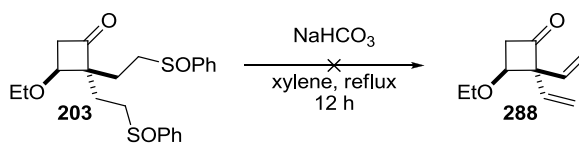


Schéma 91 Élimination des sulfoxydes

a) Fonctionnalisation du siloxane

L'utilisation du cétène spiro-siloxane a alors été considérée : les travaux de Tamao et de Fleming permettaient d'envisager la coupure oxydante des liaisons carbone-silicium.²⁰⁵ En 1983, Tamao a décrit la première coupure oxydante de liaisons carbone-silicium par du peroxyde d'hydrogène dans des conditions basiques générant l'alcool correspondant, sous réserve que l'atome de silicium porte au moins un hydrogène ou un groupement électroattracteur (de type

²⁰⁴ Lewis, F. W.; McCabe, T. C.; Grayson, D. H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7517-7528.

²⁰⁵ Pour des revues sur la réaction de Tamao-Fleming : (a) Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599-7662. (b) Tamao, K. *Proc. Jpn Acad., Ser. B* **2008**, 84, 123-133. (c) Colvin, E. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds. Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 7, pp 641-650.

halogène, NR₂, OR).²⁰⁶ Un an plus tard, le groupe de Fleming mettait au point l'oxydation en deux étapes du groupement diméthylphénylsilyle libérant de façon similaire l'alcool correspondant.²⁰⁷ Depuis, de nombreux groupements silylés sont utilisés en synthèse comme fonctions hydroxyles masquées. Ces deux réactions procèdent de façon stéréosélective avec rétention de la stéréochimie du carbone portant le groupement silylé. L'oxydation des phénylsilanes, des alcoxysilanes, des halogénosilanes est largement illustrée dans la littérature,²⁰⁵ cependant il existe très peu d'exemples de siloxane de type -Si-O-Si- utilisés comme fonction intermédiaire en synthèse :²⁰⁸ une seule description d'oxydation d'un tel composé cyclique silylé dans la littérature, celle d'un siloxane à cinq chaînons dans des conditions neutres de Tamao.¹⁶⁷

Ces conditions (KHF₂/H₂O₂) ont été appliquées au le cyclobutanol **289** afin d'obtenir le triol **290** (Schéma 92). Cependant, le fluorosilane **291** a été observé (63 %) ²⁰⁹ dans le mélange brut réactionnel, accompagné d'un produit que nous n'avons pu identifier (37 %). A notre grande surprise le fluorosilane **291** est en équilibre avec le siloxane **289** et la réaction de refermeture du siloxane est quasiment complète après passage sur silice flash lors de la purification. Le composé **291** est isolé avec un faible rendement de 18 % et toujours en présence de traces du siloxane **289**. Ainsi malgré la force de la liaison silicium-fluor (Si-F ~ 135 kcal.mol⁻¹, Si-O ~ 110 kcal.mol⁻¹, Si-C ~ 80 kcal.mol⁻¹), il semblerait que le composé spiro-siloxane soit plus stable que toute autre espèce ouverte dans des conditions relativement acides. Cet équilibre peut s'expliquer par un effet Thorpe-Ingold²¹⁰ et par la stabilité de l'enchaînement silicium-oxygène-silicium.

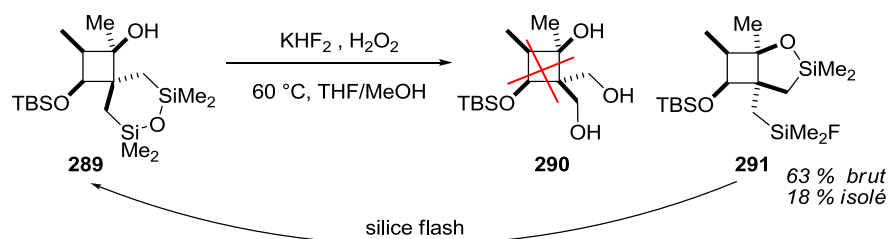


Schéma 92 Oxydation du spiro-siloxane dans des conditions de Tamao

²⁰⁶ Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696.

²⁰⁷ Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.

²⁰⁸ (a) Young, D. G. J.; Gomez-Bengoia, E.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 692-693. (b) Zhou, Maotang X.; Reiff, Emily A.; Vemishetti, Purushotham; Pendri, Yadagiri R.; Singh, Ambarish K.; Prasad, Siva Josyula; Dhokte, Ulhas P.; Qian, Xinhua; Mountford, Pia; Hartung, Kerry B. et al. U.S. Pat. Appl. Publ. **2005**, US 20050272932 A1 Dec 08, 2005.

²⁰⁹ Structure confirmée par analyses ¹H RMN et par spectroscopie de masse.

²¹⁰ Luh, T.-Y.; Hu, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9185-9192.

Au cours d'essais de synthèse, un signal RMN ^1H correspondant à un groupement TMS lors de l'addition de méthyllithium sur la cyclobutanone **207** a été observé (Schéma 93). Au lieu d'obtenir le cyclobutanol **289**, seul le silanol **292** a été obtenu avec un rendement modéré.²¹¹ Il semblerait que l'excès de méthyllithium soit en mesure d'ouvrir le siloxane de façon irréversible.

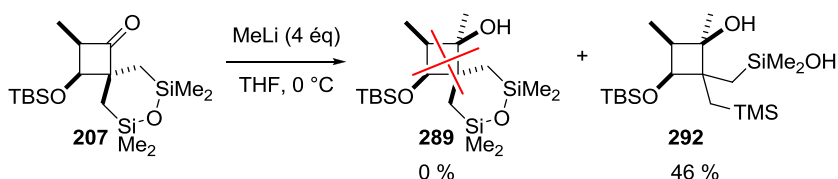


Schéma 93 Ouverture du siloxane avec du méthyllithium

Ce résultat inattendu au vu de la stabilité du spiro-siloxane, nous a conduit à utiliser le phényllithium pour réaliser la réaction irréversible d'ouverture. Le diméthylphénylsilane généré est en effet connu pour être facilement oxydable en alcool dans les conditions de Fleming.²⁰⁷

L'addition à 0 °C de phényllithium sur le cyclobutanol **293** conduit en 5 min à la formation du produit d'ouverture désiré **294** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'utilisation par la suite d'HMPA comme additif a permis d'obtenir uniquement le diastéréoisomère **294** représenté Schéma 94. Ensuite le silanol **294** a sélectivement été oxydé en présence du groupement diméthylphénylsilyle dans les conditions de Tamao conduisant au diol **295** avec un rendement modéré de 44 % (le rendement basé sur la récupération du réactif de départ est de 75 %).

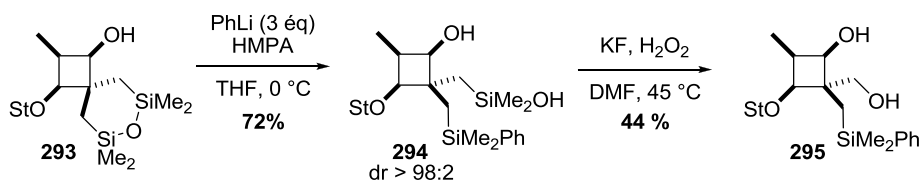


Schéma 94 Fonctionnalisation du siloxane sur un cyclobutanol

Nous nous attendions à obtenir l'addition du phényle par la face la moins encombrée du cyclobutanol libérant le silanol *cis* par rapport aux autres substituants du cyclobutanol. Or l'analyse par spectroscopie nOe du diol **295** montre le phényle additionné sur la face la plus encombrée du cyclobutanol **294** (Schéma 95).

²¹¹ Structure confirmée par analyses ^1H RMN et par spectroscopie de masse.

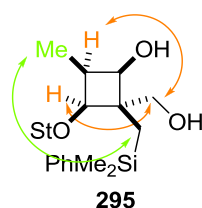


Schéma 95 Corrélation nOesy de 295

D'autre part l'addition du phényle a été réalisée sur le cyclobutanol protégé **296** (Schéma 96). La réaction est beaucoup plus lente : le réactif de départ est consommé en 1 h. Dans le mélange brut réactionnel, un mélange complexe de produits est observé avec seulement des traces du produit **297** d'ouverture.

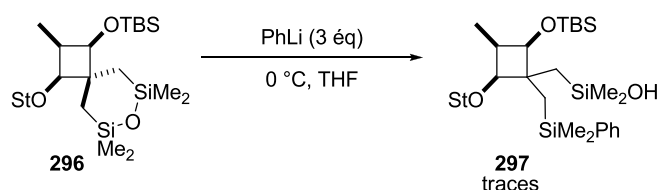


Schéma 96 Addition du phényllithium sur cyclobutanol protégé

D'après à la fois les analyses de spectroscopie nOe et la nécessité de la présence d'un hydroxyle libre proximal, nous proposons un mécanisme impliquant dans un premier temps la formation de l'alcoolate **298** par le premier équivalent de phényllithium (Schéma 97). Puis cet alcoolate réalise l'ouverture du siloxane, conduisant à l'éther silylé cyclique **299** et libérant une fonction silanolate. L'ouverture de l'éther silylé par un deuxième équivalent de phényllithium libère la chaîne $-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph}$ sur la face la plus encombrée du cyclobutanol. Après hydrolyse le silanol **294** est obtenu diastéréosélectivement.

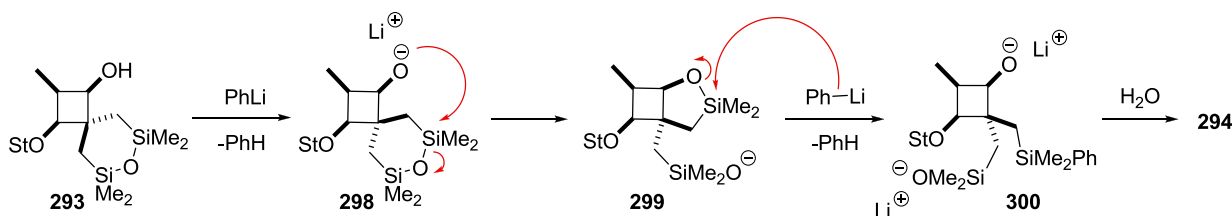


Schéma 97 Mécanisme proposé pour la stéréosélectivité de l'addition du phényllithium sur le siloxane

Avec l'ouverture diastéréosélective du siloxane par le phényllithium et l'oxydation sélective du silanol en présence du diméthylphénylsilane, la différenciation des deux chaînes

fonctionnalisables en α de la cétone a été établie à partir d'une cyclobutanone α -disubstituée symétrique.

b) Suite de la synthèse

Afin de réaliser la synthèse de la (+)-lactacystine, il était nécessaire d'obtenir le motif cyclobutanique de façon énantiopure. La cyclobutanone énantiopure **171** a été préparée à partir de l'éther d'énol (**R**)-**160**. Elle est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement (Schéma 98). Pour des raisons pratiques, la suite de la synthèse a été réalisée de façon racémique. Nous nous sommes ensuite affranchi de l'encombrante copule stérique en quelques étapes. Après optimisation, la réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium à 0 °C permet d'obtenir le cyclobutanol **293** avec une excellente diastéréosélectivité de 96:4 que l'on peut attribuer à la forte différence d'encombrement entre les deux faces de la cyclobutanone **171**. Le borohydrure de sodium donnait une diastéréosélectivité similaire, mais avec un rendement modéré de l'ordre de 50 %, ²¹² tandis que l'hydrure d'aluminium et de lithium conduisait à un bon rendement mais avec une diastéréosélectivité plus faible (rd 87:13). Le cyclobutanol **293** est ensuite protégé par un groupement TBS avec un rendement de 86 % sur les deux dernières étapes. Le stérique est clivé sélectivement en présence de l'éther silylé par action de l'acide trifluoroacétique à basse température donnant le cyclobutanol **301**. L'addition du phényle a lieu dans les conditions développées dans le paragraphe précédent conduisant à un seul diastéréoisomère **302**. Le rendement modeste sur les deux étapes de **301** à **303** est dû à la présence du groupement protecteur silylé TBS peu stable dans les conditions de Tamao. L'oxydation au DMP permet malgré tout de reformer la cyclobutanone **303**, substrat pour l'expansion de cycle, avec un rendement modeste. Malheureusement la transposition de Beckmann sur la cyclobutanone **303** n'a pas conduit au lactame **304** mais seulement à la dégradation du réactif de départ. L'hydroxyle libre du silanol **303** doit sûrement interagir avec le MSH ou un des intermédiaires réactionnels de la transposition.

²¹² Gaich, T.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. *Synlett* **2009**, 1357-1366.

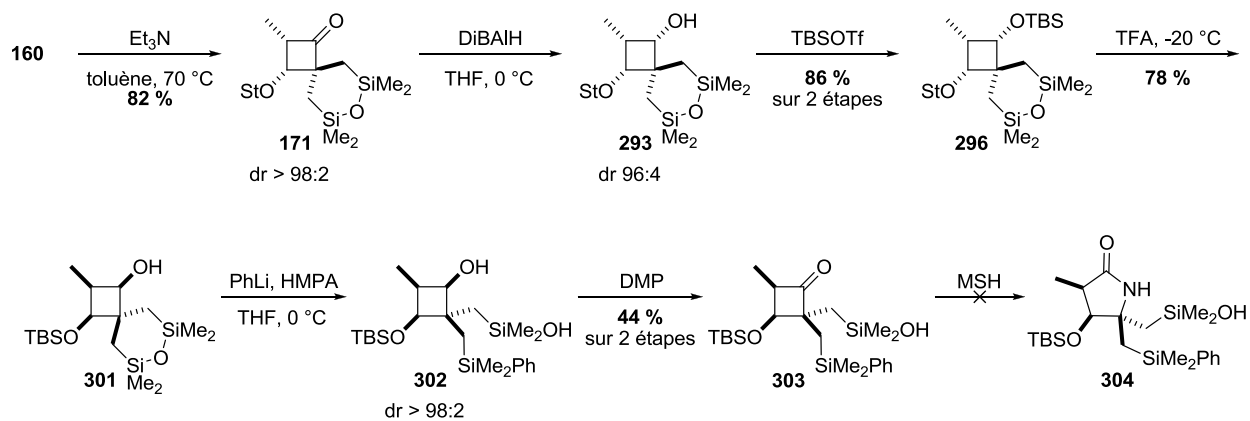


Schéma 98 Synthèse vers la lactacystine par fonctionnalisation sur le cyclobutane

A ce stade de la synthèse, nous avons décidé de changer de stratégie en nous concentrant sur une synthèse qui réaliserait en premier lieu l'expansion de Beckmann sur une cyclobutanone simple, avant d'effectuer toutes les fonctionnalisations sur le γ -lactame obtenu.

II.2. Fonctionnalisation tardive sur le γ -lactame

L'expansion de cycle étant l'étape la plus délicate de notre stratégie, nous avons décidé de l'appliquer à un substrat relativement simple avec lequel nous connaissions la faisabilité du réarrangement de Beckmann. Cela implique donc de réaliser la fonctionnalisation du siloxane plus en aval de la synthèse, sur un substrat de type γ -lactame cette fois-ci.

a) Préparation de la cyclobutanone énantiopure

Le réarrangement de Beckmann, étant sensible à l'encombrement stérique général du substrat, il procède avec de faibles rendements dans le cas de cyclobutanones portant à la fois le motif siloxane désiré et l'auxiliaire chiral stérique. L'utilisation d'un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle permet, pour sa part, d'obtenir une cyclobutanone avec un rendement acceptable lors de l'expansion de type Beckmann (Schéma 99). La cyclobutanone **207** est transformée en une étape en γ -lactame **268**, de façon totalement régiosélective, avec un rendement modéré de 50 %.

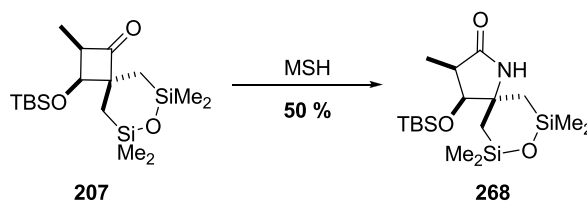


Schéma 99 Transposition de Beckmann

La cyclobutanone **207** est obtenue énantio pure en quatre étapes à partir de la cyclobutanone portant la copule chiral stérique **171** (Schéma 98). La déprotection directe du stérique pour conduire au cyclobutanon-2-ol, suivie d'une *reprotection* immédiate par un éther silylé TBS, n'est pas possible dû à la rétroaldolisation de la cyclobutanon-2-ol.

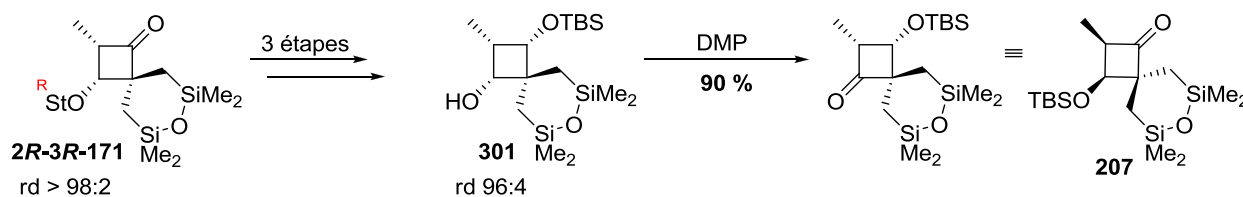


Schéma 100 Synthèse de la cyclobutanone -OTBS énantio pure

La suite de la synthèse consiste à appliquer la fonctionnalisation du siloxane déjà étudiée sur un cyclobutanol mais sur un γ -lactame.

b) Fonctionnalisation

De la même façon que sur le cyclobutanol, l'addition de phényllithium sur le γ -lactame **268** qui possède l'hydroxyle protégé ne conduit pas au produit d'ouverture du siloxane (Schéma 101). Si l'alcool est déprotégé, le γ -lactame **305** ne subit pas non plus d'addition de phényle sur le siloxane. Nous en avons déduit qu'il était nécessaire de protéger la fonction lactame, et donc de réaliser la benzoylation du lactame.

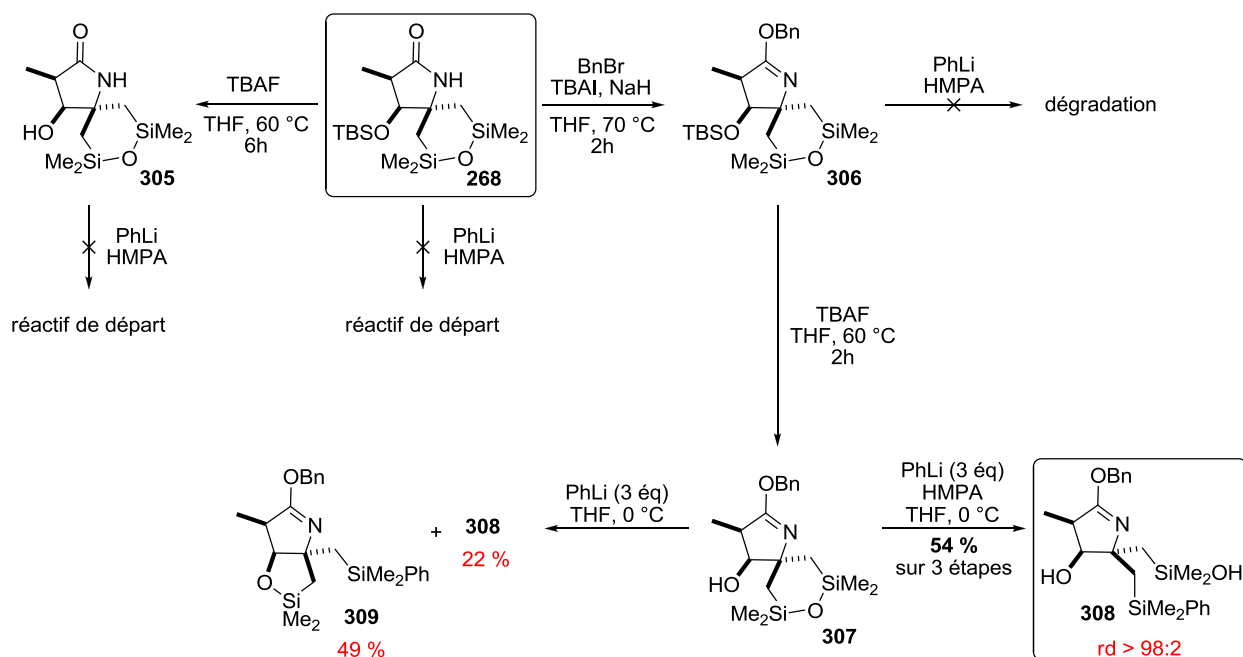


Schéma 101 Addition du phényllithium sur le lactame

Le produit de *N*-benzylation était a priori attendu dans les conditions utilisées (Schéma 101), cependant le composé **306** s'est avéré être le produit de O-benzylation certainement dû au fort encombrement induit par le siloxane autour de l'azote (Figure 52). Comme attendu, l'addition de phényllithium sur **306** ne permet toujours pas l'ouverture du siloxane du fait de la protection de l'hydroxyle proximal. Finalement, la déprotection du TBS conduit à l'alcool **307** qui, par addition de phényllithium en présence d'HMPA, donne le silanol **308** désiré sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 101). Si l'addition se fait en absence d'HMPA, le silanol **308** est alors obtenu sous la forme d'un mélange 2:1 de deux diastéréoisomères dont l'un d'entre eux forme l'éther silylé cyclique **309**. Même s'il est difficile de trouver une justification rationnelle à ce résultat, la solvataion des ions lithium semble être de grande importance pour la stéréosélectivité de la réaction d'ouverture du siloxane.

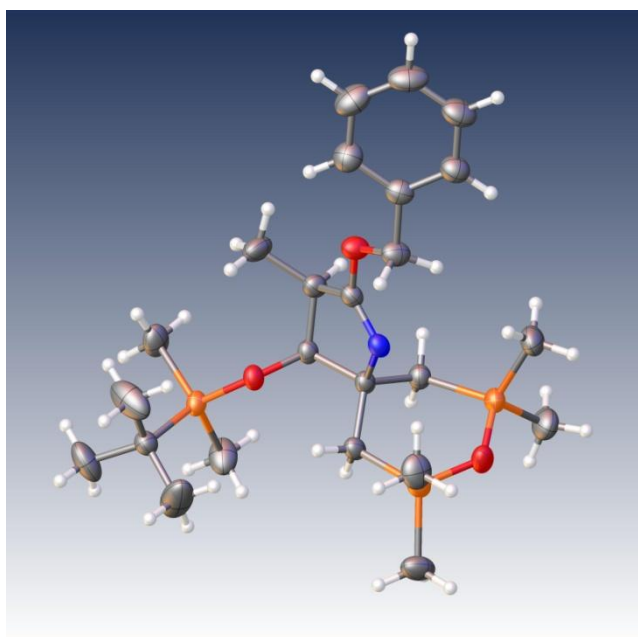


Figure 52 Structure aux rayons X de l'imidate **306**

Lors de l'étude de l'oxydation de Fleming du diméthylphénylsilane **308**, la formation d'un produit inattendu a été observée sur une synthèse menée en parallèle (Schéma 102). L'oxydation sélective de l'alcool secondaire de **295** en présence d'un alcool primaire était recherchée afin d'éviter une réaction de rétroaldolisation si l'alcool primaire s'oxydait en premier. Corey *et al.* ont réalisé l'oxydation sélective d'un alcool secondaire en présence d'un

alcool primaire avec du *N*-bromosuccinimide lors de la synthèse de l'isocyanopupukéanane.²¹³ Ces conditions réactionnelles appliquées au diol **295** conduisent à un seul produit très propre : **311**.²¹⁴ Il n'a pas été possible d'isoler cet éther silylé cyclique, car il n'est pas stable sur silice. Cependant, avec cette réaction non désirée, nous venons de réaliser une étape de bromodésilylation, transformant un substrat oxydable dans des conditions de Fleming, en un substrat oxydable dans les conditions de Tamao.

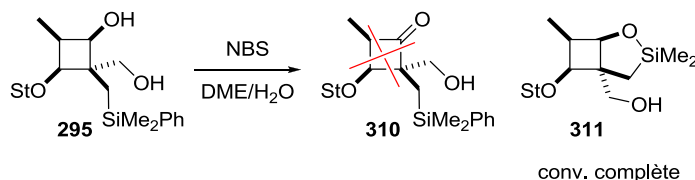


Schéma 102 Bromodésilylation du diméthylphénylsilane en présence de NBS

Le silanol **308** obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère est tout d'abord sélectivement oxydé dans les conditions de Tamao conduisant au diol **312** avec un rendement modéré (Schéma 103).

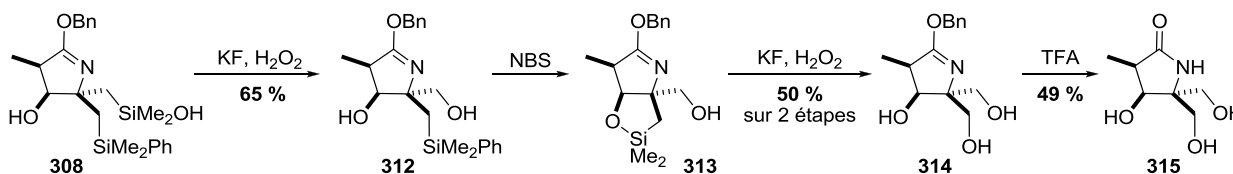


Schéma 103 Étapes d'oxydation de Fleming et de déprotection de l'imidate vers l'intermédiaire de Kang

Les conditions de Corey appliquées au diol **312** conduisent à l'éther silylé cyclique **313** (Schéma 103). Celui-ci est alors oxydé dans des conditions similaires à l'oxydation du silanol **308** produisant le triol **314**. Enfin, la fonction amide est régénérée par déprotection de l'imidate **314** en milieu acide conduisant au γ -lactame **315**, un intermédiaire décrit par Kang et Jun, précurseur de la lactacystine en 11 étapes.²¹⁵

En atteignant l'intermédiaire de Kang **315**, nous avons validé les étapes finales de déprotection de l'imidate et d'oxydation de Fleming du diméthylphénylsilane.

²¹³ Corey, E. J.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2745-2748.

²¹⁴ Structure confirmée par analyses ¹H RMN et par spectroscopie de masse.

²¹⁵ Kang, S. H.; Jun, H.-S. *Chem. Commun.* **1998**, 1929-1930.

c) Vers l'intermédiaire de Baldwin

L'intérêt majeur de notre approche est la différenciation des chaînes en C4 permettant de les fonctionnaliser tour à tour, notamment grâce à la fonction hydroxyle masqué par un groupement diméthylphénylsilyle inerte pendant la synthèse. L'intermédiaire de Kang a permis de confirmer la faisabilité des étapes finales mais n'était pas un objectif en soi, puisque la différenciation initiale des chaînes en C4 a été volontairement perdue.

Afin de tirer parti de la différenciation initiale des chaînes en C4 sur le substrat **312**, le groupement diméthylphénylsilyle a été conservé. L'étape critique suivante consistait à installer la chaîne isopropyle de façon diastéréosélective. Pour ce faire, il fallait dans un premier temps oxyder l'alcool primaire en aldéhyde ou en acide. Même si la plupart des synthèses de la lactacystine décrivent cette oxydation avec un hydroxyle protégé en C3, nous avons essayé de réaliser l'oxydation sélective de l'alcool primaire en présence de l'alcool secondaire libre en C3 (Schéma 104) afin d'éviter des étapes de protection/déprotection supplémentaires. Après quelques essais (DMP, Pt/O₂²¹⁶), l'oxydation sélective de l'alcool primaire a finalement eu lieu dans les conditions mises au point par Einhorn *et al.*²¹⁷ : l'utilisation de TEMPO et de *N*-chlorosuccinimide comme co-oxydant, conduit à l'aldéhyde **316** désiré avec un bon rendement (Schéma 104).

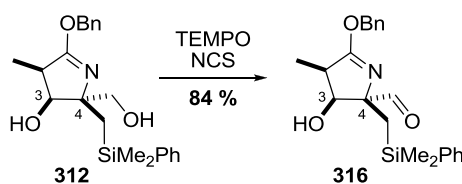


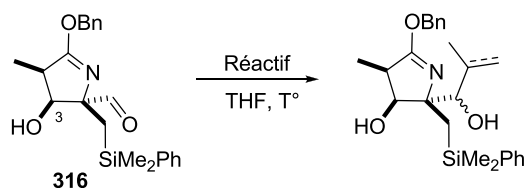
Schéma 104 Oxydation sélective de l'alcool primaire

L'addition de différents organomagnésiens et organolithiens sur l'aldéhyde **316** a été étudiée Tableau 8. L'addition de l'isopropyl magnésien a tout d'abord été testée (Tableau 8 entrée 1). Elle conduit à beaucoup de sous-produits, avec des traces de réduction de l'aldéhyde en alcool **312**. Avec l'isopropényl magnésien la réaction est plus propre, mais elle se fait avec une très mauvaise diastéréosélectivité (Tableau 8, entrées 2 et 3), même en diminuant la température. L'addition d'organolithiens procède avec une meilleure diastéréosélectivité (Tableau 8, entrées 4 et 5) que les organomagnésiens. A ce stade, la stéréochimie du

²¹⁶ Pour la préparation du Pt (black): Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397-1405.

²¹⁷ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.

diastéréoisomère majoritaire n'a pas encore été déterminée, du fait des trop petites quantités manipulées. La synthèse a donc été poursuivie avec le mélange de produits de configuration relative inconnue.



entrée	Réactif	T°	Conversion (état du brut)	Masse obtenue (rdt) ^[a]	mélange de produits ^[b]
1		0 °C	totale (sale)	7 mg (99 %)	60:40:0
2		-30 °C	< 99 % (sale)	3 mg (67 %)	65:35:0
3		-78 °C	totale (propre)	6 mg (58 %)	84:0:16
4		0 °C	totale (très sale)	3 mg (45 %)	nd
5		-78 °C - ta	totale (propre)	5 mg (73 %)	70:30:0

Note : ^[a]Les rendements donnés sont approximatifs au vu des mélanges et des masses obtenus. ^[b]Les deux premiers produits semblent être des diastéréoisomères dus à l'addition de l'isoprop(én)yl.

Tableau 8 Addition d'isopropyle ou d'isopropényle sur l'aldéhyde 316

L'oxydation de Fleming du diméthylphénylsilane **317** a été réalisée comme précédemment : une première étape de bromodésilylation, immédiatement suivie par l'oxydation de l'éther silylé cyclique intermédiaire, conduisant au triol **318** souhaité (Schéma 105). Pour finir, le lactame **319**, intermédiaire décrit par Baldwin,²¹⁸ a été formé par hydrolyse acide de l'imidate **318**. Avec l'obtention de cet intermédiaire γ -lactame **319**, la synthèse formelle de la (+)-lactacystine a été réalisée en 21 étapes.

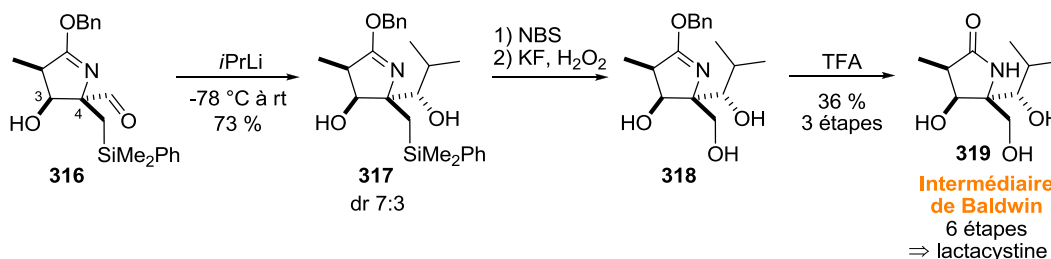
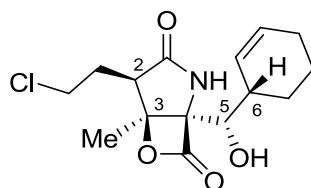


Schéma 105 Synthèse vers l'intermédiaire de Baldwin

²¹⁸ Uno, H.; Baldwin, J. E.; Russell, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139-2140.

Les trois dernières étapes ont été réalisées sur des quantités inférieures à 3 mg et seul un rendement approximatif a pu être déterminé (36 % sur 3 étapes). Nous avons cependant validé notre stratégie de synthèse qui repose sur trois réactions essentielles : la cycloaddition [2+2] diastéréosélective entre un éther d'énol chiral et un cétène, l'expansion de cycle d'une cyclobutanone hautement substituée et la fonctionnalisation des chaînes latérales issues de la substitution du cétène initial. En adaptant la stratégie développée ci-dessus, la synthèse de la salinosporamide A, cible plus complexe, a alors pu être entreprise.

III. Vers la synthèse de la (-)-salinosporamide A

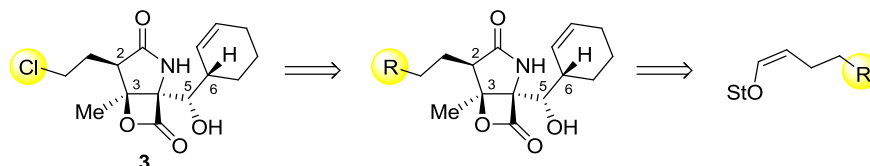


(-)-Salinosporamide A

Malgré un squelette très similaire à celui de la lactacystine, la salinosporamide A se distingue par sa chaîne chlorée en C2 ainsi que par le centre tétrasubstitué en C3, qui a souvent été une étape critique dans les synthèses existantes. Les centres stéréogènes C5 et C6 devrait pouvoir être installés de façon similaire aux synthèses précédentes.^{53,56} A la différence de la synthèse de la lactacystine, il faudra donc introduire un précurseur de la chaîne chlorée en C2, ainsi que le centre tétrasubstitué en C3.

a) Installation de la chaîne chlorée, début de la synthèse

Dans notre rétrosynthèse la chaîne en C2 provient directement de l'éther d'énol engagé dans la cycloaddition [2+2].



Le premier objectif a donc été de préparer des éthers d'énol Z portant une chaîne éthylo dont la fonction terminale est compatible avec l'ensemble de la synthèse et transformable en chlore en fin de synthèse. L'introduction de la chaîne directement substituée par un chlore n'a pas été possible (Schéma 106) : l'addition de l'éther d'ynol lithié **158** sur le tosylate **320** ainsi que le

triflate **321**, suivie de la réduction n'a pas permis d'obtenir l'éther d'énol désiré. Nous nous sommes donc tournés vers un alcool protégé : les dérivés **322**, **323**, et **162a** sont obtenus en deux étapes à partir de l'éthylène glycol avec des rendements respectifs de 90 %, 58 % et 88 %. Le dérivé iodé **322** n'a pas conduit à l'éther d'énol, mais le triflate **323** donne l'éther d'énol attendu avec un faible rendement de 34 %. Finalement le triflate **162a** permet la préparation de l'éther d'énol **162** avec un bon rendement de 84 %.

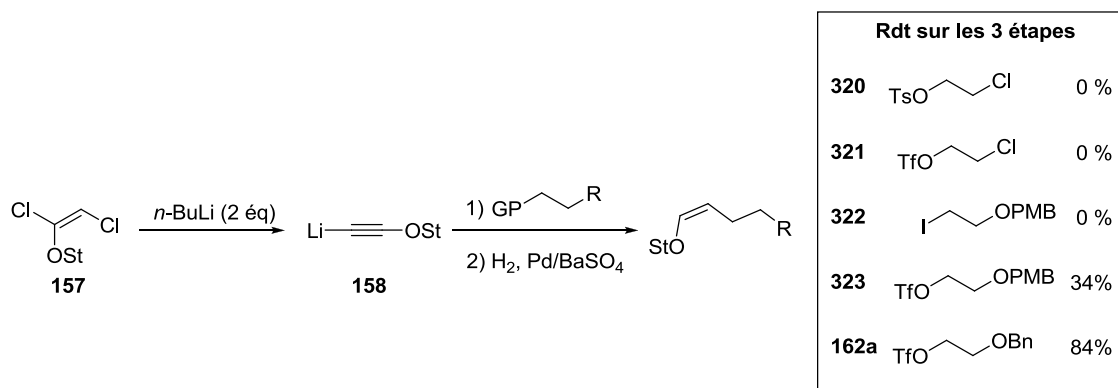


Schéma 106 Préparation d'éther d'énol portant un précurseur de la chaîne chlorée

La cycloaddition entre l'éther d'énol **162** et le cétène siloxane procède avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 107).

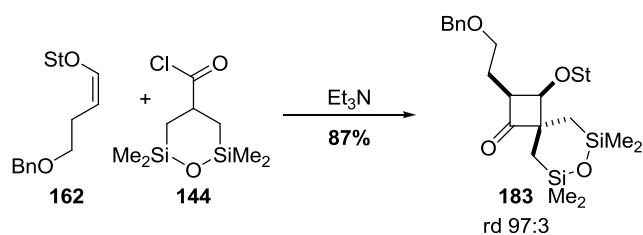


Schéma 107 Cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol benzyloxyéthyle **162**

b) Installation du centre tétrasubstitué en C3

Il semblait intéressant d'introduire directement le méthyle supplémentaire en C3 via un éther d'énol trisubstitué, afin d'obtenir directement le centre tétrasubstitué avec la stéréochimie désirée, par cycloaddition [2+2] avec un cétène (Schéma 108). Cependant l'encombrement stérique du stérol ne permet d'obtenir les éthers d'énol trisubstitués qu'avec de très faibles rendements (24% dans le cas où R est un méthyle). De plus, ces éthers d'énol trisubstitués ne

sont pas stables dans les conditions de cycloaddition [2+2] et aucune trace de cyclobutanone n'a été observée (Schéma 108).

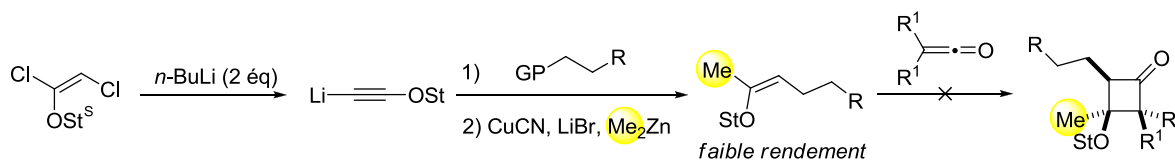


Schéma 108 Préparation d'éther d'énol trisubstitué et cycloaddition [2+2]

Faute de pouvoir introduire le méthyle en début de synthèse, il a été décidé de tirer parti de la pseudosymétrie de la cyclobutanone (Figure 53) et d'ajouter le méthyle sur la cyclobutanone obtenue à partir de l'éther d'énol Z disubstitué. La cyclobutanone pourrait ensuite être reformée par déprotection du stéricol et oxydation du cyclobutanol formé.

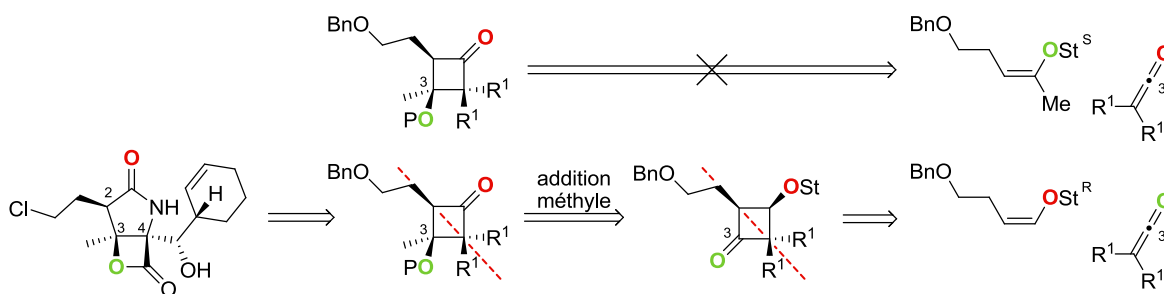
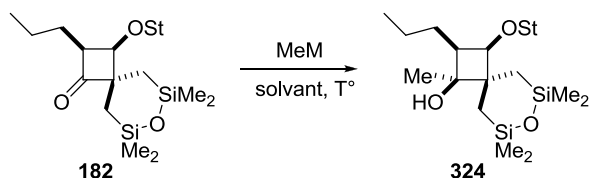


Figure 53 Installation du méthyle sur la cyclobutanone : rétrosynthèse

L'optimisation de l'addition du méthyle a été réalisée sur le substrat modèle **182**. L'addition de bromure de méthylmagnésium ou de méthyllithium procède de façon totalement diastéréosélective. Cependant le cyclobutanol **324** est obtenu avec un faible rendement : la conversion n'est pas totale quel que soit le nombre d'équivalents, la vitesse d'addition ou le temps de réaction (Tableau 9, entrée 1). Par addition *inverse* de la cyclobutanone sur l'organométallique (Grignard ou lithien), une légère augmentation du rendement est observée (entrée 2 et 3). Ce n'est qu'en utilisant un organocérien que le cyclobutanol **324** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un bon rendement de 80 % (entrée 4).²¹⁹ L'amélioration avec l'addition inverse et les bons résultats avec l'organocérien s'expliquent certainement par l'énolisation facile de la cyclobutanone.

²¹⁹ L'organocérien est préparé *in situ* par action du méthyllithium sur du chlorure de cérium, séché à 150 °C sous vide au préalable : Martin, S. F.; Lee, W.-C.; Pacofsky, G. J.; Gist, R. P.; Mulhern, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4674-4688.



entrée	Réactif	Addition	Nbr d'équivalents	T°	Solvant	Temps	Rendement
1	MeMgBr	normale	4.0 éq	0 °C	THF	2 h	23 %
2	MeMgBr	inverse	6.0 éq	ta	THF	2 h	55 %
3	MeLi	inverse	6.0 éq	0 °C	Et ₂ O	45 min	30 %
4	MeCeCl ₂	inverse	3.0 éq	-78 °C	THF	30 min	76 %

Tableau 9 Optimisation de l'addition du méthyle sur la cyclobutanone

L'installation diastéréosélective du centre quaternaire en C3 étant maîtrisée sur le substrat modèle la synthèse a ensuite été réalisée sur la cyclobutanone **183**.

c) Variation des groupements protecteurs du cyclobutanol

L'addition du méthylcérien sur la cyclobutanone **183** conduit au cyclobutanol **325** sous forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement de 76 % (Schéma 109). L'acide trifluoroacétique à froid conduit ensuite au diol **326**. L'oxydation de l'alcool secondaire par le périodinane de Dess-Martin fournit la cyclobutanone β-hydroxylée **327**. La réaction d'oxydation procède très proprement à 0 °C, mais elle est beaucoup moins propre si menée à température ambiante. Malheureusement la cyclobutanone **327** est instable sur silice flash : elle conduit par une réaction de rétroaldolisation au dicarbonylé **328**.²²⁰

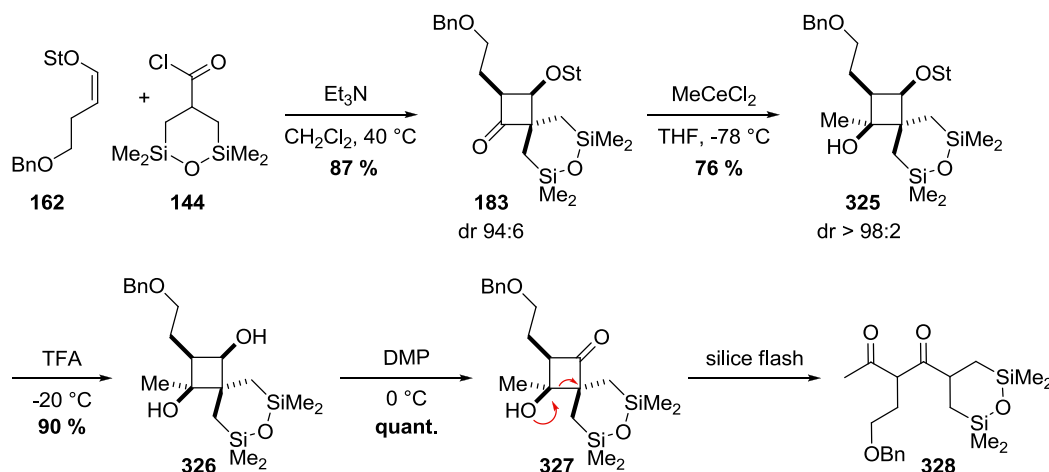
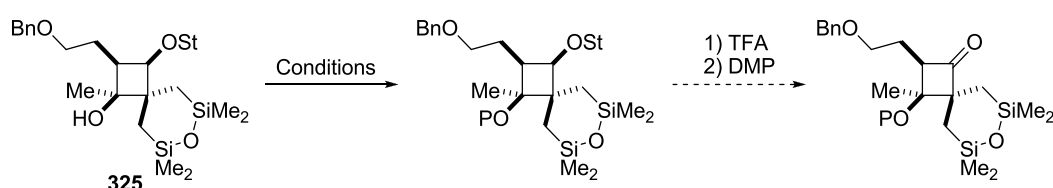


Schéma 109 Addition du méthyle et reformation de la cyclobutanone sans groupe protecteur

²²⁰ Déterminé par son signal RMN ¹H caractéristique du proton au pied du siloxane : un triplet de triplet à 2.77 ppm.

Afin d'éviter la rétroaldolisation, la protection de l'alcool tertiaire a été étudiée. Dans un premier temps, l'alcoolate issue de la réaction d'addition de l'organocérien sur **183** a été traité avec du chlorure d'acétyle ou de l'anhydride acétique, mais sans succès.²²¹ La protection a donc été testée sur la cyclobutanone **327** non purifiée. Que ce soit avec TESOTf ou d'Ac₂O/Sc(OTf)₃, seule la rétroaldolisation a été observée.

L'instabilité de la cyclobutanone **327** nous a conduit à revenir en arrière dans la synthèse afin de protéger le cyclobutanol **325**; la déprotection du stéricol en milieu acide devant être orthogonale à celle du nouveau groupement protecteur installé. Il a donc été décidé d'acétyler ou de benzyle l'alcool tertiaire (Tableau 10).



	Réactif	Conditions	Rdt	Produit obtenu
1	AcCl	Et ₃ N, DMAP, 0 °C - ta, 2 h 30	0 %	réactif de départ
2	Ac ₂ O	Et ₃ N, DMAP, 0 °C - ta, 2 h 30	0 %	réactif de départ
3	Ac ₂ O	NaH, TBAI, DMF, ta, 4 h	0 %	réactif de départ
4	BnBr	NaH, TBAI, DMF, ta, 4 h	0 %	réactif de départ
5	Ac ₂ O	Sc(OTf) ₃ (1.0 éq), MeCN, 0 °C, 10 min	0 %	double (60 %) et triple acétylation (40 %)
6	Ac ₂ O	Sc(OTf) ₃ (0.1 éq), MeCN, -16 °C, 20 min	56%	mono/double acétylé 1:0.3
7	Ac ₂ O	Yb(OTf) ₃ (0.1 éq), MeCN, ta, 2 h	-	mono/double acétylé 1:4.5
8	Ac ₂ O	Sc(OTf) ₃ (0.1 éq), sans solvant, -16 °C, 20 min	0 %	réactif de départ
9	Ac ₂ O	Sc(OTf) ₃ (0.2 éq), MeCN, -14 °C, 10 min	66%	mono/double acétylé 1:0.3

Tableau 10 Protection du cyclobutanol tétrasubstitué

Les conditions classiques d'acétylation en présence de triéthylamine et 4-diméthylaminopyridine en quantité catalytique (entrées 1 et 2) n'ont conduit qu'à la récupération du réactif de départ.

²²¹ Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2048-2061.

Aucune trace du cyclobutanol protégé n'a été observée lors de l'utilisation de base forte (entrées 3 et 4). Finalement c'est l'acétylation catalysée par du triflate de scandium qui a donné les premiers résultats de protection de l'alcool tertiaire très encombré.²²² L'utilisation de triflate de scandium en quantité non catalytique (entrée 5) conduit au produit de double acétylation **330** et de triple acétylation **331**, avec un rendement respectif de 60 et 40 %. L'utilisation du triflate de scandium en quantité catalytique à -15 °C permet de minimiser la formation du produit de double acétylation **330** et d'endiguer totalement la formation de **331** conduisant à **329**, néanmoins avec un rendement modeste (entrée 6). L'utilisation d'un autre acide de Lewis (entrée 7) ou de l'anhydride acétique comme solvant (entrée 8) ne donnent aucune réaction. Finalement, en écourtant le temps de la réaction (entrée 9), le rapport de mono/double-acétylation reste de 1:0.3 et le rendement de **329** augmente légèrement atteignant 66 %. Ces conditions ont été utilisées dans la suite de notre étude synthétique.

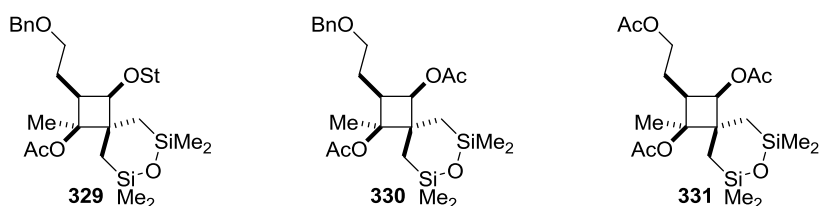


Schéma 110 Produits obtenus par acétylation catalysées au Sc(OTf)₃

Le stérol est sélectivement déprotégé sur le cyclobutane **329** (Schéma 111). Le cyclobutanol résultant est oxydé en cyclobutanone produisant **333** de façon quantitative. Malheureusement, le réarrangement de Beckmann sur la cyclobutanone **333** n'a pas conduit au γ -lactame **334** mais seulement à la dégradation du produit de départ.

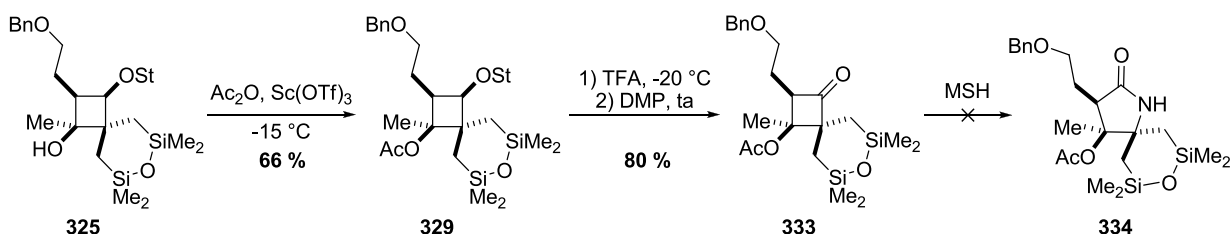


Schéma 111 Vers la salinosporamide A avec un acétate comme groupement protecteur du cyclobutanol

²²² (a) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413-4414. (b) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567. (c) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 15-27.

Le groupement protecteur acétylé, n'ayant jamais été testé dans une transposition de Beckmann, nous nous sommes tournés vers le groupement *tert*-butyldiméthylsilyl, qui lui avait déjà permis l'obtention de γ -lactames. La protection du cyclobutanol **325** par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle conduit à l'alcool protégé **335** avec 75 % de rendement (Schéma 112). La déprotection du stéricol procède sans affecter le groupement OTBS. Ensuite, la cyclobutanone est obtenue par oxydation de **336** en **337**. Malheureusement les premiers essais de réarrangement de Beckmann sur la cyclobutanone **337** n'ont donné aucun résultat concluant pour le moment.

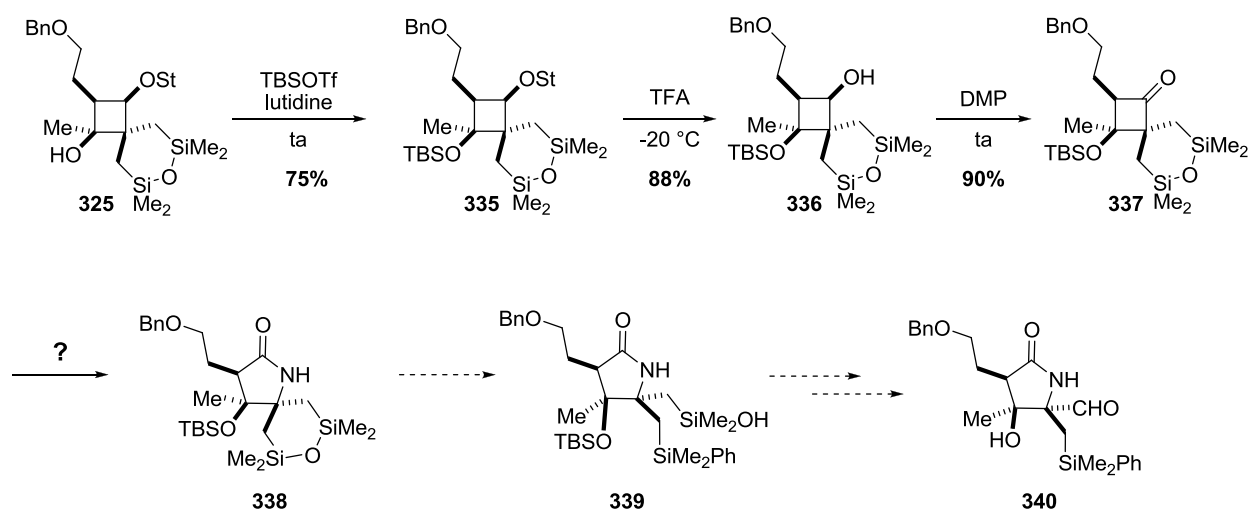


Schéma 112 Vers la salinosporamide A

Des essais de réarrangement de Beckmann avec différents substrats ont été réalisés afin de mettre en avant les raisons de l'absence de réactivité de notre substrat **337**, et d'imaginer comment rétablir cette réactivité. L'obtention du γ -lactame **341** montre la comptabilité de la chaîne benzyloxyéthyle en C2 (Figure 54). Le rendement du lactame **341** est certes faible, mais à celui de **266** (8 % de rendement), ce qui confirme que la fonction benzyloxyéther ne gêne pas la réaction. La chute de rendement de 47 % (**342**) à 17 % (**341**) peut être due à la présence du siloxane. Pour finir, le centre tétrasubstitué en C3 semble inhiber la réaction d'expansion : lorsque le méthyle en C3 est remplacé par un hydrogène (**338** → **343**), la transposition de Beckmann a de nouveau lieu, même si, avec un faible rendement de 27 %.

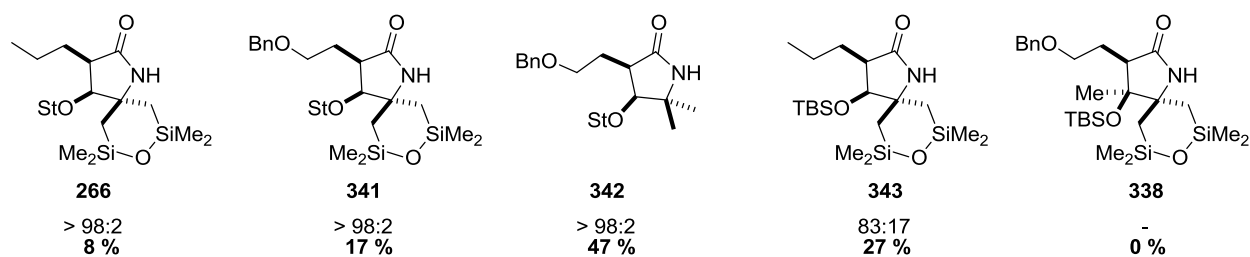
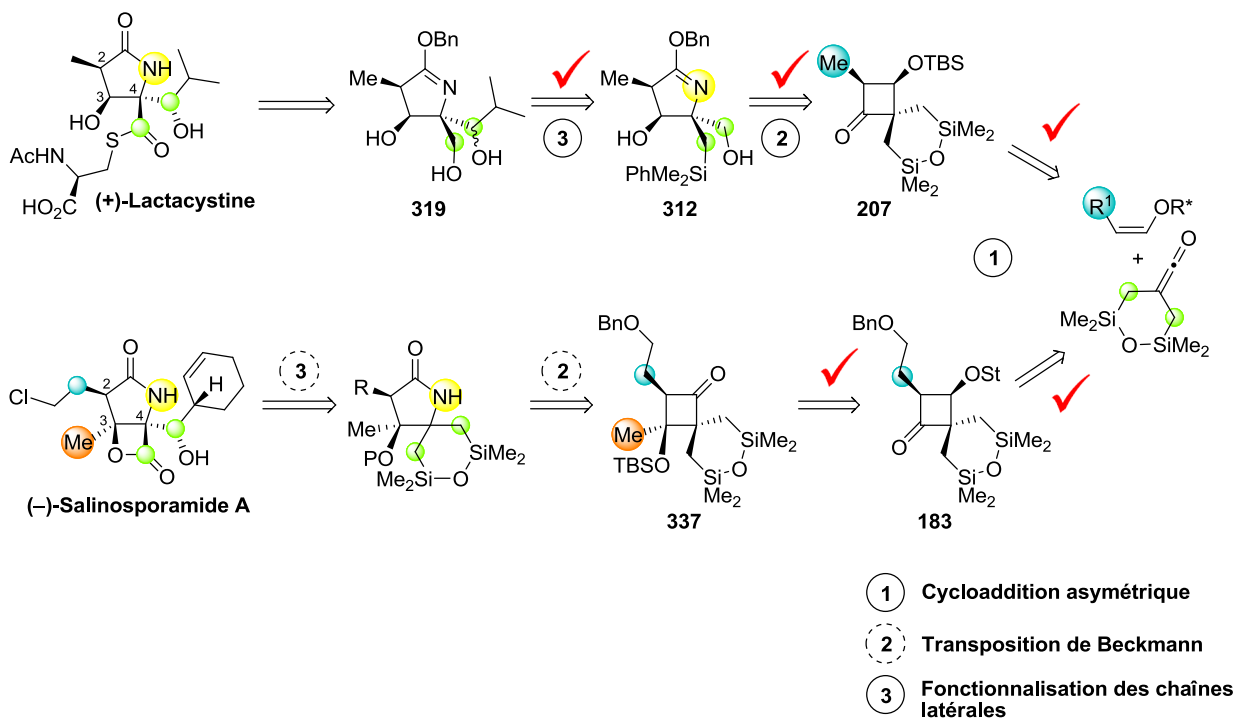


Figure 54 Tests de transposition de Beckmann sur substrats modèles avec le MSH

L'étude de l'expansion de cycle de la cyclobutanone **337** est en cours au laboratoire. Avec trois centres stéréogènes contigus installés sur les cinq présents dans la molécule cible finale, la cyclobutanone **337** est un intermédiaire avancé dans la synthèse de la (-)-salinosporamide A obtenu en seulement cinq étapes à partir de l'éther d'énol **162**.

IV. Conclusion

Avant de s'atteler à la synthèse, la mise au point des étapes clés manquantes était indispensable. Il a fallu dans un premier temps étudier la transformation des cyclobutanones chirales en γ -lactames chiraux, dont peu de méthodes de synthèses étaient connues. Le réarrangement de Beckmann de cyclobutanones α -trisubstituées selon la méthode de Tamura permet d'obtenir les γ -lactames avec des rendements moyens et une excellente régiosélectivité. Validant à la fois la seconde étape clé des deux synthèses et une voie d'accès à des pyrrolidinones fonctionnalisées, la suite des synthèses de la lactacystine et de la salinosporamide A a été abordée. Avec toute une variété de cyclobutanones aux chaînes latérales potentiellement fonctionnalisables disponibles, il a été possible de tester lesquelles étaient les plus adaptées à la synthèse. Le cétène 'siloxane', en particulier, réagit en cycloaddition [2+2] avec de bons rendements. De plus, le groupement siloxane est assez encombrant pour donner un réarrangement de Beckmann régiospécifique et désymétrisable par la suite.



La fonctionnalisation du groupement siloxane en chaîne hydroxyle a été réalisée de façon totalement diastéréosélective. Le lactame résultant de l'oxydation a pu être transformé en quelques étapes supplémentaires en un triol **319**, intermédiaire décrit dans la littérature, permettant ainsi de valider notre stratégie. Cette validation en main, nous avons pu nous concentrer sur la synthèse de la salinosporamide A. En tirant parti de la pseudosymétrie de la cyclobutanone et de sa substitution *cis*, l'installation du carbone tétrasubstitué en C3 a été réalisée de façon totalement diastéréosélective sur la cyclobutanone **183**. La cyclobutanone **337** possédant les motifs nécessaires à la synthèse de la salinosporamide A a été obtenue de façon diastéréosélective. Nous avons ainsi atteint un intermédiaire avancé possédant trois des cinq centres stéréogènes, dont un carbone quaternaire, de la molécule cible. L'étape suivante d'expansion de cycle pour obtenir le γ -lactame correspondant est actuellement à l'étude au laboratoire.

Conclusions et Perspectives

Combinant deux projets de calculs théoriques, le développement d'une méthodologie de cycloaddition [2+2] de cétones et enfin la synthèse totale en elle-même, la compréhension ainsi que l'utilité de la cycloaddition entre un éther d'énol et un cétène ont été illustrées dans ce travail de thèse.

I. Conclusions

La première étude théorique a été réalisée afin d'expliquer la différence de réactivité des alcènes *Z* et *E* en cycloaddition [2+2] avec un cétène. Malgré une littérature fournie en exemples expérimentaux, aucuns travaux n'avaient jusqu'ici rationalisé cette différence de réactivité. Cette étude a permis de mettre au point un moyen de purification des mélanges *Z/E* d'alcènes et d'éthers d'énol, et d'accéder à des cyclobutanones avec d'excellents rapports diastéréoisomériques à partir de mélanges d'isomères *Z/E* d'oléfines (Figure 55).

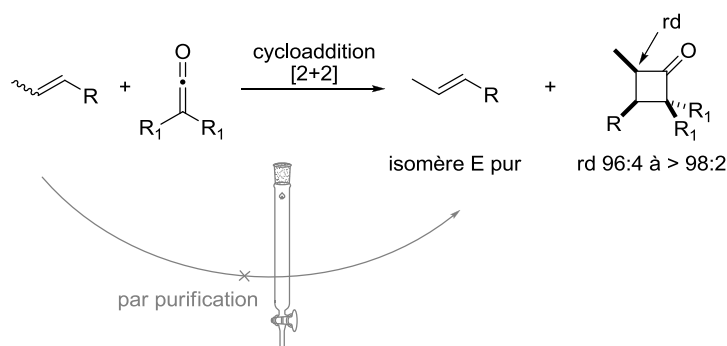


Figure 55 Purification de mélanges *Z/E* d'oléfines et obtention de cyclobutanones *cis* à partir de mélanges *Z/E* d'oléfines

Nous avons aussi démontré par des calculs théoriques la meilleure réactivité des oléfines *Z* par rapport aux oléfines *E* (cas des alcènes *simples* et des éthers d'énol). Seules les oléfines *Z* permettent une approche où l'interaction stérique très déstabilisante avec les substituants du cétène est minimisée. Cette différence de réactivité *Z/E* augmente avec l'encombrement stérique du cétène.

La cycloaddition [2+2] d'éthers d'énol chiraux a ensuite été étendue avec succès à des cétones variées tout en conservant une excellente diastéréosélectivité (Schéma 113). L'utilisation de cétones disubstituées symétriques, de cétones monosubstituées et de cétones disubstituées dissymétriques inédits conduit à chaque fois aux cyclobutanones sous la forme d'un diastéréoisomère majoritaire et donc sous forme énanti enrichie en partant du stérique énantiopur. Les cyclobutanones chirales obtenues sont hautement substituées : avec trois centres

stéréogènes contigus, elles sont des composés au fort potentiel synthétique. La diversité dans le choix des cétènes et des éthers d'énol a permis l'introduction de chaînes latérales fonctionnalisées (R) et fonctionnalisables (R¹ et R²). En outre, les éthers d'énol chiraux portent l'auxiliaire chiral stéricol, facilement clivable en milieu acide par la suite, libérant ainsi un alcool secondaire chiral.

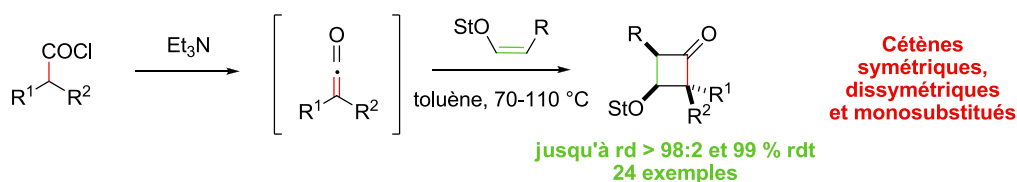


Schéma 113 Synthèse diastéréosélective de cyclobutanones chiraux hautement substitués

L'excellente diastéréosélectivité de la cycloaddition, reposant sur l'auxiliaire chiral stéricol, a été étudiée plus en détail à travers des calculs DFT. Deux états conformationnels préférentiels de l'éther d'énol **160** ont été mis en évidence (Figure 56). Ces deux conformations subissent préférentiellement une attaque par la face Ré conduisant à la cyclobutanone (*R,R*), corroborant ainsi les résultats expérimentaux. L'excellente diastéréosélectivité observée provient donc de la limitation de rotation dans l'espace du triisopropylphényle, dans le réactif de départ comme dans l'état de transition.

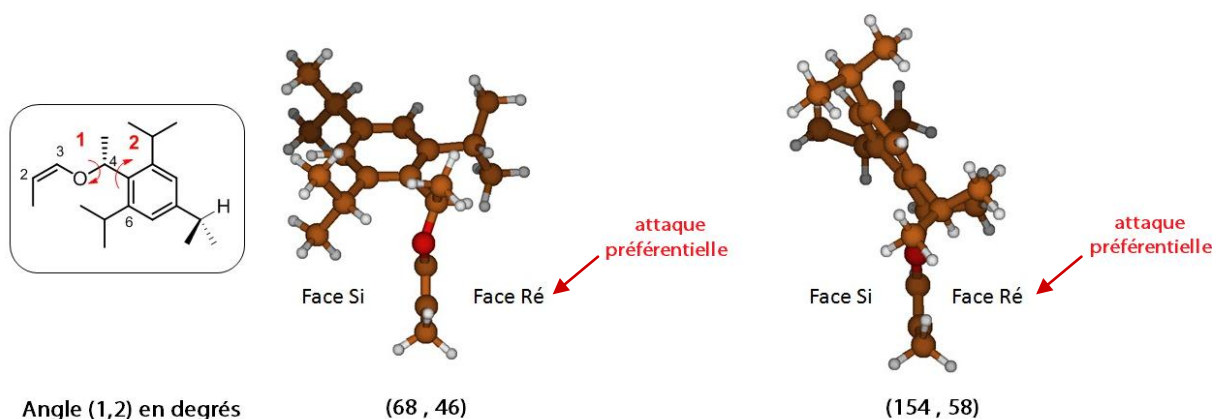


Figure 56 Conformations préférentielles de l'éther d'énol 160

Afin de s'affranchir de la copule chirale du stéricol, nous avons essayé de mettre au point une version catalytique asymétrique de la réaction de cycloaddition [2+2]. Une diminution de la température a permis de ralentir la cycloaddition entre un éther d'énol achiral et le diphenylcétène. La recherche d'acides de Lewis capables de rétablir, et donc de catalyser la cycloaddition n'a malheureusement donné aucun résultat concluant. La complexité du mélange

réactionnel, du fait de la génération *in situ* du cétène, empêche d'avoir un quelconque effet activateur des acides de Lewis. L'utilisation du diphénylcétène isolé nous a permis de nous affranchir des sels d'ammonium et de la triéthylamine dans le milieu réactionnel; aucun effet activateur des acides de Lewis n'a cependant pu être observé.

Avec tous ces outils en main, les synthèses totales de la lactacystine et de la salinosporamide A ont pu être entreprises. Ce travail de thèse présente une rétrosynthèse unifiée, où les étapes clés de cycloaddition/expansion/fonctionnalisation sont similaires pour les deux molécules naturelles cibles (Schéma 114). La cycloaddition [2+2] a pu être mise au service de la synthèse produisant les cyclobutanones sous la forme d'un seul énantiomère. L'étude du réarrangement de Beckmann a ensuite permis de préparer des γ -lactames hautement substitués et plus particulièrement, le γ -lactame **268** intermédiaire dans la synthèse de la lactacystine. Enfin, le motif siloxane a été validé comme groupement fonctionnalisable : diol masqué, désymétrisable sur le cyclobutane tout autant que sur le γ -lactame. Le triol **319**, intermédiaire décrit dans la littérature,³⁴ a été obtenu sélectivement, nous permettant ainsi d'établir une synthèse formelle de la lactacystine en 21 étapes. De son côté le centre quaternaire de la salinosporamide A a été installé diastéréosélectivement sur la cyclobutanone (**337**). L'étape d'expansion de cycle pour obtenir le γ -lactame correspondant est en cours d'étude au laboratoire.

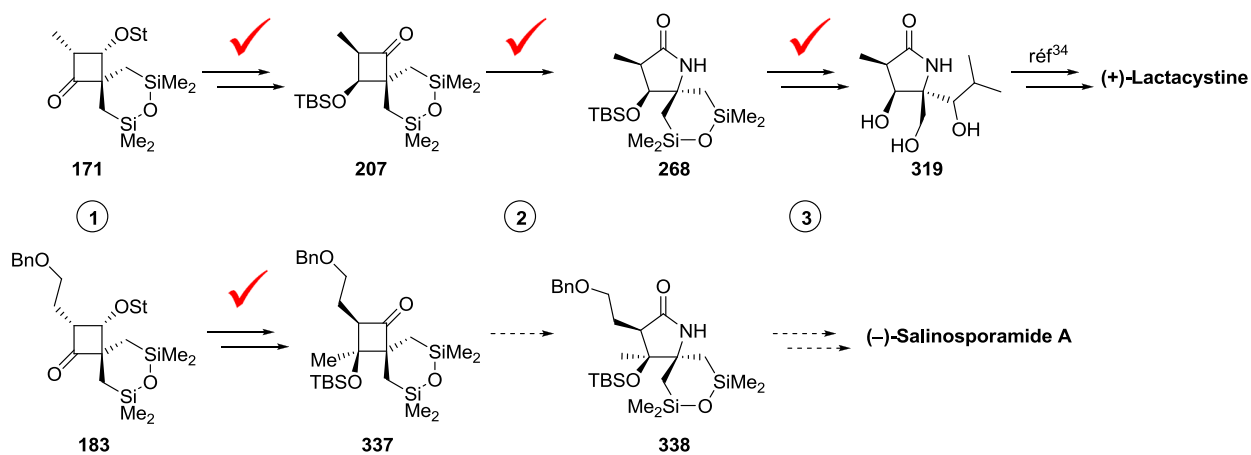


Schéma 114 Résumé de nos travaux sur les synthèses de la lactacystine et de la salinosporamide A

Avec trois des cinq centres stéréogènes installés, un intermédiaire avancé **337** dans la synthèse totale de la salinosporamide A a été atteint en cinq étapes. La fin du travail de synthèse reste cependant à accomplir pour parvenir à la cible naturelle.

II. Perspectives

II.1. Cycloaddition [2+2]

Dans l'intérêt de la synthèse totale, seuls les isomères *Z* ont été étudiés en cycloaddition [2+2]. Bien que moins réactifs, les isomères *E* pourraient être utilisés de façon similaire, conduisant à la *trans*-cyclobutanone correspondante. Il serait alors intéressant de voir si, dans les nouvelles conditions de cycloaddition, la diastéréosélectivité serait toujours conservée (Schéma 115).

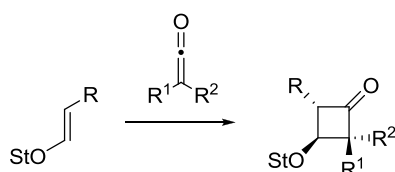


Schéma 115 Cycloaddition [2+2] asymétrique de cétones avec des alcènes *E*

La transformation de la réaction de cycloaddition en réaction catalysée n'a pas été possible dans les conditions étudiées, probablement pour des raisons d'interactions entre l'oxygène de l'éther d'énol et l'acide de Lewis. L'utilisation d'un éther d'énol très encombré, mais déprotégeable pour avoir une utilité en synthèse, pourrait éviter cette coordination à l'acide de Lewis (Figure 57).²²³

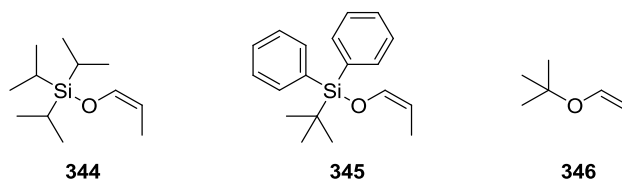


Figure 57 Ethers d'énol encombrés

II.2. Synthèse

Le travail de synthèse est souvent fastidieux et la première rétrosynthèse qui aboutit est un brouillon à améliorer au vu des résultats expérimentaux. Ce manuscrit a présenté la première voie permettant d'atteindre un intermédiaire de la lactacystine.

²²³ Calad, S.; Mans, D.; Morin, J.-A.; O'Neill-Slawecki, S.; Sisko, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4207-4210.

a) Synthèse de γ -lactames à partir de cyclobutanones

La réaction d'expansion de cycle des cyclobutanones α -trisubstituées en γ -lactames reste une étape critique dans notre stratégie. Afin de pallier les faibles rendements obtenus avec certaines cyclobutanones (notamment celles très encombrées ou portant le stéricol) des méthodes d'expansion différentes de celle de Tamura pourraient être envisagées. Il existe des alternatives à la réaction de Beckmann classique, dont celle publiée par Barton *et al.* dans les années 1970, qui met en jeu le réarrangement de céto-nitrones en présence de chlorure de tosylo et de pyridine,²²⁴ ainsi que la variante photochimique développée par le groupe d'Aubé (Schéma 116).²²⁵

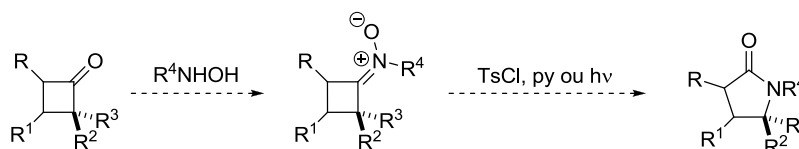


Schéma 116 Réarrangement de Beckmann via une nitronne

Les travaux des groupes de Shishido et d'Aubé utilisent notamment cette méthode en synthèse pour réaliser régiosélectivement l'expansion de cycle de cétones encombrées.^{135,226} Elle pourrait être une alternative aux conditions de Beckmann classiques pour réaliser l'expansion de cycle sur les cyclobutanones encombrées, à condition d'introduire un groupement R⁴ déprotégeable (benzyle, allyle, PMB).

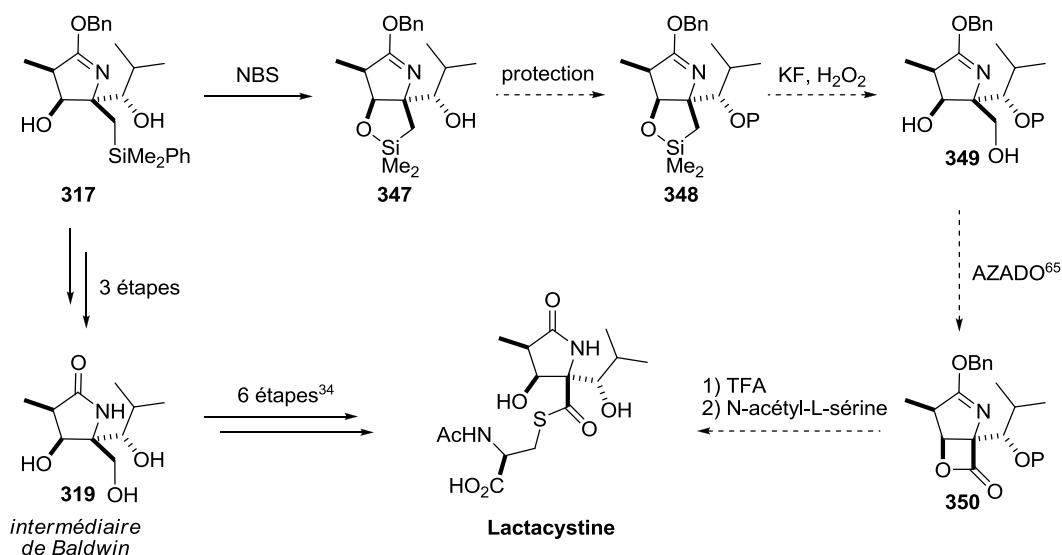
b) Vers la synthèse de...

Le nombre d'étapes de la synthèse formelle de la lactacystine présentée dans ce travail pourrait être diminué en tirant parti du fait que les trois hydroxyles de l'intermédiaire de Baldwin **319** sont initialement différenciés dans **317** : alcool primaire, alcool secondaire et diméthylphénylsilane (Schéma 117). Une synthèse totale de la lactacystine réduisant le nombre d'étapes restantes à 18 pourrait alors être envisagée en utilisant notamment l'oxydation/lactonisation en une seule étape de Iwabuchi *et al.*⁶²

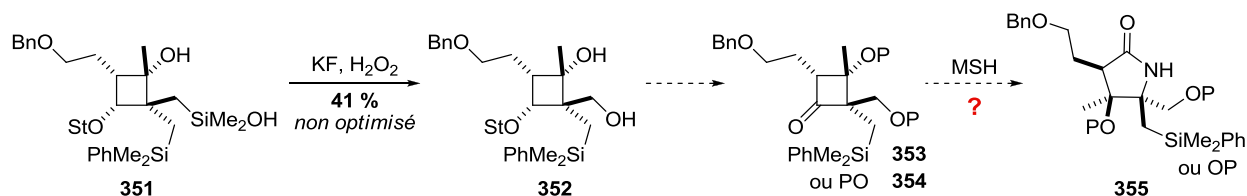
²²⁴ (a) Barton, D. H. R.; Day, M. J.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 945–946. (b) Barton, D. H. R.; Day, M. J.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1764–1767.

²²⁵ (a) Johnson, G. P.; Marples, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4115–4118. (b) Zeng, Y.; Smith, B. T.; Hershberger, J.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8065–8067.

²²⁶ Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2577–2579.



L'expansion de Beckmann semble être desservie par un fort encombrement stérique de la cyclobutanone et la présence du siloxane qui s'accompagne de l'effet β du silicium. Ainsi l'expansion de cycle de **337** ne donne pas de résultats pour l'instant. Dans la course vers la synthèse de la salinosporamide A, il serait envisageable de fonctionnaliser le siloxane partiellement (**353**) ou totalement (**354**) afin de tester l'expansion de Beckmann en s'affranchissant de la présence d'un (ou des) silicium.



Si la stratégie de fonctionnalisation du siloxane avant expansion de cycle ne fonctionne toujours pas, il est aussi possible d'envisager une voie de synthèse différente où le centre quaternaire est introduit sur le γ -lactame (Schéma 119). Plusieurs questions se posent alors : 1) La stabilité du céto-imidate **357**, car si le lactame est déprotégé, un tel β -céto-amide est décrit comme instable par Lannou *et al.*²²⁷ mais stable par Pattenden *et al.*²²⁸ 2) La sélectivité de

²²⁷ Barbion, J.; Sorin, G.; Selkti, M.; Kellenberger, E.; Baati, R.; Santoro, S.; Himo, F.; Pancrazi, A.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6504-6512.

²²⁸ Pattenden, G.; Rescourio, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3428-3438.

l'addition du méthyle, car seul le mauvais diastéréoisomère est obtenu par Lannou *et al.* sur un substrat similaire.²²⁷

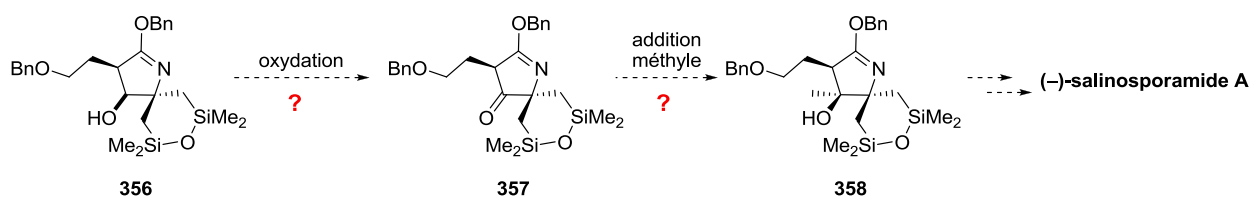


Schéma 119 Installation du centre quaternaire sur le γ -lactame

Si la stratégie de synthèse proposée dans ce travail de thèse permet d'atteindre la salinosporamide A, flexible en plusieurs points, elle pourra être applicable à la synthèse d'autres salinosporamides, de cinnabaramides²²⁹ ou encore d'analogues non-naturels afin de tester leurs activités biologiques.

²²⁹ Seule synthèse racémique décrite à ce jour : Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2143-2146.

Partie expérimentale

I. PROCÉDURE GÉNÉRALE	185
II. PROCÉDURES ET DESCRIPTION DES PRODUITS	186
II.1. ÉTUDE THEORIQUE DE LA CYCLOADDITION [2+2]	186
II.2. SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS DE CÉTÈNES	191
II.3. SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL	193
II.4. SYNTHÈSE DE CYCLOBUTANONES	198
II.5. SYNTHÈSE DE LACTAMES	214
II.6. FONCTIONNALISATION SUR LA CYCLOBUTANONE	223
II.7. SYNTHÈSE FORMELLE DE LA LACTACYSTIN ET DE L'OMURALIDE	229
a) Expansion puis fonctionnalisation tardive, vers l'intermédiaire de Kang	229
b) Vers l'intermédiaire de Baldwin	236
II.8. VERS LA SYNTHÈSE DE LA (–)-SALINOSPORAMIDE A	240

I. Procédure Générale

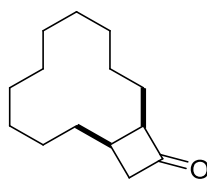
Reactions were generally carried out under argon in oven-dried glassware. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents. Anhydrous THF was obtained through distillation and anhydrous diethyl ether, toluene, dichloromethane were obtained with a MBRAUN dry solvents device. Triethylamine was distilled from CaH_2 and stored over KOH. Oxalyl chloride was distilled monthly. Commercial acyl chlorides were distilled before use, if not commercial they would be freshly prepared from the corresponding acid with oxalyl chloride in excess. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on silica gel plates (0.2 mm) using UV light as the visualizing agent and 10% ethanolic phosphomolybdic acid (PMA), ceric ammonium molybdate in ethanol (CAM) or potassium permanganate solution (KMnO_4) in water and heat as developing agents. Silica gel (0.040-0.063 mm) was employed for flash column chromatography. A Fourier transform infrared spectrometer was used to record IR spectra. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 298 K on either an AV 300, 400, or 500 MHz apparatus. All shifts for ^1H and ^{13}C spectra were referenced to the residual solvent peak (CDCl_3 δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.16) and are reported in ppm. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, q = quintuplet, hept = heptuplet, m = multiplet, br = broad, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, ps = pseudo. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC, and/or DEPT experiments. Mass spectra were recorded using either APCI, or ESI techniques. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a Bruker maXis mass spectrometer by the "Fédération de Recherche" ICOA/CBM (FR2708) platform.

II. Procédures et description des produits

II.1. Etude théorique de la cycloaddition [2+2]

General procedure for the isolation of pure *E* isomer and *cis*-cyclobutanones starting with a *Z/E* mixture of isomers and dichloroketene:

To a solution of a *Z/E* mixture of alkene (0.2 g, 0.68 mmol) (*Z/E* 12:88) in dry Et₂O (1.5 mL) at 25 °C was added Zn/Cu (36 mg, 0.56 mmol) under an argon atmosphere. Then trichloroacetyl chloride (19 μl, 0.17 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was heated up to 40 °C. It was allowed to stir at rt for 2 h. Pentane was added to precipitate zinc salts and the resulting mixture stirred for 15 min. It was then filtered over celite and washed with pentane. The filtrate was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure affording 228 mg of crude material. Flash chromatography on silica (up to 5% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave the desired *Z*-alkene (173 mg, 0.58 mmol, 98% yield) as a colourless oil. Dichlorocyclobutanones being not stable were directly reduced with NaBH₄ into dichlorocyclobutanol or dechlorinated in refluxing MeOH with NH₄Cl and an excess of Zn/Cu affording the cyclobutanone.



122

Bicyclo[10.2.0]tetradecan-13-one (122) :

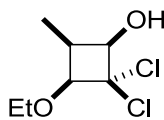
Commercial cyclododecene **117** (0.2 mg, 1.3 mmol, *Z/E* 71:29) and dichloroketene (1.2 mmol) afforded after dechlorination 101.3 mg (57%, dr = 98:2) of cyclobutanone **122** as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.66-1.23 (m, 20H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.9, 63.0, 51.3, 29.5, 28.3, 27.6, 27.3, 27.1, 26.6, 26.3, 26.2, 24.0, 23.6, 22.0.

IR (neat) 2924, 2850, 1777, 1470 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 209.3 [M+H]⁺.



123

2,2-Dichloro-3-ethoxy-4-methylcyclobutanol (123):

Commercial ethyl propenyl ether **118** (0.13 mL, 1.2 mmol, *Z/E* 63:37) and dichloroketene (0.82 mmol, 0.7 eq.) afforded 146 mg (82%) of the desired dichlorocyclobutanone. A solution of the crude dichlorocyclobutanone (146 mg, 0.7 mmol) reduced with LiAlH₄ (70 mg, 1.9 mmol) afforded 70 mg (48%, dr = 96:4) of dichlorocyclobutanol **123** as a slightly yellow liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 3.78 (qd, *J* = 7.0, 9.4 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 80.8, 74.5, 66.2, 37.6, 15.1, 6.3.

IR (neat) 3434 br, 2978, 2939, 2883, 1118 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 199.0 [M+H]⁺.

HRMS-ESI calcd for C₇H₁₃Cl₂O₂: 199.028711 [M+H]⁺. Found: 199.029169. (³⁵Cl)

General procedure for the isolation of pure *E* isomer and *cis*-cyclobutanones starting with a *Z/E* mixture of isomers with diphenylketene:

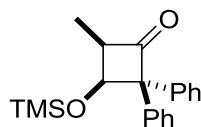
Diphenyl ketene²³⁰ (1.2 eq.) was slowly added at 0 °C to a *Z/E* mixture of enol ether (1.0 eq. of *Z*). After the addition, the orange solution was stirred at 0 °C for 20-24 h. Distillation of the reaction mixture afforded the pure *E* alkene isomer. Flash chromatography on silica of the reaction mixture gave the desired *cis*-cyclobutanones.

General procedure for the isolation of *cis*-cyclobutanones starting with a *Z/E* mixture of isomers with dimethylketene:

To a solution of enol ether in dry toluene (0.08 M) at 25 °C was added dry Et₃N (4.0 eq.) under argon atmosphere. The reaction mixture was heated up to 70 °C. Then a solution of isobutyryl chloride (4.0 eq.) in dry toluene was added dropwise over 4 h thanks to a syringe pump. It was allowed to stir at 70 °C overnight. The reaction was then quenched with water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic

²³⁰ Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Org. Synth.* **1972**, 52, 36.

layers were washed with HCl (1M), NaOH (1M) and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica of the crude mixture gave the desired *cis*-cyclobutanones.



124

4-Methyl-2,2-diphenyl-3-(trimethylsilyloxy)cyclobutanone (124) :

Enol ether **119** (152 mg, 1.2 mmol, *Z/E* 70:30) and diphenylketene (199 mg, 1.0 mmol) afforded 165 mg (63%, dr = 97:3) of cyclobutanone **124** as a colourless oil.

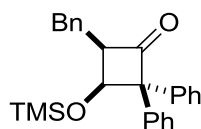
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 4H), 7.27-7.12 (m, 6H), 5.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.51 (ps quint, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), -0.04 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.5, 140.3, 138.5, 129.2, 129.2, 127.7, 127.6, 127.5, 126.8, 79.7, 70.3, 56.7, 6.9, -0.2.

IR (neat) 3060, 2957, 1775, 1496, 1447, 1252, 1146, 1019 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 325.2 [M+H]⁺.

HRMS-ESI calcd for C₂₀H₂₅O₂Si: 325.161833 [M+H]⁺. Found: 325.162093.



125

4-Benzyl-2,2-diphenyl-3-(trimethylsilyloxy)cyclobutanone (125):

Enol ether **121** (197 mg, 1.0 mmol, *Z/E* 64:36) and diphenylketene (150 mg, 0.8 mmol) afforded 220 mg (90%, dr = 98 : 2) of cyclobutanone **125** as a white solid.

m.p. 51–54 °C.

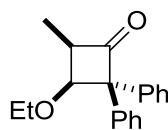
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 9H), 7.15 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 5.7, 7.2, 8.7 Hz, 1H), 3.08 (dq, *J* = 7.1, 15.0 Hz, 2H), -0.18 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 139.8, 139.4, 138.0, 130.0, 129.3, 128.7, 128.5, 128.0, 127.7, 127.1, 126.2, 79.8, 70.4, 66.0, 63.1, 28.2, 15.4, -0.3.

IR (neat) 3060, 3028, 2954, 1775, 1602, 1496, 1446, 1251, 1137 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 423.0 [M+Na]⁺.

HRMS-ESI calcd for $C_{26}H_{29}O_2Si$: 401.193133 $[M+H]^+$. Found: 401.192861.



126

3-Ethoxy-4-methyl-2,2-diphenylcyclobutanone (126) :

Commercial ethyl propenyl ether **118** (156 mg, 1.8 mmol, *Z/E* 63:37) and diphenylketene (273 mg, 1.4 mmol) afforded 316 mg (99%, dr = 98:2) of cyclobutanone **126** as a white solid.

m.p. 43–45 °C.

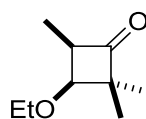
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.36 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.13 (td, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.57 (ps quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.40 (qd, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.15 (qd, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 212.2, 140.1, 138.2, 129.2, 129.2, 127.8, 127.8, 127.5, 127.0, 77.2, 66.5, 55.9, 15.3, 14.9, 6.9.

IR (neat) 3059, 2976, 2932, 1777, 1495, 1447 cm^{-1} .

MS (m/z , ESI) 281.3 $[M+H]^+$.

HRMS-ESI calcd for $C_{19}H_{21}O_2$: 281.153606 $[M+H]^+$. Found : 281.153938.



127

3-Ethoxy-2,2,4-trimethylcyclobutanone (127):

Commercial ethyl propenyl ether **118** (101 mg, 1.2 mmol, *Z/E* 63:37) and dimethylketene (4.7 mmol) afforded 102 mg (88%, dr > 98:2) of cyclobutanone **127** as a colourless liquid.

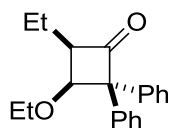
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (q, 1H), 1.17 (m, 6H), 1.05 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 76.9, 66.8, 54.6, 23.4, 19.0, 18.9, 16.2, 15.3, 7.8.

IR (neat) 2974, 2931, 2872, 1775, 1460, 1128, 1065 cm^{-1} .

MS (m/z , ESI) 157.3 $[M+H]^+$.

HRMS-ESI calcd for $C_9H_{17}O_2$: 157.122306 $[M+H]^+$. Found: 157.122130.



128

3-Ethoxy-4-ethyl-2,2-diphenylcyclobutanone (128):

Commercial butenyl ethyl ether **120** (117 mg, 1.2 mmol, *Z/E* 83:17) and diphenylketene (244 mg, 1.3 mmol) afforded 245 mg (86%, dr = 98:2) of cyclobutanone **128** as a colourless oil.

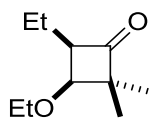
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.09 (m, 10H), 4.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.10 (qd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 1.77 (ps quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.8, 139.9, 138.1, 129.3, 129.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.0, 79.0, 77.0, 66.5, 62.9, 16.4, 14.9, 12.5.

IR (neat) 3058, 2971, 2931, 2874, 1773, 1495, 1446 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 295.3 [M+H]⁺.

HRMS-ESI calcd for C₂₀H₂₃O₂: 295.169256 [M+H]⁺. Found: 295.169675.



129

3-Ethoxy-4-ethyl-2,2-dimethylcyclobutanone (129):

Commercial butenyl ethyl ether **120** (117 mg, 1.2 mmol, *Z/E* 83:17) and dimethylketene (5.8 mmol) afforded 155 mg (94%, dr > 98:2) of cyclobutanone **129** as a colourless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.21 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

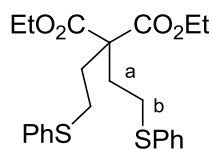
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 217.9, 76.9, 67.0, 61.7, 35.2, 23.4, 18.4, 17.6, 16.1, 12.9.

IR (neat) 2973, 2933, 2876, 1813, 1774, 1747, 1463 cm⁻¹.

MS (*m/z*, ESI) 171.3 [M+H]⁺.

HRMS-ESI calcd for C₁₀H₁₉O₂: 171.137956 [M+H]⁺. Found: 171.137819.

II.2. Synthèse de précurseurs de cétènes



146a

Diethyl 2,2-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)malonate (**146a**).

Diethyl methylmalonate **139** (0.84 mL, 5.5 mmol) was slowly added at 0 °C to NaH (60% wt in oil, 220 mg, 5.5 mmol, 1 eq.) in 16 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and allowed to warm to rt. (2-Iodoethyl)(phenyl)sulfane (2.08 g, 5.5 mmol, 1 eq.) was then added. The solution was refluxed for 20 h. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and additional NaH (60% wt in oil, 220 mg, 5.5 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and allowed to warm to rt. A second equivalent of iodide (2.08 g, 5.5 mmol, 1 eq.) was added and the reaction stirred at rt for 1 h. The solution was refluxed for 20 h and the reaction was quenched with water at rt. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, up to 10% Et₂O in pentane) to afford 1.41 g (59%) of malonate **146a** as a colourless oil along with monoalkylated compound (840 mg) previously described.

R_f 0.3 (10% Et₂O in pentane).

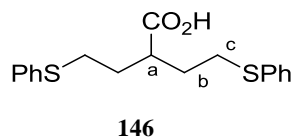
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29 (m, 8H, H_{Ar}), 7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂ Et), 2.78 (m, 4H, H_b), 2.20 (m, 4H, H_a), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃ Et).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4 (CO₂Et), 135.7 (C_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 61.6 (CH₂ Et), 57.2 (C_q), 33.1 (C_b), 28.6 (C_a), 14.0 (CH₃ Et).

IR ν_{\max} (neat): 3310, 3063, 2974, 2933, 1727, 1670, 1584, 1480, 1436, 1261, 1173, 736 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 455.2 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd. for C₂₃H₂₈O₄S₂: C, 63.86; H, 6.53; N, 0; O, 14.8; S, 14.8. Found: C, 65.87; H, 6.50; N, 0.



4-(Phenylthio)-2-(2-(phenylthio)ethyl)butanoic acid (**146**).

To a solution of potassium hydroxide (51.7 mg, 0.93 mmol, 4 eq.) in absolute ethanol (2 mL) was added malonate **157** (100 mg, 0.23 mmol) at rt. The mixture was refluxed for 22 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude malonic acid (83 mg) was dissolved in 1.5 mL of anhydrous pyridine and the solution was refluxed for 2 h. The resultant mixture was cooled to rt and acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (10%). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O / AcOH 90:10:1) to afford 48.7 mg (63%) of acid **146** as a white solid.

R_f 0.5 (30% Et₂O and 1% AcOH in pentane).

m.p. : 64–65 °C

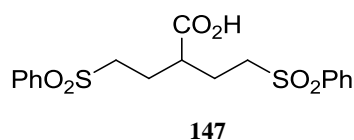
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.32-7.24 (m, 8H, H_{Ar}), 7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 2.94 (m, 2H, H_c), 2.85 (m, 2H, H_c), 2.73 (m, 1H, H_a), 1.91 (m, 2H, H_b), 1.71 (m, 2H, H_b).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 178.6 (CO₂H), 137.4 (C_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 44.4 (C_a), 32.5 (C_c), 32.2 (C_b).

IR ν_{max}(neat): 3050, 2923, 2851, 1700, 1587, 1480, 1442, 1274, 1280, 732, 688 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 330.9 [M-H]⁻.

Anal. Calcd. for C₁₈H₂₀O₂S₂: C, 65.03; H, 6.07; O, 9.63; S, 19.29. Found: C, 65.12; H, 6.32; N, 0.



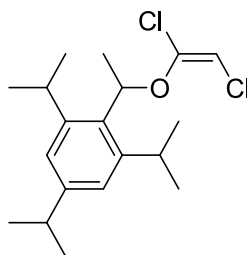
4-(phenylsulfonyl)-2-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)butanoic acid (**147**).

To a solution of **146** (30 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added *m*-CPBA (68 mg, 0.40 mmol, 4.4 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and it was quenched with water. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ and

NaHCO₃ solutions. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O / AcOH 95:5:1) to afford 35 mg (quant.) of disulfone **147** as a colourless oil.

R_f 0.1 (1% MeOH in CH₂Cl₂).

II.3. Synthèse d'éthers d'énol



157

(E)-2-(1-(1,2-Dichlorovinyl)oxy)ethyl-1,3,5-triisopropylbenzene (157).

Potassium hydride (30% wt in oil, 19.6 g, 146.3 mmol) was weighed in a 500 mL two-necked round-bottom flask and degreased with pentane (3x30 mL). Under argon, dry THF (130 mL) was added. To the mixture at 0 °C was added dropwise a solution of Stericol[®] (24.2 g, 97.3 mmol) in dry THF (150 mL). The reaction was stirred at rt for 2 h and then cooled down to -50 °C. A solution of trichloroethylene (9.6 mL, 106.9 mmol) in dry THF (50 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at rt until TLC (pentane/ether 95:5) showed completion (2 h). The reaction was cooled down to 0 °C and quenched by addition of methanol (10 mL) followed by water (20 mL). The mixture was poured on cold water (300 mL) and extracted with pentane. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure at 0 °C to afford black oil. This oil was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane 100%) to afford 29.2 g of dichloroenol ether **157** (87%) as a white solid.

R_f 0.6 (100% pentane).

m.p. 38–41 °C.

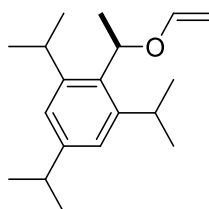
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 2H, CH_{Ar} St), 5.96 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 5.57 (s, 1H, CHCl), 3.54 (bs, 2H, CH *i*Pr), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.24 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.5 (Cq), 146.1 (Cq), 142.9 (Cq), 131.3 (Cq), 120.4 (CH), 119.3 (Cq), 98.3 (CH), 76.4 (CH), 34.3 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 24.7 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.1 (CH_3), 23.9 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR ν_{max} (neat): 3088, 2955, 1622, 1603, 1457, 1046, 751 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 349.1 $[\text{M}+\text{Li}]^+$.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}$: C, 66.47; H, 8.22. Found: C, 66.63; H, 8.36.



159

1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(vinylloxy)ethyl)benzene (159).

To a solution of dichloroenol ether **157** (5.0 g, 14.6 mmol) in anhydrous THF (0.3M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 12.8 mL, 32.1 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^\circ\text{C}$, stirred 10 min, and then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 (6 mL) and water (6 mL) (terminal alkyne $\approx 2100\text{ cm}^{-1}$). The solution was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and was stirred for further 15 minutes. 30 mL of pyridine was added and the mixture was hydrogenated (1 atm of H_2) over palladium (10% w/w on BaSO_4 , 960 mg) at rt until IR showed no remaining starting material (triple bond $\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1h30). The reaction mixture was filtered through Celite[®] and water was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of CuSO_4 , water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane 100%) to afford 3.2 g of enol ether **159** (81%) as a colourless oil.

R_f 0.7 (100% pentane).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.03 (bs, 2H, CH_{Ar} St), 6.34 (dd, $J = 14.1, 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.49 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH St), 4.33 (dd, $J = 14.1, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.96 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.51 (bs, 2H, CH *i*Pr), 2.88 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.20 (m, 18H, CH_3 *i*Pr).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 151.2 (CH), 148.0 (Cq), 132.9 (Cq), 120.6 (CH), 120.4 (Cq), 88.7 (CH_2), 74.3 (CH), 34.2 (CH), 30.0 (CH), 29.3 (CH), 24.7 (CH_3), 24.1 (CH_3), 22.6 (CH_3).

IR ν_{max} (neat) : 2960, 2868, 1632, 1608, 1460, 1383, 1191, 1079 cm^{-1} .

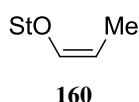
MS (ESI) m/z 297.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{LiO}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$: 281.245164. Found: 281.245484.

General procedure for the synthesis of substituted enol ethers

To a solution of dichloroenol ether **157** (7 mmol) in anhydrous THF (0.23 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 2.2 eq). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^\circ\text{C}$, stirred 10 min and then electrophile (MeI, *n*-PrI, triflate) (6.0 eq. to 1.5 eq.) and distilled HMPA (8.0 eq.) were added. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over 45 min and was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 additional minutes. Anhydrous methanol (3 mL) was added and the crude mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with cold pentane and the combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The crude ynol ether was used immediately without purification.

The crude ynol ether in pyridine (0.5 M) was hydrogenated (1 atm of H_2) over palladium (10% w/w on BaSO_4 , 480 mg) at rt until IR showed no remaining starting material (triple bond $\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1.5 h). The reaction mixture was filtered through Celite[®] and water was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of CuSO_4 , water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v)).



(Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (**160**).

Following the general procedure, the reaction with MeI afforded 1.76 g of enol ether **160** (87%) as a colourless oil.

R_f 0.75 (10% Et_2O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H, CH_{Ar} St), 5.97-5.93 (m, 1H, OCH=), 5.33 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.29 (ps quint, *J* = 6.7 Hz, 1H, MeCH=), 3.93-3.05 (m, 2H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.63-1.57 (m, 6H, CH₃), 1.29-1.18 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.6, 144.7, 133.2, 121.9, 100.1, 75.2, 34.0, 29.0, 24.6, 23.9, 22.5, 9.4.

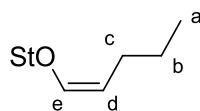
IR ν_{\max} (neat) : 2955, 2927, 2861, 1665, 1452, 1090 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 295.2 [M+Li]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₁Na [M+Na]⁺: 311.2345. Found: 311.2551.

Enantiopur enol ether (**R**)-**160** was obtained in two steps from (*R*)-Stericol.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17



161

(Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(pent-1-enyloxy)ethyl)benzene (161).

Following the general procedure, the reaction with *n*-PrI afforded 2.35 g of enol ether **161** (54%) as a colourless oil.

R_f 0.8 (10% Et₂O in pentane).

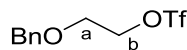
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H, CH_{Ar} St), 5.93 (dt, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 1H, H_e), 5.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_d), 3.51 (brs, 2H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.15-1.93 (m, 2H, H_c), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.41-1.33 (m, 2H, H_b), 1.28-1.18 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_a).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.8, 144.1, 133.4, 119.5, 109.4, 75.3, 34.2, 29.5, 26.4, 24.8, 24.7, 24.1, 24.0, 23.1, 22.6, 14.0.

IR ν_{\max} (neat) : 2927, 2860, 1663, 1603, 1451, 1388, 1081 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 339.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₆O₁Li [M+Li]⁺: 323.2921. Found: 323.2927.



162a

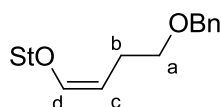
2-(Benzyloxy)ethyl trifluoromethanesulfonate (162a).

To a solution of 2-(benzyloxy)ethanol (0.7 g, 4.60 mmol) in dry CH₂Cl₂ (19 mL) at 0 °C was added lutidine (0.50 mL, 6.44 mmol, 1.4 eq.) and trifluoromethanesulfonic anhydride (1 mL, 5.92 mmol, 1.3 eq.). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min. It was quenched with sat. aq. NaHCO₃ solution and extracted with CH₂Cl₂. The organic phases were washed with sat. aq. CuSO₄ solution, with water and finally with brine. The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at rt. The residue (1.4 g) was purified by flash chromatography on silica gel (up to 60% Et₂O in pentane) affording triflate **162a** (1.006 g, 3.54 mmol, 77% yield) as a brown oil.

R_f 0.64 (20% Et₂O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 4.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_b), 4.60 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.78 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_a).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 137.3 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 117.2 (CF₃), 75.6 (CH₂ Bn), 73.6 (CH_a), 67.2 (CH_b).



162

(Z)-2-(1-(4-(Benzyloxy)but-1-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (162).

Following the general procedure of enol ethers synthesis previously described, the reaction of triflate **162a** afforded 3.3 g of enol ether **162** (84%) as a yellow oil.

R_f 0.6 (10% Et₂O in pentane).

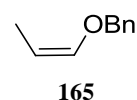
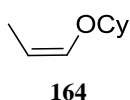
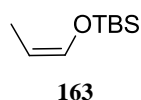
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34 (m, 5H, H_{Ar} Ph), 7.00 (s, 2H, H_{Ar} St), 6.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_d), 5.33 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.52 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.32 (dd, *J* = 7.0, 13.7 Hz, 1H, H_c), 3.48 (m, 4H, H_a and CH *i*Pr), 2.86 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.50 (td, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H, H_b), 2.41 (m, 1H, H_b), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ St), 1.24 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.9 (C_q), 145.4 (CH), 138.9 (C_q), 133.1 (C_q), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 101.9 (CH), 75.5 (CH), 72.9 (CH₂), 70.3 (CH₂), 34.2 (CH), 29.2 (CH), 25.1 (CH₂), 24.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.7 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat) : 2959, 2867, 1663, 1608, 1455, 1080 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 426.3 $[M+NH_4]^+$.

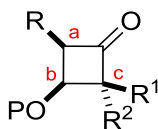
HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{41}O_2$: 409.310107 $[M+H]^+$. Found: 409.309788.



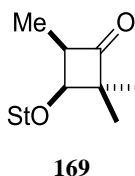
Z-propenyl ethers **163** and **164** were obtained by isomerization of allyl ethers initiated by LDA²³¹ and **165** by isomerization mediated by nickel complexes.

II.4. Synthèse de cyclobutanones

General procedure for the synthesis of cyclobutanones:



To a solution of enol ether and Et_3N (n eq.) in anhydrous solvent at T° was added acyl chloride (n eq.) in anhydrous solvent (0.05 M) over 4 h. The mixture was stirred for further 14 h, and the reaction was quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with three times Et_2O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica to afford the desired cyclobutanone.



2,2,4-Trimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (**169**).

Following the general procedure, the reaction of isobutyryl chloride (88.5 μ L, 0.84 mmol, 10 eq.) with enol ether **160** in a sealed tube at 110 $^\circ$ C afforded 29.7 mg (99%) of cyclobutanone **169** (dr > 98:2) as a colourless oil.

²³¹ Su, C.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378.

R_f 0.2 (2% Et₂O in pentane).

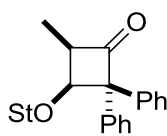
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar} St), 6.97 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH_{Ar} St), 5.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 3.97 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_b), 3.44-3.30 (m, 3H), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.88 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.33-1.12 (m, 27H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 218.7 (Cq), 149.1 (Cq), 147.7 (Cq), 146.1 (Cq), 132.5 (Cq), 123.5 (CH), 120.6 (CH), 74.0 (CH), 72.4 (CH), 62.4 (Cq), 54.2 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 28.2 (CH), 25.5 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.1 (CH₃), 22.9 (CH₃), 16.7 (CH₃), 8.1 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 381.2 [M+Na]⁺.

IR *v*_{max}(neat): 3060, 2965, 1780, 1606, 1457, 1382, 1071 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₈O₂Li: 365.3027 [M+Li]⁺. Found: 365.3026.



170

4-Methyl-2,2-diphenyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (170).

Following the general procedure, the reaction of diphenyl acetyl chloride (167 mg, 0.73 mmol, 5 eq.) with enol ether **160** at 35 °C in toluene afforded 40 mg (78%) of cyclobutanone **170** (dr > 98:2) as a colourless oil.

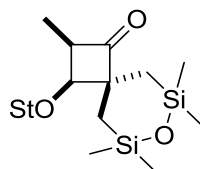
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33-7.26 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.11 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.06 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.98 (s, 1H, H_{Ar} St), 4.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_b), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH St), 3.88 (ps quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_a), 3.48 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.88 (m, 2H, CH *i*Pr), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ St), 1.26 (m, 9H, CH₃ *i*Pr), 1.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 1.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 1.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 0.80 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212.4 (CO), 149.2 (C_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 79.3 (CH_b), 73.5 (CH St), 71.1 (C_c), 55.6 (CH_a), 33.9 (CH *i*Pr), 29.2 (CH *i*Pr), 27.8 (CH *i*Pr), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₃ *i*Pr), 23.9 (CH₃ *i*Pr), 23.8 (CH₃ *i*Pr), 22.9 (CH₃ *i*Pr), 22.2 (CH₃ St), 6.3 (CH₃).

IR *v*_{max}(neat): 2961, 2868, 1777, 1445, 1381, 1071, 877 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 505.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₄₂NaO₂: 505.307194 [M+Na]⁺. Found: 505.307701.



171

2,6,6,8,8-Pentamethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (171).

Following the general procedure, the reaction of siloxane acetyl chloride (7.7 mmol, 4 eq.) with enol ether **160** at 70 °C in toluene afforded 770 mg (82%) of cyclobutanone **171** (dr > 98:2) as a white solid.

(2*S*,3*R*)-2,6,6,8,8-pentamethyl-3-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one **171** was obtained from cycloaddition general procedure between siloxane acetyl chloride and (*R*)-**160**.

$[\alpha]_D^{20}$ +68.6.

R_f 0.3 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 101–102 °C

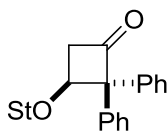
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar} St), 6.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar} St), 5.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH St), 3.95 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_b), 3.29 (ps quint, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_a), 3.15 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.87 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ St), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 1.27-1.22 (m, 9H, CH₃ *i*Pr), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H, CH₃ *i*Pr and , CH₂ Si), 0.89 (m, 2H, CH₂ Si), 0.76 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.28 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.15 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 217.6 (Cq), 149.0 (Cq), 147.7 (Cq), 145.8 (Cq), 132.9 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 77.1 (CH₃), 72.9 (CH₃), 66.4 (Cq), 52.7 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 28.3 (CH), 26.1 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.3 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 18.2 (CH₂), 8.4 (CH₃), 3.0 (CH₃), 2.6 (CH₃), 1.7 (CH₃), 1.4 (CH₃).

IR ν_{max} (neat): 2964, 2906, 2869, 1773, 1626, 1455, 1252, 1000 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 511.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₈O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 511.30342. Found: 511.30335.



178

2,2-Diphenyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (178).

Following the general procedure, the reaction of diphenylacetyl chloride (180 mg, 0.78 mmol, 7 eq.) with enol ether **159** at rt in toluene afforded 30 mg (90%) of cyclobutanone **178** (dr > 98:2) as a white foam.

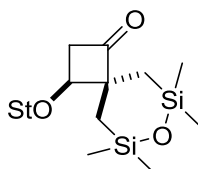
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 8H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.84 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 18.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.88 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 208.6 (Cq), 148.0 (Cq), 139.1 (Cq), 138.4 (Cq), 132.6 (Cq), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 80.6 (Cq), 72.6 (CH), 71.6 (CH), 52.5 (CH_2), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.3 (CH), 25.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.0 (CH_3), 23.6 (CH_3), 22.7 (CH_3).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 2960, 2930, 2868, 1782, 1494, 1446, 1074, 908 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 491.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 507.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 491.29205. Found: 491.29233.



181

6,6,8,8-Tetramethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-di-silaspiro[3.5]

nonan-1-one (181). Following the general procedure, the reaction of siloxane acetyl chloride (11.0 mmol, 6 eq.) with enol ether **159** at 70 °C in toluene afforded 720 mg (86%) of cyclobutanone **181** (dr 85:15) as a white solid.

m.p. 73–75 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.02 (brs, 1H, CH_{Ar} St), 6.95 (brs, 1H, CH_{Ar} St), 5.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 3.94 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.86 (dd, $J = 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH St), 3.17 (m, 1H,

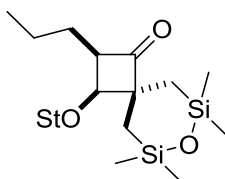
CH *iPr*, 2.89-2.82 (m, 2H, CH *iPr* and CH₂), 2.72 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H, CH₂), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.41-1.14 (m, 18H, CH₃ *iPr*), 1.08 (dd, *J* = 14.8, 1.2 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), CH₂ Si, 0.90 (dd, *J* = 14.8, 1.2 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.24 (s, 3H), 0.20 (s, 6H), 0.17 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213.4 (Cq), 147.9 (Cq), 133.4 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 75.4 (CH), 71.7 (CH), 49.7 (CH₂), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.4 (CH), 24.9 (CH), 24.1 (CH₂), 24.0 (CH), 23.8 (CH), 17.4 (CH₂), 2.6 (CH₃), 2.5 (CH₃), 2.1 (CH₃), 1.7 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 2929, 2870, 1777, 1608, 1252, 998, 848 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 497.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₆O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 497.28777. Found: 497.28825.



182

6,6,8,8-Tetramethyl-2-propyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenoxy)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (182).

Following the general procedure, the reaction of siloxane acetyl chloride (1.3 g, 5.43 mmol, 4 eq.) with enol ether **161** at 70 °C in toluene afforded 571.0 mg (81%) of cyclobutanone **182** (dr 96:4) as a colourless oil.

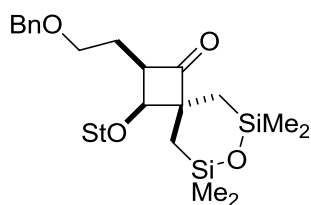
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.13 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 3.97 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *iPr*), 3.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_c), 3.16 (m, 2H, CH *iPr* and H_b), 2.88 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH *iPr*), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃ St), 1.63-1.46 (m, 3H, Pr), 1.26 (m, 20H, *iPr* and CH₃ Pr), 0.83 (m, 6H, CH₂ Si), 0.25 (s, 3H, CH₃ Si), 0.21 (s, 3H, CH₃ Si), 0.19 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 217.4, 149.0, 147.6, 145.8, 133.0, 123.4, 120.6, 77.6, 73.3, 66.4, 58.2, 34.1, 29.4, 28.5, 27.4, 26.1, 25.4, 25.2, 24.2, 24.1, 24.0, 23.1, 21.6, 18.5, 14.2, 2.9, 2.7, 1.6.

IR ν_{\max} (neat): 2958, 2932, 2870, 1770, 1609, 1459, 1251, 998 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 539.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₅₂NaO₃Si₂: 539.334393 [M+Na]⁺. Found: 539.334719.



183

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-6,6,8,8-tetramethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (183).

Following the general procedure of cyclobutanone synthesis previously described, the reaction of siloxane acetyl chloride (338 mg, 1.43 mmol, 3 eq.) with enol ether **162** (0.500 g, 1.224 mmol) at 40 °C in CH₂Cl₂ afforded 648 mg (87%) of cyclobutanone **183** (dr 97:3) as a white solid.

R_f 0.27 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 90–91 °C.

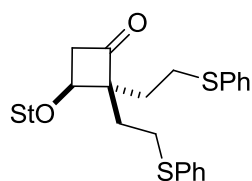
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.43 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.94 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_b), 3.54 (m, 2H, CH₂O), 3.37 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_a), 3.18 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.34–1.18 (m, 19H, CH₃ *i*Pr and CH₂ Si), 0.88 (s, 2H, CH₂ Si), 0.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.24 (s, 3H, CH₃ Si), 0.19 (s, 3H, CH₃ Si), 0.16 (s, 3H, CH₃ Si), 0.13 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 216.6 (CO), 148.8 (C_{Ar} St), 147.6 (C_{Ar} St), 145.6 (C_{Ar} St), 138.7 (C_{Ar} Bn), 132.8 (C_{Ar} St), 128.3 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 77.1 (CH_b), 73.1 (CH St), 72.7 (CH₂ Bn), 68.5 (CH₂O), 66.4 (C_c), 54.5 (CH_a), 33.9 (CH *i*Pr), 29.2 (CH *i*Pr), 28.3 (CH *i*Pr), 25.8 (CH₂ Si), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₂CH₂O), 25.0 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 23.9 (CH₃ *i*Pr), 23.8 (CH₃ *i*Pr), 22.7 (CH₃ St), 18.2 (CH₂ Si), 2.8 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 1.4 (CH₃ Si), 1.2 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 2961, 2870, 1768, 1250, 993 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 647.5 [M+K]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₅₇O₄Si₂: 609.378296 [M+H]⁺. Found: 609.378990.



184

2,2-Bis(2-(phenylthio)ethyl)-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (184).

Following the general procedure, the reaction of dithio acyl chloride (30 mg, 0.11 mmol, 5 eq.) with enol ether **159** at 40 °C in CH₂Cl₂ afforded 35 mg (55%) of cyclobutanone **184** (dr 96:4) as a white solide.

R_f 0.4 (5% Et₂O in pentane).

m.p.: 91–92 °C.

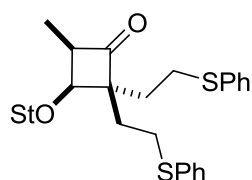
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.16 (m, 8H, CH_{Ar} Bn), 7.05 (m, 2H, CH_{Ar} Bn), 6.87 (m, 2H, CH_{Ar} St), 4.89 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 3.91 (dd, *J* = 5.6, 7.1 Hz, 1H, H_b), 3.79 (br, 1H, CH *i*Pr), 2.81 (m, 8H, CH *i*Pr and CH₂CH₂SPh and H_a), 1.97 (m, 2H, CH₂SPh), 1.78 (dd, *J* = 7.5, 9.1 Hz, 2H, CH₂SPh), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃ St), 1.12-1.01 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 219.5, 210.5, 147.9, 135.9, 135.6, 133.0, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 126.5, 126.3, 73.8, 71.2, 69.8, 51.4, 34.1, 32.5, 29.1, 28.6, 28.5, 24.9, 24.0, 24.0, 22.7.

IR ν_{max}(neat): 3059, 2958, 2926, 2866, 1774, 1609, 1479, 1441, 1375, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 611.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₈O₂NaS₂: 611.298793 [M+Na]⁺. Found: 611.298297.



185

4-Methyl-2,2-bis(2-(phenylthio)ethyl)-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (185).

Following the general procedure, the reaction of dithio acyl chloride (30 mg, 0.10 mmol) with enol ether **160** at 40 °C in CH₂Cl₂ afforded 49 mg (78%) of cyclobutanone **185** (dr 98:2) as a colourless oil.

R_f 0.3 (5% Et₂O in pentane).

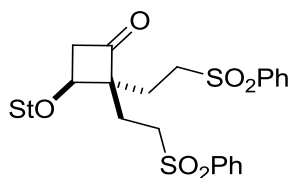
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 10H, CH_{Ar} Bn), 7.05 (s, 1H, CH_{Ar} St), 6.93 (s, 1H, CH_{Ar} St), 4.97 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH St), 3.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_b), 3.82 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.27 (ps quint, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_a), 3.13 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.04 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.93-2.71 (m, 4H, CH₂SPh), 2.17 (m, 1H, CH₂CH₂SPh), 1.89 (m, 2H, CH₂CH₂SPh), 1.55 (m, 1H, CH₂CH₂SPh), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃ St), 1.22 (m, 12H, CH₃ *i*Pr), 1.13 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, CH₃ *i*Pr), 1.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.9, 129.7, 129.0, 129.0, 126.5, 126.2, 123.3, 120.6, 73.6, 73.1, 54.8, 33.4, 29.1, 28.9, 28.4, 25.3, 25.3, 25.0, 23.8, 23.8, 22.6, 8.0.

IR ν_{\max} (neat): 3056, 2958, 2927, 2866, 1768, 1610, 1584, 1480, 1435, 1369, 1061, 1023 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 603.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₅₁O₂S₂: 603.332928 [M+H]⁺. Found: 603.332499.



187

2,2-Bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-3-(1-(2,4,6-triisopropylphen-yl)ethoxy)cyclobutanone (187).

Treatment of cyclobutanone **184** (76 mg, 0.16 mmol) with *m*-CPBA (4.0 eq.) in CH₂Cl₂ at 0 °C afforded 57 mg (67%) of cyclobutanone **187** (dr > 98:2) as a white solid.

R_f 0.05 (10% Et₂O in pentane).

m.p. 160–161 °C.

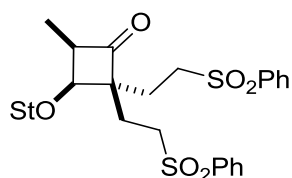
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.59 (dt, $J = 3.9, 7.6$ Hz, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 5.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (br, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.84 (td, $J = 6.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 5.2, 18.7$ Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21-1.09 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.9, 148.3, 139.0, 138.8, 134.2, 134.1, 132.5, 129.6, 129.6, 128.2, 128.1, 74.5, 71.8, 66.7, 51.6, 51.5, 50.9, 34.1, 25.2, 24.0, 24.0, 22.9, 20.9.

IR ν_{\max} (neat): 3061, 2960, 2928, 2869, 1777, 1607, 1447, 1307, 1148, 1086, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 675.5 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₈O₆NaS₂: 675.278452 [M+(NH₄)]⁺. Found: 675.278025.



188

4-Methyl-2,2-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-cyclobutanone (188).

Treatment of cyclobutanone **185** (43.4 mg, 0.07 mmol) with *m*-CPBA (4.0 eq.) in CH₂Cl₂ at 0 °C afforded 35.2 mg (73%) of cyclobutanone **188** (dr 92:8) as a colourless oil.

R_f 0.05 (5% Et₂O in pentane)

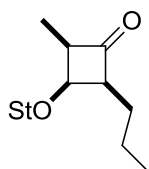
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92-7.58 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.05 (s, 1H, CH_{Ar} St), 6.94 (s, 1H, CH_{Ar} St), 4.98 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH St), 3.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH_b), 3.71 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.32 (ps quint, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_a), 3.00 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.15-2.80 (m, 4H, CH₂SO₂Ph), 2.86 (m, 1H, CH *i*Pr), 1.98 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂Ph), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.30-1.12 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 0.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 214.0 (CO), 148.6 (C_{Ar}), 148.0 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 73.4 (CH St), 74.1 (CH_b), 65.5 (C_c), 55.1 (CH_a), 51.5 (CH₂SO₂Ph), 51.1 (CH₂SO₂Ph), 34.0 (CH *i*Pr), 29.4 (CH *i*Pr), 28.4 (CH *i*Pr), 26.9 (CH₂CH₂SO₂Ph), 26.2 (CH₂CH₂SO₂Ph), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 25.0 (CH₃ *i*Pr), 23.9 (CH₃ *i*Pr), 23.8 (CH₃ *i*Pr), 22.7 (CH₃ St), 7.6 (CH₃).

IR ν_{max}(neat): 2960, 2927, 2863, 1771, 1447, 1306, 1144, 1306, 1144, 1086, 1069 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 684.3 [M+NH₄]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₅₄NO₆S₂: 684.338730 [M+NH₄]⁺. Found : 684.338707.



190

2-Methyl-4-propyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (190).

Following the general procedure, the reaction of valeryl chloride (125 μL, 1.05 mmol, 9.5 eq.) with enol ether **160** at 80 °C in toluene in a sealed tube afforded 29.3 mg (72%) of cyclobutanone **190** (dr > 98:2) as a slightly yellow solid.

m.p. 80–82 °C.

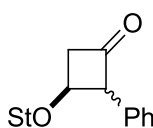
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (ps-t, *J* = 7.4, 1H), 3.92 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.81-1.44 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.29-1.27 (m, 18H), 1.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213.9 (Cq), 149.0 (Cq), 147.7 (Cq), 145.5 (Cq), 133.4 (Cq), 123.5 (CH), 120.7 (CH), 73.3 (CH), 68.2 (CH), 62.8 (CH), 56.7 (CH), 34.2 (CH), 29.5 (CH), 28.7 (CH), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₂), 14.4 (CH₃), 7.7 (CH₃).

IR *v*_{max}(neat): 3006, 2958, 1768, 1609, 1457, 1381, 1074 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 395.2 [M+Na]⁺, 411.2 [M+K]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₀O₂Li [M+Li]⁺: 379.3183. Found: 379.3184.



193

2-Methyl-4-phenyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclo-butanone (193).

Following the general procedure, the reaction of phenyl acetyl chloride (0.9 mmol, 141 mg, 5 eq.) with enol ether **159** at 70 °C in toluene afford 27 mg (38%) of cyclobutanone **193** (dr > 98:2) as a 1:1 mixture of *cis/trans* isomers as a colourless oil.

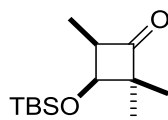
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.15 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH St), 4.65 (d, 1H, H₄), 4.45 (m, 1H, H₃), 3.6 (s, 1H, CH *i*Pr), 3.25 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, 1H, CH *i*Pr), 1.62 (d, 3H, CH₃ St), 1.27-1.0 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

Other diastereoisomer: 7.34-7.15 (m, 5H, St'), 5.10 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH_{Ar}St'), 4.57 (d, 1H, H₄'), 4.29 (m, 1H, H₃'), 3.6 (s, 1H, St'), 3.25 (m, 1H, St'), 3.13 (m, 1H), 2.85 (hept, 1H), 1.49 (d, 3H, CH₃ St'), 1.27-1.0 (m, 18H, *i*Pr St').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 204.9, 147.9, 145.5, 130.3, 129.5, 129.1, 128.8, 128.1, 127.6, 127.6, 73.3, 72.8, 69.6, 52.0, 34.1, 25.1, 24.8, 24.0, 24.0, 23.4.

IR *v*_{max}(neat): 2960, 2869, 1748, 1607, 1496, 1455, 1067, 910 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 391.1 [M-H]⁻.



201

3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2,2,4-trimethylcyclobutanone (201).

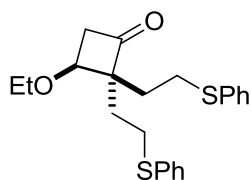
Following the general procedure, the reaction of isobutyryl chloride with enol ether **163** in a sealed tube at 110 °C in toluene afforded (65%) of cyclobutanone **201** as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H H_b), 3.46 (ps quint, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_a), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH_a), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.07 (s, 6H, CH₃ Si).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 208.9 (CO), 70.4 (Cq), 62.6 (Cq), 55.2, 25.8 (CH₃ *t*-Bu), 22.9, 18.4 (Cq), 16.2, 7.5, -4.9, -5.0.

IR ν_{\max} (neat): 2958, 2930, 2859, 1778, 1462, 835 cm⁻¹.

MS (APCI) *m/z* 243.2 [M+H]⁺.



202

3-Ethoxy-2,2-bis(2-(phenylthio)ethyl)cyclobutanone (202).

Following the general procedure, the reaction of dithio acyl chloride (1.387 mmol, 5 eq.) with commercial ethyl vinyl ether at 40 °C in CH₂Cl₂ afforded 66 mg (62%) of cyclobutanone **202** as a colourless oil.

R_f 0.2 (5% Et₂O in pentane).

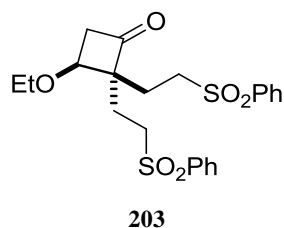
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.18 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.94 (dd, *J* = 5.4, 6.9 Hz, 1H, H_b), 3.50 (m, 1H, CH₂ Et), 3.44 (m, 1H, CH₂ Et), 3.19 (dd, *J* = 7.0, 18.1 Hz, 1H, H_a), 3.01-2.89 (m, 4H, CH₂SPh and H_a), 2.81 (m, 1H, CH₂SPh), 2.01 (m, 2H, CH₂CH₂SPh), 1.88 (m, 2H, CH₂CH₂SPh), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 210.3 (CO), 136.0 (CH_{Ar}), 135.5 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 72.1 (C_c), 69.5 (CH_b), 65.5 (CH₂ Et), 50.9 (CH_a), 32.2 (CH₂SPh), 28.6 (CH₂ CH₂SPh), 28.5 (CH₂ CH₂SPh), 28.2 (CH₂SPh), 15.2 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3057, 2975, 2926, 2873, 1774, 1583, 1480, 1438, 736, 689 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 409.2 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{27}O_2S_2$: 387.144512 $[M+H]^+$. Found: 387.144699.



3-Ethoxy-2,2-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)cyclobutanone (**203**).

Treatment of cyclobutanone **202** (30 mg, 0.078 mmol) with *m*-CPBA (4.4 eq.) in CH_2Cl_2 at 0 °C afforded 17 mg (51%) of cyclobutanone **203** as a white solid.

R_f 0.3 (10% Et_2O in pentane).

m.p. 98–99 °C.

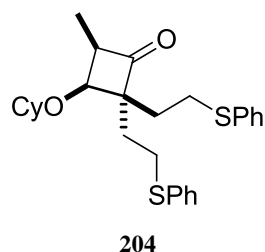
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.88 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.59 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.94 (dd, $J = 5.5, 6.7$ Hz, 1H, H_b), 3.44 (m, 1H, CH_2 Et), 3.36 (m, 1H, CH_2 Et), 3.21 (dd, $J = 6.9, 18.4$ Hz, 1H, H_a), 3.12 (m, 3H, CH_2SPh and H_a), 2.94 (m, 2H, CH_2SPh), 1.98 (m, 4H, CH_2CH_2SPh), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 134.1 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 71.9 (CH_b), 65.5 (CH_2 Et), 51.5 (CH_2SO_2Ph), 50.9 (CH_a), 50.8 (CH_2SO_2Ph), 24.6 ($CH_2CH_2SO_2Ph$), 20.6 ($CH_2CH_2SO_2Ph$), 15.0 (CH_3).

IR ν_{max} (neat): 3063, 2927, 1774, 1447, 1303, 1144, 736, 688 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 449.2 $[M-H]^-$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{27}O_6S_2$: 451.124093 $[M+H]^+$. Found: 451.124357.



3-(Cyclohexyloxy)-4-methyl-2,2-bis(2-(phenylthio)ethyl)cyclobutanone (**204**).

Following the general procedure, the reaction of dithio acyl chloride (1.07 mmol, 5 eq.) with enol ether **164** at 40 °C in CH_2Cl_2 afforded 94.5 mg (93%) of cyclobutanone **204** (*cis/trans* 93:7) as a colourless oil.

R_f 0.3 (10% Et₂O in pentane).

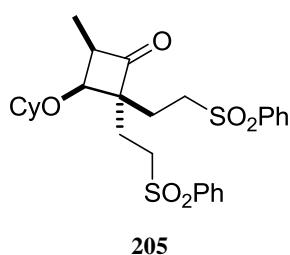
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.18 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_b), 3.34 (ps quint, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_a), 3.20 (m, 1H, CH Cy), 3.00-2.73 (m, 4H, CH₂SPh), 1.96-1.79 (m, 6H, CH₂CH₂SPh and CH₂ Cy), 1.71 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.52 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.28 (m, 5H, CH₂ Cy), 1.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 215.8 (CO), 136.3 (CH_{Ar}), 135.6 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 78.2 (CH Cy), 72.7 (CH_b), 68.7 (C_c), 53.3 (CH_a), 33.4 (CH₂SPh), 32.8 (CH₂SPh), 31.9 (CH₂ Cy), 28.8 (CH₂CH₂SPh), 28.0 (CH₂CH₂SPh), 25.8 (CH₂ Cy), 24.2 (CH₂ Cy), 24.1 (CH₂ Cy), 8.1 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3057, 2929, 2855, 1768, 1538, 1480, 1438, 738, 690 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 477.2 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd for C₂₇H₃₄O₂S₂: C, 71.33; H, 7.54; O, 7.04. Found: C, 69.87; H, 7.33; N, 0.



3-(Cyclohexyloxy)-4-methyl-2,2-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)cyclobutanone (205).

Treatment of cyclobutanone **204** (30 mg, 0.066 mmol) (dr 75:25) with *m*-CPBA (4.4 eq.) in CH₂Cl₂ at 0 °C afforded 28 mg (73%) of cyclobutanone **205** (*cis/trans* 73:27) as a colourless oil.

R_f 0.5 (2% MeOH in CH₂Cl₂).

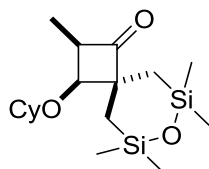
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_b), 3.42 (ps quint, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_a), 3.20-2.89 (m, 5H, CH₂SO₂Ph and CH Cy), 2.07-1.86 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂Ph), 1.75 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.66 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.52 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.22 (m, 5H, CH₂ Cy), 1.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 213.8 (CO), 138.9 (CH_{Ar}), 138.8 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 78.4 (CH Cy), 72.6 (CH_b), 65.4 (C_c), 55.6 (CH_a), 51.6 (CH₂SO₂Ph), 51.2 (CH₂SO₂Ph), 32.6 (CH₂ Cy), 31.8 (CH₂ Cy), 25.9 (CH₂CH₂SO₂Ph), 25.1 (CH₂CH₂SO₂Ph), 24.0 (CH₂ Cy), 23.9 (CH₂ Cy), 20.8 (CH₂ Cy), 7.8 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 2932, 2857, 1770, 1447, 1305, 1145 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 541.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₅O₆S₂: 519.186655 [M+H]⁺. Found: 519.186957.



206

3-(Cyclohexyloxy)-2,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (206).

Following the general procedure, the reaction of siloxane acetyl chloride (338 mg, 1.43 mmol, 5 eq.) with enol ether **164** at 70 °C in toluene afforded 86 mg (89%) of cyclobutanone **206** as a white solid.

m.p. 47–48 °C

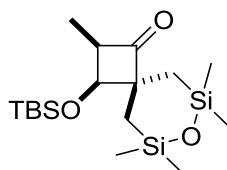
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_b), 3.40 (ps quint, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_a), 3.25 (m, 1H, CH Cy), 1.98 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.88 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.74 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.54 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.38-1.18 (m, 5H, CH₂ Cy), 1.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_a), 0.98-0.76 (m, 4H, CH₂ Si), 0.19 (s, 6H, CH₃ Si), 0.16 (s, 6H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 218.2 (CO), 77.8 (CH), 75.6 (CH), 65.3 (CH₂), 53.7 (CH), 32.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 20.4 (CH₂), 17.1 (CH₂), 8.6 (CH₃), 2.7 (CH₃), 2.4 (CH₃), 1.8 (CH₃), 1.7 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 2932, 1732, 1249, 1118, 992, 807 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 363.2 [M+Na]⁺.

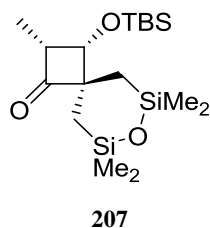
HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₃₃O₃Si₂: 341.196181 [M+H]⁺. Found: 341.196274.



rac-207

3-(Tert-butyldimethylsilyloxy)-2,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (rac-207).

Following the general procedure, the reaction of siloxane acetyl chloride (1.085 g, 4.58 mmol, 2 eq.) with enol ether **163** at 70 °C in toluene afforded 746 mg (87%) of racemic cyclobutanone **207** as a white solid.



(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (207).

To a solution of cyclobutanol **301** (70 mg, 0.187 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) at 0 °C was added NaHCO₃ (110 mg, 1.309 mmol, 7.0 eq.) and then Dess Martin periodinane solution in dichloromethane (0.407 mL, 0.196 mmol, 1.05 eq.). After being stirred for 10 min at rt, a 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (1 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield the crude product. Flash chromatography on silica (up to 5% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 63 mg (90%) of cyclobutanone **207** as a white solid.

[α]_D²⁰ -2.4

R_f 0.4 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 79–80 °C.

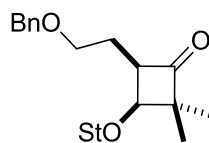
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 3.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHOTBS), 3.43 (ps quint, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_a), 1.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (s, 2H, CH₂ Si), 0.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.29 (s, 3H, CH₃ Si), 0.12 (s, 6H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si), 0.08 (s, 3H, CH₃ Si), 0.07 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 217.1 (CO), 73.3 (CHOTBS), 66.8 (C_c), 53.6 (CH_a), 26.1 (C_q *t*-Bu), 26.0 (CH₂ Si), 17.7 (CH₂ Si), 7.7 (CH₃), 2.8 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), 1.8 (CH₃ Si), 1.3 (CH₃ Si), -4.4 (CH₃ TBS), -4.6 (CH₃ TBS).

IR ν_{max}(neat): 2959, 2928, 2855, 1757, 1248, 998 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 373.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₃₆NaO₃Si₃: 395.1886209 [M+Na]⁺. Found: 395.1886445.



208

4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (208).

Following the general procedure, the reaction of isobutyryl chloride (7 μ L, 0.688 mmol, 5.0 eq.) with enol ether **162** at 70 °C in toluene in a sealed tube afforded 48.2 mg (41%) of cyclobutanone **208** (dr 94:6) as a mixture of 81:19 *cis/trans* isomers as a white solid.

R_f 0.62 (10% Et₂O in pentane).

m.p. 60–61 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.45 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.93 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_b), 3.62-3.40 (m, 2H, CH₂O), 3.45 (m, 1H, H_a), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.98 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.33-1.18 (m, 24H, CH₃ *i*Pr and CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 217.8 (CO), 149.0 (C_{Ar} St), 147.7 (C_{Ar} St), 146.0 (C_{Ar} St), 138.7 (C_{Ar} Bn), 132.5 (C_{Ar} St), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar} St), 120.6 (CH_{Ar} St), 74.4 (CH_b), 72.9 (CH St), 72.9 (CH₂ Bn), 68.7 (CH₂O), 62.5 (C_c), 56.2 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.4 (CH *i*Pr), 28.4 (CH *i*Pr), 25.5 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₂CH₂O), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.0 (CH₃ St), 22.9 (CH₃), 16.9 (CH₃).

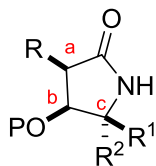
IR ν_{\max} (neat): 2959, 2866, 1772, 1455, 1106, 1073 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 501.4 [M+Na]⁺.

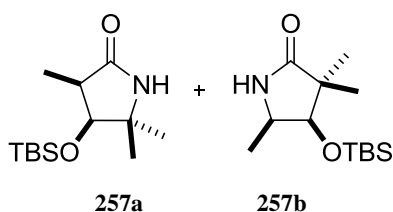
HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₆NaO₃: 501.333916 [M+Na]⁺. Found: 501.333792.

II.5. Synthèse de lactames

General procedure for the synthesis of lactam with O-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) :



To a solution of cyclobutanone (~0.05 mmol) in anhydrous DCM (0.08 M) at 0 °C was added anhydrous MgSO₄ and MSH (7-18 eq.). It was stirred from 0 °C to rt for 2-6h. The reaction was controlled by IR spectroscopy. The mixture was filtered over cotton and washed with CH₂Cl₂ (10 mL). Toluene (0.5 mL) was added and the filtrate was concentrated under reduced pressure at 0 °C. A short column (5 cm³) of basic alumina eluted with methanol (10 mL) was run. The solvents were evaporated under reduced pressure at rt to afford the crude product. Flash chromatography on silica/Et₃N of the crude mixture afforded the desired lactam.



4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one (18a) + 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (257a).

Following the general procedure, cyclobutanone **201** afforded (67%) of lactam **257** as a 6:4 mixture of regioisomers as a colourless oil.

R_f 0.3 (20% EtOAc in pentane).

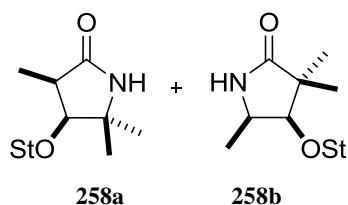
m.p. 73–74 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (s, 0.45 NH), 5.90 (s, 0.55 NH), 4.00 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3.75 (ps quint, *J* = 6.5 Hz, 0.45 H), 2.64 (ps quint, *J* = 7.5 Hz, 0.55 H), 1.23-1.11 (m, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 77.8, 77.4, 51.7, 41.7, 28.3, 26.0, 24.4, 24.1, 19.9, 18.4, 16.6, 10.4, -4.4.

IR ν_{\max} : 3285, 2954, 2928, 2855, 1697, 1678, 1470, 1253, 835 cm⁻¹.

MS (APCI) *m/z* 258.2 [M+H]⁺.



3,5,5-Trimethyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (258).

Following the general procedure, cyclobutanone **169** (23 mg, 0.064 mmol) afforded 17.8 mg (74%) of lactam **258** as a 6:4 mixture of regioisomers as a colourless oil.

R_f 0.58 (30% EtOAc in pentane).

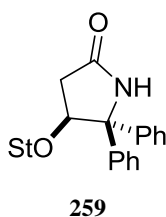
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.04 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.89 (s, 1H, NH), 5.04 (m, 1H, CH St), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_b), 3.87 (m, 1H, m, CH *i*Pr), 3.77 (ps quint, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_a), 3.12 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.38-1.16 (m, 24H, CH_3 *i*Pr and CH_3), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH_a).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 180.7 (CO), 148.7 (C_{Ar}), 147.5 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 83.4 (CH_b), 74.0 (CH St), 64.1 (CH_c), 50.7 (CH_a), 40.6 (CH_3 *i*Pr), 34.0, 29.3, 29.0, 25.4, 25.1, 24.2, 24.0, 22.4, 22.1, 20.9, 17.1 (CH_3 St), 11.2 (CH_3).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 3209, 2960, 2930, 2868, 1694, 1258, 1381, 1101, 1067, 729 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 769.5 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}$: 374.305061 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 374.305356.



5,5-Diphenyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (259).

Following the general procedure, cyclobutanone **178** (23.3 mg, 0.050 mmol) afforded 15.0 mg (62%) of lactam **259** as a 90:10 mixture of regioisomers as a yellow solid.

R_f 0.28 (30% EtOAc in pentane).

$m.p.$ 152–153 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43-7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 6.97 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.90 (s, 1H, CH_{Ar} St), 6.69 (s, 1H, NH), 4.61 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H_b), 4.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St),

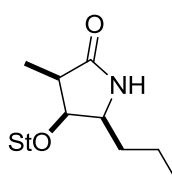
3.63 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.89 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.83 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.28 (m, 2H, H_a), 1.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃ St), 1.32-1.21 (m, 12H, CH₃ *i*Pr), 1.1 (m, 3H, CH₃ *i*Pr), 0.95 (m, 3H, CH₃ *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 175.6 (CO), 143.3 (C_{Ar}), 140.4 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar} St), 120.6 (CH_{Ar} St), 81.0 (CH_b), 73.4 (CH_{St}), 64.0 (CH_c), 38.6 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.3 (CH *i*Pr), 28.0 (CH *i*Pr), 25.6 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₃ *i*Pr), 24.4 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.6 (CH₃ *i*Pr), 22.8 (CH₃ *i*Pr).

IR ν_{max}(neat): 3370, 2972, 1694, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 484.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₄₂NO₂: 484.320654 [M+H]⁺. Found: 484.321006.



260a

3-Methyl-5-propyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (260a).

Following the general procedure, cyclobutanone **190** (21.8 mg, 0.059 mmol) afforded 15.0 mg (66%) of lactam **260a** as a 72:28 mixture of regioisomers as a white solid.

R_f 0.30 (30% EtOAc in pentane).

m.p. 172–173 °C.

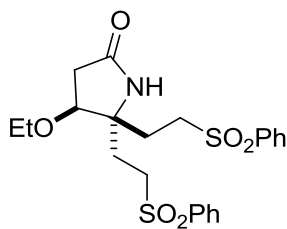
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.04 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.93 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.06 (s, 1H, NH), 4.99 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH St), 4.16 (m, 1H, H_b), 3.86 (hept, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.66 (m, 1H, H_c), 3.11 (hept, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.44 (ps quint, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_a), 1.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H, CH₃ St), 1.29-1.08 (m, 25H, CH₃ *i*Pr and CH₃ and CH₂), 1.01 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H, CH₃ Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 178.4 (CO), 178.4 (C_{Ar} St), 147.4 (C_{Ar} St), 145.0 (C_{Ar} St), 133.0 (C_{Ar} St), 123.2 (CH_{Ar} St), 120.5 (CH_{Ar} St), 76.3 (CH_b), 73.1 (CH St), 57.3 (CH_c), 40.9 (CH_a), 34.0 (CH *i*Pr), 33.5 (CH₂ Pr), 29.1 (CH *i*Pr), 28.7 (CH *i*Pr), 25.1 (CH₃ *i*Pr), 25.0 (CH₃ *i*Pr), 24.8 (CH₃ *i*Pr), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 23.9 (CH₃ *i*Pr), 22.2 (CH₃ St), 20.0 (CH₂ Pr), 14.1 (CH₃ Pr), 11.0 (CH₃).

IR ν_{max}(neat): 3205, 3100, 2960, 2868, 1687, 1455, 1378 1067 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 388.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₂NO₂: 388.320595 [M+H]⁺. Found: 388.321006.



261

4-Ethoxy-5,5-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)pyrrolidin-2-one (261).

Following the general procedure, cyclobutanone **203** (19.4 mg, 0.043 mmol) afforded 7.6 mg (38%) of lactam **261** as a 74:26 mixture of regioisomers as a colourless oil.

R_f 0.1 (2% MeOH in CH₂Cl₂).

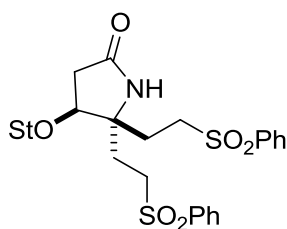
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.91-7.86 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (m, 4H, H_{Ar}), 6.32 (s, 0.74H, NH_{maj}), 5.68 (s, 0.26H, NH_{min}), 3.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_b), 3.46 (m, 1H, CH₂ Et), 3.29 (m, 1H, CH₂ Et), 3.26-3.07 (m, 4H, CH₂SO₂Ph), 2.58 (dd, $J = 7.7, 17.3$ Hz, 1H, H_a), 2.23 (dd, $J = 7.7, 17.3$ Hz, 1H, H_a), 2.00 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂Ph), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (CO), 139.0 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 79.8 (CH_b), 65.9 (CH₂ Et), 51.9 (CH₂SO₂Ph), 51.2 (CH₂SO₂Ph), 45.0 (C_c), 36.7 (CH_a), 31.6 (CH₂CH₂SO₂Ph), 27.5 (CH₂CH₂SO₂Ph), 15.3 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3327, 3064, 2974, 2929, 1684, 1447, 1142, 1084, 743, 688 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 466.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₈NO₆S₂: 466.135008 [M+H]⁺. Found: 466.135256.



262

5,5-Bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (262).

Following the general procedure, cyclobutanone **187** (26 mg, 0.040 mmol) afforded 17.8 mg (67%) of lactam **262** as a single regioisomer as a white solid.

R_f 0.1 (30% EtOAc in pentane).

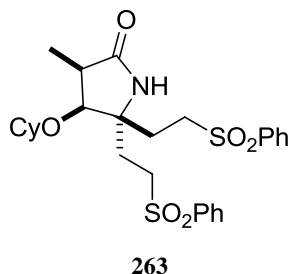
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90 (m, 4H, H_{Ar}), 7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (m, 4H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.93 (s, 1H, H_{Ar} St), 5.37 (s, 1H, NH), 4.99 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH St), 4.00 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_b), 3.60 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.28-3.03 (m, 4H, CH₂SO₂Ph), 3.18 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.05 (m, 1H, H_a), 2.84 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.77 (dd, $J = 5.6, 10.2$ Hz, 1H, H_a), 2.13-1.90 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂Ph), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ St), 1.29-1.13 (m, 18H, CH₃ *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.8 (CO), 148.2 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar} St), 120.9 (CH_{Ar} St), 81.9 (CH_b), 75.5 (CH St), 51.3 (CH₂SO₂Ph), 51.0 (CH₂SO₂Ph), 45.1 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.4 (CH *i*Pr), 28.7 (CH *i*Pr), 25.9 (CH₂CH₂SO₂Ph), 25.5 (CH₃ *i*Pr), 24.9 (CH₃ *i*Pr), 24.7 (CH₃ *i*Pr), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.2 (CH₃ St), 21.5 (CH₂CH₂SO₂Ph).

IR ν_{\max} (neat): 3410, 2959, 2926, 2868, 1969, 1446, 1305, 1144, 1085 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 690.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₀NO₆S₂: 668.307138 [M+H]⁺. Found: 668.307407.



4-(Cyclohexyloxy)-3-methyl-5,5-bis(2-(phenylsulfonyl)ethyl)pyrrolidin-2-one (263).

Following the general procedure, cyclobutanone **205** (dr 70:30) (30 mg, 0.058 mmol) afforded 21.1 mg (68%) of lactam **263** (dr 70:30) as a single regioisomer as a white solid.

R_f 0.27 (2% MeOH in CH₂Cl₂).

m.p. 104–105 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.86 (m, 4H, H_{Ar}), 7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 (m, 4H, H_{Ar}), 6.07 (s, 1H, NH), 3.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_b), 3.77 (ps quint, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_a), 3.35 (m, 1H, CH Cy), 3.27-3.04 (m, 4H, CH₂SO₂Ph), 1.91 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂Ph), 1.81-1.45 (m, 5H, CH₂ Cy), 1.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.08 (m, 5H, CH₂ Cy).

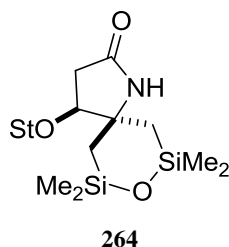
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.0 (CO), 139.1 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 79.7 (CH_b), 78.9 (CH Cy), 51.9

(CH₂SO₂Ph), 51.3 (CH₂SO₂Ph), 51.1 (CH_a), 48.1 (C_c), 32.9 (CH₂ Cy), 31.7 (CH₂ Cy), 27.2 (CH₂CH₂SO₂Ph), 25.5 (CH₂ Cy), 24.3 (CH₂CH₂SO₂Ph), 24.2 (CH₂ Cy), 24.1 (CH₂ Cy), 18.1 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3187, 3065, 2930, 2854, 1683, 1447, 1295, 1141, 1084, 743, 688 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 556.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₆NO₆S₂: 534.197674 [M+H]⁺. Found: 534.197856.



7,7,9,9-Tetramethyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro [4.5]decan-2-one (264).

Following the general procedure, cyclobutanone **181** (24 mg, 0.051 mmol) (dr 85:15) afforded 11.7 mg (47%) of lactam **264** as a 78:22 mixture of diastereoisomers as a white solid.

R_f 0.18 (25% Et₂O in pentane).

m.p. 159–160 °C.

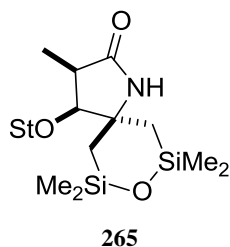
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.05 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.95 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.52 (s, 1H, NH), 5.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH St), 3.86 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.16 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.28 (dd, J = 6.8, 16.8 Hz, 1H, H_a), 2.12 (dd, J = 7.6, 16.8 Hz, 1H, H_a), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.30-1.18 (m, 19H, CH₃ *i*Pr and CH₂ Si), 1.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.89 (dd, J = 2.4, 14.4 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.22 (m, 12H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (CO), 147.8 (C_{Ar} St), 133.9 (C_{Ar} St), 123.2 (CH_{Ar} St), 120.8 (CH_{Ar} St), 85.1 (CH_b), 73.8 (CH St), 64.5 (C_c), 36.4 (C_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.4 (CH₂ Si), 29.4 (CH *i*Pr), 28.3 (CH *i*Pr), 24.7 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 22.8 (CH₂ Si), 22.5 (CH₃ St), 2.9 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3178, 2959, 1692, 1249, 994 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 512.2 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₄₈NO₃Si₂: 490.316302 [M+H]⁺. Found: 490.316724.



3,7,7,9,9-Pentamethyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (265).

Following the general procedure, cyclobutanone **171** (78 mg, 0.86 mmol) afforded 5.1 mg (12%) of lactam **265** as a 81:19 mixture of regioisomers as a colourless oil.

R_f 0.39 (30% EtOAc in pentane).

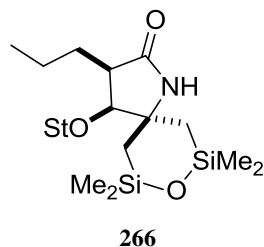
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.04 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.57 (s, 1H, NH), 5.01 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH St), 3.87 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_b), 3.11 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.68 (ps quint, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_a), 1.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.32-1.16 (m, 21H, CH_3 *i*Pr and CH_2 Si), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.95 (dd, $J = 3.2, 14.4$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.25 (s, 3H, CH_3 Si), 0.25 (s, 3H, CH_3 Si), 0.21 (s, 6H, CH_3 Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.4 (CO), 148.4 (C_{Ar}), 147.5 (C_{Ar}), 144.6 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 87.8 (CH_b), 74.2 (CH St), 63.5 (CH_c), 39.6 (CH_a), 30.0 (CH_2 Si), 29.4 (CH_3 *i*Pr), 25.5 (CH_3 *i*Pr), 25.3 (CH_2 Si), 25.2 (CH_3 *i*Pr), 25.0 (CH_3 *i*Pr), 24.2 (CH_3 *i*Pr), 24.1 (CH_3 *i*Pr), 22.1 (CH_3 St), 11.2 (CH_3), 2.8 (CH_3 Si), 2.7 (CH_3 Si), 2.4 (CH_3 Si).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 3204, 2959, 2869, 1699, 1254, 994 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{Si}_2$: 504.331971 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 504.332374.



7,7,9,9-Tetramethyl-3-propyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (266).

Following the general procedure, cyclobutanone **182** (24 mg, 0.047 mmol) afforded 2.0 mg (8%) of lactam **266** as a single regioisomer as a yellow oil.

R_f 0.55 (30% EtOAc in pentane).

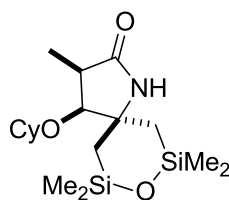
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.05 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.54 (s, 1H, NH), 5.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 3.86 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_b), 3.11 (m, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.68 (m, 1H, H_a), 1.56 (m, 3H, CH₃ St), 1.30-1.15 (m, 26H, CH₃ *i*Pr, CH₂ Si, CH₂ Pr), 0.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.25 (s, 6H, CH₃ Si), 0.21 (s, 3H, CH₃ Si), 0.19 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 123.3 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 88.4 (H_b), 74.4 (CH₃ St), 44.7 (H_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.8 (CH₂ Si), 29.4 (CH *i*Pr), 29.3 (CH *i*Pr), 28.5 (CH₂ Si), 25.4, 25.3, 25.2, 25.2, 24.8, 24.1, 24.0, 23.9, 22.3 (CH₃ St), 22.1, 14.1 (CH₃ Pr), 2.7 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3196, 2958, 2926, 2871, 1684, 1252, 993 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 554.5 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₅₄NO₃Si₂: 532.363586 [M+H]⁺. Found: 532.363674.



267

4-(Cyclohexyloxy)-3,7,7,9,9-pentamethyl-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (267).

Following the general procedure, cyclobutanone **206** (89 mg, 0.26 mmol) afforded 53.7 mg (58%) of lactam **267** as a single regioisomer as a white solid.

R_f 0.16 (25% Et₂O in pentane).

m.p. 84–85 °C.

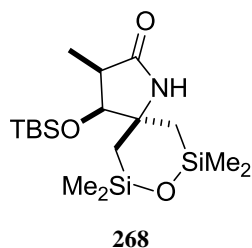
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.53 (s, 1H, NH), 3.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_b), 3.24 (m, 1H, CH Cy), 2.73 (ps quint, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a), 1.91 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.76 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.55 (m, 1H, CH₂ Cy), 1.30 (m, 5H, CH₂ Cy), 1.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.04 (m, 1H, CH₂ Si), 0.91 (m, 2H, CH₂ Si), 0.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.24 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.18 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.4 (CO), 85.8 (CH Cy), 78.8 (CH_b), 39.5 (CH_a), 32.7 (CH_c), 32.6 (CH₂ Cy), 29.0 (CH₂ Cy), 25.8 (CH₂ Cy), 24.4 (CH₂ Cy), 23.7 (CH₂ Cy), 10.0 (CH₃), 2.9 (CH₃ Si), 2.6 (CH₃ Si), 2.5 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3370 (br), 2961, 1694 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 356.2 $[M+H]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{34}NO_3Si_2$: 356.207173 $[M+H]^+$. Found: 356.206912.



4-(Tert-butyldimethylsilyloxy)-3,7,7,9,9-pentamethyl-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (268).

Following the general procedure, cyclobutanone **207** (300 mg, 0.805 mmol) afforded 155 mg (50%) of lactam **268** as a single regioisomer as a white solid.

R_f 0.3 (30% EtOAc in pentane).

m.p. 167–168 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.51 (s, 1H, NH), 3.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_b), 2.68 (ps quint, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_a), 1.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.12 (m, 1H, CH₂ Si), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (m, 2H, CH₂ Si), 0.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.25 (s, 3H, CH₃ Si), 0.22 (s, 3H, CH₃ Si), 0.18 (s, 3H, CH₃ Si), 0.16 (s, 3H, CH₃ Si), 0.08 (s, 6H, CH₃ TBS).

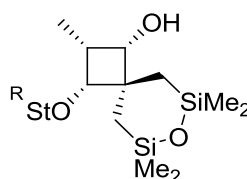
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.4 (CO), 81.5 (CH_b), 64.0 (CH_c), 40.5 (CH_a), 28.8 (CH₂ Si), 26.0 (CH₃ *t*-Bu), 24.1 (CH₂ Si), 18.4 (C_q *t*-Bu), 10.4 (CH₃), 2.8 (CH₃ Si), 2.6 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), -4.0 (CH₃ TBS), -4.1 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 3441, 2957, 2899, 2855, 1690, 1252, 990 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 410.4 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{38}NO_3Si_3$: 388.215008 $[M+H]^+$. Found: 388.215400.

II.6. Fonctionnalisation sur la cyclobutanone



293

(1*S*,2*R*,3*R*)-2,6,6,8,8-pentamethyl-3-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-ol (293).

To the enantiopur cyclobutanone **171** (340 mg, 0.696 mmol) in dry THF (7 mL) was added diisobutylaluminum hydride (1M in toluene) (1.28 mL, 1.276 mmol, 1.8 eq.). The mixture was stirred at 0 °C for 1h30. The reaction was quenched at 0 °C by addition of methanol and Rochelle Salts were added. The reaction mixture was filtered, water and Et₂O were added. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford 332 mg (97%) of the crude cyclobutanol **293** (dr 96:4) as a white solid which was used without purification in the next step. A sample has been purified for analysis.

$[\alpha]_D^{20} +68.6$

R_f 0.38 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 116–118 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 3.99 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_b), 3.37 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H, CHO), 3.16 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.69 (m, 1H, H_a), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ St), 1.29-1.17 (m, 20H, CH₃ *i*Pr and CH₂ Si), 0.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃), 0.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.82 (dd, $J = 2.8, 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.77 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.27 (s, 3H, CH₃ Si), 0.21 (s, 3H, CH₃ Si) 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.13 (s, 3H, CH₃ Si).

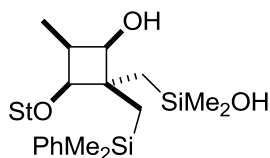
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.0 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar} St), 145.8 (C_{Ar} St), 133.5 (C_{Ar} St), 123.3 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 80.7 (C_{OH}), 72.9 (CH_b), 72.1 (CH St), 51.1 (C_c), 36.7 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 30.4 (CH₂ Si), 29.2 (CH *i*Pr), 28.3 (CH *i*Pr), 25.4 (CH₃ *i*Pr), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₃

*i*Pr), 24.3 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 22.9 (CH₃ St), 17.9 (CH₂ Si), 8.0 (CH₃), 3.6 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 2.1 (CH₃ Si), 2.0 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3478 (br), 2959, 2869, 1251, 992 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 513.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₅₀NaO₃Si₂: 513.318882 [M+Na]⁺. Found: 513.319069.



294

1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-hydroxy-3-methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methyl)dimethylsilanol (294).

To a solution of cyclobutanol **293** (55 mg, 0.088 mmol) and distilled HMPA (0.04 mL, 0.230 mmol, 2.0 eq.) in dry THF (1.1 mL) was added PhLi 1.8 M in dibutyl ether (0.14 mL, 0.252 mmol, 2.2 eq.) dropwise at 0 °C under argon. After the resulting mixture had been stirred for 15 min at 0 °C, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution, extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica (up to 30% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 47 mg (74%) of silanol **294** as a single diastereoisomer as a white solid.

R_f 0.21 (10% Et₂O in pentane).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.60 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.37 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 3.95 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.83 (dd, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 1H, H_b), 3.37 (brs, 1H, CHOH), 3.13 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.72 (m, 1H, H_a), 1.76 (brs, 1H, OH), 1.53 (dd, *J* = 1.5, 15.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.27-1.13 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 1.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂ Si), 0.96 (dd, *J* = 1.5, 15.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 0.41 (s, 6H, CH₃ SiMe₂Ph), 0.08 (s, 3H, CH₃ SiMe₂OH) 0.05 (s, 3H, CH₃ SiMe₂OH).

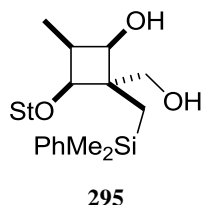
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.5 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar} St), 144.7 (C_{Ar} St), 141.6 (C_{Ar} Ph), 134.3 (C_{Ar} St), 133.9 (CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 128.0 (CH_{Ph}), 123.2 (CH_{St}), 120.6 (CH_{St}), 81.9 (C_{OH}), 77.6 (CH_b), 73.3 (CH St), 50.5 (C_c), 36.0 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 30.4 (CH₂ Si), 29.2 (CH *i*Pr), 29.0 (CH *i*Pr), 25.6 (CH₃ *i*Pr), 25.5 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃

*i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 22.1 (CH₃ St), 18.0 (CH₂ Si), 7.8 (CH₃), 2.4 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), -0.5 (CH₃ Si), -0.6 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3428 (br), 2959, 2869, 1251 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 591.0 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₅₆NaO₃Si₂: 591.366019 [M+Na]⁺. Found: 591.365972.



2-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropyl phenyl)ethoxy)cyclobutanol (295).

To a solution of silanol **294** (53 mg, 0.093 mmol) in distilled DMF (1.0 mL) was added potassium fluoride (54 mg, 0.931 mmol, 10.0 eq.) at rt and the mixture was stirred for 15 min. Then hydrogen peroxide 30% (30 μ l, 0.294 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction was heated to 45 °C for 6 h. It was quenched with HCl solution and NaOH solution was added until pH reached 10. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 30% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 23.1 mg (49%) of diol **295** as a single diastereoisomer as a white solid.

R_f 0.55 (20% EtOAc in pentane).

m.p. 116–118 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.64 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.39 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.98 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.01 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.71 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.66 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H, CHOH), 3.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.19 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.64 (m, 1H, H_a), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.25-1.13 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 1.12 (m, 1H, CH₂ Si), 0.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.43 (s, 3H, CH₃ SiMe₂Ph), 0.40 (s, 3H, CH₃ SiMe₂Ph).

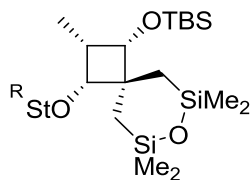
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.9 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar} St), 147.3 (C_{Ar} St), 145.7 (C_{Ar} Ph), 133.8 (C_{Ar} St), 133.6 (CH_{Ph}), 129.2 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 123.2 (CH_{Si}), 120.6 (CH_{Si}), 76.1 (CH_b), 72.6 (CH St), 70.4 (C_{OH}), 68.5 (CH₂OH), 54.2 (C_c), 36.9 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.1 (CH

*i*Pr), 28.5 (CH *i*Pr), 25.6 (CH₃ *i*Pr), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 22.7 (CH₃ St), 13.3 (CH₂ Si), 7.8 (CH₃), -0.4 (CH₃ Si), -1.0 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3303 (br), 2957, 2868, 1248 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 533.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₀NaO₃Si: 533.342143 [M+Na]⁺. Found: 533.341836.



296

(1*S*,2*S*,3*R*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6,6,8,8-pentamethyl-3-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropyl phenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonane (296).

To a solution of the cyclobutanol **293** (332 mg, 0.72 mmol) in dry CH₂Cl₂ (7 mL) at 0 °C was added 2,6-lutidine (0.312 mL, 2.689 mmol, 4.0 eq.), followed by *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.463 mL, 2.016 mmol, 3.0 eq.). After 15 min stirring at rt, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ solution (0.5 mL) slowly at 0 °C. CH₂Cl₂ was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica (up to 5% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 348 mg (86% over 2 steps) of the protected alcohol **296** as a white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26.3$

R_f 0.81 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 86–87 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.94 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.00 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_b), 3.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CHOH), 3.18 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.85 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.51 (m, 1H, H_a), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.28-1.16 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 0.92 (m, 4H, CH₂ Si), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.68 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.23 (s, 3H, CH₃ Si), 0.21 (s, 3H, CH₃ Si), 0.17 (s, 3H, CH₃ Si), 0.15 (s, 3H, CH₃ Si), 0.02 (s, 3H, CH₃ Si), -0.04 (s, 3H, CH₃ Si).

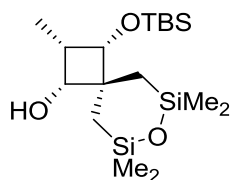
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.8 (C_{Ar}), 147.2 (C_{Ar} St), 145.0 (C_{Ar} St), 134.7 (C_{Ar} St), 123.2 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 80.4 (C_{OH}), 74.0 (CH_b), 73.3 (CH St), 51.5 (C_c), 39.1 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 31.4 (CH₂ Si), 29.2 (CH *i*Pr), 28.6 (CH *i*Pr), 26.3 (C_q *t*-Bu), 25.4 (CH₃ *i*Pr), 25.3 (CH₃

*i*Pr), 25.1 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 23.1 (CH₃ St), 15.1 (CH₂ Si), 9.1 (CH₃), 3.2 (CH₃ Si), 2.8 (CH₃ Si), 2.2 (CH₃ Si), 2.1 (CH₃ Si), -4.1 (CH₃ TBS), -4.3 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 2956, 2887, 1247, 984 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 627.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₆₄NaO₃Si₃: 627.406119 [M+Na]⁺. Found: 627.405546.



301

(1*R*,2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-ol (301).

A solution of the cyclobutane **296** (343 mg, 0.567 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6 mL) was treated with TFA (0.325 mL, 4.99 mmol, 8.8 eq.) at -20 °C. The reaction was quenched with aq. sat. NaHCO₃ solution after 20 min stirring. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica/Et₃N (up to 5% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave 166 mg (78%) of cyclobutanol **301** as a white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.7

R_f 0.33 (5% Et₂O in pentane).

m.p. 72–73 °C.

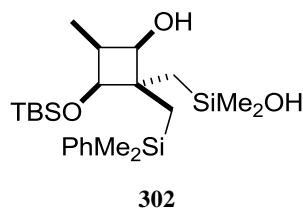
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.91 (m, 1H, CHOTBS), 3.64 (m, 1H, H_b), 2.76 (m, 1H, H_a), 2.36 (s, 1H, OH), 1.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.94 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.81 (s, 2H, CH₂ Si), 0.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.24 (s, 3H, CH₃ Si), 0.21 (s, 3H, CH₃ Si), 0.12 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si), 0.03 (s, 3H, CH₃ Si), 0.02 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 79.1 (C_{OH}), 74.7 (CH_b), 50.4 (C_c), 37.0 (CH_a), 28.4 (CH₂ Si), 26.1 (C_q *t*-Bu), 17.0 (CH₂ Si), 7.6 (CH₃), 3.0 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), 2.2 (CH₃ Si), -4.5 (CH₃ TBS), -4.6 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 3470, 2957, 2928, 2855, 1251, 1105, 943 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 375.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₃₉O₃Si₃: 375.220137 [M+H]⁺. Found: 375.220151.

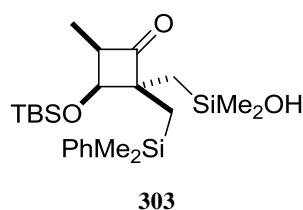


2-(Tert-butyldimethylsilyloxy)-1-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-hydroxy-3-methylcyclobutylmethyl)dimethylsilanol (302).

To a solution of cyclobutanol **301** (145 mg, 0.386 mmol) and distilled HMPA (0.20 mL, 1.159 mmol, 3.0 eq.) in dry THF (3.9 mL) was added PhLi 1.8 M in dibutyl ether (0.64 mL, 1.159 mmol, 3.0 eq.) dropwise at 0 °C under argon. After the resulting mixture had been stirred for 30 min at 0 °C, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution, extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 30% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 45 mg of the crude silanol **302** as a single diastereoisomer.

R_f 0.23 (30% EtOAc in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.35 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.02 (m, 1H, H_b), 3.64 (m, 1H, CHOH), 2.73 (m, 1H, H_a), 1.49 (dd, *J* = 1.6, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H, CH₂ Si), 0.94 (s, 10H, *t*-Bu and CH₂ Si), 0.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.84 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.42 (s, 3H, CH₃ Si), 0.36 (s, 3H, CH₃ Si), 0.06 (s, 3H, CH₃ Si), 0.03 (s, 6H, CH₃ Si), -0.01 (s, 3H, CH₃ Si).



3-(Tert-butyldimethylsilyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-((hydroxydimethylsilyl)methyl)-4-methylcyclobutanone (303).

To a solution of the cyclobutanol **302** (12 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) at rt was added DMP (15% wt in CH₂Cl₂) (0.09 mL, 0.043 mmol, 1.6 eq.) and sodium hydrogencarbonate (16 mg, 0.185 mmol, 7.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 30 min at rt. A 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (0.4 mL) was added slowly to the solution. The

mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 30% Et_2O in pentane) of the crude mixture afforded 5.3 mg (44% over two steps) of cyclobutanone **303** as a slightly yellow oil.

R_f 0.6 (20% EtOAc in pentane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.34 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_b), 3.39 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_a), 1.56 (m, 2H, CH_2 Si), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (m, 2H, CH_2 Si), 0.88 (d, 3H, CH_3), 0.43 (s, 3H, CH_3 Si), 0.32 (s, 3H, CH_3 Si), 0.10 (s, 3H, CH_3 Si), 0.09 (s, 3H, CH_3 Si), 0.07 (s, 3H, CH_3 Si), 0.07 (s, 3H, CH_3 Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 133.9 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 70.7 (CH_b), 54.6 (CH_a), 27.3 (CH_2 Si), 26.1 (CH_3 *t*-Bu), 19.2 (CH_2 Si), 8.5 (CH_3), 2.2 (CH_3 Si), 2.0 (CH_3 Si), -1.0 (CH_3 Si), -1.0 (CH_3 Si), -4.3 (CH_3 Si), -4.3 (CH_3 Si).

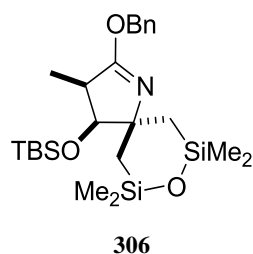
$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 3424 (br), 2954, 2929, 2857, 1771, 1251 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 451.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}_3$: 451.251451 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 451.251179.

II.7. Synthèse formelle de la lactacystin et de l'omuralide

a) Expansion puis fonctionnalisation tardive, vers l'intermédiaire de Kang



2-(Benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,7,7,9,9-pentamethyl-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]dec-1-ene (306).

Sodium hydride 60% in mineral oil (10 mg, 0.253 mmol, 2.0 eq.) was prewashed with pentane and then was suspended in THF (0.6 mL). Lactam **268** (49 mg, 0.126 mmol) was carefully added at rt to the mixture. The resulting mixture was stirred for 30 min at rt (gaz release was observed) before benzyl bromide (0.028 mL, 0.190 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise, followed by tetrabutylammonium iodide (5 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was stirred at 70

°C for 1h45 and then quenched by adding sat. aq. NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO_4 , and concentrated under high vacuum. Flash column chromatography on $\text{SiO}_2/\text{Et}_3\text{N}$ (up to 5% Et_2O in pentane) of the residue afforded 42 mg (70%) of imidate **306** as a colourless oil.

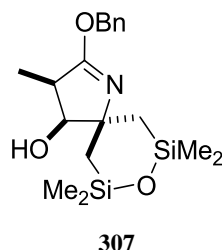
R_f 0.75 (10% Et_2O in pentane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.20 (s, 2H, CH_2 Bn), 3.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_b), 2.84 (ps quint, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_a), 1.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.94 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 0.90 (m, 2H, CH_2 Si), 0.76 (m, 1H, CH_2 Si), 0.61 (m, 1H, CH_2 Si), 0.23 (s, 6H, CH_3 TBS), 0.11 (s, 3H, CH_3 Si), 0.10 (s, 3H, CH_3 Si), 0.09 (s, 3H, CH_3 Si), 0.06 (s, 3H, CH_3 Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4 (CN), 128.5 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 83.6 (CH_b), 74.1 (C_c), 68.8 (CH_2 Bn), 42.1 (CH_a), 30.8 (CH_2 Si), 26.1 (CH_3 $t\text{-Bu}$), 25.6 (CH_2 Si), 18.5 (C_q $t\text{-Bu}$), 11.6 (CH_3), 3.0 (CH_3 Si), 3.0 (CH_3 Si), 2.7 (CH_3 Si), 2.6 (CH_3 Si), -4.3 (CH_3 TBS), -4.4 (CH_3 TBS).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 2954, 2927, 2857, 1647, 1248, 990 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 478.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.



(Benzyloxy)-3,7,7,9,9-pentamethyl-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]dec-1-en-4-ol (307).

To a stirred solution of imidate **306** (85 mg, 0.178 mmol) in dry THF (2.2 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1M in THF) (0.20 mL, 0.196 mmol) at rt. The solution was allowed to stir for 2 h at 60 °C, and then was quenched by addition of sat. aq. NaHCO_3 . The mixture was diluted with water and Et_2O . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The organic layers were combined and dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under high vacuum to afford 76 mg (quant.) of the crude alcohol **307** as a colourless oil, which was used without purification in the next step.

R_f 0.53 (30% EtOAc in pentane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.29 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.21 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 5.15 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 3.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_b), 3.07 (ps quint, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_a), 1.55 (brs, 1H, OH), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.94 (dd, $J = 2.8, 14.0$ Hz, 1H, CH_2

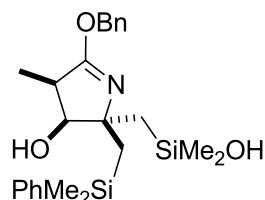
Si), 0.85 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.75 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.11 (dd, $J = 2.8, 14.0$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.29 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.15 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.6 (CN), 143.2 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 82.6 (CH_b), 73.2 (C_c), 69.3 (CH₂ Bn), 41.6 (CH_a), 28.9 (CH₂ Si), 23.6 (CH₂ Si), 9.7 (CH₃), 2.9 (CH₃ Si), 2.9 (CH₃ Si), 2.6 (CH₃ Si), 2.5 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3379 (br), 2922, 2853, 1643, 1247, 991 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 364.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₀NO₃Si₂: 364.175873 [M+H]⁺. Found: 364.175609.



308

5-(Benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-((hydroxydimethylsilyl)methyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-ol (308).

To a solution of crude alcohol **307** (76 mg, 0.179 mmol) and distilled HMPA (0.09 mL, 0.536 mmol, 3.0 eq.) in dry THF (1.8 mL) was added dropwise PhLi (1.8 M in dibutyl ether, 0.30 mL, 0.536 mmol, 3.0 eq.) at 0 °C under argon. After the resulting mixture had been stirred for 20 min at 0 °C, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution, extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under high vacuum to afford 93 mg (quant.) of the crude silanol **308** as a single diastereoisomer as a colourless oil, which was used without purification in the next step.

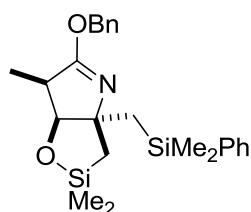
R_f 0.30 (30% EtOAc in pentane).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.58 (m, 2H CH_{Ar} Ph), 7.35 (m, 8H CH_{Ar}), 5.05 (brs, 2H, CH₂ Bn), 3.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_b), 2.99 (ps quint, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a), 1.55 (brs, 1H, OH), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.97-0.65 (m, 4H, CH₂ Si), 0.29 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.15 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3351 (br), 2951, 1639, 1250 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 464.1[M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₆NO₃Si₂: 442.222824 [M+H]⁺. Found: 442.222500.



309

5-(Benzyloxy)-3a-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2,2,6-trimethyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-[1,2]oxasilolo[4,5-b]pyrrole (309).

To a solution of alcohol **307** (22.6 mg, 0.062 mmol) in dry THF (0.62 mL) was added PhLi 1.8 M in dibutyl ether (0.10 mL, 0.186 mmol, 3.0 eq.) dropwise at 0 °C under argon. After the resulting mixture had been stirred for 25 min at 0 °C, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution, extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 40% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 13 mg (49%) of the title cyclic silyl ether **309** as a slightly yellow oil, along with 6 mg (22%) of silanol **308**.

R_f 0.50 (30% EtOAc in pentane).

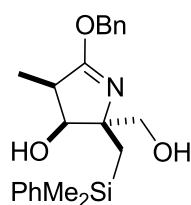
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53 (m, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.33 (m, 8H, CH_{Ar}), 5.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.91 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_b), 2.97 (ps quint, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_a), 1.44 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.27 (m, 1H, CH₂ Si), 1.12 (m, 1H, CH₂ Si), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.39 (s, 6H, CH₃ Si_{down}), 0.19 (s, 3H, CH₃ Si_{up}), -0.01 (s, 3H, CH₃ Si_{up}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0 (CN), 133.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 89.5 (CH_b), 77.4 (C_c), 69.3 (CH₂ Bn), 43.0 (CH_a), 29.5 (CH₂ Si), 27.1 (CH₂ Si), 9.4 (CH₃), 0.8 (CH₃ Si_{up}), 0.4 (CH₃ Si_{up}), -0.6 (CH₃ Si_{down}), -0.7 (CH₃ Si_{down}).

IR ν_{max}(neat): 2953, 2903, 1639, 1247 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 424.1[M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₄NO₂Si₂: 424.212259 [M+H]⁺. Found: 424.212223.



312

5-(Benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-ol (312).

To a solution of crude silanol **308** (93 mg, 0.179 mmol) in distilled DMF (1.8 mL) was added potassium fluoride (104 mg, 1.789 mmol, 10.0 eq.) at rt and the mixture was stirred for 15 min. Then hydrogen peroxide 30% (55 μ l, 0.537 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction was heated to 45 °C for 3 h. It was quenched with HCl solution and NaOH solution was added until pH reached 10. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 60% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 37 mg (54% over 3 steps) of diol **312** as a slightly orange solid.

R_f 0.1 (30% EtOAc in pentane).

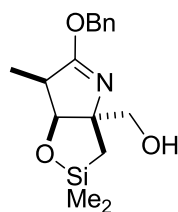
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (m, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.35 (m, 8H, CH_{Ar}), 5.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂ Bn), 5.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.92 (ps quint, J = 7.6 Hz, 1H, H_a), 1.35 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.13 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.40 (s, 3H, CH₃ Si), 0.39 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7 (CN), 140.6 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 75.7 (C_c), 75.3 (CH_b), 69.5 (CH₂ Bn), 69.3 (CH₂OH), 43.3 (CH_a), 20.5 (CH₂ Si), 10.2 (CH₃), -0.5 (CH₃ Si), -0.6 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3282, 2923, 1626, 1245, 1113 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 384.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₀NO₃Si: 384.198947 [M+H]⁺. Found: 384.198580.



313

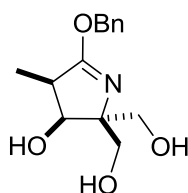
(5-(Benzyloxy)-2,2,6-trimethyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-[1,2]oxasilolo[4,5-b]pyrrol-3a-yl)methanol (313).

To a solution of the diol **312** (26 mg, 0.068 mmol) in dimethoxyethane (1.0 mL) and H₂O (0.10 mL) at rt was added *N*-bromosuccinimide (34 mg, 0.190 mmol, 2.8 eq.). The reaction mixture was stirred for 1 h. A 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (0.4 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give 30.6 mg (quant.) of crude cyclic silyl ether **313** which was used without purification in the next step.

R_f 0.45 (20% EtOAc in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 5.22 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_b), 3.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.05 (ps quint, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_a), 1.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.25 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si).

IR ν_{max}(neat): 3435 (br), 2936, 1709, 1636 cm⁻¹.



314

(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2,2-diyl)dimethanol (314).

To a solution of crude cyclic silyl ether **313** (21 mg, 0.068 mmol) in distilled DMF (1.8 mL) was added potassium fluoride (40 mg, 0.680 mmol, 10.0 eq.) at rt and the mixture was stirred for 15 min. Then hydrogen peroxide 30% (21 μl, 0.204 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction was heated to 45 °C for 3 h. It was quenched with HCl solution and NaOH solution was added until pH reached 10. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated under high vacuum. Flash

chromatography on silica (up to 10% MeOH in EtOAc) of the crude mixture afforded 9 mg (50%) of triol **314** as a white solid.

R_f 0.20 (10% MeOH in CH₂Cl₂).

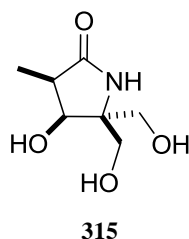
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 5.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 5.17(d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_b), 3.97 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.87 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.59 (dd, $J = 11.1, 14.4$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.03 (ps quint, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_a), 2.27 (brs, 2H OH), 1.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.2 (CN), 136.3 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 75.9 (C_c), 75.3 (CH_b), 70.0 (CH₂ Bn), 66.5 (CH₂OH_{up}), 64.7 (CH₂OH_{down}), 43.7 (CH_a), 9.7 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3336, 2937, 2880, 1622, 1338, 1037 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 266.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₀NO₄: 266.138685 [M+H]⁺. Found: 266.138409.



4-Hydroxy-5,5-bis(hydroxymethyl)-3-methylpyrrolidin-2-one (**315**).

A solution of triol **314** (5.3 mg, 0.020 mmol) in TFA (0.20 mL) was stirred at rt for 40 min. It was concentrated in vacuo at 0 °C with toluene affording the crude material. Flash chromatography on silica (up to 20% MeOH in EtOAc) of the crude mixture afforded 1.7 mg (49%) of the lactam **315** as a colourless oil.

R_f 0.1 (10% MeOH in CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 4.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_b), 3.75 (s, 2H, CH₂OH_{up}), 3.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂OH_{down}), 3.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂OH_{down}), 3.35 (s, 1H, OH), 2.78 (ps quint, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_a), 1.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

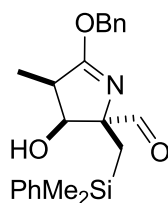
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 181.4 (CO), 73.2 (CH_b), 67.3 (C_c), 64.6 (CH₂OH_{down}), 62.9 (CH₂OH_{up}), 42.8 (CH_a), 8.9 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 3387 (br), 1677, 1025, 1140 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 176.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₃NO₄: 176.091734 [M+H]⁺. Found: 176.091410.

b) Vers l'intermédiaire de Baldwin



316

5-(Benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carbaldehyde (**316**).

TEMPO (2,2,6,6-Tetramethyl piperidinyloxy, Free Radical) (24 mg, 0.156 mmol, 2.0 eq.) and tetrabutylammonium chloride (11 mg, 0.039 mmol, 0.5eq.) were added to a stirred mixture of the diol **312** (30 mg, 0.078 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL). Carbonate-bicarbonate buffer (0.5 M NaHCO₃/0.05 M K₂CO₃, 0.8 mL, pH 8.6) was added. Then recrystallised *N*-Chlorosuccinimide (23 mg, 0.172 mmol, 2.2 eq.) was added, and the mixture was stirred vigorously for 4 h. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica/Et₃N (up to 30% EtOAc in pentane) of the crude mixture gave 25 mg (84%) of aldehyde **316** as a slightly yellow oil.

R_f 0.55 (20% EtOAc in pentane).

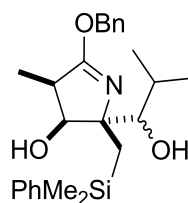
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.38 (s, 1H, CHO), 7.57 (m, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.36 (m, 8H, CH_{Ar}), 5.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 5.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_b), 2.78 (ps quint, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_a), 1.49 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 1.39 (d, $J = 14.8$ Hz, CH₂ 1H, Si), 1.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃), 0.38 (s, 3H, CH₃ Si), 0.36 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.5 (CHO), 174.4 (CN), 139.6 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 81.8 (C_c), 74.8 (CH_b), 70.1 (CH₂ Bn), 43.5 (CH_a), 19.6 (CH₂ Si), 9.4 (CH₃), -0.9 (CH₃ Si), -1.0 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3430, 2952, 1724, 1635 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 382.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₈NO₃Si: 382.183297 [M+H]⁺. Found: 382.183035.



317

5-(Benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-ol (317).

A solution of aldehyde **316** (6.2 g, 0.016 mmol) in dry THF (0.2 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Commercial *i*PrLi (0.7 M in pentane) (0.06 mL, 0.042 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at this temperature up to rt over 1 h and was quenched with NH_4Cl . Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O , dried over MgSO_4 and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 30% EtOAc in pentane) of the crude mixture gave 3 mg (44%) of diol **317** as a 7:3 mixture of diastereoisomers as a slightly yellow oil.

R_f 0.50 (30% EtOAc in pentane).

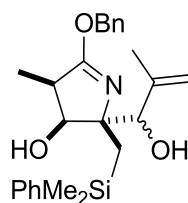
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56 (m, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.34 (m, 8H, CH_{Ar}), 5.14 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 5.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_b), 3.08 (m, 1H, CH_{OH}), 2.89 (ps quint, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_a), 2.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, OH), 1.86 (m, 1H, CH *i*Pr), 1.47 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH_2 Si), 1.35 (s, 1H, OH_b), 1.25 (m, 1H, CH_2 Si), 0.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.90 (m, 6H, CH_3 *i*Pr), 0.40 (s, 3H, CH_3 Si), 0.36 (s, 3H, CH_3 Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 82.1 (CH_{OH}), 75.7 (CH_b), 69.4 (CH_2 Bn), 42.6 (CH_a), 20.0 (CH_2 Si), 18.6 (CH_3 *i*Pr), 16.4 (CH_3 *i*Pr), 10.0 (CH_3), -0.2 (CH_3 Si), -0.2 (CH_3 Si).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 3424, 2955, 2640, 1337 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 426.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$: 426.245897 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 426.245705.



317b

5-(Benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-(1-hydroxy-2-methylallyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-ol (317b).

Isopropenyl lithium was prepared in the following manner: a round bottomed flask with stir bar and septum was flame dried and cooled under argon. Et₂O (0.08 mL) was added to the flask and cooled to -78 °C. *t*-Bu-Li (1.7 M in pentane) (0.22 mL, 0.372 mmol) was added to Et₂O and the solution was allowed to cool to -78 °C. 2-Bromopropene (0.016 mL, 0.186 mmol) was then added dropwise and the resulting solution was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to reach rt and stirred for 1 h. The resulting solution was used immediately.

A solution of aldehyde **316** (9.5 mg, 0.025 mmol) in dry THF (0.41 mL) was cooled to -78 °C. The desired organolithium reagent was added dropwise at -78 °C (2.5 eq.). The solution was stirred at this temperature up to rt over 1 h and was quenched with NH₄Cl. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 30% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 6.1 mg (58%) of diol **317b** as a single diastereoisomer as a colourless oil.

R_f 0.50 (30% EtOAc in pentane).

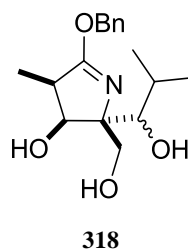
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.58 (m, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.35 (m, 8H, CH_{Ar}), 5.17-4.94 (m, 4H, CH₂ Bn and C=CH₂), 4.38 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1H, 8.0 Hz, H_b), 4.03 (s, 1H, CH_{OH}), 2.82 (ps quint, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_a), 1.78 (s, 1H, OH), 1.66 (s, 3H, CH₃ *i*Pr), 1.56 (m, 1H, CH₂ Si), 1.52 (s, 1H, OH), 1.28 (m, 1H, CH₂ Si), 1.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.39 (s, 6H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 134.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 113.6 (C=CH₂), 81.0 (C_c), 77.4 (CH_{OH}), 73.8 (CH_b), 69.1 (CH₂ Bn), 42.4 (CH_a), 21.6 (CH₃ *i*Pr), 21.3 (CH₂ Si), 10.4 (CH₃), -0.3 (CH₃ Si), -0.3 (CH₃ Si).

IR ν_{max}(neat): 3410, 2952, 1636, 1338, 832 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 424.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₄NO₃Si: 424.230247 [M+H]⁺. Found: 424.229829.



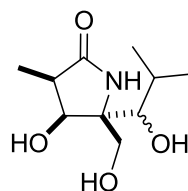
5-(benzyloxy)-2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-ol (318).

To a solution of the silane **317** (14 mg, 0.033 mmol, dr 1:1) in dimethoxyethane (0.5 mL) and H₂O (0.05 mL) at rt was added *N*-bromosuccinimide (16 mg, 0.092 mmol, 2.8 eq.). The reaction mixture was stirred for 1 h. A 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (0.2 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the crude cyclic silyl ether **318a** which was used without purification in the next step. To a solution of crude cyclic silyl ether **318a** (11 mg, 0.033 mmol) in distilled DMF (0.33 mL) was added potassium fluoride (19 mg, 0.330 mmol, 10.0 eq.) at rt and the mixture was stirred for 15 min. Then hydrogen peroxide 30% (10 μl, 0.099 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction was heated to 45 °C for 3 h. It was quenched with HCl solution and NaOH solution was added until pH reached 10. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated under high vacuum. Flash chromatography on silica (up to 70% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 2 mg (20%) of triol **318** as a 1:0.5 mixture of diastereoisomers as a colourless oil.

R_f 0.30 (10% MeOH in EtOAc).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.30 (m, 5H, CH_{Ar} Ph), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂ Bn), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_b), 3.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH_{OH}), 3.00 (m, 1H, H_a), 1.83 (dt, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃ *i*Pr).

MS (APCI) *m/z* 308.2 [M+H]⁺.



319

4-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(hydroxymethyl)-3-methylpyrrolidin-2-one (319).

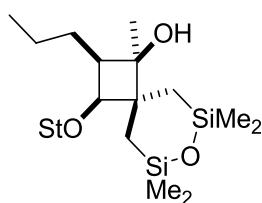
A solution of triol **318** (2mg, 0.007 mmol) in TFA (0.07 mL) was stirred at rt for 40 min. It was concentrated in vacuo at 0 °C with toluene affording the crude material. Flash chromatography on silica (up to 20% MeOH in EtOAc) of the crude mixture afforded of lactame **319** as a 1:1 mixture of diastereoisomers as a colourless oil.

R_f 0.08 (10% MeOH in EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 4.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_b), 4.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.96 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.81 (ps quint, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_a), 1.95 (m, 1H, CH *iPr*), 1.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*).

MS (APCI) m/z 218.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II.8. Vers la synthèse de la (–)-salinosporamide A



324

1,6,6,8,8-Pentamethyl-2-propyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro [3.5]nonan-1-ol (324).

Cerium(III) Chloride heptahydrate (357 mg, 0.958 mmol, 3.3 eq.) was heated in *vacuo* over 3 h at 150 °C (oil bath). Argon was bled into the flask, the flask was allowed to cool to rt, and dry THF (2.4 mL) was added. The resulting suspension was stirred for 2 h at rt and then cooled to -78 °C. A 1.35 M solution of MeLi in Et₂O (0.65 mL, 0.878 mmol, 3.0 eq.) was added, and the mixture stirred for 30 min at -78 °C, whereupon a solution of the cyclobutanone **182** (150 mg,

0.290 mmol) in THF (0.5 mL) was added. After the mixture was stirred for 25 min (TLC showed no SM left) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl (3 mL), and the mixture was allowed to warm to rt. Water (ca. 0.5 mL) was added to dissolve the remaining solids, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue (161 mg) was purified by flash chromatography (up to 5% Et_2O in pentane) affording 124 mg (81%) of cyclobutanol **324** (dr > 98:2) as a white solid.

R_f 0.63 (10% Et_2O in pentane).

m.p. 90–91 $^{\circ}\text{C}$.

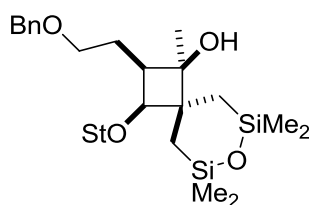
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 3.97 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH $i\text{Pr}$), 3.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_b), 3.16 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH $i\text{Pr}$), 2.86 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH $i\text{Pr}$), 2.39 (s, 1H, OH), 2.37 (m, 1H, H_a), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.31–1.21 (m, 23H, CH_3 $i\text{Pr}$, CH_2 Si and CH_2 Pr), 1.12 (m, 3H, CH_3), 0.96 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H, CH_2 Si), 0.85 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 Pr), 0.24 (m, 9H, CH_3 Si), 0.20 (s, 3H, CH_3 Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.5 (C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar} St), 145.2 (C_{Ar} St), 133.9 (C_{Ar} St), 123.4 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 84.0 (CH_b), 80.6 (C_q), 73.6 (CH St), 50.7 (C_c), 46.7 (CH_a), 34.1 (CH $i\text{Pr}$), 29.2 (CH $i\text{Pr}$), 28.7 (CH $i\text{Pr}$), 26.2 (CH_2 Si), 25.5 (CH_3 $i\text{Pr}$), 25.4 (CH_3 $i\text{Pr}$), 24.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 24.0 (CH_3 $i\text{Pr}$), 22.5 (CH_3 $i\text{Pr}$), 22.3 (CH_3 St), 21.2 (CH_2 Pr), 15.9 (CH_2 Si), 14.6 (CH_2 Si), 3.6 (CH_3 Si), 2.8 (CH_3 Si), 2.7 (CH_3 Si), 2.4 (CH_3 Si).

IR ν_{max} (neat): 3541, 2957, 2869, 1251, 983 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 555.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2$: 555.365582 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Found: 555.366019.



325

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1,6,6,8,8-pentamethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-ol (325).

Following the previous procedure of organocereric addition, cyclobutanone **183** (119 mg, 0.195 mmol) afforded 93 mg (76%) of cyclobutanol **325** (dr > 98:2) as a colourless oil.

R_f 0.34 (10% Et₂O in pentane).

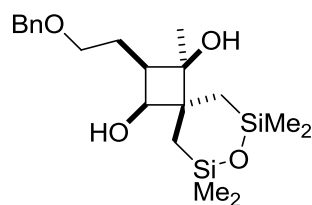
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.44 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.98 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_b), 3.44 (m, 1H, CH₂O), 3.30 (m, 1H, CH₂O), 3.15 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.90 (s, 1H, OH), 2.85 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.38 (m, 1H, H_a), 1.81 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.59 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.28-1.20 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 1.13 (m, 3H, CH₃), 0.99-0.80 (m, 4H, CH₂ Si), 0.24-0.21 (m, 12H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.6 (C_{Ar} St), 147.4 (C_{Ar} St), 145.3 (C_{Ar} St), 138.4 (C_{Ar} Bn), 133.9 (C_{Ar} St), 128.5 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar} St), 120.7 (CH_{Ar} St), 82.3 (CH_b), 73.3 (CH St), 73.3 (CH₂ Bn), 70.2 (CH₂O), 51.0 (C_{OH}), 46.4 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.2 (CH *i*Pr), 28.6 (CH *i*Pr), 26.1 (CH₂ Si), 25.5 (CH₃ *i*Pr), 25.4 (CH₃ *i*Pr), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 24.7 (CH₃), 24.6 (CH₂CH₂O), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 22.5 (CH₃ St), 16.9 (CH₂ Si), 3.3 (CH₃ Si), 2.9 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.5 (CH₃ Si).

IR ν_{max} (neat): 3462, 2957, 2967, 1251, 1074, 985 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 623.4 [M-H]⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₆₁O₄Si₂: 625.409728 [M+H]⁺. Found: 625.410290.



2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonane-1,3-diol (326).

A solution of the alcohol **325** (29.8 mg, 0.048 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) was treated with TFA (0.047 mL, 0.715 mmol) at -20 °C. The reaction was quenched with aq. sat. NaHCO₃ solution after 10 min stirring. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 1 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica (up to 30% EtOAc in pentane) of the crude mixture gave 17 mg (90%) of diol **326** as colourless oil.

R_f 0.39 (20% Et₂O in pentane).

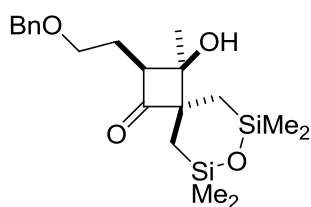
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H_b), 3.59 (m, 1H, CH_2O), 3.52 (m, 1H, CH_2O), 2.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH_b), 2.80 (s, 1H OH), 2.39 (m, 1H, H_a), 1.86 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.11 (dd, $J = 2.8, 14.8$ Hz, 1H, CH_2 Si), 1.07 (s, 3H, CH_3), 0.84 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.73 (dd, $J = 2.8, 14.8$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.22 (s, 3H, CH_3 Si), 0.22 (s, 3H, CH_3 Si), 0.15 (s, 3H, CH_3 Si), 0.13 (s, 3H, CH_3 Si).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.8 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 81.0 (C_{OH}), 75.5 (CH_b), 73.6 (CH_2 Bn), 69.7 (CH_2O), 49.1 (C_c), 46.0 (CH_a), 24.6 (CH_2 Si), 22.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 21.1 (CH_3), 15.1 (CH_2 Si), 3.2 (CH_3 Si), 2.5 (CH_3 Si), 2.4 (CH_3 Si), 2.1 (CH_3 Si).

IR ν_{max} (neat): 3432, 2953, 2867, 1251, 1090, 985 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 417.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}_2$: 395.206538. Found: 395.206839.



327

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-hydroxy-3,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (327).

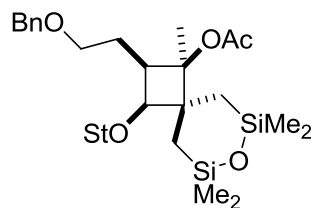
To a solution of the diol **326** (17 mg, 0.043 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.23 mL) at 0 °C was added NaHCO_3 (22 mg, 0.258 mmol) and then Dess Martin periodinane solution in CH_2Cl_2 (0.09 mL, 0.043 mmol). After 15 min stirring, a 1:1:1 mixture of aq. sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, aq. sat. NaHCO_3 and water (1 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield 17.6 mg (quant.) of the crude cyclobutanone **327**.

R_f 0.61 (30% EtOAc in pentane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 3.68 (m, 1H, CH_2O), 3.43 (td, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H, H_a), 3.24 (m, 1H, CH_2O), 1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.11 (dd, $J = 2.4, 14.8$ Hz, 1H, CH_2

Si), 0.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.80 (dd, $J = 2.4, 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.51 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.27 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 6H, CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 3453, 2955, 1870, 1767, 1251, 1093, 993 cm⁻¹.



329

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1,6,6,8,8-pentamethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-yl acetate (329).

To a solution of alcohol **325** (59 mg, 0.094 mmol) and acetic anhydride (0.045 mL, 0.472 mmol, 5.0 eq.) in distilled acetonitrile (1.35 mL) was added dropwise an 0.1 M acetonitrile solution of scandium trifluoromethanesulfonate (0.19 mL, 0.019 mmol, 20 mol%) at -15 °C. After being stirred at -15 °C for 12 min, the solution was quenched with aqueous NaHCO₃ solution, and the product was extracted with Et₂O. The organic layers were dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica (up to 12% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave 41.7 mg (66%) protected alcohol **329** as a white solid.

m.p. 90–91 °C.

R_f 0.36 (10% Et₂O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 3.96 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_b), 3.16 (m, 2H, CH₂O and CH *i*Pr), 3.05 (m, 1H, CH₂O), 2.82 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.24 (m, 1H, H_a), 2.00 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.81 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.59 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ St), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.27-1.16 (m, 18H, CH₃ *i*Pr), 0.95-0.87 (m, 4H, CH₂ Si), 0.23 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.20 (s, 6H, CH₃ Si).

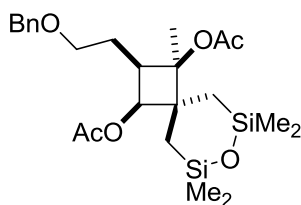
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4 (CO), 148.8 (C_{Ar} St), 147.5 (C_{Ar} St), 144.9 (C_{Ar} St), 138.9 (C_{Ar} Bn), 134.3 (C_{Ar} St), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar} St), 120.7 (CH_{Ar} St), 81.2 (C_q), 81.0 (CH_b), 77.2 (CH St), 74.6 (CH₂ Bn), 70.5 (CH₂O), 53.4 (C_c), 47.2 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.4 (CH *i*Pr), 28.9 (CH *i*Pr), 25.7 (CH₂ Si), 25.6 (CH₂CH₂O), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.3 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 24.3 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.7 (CH₃),

23.2 (CH₃ St), 22.1 (CH₃ Ac), 17.7 (CH₂ Si), 3.5 (CH₃ Si), 2.9 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.2 (CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 2958, 2868, 1743, 1370, 1250, 987 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 689.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₆₂NaO₅Si₂: 689.402458 [M+Na]⁺. Found: 689.402799.



330

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonane-1,3-diyldiacetate (330).

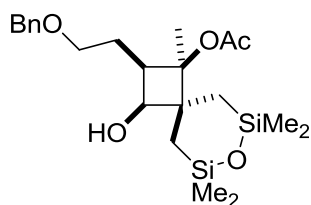
Diacetate **330** was obtained as a secondary product from the previous reaction or from double acetylation of diol **326** with a 54% yield as a colourless oil.

R_f 0.33 (30% EtOAc in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 4.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_b), 4.48 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.48 (m, 1H, CH₂O), 3.32 (m, 1H, CH₂O), 2.48 (m, 1H, H_a), 2.08 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.03 (m, 1H, CH₂CH₂O), 2.00 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.68 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.12 (dd, $J = 3.2, 14.4$ Hz, 1H, CH₂ Si), 1.07 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.89 (dd, $J = 3.2, 14.4$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.74 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.24 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 6H, CH₃ Si), 0.08 (s, 3H, CH₃ Si).

MS (ESI) m/z 501.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₉O₆Si₂: 479.227861 [M+H]⁺. Found: 479.227968.



332

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-hydroxy-1,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-yl acetate (332).

A solution of the compound **329** (41.7 mg, 0.063 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.56 mL) was treated with TFA (0.036 mL, 0.553 mmol, 8.8 eq.) at -20 °C. After 20 min stirring, the reaction was quenched with aq. sat. NaHCO₃ solution. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 1 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica (up to 25% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave 21.8 mg (80%) of cyclobutanol **332** as colourless oil.

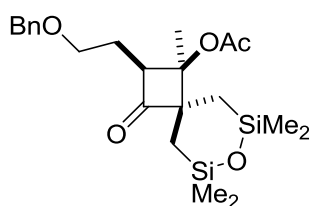
R_f 0.38 (20% Et₂O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.37-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 4.53 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_b), 3.63 (m, 1H, CH₂O), 3.34 (m, 1H, CH₂O), 3.20 (s, 1H, OH), 2.33 (m, 1H, H_a), 2.10 (m, 1H, CH₂CH₂O), 2.00 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.87 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.03 (dd, *J* = 3.2, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.82 (dd, *J* = 3.2, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.62 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.26 (s, 3H, CH₃ Si), 0.24 (s, 3H, CH₃ Si), 0.11 (s, 3H, CH₃ Si), 0.09 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 170.6 (CO), 140.0 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 83.3 (C_q), 74.4 (CH₂ Bn), 70.6 (CH₂O), 70.6 (CH_b), 52.8 (C_c), 49.8 (CH_a), 25.3 (CH₂CH₂O), 24.8 (CH₂ Si), 23.2 (CH₃ Ac), 21.8 (CH₃), 18.7 (CH₂ Si), 4.0 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 2.3 (CH₃ Si), 2.0 (CH₃ Si).

IR ν_{max}(neat): 3178, 2959, 1692, 1249, 994 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 459.1 [M+Na]⁺.



333

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1,6,6,8,8-pentamethyl-3-oxo-7-oxa-6,8-disilaspirononan-1-yl acetate (333).

To a solution of the alcohol **332** (6.8 mg, 0.016 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.1 mL) at 0 °C was added NaHCO₃ (10 mg, 7.0 eq.) and then Dess Martin periodinane solution in dichloromethane (0.032 mL, 0.016 mmol, 1.0 eq.). After being stirred for 1 h at rt, a 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (1 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to

yield the crude product. Flash chromatography on silica (up to 20% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 7 mg (quant.) of cyclobutanone **333** as a colourless oil.

R_f 0.51 (20% EtOAc in pentane).

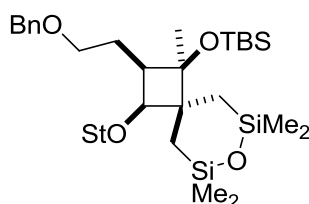
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Bn), 3.58 (m, 2H, CH₂O), 3.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_a), 2.05 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.01 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.96 (dd, *J* = 3.2, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.86 (dd, *J* = 3.2, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.20 (s, 3H, CH₃ Si), 0.18 (s, 3H, CH₃ Si), 0.13 (s, 3H, CH₃ Si), 0.10 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 215.2 (CO), 170.6 (CO Ac), 138.5 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 81.7 (C_q), 73.2 (CH₂ Bn), 69.4 (C_c), 68.2 (CH₂O), 62.9 (CH_a), 26.5 (CH₂CH₂O), 21.9 (CH₃ Ac), 21.6 (CH₂ Si), 21.2 (CH₃), 19.7 (CH₂ Si), 2.8 (CH₃ Si), 2.6 (CH₃ Si), 1.6 (CH₃ Si), 1.5 (CH₃ Si).

IR ν_{max} (neat): 2955, 2896, 1774, 1743, 1251, 997 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 457.0 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₄NaO₅Si₂: 457.183415 [M+Na]⁺. Found: 457.183698.



335

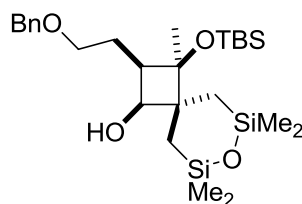
2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,6,6,8,8-pentamethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonane (335).

To a solution of alcohol **325** (60 mg, 0.096 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) at rt was added 2,6-lutidine (0.049 mL, 0.422 mmol, 4.4 eq.), followed by *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.088 mL, 0.384 mmol, 4.0 eq.). After 15 min stirring, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ solution (0.5 mL) slowly at 0 °C. CH₂Cl₂ was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (up to 10% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave 53.3 mg (75%) of the protected alcohol **335**.

R_f 0.78 (5% Et₂O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂ Bn), 3.98 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_b), 3.22 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂O), 2.82 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.93 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_a), 1.73 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.59 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ St), 1.29-1.11 (m, 23H, CH₃ *i*Pr and CH₂ Si and CH₃), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (m, 1H, CH₂ Si), 0.76 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.30 (s, 3H, CH₃ Si), 0.23 (s, 3H, CH₃ Si), 0.18 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si), 0.09 (s, 3H, CH₃ Si), 0.05 (s, 3H, CH₃ Si).

IR ν_{\max} (neat): 2957, 2857, 1250, 983 cm⁻¹.



336

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-ol (336).

A solution of the compound **335** (24.5 mg, 0.033 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.33 mL) was treated with TFA (0.019 mL, 0.292 mmol, 8.8 eq.) at -20 °C. The reaction was quenched with aq. sat. NaHCO₃ solution after 15 min stirring. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 1 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica (up to 10% Et₂O in pentane) of the crude mixture gave 14.8 mg (88%) of cyclobutanol **336** as colourless oil.

R_f 0.58 (10% Et₂O in pentane).

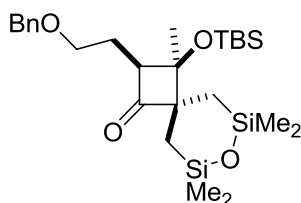
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 4.51 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_b), 3.53 (m, 1H, CH₂O), 3.42 (m, 1H, CH₂O), 2.66 (br s, 1H, OH), 2.39 (m, 1H, H_a), 1.89 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.72 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.16 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.71 (s, 2H, CH₂ Si), 0.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH₂ Si), 0.25 (s, 3H, CH₃ Si), 0.23 (s, 3H, CH₃ Si), 0.12 (s, 3H, CH₃ Si), 0.10 (s, 6H, CH₃ Si), 0.09 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.6 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 82.8 (C_q), 77.4 (CH_b), 73.2 (CH₂ Bn), 69.6 (CH₂O), 51.8 (C_c), 46.9 (CH_a), 26.5 (*t*-Bu), 24.8 (CH₂

Si), 24.0 (CH₂CH₂O), 19.0 (CH₃), 17.8 (CH₂ Si), 3.0 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.5 (CH₃ Si), 2.2 (CH₃ Si), -1.4 (CH₃ TBS), -1.4 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 3446 (br), 2956, 2928, 2857, 1252, 989 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 531.3 [M+Na]⁺.



337

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,6,6,8,8-pentamethyl-7-oxa-6,8-disilaspino[3.5]nonan-1-one (337).

To a solution of the cyclobutanone **336** (24 mg, 0.047 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.35 mL) at rt was added NaHCO₃ (28 mg, 7.0 eq.) and then Dess Martin periodinane solution in dichloromethane (0.11 mL, 0.053 mmol, 1.1 eq.). After being stirred for 15 min at rt, a 1:1:1 mixture of aq. sat. Na₂S₂O₃, aq. sat. NaHCO₃ and water (1 mL) was added slowly to the solution. The mixture was stirred. Layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield the crude product. Flash chromatography on silica (up to 10% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 21.4 mg (90%) cyclobutanone **337** as a colourless oil.

R_f 0.5 (10% Et₂O in pentane).

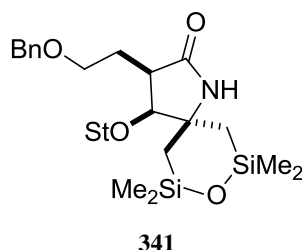
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Bn), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Bn), 3.54 (m, 2H, CH₂O), 3.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_a), 1.89 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.21 (dd, J = 2.8, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.81 (dd, J = 2.8, 14.8 Hz, 2H, CH₂ Si), 0.32 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.12 (m, 18H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 215.6 (CO), 138.6 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 76.1 (C_q), 73.1 (CH₂ Bn), 69.0 (C_e), 68.5 (CH₂O), 62.0 (CH_a), 26.4 (*t*-Bu), 24.6 (CH₂CH₂O), 23.6 (CH₂ Si), 22.4 (CH₃), 18.8 (CH₂ Si), 2.8 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), 1.6 (CH₃ Si), 1.3 (CH₃ Si), -1.3 (CH₃ TBS), -1.3 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 2956, 2929, 2857, 1769, 1252, 995 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 529.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{47}O_4Si_3$: 507.277666 $[M+H]^+$. Found: 507.277373.



3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-7,7,9,9-tetramethyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (341).

Following the general procedure of lactam synthesis, cyclobutanone **183** (34 mg, 0.056 mmol) (dr 80:20) afforded 6 mg (17%) of lactam **341** as a 60:40 mixture of diastereoisomers as a single regioisomer as a colourless oil.

R_f 0.48 (30% EtOAc in pentane).

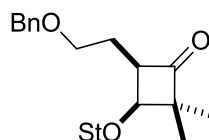
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (s, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (s, 1H, H_{Ar} St), 5.60 (s, 1H, NH), 5.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 4.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.28 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 3.85 (m, 1H, CH iPr), 3.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_b), 3.52 (m, 1H, CH_2O), 3.44 (m, 1H, CH_2O), 3.13 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH iPr), 2.85 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH iPr), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_a), 1.80 (m, 2H, CH_2CH_2O), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.31-1.17 (m, 19H, CH_3 iPr and CH_2 Si), 1.00 (m, 2H, CH_2 Si), 0.82 (dd, $J = 2.8, 14.4$ Hz, 1H, CH_2 Si), 0.22 (m, 12H, CH_3 Si).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 175.1 (CO), 147.5 (C_{Ar} St), 138.7 (C_{Ar} Bn), 134.8 (C_{Ar} St), 128.4 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar} St), 120.8 (CH_{Ar} St), 91.3 (CH_b), 75.2 (CH St), 73.0 (CH_2 Bn), 68.1 (CH_2O), 62.3 (C_c), 44.1 (CH_a), 34.2 (CH iPr), 29.9 (CH_2 Si), 29.5 (CH iPr), 29.3 (CH iPr), 28.2 (CH_2CH_2O), 25.4 (CH_3 iPr), 25.1 (CH_3 iPr), 24.1 (CH_3 iPr), 23.1 (CH_2 Si), 23.0 (CH_3 St), 2.9 (CH_3 Si), 2.7 (CH_3 Si), 2.5 (CH_3 Si), 2.5 (CH_3 Si).

IR ν_{max} (neat): 3202 (br), 2958, 2867, 1695, 1253, 991 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 622.4 $[M-H]^-$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{58}NO_4Si_2$: 624.389639 $[M+H]^+$. Found: 624.389889.



342a

4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (342a).

Following the general procedure, the reaction of isobutyryl chloride (7 μ L, 0.688 mmol, 5.0 eq.) with enol ether **162** at 70 °C in toluene in a sealed tube afforded 48.2 mg (41%) of cyclobutanone **342a** (dr 94:6) as a mixture of 81:19 *cis/trans* isomers as a white solid.

R_f 0.62 (10% Et₂O in pentane).

m.p. 60–61 °C

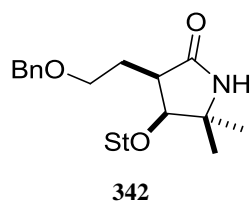
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.45 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.93 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_b), 3.62-3.40 (m, 2H, CH₂O), 3.45 (m, 1H, H_a), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 1.98 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.33-1.18 (m, 24H, CH₃ *i*Pr and CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 217.8 (CO), 149.0 (C_{Ar} St), 147.7 (C_{Ar} St), 146.0 (C_{Ar} St), 138.7 (C_{Ar} Bn), 132.5 (C_{Ar} St), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar} St), 120.6 (CH_{Ar} St), 74.4 (CH_b), 72.9 (CH St), 72.9 (CH₂ Bn), 68.7 (CH₂O), 62.5 (C_c), 56.2 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.4 (CH *i*Pr), 28.4 (CH *i*Pr), 25.5 (CH₃ *i*Pr), 25.2 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₂CH₂O), 24.2 (CH₃ *i*Pr), 24.1 (CH₃ *i*Pr), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.0 (CH₃ St), 22.9 (CH₃), 16.9 (CH₃).

IR ν_{\max} (neat): 2959, 2866, 1772, 1455 1106, 1073 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 501.4 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₆NaO₃: 501.333916 [M+Na]⁺. Found: 501.333792.



3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5,5-dimethyl-4-((2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (342).

Following the general procedure of lactam synthesis, cyclobutanone **342a** (24.1 mg, 0.050 mmol) afforded 11.6 mg (47%) of lactam **342** as a single regioisomer as a colourless oil.

R_f 0.15 (30% EtOAc in pentane).

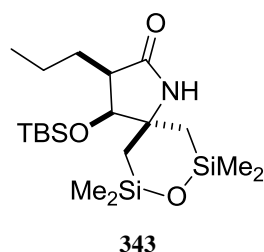
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.65 (s, 1H, NH), 5.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH St), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2 Bn), 3.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_b), 3.81 (m, 1H, CH *iPr*), 3.52 (m, 2H, CH_2O), 3.13 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *iPr*), 2.84 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH *iPr*), 2.70 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_a), 1.90-1.71 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.30-1.10 (m, 18H, CH_3 *iPr*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.6 (CO), 148.6 (C_{Ar} St), 147.7 (C_{Ar} St), 144.7 (C_{Ar} St), 138.8 (C_{Ar} Bn), 133.7 (C_{Ar} St), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar} St), 120.7 (CH_{Ar} St), 83.6 (CH_b), 74.4 (CH St), 73.0 (CH_2 Bn), 68.9 (CH_2O), 59.4 (C_c), 42.7 (CH_a), 34.1 (CH *iPr*), 29.3 (CH *iPr*), 28.7 (CH *iPr*), 25.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.4 (CH_3 *iPr*), 25.3 (CH_3 *iPr*), 25.1 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.2 (CH_3 *iPr*), 24.1 (CH_3 *iPr*), 24.0 (CH_3 *iPr*), 22.0 (CH_3 St),

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat): 2307 (br), 2960, 2866, 1695, 1100, 1066 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 516.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{NO}_3$: 494.362453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 494.362871.



4-(Tert-butyltrimethylsilyloxy)-7,7,9,9-tetramethyl-3-propyl-8-oxa-1-aza-7,9-disilaspiro[4.5]decan-2-one (343).

Following the general procedure of lactam synthesis, cyclobutanone (10.7 mg, 0.027 mmol) afforded 3 mg (27%) of lactam **343** as a 5:1 mixture of isomers as a white solid.

R_f 0.48 (30% EtOAc in pentane).

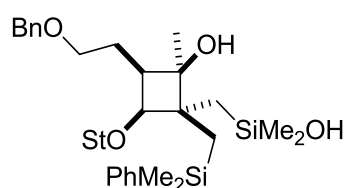
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.48 (s, 1H, NH), 3.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_b), 2.45 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_a), 1.62 (m, 2H, CH₂ Pr), 1.41 (m, 2H, CH₂ Pr), 1.07 (dd, *J* = 2.8, 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 1.00-0.87 (m, 14H, *t*-Bu and CH₂ Si and CH₃ Pr), 0.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.25 (s, 3H, CH₃ Si), 0.23 (s, 3H, CH₃ Si), 0.17 (s, 3H, CH₃ Si), 0.16 (s, 3H, CH₃ Si), 0.09 (s, 3H, CH₃ Si), 0.08 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 177.0 (CO), 81.4 (CH_b), 63.8 (C_c), 45.9 (CH_a), 28.7 (CH₂ Si), 27.4 (CH₂ Pr), 26.1 (*t*-Bu), 24.3 (CH₂ Si), 22.2 (CH₂ Pr), 14.4 (CH₃ Pr), 2.8 (CH₃ Si), 2.7 (CH₃ Si), 2.5 (CH₃ Si), 2.4 (CH₃ Si), -3.8 (CH₃ TBS), -4.2 (CH₃ TBS).

IR ν_{\max} (neat): 3215 (br), 2955, 2857, 1687, 1354, 1252, 987 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 416.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₄₂NO₃Si₃: 416.246700 [M+H]⁺. Found: 416.246358.



351

3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-hydroxy-2-methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methyl)dimethylsilanol (351).

To a solution of cyclobutanol **325** (18.4 mg, 0.029 mmol) and distilled HMPA (3.0 eq.) in dry THF (0.33 mL) was added PhLi 1.8 M in dibutyl ether (0.049 mL, 0.088 mmol, 3.0 eq.) dropwise at 0 °C under argon. After the resulting mixture had been stirred for 15 min at 0 °C, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution, extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica (up to 25% Et₂O in pentane) of the crude mixture afforded 14.4 mg (70%) of silanol **351** as a single diastereoisomer as a colourless oil.

R_f 0.19 (10% Et₂O in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (m, 6H, H_{Ar}), 7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar} St), 4.88 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.37 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.83 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.25 (m, 1H, CH₂O), 3.17 (s, 1H, OH), 3.03 (m, 2H, CH₂O and CH *i*Pr), 2.84 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.76 (s, 1H, OH), 2.20 (m, 1H, H_a), 1.69 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.51 (m, 1H, CH₂CH₂O), 1.51 (d, *J*

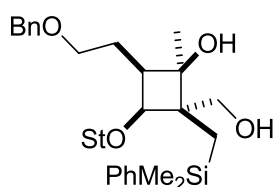
= 6.8 Hz, 3H, CH₃ St), 1.29-1.09 (m, 23H, CH₃ *i*Pr and CH₃ and CH₂ Si), 0.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.90 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H, CH₂ Si), 0.38 (s, 3H, CH₃ Si), 0.35 (s, 3H, CH₃ Si), 0.14 (s, 3H, CH₃ Si), 0.05 (s, 3H, CH₃ Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 148.6 (C_{Ar} St), 147.5 (C_{Ar} St), 144.2 (C_{Ar} St), 143.1 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar} Bn), 134.6 (C_{Ar} St), 133.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar} St), 120.6 (CH_{Ar} St), 81.4 (CH_b), 74.2 (C_{qOH}), 73.6 (CH St), 73.3 (CH₂ Bn), 70.6 (CH₂O), 52.2 (C_c), 48.5 (CH_a), 34.1 (CH *i*Pr), 29.5 (CH *i*Pr), 29.3 (CH *i*Pr), 25.6 (CH₃ *i*Pr), 25.4 (CH₃ *i*Pr), 25.1 (CH₂CH₂O), 25.0 (CH₃ *i*Pr), 24.2 (CH₃), 24.0 (CH₃ *i*Pr), 23.8 (CH₃ *i*Pr), 22.0 (CH₃ St), 19.7 (CH₂ Si), 3.1 (CH₃ Si), 2.6 (CH₃ Si), 0.5 (CH₃ Si), 0.3 (CH₃ Si).

IR *v*_{max}(neat): 3438 (br), 2957, 2867, 1249 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 737.3 (M+Cl)⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₄₃H₆₆NaO₄Si₂: [M+Na]⁺ 725.439184. Found: 725.438966.



4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-(hydroxymethyl)-1-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanol (352).

To a solution of silanol **351** (15.6 mg, 0.022 mmol) in distilled DMF (0.2 mL) was added potassium fluoride (13 mg, 0.222 mmol, 10.0 eq.) at rt and the mixture was stirred for 15 min. Then hydrogen peroxide 30% (8 μl, 0.078 mmol, 5.0 eq.) was added and the reaction was heated to 45 °C for 30 h. It was quenched with HCl solution and NaOH solution was added until pH reached 10. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated under high vacuum. Flash chromatography on silica/Et₃N (up to 10% EtOAc in pentane) of the crude mixture afforded 5.9 mg (41%) of diol **352** as a single diastereoisomer as a colourless oil.

*R*_f 0.58 (10% Et₂O and 10% EtOAc in pentane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.26 (m, 8H, H_{Ar}), 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar} St), 5.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH St), 4.43 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.00 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 3.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.26 (m, 2H, CH₂OBn), 3.20 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.86 (br s, 1H, OH), 2.84 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH *i*Pr), 2.27 (m, 1H, H_a), 1.92 (m,

^1H , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.63 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 St), 1.26-1.06 (m, 20H, CH_3 *iPr* and CH_2 Si), 1.03 (s, 3H, CH_3), 0.44 (s, 3H, CH_3 Si), 0.38 (s, 3H, CH_3 Si).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.8 (C_{Ar} St), 147.2 (C_{Ar} St), 145.6 (C_{Ar} St), 141.6 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar} Bn), 134.1 (C_{Ar} St), 133.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar} St), 120.6 (CH_{Ar} St), 77.1 (CH_b), 74.4 (C_{qOH}), 73.3 (CH_2 Bn), 73.2 (CH St), 70.2 (CH_2O), 67.1 (CH_2OH), 54.5 (C_c), 47.4 (CH_a), 34.1 (CH *iPr*), 29.0 (CH *iPr*), 28.6 (CH *iPr*), 25.6 (CH_3 *iPr*), 25.3 (CH_3 *iPr*), 25.1 (CH_3 *iPr*), 24.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 24.3 (CH_3 *iPr*), 24.1 (CH_3 *iPr*), 24.1 (CH_3 *iPr*), 24.0 (CH_3), 14.4 (CH_2 Si), -0.1 (CH_3 Si), -0.8 (CH_3 Si).

IR ν_{max} (neat): 3449 (br), 2958, 2867 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 667.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 667.415308. Found: 667.414957.

Bibliographie

- ¹ Mascitti, V.; Corey, E. J. Total Synthesis of (±)-Pentacycloanammoxic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664–15665.
- ² (a) Rasheed, A.; Farhat, R. Combinatorial chemistry: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 2502–2516. (b) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- ³ (a) Barth, J. V.; Costantini, G.; Kern, K. Engineering atomic and molecular nanostructures at surfaces. *Nature* **2005**, *437*, 671–679. (b) Majoros, I.; Thomas, T.; Baker, J. R., Jr. Ed. by Rieth, M.; Schommers, W. *Handbook of Theoretical and Computational Nanotechnology* **2006**, *6*, 673–717.
- ⁴ (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *BBA - General Subjects* **2013**, *1830*, 3670–3695.
- ⁵ Ciechanover, A.; Hod, Y.; Hershko, A. A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1978**, *81*, 1100–1105.
- ⁶ "The Nobel Prize in Chemistry 2004". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 3 Jun 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/
- ⁷ Glickman, M. H.; Ciechanover, A. The Ubiquitin-Proteasome Proteolytic Pathway: Destruction for the Sake of Construction. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 373–428.
- ⁸ Crawford, L. J.; Walker, B.; Irvine, A. E. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *J. Cell Commun. Signal.* **2011**, *5*, 101–110.
- ⁹ Adams, J. The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs. *Cancer Cell* **2004**, *5*, 417–421.
- ¹⁰ Drexler, H. C. Activation of the cell death program by inhibition of proteasome function. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 855–860
- ¹¹ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739–758.
- ¹² Adams, J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, 3–9.
- ¹³ Ping Dou, Q. Proteasome inhibition and cancer therapy *Nature Reviews Cancer* **2011**, poster.
- ¹⁴ Frankland-Searby, S.; Bhaumik, S. R. The 26S proteasome complex: An attractive target for cancer therapy. *BBA - Reviews on Cancer* **2012**, *1825*, 64–76.
- ¹⁵ Ocio, E. M.; Mateos, M.-V.; San-Miguel, J. F. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2012**, *21*, 1075–1087.
- ¹⁶ Gentile, M.; Recchia, A. G.; Mazzone, C.; Lucia, E.; Vigna, E.; Morabito, F. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin. Biol. Therapy* **2013**, *13*, S1–S22.
- ¹⁷ Kale, A. J.; Moore, B. S. Molecular Mechanisms of Acquired Proteasome Inhibitor Resistance. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10317–10327.
- ¹⁸ Moore, B. S.; Eustáquio, A. S.; McGlinchey, R. P. Advances in and applications of proteasome inhibitors. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 434–440.
- ¹⁹ Allegra, A.; Alonci, A.; Gerace, D.; Russo, S.; Innao, V.; Calabrò, L.; Musolino, C. New orally active proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Leukemia Research* **2014**, *38*, 1–9.

- ²⁰ Niewerth, D.; Jansen, G.; Riethoff, L. F. V.; van Meerloo, J.; Kale, A. J.; Moore, B. S.; Assaraf, Y. G.; Anderl, J. L.; Zweegman, S.; Kaspers, G. J. L.; Cloos, J. Antileukemic activity and mechanism of drug resistance to the marine *Salinispora tropica* proteasome inhibitor salinosporamide A (Marizomib). *Molecular pharmacology* **2014**, *86*, 12–19.
- ²¹ Omura, S.; Fujimoto, T.; Otaguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. Lactacystin, a novel microbial metabolite, induces neuritogenesis of neuroblastoma cells. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113–116.
- ²² Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin. *Science* **1995**, *268*, 726–731.
- ²³ Corey, E. J.; Li, W.-D. Z. Total Synthesis and Biological Activity of Lactacystin, Omuralide and Analogs. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1–10.
- ²⁴ (a) Fenteany, G.; Schreiber, S. L. Lactacystin, Proteasome Function, and Cell Fate. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8545–8548. (b) Tomoda, H.; Omura, S. Lactacystin, a proteasome inhibitor: discovery and its application in cell biology *J. Pharm. Soc. Jap.* **2000**, *120*, 935–49.
- ²⁵ Dick, L. R.; Cruikshank, A. A.; Destree, A. T.; Grenier, L.; McCormack, T. A.; Melandri, F. D.; Nunes, S. L.; Palombella, V. J.; Parent, L. A.; Plamondon, L.; Stein, R. L. Mechanistic Studies on the Inactivation of the Proteasome by Lactacystin in Cultured Cells. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 182–188.
- ²⁶ Groll, M.; Ditzel, L.; Löwe, J.; Stock, D.; Bochtler, M.; Bartunik, H. D.; Huber, R. Structure of 20S proteasome from yeast at 2.4Å resolution. *Nature* **1997**, *386*, 463–471.
- ²⁷ Corey, E. J.; Li, W.-D. Z. Total Synthesis and Biological Activity of Lactacystin, Omuralide and Analogs. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1–10.
- ²⁸ Shah, I. M.; Lees, K. R.; Pien, C. P.; Elliott, P. J. Early clinical experience with the novel proteasome inhibitor PS-519. *Brit. J. Clin. Pharm.* **2002**, *54*, 269–276.
- ²⁹ Corey, E. J.; Reichard, G. A. Total synthesis of lactacystin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677–10678.
- ³⁰ Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. A New Magnesium-Catalyzed Doubly Diastereoselective anti-Aldol Reaction Leads to a Highly Efficient Process for the Total Synthesis of Lactacystin in Quantity. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330–2336.
- ³¹ Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. Self-Regeneration of Stereocenters (SRS)-Applications, Limitations, and Abandonment of a Synthetic Principle. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- ³² Corey, E. J.; Li, W.; Nagamitsu, T. An Efficient and Concise Enantioselective Total Synthesis of Lactacystin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1676–1679.
- ³³ Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Matsuzaki, K.; Tanaka, H.; Omura, S.; Smith, A. B. Total synthesis of (+)-lactacystin, the first non-protein neurotrophic factor. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302–5302.
- ³⁴ Uno, H.; Baldwin, J. E.; Russell, A. T. Total Synthesis of (+)-Lactacystin from (R)-Glutamate. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139–2140.
- ³⁵ Shibasaki, M.; Kanai, M.; Fukuda, N. Total Synthesis of Lactacystin and Salinosporamide A. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 20–38.

- ³⁶ (a) Chida, N.; Takeoka, J.; Ando, K.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S. Stereoselective total synthesis of (+)-lactacystin from D-glucose. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16287–16298. (b) Kang, S. H.; Jun, H.-S. An enantiocontrolled synthesis of a key intermediate to (+)-lactacystin. *Chem. Commun.* **1998**, 1929–1930. (c) Soucy, F.; Grenier, L.; Behnke, M. L.; Destree, A. T.; McCormack, T. A.; Adams, J.; Plamondon, L. A Novel and Efficient Synthesis of a Highly Active Analogue of clasto-Lactacystin β -Lactone. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9967–9976. (d) Panek, J. S.; Masse, C. E. Total Synthesis of (+)-Lactacystin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093–1095. (e) Iwama, S.; Gao, W.-G.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. Asymmetric Strecker Route Toward the Synthesis of the Corey Intermediate of Lactacystin. *Synlett* **2000**, *2000*, 1631–1633. (f) Brennan, C. J.; Pattenden, G.; Rescourio, G. Formal synthesis of (+)-lactacystin based on a novel radical cyclisation of an α -ethynyl substituted serine. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8757–8760.
- ³⁷ (a) Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. A Concise Route to (+)-Lactacystin. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7765–7768. (b) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. A formal synthesis of (+)-lactacystin. *Chem. Commun.* **2005**, 5106–5108. (c) Hayes, C. J.; Sherlock, A. E.; Green, M. P.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Selby, M. D.; Prodger, J. C. Enantioselective Total Syntheses of Omuralide, 7-epi-Omuralide, and (+)-Lactacystin. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2041–2051. (d) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Lactacystin. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220–1225. (e) Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. α,β -Unsaturated β -Silyl Imide Substrates for Catalytic, Enantioselective Conjugate Additions: A Total Synthesis of (+)-Lactacystin and the Discovery of a New Proteasome Inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810–6812.
- ³⁸ Gu, W.; Silverman, R. B. Stereospecific Total Syntheses of Proteasome Inhibitors Omuralide and Lactacystin. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8287–8293.
- ³⁹ Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. Salinosporamide A: A Highly Cytotoxic Proteasome Inhibitor from a Novel Microbial Source, a Marine Bacterium of the New Genus *Salinispora*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355–357.
- ⁴⁰ Source des photos: Scripps Institute, UCSD.
- ⁴¹ Beer, L. L.; Moore, B. S. Biosynthetic Convergence of Salinosporamides A and B in the Marine Actinomycete *Salinispora tropica*. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 845–848.
- ⁴² (a) Nakagawa, A.; Takahashi, S.; Uchida, K.; Matsuzaki, K.; Ōmura, S.; Nakamura, A.; Kurihara, N.; Nakamatsu, T.; Miyake, Y.; Take, K.; Kainosho, M. Biosynthesis of lactacystin. Origin of the carbons and stereospecific NMR assignment of the two diastereotopic methyl groups. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5009–5012. (b) Takahashi, S.; Uchida, K.; Nakagawa, A.; Miyake, Y.; Kainosho, M.; Matsuzaki, K.; Omura, S. Biosynthesis of lactacystine. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1015–1020.
- ⁴³ Williams, P. G.; Buchanan, G. O.; Feling, R. H.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. New Cytotoxic Salinosporamides from the Marine Actinomycete *Salinispora tropica*. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6196–6203.
- ⁴⁴ Reed, K. A.; Manam, R. R.; Mitchell, S. S.; Xu, J.; Teisan, S.; Chao, T.-H.; Deyanat-Yazdi, G.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. Salinosporamides D–J from the Marine Actinomycete *Salinispora tropica*, Bromosalinosporamide, and Thioester Derivatives Are Potent Inhibitors of the 20S Proteasome. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 269–276.
- ⁴⁵ Eustaquio, A. S.; Nam, S.-J.; Penn, K.; Lechner, A.; Wilson, M. C.; Fenical, W.; Jensen, P. R.; Moore, B. S. The Discovery of Salinosporamide K from the Marine Bacterium “*Salinispora pacifica*” by Genome Mining Gives Insight into Pathway Evolution. *Chembiochem* **2011**, *12*, 61–64.

- ⁴⁶ Stadler, M.; Bitzer, J.; Mayer-Bartschmid, A.; Müller, H.; Benet-Buchholz, J.; Gantner, F.; Tichy, H.-V.; Reinemer, P.; Bacon, K. B. Cinnabaramides A–G: Analogues of Lactacystin and Salinosporamide from a Terrestrial Streptomyces. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 246–252.
- ⁴⁷ Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. Salinosporamide Natural Products: Potent 20 S Proteasome Inhibitors as Promising Cancer Chemotherapeutics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346–9367.
- ⁴⁸ Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. M. Crystal Structures of Salinosporamide A (NPI-0052) and B (NPI-0047) in Complex with the 20S Proteasome Reveal Important Consequences of β -Lactone Ring Opening and a Mechanism for Irreversible Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136–5141.
- ⁴⁹ (a) Macherla, V. R.; Mitchell, S. S.; Manam, R. R.; Reed, K. A.; Chao, T.-H.; Nicholson, B.; Deyanat-Yazdi, G.; Mai, B.; Jensen, P. R.; Fenical, W. F.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Palladino, M. A.; Potts, B. C. M. Structure–Activity Relationship Studies of Salinosporamide A (NPI-0052), a Novel Marine Derived Proteasome Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684–3687. (b) Potts, B. C.; Lam, K. S. Generating a Generation of Proteasome Inhibitors: From Microbial Fermentation to Total Synthesis of Salinosporamide A (Marizomib) and Other Salinosporamides. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835–880. (c) Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Chao, T.-H.; Weiss, J.; Ali, J. A.; Palombella, V. J.; Groll, M.; Lloyd, G. K.; Palladino, M. A.; Neuteboom, S. T. C.; Macherla, V. R.; Potts, B. C. M. Leaving Groups Prolong the Duration of 20S Proteasome Inhibition and Enhance the Potency of Salinosporamides. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6711–6724.
- ⁵⁰ (a) Potts, B. C.; Lam, K. S. Generating a Generation of Proteasome Inhibitors: From Microbial Fermentation to Total Synthesis of Salinosporamide A (Marizomib) and Other Salinosporamides. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835–880. (b) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052). *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175–2180.
- ⁵¹ (a) Chauhan, D.; Catley, L.; Li, G.; Podar, K.; Hideshima, T.; Velankar, M.; Mitsiades, C.; Mitsiades, N.; Yasui, H.; Letai, A.; Ovaa, H.; Berkers, C.; Nicholson, B.; Chao, T.-H.; Neuteboom, S. T. C.; Richardson, P.; Palladino, M. A.; Anderson, K. C. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell* **2005**, *8*, 407–419. (b) Chauhan, D.; Hideshima, T.; Anderson, K. C. A novel proteasome inhibitor NPI-0052 as an anticancer therapy. *Brit. J. Cancer* **2006**, *95*, 961–965. (c) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052). *Bio. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175–2180. (d) Millward, M.; Price, T.; Townsend, A.; Sweeney, C.; Spencer, A.; Sukumaran, S.; Longenecker, A.; Lee, L.; Lay, A.; Sharma, G.; Gemmill, R. M.; Drabkin, H. A.; Lloyd, G. K.; Neuteboom, S. T. C.; McConkey, D. J.; Palladino, M. A.; Spear, M. A. Phase 1 clinical trial of the novel proteasome inhibitor marizomib with the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with melanoma, pancreatic and lung cancer based on in vitro assessments of the combination. *Invest New Drugs* **2012**, *30*, 2303–2317.
- ⁵² (a) Ocio, E. M.; Mateos, M.-V.; San-Miguel, J. F. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Exp. Op. Invest. Drugs* **2012**, *21*, 1075–1087. (b) Gentile, M.; Recchia, A. G.; Mazzone, C.; Lucia, E.; Vigna, E.; Morabito, F. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Exp. Op. Biol. Ther.* **2013**, *13*, S1–S22. (c) Potts, B. C.; Albitar, M. X.; Anderson, K. C.; Baritaki, S.; Berkers, C.; Bonavida, B.; Chandra, J.; Chauhan, D.; Cusack, C. J.; Fenical, W.; Ghobrial, M.I.; Groll, M.; Jensen, P. R.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; McBride, W.; McConkey, D. J.; Miller, C. P.; Neuteboom, S. T.C.; Oki, Y.; Ovaa, H.; Pajonk, F.; Richardson, P. G.; Roccaro, A. M.; Sloss, C. M.; Spear, M. A.; Valashi, E.; Younes, A.; Palladino, M.

- A. Marizomib, a Proteasome Inhibitor for All Seasons: Preclinical Profile and a Framework for Clinical Trials. *Curr. Cancer Drug Targets* **2011**, *11*, 254–284.
- ⁵³ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. A Simple Stereocontrolled Synthesis of Salinosporamide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230–6231.
- ⁵⁴ Endo, A.; Danishefsky, S. J. Total Synthesis of Salinosporamide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298–8299.
- ⁵⁵ Scarborough, R. M.; Toder, B. H.; Smith, A. B. A stereospecific total synthesis of (rac)-methylenomycin A and its epimer, (rac)-epimethylenomycin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3904–3913.
- ⁵⁶ Ling, T.; Macherla, V. R.; Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Potts, B. C. M. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Salinosporamide A (NPI-0052). *Orga. Lett.* **2007**, *9*, 2289–2292.
- ⁵⁷ Takahashi, K.; Midori, M.; Kawano, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Entry to Heterocycles Based on Indium-Catalyzed Conia-Ene Reactions: Asymmetric Synthesis of (–)-Salinosporamide A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244–6246.
- ⁵⁸ Fukuda, T.; Sugiyama, K.; Arima, S.; Harigaya, Y.; Nagamitsu, T.; Ōmura, S. Total Synthesis of Salinosporamide A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4239–4242.
- ⁵⁹ Nguyen, H.; Ma, G.; Romo, D. A1,3-strain enabled retention of chirality during bis-cyclization of β -ketoamides: total synthesis of (–)-salinosporamide A and (–)-homosalinosporamide A. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 4803.
- ⁶⁰ Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. Concise Total Synthesis of (\pm)-Salinosporamide A, (\pm)-Cinnabaramide A, and Derivatives via a Bis-cyclization Process: Implications for a Biosynthetic Pathway? *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143–2146.
- ⁶¹ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T.; Mandel, N.; Mandel, G. Asymmetric acylation reactions of chiral imide enolates. The first direct approach to the construction of chiral β -dicarbonyl synthons. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156.
- ⁶² Iwabuchi, Y.; Sato, Y.; Fukuda, H.; Tomizawa, M.; Masaki, T.; Shibuya, M.; Kanoh, N. An Enantio- and Diastereocontrolled Synthesis of (–)-Salinosporamide A. *Heterocycles* **2010**, *81*, 2239–2246.
- ⁶³ (a) Garner, P. Stereocontrolled addition to a penaldic acid equivalent: an asymmetric synthesis of threo- β -hydroxy-L-glutamic acid. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855–5858. (b) Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. Garner's aldehyde as a versatile intermediate in the synthesis of enantiopure natural products. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641–2659.
- ⁶⁴ Kumar, I.; Rode, C. V. 1-Proline catalyzed direct diastereoselective aldol reactions: towards the synthesis of lyxo-(2S,3S,4S)-phytosphingosine. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1975–1980.
- ⁶⁵ Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. 2-Azaadamantane N-Oxyl (AZADO) and 1-Me-AZADO: Highly Efficient Organocatalysts for Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413.
- ⁶⁶ Kaiya, Y.; Hasegawa, J.; Momose, T.; Sato, T.; Chida, N. Total Synthesis of (–)-Salinosporamide A. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 209–219.
- ⁶⁷ Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. Total Synthesis of (–)-Salinosporamide A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028–3031.

- ⁶⁸ (a) Caubert, V.; Massé, J.; Retailleau, P.; Langlois, N. Stereoselective formal synthesis of the potent proteasome inhibitor: salinosporamide A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 381–384. (b) Margalef, I. V.; Rupnicki, L.; Lam, H. W. Formal synthesis of salinosporamide A using a nickel-catalyzed reductive aldol cyclization–lactonization as a key step. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7896–7901. (c) Struble, J. R.; Bode, J. W. Formal synthesis of salinosporamide A via NHC-catalyzed intramolecular lactonization. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4957–4967. (d) Momose, T.; Kaiya, Y.; Hasegawa, J.-I.; Sato, T.; Chida, N. Formal synthesis of salinosporamide A starting from D-glucose. *Synthesis* **2009**, 2983–2991. (e) Mosey, R. A.; Tepe, J. J. New synthetic route to access (±) salinosporamide A via an oxazolone-mediated ene-type reaction. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 295–297. (f) Ling, T.; Potts, B. C.; Macherla, V. R. Concise Formal Synthesis of (–)-Salinosporamide A (Marizomib) Using a Regio- and Stereoselective Epoxidation and Reductive Oxirane Ring-Opening Strategy. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3882–3885. (g) Logan, A. W. J.; Sprague, S. J.; Foster, R. W.; Marx, L. B.; Garzya, V.; Hallside, M. S.; Thompson, A. L.; Burton, J. W. Diastereoselective Synthesis of Fused Lactone-Pyrrolidinones; Application to a Formal Synthesis of (–)-Salinosporamide A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4078–4081.
- ⁶⁹ Mulholland, N. P.; Pattenden, G.; Walters, I. A. S. A concise total synthesis of salinosporamide A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2845–2846.
- ⁷⁰ Le nombre d'étapes et les rendements sont calculés à partir du synthon naturel ou commercial le plus simple.
- ⁷¹ (a) De Azevedo, M. B.; Greene, A. E. Chiral Enol Ethers in Asymmetric Synthesis: Preparation of the beta.-Oxygenated Lactones (–)-Blastmycinolactol, (+)-Blastmycinone, (–)-NFX-2, and (+)-Antimycinone. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940–4942. (b) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. Asymmetric [2 + 2] Cycloaddition: Total Synthesis of (–)-Swainsonine and (+)-6-Epicastanospermine. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742. (c) Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. Asymmetric synthesis of (+)-castanospermine through enol ether metathesis-hydroboration/oxidation. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031. (d) Carret, S.; Deprés, J.-P. Access to Guaianolides: Highly Efficient Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Geigerin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870–6873. (e) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. Approach to the hyacinthacines: first non-chiral pool synthesis of (+)-hyacinthacine A1. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170–1172. (f) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. Expedient Approach to Chiral Cyclobutanones: Asymmetric Synthesis of Cyclobut-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821–824. (g) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. Asymmetric Synthesis of Cyclobutanones: Synthesis of Cyclobut-G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710–1721.
- ⁷² (a) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. A short, regioselective synthesis of (+)-alpha-cuparenone via three-carbon annelation. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4763–4764. (b) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. Efficient syntheses of (+)-beta.-cuparenone. Conjugate addition of organozinc reagents. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931–932. (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Serra, A. A. An efficient, enantioconvergent total synthesis of natural hirsutic acid C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957–3962; (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. Preparation of (+)-(1*S*,8*aS*)-1-Hydroxyindolizidine and (–)-Slaframinc. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966–6972. (e) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. Enantiocontrolled Preparation of Indolizidines: Synthesis of (–)-2-Epilentiginosine and (+)-Lentiginosine. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438–5443. (f) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. Enantiocontrolled Preparation of Indolizidines: Synthesis of (–)-2-Epilentiginosine and (+)-Lentiginosine. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453–4455. (g) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. Dichloroketene–Chiral Olefin-Based Approach to Pyrrolizidines: Highly Stereocontrolled Synthesis of (+)-Amphorogynine A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741–1744. (h) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. Approach to the Blues: A Highly

- Flexible Route to the Azulenes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130–5133. (i) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. New Asymmetric Approach to Natural Pyrrolizidines: Synthesis of (+)-Amphorogynine A, (+)-Amphorogynine D, and (+)-Retronecine *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352–8363.
- ⁷³ Allen, A. D.; Tidwell, T. T. Ketenes and Other Cumulenes as Reactive Intermediates. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287–7342.
- ⁷⁴ Tidwell, T. T. *Ketenes*, Vol. 2, WILEY-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 449–464.
- ⁷⁵ Gomberg, M. Triphenylmethyl, ein Fall von dreiwertigem Kohlenstoff *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150–3163.
- ⁷⁶kehrmann, F.; Wentzel, F. Über die basischen Eigenschaften des Kohlenstoffs und die Constitution des sogenannten Triphenylmethyls *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3815–3819.
- ⁷⁷ Tidwell, T. T. The First Century of Ketenes (1905–2005): The Birth of a Versatile Family of Reactive Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778–5785.
- ⁷⁸ Wedekind, E. Über die Gewinnung von Säureanhydriden mit Hilfe von tertiären Aminen *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2070–2077.
- ⁷⁹ Wolff, L. Diazo Anhydride *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129–195.
- ⁸⁰ Schröter, G. Über die Hofmann-Curtiusche, die Beckmannsche und die Benzilsäure-Umlagerung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2336–2349.
- ⁸¹ Staudinger, H. Ketens *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735–1739.
- ⁸² Wilmshire, N. T. M. Ketenes *J. Chem. Soc., Trans.* **1907**, *91*, 1938–1941.
- ⁸³ Tenud, L.; Weilmann, M.; Dallwigk, E. 1,3-Cyclobutanedione derivatives from ketene *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 975–977.
- ⁸⁴ Staudinger, H.; Klever, H. W. Ketenes. 2. Dimethylketene *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 968–971.
- ⁸⁵ McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. Comparative Cumulene Substituent Effects: Ketenes, Allenes, Diazomethanes, Diazirines, and Cyclopropenes by ab Initio Molecular Orbital Calculations. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4506–4515.
- ⁸⁶ Gong, L.; McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. Substituent effects on ketene structure and stability: an ab initio study. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6021–6028.
- ⁸⁷ (a) Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughn, W. L. Halogenated Ketenes. I. Dichloroketene *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626–628. (b) Brady, W. T. Halogenated Ketenes. II. Dibromoketene I. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2676–2678.
- ⁸⁸ Dawson, D. F.; Holmes, J. L. Generation of F₂CCO and F₂CCO^{•+} from Ionized CF₂CF₂OCF₃. First Experimental Observation of Gas-Phase Neutral Perfluoroketene. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5217–5220.
- ⁸⁹ Clemens, R. J. Diketene. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241–318.
- ⁹⁰ Haller, I.; Srinivasan, R. Primary Processes in the Photochemistry of Tetramethyl-1,3-cyclobutanedione. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1144–1145.
- ⁹¹ Duckworth, A. C. Substituted Malonic and Trifluoroacetic-Malonic Anhydrides and Their Pyrolysis to Ketenes. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3146–3148.

- ⁹² Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. Stereochemistry of allenes. I. Preparation and optical resolution of a series of allenecarboxylic acids *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *756*, 112–127.
- ⁹³ Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. Catalytic, asymmetric reactions of ketenes and ketene enolates. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771–6803.
- ⁹⁴ Allen, A. D.; Tidwell, T. T. New Directions in Ketene Chemistry: The Land of Opportunity. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081–1096.
- ⁹⁵ Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. Chiral Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Disubstituted Ketenes for the Synthesis of β -Lactones and δ -Lactones. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134–137.
- ⁹⁶ Staudinger, H. Ketenes. IV. Communication: Reactions of Diphenylketene *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 1145–1148.
- ⁹⁷ (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Orbital Symmetries and Orientational Effects in a Sigmatropic Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4389–4390. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
- ⁹⁸ Sankararaman, S. *Pericyclic Reactions - A textbook* WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 98–106.
- ⁹⁹ Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, **2004**, p. 211.
- ¹⁰⁰ Fleming, I. *Pericyclic Reactions* Oxford University Press, **2002**, pp. 45–48.
- ¹⁰¹ Burke, L. A. Theoretical study of (2 + 2) cycloadditions. Ketene with ethylene. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149–3155.
- ¹⁰² Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. Stereochemistry and secondary deuterium kinetic isotope effects in the cycloadditions of diphenylketene with styrene and deuteriostyrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874–4879.
- ¹⁰³ Zimmerman, H. E. Möbius-Hückel concept in organic chemistry. Application of organic molecules and reactions. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 272–280.
- ¹⁰⁴ Montaigne, R.; Ghosez, L. Stereospecific *cis* addition of dichloroketene to *cis*- and *trans*-cyclooctene *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 221.
- ¹⁰⁵ Bernardi, F.; Bottoni, A.; Olivucci, M.; Robb, M. A.; Schlegel, H. B.; Tonachini, G. Do supra-antara paths really exist for 2+ 2 cycloaddition reactions? Analytical computation of the MC-SCF Hessians for transition states of ethylene with ethylene, singlet oxygen, and ketene. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5993–5995.
- ¹⁰⁶ Bernardi, F.; Bottoni, A.; Robb, M. A.; Venturini, A. MCSCF study of the cycloaddition reaction between ketene and ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2106–2114.
- ¹⁰⁷ Wang, X.; Houk, K. N. Carbenoid character in transition structures for reactions of ketenes with alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754–1756.
- ¹⁰⁸ Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. A theoretical study on ketene-olefin cycloadditions. 1. Intermolecular reactions. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582–3593.
- ¹⁰⁹ A l'exception de Houk qui suppose additifs les effets énergétiques de chaque substituant de l'oléfine.
- ¹¹⁰ (a) Martin, J. C.; Goodlett, V. W.; Burpitt, R. D. Ketenes. VI. The Stereospecific Cycloaddition of Dimethylketene to *cis*- and *trans*-Butenyl Ethyl Ethers. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4309–4311. (b)

- Binsch, G.; Feiler, L. A.; Huisgen, R. Sterischer ablauf und mechanismus der cycloadditionen der ketene an cc-doppelbindungen. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4497–4501. (c) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. Cycloadditionen der Ketene, II. Umsetzungen des Diphenylketens mit Vinyläthern. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3405–3427. (d) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. Cycloadditionen der Ketene, IV. Kinetik der Cyclobutanon-Bildung aus Diphenylketen und ungesättigten Verbindungen. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3444–3459. (e) Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Binsch, G. Cycloadditionen der Ketene, V. Stereospezifische Cyclobutanon-Bildung aus Ketenen mit *cis-trans*-isomeren Vinyläthern. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3460–3474. (f) Frey, H. M.; Isaacs, N. S. Stereochemistry of cycloaddition of dimethylketen to *cis*- and *trans*-but-2-ene. *J. Phys. Chem. D* **1970**, 830. (g) Isaacs, N. S.; Stanbury, P. F. Steric factors in (2 + 2)-cycloadditions of ketens to olefins. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1061–1062. (h) Effenberger, F.; Prossel, G.; Fischer, P. Enoläther, X. Kinetik und Mechanismus der Cycloaddition von p-Toluolsulfonylisocyanat an Enoläther; Kinetik der Epimerisierung und Umlagerung der gebildeten 4-Alkoxy-1-tosyl-3-alkyl-azetidinone-(2). *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2002–2012. (i) Weyler, W.; Byrd, L. R.; Caserio, M. C.; Moore, H. W. Cycloaddition of *tert*-butylcyanoketene to 1,2-cyclononadiene and *cis*- and *trans*-cyclooctene. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1027–1030. (j) Isaacs, N. S.; Stanbury, P. Cycloadditions of olefins and acetylenes to dimethylketen: evidence for the ($\pi_2s+\pi_2a$) concerted mechanism. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 166–169. (k) Huisgen, R.; Mayr, H. Kinetics of 2+2 cycloadditions of diphenylketene to enol ethers; The structure of the orientation complexes. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2965–2968. (l) Huisgen, R.; Mayr, H. Steric course, kinetics and mechanism of the 2+2 cycloadditions of alkylphenylketenes to ethyl *cis*- and *trans*-propenyl ether. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2969–2972.
- ¹¹¹ A l'exception de : Hippeli, C.; Basso, N.; Dammast, F.; Reißig, H.-U. A Practical Method for the Separation of *E/Z*-Isomeric Silyl Enol Ethers by Kinetic Resolution. *Synthesis* **1990**, *1990*, 26–27.
- ¹¹² Negishi, E.; Wang, G.; Rao, H.; Xu, Z. Alkyne Elementometalation–Pd-Catalyzed Cross-Coupling. Toward Synthesis of All Conceivable Types of Acyclic Alkenes in High Yields, Efficiently, Selectively, Economically, and Safely: “Green” Way. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151–3182.
- ¹¹³ Brownbridge, P. Silyl enol ethers in synthesis - part I *Synthesis* **1983**, *1*, 1–28.
- ¹¹⁴ Park, H.; Kim, D.-H.; You, M.; Park, M.; Jew, S.-S. Practical regioselective synthetic method for (E)-enol ether. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4579–4582.
- ¹¹⁵ Solá, L.; Castro, J.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. Divergent stereoselective synthesis of (E) and (Z) O-Alkyl enol ethers. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2863–2866.
- ¹¹⁶ Price, C. C.; Snyder, W. H. Solvent effects in the base-catalyzed isomerization of allyl to propenyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1773–1773.
- ¹¹⁷ Wille, A.; Tomm, S.; Frauenrath, H. A Highly Z-Selective Isomerization (Double-Bond Migration) Procedure for Allyl Acetals and Allyl Ethers Mediated by Nickel Complexes. *Synthesis* **1998**, *1998*, 305–308.
- ¹¹⁸ Su, C.; Williard, P. G. Isomerization of Allyl Ethers Initiated by Lithium Diisopropylamide. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378–5381.
- ¹¹⁹ Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. Highly Stereoselective Kinetic Enolate Formation: Steric vs Electronic Effects. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516–7519.
- ¹²⁰ source Sigma-Aldrich ®.
- ¹²¹ Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. The First Catalytic, Diastereoselective, and Enantioselective Crossed-Aldol Reactions of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.

- ¹²² Smith, V. G.; Menon, M. C. Hydrogenation and exchange of cycloalkenes over metal catalysts: *cis*- and *trans*-cyclododecene. *Ann. NY Acad. Sci.* **1969**, *158*, 501–509.
- ¹²³ source Sigma-Aldrich®.
- ¹²⁴ Snider, B. B.; Allentoff, A. J.; Walner, M. B. Intramolecular [2+2] cycloadditions of dialkylketenes with alkenes. Regiochemistry of intramolecular [2+2] cycloadditions of ketenes with alkenes. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8031–8042.
- ¹²⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ¹²⁶ Méthodes de calculs utilisées par Houk *et al.*: RHF/3-31G; par Moyano *et al.*: AM1; par nos soins: B3LYP/6-31+G(d,p).
- ¹²⁷ Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. Theoretical Prediction and Experimental Tests of Conformational Switches in Transition States of Diels-Alder and 1, 3-Dipolar Cycloadditions to Enol Ethers. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064–1073.
- ¹²⁸ Kamiya, K.; Matsui, T.; Sugimura, T.; Shigeta, Y. Theoretical Insight into Stereoselective Reaction Mechanisms of 2,4-Pentanediol-Tethered Ketene-Olefin [2 + 2] Cycloaddition. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 1168–1175.
- ¹²⁹ Hansen, T. V.; Stenstrom, Y. Naturally occurring cyclobutanes. *Organic Synthesis: Theory and Applications* **2001**, *5*, 1-38.
- ¹³⁰ (a) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484. (b) Secci, F.; Frongia, A.; Piras, P. P. Stereocontrolled Synthesis and Functionalization of Cyclobutanes and Cyclobutanones. *Molecules* **2013**, *18*, 15541–15572.
- ¹³¹ Secci, F.; Frongia, A.; Piras, P. P. Stereocontrolled Synthesis and Functionalization of Cyclobutanes and Cyclobutanones. *Molecules* **2013**, *18*, 15541–15572.
- ¹³² (a) Ready, J. M.; Reisman, S. E.; Hirata, M.; Weiss, M. M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. L. A Mild and Efficient Synthesis of Oxindoles: Progress Towards the Synthesis of Welwitindolinone A Isonitrile. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270–1272. (b) Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Hasuoka, A.; Smith, C. J.; Wood, J. L. Total Synthesis of (±)-Welwitindolinone A Isonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448–1449.
- ¹³³ Farcet, J.-B.; Himmelbauer, M.; Mulzer, J. A Non-Photochemical Approach to the Bicyclo[3.2.0]heptane Core of Bielschowskysin. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2195–2197.
- ¹³⁴ Gross, U.; Nieger, M.; Bräse, S. Stereoselective Synthesis of the Epicoccin Core. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4740–4742.

- ¹³⁵ Araki, T.; Ozawa, T.; Yokoe, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. Diastereoselective Intramolecular Carbamoylketene/Alkene [2+2] Cycloaddition: Enantioselective Access to Pyrrolidinoindoline Alkaloids. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 200–203.
- ¹³⁶ (a) Brady, W. T.; Lloyd, R. M. Halogenated ketenes. 34. Cycloaddition of halogenated ketenes and conjugated trimethylsilyl enol ethers *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1322–1326. (b) Brady, W. T.; Hoff, E. F. Halogenated ketenes. XV. Aldohalo- and aldoalkylketene cycloadditions *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3733–3737.
- ¹³⁷ Duperrouzel, P.; Lee-Ruff, E. Acid-catalyzed rearrangement of cyclobutanones. V. Preparation of polycyclic aromatic dihydrofurans and dihydropyrans. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 51–4.
- ¹³⁸ (a) Mayr, H.; Huisgen, R. Steric course, kinetics and mechanism of the 2+2 cycloadditions of alkylphenylketenes to ethyl *cis*- and *trans*-propenyl ether *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1349–1352. (b) Becker, D.; Brodsky, N. C. J. Additions of tert-butylcyanoketene to activated olefins. Structure and mechanism. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 237–238. (c) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. Periselectivity in cycloadditions to vinylmethylketene and structurally related vinylketene imines. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289–3296. (d) Ai-Husaini, A. H.; Khan, I.; Ali, S. A. Study of ketene-alkene cycloadditions and cycloreversions of cyclobutanones. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3845–3852. (e) Matsuo, J.-I.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. Intramolecular formal [4+2] cycloaddition of 3-ethoxycyclobutanones and alkenes. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934–936. (f) Lund, E. A.; Kennedy, I. A.; Fallis, A. G. Dihydrofurans from α -diazoketones due to facile ring opening – cyclization of donor–acceptor cyclopropane intermediates. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2401–2412.
- ¹³⁹ (a) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. Asymmetric Organocatalytic Formal [2+2]-Cycloadditions via Bifunctional H-Bond Directing Dienamine Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543–2546. (b) Ishihara, K.; Nakano, K. Enantioselective [2 + 2] Cycloaddition of Unactivated Alkenes with α -Acyloxyacroleins Catalyzed by Chiral Organoammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930–8931.
- ¹⁴⁰ (a) Lu, Z.; Yoon, T. P. Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 10329–10332. (b) Müller, C.; Bauer, A.; Maturi, M. M.; Cuquerella, M. C.; Miranda, M. A.; Bach, T. Enantioselective Intramolecular [2 + 2]-Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Quinolones Catalyzed by a Chiral Sensitizer with a Hydrogen-Bonding Motif. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16689–16697. (c) Selig, P.; Bach, T. Enantioselective Total Synthesis of the Melodinus Alkaloid (+)-Meloscine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082–5084. (d) Zhao, D.; Ding, K. A New Type of C2-Symmetric Bisphospine Ligands with a Cyclobutane Backbone: Practical Synthesis and Application. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1349–1351. (e) Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. Novel Enhancement of Diastereoselectivity of [2 + 2] Photocycloaddition of Chiral Cyclohexenones to Ethylene by Adding Naphthalenes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785–789.
- ¹⁴¹ Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of Endocyclic Allenes and Their Application in Stereoselective [2+2] Cycloaddition with Ketenes. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177–180.
- ¹⁴² Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. (2+2) Cycloaddition of optically active ketenes. Synthesis of (–)-Blastmycinone *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1858–1861.
- ¹⁴³ Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. Chiral Cyclobutanones by [2+2]-Cycloaddition of Dichloroketene to Carbohydrate Enol Ethers. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 777–778.

- ¹⁴⁴ Ganz I., Kunz H. Carbohydrates as chiral auxiliaries. [2+2] cycloadditions of ketenes to enol ethers *Synthesis* **1994**, 1353–1358.
- ¹⁴⁵ Miranda, P. C. M.L; Correia, C. R. D. Diastereofacial selectivity in ketene [2+2] cycloaddition to endocyclic enecarbamates bearing a chiral auxiliary. Synthesis of the (–)-Geissman-Waiss lactone. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7735–7738.
- ¹⁴⁶ (a) De Azevedo, M. B.; Murta, M. M.; Greene, A. E. Novel, enantioselective lactone construction. First synthesis of methylenolactocin, antitumor antibiotic from *Penicillium* sp. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567–4569. (b) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M. J.; Moyano, A. Enantioselective ring construction through asymmetric olefin-ketene cycloaddition. A highly enantiocontrolled approach to (–)- α -cuparenone and (+)- β -cuparenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4752–4753.
- ¹⁴⁷ (a) De Azevedo, M. B.; Greene, A. E. Chiral Enol Ethers in Asymmetric Synthesis: Preparation of the β -Oxygenated Lactones (–)-Blastmycinolactol, (+)-Blastmycinone, (–)-NFX-2, and (+)-Antimycinone. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940–4942. (b) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M.; Greene, A. E. Efficient, large-scale preparation of (R)- and (S)-1-(2, 4, 6-triisopropylphenyl) ethanol, versatile chiral auxiliary for cyclopentenone, γ -butyrolactone, and γ -butyrolactam synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707–2710.
- ¹⁴⁸ Cagnon, J.; Bideau, F. L.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. Unusual regiochemistry of cycloaddition of ketenes to (R)-2-tert-butylidihydrooxazole derivatives. A simple route towards enantiomerically pure functionalised α -aminocyclobutanones. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2291–2294.
- ¹⁴⁹ Orr, R. K.; Calter, M. A. Asymmetric synthesis using ketenes. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545–3565.
- ¹⁵⁰ Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. Catalytic, asymmetric reactions of ketenes and ketene enolates. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771–6803.
- ¹⁵¹ Pour des études théoriques voir : β -lactones, (a) Pons, J.-M.; Oblin, M.; Pommier, A.; Rajzmann, M.; Liotard, D. Formation of β -Lactones through Lewis Acid-Promoted [2+2] Cycloaddition Reaction. A Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3333–3338. (b) Zhang, M.; Wei, D.; Wang, Y.; Li, S.; Liu, J.; Zhu, Y.; Tang, M. DFT study on the reaction mechanisms and stereoselectivities of NHC-catalyzed [2 + 2] cycloaddition between arylalkylketenes and electron-deficient benzaldehydes. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6374–6383. (c) Singleton, D. A.; Wang, Y.; Yang, H. W.; Romo, D. Mechanism and Origin of Stereoselectivity in Lewis Acid Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Ketenes with Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1572–1575. Pour les β -lactames : (d) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. Catalytic, Asymmetric Synthesis of β -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831–7832. (e) Pelotier, B.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Campomanes, P.; López, R.; Sordo, T. L. The Formation of Silylated β -Lactams from Silylketenes through Lewis Acid Promoted [2+2] Cycloaddition: A Combined Theoretical and Experimental Study. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2599–2606. (f) Huang, Y.; Calter, M. A. Catalytic, asymmetric synthesis of α -phenoxy- β -aryl- β -lactams. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1657–1659.
- ¹⁵² (a) Mondal, M.; Ho, H.-J.; Peraino, N. J.; Gary, M. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. Diastereoselective Reaction of Sulfoxonium Ylides, Aldehydes and Ketenes: An Approach to *trans*- γ -Lactones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4587–4593. (b) Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Synthesis of beta-lactones from Disubstituted Ketenes and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2014**.
- ¹⁵³ Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. Chiral Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Disubstituted Ketenes for the Synthesis of β -Lactones and δ -Lactones. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134–137.

- ¹⁵⁴ (a) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. Formal Cycloaddition of Disubstituted Ketenes with 2-Oxoaldehydes Catalyzed by Chiral *N*-Heterocyclic Carbenes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101–8103. (b) Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. Enantioselective Synthesis of β -Trifluoromethyl- β -lactones via NHC-Catalyzed Ketene–Ketone Cycloaddition Reactions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029–4031. (c) Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. NHC-Promoted Asymmetric β -Lactone Formation from Arylalkylketenes and Electron-Deficient Benzaldehydes or Pyridine carboxaldehydes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3925–3938.
- ¹⁵⁵ Wilson, J. E.; Fu, G. C. Asymmetric Synthesis of Highly Substituted β -Lactones via Nucleophile-Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Disubstituted Ketenes with Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358–6360.
- ¹⁵⁶ Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. Catalytic, Asymmetric Synthesis of β -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831–7832.
- ¹⁵⁷ Ibrahim, A. A.; Nalla, D.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. Catalytic Asymmetric Heterodimerization of Ketenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942–2945.
- ¹⁵⁸ Nakyama, Y.; Nagase, M. Improved Synthesis of 2-Chlorocyclobutanone Derivatives. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1878–1879.
- ¹⁵⁹ Rasik, C. M.; Brown, M. K. Lewis Acid-Promoted Ketene–Alkene [2 + 2] Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673–1676.
- ¹⁶⁰ Grisel, J. Thèse soutenue en 2012.
- ¹⁶¹ (a) Wang, Y.; Wei, D.; Li, Z.; Zhu, Y.; Tang, M. DFT Study on the Mechanisms and Diastereoselectivities of Lewis Acid-Promoted Ketene–Alkene [2 + 2] Cycloadditions: What is the Role of Lewis Acid in the Ketene and C = X (X = O, CH₂, and NH) [2 + 2] Cycloaddition Reactions? *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 4288–4300. (b) Rasik, C. M.; Hong, Y. J.; Tantillo, D. J.; Brown, M. K. Origins of Diastereoselectivity in Lewis Acid Promoted Ketene–Alkene [2 + 2] Cycloadditions. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5168–5171.
- ¹⁶² Hyatt, J.A.; Reynolds, P. W. Ketenes cycloadditions. *Organic reactions* Edited by Paquette, L. A. *et al.* **1994**, *35*, pp 155–646.
- ¹⁶³ (a) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. Simple preparation of chiral acetylenic ethers. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919–2922. (b) Kann, N.; Bernades, V.; Greene, A. E. Acetylenic ethers from alcohols and their reduction to *z*- and *E*-enol ethers: preparation of 1-menthoxy-1-butyne from menthol and conversion to (*Z*)- and (*E*)-1-menthoxy-1-butene. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13–22.
- ¹⁶⁴ Machiguchi, T.; Okamoto, J.; Takachi, J.; Hasegawa, T.; Yamabe, S.; Minato, T. Exclusive Formation of α -Methyleneoxetanes in Ketene–Alkene Cycloadditions. Evidence for Intervention of Both an α -Methyleneoxetane and the Subsequent 1,4-Zwitterion. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14446–14448.
- ¹⁶⁵ (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938. (b) Kasai, M.; Ziffer, H. Ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of aromatic and heteroaromatic rings. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346–2349. (c) Nunez, M. T.; Martin, V. S. Efficient oxidation of phenyl groups to carboxylic acids with ruthenium tetroxide. A simple synthesis of (*R*)- γ -caprolactone, the pheromone of *Trogoderma granarium*. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928–1932.
- ¹⁶⁶ Hayes, S. J.; Knight, D. W.; Smith, A. W. T.; O'Halloran, M. J. On the curious oxidations of 2-furylethanol. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 720–723.

- ¹⁶⁷ (a) Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. Magnesium-mediated intramolecular reductive coupling: a stereoselective synthesis of C2-symmetric 3,4-bis-silyl-substituted adipic acid derivatives. *Org. Bio. Chem.* **2009**, *7*, 4611–4621. (b) Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. Silicon-mediated asymmetric synthesis of fagomine and 3,4-di-epi-fagomine. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1090–1096.
- ¹⁶⁸ (a) Matsuo, J.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. Intramolecular formal [4+2] cycloaddition of 3-ethoxycyclobutanones and alkenes. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934–936. (b) Baker-Glenn, C. A. G.; Barrett, A. G. M.; Gray, A. A.; Procopiou, P. A.; Ruston, M. Alkene synthesis: elimination of arenesulfinic acid from alkyl aryl sulfones using potassium trimethylsilanolate as base. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7427–7430. (c) Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M. Rapid dehydrosulfenylation of sulfoxides under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1855–1858.
- ¹⁶⁹ De Lucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. The Pummerer Reaction of Sulfinyl Compounds In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **1991**, *40*.
- ¹⁷⁰ (a) Baudin, J.-B.; Julia, M.; Rolando, C. Organic syntheses with sulfones noxxxvi: conversion of sulfones into aldehydes and ketones. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2333–2334. (b) Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull.Soc.Chim. Fr.* **1993**, *130*, 547-553.
- ¹⁷¹ Bonaparte, A. C.; Betush, M. P.; Panseri, B. M.; Mastarone, D. J.; Murphy, R. K.; Murphree, S. S. Novel Aerobic Oxidation of Primary Sulfones to Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1447–1449.
- ¹⁷² Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. Highly Enantioselective Approach to Indolizidines: Preparation of (+)-(1*S*,8*aS*)-1-Hydroxyindolizidine and (–)-Slaframine. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966–6972.
- ¹⁷³ Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J Mol Model* **2007**, *13*, 1173–1213.
- ¹⁷⁴ Huang, P.-Q. In *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*; Royer, J., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**, pp. 51–94.
- ¹⁷⁵ Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. Chemistry and biology of non-tetramic γ -hydroxy- γ -lactams and γ -alkylidene- γ -lactams from natural sources. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044–1062.
- ¹⁷⁶ Stemonal: Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. da C. Recent progress in the chemistry of the Stemonal alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117–127. Pramanicine: Barrett, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Fleming–Tamao Oxidation and Masked Hydroxyl Functionality: Total Synthesis of (+)-Pramanicin and Structural Elucidation of the Antifungal Natural Product (–)-Pramanicin. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005–6018. Cynométrine: Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. A short dipolar cycloaddition approach to γ -lactam alkaloids from *cynometra hankei*. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915–3918.
- ¹⁷⁷ (a) Shao, C.; Yu, H.-J.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. Asymmetric Synthesis of β -Substituted γ -Lactams via Rhodium/Diene-Catalyzed 1,4-Additions: Application to the Synthesis of (R)-Baclofen and (R)-Rolipram. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788–791. (b) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. γ -Lactam Synthesis via C–H Insertion: Elaboration of *N*-Benzyl Protecting Groups for High Regioselectivity toward the Total Synthesis of Rolipram. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259–2262.
- ¹⁷⁸ Anderson, J. C.; Horsfall, L. R.; Kalogirou, A. S.; Mills, M. R.; Stepney, G. J.; Tizzard, G. J. Stereoselective Synthesis of Densely Functionalized Pyrrolidin-2-ones by a Conjugate Addition/Nitro-Mannich/Lactamization Reaction. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6186–6198.

- ¹⁷⁹ Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettinger, J. C.; Cheong, P. H.-Y.; Shaw, J. T. Stereoselective Synthesis of γ -Lactams from Imines and Cyanosuccinic Anhydrides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126–5129.
- ¹⁸⁰ Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. Stereo- and Regiocontrol in the Formation of Lactams by Rhodium-Carbenoid C–H Insertion of α -Diazoacetamides. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3773–3788.
- ¹⁸¹ Hashimoto, S.; Anada, M.; Sugimoto, T.; Watanabe, N.; Nakajima, M. A Concise Synthesis of (+)- α -Allokainic Acid via Site- and Diastereoselective Intramolecular C–H Insertion Process. *Heterocycles* **1999**, *50*, 969.
- ¹⁸² Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. Catalytic enantioselective synthesis of the phosphodiesterase type IV inhibitor (R)-(–)-rolipram via intramolecular C–H insertion process. *Synlett* **1999**, *11*, 1775–1777.
- ¹⁸³ Shu, C.; Liu, M.-Q.; Wang, S.-S.; Li, L.; Ye, L.-W. Gold-Catalyzed Oxidative Cyclization of Chiral Homopropargyl Amides: Synthesis of Enantioenriched γ -Lactams. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3292–3299.
- ¹⁸⁴ Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. Highly Efficient Au(I)-Catalyzed Intramolecular Addition of β -Ketoamide to Unactivated Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828–5829.
- ¹⁸⁵ Miyabe, H.; Asada, R.; Toyoda, A.; Takemoto, Y. Enantioselective Cascade Radical Addition–Cyclization–Trapping Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5863–5866.
- ¹⁸⁶ (a) Craig, D. The Beckmann and related reactions *Comprehensive Organic Synthesis* Eds. Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 7, pp 689–702. (b) Gawley, R. E. The Beckmann Reactions: Rearrangements, Elimination–Additions, Fragmentations, and Rearrangement–Cyclizations In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**, Vol. 35, pp 1–420.
- ¹⁸⁷ Beckmann, E. Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988–993.
- ¹⁸⁸ Fernandez, F.; Perez, C. The role of acids in the Beckmann rearrangement of (–)-(1R,*trans*)-p-menthan-3-one (*E*)-oxime *J. Chem. Res.* **1987**, *10*, 340–341.
- ¹⁸⁹ Kaur, N.; Sharma, P.; Kishore, D. Application of different catalysts in Beckmann Rearrangement. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 1938–1946.
- ¹⁹⁰ Tian, B.-X.; An, N.; Deng, W.-P.; Eriksson, L. A. Catalysts or Initiators? Beckmann Rearrangement Revisited. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6782–6785.
- ¹⁹¹ (a) Craig, J. C.; Naik, A. R. The Beckmann Rearrangement of Ketoximes: A New Method. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3410–3410. (b) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. Improved procedures for the Beckmann rearrangement: the reaction of ketoxime carbonates with boron trifluoride etherate. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5427–5429. (c) Loupy, A.; Régnier, S. Solvent-free microwave-assisted Beckmann rearrangement of benzaldehyde and 2-hydroxyacetophenone oximes. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6221–6224. (d) Li, Z.; Lu, Z.; Zhu, A.; Feng, X.; Liu, J.; Tian, G. Silica-supported phosphorus chloride: an efficient and recyclable catalyst for beckmann rearrangement of ketoximes and dehydration of aldoximes under microwave irradiation. *Catalysis Letters* **2008**, *120*, 100–105. (e) Sardarian, A. R.; Shahsavari-Fard, Z.; Shahsavari, H. R.; Ebrahimi, Z. Efficient Beckmann rearrangement and dehydration of oximes via phosphonate intermediates. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2639–2643. (f) Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. Cyanuric chloride as a mild and active Beckmann rearrangement catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11240–11241. (g) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. Beckmann Rearrangement of Oximes under Very Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272–6274. (h) His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. Solid phase synthesis of amides by the Beckmann rearrangement of ketoxime carbonates. *Tetrahedron Lett.*

- 2003**, *44*, 8581–8584. (i) Zhu, M.; Cha, C.; Deng, W.-P.; Shi, X.-X. A mild and efficient catalyst for the Beckmann rearrangement, BOP-Cl. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4861–4863. (j) Yadav, L. D. S.; Garima; Srivastava, V. P. Bromodimethylsulfonium bromide (BDMS) in ionic liquid: a mild and efficient catalyst for Beckmann rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 739–743. (k) Ramalingan, C.; Park, Y.-T. Mercury-Catalyzed Rearrangement of Ketoximes into Amides and Lactams in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4536–4538.
- ¹⁹² (a) Tamura, Y.; Fujiwara, H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. A Facile Method for Beckmann and Neber Rearrangements. *Synthesis* **1973**, 215–216. (b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine and Related Compounds - Powerful Aminating Reagents. *Synthesis* **1977**, 1–17.
- ¹⁹³ Conley, R. T.; Ghosh, S. "Abnormal" Beckmann rearrangements. *Mechanisms of Molecular Migrations* **1971**, *4*, 197–308.
- ¹⁹⁴ (a) Hutt, O. E.; Doan, T. L.; Georg, G. I. Synthesis of Skeletally Diverse and Stereochemically Complex Library Templates Derived from Isosteviol and Steviol. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1602–1605. (b) Moriconi, E. J.; Stemniski, M. A. Effect of .alpha.-methyl substitution in the Beckmann and Schmidt rearrangement of 1-hydrindanones. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2035–2039. (c) Morita, K.; Suzuki, Z. The Beckmann Rearrangement and Fragmentation of Substituted Bicyclo[2.2.2]octan-2-one Oximes. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 233–237. (d) Shenvi, S.; Rijesh, K.; Diwakar, L.; Reddy, G. C. Beckmann rearrangement products of methyl 3-oxo-tirucall-8,24-dien-21-oate from *Boswellia serrata* gum and their anti-tumor activity. *Phytochem. Lett.* **2014**, *7*, 114–119.
- ¹⁹⁵ (a) Hashimoto, M.; Obora, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2894–2897. (b) Salehi, P.; Rezai N.; Meybodi, F. A.; Khodaei M. M. Solvent free Beckmann rearrangement of ketoximes by anhydrous ferric chloride. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2047–2050.
- ¹⁹⁶ Cunningham, M.; Lim, L. S. N.; Just, G. Photochemistry of Oximes III. The Photochemical Beckmann Rearrangement. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2891–2896.
- ¹⁹⁷ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. Synthesis and some properties of *O*-acyl- and *O*-nitrophenylhydroxylamines. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239–1241.
- ¹⁹⁸ Greene, A. E.; Deprès, J. P.; Nagano, H.; Crabbé, P. Ring expansion reactions of 11-nor PGE₂. Synthesis of new lactone, lactam and cyclopentanone prostanoids. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2365–2366.
- ¹⁹⁹ Krause, J. G. *O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine. *Synthesis* **1972**, 1972, 140–140.
- ²⁰⁰ Mendiola, J.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Soriano, J. F.; de Frutos, O.; Niemeier, J. K.; Davis, E. M. Preparation, Use, and Safety of *O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 263–267.
- ²⁰¹ O'Brien, J. M.; Kingsbury, J. S. A Practical Synthesis of 3-Acyl Cyclobutanones by [2 + 2] Annulation. Mechanism and Utility of the Zn(II)-Catalyzed Condensation of α -Chloroenamines with Electron-Deficient Alkenes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1662–1672.
- ²⁰² (a) Tanaka, M.; Nishimura, S.; Oba, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Suemune, H. An Extended Planar C₅ Conformation and a 310-Helical Structure of Peptide Foldamer Composed of Diverse α -Ethylated α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3082–3090. (b) Ooi, T.; Miki, T.; Fukumoto, K.; Maruoka, K. Asymmetric Synthesis of α -Acyl- γ -butyrolactones Possessing All-Carbon Quaternary Stereocenters by Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation. *Adv. Synt. Cat.* **2006**, *348*, 1539–1542.

- ²⁰³ (a) Gracias, V.; Milligan, G. L.; Aube, J. Efficient nitrogen ring-expansion process facilitated by in situ hemiketal formation. An asymmetric Schmidt reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8047–8048. (b) Gracias, V.; Frank, K. E.; Milligan, G. L.; Aubé, J. Ring expansion by in situ tethering of hydroxy azides to ketones: The boyer reaction. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16241–16252. (c) Painter, T. O.; Thornton, P. D.; Orestano, M.; Santini, C.; Organ, M. G.; Aubé, J. In Situ Generation and Intramolecular Schmidt Reaction of Keto Azides in a Microwave-Assisted Flow Format. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9595–9598.
- ²⁰⁴ Lewis, F. W.; McCabe, T. C.; Grayson, D. H. Preliminary investigations on novel camphor-derived chiral sulfones: completely stereoselective formation of tricyclic β -hydroxy sulfones from 8- and 10-functionalized camphor derivatives. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7517–7528.
- ²⁰⁵ Pour des revues sur la réaction de Tamao-Fleming : (a) Jones, G. R.; Landais, Y. The oxidation of the carbon-silicon bond. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662. (b) Tamao, K. Discovery and synthetic applications of novel silicon-carbon bond cleavage reactions based on the coordination number change of organosilicon compounds. *Proc. Jpn Acad., Ser. B* **2008**, *84*, 123–133. (c) Colvin, E. W. Oxidation of carbon-silicon bonds *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds. Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 7, pp 641–650.
- ²⁰⁶ Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. Silafunctional compounds in organic synthesis. Part 20. Hydrogen peroxide oxidation of the silicon-carbon bond in organoalkoxysilanes. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694–1696.
- ²⁰⁷ Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. The phenyldimethylsilyl group as a masked form of the hydroxy group. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29–31.
- ²⁰⁸ (a) Young, D. G. J.; Gomez-Bengoa, E.; Hoveyda, A. H. Diastereoselective Intramolecular Cycloaddition of Vinylsilanes and Silyl Nitronates. Effective Control of Remote Acyclic Asymmetry. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 692–693. (b) Zhou, Maotang X.; Reiff, Emily A.; Vemishetti, Purushotham; Pendri, Yadagiri R.; Singh, Ambarish K.; Prasad, Siva Josyula; Dhokte, Ulhas P.; Qian, Xinhua; Mountford, Pia; Hartung, Kerry B. et al. Process for preparation of entecavir and novel intermediates thereof via carbon-silicon oxidation de U.S. Pat. Appl. Publ. **2005**, US 20050272932 A1 Dec 08, 2005.
- ²⁰⁹ Structure confirmée par analyses ¹H RMN et par spectroscopie de masse.
- ²¹⁰ Luh, T.-Y.; Hu, Z. Thorpe–Ingold effect in organosilicon chemistry. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9185–9192.
- ²¹¹ Structure confirmée par analyses ¹H RMN et par spectroscopie de masse.
- ²¹² Gaich, T.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. Synthetic Efforts Towards the Synthesis of the Complex Diterpene Providencin. *Synlett* **2009**, *2009*, 1357–1366.
- ²¹³ Corey, E. J.; Ishiguro, M. Total synthesis of (\pm)-2-isocyanopupukeanane. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2745–2748.
- ²¹⁴ Structure confirmée par analyses ¹H RMN et par spectroscopie de masse.
- ²¹⁵ Kang, S. H.; Jun, H.-S. An enantiocontrolled synthesis of a key intermediate to (+)-lactacystin. *Chem. Commun.* **1998**, 1929–1930.
- ²¹⁶ Voorhees, V.; Adams, R. The use of the oxides of platinum for the catalytic reduction of organic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.

- ²¹⁷ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. Efficient and Highly Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes by *N*-Chlorosuccinimide Mediated by Oxoammonium Salts. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452–7454.
- ²¹⁸ Uno, H.; Baldwin, J. E.; Russell, A. T. Total Synthesis of (+)-Lactacystin from (R)-Glutamate. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139–2140.
- ²¹⁹ L'organocérien est préparé *in situ* par action du méthyllithium sur du chlorure de cérium, séché à 150 °C sous vide au préalable: Martin, S. F.; Lee, W.-C.; Pacofsky, G. J.; Gist, R. P.; Mulhern, T. A. Strategies for Macrolide Synthesis. A Concise Approach to Protected Seco-Acids of Erythronolides A and B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4674–4688.
- ²²⁰ Déterminé par son signal RMN ¹H caractéristique du proton au pied du siloxane : un triplet de triplet à 2.77 ppm.
- ²²¹ Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. Intramolecular Carbenoid Reactions of Pyrrole Derivatives. A Total Synthesis of (±)-Ipalbidine. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2048–2061.
- ²²² (a) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. Scandium trifluoromethanesulfonate as an extremely active acylation catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413–4414. (b) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Lewis Acid Catalyst in Acylation of Alcohols with Acid Anhydrides and Mixed Anhydrides. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560–4567. (c) Kobayashi, S. Scandium Triflate in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 15–27.
- ²²³ Calad, S.; Mans, D.; Morin, J.-A.; O'Neill-Slawecki, S.; Sisko, J. An expedient synthesis of *cis/trans*-1,3-disubstituted cyclobutanols. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4207–4210.
- ²²⁴ (a) Barton, D. H. R.; Day, M. J.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M. A convenient alternative to the Beckmann rearrangement. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 945–946. (b) Barton, D. H. R.; Day, M. J.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M. A new rearrangement of ketonic nitrones; a convenient alternative to the Beckmann rearrangement. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1764–1767.
- ²²⁵ a) Johnson, G. P.; Marples, B. A. Photorearrangement of spiro-oxaziridines - applications in the syntheses of hexahydro-5H-pyrrolo-[2]benzazepin-5-ones and a tetrahydro-1H,5H-pyrroloisoquinolin-5-one. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4115–4118. (b) Zeng, Y.; Smith, B. T.; Hershberger, J.; Aubé, J. Rearrangements of Bicyclic Nitrones to Lactams: Comparison of Photochemical and Modified Barton Conditions. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8065–8067.
- ²²⁶ Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. First Asymmetric Total Synthesis of (+)-Sparteine. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577–2579.
- ²²⁷ Barbion, J.; Sorin, G.; Selkti, M.; Kellenberger, E.; Baati, R.; Santoro, S.; Himo, F.; Pancrazi, A.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. Stereoselective functionalization of pyrrolidinone moiety towards the synthesis of salinosporamide A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6504–6512.
- ²²⁸ Pattenden, G.; Rescurio, G. A new synthetic approach to (+)-lactacystin based on radical cyclisation of enantiopure α -ethynyl substituted serine derivatives to 4-methylenepyrrolidinones. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3428–3438.
- ²²⁹ Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. Concise Total Synthesis of (±)-Salinosporamide A, (±)-Cinnabaramide A, and Derivatives via a Bis-cyclization Process: Implications for a Biosynthetic Pathway? *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143–2146.

Résumé

Ce travail de thèse s'intéresse à la cycloaddition [2+2] asymétrique de cétones et à son application en synthèse totale. La meilleure réactivité des oléfines *Z* comparées aux oléfines *E*, une des caractéristiques de la cycloaddition [2+2], est étudiée à la fois d'un point de vue synthétique et théorique via des calculs DFT. La cycloaddition [2+2] asymétrique entre des éthers d'énol chiraux et divers cétones générés *in situ* a ensuite été développée. Cette cycloaddition limitée jusqu'ici à l'utilisation du dichlorocétène a été étendue à une grande variété de cétones, permettant l'obtention de cyclobutanones variées hautement fonctionnalisées. Ces cyclobutanones chirales ont été engagées dans la synthèse totale de produits naturels : la lactacystine et la salinosporamide A, inhibiteurs du protéasome et potentiels anticancéreux. Ces synthèses présentent trois étapes clés communes : une cycloaddition [2+2] asymétrique, une expansion de cycle de type Beckmann et la fonctionnalisation des chaînes latérales. La synthèse formelle de la lactacystine est présentée dans ce manuscrit, ainsi que les travaux en cours vers la synthèse de la salinosporamide A.

Mots clés : synthèse totale, cycloaddition [2+2], cétène, asymétrique, lactacystine, salinosporamide A.

Abstract

This thesis work focuses on the [2+2] asymmetric cycloaddition of ketenes and its application in total synthesis. The higher reactivity of *Z* olefins compared to *E* olefins in [2+2] cycloadditions is studied both from a synthetic aspect and DFT calculations. The asymmetric [2+2] cycloaddition between chiral enol ethers and various *in situ* generated ketenes was then developed. Cycloaddition limited to the use of dichloroketene hitherto was extended to a wide range of ketenes, leading to various highly functionalized cyclobutanones. These chiral cyclobutanones were engaged in the total synthesis of natural products: lactacystin and salinosporamide A, proteasome inhibitors and potent anticancer agent. These syntheses have three common key steps : a [2+2] asymmetric cycloaddition, a Beckmann type ring expansion and side chains functionalization. The formal synthesis of lactacystin is presented in this manuscript, as well as the work in progress towards the synthesis of salinosporamide A.

Keywords : total synthesis, [2+2] cycloaddition, ketene, asymmetric, lactacystin, salinosporamide A.