



HAL
open science

Développement de méthodologies organométalliques pour la synthèse rapide de dérivés cyclitols et d'indolones

Pierre Claver Mpawenayo

► **To cite this version:**

Pierre Claver Mpawenayo. Développement de méthodologies organométalliques pour la synthèse rapide de dérivés cyclitols et d'indolones. Autre. Université Montpellier, 2017. Français. NNT : 2017MONTT201 . tel-01872733

HAL Id: tel-01872733

<https://theses.hal.science/tel-01872733>

Submitted on 12 Sep 2018

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 MONTPELLIER

En Chimie organique, minérale, industrielle

École doctorale Sciences Chimiques Balard (ED459)

Unité de recherche UMR 5253

Développement de méthodologies organométalliques pour la synthèse rapide de dérivés cyclitols et d'indolones

Présentée par Pierre Claver MPAWENAYO

Le 29 novembre 2017

Sous la direction de Emmanuel VRANCKEN et Eric LECLERC

Devant le jury composé de

Pr. Michael SMIETANA, Professeur des Universités, Université de Montpellier

Dr. Fabrice DENES, Maître de Conférences, Université de Nantes

Dr. Malek NECHAB, Maître de Conférences, Aix-Marseille Université

Pr. Jean-François POISSON, Professeur des Universités, UJF, Grenoble

Pr. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur des Universités, Université de Montpellier

Dr. Emmanuel VRANCKEN, Maître de Conférences, ENSCM

Dr Estelle METAY, Chargée de Recherche, Université de Lyon

Dr. Eric LECLERC, Chargé de Recherche, ENSCM

Président du Jury

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur de Thèse

Invité

Co-Directeur de Thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

A mes parents qui ont toujours cru en moi
et
à mes enfants à qui je souhaite une longue et heureuse vie ;
je dédie ce travail

Pierre Claver MPAWENAYO

Remerciements

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire ICGM-UMR 5253 au sein de l'équipe du **Pr. Jean Marc CAMPAGNE**. Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli si chaleureusement et de m'avoir soutenu pour l'obtention d'un financement Kite/Erasmus Mundus. Sans lui je n'aurais pas pu être sélectionné et intégrer l'équipe AM2N. **Jean Marc CAMPAGNE** je te remercie infiniment.

Des remerciements très particuliers reviennent au **Dr. Emmanuel Vrancken**, mon directeur de thèse, de m'avoir fait confiance en m'acceptant en tant que son doctorant. Réaliser une thèse sur un sujet aussi passionnant que l'application de l'instabilité configurationnelle d'allénylcuivres à la synthèse asymétrique a été une source de motivation constante. Même si j'ai encore beaucoup à apprendre, ton esprit critique, ton expertise et ta rigueur m'ont fait grandement évoluer. Pour ta patience et la confiance que tu as placée en moi et mon travail, je te suis grandement reconnaissant.

Je remercie également mon co-directeur de thèse, le **Dr. Eric Leclerc**, pour sa disponibilité, ses conseils et sa patience. **Eric**, je tiens à t'exprimer ma profonde gratitude et toute ma sympathie. Je te suis reconnaissant de m'avoir fait découvrir l'esprit synthétique. Merci de ton investissement constant, pour la formation tant moral que scientifique que tu m'as faite bénéficier et enfin la confiance que tu m'as accordée.

Mes vifs remerciements s'adressent également à **Monsieur Fabrice Dénès**, Maître de Conférences à l'Université de Nantes et à **Monsieur Malek Nechab**, Maître de Conférences à l'Aix-Marseille Université qui ont accepté de rapporter cette thèse et je les remercie du temps qu'ils y ont consacré. Je remercie également **Madame Estelle Metay**, Chargée de Recherche à l'Université de Lyon, **Monsieur Jean-François POISSON**, Professeur des Universités, UJF, Grenoble et **Monsieur Michael Smietana**, Professeur des Universités, Université de Montpellier pour avoir bien voulu faire partie du jury de cette thèse et juger ce travail.

Je voudrais remercier mes magnifiques collègues de laboratoire **Kim Spielmann**, **Jimmy Lauberteaux** et **Sami Sahtel** qui sont désormais des amis, pour leurs conseils judicieux, leur disponibilités mais surtout la bonne ambiance qui régnait au sein de l'équipe. Mes remerciements vont à l'endroit de mes sœurs africaines avec qui nous avons

partagé le laboratoire **Marwa Ayadi, Mafakher Mahfoudh** sans oublier la « *folle* » **Naima Kal**. J'ai aussi une pensée à tous ceux qui ont déjà quitté le Laboratoire en particulier **Jean-Simon Suppo, Mélanie Decostanzi, Camille Midrier, Sammy Drissi-Amraoui** et **Aurelien Honraedt**.

Bien évidemment, je ne peux oublier de remercier tous les membres de l'équipes AM2N avec qui j'ai partagé ces trois dernières années: **Renata Marcia de Figueiredo**, la gestionnaire **Yvette Odille** et **Pascale Guiffrey** pour les différents soutiens qu'ils m'ont fait bénéficier et surtout pour leurs soutien moral quand je me trouvais dans l'embarras. Vous êtes vraiment des personnes très sympathiques, de bonne humeur, bref des « *vraies mamans* ».

Je tiens à remercier le programme **Erasmus Mundus/KITE** de l'union européenne qui a pu établir des échanges d'étudiants des universités africaines pour le soutien financier qui a permis de mener à bien ces travaux.

Je ne voudrais pas négliger l'apport de ma famille, de ma conjointe **Marie Thérèse HATEGEKIMANA** et de mes amis (es) qui ont cru en moi, m'ont encouragé et poussé à me dépasser lorsque se sont présentés les moments les plus difficiles en particuliers aux familles **Victor Ndabaniwe** et **Thaddée Kwizera**, à **Ildefonse Nayigizente** connu sous le nom de « *Mutama* », à Aimé-Phiston Muhoza « mon *fi*ls ! » **Emile Ndikumana, Marc Antoine Rwibuka, Serges Ndayirata** et **Dr. Emmanuel Barankanira**. Vous avez été toujours à mes côtés quand il le fallait, merci beaucoup.

Que toute personne et personnalité qui m'ont été utile d'une manière ou d'une autre trouvent en ces quelques lignes l'expression de ma sincère reconnaissance.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
INTRODUCTION GÉNÉRALE	11
PARTIE A	13
SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DIRECTE DES ALCOOLS ALLYLIQUES DE MBH CATALYSÉE PAR UN SYSTÈME BICATALYTIQUE Fe/B ET LEUR APPLICATION POUR LA SYNTHÈSE D'INDOLONES	13
I SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DIRECTE DES ALCOOLS ALLYLIQUES CATALYSÉE PAR LES MÉTAUX DE TRANSITION.....	15
I.0 Introduction.....	15
I.1 Rappels bibliographiques.....	22
I.2 Substitution allyliques.....	23
I.2.1 Substitution allylique par des nucléophiles carbonés.....	24
I.2.2 Substitution allylique par des nucléophiles oxygénés	31
I.2.3 Substitution allylique par des nucléophiles azotés.....	32
I.2.4 Substitution allylique par des nucléophiles soufrés	35
I.2.5 Conclusion	36
II. SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DIRECTE DES ALCOOLS ALLYLIQUES DE MBH PAR DES NUCLEOPHILES CARBONES ET HETEROATOMIQUES CATALYSES PAR LE Fe(III)	37
II.0 Introduction :.....	37
II.1 Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par des métaux de transition	38
II.2 Synthèse des alcools de MBH 1, 2 et 3	41
II.3 Substitution nucléophile directe de l'alcool cyclique primaire de MBH 1, 2 et 3 par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés, catalysée par Fe(III).....	44
II.4 Conclusion	50
III. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES BICYCLIQUES AZOTÉS DÉRIVÉS DES ADDUITS ALLYLIQUES N-TOSYLÉS DE MBH	52
III.0 Introduction.....	52
III.1 Synthèse des pyrrolidines et pyrroles polysubstitués à partir des adduits de MBH	53
III.2 Synthèse des perhydroisoindol-4-ones polysubstitués	58
III.3 Synthèse des pyrrolidines et pyrroles bicycliques polysubstitués à partir du tosylamine allylique cyclique de MBH 4a :	60
III.4 Synthèse des hexahydroisoindol-4-ones polysubstituées à partir d'adduit allylique cyclique de MBH 4a.....	61
III.5 Etude de la stéréochimie du composé 15d	63
III.6 Conversion directe des pyrrolidines de MBH 15 en pyrroles bicycliques polysubstitués 16...64	64
III.7 Conclusion	65

EXPERIMENTAL SECTION: Part A	68
PARTIE B	90
DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DYNAMIQUE BASÉ SUR L'INSTABILITÉ CONFIGURATIONNELLE DES RÉACTIFS ALLÉNYL CUIVRES	90
I Rappels bibliographiques	92
I.1 Présentation du dédoublement cinétique dynamique (DCD)	92
I.2 Dédoublement cinétique (résolution cinétique)	92
I.2.1 Méthode de dédoublements cinétiques répétés	93
I.2.2 Dédoublements cinétiques dynamique (DCD)	93
I.3 Conditions requises pour le dédoublement cinétique dynamique efficace d'un dérivé organométallique	94
I.4 Différents types de dédoublement cinétique dynamique	94
I.5 Intérêt de produire des molécules organiques énantiomériquement pures	95
II Quelques exemples de synthèse énantiosélectives impliquant les allénylmétaux	96
II.1 Généralités	96
II.2 Allényl-zinciques	97
II.3 Allénylétains et indium	105
II.4 Allénylcuivres : Allényl Cu(CN)Li et Cu(Mes)Li	108
II. 5 Limitation des allényl-zinciques et allényl-étains à la synthèse diastéréosélective	109
III Vers l'étude de la réaction de dédoublement cinétique dynamique des allényles cuprates	110
III.1 Objectifs	110
III.2 Etude de la réaction de dédoublement cinétique dynamique des allényles cuprates.....	118
III.3 Détermination de la configuration absolue	125
III.4 Conclusion	128
EXPERIMENTAL SECTION: Part B	129
PARTIE C	161
APPLICATION DE LA RÉACTION DE DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DYNAMIQUE DES ALLÉNYLCUPRATES A LA SYNTHÈSE RAPIDE DES PRECURSEURS DES PRODUITS NATURELS : CYCLITOLS	161
PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES CYCLITOLS ET QUELQUES EXEMPLES DE SYNTHÈSES TOTALES DES CYCLITOLS	163
I. 1 INTRODUCTION	163
I.2 Principales familles des cyclitols et leurs origines naturelles.....	164
I.3 Principales propriétés biologiques de cyclitols et quelques exemples de synthèse totale de cyclitols	166
I.3.1 Principales propriétés biologiques de cyclitols.....	167
I.3.2 Exemples de synthèses totales de quelques cyclitols	169

I.4 But de l'étude	178
II RÉSULTATS ET DISCUSSION	179
1 Analyse rétrosynthétique: Stratégie de synthèse	179
II.2 Synthèse des précurseurs énynes	181
II.2.1 Synthèse des dérivés propargyliques silylés et d'aldéhydes et d'imines énantio-pures ..	181
II.2.2 Condensation des allényl-cuprates préparés <i>in-situ</i> sur les électrophiles aldéhydes et imines.....	182
II.2.3 Déprotection de l'alcyne : Obtention des énynes vrais	186
II.2.4 Extension de la méthodologie à l'addition diastéréosélective <i>syn</i>	187
II.2.5 Conclusion	190
EXPERIMENTAL SECTION: Part C	194
PARTIE D	220
APPLICATION DE LA MÉTATHÈSE D'ENYNE CYCLISANTE AUX SUBSTRATS SYNTHÉTISÉS.....	220
IV. Etude de la métathèse cyclisante ènyne.....	222
IV.1 De la métathèse d'oléfine à la métathèse ènyne.....	222
IV.1.1 Principe de la métathèse.....	222
IV.1.2 Mécanisme de la réaction de métathèse.....	224
IV.2. Métathèse cyclisante Ene-Yne (RCEYM)	225
IV.2.1 Etude mécanistique de la métathèse cyclisante ènyne (RCEYM).....	226
IV.2.2 Influence de l'éthylène dans les réactions de métathèse cyclisante ènyne (RCEYM)	228
IV.2.3 Etude de de l'efficacité du catalyseur et de l'influence du substrat Enyne.	230
IV.2.4 Purification du mélange réactionnel.....	234
IV.2.5 Quelques exemples d'applications de la réaction métathèse cyclisante enyne à la construction des motifs cyclitols.	235
IV.3 Application de la métathèse d'ènyne cyclisante à nos substrats ènynes synthétisés (Au point IV. 3).....	237
CONCLUSION GÉNÉRALE	250
CONCLUSION GÉNÉRALE	252
EXPERIMENTAL SECTION: Part D.....	254

ABRÉVIATION ET NOMS COMERCIAUX

Ac	acétate
Acac	Tris(acetylacetonato)
All	allyl
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
ar	aromatique
Bn	benzyl
Bz	benzoate
cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CM	métathèse croisée (cross metathesis)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCD	dédoublément cinétique dynamique
DEAD	diéthyl azodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Dppf	Bis(diphenylphosphino)ferrocene
<i>ed.</i>	excès diastéréomérique
<i>ee.</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
E. P.	éther de pétrole
EWG	groupe électroattracteur
GP	Groupe partant
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Imid.	imidazole
I. R.	infra-rouge

LAH	lithium aluminium hydrure
MBH	Morita-Baylis-Hilman
MEK	méthyléthylcétone
MOM	methoxyméthyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
Nu	nucléophile
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PPh ₃	triphénylphosphine
Cod	Dichloro(1,5-cyclooctadiene)
PG	groupe protecteur (protecting group)
RCEYM	métathèse ène-yne cyclisante (ring closing enyne metathesis)
RCM	métathèse cyclisante (ring closing metathesis)
<i>rd.</i>	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
R _f	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé(e)
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyl
TMS	triméthylsilane
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	Tetramethylethylenediamine
TMS	triméthylsilyl
Tos	tosyl
U. V.	ultra-violet

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La coopération entre l'Université du Burundi et le programme européen Erasmus Mundus « Kite » m'a permis de bénéficier d'une bourse de thèse et d'intégrer l'équipe de recherche dirigé par le Pr. J. M. Campagne en septembre 2014 à l'Ecole Nationale supérieure de Chimie de Montpellier. Le projet de thèse que j'avais imaginé et qui m'a permis d'être sélectionné portait sur la synthèse des dérivés cyclitols à partir des carbo sucres. L'une des thématiques développées au laboratoire d'accueil portait sur l'étude de la réactivité d'espèces organométalliques et en particulier l'étude de la réaction d'espèces allénylcuivres.

Des travaux préliminaires avaient déjà montré que cette méthodologie pourrait offrir aux intermédiaires amonoalcools propargyliques. Nous avons donc décidé de mettre à profit l'instabilité configurationnelle de ces espèces qui avait été soupçonnée lors des études antérieures réalisées au Laboratoire et ayant fait objet de quelques publications.¹ Pour y parvenir, nous avons comme première tâche de déterminer les conditions dans lesquelles ces espèces organométalliques peuvent être configurationnellement instables. Ensuite la mise à profit d'un processus de dédoublement cinétique dynamique dû à l'instabilité configurationnelle de ces espèces sur les aldéhydes (et imines) chiraux permettrait la construction diversifiée de dérivés aminoalcools homopropargyliques de façon très directe, efficace, diastéréosélective et énantiosélective. Enfin une application de cette réaction à la synthèse rapide des dérivés cyclitols par le biais d'une métathèse cyclisante ényne (RCEYM) catalysée par les complexes au ruthénium illustrerait le potentiel de cette méthodologie en synthèse asymétrique et les dérivés cyclohexènes C-7 cyclitols en particulier.

A coté de projet, j'ai aussi participé au projet qui était en cours et qui portait sur l'étude de la réaction de substitution nucléophile directe d'alcools allylique primaires de Morita-Baylis-Hillman (MBH) pour compléter les travaux effectués par une doctorante Marwa Ayadi en co-tutelle entre l'université Montpellier et l'Université de Tunis.

¹ a) Bernaud, F.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2567-2569. b) Bernaud, F.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Synlett* **2004**, 1080-1082. c) Alouane, N.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5797-5800. d) Vrancken, E.; Alouane, N.; Gérard, H.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1770-1779.

**SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DIRECTE DES
ALCOOLS ALLYLIQUES DE MBH CATALYSÉE PAR
UN SYSTÈME BICATALYTIQUE Fe/B ET LEUR
APPLICATION POUR LA SYNTHÈSE D'INDOLONES**

I SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DIRECTE DES ALCOOLS ALLYLIQUES CATALYSÉE PAR LES METAUX DE TRANSITION

I.0 Introduction

La synthèse de molécules de plus en plus complexes par des méthodes efficaces, sélectives, non polluantes et hautement productives est un enjeu majeur de la synthèse organique contemporaine.² Le développement de nouvelles méthodologies de création de liaisons C-C et C-Hétéroatome est indispensable à l'accomplissement de cet objectif. La substitution nucléophile de fonctions oxygénées est une stratégie intéressante pour la création de nouvelle liaison C-C et C-Hétéroatome en raison de l'accès aisé aux produits de départ. Dans cette catégorie, l'enjeu principal est d'effectuer une substitution directe du groupement hydroxyle, sans transformation préalable. Cependant, le groupe hydroxyle est un très mauvais groupe partant car l'ion hydroxyde résultant est une base forte.

Ainsi, la méthodologie de substitution d'un groupe hydroxyle consiste généralement en une opération en deux étapes : i) la conversion du groupe hydroxyle en bon groupe partant (halogénure, tosylate par exemple) et ii) la substitution du groupe partant par un nucléophile. Cependant, cette approche synthétique souffre d'inconvénients majeurs comme l'usage de bases fortes et de masses moléculaires souvent élevées ainsi que les pertes importantes d'atomes lors du départ du groupe partant. Cette approche est donc peu économique en atomes, génère des déchets et la nécessité de purifier les intermédiaires (Schéma 1).

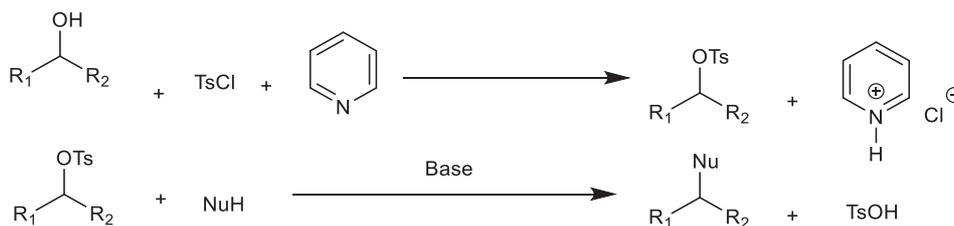


Schéma 1: Substitution nucléophile d'un alcool via un tosylate

² a) Metzger, J. O.; Eissen, M. C. *R. Chim.* **2004**, 7, 569–581. b) Jenck, J. F.; Agterberg, F.; Droescher, M. J. *Green Chem.* **2004**, 6, 544–556. c) Parthasarathy, G.; Hart, R.; Jamro, E.; Miner, L.; *Clean Technol. Environ. Policy* **2005**, 7, 219–229.

Une autre méthode classique de substitution d'un groupe hydroxyle activé *in situ* est la réaction de Mitsunobu (Schéma 2), consistant en l'utilisation conjuguée du triphénylphosphine et du diéthyl azodicarboxylate (DEAD). Cependant cette méthodologie nécessite des quantités stoechiométriques d'un agent toxique et explosif, le DEAD, et la purification n'est pas du tout aisée. Compte tenu du coût des réactifs et des mesures de sécurité et de protection de l'environnement à mettre en œuvre, cette méthodologie est inefficace d'un point de vue économique. C'est pourquoi la réaction de substitution nucléophile directe d'alcool a été sélectionnée comme la seconde réaction la plus désirée par les compagnies pharmaceutiques.³

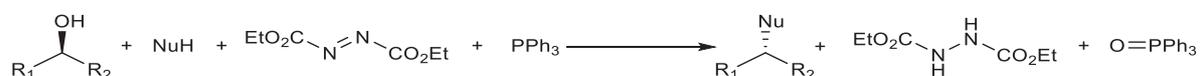


Schéma 2: La réaction de Mitsunobu

Par conséquent, des procédés catalytiques qui activent directement la liaison C-OH semblent plus attractifs puisqu'aucune base ni préactivation de l'alcool ne sont requises et que le seul sous-produit dégagé par cette réaction est l'eau.³

La substitution nucléophile catalytique directe d'alcools, représentée dans la voie **B** du Schéma 1, est donc devenue un défi important pour plusieurs équipes de recherche au cours de ces dernières années.

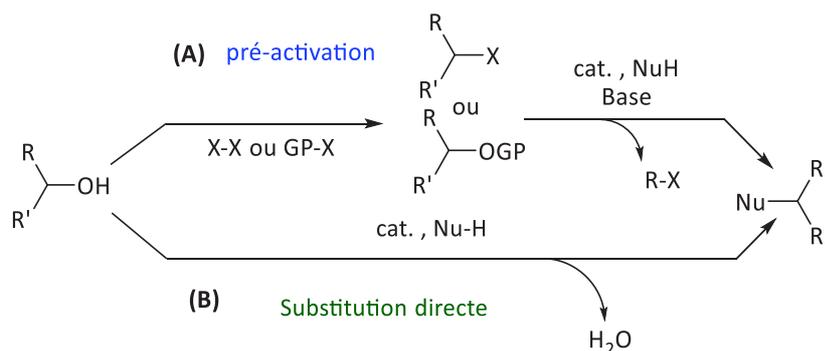


Schéma 3: Deux voies possibles de substitution d'un alcool

Actuellement, la substitution nucléophile directe d'alcools libres concentre l'attention de nombreuses équipes de recherche puisqu'elle offre une voie d'accès à une variété de molécules organiques. Trois principales catégories sont à distinguer : i)

³ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem* **2007**, *9*, 411.

Activation de l'alcool par un procédé appelé «*autotransfert d'hydrogène*», ii) Activation de l'alcool par un complexe π -allyle et iii) Activation de l'alcool par un acide de Lewis ou acide de Bronsted.

Le procédé dit «*par autotransfert d'hydrogène*» est un procédé qui constitue probablement l'une des stratégies les plus intéressantes parmi les réactions de substitution nucléophile directe. Elle est efficace non seulement du point de vue chimique mais aussi du point de vue économique et environnemental.⁴ Dans cette réaction le métal de transition catalysant la réaction déshydrogène le groupe hydroxyle le convertissant en intermédiaire carbonyle. Contrairement à la forme moins réactive alcool, l'intermédiaire carbonyle réagit plus facilement à l'attaque nucléophile.

Il est admis que la réaction commence avec l'oxydation de l'alcool **2** pour conduire au dérivé carbonyle **4** et le métal hydruure (ou dihydruure) intermédiaires. Ceci est suivie par une condensation aldolique avec la forme énolate **5** générée dans le milieu réactionnel pour donner une cétone α - β insaturée **6**, et la réaction se termine par la réduction de la double liaison par l'intermédiaire hydruure précédemment formé pour générer le dérivé cétonique alkylé et régénère le catalyseur et l'eau comme seul sous-produit (Schéma 4).

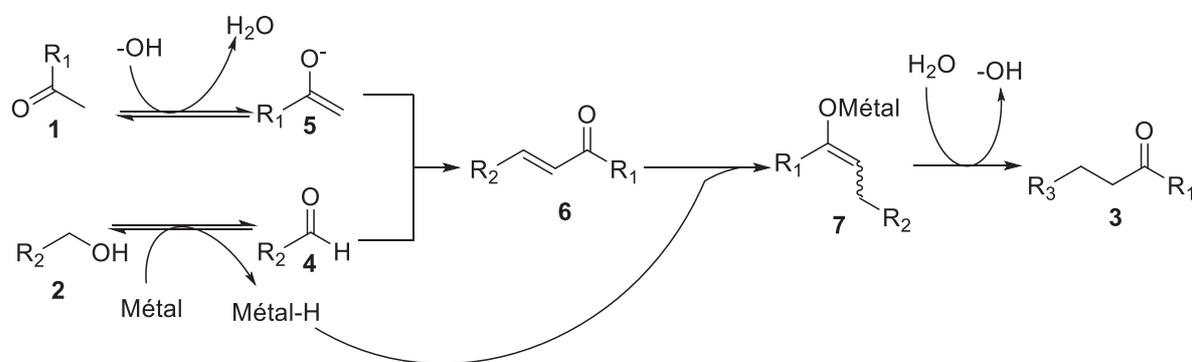


Schéma 4 : Autotransfert d'hydrogène dans l'alkylation d'une cétone avec un alcool

Dans le cas d'un nucléophile aminé, la condensation de l'intermédiaire **4** avec l'amine conduit à l'intermédiaire imine **8** qui est alors hydrogéné par la forme catalytique réduite MH_2 pour générer l'amine et selon un schéma similaire au précédent (Schéma 5).

⁴ a) Guillena, G.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358-2364. b) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. c) Guillena, G.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.

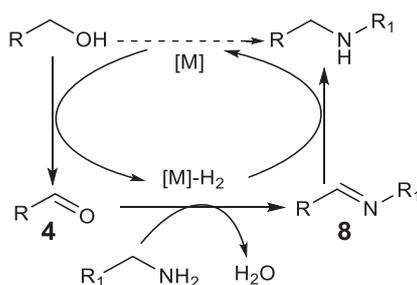


Schéma 5 : Autotransfert d'hydrogène dans l'alkylation d'une amine avec un alcool

Bien que cette méthodologie soit plus efficace, elle présente d'importantes limitations. Ces processus impliquent l'usage de catalyseurs très chers, et/ou rares qui sont souvent utilisés en association. En plus, la réaction est généralement limitée aux alcools terminaux et à l'utilisation d'énolates et d'amines primaires comme nucléophiles.^{4a}

Dans le cas de l'activation de l'alcool par un complexe π -allyle, le métal de transition réalise une insertion oxydante dans la liaison C-O de l'hydroxyle suivie d'une attaque nucléophile. Bien que le Pd^{5,6} est de loin le métal le plus largement utilisé, d'autres catalyseurs tels que le Pt,⁷ Ir,⁸ Au,⁹ Ru,¹⁰ Cu,¹¹ Fe¹² et le Zn¹³ ont aussi été employés pour cette transformation. Cependant, cette méthodologie est limitée à un nombre réduit de nucléophiles et jusqu'à présent aucune méthodologie générale de substitution directe d'alcools n'a été décrite.

⁵ a) Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2595. b) Yokoyama, Y.; Takagi, N.; Hikawa, H.; Kaneko, S.; Tsubaki, N.; Okuno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 662. c) Hikawa, H.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8433. d) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3241-3244.

⁶ a) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968. b) Liang, H.; Ito, S.; Yoshifuji, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 425.

⁷ a) Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. b) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371.

⁸ a) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. b) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371.

⁹ Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1184.

¹⁰ a) Zaitsev, A. B.; Gruber, S.; Plüss, P. A.; Pregosin, P. S.; Veiros, Wörle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11604. b) Tanaka, S.; Pradhan, P. K.; Maegawa, Y.; Kitamura, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3996.

¹¹ Shibata, M.; Ikeda, M.; Motoyama, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9528.

¹² a) Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6487. b) Kischel, J.; Mertins, K.; Michalik, D.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865.

¹³ Zhu, A.; Li, L.; Wang, J.; Zhuo, K. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 1244.

Les nucléophiles intervenant dans la réaction sont généralement les composés à méthylène actif. On trouve aussi des nucléophiles oxygénés, azotés, soufrés, phosphorés, des boro- et alumino-hydrures, ... Ces nucléophiles, neutres ou anioniques, peuvent être classés arbitrairement en deux familles selon que "leur forme acide correspondante" a un pKa supérieur ou inférieur à 25¹⁴. Par analogie avec la théorie H.S.A.B de Pearson,¹⁵ certains auteurs les nomment respectivement "durs" (pKa > 25) et "mous" (pKa < 25). Ainsi les amines (pKa d'un sel d'ammonium ~ 10-11), les alcools (pKa ~ 16-19), les phénols (pKa ~ 9-11), les thiols (pKa ~ 12) et les composés à méthylène actif (pKa ~ 9-15) sont des nucléophiles "mous" alors que les hydrures et réactifs organométalliques sont des nucléophiles "durs". Nous verrons que le caractère "dur" ou "mou" du nucléophile utilisé détermine la stéréochimie de la réaction.

Des recherches ont été menées par différentes équipes des chercheurs et par les connaissances acquises sur la formation des complexes π -allyliques du palladium¹⁶ et leur attaque par des entités nucléophiles,¹⁷ le cycle catalytique le plus souvent admis pour la réaction de substitution est celui du schéma 6.¹⁸

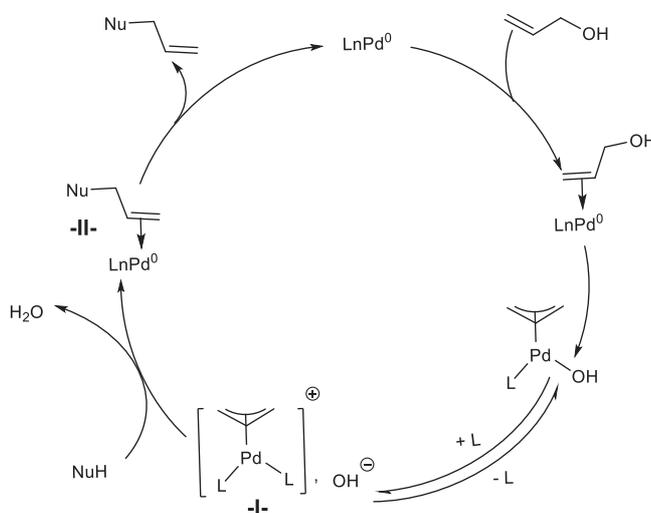


Schéma 6. Schéma général de la substitution nucléophile directe d'alcools allyliques proposé par Tsuji-Trost.

¹⁴ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

¹⁵ a) Pearson, R. G.; *Science* **1966**, 151, 172; *Chemistry in Britain* **1967**, 3, 103. b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.

¹⁶ Yamamoto, T.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1986**, 5, 1559.

¹⁷ a) Tsuji, J.; *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1173.

¹⁸ Frost, C. G. J.; Howarth, J.; Williams, J. M. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089.

L'espèce catalytique correspond à un complexe du palladium au degré d'oxydation zéro. Après association de la double liaison avec le palladium, une étape d'addition oxydante conduit à un complexe π -allylique à 16 électrons existant sous deux formes en équilibre (schéma 6). Le complexe π -allylique cationique étant plus électrophile que le complexe neutre, c'est lui qui subit préférentiellement l'attaque du nucléophile. Le produit de la réaction est ensuite libéré par dissociation en régénérant l'espèce catalytique.

La stéréochimie globale de la réaction résulte de celle de chacune des étapes :

- L'addition oxydante se produit avec inversion de configuration du motif allylique par attaque interne du métal "en *anti*" par rapport au groupement partant¹⁹ (schéma 7).

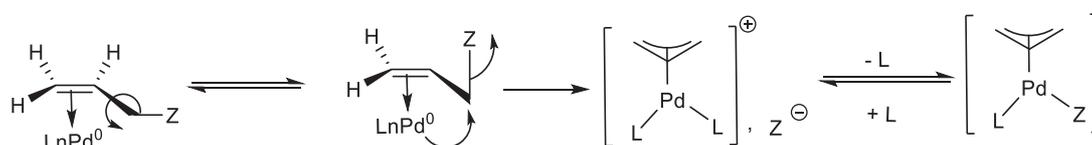


Schéma 7 : Schéma général de la formation d'un complexe π -allyle catalysée par les métaux.

- La stéréochimie de l'étape de couplage dépend de la nature "molle" ou "dure" du nucléophile utilisé : Un nucléophile "mou" attaque le ligand π -allylique du côté opposé au métal en provoquant une nouvelle inversion de configuration (schéma 8) ; il en résulte globalement pour la réaction une rétention de configuration (double inversion).

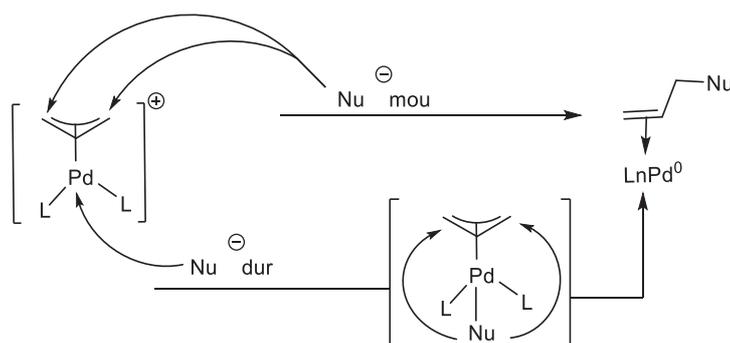


Schéma 8 : Schéma général de l'attaque d'un complexe π -allyle par nucléophile dans la réaction de substitution directe d'alcools allyliques catalysée par les métaux.

Un nucléophile "dur" attaque le ligand π -allylique de façon interne, après coordination préalable sur le centre métallique (schéma 8). Dans ce cas, la rétention de

¹⁹ Hayashi, T.; Hagihara, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767.

configuration qui en découle pour l'étape de couplage provoque, au total, une inversion de configuration pour la réaction de substitution.

La troisième catégorie concerne l'activation de l'alcool par un acide de Lewis ou de Brønsted. Le métal se coordine sur l'oxygène du groupe hydroxyle pour promouvoir la réaction de substitution.²⁰ Divers catalyseurs métalliques tels que le Bi(III) ont été reportés dans des réactions variées incluant la formation des liaisons C-C,²¹ C-O,²² C-S²³ et C-N;²⁴ le Fe(III) est surtout actif pour catalyser la formation des liaisons C-O,²⁵ C-N,²⁶ et C-C²⁷ avec les alcools benzyliques; l'Au(III) a été reporté dans des réactions d'éthérisation²⁸ et d'amidation²⁹ des alcools benzyliques et des alkyls tertiaires, l'In,³⁰ le Mo,³¹ etc.. ont été aussi utilisés pour ces transformations.

Le schéma mécanistique plausible simplifié est illustré dans la figure suivante. Quand le catalyseur métallique ML_n interagit avec l'alcool, un intermédiaire carbocationique (R⁺) est généré. L'attaque du nucléophile sur le carbocation (R⁺) boucle le cycle catalytique en générant le produit désiré et une libération concomitante d'une molécule d'eau et régénération de l'espèce catalytique.

²⁰ Biswas, S.; Samec, J. S. M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 974.

²¹ Kobayashi, S.; Ogino, T.; Shimuzu, H.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4729.

²² Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 413.

²³ Zhan, Z. P.; Yang, W. Z.; Yang, R. F.; Yu, J. L.; Li, J. P.; Liu, H. J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.

²⁴ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456.

²⁵ a) Salehi, P.; Iranpoor, N.; Behbahani, F. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 943. b) Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4593. c) Mirzaei, A.; Biswas, S.; Samec, J. S. M. *Synthesis* **2012**, *44*, 1213.

²⁶ a) Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5798. b) Michaux, J.; Terrasson, V.; Marque, S. Wehbe, J.; Prim, D.; Champagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2601; n) Yan, W. Wang, Q. Chen, Y. Petersen, J. L. Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308.

²⁷ Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4065.

²⁸ a) Cuenca, A.; B. Mancha, G.; Asensio, G.; Medio-Simon, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1518.

²⁹ a) Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J. M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063; b) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180.

³⁰ Vicennati, P.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2248.

³¹ Reddy, C. R.; Madhavi, P. P.; Reddy, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7169.

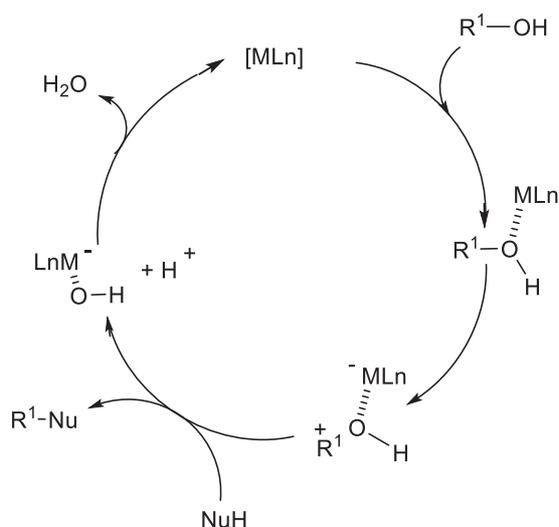


Schéma 9 : Schéma général de la réaction de substitution nucléophile directe d'alcools allyliques activée par un acide de Lewis.

Les acides de Bronsted tels que l'acide *p*-toluènesulfonique³² et l'acide dodécylbenzènesulfonique³³), ont été aussi employés pour réaliser cette réaction. Cependant, du fait du passage par un intermédiaire carbocationique, ces méthodologies ne sont efficaces qu'à partir d'alcools secondaires et tertiaires. En plus, quand le composé possède un centre asymétrique, la réaction conduit à un mélange racémique et ceci limite son application.

Dans cette partie de notre travail nous nous intéresserons en particulier à la substitution nucléophile directe d'alcools allyliques γ -carbonylés par des nucléophiles carbonés, azotés, sulfurés et oxygénés catalysée par des métaux de transition.

I.1 Rappels bibliographiques

La substitution directe d'alcools allyliques est une réaction importante d'un point de vue synthétique mais elle est assez délicate. La liaison C-O étant un très mauvais nucléofuge, leur substitution directe nécessite généralement soit une pré-activation du groupe hydroxyle ou soit l'utilisation de complexes porteurs de ligands π -accepteurs forts et cette réaction est aussi non régiosélective.^{5a,6a}

³² Sanz, R.; Martínez, A.; Álvarez-Gutiérrez, J. M.; Rodríguez, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383.

³³ Shiorikawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 311.

L'emploi d'adduits de Morita-Baylis-Hilman a été envisagé puisque ce sont des synthons hautement fonctionnalisés facilement accessibles et largement exploités en synthèse organique grâce à la présence de plusieurs sites réactifs susceptibles de réagir avec divers nucléophiles et électrophiles.³⁴

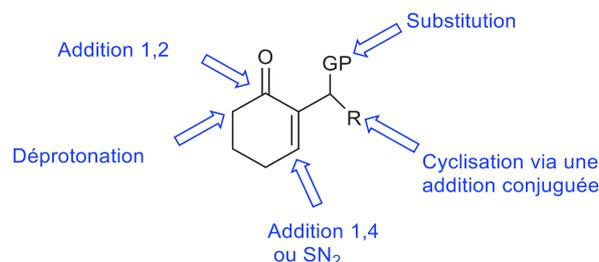


Schéma 10 : Différentes réactivités des adduits MBH

Ainsi, nous décrivons dans cette partie;

- quelques exemples représentatifs de substitution directe d'alcools allyliques rapportées dans la littérature ;
- quelques exemples de la littérature dans le domaine de l'alkylation allylique directe des alcools de MBH, par des nucléophiles carbonés, azotés, soufrés et oxygénés, catalysée par des métaux de transition;
- une étude de la réaction de substitution directe d'alcools primaires d'adduit MBH catalysé par le système bicatalytique Fe/B ainsi que son application à la synthèse d'hétérocycles seront présentées.

I.2 Substitution allyliques

La substitution allylique constitue actuellement une excellente approche pour la formation de liaisons C-C et C-Hétéroatome et permet d'accéder facilement à des molécules organiques complexes.³⁵ Dans la littérature, plusieurs études sur la substitution allylique directe catalysée par des métaux de transition ont été décrites. Dans les paragraphes qui suivent une brève bibliographie concernant la réaction de substitution allyliques catalysée par les métaux de transition en présence de nucléophiles carbonés, oxygénés, azotés, soufrés, etc sera abordée.

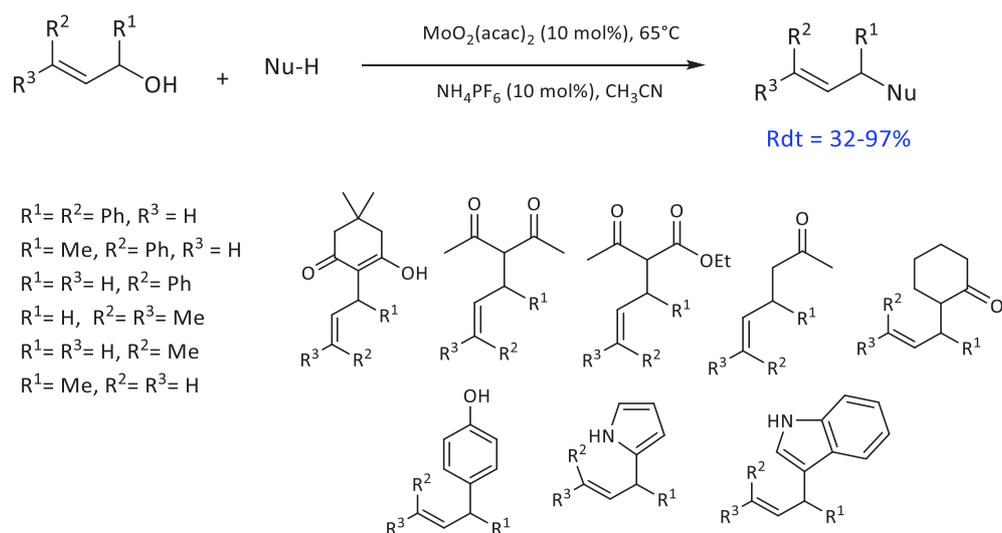
³⁴ Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-892, b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588; Masson, ; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int.Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.

³⁵ Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943.

I.2.1 Substitution allylique par des nucléophiles carbonés

Compte tenu de leur importance en synthèse organique, la réaction d'alkylation de dérivés cétoniques employant des alcools allyliques comme électrophiles a fait l'objet de nombreuses études au cours de ces dernières années. Les méthodologies les plus développées actuellement reposent sur l'alkylation directe d'alcools allyliques par des dérivés cétoniques catalysée par des métaux de transition.^{27,36} Ces procédés sont connus pour leur facilité de préparation et de mise en œuvre, leur reproductibilité, leur excellente activité et sélectivité, et surtout leur caractère écologique.

En 2009, l'équipe de Zhu³⁷ a développé une méthodologie de substitution directe d'alcool allylique par des énoles catalysée par le complexe au molybdène. Dans ce travail, l'alkylation de composés 1,3-dicarbonylés (5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, acétylacétone et acétoacétate d'éthyle) et de cétones (acétone et cyclohexanone) a été accomplie avec des rendements allant de modestes à excellents (Schéma 11). Les auteurs ont montré par ailleurs que les arènes et d'autres hétérocycliques comme le pyrrole et l'indole pouvaient être employés comme nucléophiles et que la réaction se fait respectivement de façon régiosélective sur le carbone C4, C2 et C3. Ces conditions ont été aussi appliquées à quelques cas d'*O*-allylation (Cfr. schéma 22) mais cette stratégie reste limitée à quelques classes de nucléophiles.



³⁶ a) Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793 b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 825.

³⁷ Yang, H.; Fang, L.; Zhang, M.; Zhu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 666.

Schéma 11 : Substitution directe d'alcool allylique par Zhu en présence des carbonucléophile

Zhu et Yang ont suggéré que le mécanisme de cette réaction débute par la coordination de l'alcool allylique, qui remplace l'acétylacétone dans le complexe de molybdène dans le cycle catalytique (intermédiaire A). Après l'attaque nucléophile sur le carbénium π -allylique (intermédiaire B), le produit est libéré et le catalyseur est régénéré (Schéma 12).

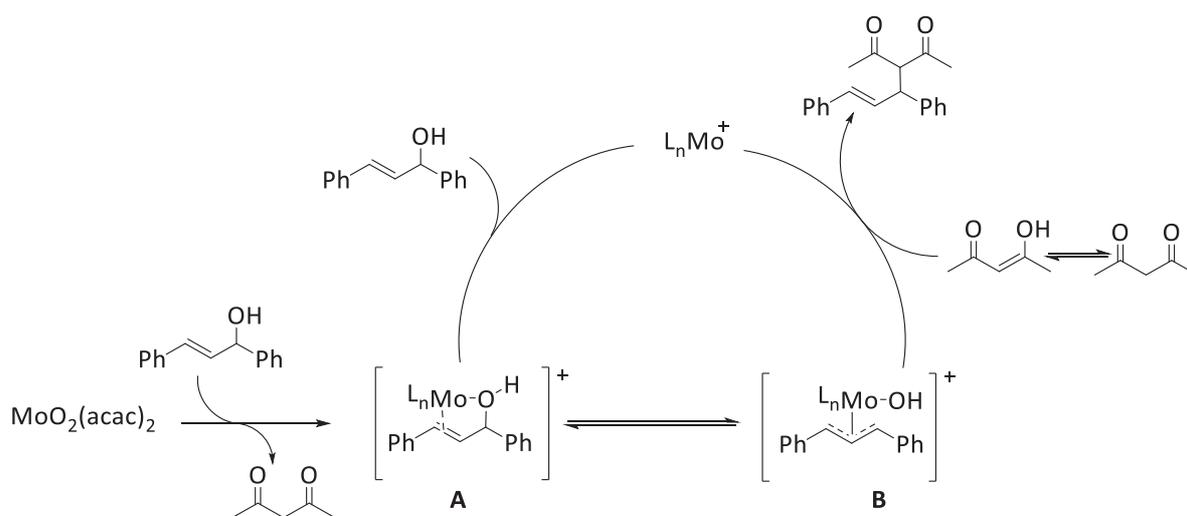


Schéma 12 : Schéma mécanistique de substitution directe d'alcool allylique proposé par Zhu

L'équipe de Jana¹⁴ a exploré l'allylation de dérivés 1,3-dicarbonylés, catalysée par le fer (III). Cette étude a montré que l'acétylacétone, l'acétylacétate d'éthyle ou le 2-oxocyclopentanecarboxylate d'éthyle réagissent avec une variété d'alcools allyliques et benzyliques en présence de 10 mole % de chlorure de fer(III) anhydre, dans le dichlorométhane au reflux. Les produits d'addition ont été obtenus avec de bons à excellents rendements (58 à 99%).

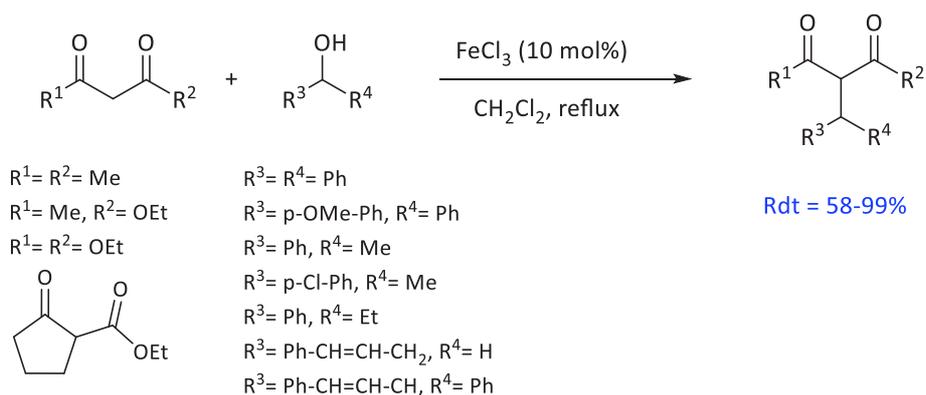


Schéma 13 : Substitution directe d'alcool allylique par les dérivés 1,3-dicarbonylés proposé par Jana

Afin d'expliquer l'allylation des composés 1,3-dicarbonylés, catalysée par le fer (III), Jana et Coll. ont proposé un mécanisme qui implique, dans un premier temps, l'activation des dérivés 1,3-dicarbonylés pour donner un intermédiaire énolique coordonné au Fe(III) et dans un deuxième temps, l'activation de l'alcool pour fournir un intermédiaire cationique stabilisé. Par la suite, l'attaque du carbocation ainsi formé après l'activation de l'alcool par un autre atome de Fe fournit les produits d'allylation désirés et la régénération du catalyseur métallique (Schéma 14). En plus de la disponibilité et du faible coût du catalyseur utilisé, elle ne nécessite pas de chauffages élevés. Par contre, les alcools primaires ne sont pas tolérés étant donné que l'étape clé de ces transformations est la formation d'un intermédiaire carbocationique.

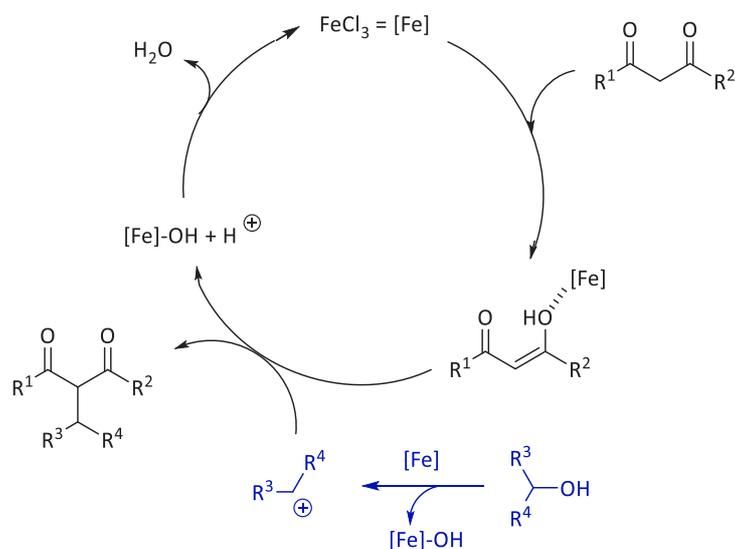


Schéma 14 : Schéma mécanistique de substitution directe d'alcool allylique proposé par

Jana

L'alkylation allylique des alcools impliquant le palladium comme agent catalytique a aussi été décrite. Bien qu'abondant dans la littérature, la plupart de ces méthodes impliquent l'activation préalable d'alcools³⁸ ou l'usage des ligands spéciaux.^{6a,39} Zang et Grinev ont décrit une méthode d'alkylation allylique simple à partir de cétones par les complexes π -allylpalladium. Les auteurs ont montré que l'alkylation allylique des cétones est accomplie sous l'action conjuguée d'une quantité catalytique de Pd, de pyrrolidine comme co-catalyseur et de solvants formant des pont hydrogènes. Cette méthode s'est avérée plus tolérante mais nécessite une association de catalyseurs et ligands spéciaux. Dans ces conditions, les produits désirés ont été obtenu avec de bons à excellents rendements à température ambiante.

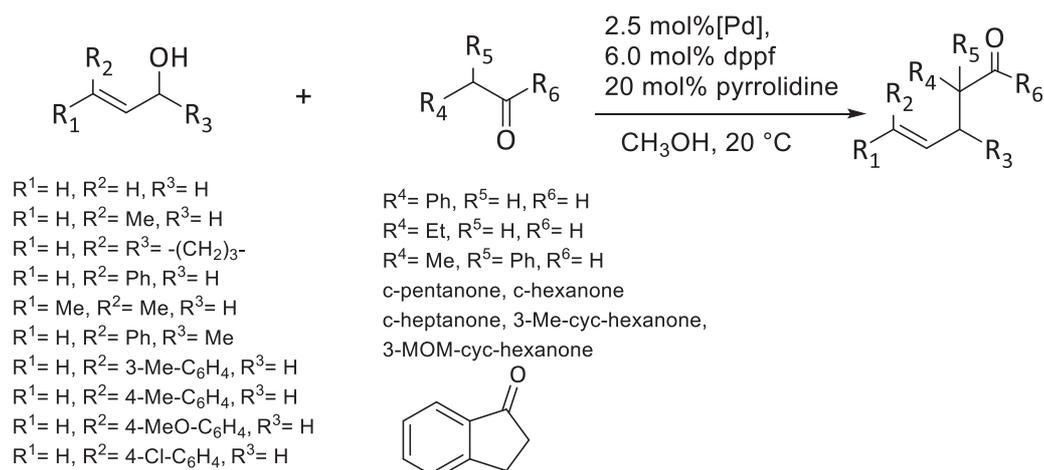


Schéma 15: Alkylation allylique d'alcools catalysés par le Pd

³⁸ a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179. b) B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467. c) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. d) Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.

³⁹ a) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Ohshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4085. b) Usui, I.; Schmidt, S.; Keller, M.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207. c) Tao, Y.; Wang, B.; Qu, L. Qu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2726.

Les auteurs ont prouvé que le clivage de la liaison C-O de l'alcool allylique est accompli avec le concours du méthanol et ont proposé, en particulier pour la réaction entre le propenol et la cyclohexanone, un mécanisme impliquant dans un premier temps l'ionisation du groupe OH sur la position allylique **1** conduisant à l'intermédiaire complexe π -allylpalladium **2**. L'énamine générée in situ va ensuite se complexer sur le complexe π -allylpalladium **2**, formant le complexe imine-palladium **4** via l'intermédiaire **3**. Enfin le produit est obtenu par dissociation du complexe **4** et hydrolyse de l'imminium (Schéma 16).

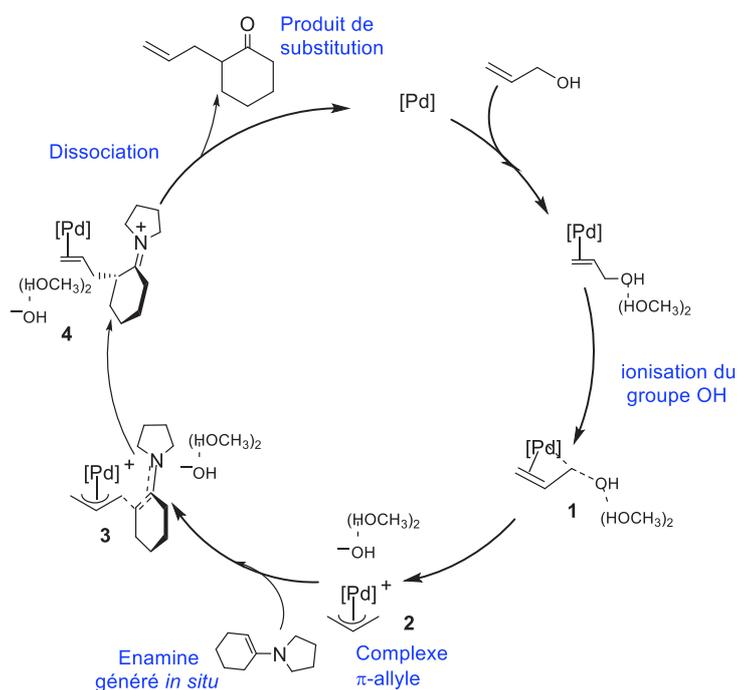


Schéma 16. Cycle catalytique de la substitution nucléophile directe d'alcool allylique par une cétone proposé par Zang et Grinev

Très récemment, l'alkylation directe de l'alcool cinnamique avec une variété de composés 1,3-dicarbonylés catalysée par un complexe de platine a été décrite par l'équipe d'Ohshima.¹⁷ Cette réaction a permis la formation de composés monoallylés avec une haute sélectivité (de 92 :8 à >99 :1). L'addition d'une quantité catalytique de pyrrolidine et d'acide acétique s'est révélée nécessaire non seulement pour empêcher des réactions secondaires indésirables, mais également pour obtenir une sélectivité élevée en produits de monoallylation (Schéma 17). Les conditions optimales impliquent la combinaison du dichloro(cycloocta-1,5-diène)platine (II) et d'un ligand bidenté, le 4,5-

bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxantène (Xantphos). De plus, la même étude a montré que l'irradiation par micro-ondes accélère efficacement la réaction, ce qui permet d'abaisser la température de réaction à 60°C et la durée à 5h.

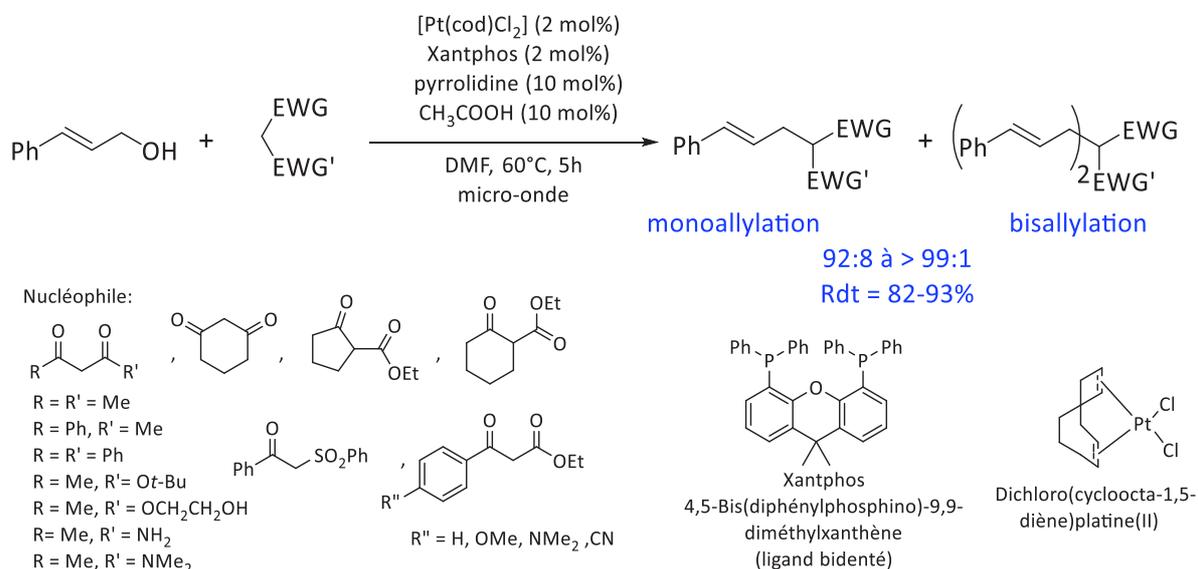


Schéma 17: Alkylation directe de l'alcool cinnamique par des composés 1,3-dicarbonylés catalysée par un complexe de platine.

En variant la nature des alcools allyliques, les mêmes auteurs ont examiné l'alkylation directe de ces alcools avec l'acétoacétate d'éthyle dans les conditions évoquées précédemment. Cette étude a montré que l'alkylation directe peut être étendue à une série de dérivés de l'alcool cinnamique, d'alcools allyliques linéaires ou ramifiés et donner les produits de la monoallylation correspondants avec des rendements élevés et une haute sélectivité (Schéma 18).

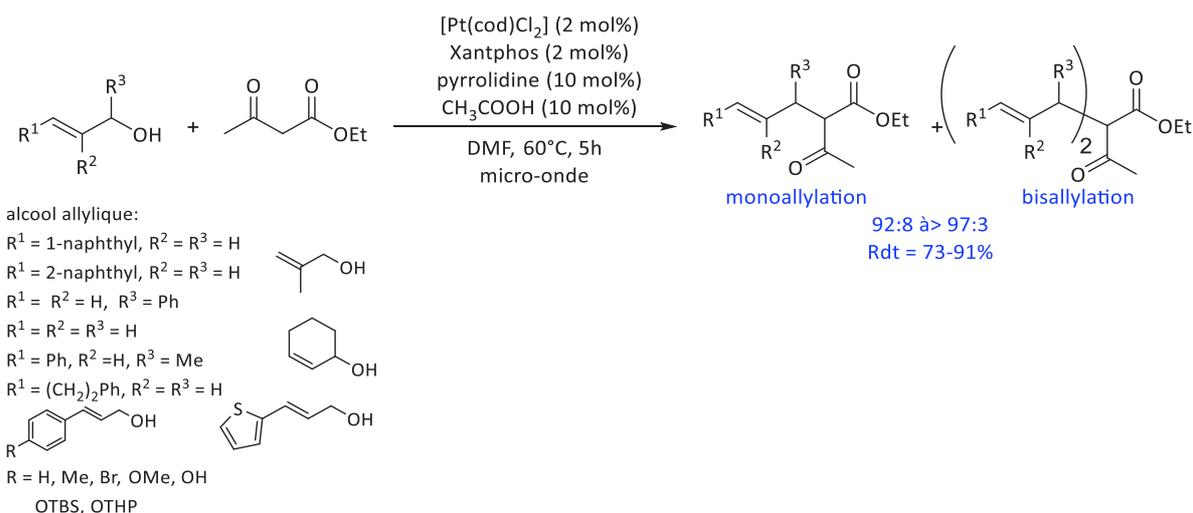


Schéma 18: L'alkylation directe d'alcools allyliques par l'acétoacétate d'éthyle catalysée par un complexe de platine.

En 2003, le groupe de Kobayashi a développé la réaction de substitution d'alcools allyliques par des nucléophiles carbonés catalysée par $Pd(PPh_3)_4$ en phase aqueuse.^{5d} L'élément clé du système catalytique est l'utilisation d'une quantité catalytique d'un acide carboxylique, additif accélérant la réaction. Le rôle principal de l'acide est d'accélérer le processus d'attaque nucléophile généralement lent après la formation du complexe π -allylpalladium (Schéma16). Dans ces conditions différents dérivés cétones et esters réagissent avec divers alcools allyliques avec des rendements allant de 73 à 99%.

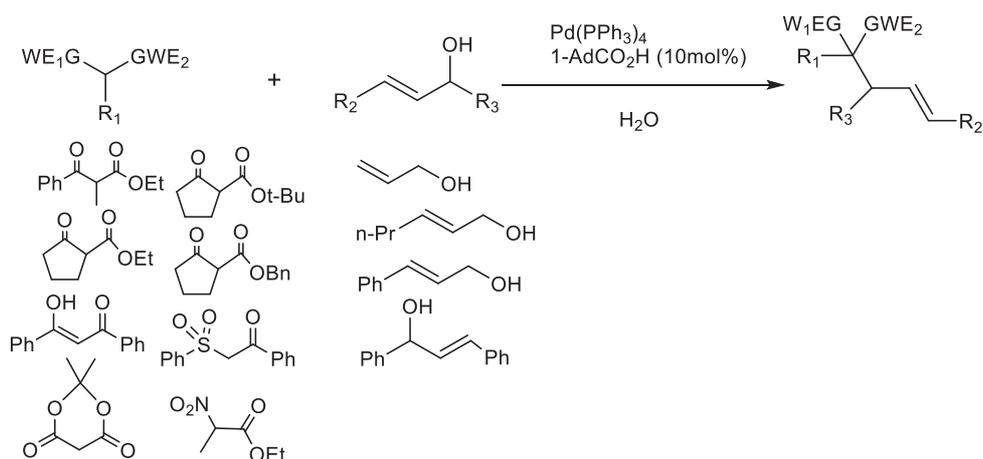


Schéma 19 : substitution d'alcools allyliques par des nucléophiles carbonés catalysée par $Pd(PPh_3)_4$ en phase aqueuse

I.2.2 Substitution allylique par des nucléophiles oxygénés

Comparé à la *N*-allylation et à la *C*-allylation, la *O*-allylation attire moins l'attention, d'une part en raison du caractère nucléophile faible de l'atome d'oxygène comparé à celui de l'azote et du carbanion stabilisé et, d'autre part, pour des problèmes de régiosélectivité. En revanche, bien que quelques travaux montrent que la condensation intermoléculaire directe de deux entités alcools différentes est considérée comme un protocole simple et efficace pour la réaction d'éthérisation, les articles concernant cette méthodologie restent très limités. Nous exposons dans ce qui suit quelques exemples de la littérature concernant la formation de liaison C-O catalysée par les métaux de transition.

En 2004, l'équipe d'Ikariya a montré que l'utilisation du catalyseur de palladium (0) portant les ligands phosphite comme Pd[P(OPh)₃]₄ conduit à une réactivité satisfaisante dans le toluène à 80°C. La réaction se produit également en absence du solvant. Dans ces conditions, la *O*-allylation conduit aux dérivés éthers désirés avec des rendements allant de 19 à 83% (Schéma 20).^{5a} Cette réaction fonctionne bien pour les fonctions alcools (primaires, secondaires, tertiaires), activés ou non, mais reste limitée à cette catégorie de nucléophiles.

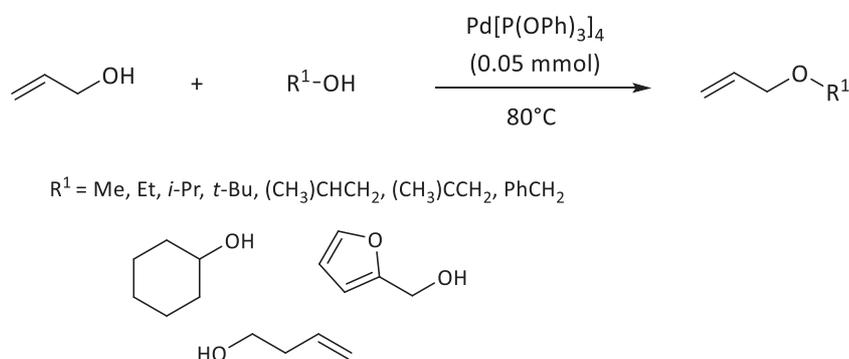


Schéma 20 : Réaction d'estérification d'alcools allyliques catalysée par le complexe Pd[P(OPh)₃]₄

Le mécanisme général de cette transformation catalysée par les métaux de transition commence par l'activation de la liaison C-OH allylique par le catalyseur générant ainsi les complexes π -allylique η^3 qui sont des intermédiaires réactionnels électrophiles

relativement mous et très utilisés dans la formation des liaisons C-C et C-Hétéroatome.⁴⁰ Ce complexe subit par la suite une attaque nucléophile sur le carbone terminal du π -allyle et produit le complexe **-II-** qui par décomplexation fournit le produit d'*O*-allylation et régénère le Pd(0) et cycle catalytique recommence (Cf. Schéma général 6).

Peu avant, Yang et Zhu³⁷ ont décrit l'éthérisation du 1,3-diphénylprop-2-én-1-ol avec des nucléophiles oxygénés tels que les alcools primaires et secondaires, catalysée par le MoO₂(acac)₂ en présence d'un additif tel que NH₄PF₆ dans l'acétonitrile. Cette réaction d'éthérisation conduit aux dérivés éthers avec des rendements allant de 71 à 90% (Schéma 21). Cette méthodologie a été aussi utilisée pour substitution directe d'alcool allylique par des énols (Cf. I.2.1).

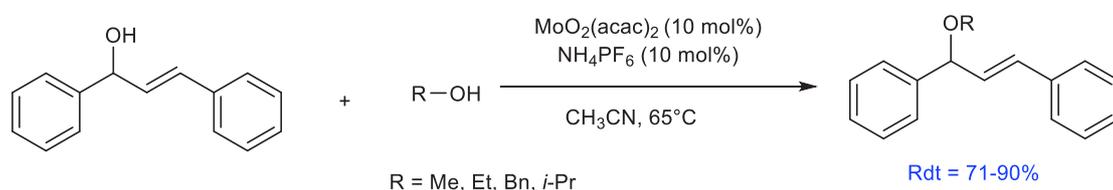


Schéma 21 : Ethérisation du 1,3-diphénylprop-2-én-1-ol par des nucléophiles oxygénés

I.2.3 Substitution allylique par des nucléophiles azotés

La formation de la liaison C-N s'est avérée très importante en synthèse organique. La fonction amine se retrouve dans la plupart des substances naturelles et dans de nombreux produits pharmaceutiques.⁴¹

D'exemples de la réaction aboutissant à la formation de la liaison C-N découlent de la réaction de Tsuji-Trost.⁴² La réaction de Tsuji-Trost a été exploitée en utilisant le palladium et divers dérivés allyliques tels que des halogénures,⁴³ des esters,⁴⁴ des éthers et des carbonates.⁴⁵ Très récemment la substitution directe d'alcools allyliques utilisant les

⁴⁰ Trost, B. M.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Penter, C. *Top.Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 1- 64

⁴¹ a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods; VCH, Weinheim, Germany*, **1996**. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S.A. *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods; Wiley-VCH, Weinheim, Germany*, **2003**.

⁴² Kürti, L; Czako B. *Elsevier Academic Press: Burlington*, **2005**.

⁴³ Byström, S. E.; Aslanian, R.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1749.

⁴⁴ Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172.

⁴⁵ a) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2009**, 6472. b) Moreno-Mañas M.; Morral L.; Pleixats R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160.

complexes palladium porteurs de ligands π -accepteurs forts (phospholes,⁴⁶ diphosphinidencyclobutène^{6a} et triphenylphosphine^{5a}) a été rapporté pour la substitution directe d'alcools allyliques sans activation préalable (Schéma 22).

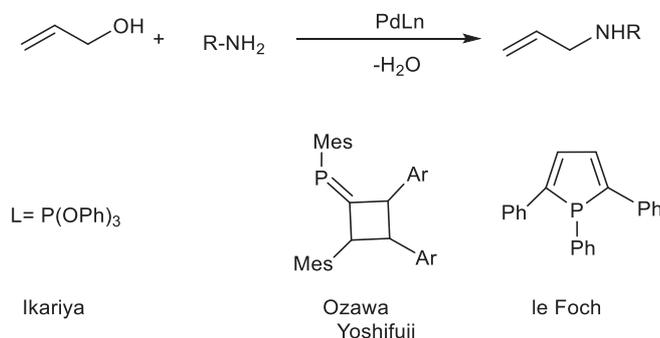


Schéma 22: Formation de la liaison C-N par la réaction de Tsuji-Trost

L'étape clé de l'amination de l'alcool allylique **19** est le clivage de la liaison C-O de l'hydroxyle pour former l'intermédiaire π -allylpalladium selon le mécanisme général habituel (Schéma 6). Pour tenter d'élucider le schéma réactionnel de cette transformation, Ozawa a proposé que le complexe hydridopalladium porteur du ligand diphosphinidencyclobutène est à la base de cette transformation (**Voie a**).^{6a} Des calculs théoriques suggèrent quant à eux que la liaison hydrogène s'établissant entre l'hydroxyle et l'eau du milieu active le groupe hydroxyle et génère la formation d'un intermédiaire π -allylpalladium (**voie b**)^{39a} ou, alternativement, les sels d'ammonium activent le groupe hydroxyle (**voie c**).⁴⁷

⁴⁶ Thoumzet, C.; Grutzmacher, H.; Deschamps, B.; Ricard, L.; le Floch, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3911.

⁴⁷ Piechaczyk, O.; Thoumzet, C.; Jean, Y.; le Floch, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14306.

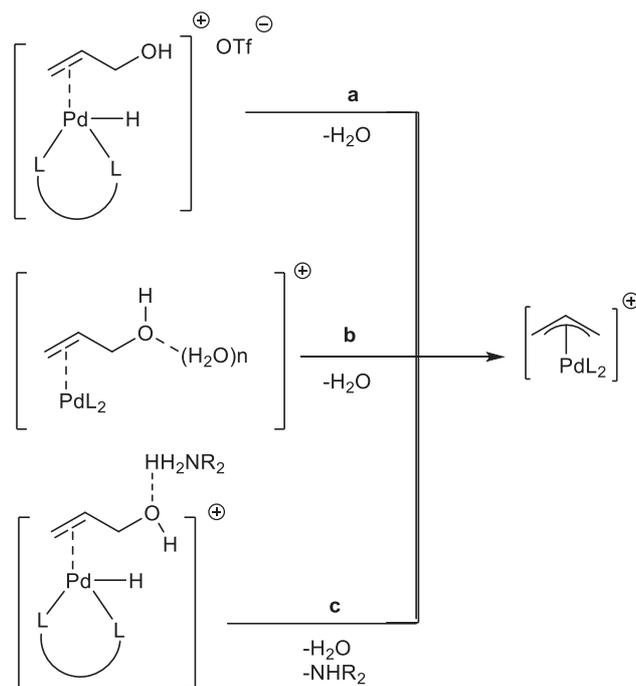


Schéma 23 : Voies possibles pour la formation d'un intermédiaire π -allyle lors de la substitution d'un alcool allylique par une amine.

En 2001, Phuan et Kozlowski ont rapporté que l'allylation de l'aniline à partir de l'alcool allylique peut être aussi réalisée selon le mécanisme d'autotransfert d'hydrogène pour générer le butéanal, suivi par la condensation de l'aniline. L'imine résultante est réduite par l'hydruire de palladium selon un mécanisme réactionnel illustré plus haut (Cfr. schéma 4).⁴⁸

Cette stratégie présente l'avantage d'être peu couteuse (l'usage de bases et de solvants anhydres n'est pas nécessaire) et de répondre aux préoccupations environnementales actuelles. Cependant, il existe plusieurs limitations : (i) Seuls les alcools primaires sont des électrophiles efficaces (ii) ces derniers doivent être utilisés en large excès.

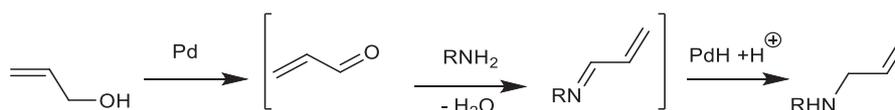


Schéma 24: Allylation de l'aniline

⁴⁸ Phuan, P. W.; Kozlowski, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3963.

I.2.4 Substitution allylique par des nucléophiles soufrés

La substitution allylique par des nucléophiles soufrés est encore peu décrite. En effet, les produits soufrés sont connus pour être des poisons de catalyseurs à base de métaux de transition.⁴⁹

En 1999, Mitsudo et Coll.⁵⁰ ont rapporté la première allylation de thiols catalysée par le ruthénium. Ils ont fait réagir une variété de thiols aliphatiques et aromatiques avec le carbonate d'allyle en présence de Cp*RuCl(cod) dans l'acétonitrile. Ce dernier joue à la fois le rôle de ligand et de solvant pour empêcher l'empoisonnement du catalyseur par le thiol.

Dix ans plus tard, Tanaka et al.⁵¹ ont décrit la réaction entre le prop-2-enol et des thiols catalysée par complexe π -allylique [CpRu(η^3 -C₃H₅)QA]PF₆ (Figure 11). Cependant, malgré tous les travaux effectués, les détails du mécanisme de cette réaction ne sont pas clairs à l'heure actuelle.

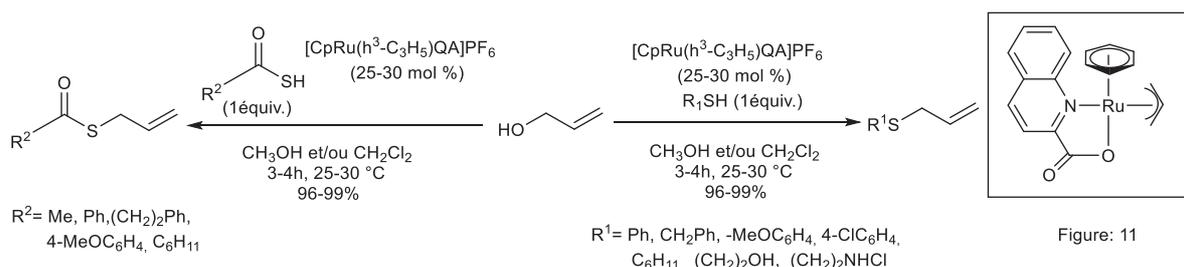


Schéma 25 : Réaction d'allylation de thiols catalysée par le ruthénium

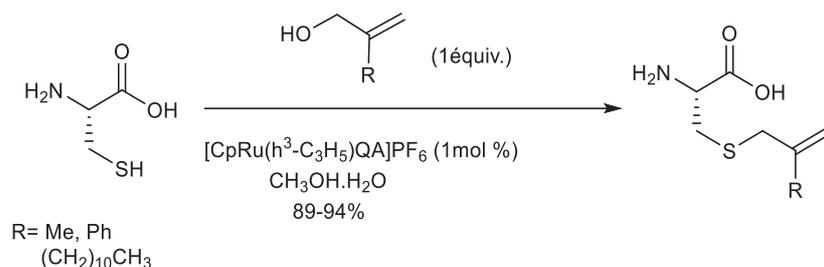
Peu après Kitamura et Coll.⁵² ont décrit une substitution d'alcools primaires allyliques par la cystéine en présence du complexe π -allylique [CpRu(η^3 -C₃H₅)QA]PF₆ dans un mélange H₂O/MeOH (1/1) aboutissant exclusivement aux produits S-allylé avec d'excellents rendements.

⁴⁹ Hegedus, L. L.; McCabe, R. W.; Catalyst poisoning; Marcel Dekker: New York, **1984**.

⁵⁰ Kondo, T.; Morisaki, Y.; Uenoyama, S. Y.; Wada, K.; Mitsudo, T. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8657-8658.

⁵¹ Tanaka, S.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1902-1905.

⁵² Jaisankar, P.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1894-1897.



Sch\u00e9ma 26 : R\u00e9action d'allylation de la cyst\u00e9ine catalys\u00e9e par le ruth\u00e9nium

I.2.5 Conclusion

Actuellement, les proc\u00e9d\u00e9s de substitution d'alcools catalys\u00e9s par les m\u00e9taux de transition reposent sur l'utilisation d'une gamme limit\u00e9e d'alcools secondaires et tertiaires conjugu\u00e9s, ou des alcools primaires π -activ\u00e9s comme substrats o\u00f9 ces r\u00e9action passent par une r\u00e9action de type $\text{S}_{\text{N}}1$. En effet, les classes de substrats difficiles pour ces proc\u00e9d\u00e9s de substitution comprennent, g\u00e9n\u00e9ralement, les alcools primaires aliphatiques non conjugu\u00e9s ou/et les alcools allyliques poss\u00e9dant des ol\u00e9fines totalement substitu\u00e9es.

Ces inconv\u00e9nients \u00e9tant en plus aggrav\u00e9s par des conditions r\u00e9actionnelles souvent difficiles (chauffages \u00e9lev\u00e9es, r\u00e9actifs difficiles \u00e0 manipuler, conditions anhydre, ...) il est n\u00e9cessaire de d\u00e9velopper de nouvelles m\u00e9thodes catalytiques g\u00e9n\u00e9rales de formation de liaisons C-C, C-N et C-O \u00e0 partir d'alcools libres, en employant des m\u00e9taux moins chers, facilement accessibles et non toxiques. Dans les points suivants, apr\u00e8s une br\u00e8ve \u00e9tude bibliographique sur la substitution nucl\u00e9ophile directe des alcools allyliques de MBH catalys\u00e9e par les m\u00e9taux de transition, une nouvelle strat\u00e9gie de substitution nucl\u00e9ophile directe d'alcools allyliques de MBH catalys\u00e9e par un syst\u00e8me Fe(III)/Bore sera pr\u00e9sent\u00e9e.

II. SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DIRECTE DES ALCOOLS ALLYLIQUES DE MBH PAR DES NUCLEOPHILES CARBONES ET HETEROATOMIQUES CATALYSES PAR LE Fe(III)

II.0 Introduction :

Comme nous venons de le voir, la substitution nucléophile directe des groupes hydroxyles non activés catalysée par les métaux suscite une attention particulière car elle évite l'installation et le gaspillage d'un groupe partant. Toutefois, il est admis que cette transformation se produit généralement par le biais de la formation d'un intermédiaire carbocationique, et son efficacité est par conséquent limitée aux alcools secondaires ou tertiaires.⁵³ Les exemples impliquant l'usage d'alcools allyliques primaires non substitués sont rares, imposent généralement l'utilisation de métaux précieux et de ligands coûteux et sont limités à une seule classe de nucléophiles.^{39b,54} Ainsi, le développement d'une méthode pratique et économique pour une substitution directe d'alcools allyliques est hautement souhaitable.

Le chlorure de fer (III) est un acide de Lewis puissant pour la transformation de fonctions chimiques dans des conditions douces.²⁷ En plus, les sels de Fe(II) ou Fe(III) sont capables de favoriser à la fois l'activation électrophile de liaisons C-hétéroatomes et de liaisons C-C insaturées. L'utilisation de sels de fer en tant qu'acides de Lewis pour favoriser cette alkylation allylique est classique et a déjà été décrit pour des réactions impliquant de nombreux groupes partants tels que le OMe, SCN, NHC(O)Ph, NHTs,.... Compte tenu de sa grande disponibilité, de son faible coût et de son caractère non toxique et non polluant, le fer est une alternative intéressante dont l'utilisation est croissante.⁵⁵

Nous avons donc décidé d'expérimenter le système catalytique Fe(III)/BF₃ pour la réaction de substitution nucléophile directe d'alcools allyliques primaires (MBH) dans des conditions douces. Dans les paragraphes qui suivent seront présentés les principaux

⁵³ Dryzhakov, M.; Richmond, E.; Moran, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 935-959.

⁵⁴ a) Das, B. G.; Nallagonda, R.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5577-5583. b) Rueping, M.; Vila, C.; Uria, U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 768-771. c) Jefferies, L. R.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2026-2029. d) Shibuya, R.; Lin, L.; Nakahara, Y.; Mashima, K.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4377-4381. e) Huo, X.; Yang, G.; Liu, D.; Liu, Y.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6776-6780. f) Emayavaramban, B.; Roy, M.; Sundararaju, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3952-3955.

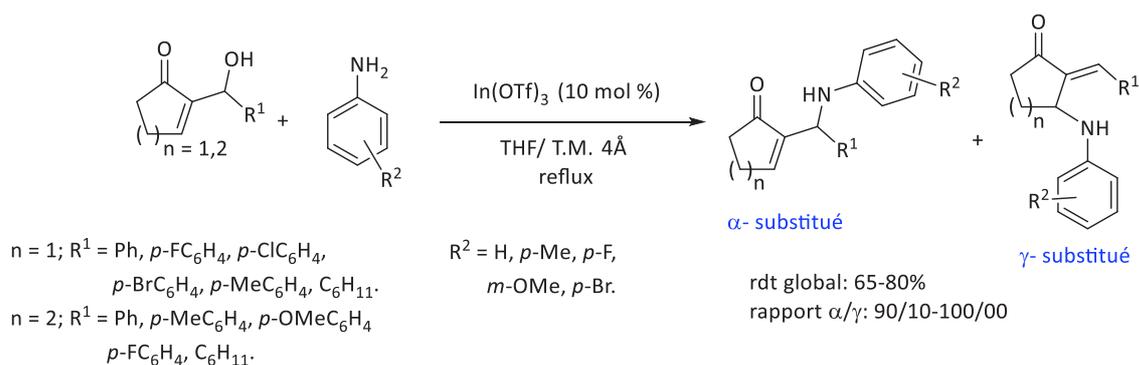
⁵⁵ Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Anorg. Chem.*, 4th ed.; Verlag Chemie: Weinheim, **1982**, 767.

travaux de recherche réalisés dans la littérature, dans le domaine de substitution allylique directe des alcools de MBH, par des nucléophiles carbonés, azotés et oxygénés, catalysée par des métaux de transition.

II.1 Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par des métaux de transition

L'introduction régiosélective de nucléophiles soit en position α ou γ d'adduits de MBH est devenue un enjeu majeur en synthèse organique. Alors que la substitution régiosélective allylique d'adduits de MBH acyclique soit en position α ou γ pourrait être facilement accomplie par catalyse acide de Lewis⁵⁶ ou en position γ principalement à travers des réactions catalysées par les bases organique.⁵⁷ Cependant, l'alkylation allylique d'adduits MBH cyclique pourrait être différente de celle d'adduits acycliques en raison de structures différemment substituées et conduire aux mélanges des produits d' α et de γ substitution.

Liu et son équipe⁵⁸ ont rapporté la substitution nucléophile hautement α -régiosélective de l'alcool allylique de MBH avec une variété d'amines aromatiques, catalysée par 10% molaire de triflate d'indium(III), en présence de tamis moléculaires 4Å, au reflux du THF (Schéma 27).



⁵⁶ a) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Padmaja, K. *Synlett* **1996**, 393–395. b) Im, Y. J.; Lee, H. R.; Kim, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2987–2990. c) Kabalka, G.W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3803–3805. d) Nag, S.; Pathak, R.; Kumar, M.; Shukla, P. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3824–3828.

⁵⁷ a) Chung, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9023–9026. b) Cho, C.-W.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6689–6691. c) Li, J.; Wang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5233–5237.

⁵⁸ Liu, Y. L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3473.

Schéma 27 Substitution nucléophile directe des alcools de MBH par Liu et son équipe

Dans le but d'expliquer la haute α -régiosélectivité de cette réaction, une étude montre que l'indium se coordine avec l'alcool de MBH pour former un complexe **A**. Ce complexe, en présence d'amines aromatiques, conduit respectivement au produit thermodynamique (α -substitué) et au produit cinétique (γ -substitué). Par la suite le produit γ -substitué se transforme en produit α -substitué *via* un réarrangement sigmatropique. Cette étude a montré que le produit α -substitué est thermodynamiquement plus stable, ce qui favorise sa formation sous contrôle thermodynamique (Schéma 28).

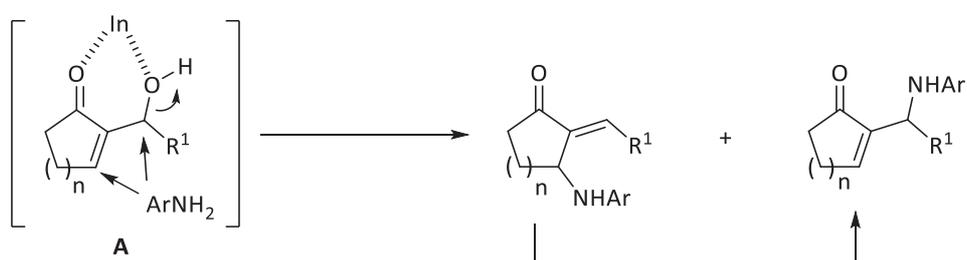


Schéma 28 : Complexe à la base d' α -régiosélectivité de la réaction proposé par Chan et son équipe

Une nouvelle alternative d'accès aux tosylamines allyliques de MBH a été décrite par le groupe de Lee.⁵⁹ Les adduits de MBH sont, en effet, transformés en produits *aza*-MBH *N*-tosylé en présence de tosylamine ou de méthanesulfonamide, de FeCl_3 (5% molaire) comme catalyseur, dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante pendant 12 h. Les différents produits de substitution ont été obtenus avec d'excellents rendements variant entre 80 et 93% (Schéma 29).

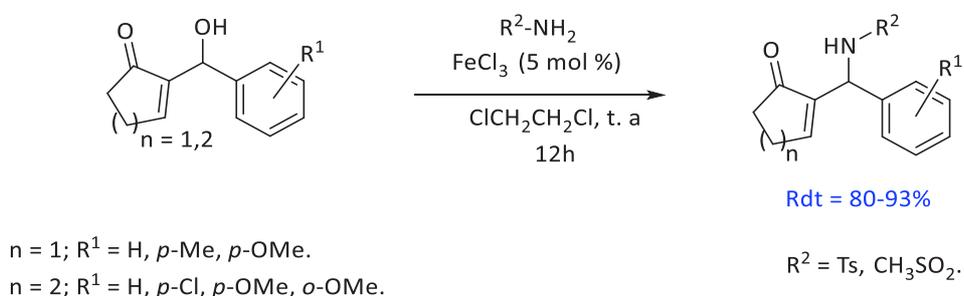


Schéma 29 : Substitution nucléophile directe des alcools de MBH par le groupe de Lee

⁵⁹ Lee, K. Y.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1099-1100.

En revanche l'alcool allylique de MBH **1** portant une chaîne alkyle (R= *n*-pent) ne réagit pas dans ces conditions avec la tosylamine. Le manque de réactivité de l'alcool **1** peut être expliqué par la difficulté de générer le carbocation correspondant (**Schéma 30**).

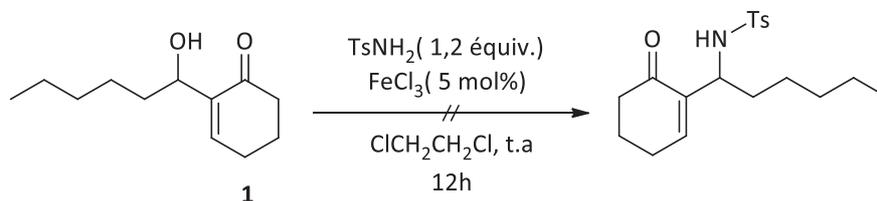


Schéma 30: Non réactivité d'alcool allylique de MBH portant une chaîne alkyle

Chan et son équipe ont décrit en 2009 la substitution des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés, oxygénés et soufrés.⁶⁰ La réaction se déroule à 40°C dans le dichlorométhane et en présence de 10% molaire de chlorure de FeCl₃.6H₂O pour conduire régiosélectivement aux produits d'α-substitution avec de bons rendements (**Schéma 31**).

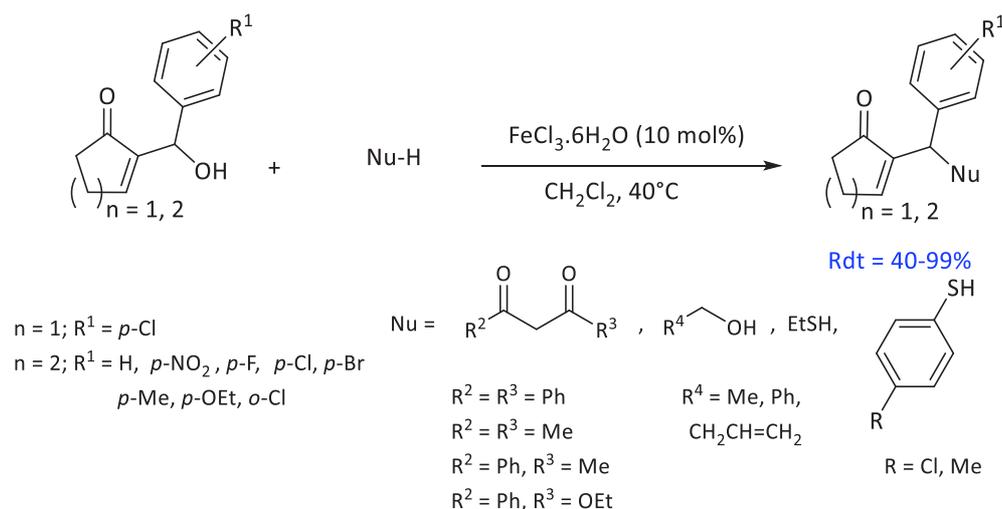


Schéma 31 : Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par Chan

Chan et Coll. explique la formation régiosélective des produits d'α-substitution par la coordination du Fe(III) avec le groupe hydroxyle et le groupe carbonyle et ont proposé un schéma mécanistique qui implique dans un premier temps l'activation de l'alcool par les sels de fer. Ceci conduit à un intermédiaire (**I**) coordonné au Fe(III) qui peut fournir un carbocation (**II**) stabilisé. Ensuite, l'espèce cationique ainsi formée, subit une attaque

⁶⁰ Zhang, X.; Rao, W.; Wai Hong Chan, S.; Wai Hong Chan, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4186.

nucléophile et une protodéméallation du [Fe]-OH pour générer le produit α -substitué attendu et la régénération du catalyseur métallique (Schéma 32). Le rôle du catalyseur à base de fer utilisé dans cette réaction est capital pour faciliter la déshydroxylation de l'alcool cyclique de MBH et générer le carbocation stabilisé et par conséquent cette méthodologie exclue l'usage d'alcool primaire.

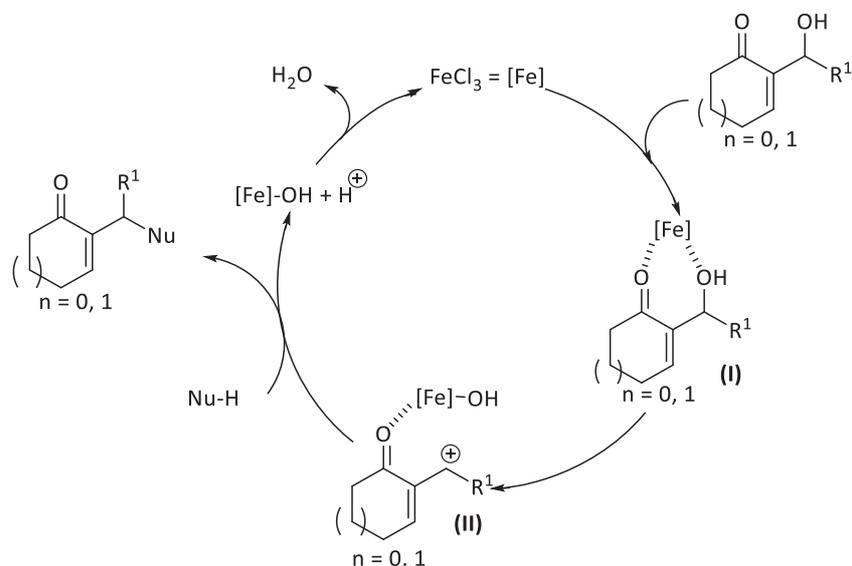


Schéma 32 : Cycle catalytique de la substitution nucléophile directe des alcools de MBH proposé par Chan et son équipe

II.2 Synthèse des alcools de MBH 1, 2 et 3

Les adduits de MBH, portant au moins 4 groupes fonctionnels différents (D-1 à D-4, Figure 1) sont des intermédiaires ou des substrats de départ pour la synthèse de divers composés biologiquement actifs. Récemment, en tant que substrats électrophiles, les alcools de MBH ont été utilisés avec succès dans les réactions de substitution par divers nucléophiles, y compris les C-nucléophiles comme les arènes, les hétéro-arènes et les carbanions, ainsi qu'avec les hétéro-nucléophiles tels que les composés portant les groupes $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ et $-\text{NH}$.^{34a,34c}

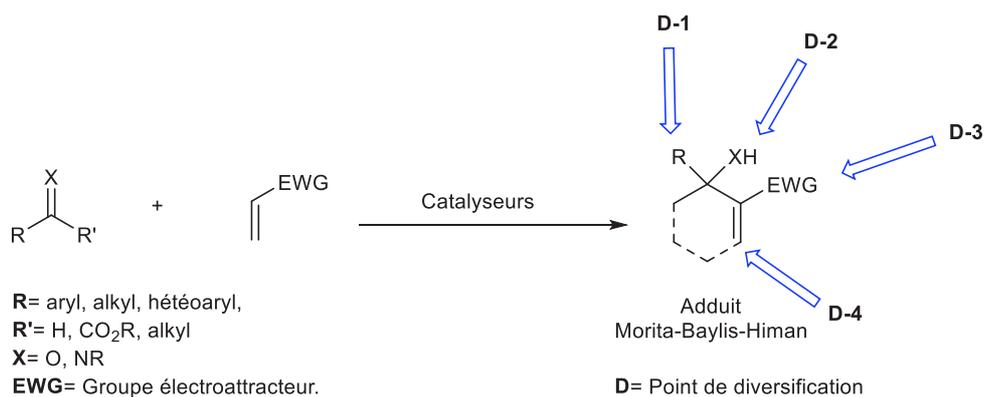


Figure 1 : Différents sites réactionnels d'adduits MBH

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'exemple connu d'alkylation des alcools allyliques primaires de MBH avec divers nucléophiles catalysée par des métaux de transition. La très grande majorité des exemples cités dans la littérature utilisent les alcools secondaires conjugués de MBH, portant généralement un groupe aryle. Cela nous a conduit à développer une méthode de substitution directe des alcools, primaires et secondaires de MBH **1**, **2** et **3**, par divers nucléophiles et dans des conditions douces en utilisant les sels de fer (**Figure 2**).

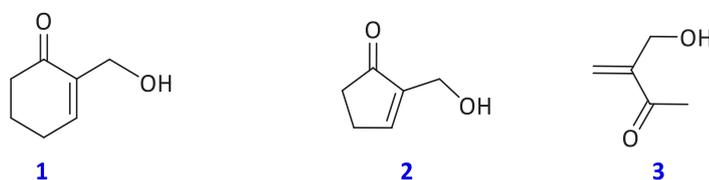


Figure 2 : Structures d'alcools allyliques de MBH testées

Dans un premier temps, nous avons procédé à la préparation des substrats de départs **1**, **2** et **3**. Leur synthèse a été accomplie selon les protocoles décrits dans des travaux antérieurs dans la littérature.

Rezgui et El Gaïed⁶¹ ont montré qu'il est possible d'avoir en une seule étape la 2-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one **1**, au bout de 15 h avec un rendement de 82%, *via* un protocole facile à mettre en œuvre permettant le couplage de la cyclohex-2-én-1-one avec le formaldéhyde aqueux (30%) dans le THF à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 33).

⁶¹ Rezgui, F. El Gaïd, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5965.

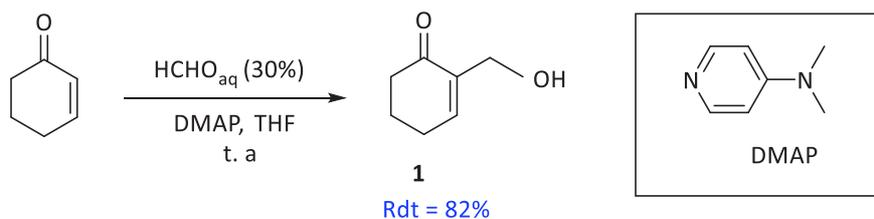


Schéma 33 : Synthèse d'alcool allylique de MBH **1**

La première étape de cette réaction est une addition 1,4 de l'amine tertiaire sur le composé carbonylé α,β -insaturé, conduisant à l'énolate (i) correspondant qui se couple à son tour avec l'aldéhyde pour former un intermédiaire zwitterionique (ii). Une protonation et une élimination de l'amine catalyseur libèrent l'alcool attendu **1** et la DMAP (Schéma 34).

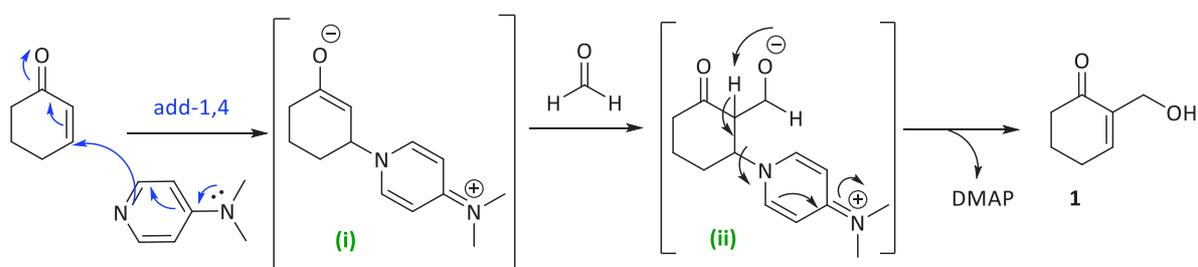


Schéma 34 : Schéma mécanistique proposé par Rezgui et El Gaïed

Pour synthétiser la 2-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-énone **2**, Gatri et El Gaïed⁶² ont repris la réaction de MBH en faisant réagir la cyclopent-2-én-1-one avec un excès de $(\text{HCHO})_{\text{aq}}$, catalysée par 5% molaires d'imidazole dans le THF à température ambiante. Dans ces conditions, le dérivé attendu **2** a été isolé avec un rendement de 86% au bout de 17 jours (Schéma 35).

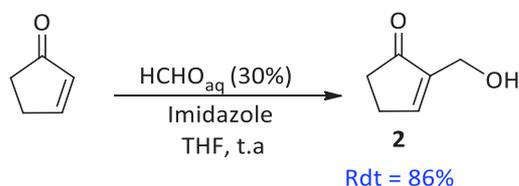


Schéma 35: Synthèse d'alcool allylique de MBH **2**

⁶² Gatri, R.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835.

La réaction entre du formaldéhyde aqueux (30%) et le 2,4-dioxopentanoate d'éthyle, préparé selon méthode de la littérature par condensation de l'acétone avec l'oxalate de diéthyle en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol,⁶³ conduit au 3-(hydroxyméthyl)but-3-èn-2-one **3** *via* un mécanisme d'hydroxyméthylation-cyclisation-élimination tandem (Schéma 36).⁶⁴

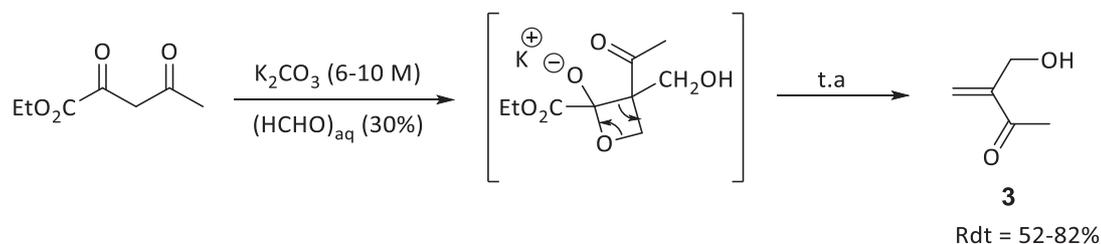


Schéma 36 : Synthèse d'alcool allylique de MBH **3**

Nous allons présenter dans ce qui suit nos résultats sur l'étude de la réactivité de ces adduits de MBH *vis-à-vis* d'une variété de nucléophiles (carbonés, azotés et oxygénés) en présence de Fe(III).

II.3 Substitution nucléophile directe de l'alcool cyclique primaire de MBH **1**, **2** et **3** par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés, catalysée par Fe(III)

Nous étions initialement intéressés par la synthèse asymétrique d'isochroménones fonctionnalisées **10** à partir des adduits de MBH via une addition conjuguée des dérivés β -dicarbonylés, catalysée par le fer, suivie d'une cyclisation intramoléculaire (voie 1, Schéma 14). Différents acides de Lewis, solvants et conditions de réaction ont été testées, mais malgré tous nos efforts, aucune réaction n'a eu lieu.

Une stratégie utilisant le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme co-catalyseur pour améliorer spécifiquement l'addition de Michael d'énolates métalliques dérivés des composés β -dicarbonylés sur des énonés cycliques catalysée par le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ avait été décrite dans les années 80 par l'équipe de Kočovský.⁶⁵ Dans ces conditions réactionnelles, et à notre grande surprise, une réaction de substitution nucléophile directe et totalement régiosélective du groupe hydroxyle de

⁶³ Fadnavis, N. W. Radhika, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 3443.

⁶⁴ Ben Kraïem, J.; Ben Ayed, T.; Amri, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7077.

⁶⁵ Kočovský, P.; Dvořák, D.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5015.

l'alcool allylique primaire de MBH **1** par l'acétoacétate de méthyle a eu lieu sans aucune trace du produit d'addition de Michael attendu **10** (voie 2, Schéma 37).

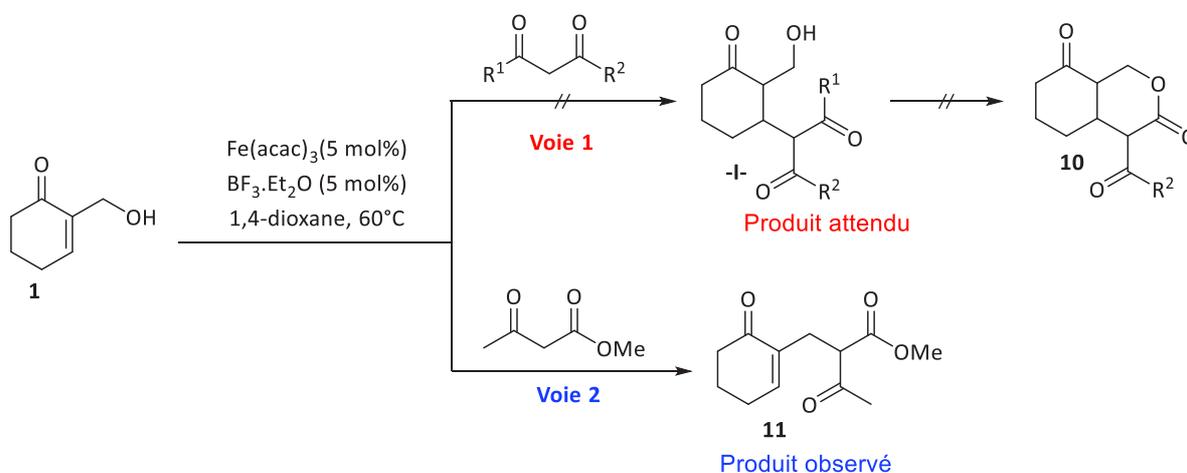
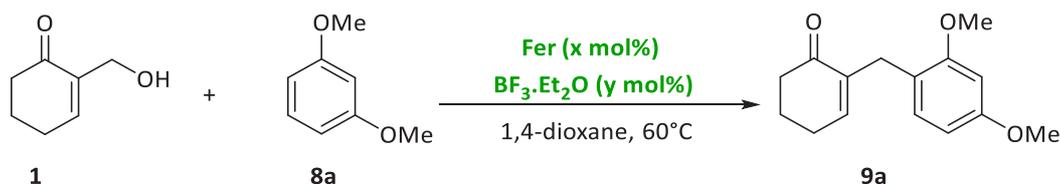


Schéma 37 : Réaction entre l'alcool de MBH **1** et l'acétoacétate de méthyle catalysé par le $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Afin d'évaluer le spectre des nucléophiles utilisables dans cette réaction, nous avons soumis le 1,3- diméthoxybenzène **8a** aux mêmes conditions réactionnelles. Dans ces conditions le produit d' α -substitution a été obtenu avec un rendement médiocre de 34%, après 44 heures de réaction (Tableau 1, essai 1). Nous avons donc choisi ce réactif comme nucléophile modèle pour une courte étude d'optimisation.

Certains sels de Fe(II) ou Fe(III) (Figure 4) ont été testés en association avec la même quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Tableau 1, essai 1-4). Nous avons vite déduit que le meilleur résultat a été obtenu avec 5% molaires de la combinaison $\text{Fe}(\text{OTf})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le 1,4-dioxane à 60°C ; le seul régioisomère d' α -substitution **9a** a été obtenu dans ces conditions réactionnelles après seulement 4 heures et a été isolé avec un bon rendement de 81% (Tableau 1, essai 2).

L'effet synergique de ces deux acides de Lewis peut être confirmé par un contrôle expérimental : l'utilisation de 5 ou 10% molaires soit de $\text{Fe}(\text{OTf})_3$, soit de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ seuls conduit à une très faible conversion même après un temps de réaction prolongé (Tableau 1, essais 5-8).



Entrée	Fer (x mol%)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (y mol%)	t(h)	Rdt(%)
1	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5)	44	34
2	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (5)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5)	4	81
3	$\text{Fe}(\text{perchlorate})_2$ (5)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5)	24	63
4	$\text{Fe}(\text{acétate})_2$ (5)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5)	32	46
5	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (5)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0)	12	40
6	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (10)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0)	5	21
7	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (0)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5)	24	20 ^a
8	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (0)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10)	72	30 ^a

^a Réaction quasi-totale.

Tableau 1

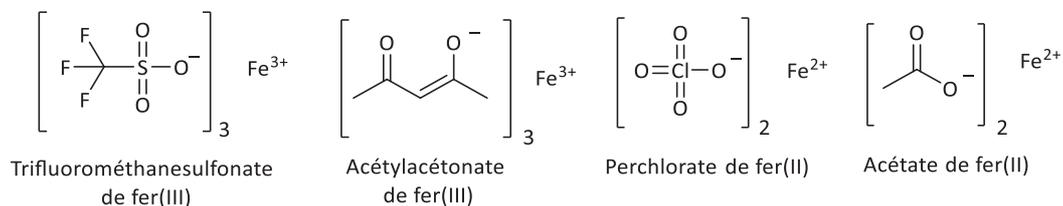


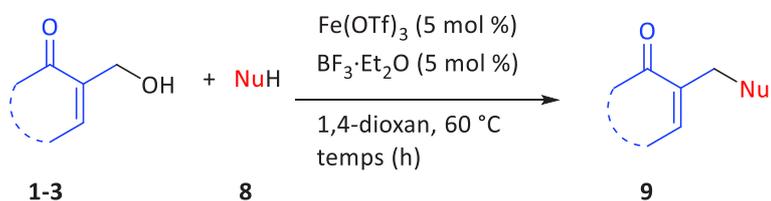
Figure 3

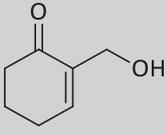
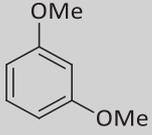
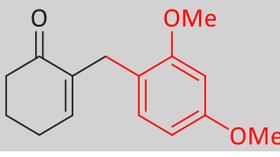
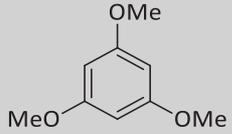
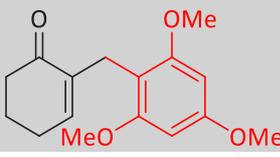
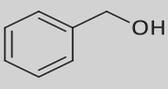
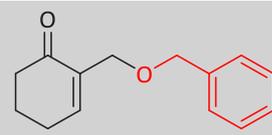
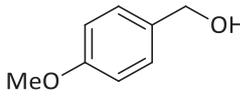
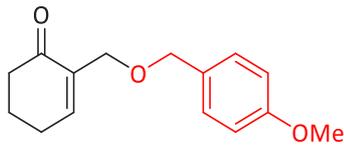
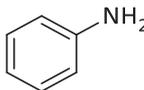
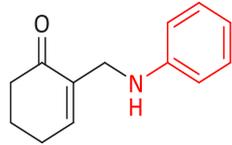
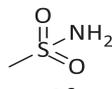
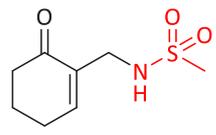
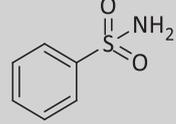
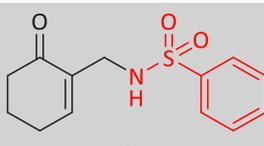
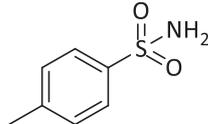
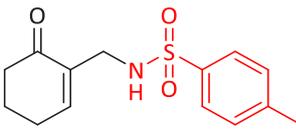
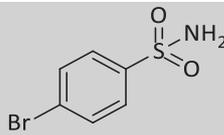
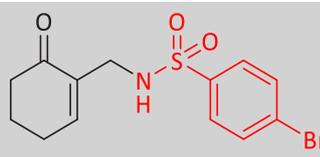
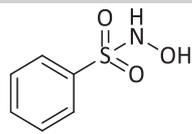
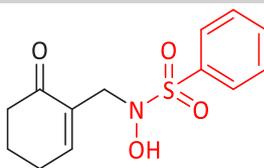
L'étendue et les limites de la réaction ont ensuite été étudiées en utilisant divers nucléophiles (carbonés, azotés et oxygénés) dans les conditions de réaction ainsi optimisées.

Les résultats collectés dans le tableau 4 montrent que dans tous les cas le système catalytique $\text{Fe}(\text{OTf})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est très efficace pour transformer les alcools primaires de MBH **1** et **2** en produits d' α -substitution. Aucun produit secondaire résultant de substitution en position γ ou de l'élimination du groupe hydroxyle n'a été détecté par RMN du ^1H (Tableau 2, essais 1-14). Cette réaction n'est donc pas limitée au méthylacétate (composé 11) ou aux composés aromatiques riches en électrons (Tableau 2, essais 1, 2, 4 et 13), les alcools benzyliques (Tableau 1, essais 3 et 4) ou les nucléophiles azotés, y compris

l'aniline, sont bien tolérés (Tableau 1, essais 5-12 et 14). Une des limitations de cette réaction, concerne l'utilisation d'amines non protégées telles que les amines aliphatiques linéaires ou ramifiées, pour lesquelles aucune réaction n'a été observée, probablement en raison de leur caractère de base de Lewis trop important.

Les hydroxamates N-protégés sont aussi de bons candidats pour cette réaction (Tableau 1, essai 10 et 11). Les substrats **2** et **3** sont bien tolérés (Tableau 1, essais 13-15). Il est cependant utile de souligner que la réaction de **1** avec l'acétoacétate de méthyle dans les conditions optimisées n'a conduit à aucun produit alors qu'avec le $\text{Fe}(\text{acac})_3$, le produit de substitution a été isolé avec un rendement de 60%.



Entrée	Alcool	Nu-H	Produit d' α -substitution	t(h)	Rdt(%)
1				4	81
	1	8a	9a		
2	1			4	66
		8b	9b		
3	1			1	78
		8c	9c		
4	1			3	60
		8d	9d		
5	1			5	57
		8e	9e		
6	1			2	65
		8f	9f		
7	1			48	60
		8g	9g		
8	1			4	75
		8h	4a		
9	1			5	76
		8i	9h		
10	1			1	60
		8j	9i		

11	1			4	62
		8k	9j		
12	1			0.5	73
		8l	9k		
13	2			5	78
		2	8a		
			9l		
14	2			5	89
		8h	5		
15	3			16	64
		3	8a		
			9m		

Tableau 2

Des expériences complémentaires ont été réalisées pour bien comprendre comment les alcools primaires des substrats de MBH peuvent être efficaces pour une réaction de substitution nucléophile directe. Aucune trace du produit correspondant à la substitution n'a été observée dans le mélange réactionnel lors que le cyclohex-1-èn-1-ylméthanol **12** ou l'alcool allylique **13** avec le 1,3-diméthoxybenzène ont mis en réaction dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma 38).

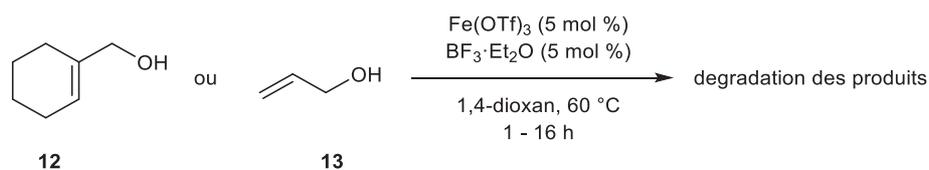


Schéma 38: Essai de réactivité du cyclohex-1-èn-1-ylméthanol **11** ou l'alcool allylique **12** avec le 1,3-diméthoxybenzène

Ces résultats confirment que le groupe carbonyle de l'alcool de MBH a un rôle crucial dans ce processus de substitution nucléophile. Pour expliquer la formation des produits d' α -substitution, nous supposons que le mécanisme de cette réaction débute par la formation du complexe de coordination **I1**. Puis, le groupe carbonyle peut, par assistance anchimérique (effet du groupe voisin), assister le départ de l'hydroxyle activé et donne l'intermédiaire **I2** grâce à son caractère électrodonneur (Schéma 39).⁶⁶⁶⁷ Le nucléophile vient ensuite attaquer le carbone électrophile et le produit de substitution de même que le catalyseur sont libérés.

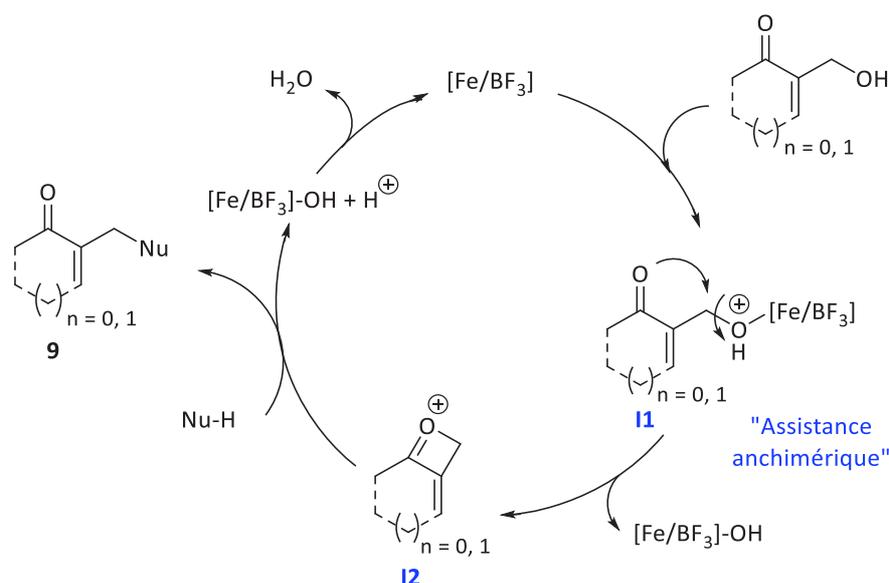


Schéma 39 : Cycle catalytique proposé pour la substitution d'alcools de MBH catalysé par le $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

II.4 Conclusion

En résumé nous venons de mettre en évidence l'étendue et les limites de la réaction de substitution directe d'alcools allyliques de MBH primaires catalysé par le système bicatalytique $\text{Fe}(\text{OTf})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. En plus de la facilité qu'offre cette méthode (conditions réactionnelles faciles à réaliser), l'intérêt de cette méthode est aussi la grande disponibilité du catalyseur utilisé, son faible coût et son caractère non toxique et non polluant. Cette substitution s'est révélée très efficace pour transformer les alcools

⁶⁶ Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.

⁶⁷ Stopka, T.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1437-1440.

primaires de MBH avec une complète α -régiosélective. Diverses nucléophiles (carbonnées, oxygénées, azotées, soufrées,...) sont également tolérés et les produits α -substitués correspondant ont été obtenus avec de rendements allant de satisfaisants aux bons rendements. La non réactivité d'alcools allyliques non γ -carbonylés constitue cependant une limitation de cette méthodologie. Un schéma mécanique pour rendre compte l'étendue et les limites de la réaction a également été proposée.

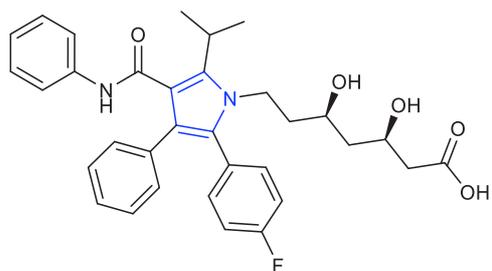
III. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES BICYCLIQUES AZOTÉS DÉRIVÉS DES ADDUITS ALLYLIQUES N-TOSYLÉS DE MBH

III.0 Introduction

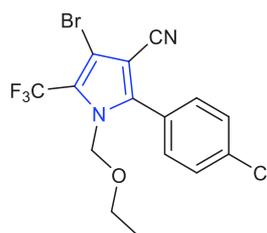
La chimie des hétérocycles connaît depuis quelques années un essor considérable du fait de leurs nombreuses applications dans le domaine pharmaceutique et agrochimique.

En particulier, les hétérocycles contenant un atome d'azote tels que les pyrrolidines et les pyrroles connaissent depuis plusieurs décennies un regain d'intérêts dû aux nombres croissants des dérivés azotés rencontrés dans des produits naturels très importants tels que les tétrapyrroles cycliques (hème, chlorophylle et autres porphyrines,...).⁶⁸

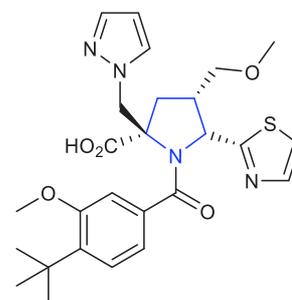
L'exemple le plus significatif démontrant la valeur des composés pyrroliques concerne l'atorvastatine (Schéma 40, figure 4),⁶⁹ médicament luttant contre l'hypercholestémie commercialisé depuis 1997 et qui constitue actuellement l'un des médicaments les plus vendus dans l'histoire de l'économie pharmaceutique mondiale. Le chlorfenapyr⁷⁰ (Schéma 40, figure 5), un insecticide développé par la société American Cyanamid dans les années 1990 et GSK 625433 (Schéma 40, figure 6) agissant comme un antiviral⁷¹ sont aussi commercialisés dans le domaine des sciences du vivant.



Atorvastatine 4
(diminution du cholestérol)



Chlorfenapyr 5
(insecticide)



GSK 625433 6
(antiviral)

⁶⁸ a) Jones, R. A.; Bean, G. P. "The Chemistry of pyrroles". Academic Press, London, **1977**. b) Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brücker, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151.

⁶⁹ Briggs, C. A.; Jennings, R. A.; Wade, R. A.; Harasawa, K.; Ichikawa, S.; Minohara, K.; Nakagawa, S. (Warner-Lambert Company, USA) PCT Int. Appl. WO 9703959 A1, **1997**.

⁷⁰ Kameswaran, V.; Barton, J. M. (American Cyanamid Co., USA) Eur. Pat. Appl. EP 491136 A2, **1992**.

⁷¹ Najera, C.; Sansano, J. M.; « L'actualité chimique » janvier **2013** – n° 370.

Schéma 40 : Exemples de produits pyrroliques bioactifs commercialisés

De plus, les composés pyrroliques présentent des propriétés optiques et électroniques spécifiques très utiles dans le domaine des matériaux⁷² et aussi de la médecine, notamment pour la thérapie photodynamique.

Le motif pyrrolique est de plus attrayant en termes de brevetabilité puisque la chimie des pyrroles a été, pour l'instant, moins explorée et brevetée que celle d'autres hétérocycles azotés (indoles, pyrazoles, imidazoles, ...).⁷³ Pour cela, la recherche de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés, plus sélectives, plus efficaces et moins coûteuses, est cruciale pour le développement de nouveaux composés.

Dans ce cadre, nous envisageons de développer dans ce chapitre un nouveau processus *tandem* en vue de synthétiser des pyrroles bicycliques polysubstitués de type 6,7-dihydroisoindol-4-one. Dans l'étude bibliographique qui suit, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux stratégies utilisées pour la synthèse de ces composés hétérocycliques azotés à partir d'adduits de MBH.

III.1 Synthèse des pyrrolidines et pyrroles polysubstitués à partir des adduits de MBH

En 2004, Lamaty et Coll.⁷⁴ ont transformé les adduits MBH sulfonylés en 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par le biais d'une réaction de *N*-alkylation, suivie d'une réaction de métathèse, catalysée par le catalyseur à base de ruthénium (**GII**, Figure 7) et de la déprotection de l'amine par le *t*-BuOK (Schéma 41).

⁷² Curran, D.; Grimshaw, J.; Peresa, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.

⁷³ Jolicoeur, B.; Champan, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.

⁷⁴ Declerck, V.; Ribière, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8372.

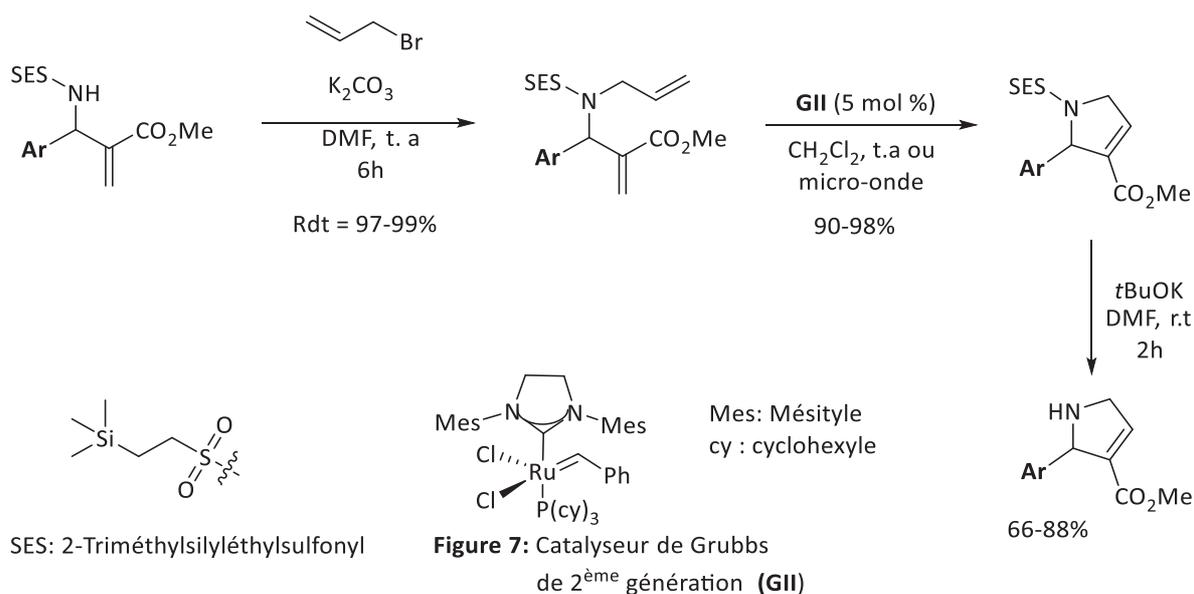


Schéma 41 : Synthèse 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par Lamaty et Coll

La même année Adolfsson et Balan⁷⁵ ont rapporté une méthode similaire à la précédente pour former des 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés à partir des diènes, préparés par l'allylation des adduits acycliques *aza*-MBH. La cyclisation est accomplie sous le biais d'un catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (**GII**) en chauffant le mélange réactionnel à 100 °C et sous l'irradiation de micro-onde (Schéma 42).

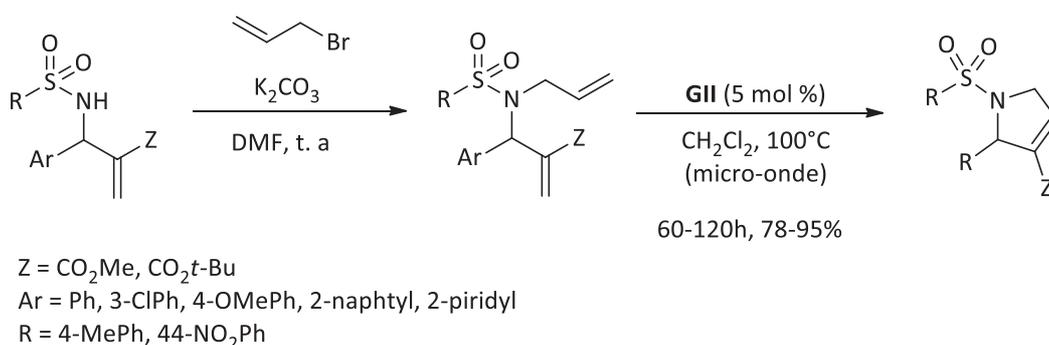


Schéma 42 Synthèse 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par Adolfsson et Balan

Peu après Singh et son équipe⁷⁶ ont réalisé la synthèse de 4-aryl-3-méthylène-2-pyrrolidinones et 3-(1-alcoyrcarbonyl-vinyl)-1H-indole-2-carboxylates par la réduction de

⁷⁵ Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089.

⁷⁶ Singh, V.; Kanojiya, S.; Batra, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10100–10110.

groupe nitro secondaires de 3-aryl-2-méthylène-nitroalcanoates obtenus à partir d'adduits Baylis–Hillman en utilisant différents agents réducteurs.

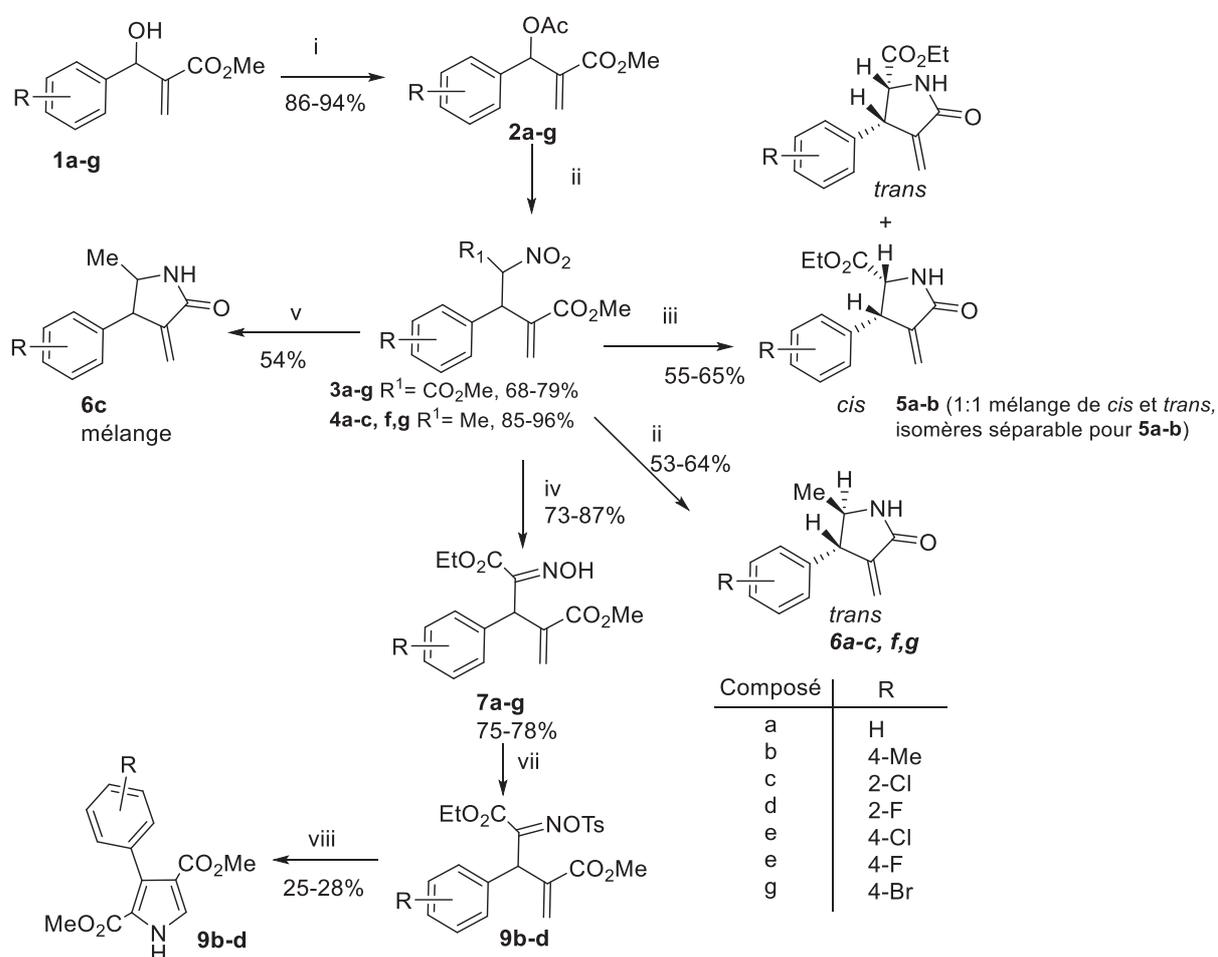


Schéma 43: Synthèse des dérivés pyrrolidinones par Singh et son équipe

Réactifs et condition : (i) AcCl, Pyridine, CH₂Cl₂, t.a, 3h; (ii) DABCO, R¹CH₂NO₂, THF-H₂O, rt, 4-7 h; (iii) In, HCl, THF-H₂O, t.a, 2 h; (iv) SnCl₂.2H₂O, MeOH, reflux, 1.5 h; (v) SnCl₂.2H₂O, MeOH, reflux, 24 h; (vi) MeI, Ag₂O, reflux, 1 h; (vii) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3h; (viii) DBU, CH₂Cl₂, t.a, 5.5h.

Le groupe de Kim⁷⁷ s'est aussi intéressé à la synthèse de pyrrolines protégées par un groupe tosyle. Divers dérivés pyrrolines ont été obtenus avec d'excellents rendements allant de 92 -99%, à partir des composés *N*-allyl β-aminocarbonylés **1.1** et **1.2** obtenus par

⁷⁷ Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2805.

réaction entre divers acétates acycliques de MBH et la Ts-allylamine. L'hydrogénation¹¹ de ces pyrrolines en présence de Pd/C, H₂ et à 50°C dans l'éthanol, a conduit au Ts-pyrrolidine *cis*-2.3-disubstitués **1.3** et **2.3**, avec de bons rendements de 92-94% (Schéma 44).

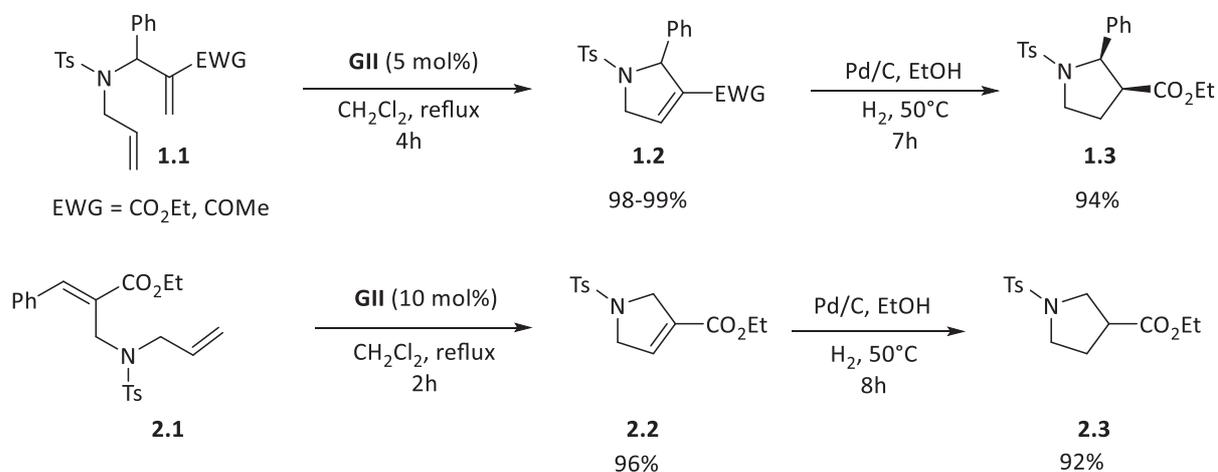
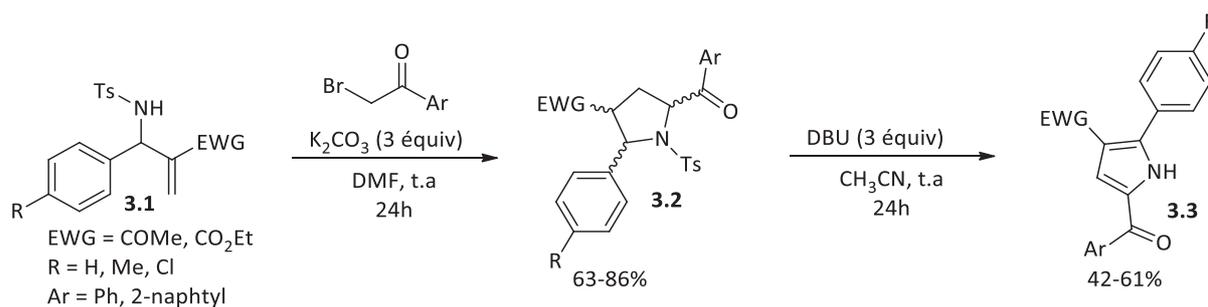


Schéma 44: Synthèse des dérivés pyrrolidinones par le groupe de Kim

La même équipe⁷⁸ a développé une nouvelle méthode d'accès aux pyrroles polysubstitués à partir des adduits acycliques de MBH **3.1**, **4.1** et **5.1** (Schéma 45). Les auteurs ont synthétisé les pyrrolidines polysubstituées **3.2**, **4.2** et **5.2** par *N*-alkylation d' α -bromocétone avec les composés **3.1**, **4.1** et **5.1**, suivie d'une addition de Michael intramoléculaire en présence de carbonate de potassium, à température ambiante dans le DMF. Les pyrroles polysubstitués **3.3**, **4.3** et **5.3** sont alors obtenus par traitement avec le DBU dans le CH₃CN *via* une déhydrodésulfinylation/aromatisation et avec des rendements de 42-81%.



⁷⁸ Lee, H. S.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4119.

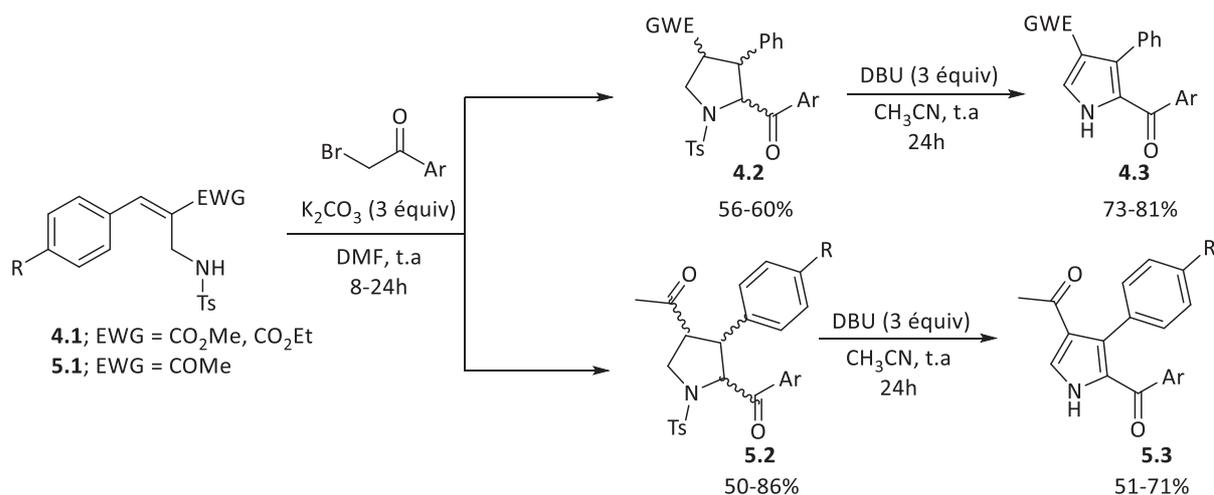


Schéma 45: Autres alternatives de synthèse des dérivés pyrrolidinones par le groupe de Kim

Les adduits MBH ont été aussi utilisés pour la synthèse des pyrroles.⁷⁹ La condensation de l'acétate acyclique de MBH avec les dérivés amines secondaires, subit une réaction de type S_N2' pour conduire aux intermédiaires (I). Ceux-ci subissent par la suite une condensation aldolique intramoléculaire cyclisante dans des conditions basiques (K₂CO₃ à température ambiante ou à reflux de CH₃CN) pour fournir les hydroxypyrrolidines correspondantes. Ces hydroxypyrrolidines subissent finalement une déshydratation concomitante avec une isomérisation de la double liaison en présence d'acide *para*-toluènesulfonique et au reflux du benzène, pour fournir les pyrroles 1,2,3,4-tétrasubstitués désirés (Schéma 46).

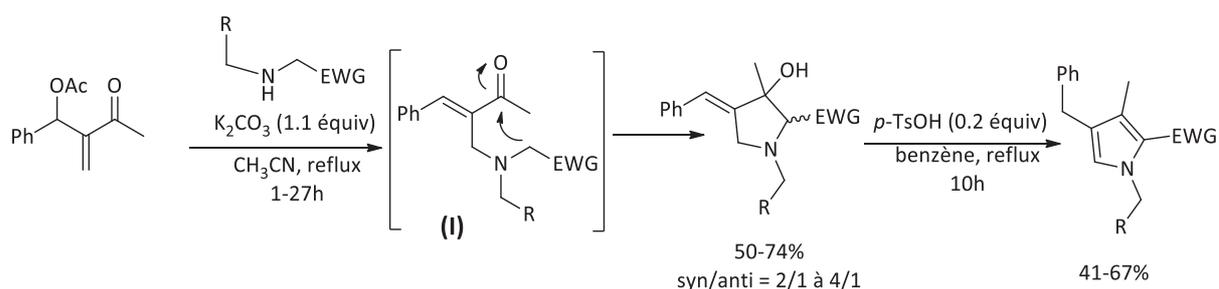


Schéma 46: Synthèse des pyrroles par le groupe de Kim

⁷⁹ Kim, S. J.; Kim, H. S.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1605.

III.2 Synthèse des perhydroisoindol-4-ones polysubstitués

Les isoindolones sont largement connus comme des intermédiaires de synthèse dans la chimie médicinale. Ils présentent aussi une large gamme d'activités biologiques (Figure 7).⁸⁰ La majorité des publications de synthèse de ces composés concerne les isoindolines où les unités pyrroliques sont accolées aux groupes aromatiques. En revanche, la formation d'isoindolones telles que la perhydroisoindol-4-one RP 67580 (Figure 7) reste moins exploitée et il existe très peu de publications rapportant ce type de composés. Les adduits MBH peuvent offrir une voie d'accès aux isoindolones saturées mais très peu de méthodes de synthèse de pyrroles à partir d'adduits MBH existent jusqu'à présent.

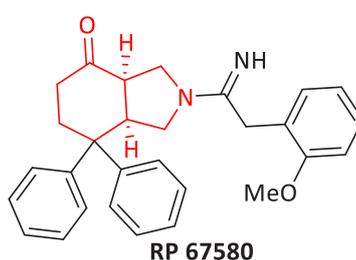


Figure 7 : Structure de la perhydroisoindol-4-one RP 67580

Pour la construction de ce squelette rare d'amines bicycliques condensées saturées telles que l'hexahydroisoindol-4-one, les réactions de Diels-Alder⁸¹ et la cycloaddition 1,3-dipolaire⁸² constituent les méthodes principales.

En 1996, la synthèse de la perhydroisoindolone **A** a été accomplie par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la 4-carbéthoxy-3-trifluorométhylcyclohex-2-én-1-one et une amine tertiaire catalysée par l'acide trifluoroacétique par l'équipe de Bonnet-Delpon.⁸³ Cette réaction conduit à la perhydroisoindol-4-one **A** avec un rendement de 48% après 3h d'agitation à température ambiante (Schéma 47).

⁸⁰ a) Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5626. b) Zang, Q.; Javed, S.; Porubsky, P.; Ullah, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Basha, F. Z.; Organ, M. G.; Hanson, P. R. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211. c) Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048. d) Gutierrez, A. J.; Shea, K. J.; Svoboda, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4335.

⁸¹ a) Mutti, S.; Daubié, C.; Malpart, J.; Radisson, X.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8743. b) Okamura, H.; Shimizu, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4147. c) Westling, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590. d) Clary, K. N.; Parvez, M. Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3751.

⁸² a) Popandova-Yambolieva, K.; Ivanov, C. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 57. b) Malleron, J. L.; Peyronel, J. F.; Desmazeau, P.; M'Houmadi, C.; Planiol, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 543.

⁸³ Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. P.; Lequeux, T.; Ourevitch, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 59.

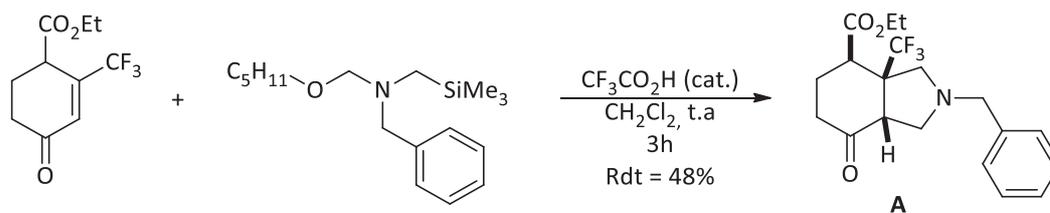


Schéma 47: Synthèse de la perhydroisindol-4-one **A** par l'équipe de Bonnet-Delpon

L'équipe de Marinetti⁸⁴ a développé un protocole très facile à mettre en œuvre et permettant de préparer des perhydroisindol-4-ones **B** à partir de la 3-(2-méthoxycarbonylvinyl)-2-cyclohexénone et les dérivés de la *N*-tosyl-benzaldimine en présence de phosphines telles que la PBu₃ comme catalyseurs dans des solvants polaires comme la méthyléthylcétone (MEK) ou le *t*-BuOH à 80°C (Schéma 48). Dans ces conditions, la réaction donne exclusivement l'isomère *syn* de la pyrroline bicyclique condensée avec une régio- et stéréosélectivité totales.

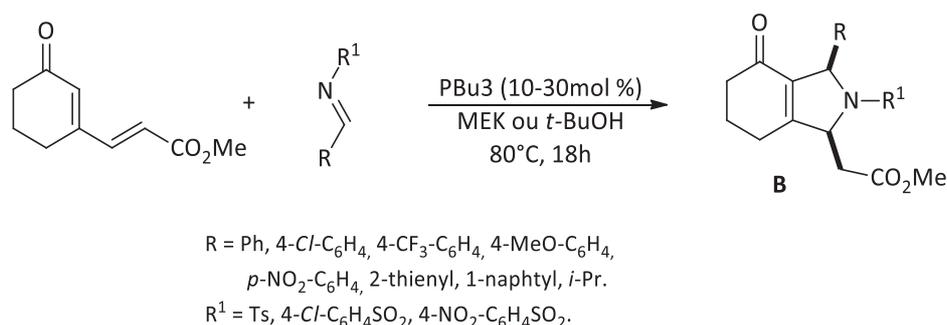


Schéma 48 : Synthèse de la perhydroisindol-4-one **A** par l'équipe de Marinetti

Le schéma mécanistique proposé pour la construction de ces tétrahydroisindolones **B** impliquerait l'addition de la phosphine sur la double liaison intracyclique (Schéma 49), suivie de l'addition nucléophile de **B1** sur l'imine. L'intermédiaire **B2** subit alors une addition intramoléculaire de type Michael conduisant à **B3**. Le transfert [1,4] du proton convertit alors **B3** en **B4**. Finalement les dérivés tétrahydroisindolones **B** sont générés par l'élimination de la phosphine.

⁸⁴ Duvvuru, D.; Betzer, J.-F.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 483.

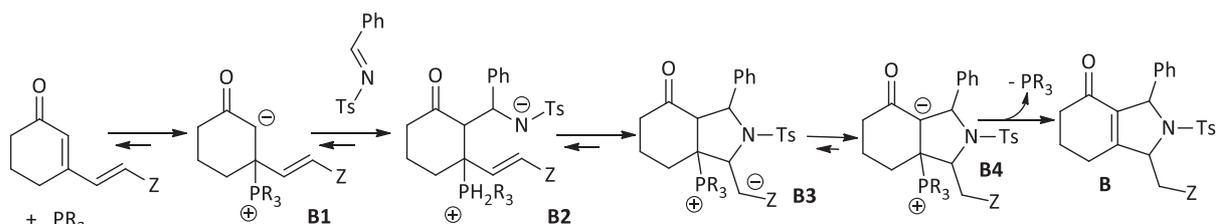


Schéma 49 : Schéma mécanistique proposé par l'équipe de Marinetti

III.3 Synthèse des pyrrolidines et pyrroles bicycliques polysubstitués à partir du tosylamine allylique cyclique de MBH **4a** :

Les réactions *tandem* ou en cascade sont des processus impliquant deux ou plusieurs transformations consécutives sans avoir à isoler un intermédiaire ou ajouter un autre réactif. Le développement d'un nouveau processus *tandem* basé sur une *N*-alkylation, une addition de Michael intramoléculaire suivie d'une détosylation/aromatisation, offre un potentiel synthétique intéressant pour la synthèse des 6,7-dihydroisoindol-4-ones **16** (pyrroles bicycliques (6/5) polysubstitués) dérivant des adduits allyliques cycliques de MBH (Schéma 50).

Ainsi, dans cette partie de notre travail, nous aborderons une voie d'accès en deux étapes aux 6,7-dihydroisoindol-4-ones type **16** à partir d'adduits MBH. Pour cela, nous avons souhaité travailler plus particulièrement sur la fonctionnalisation de la tosylamine cyclique de MBH **4a** synthétisée au point II de notre manuscrit (Schéma 51). A notre connaissance, il n'y a aucun exemple rapporté dans la littérature pour synthétiser ces composés hétérocycliques azotés à partir des adduits cycliques de MBH. Toutes les méthodes de synthèse citées dans la littérature concernent les adduits acycliques fonctionnalisés de MBH, *via* une réaction de métathèse catalysée au ruthénium.

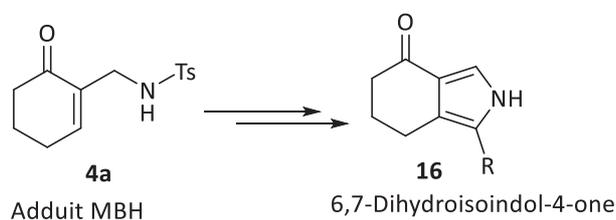


Schéma 50: Schéma réactionnel envisagé pour la synthèse de dérivés 6,7-dihydroisoindol-4-ones

III.4 Synthèse des hexahydroisindol-4-ones polysubstituées à partir d'adduit allylique cyclique de MBH **4a**

En s'inspirant des travaux déjà publiés dans la littérature¹¹, nous avons fait réagir l'adduit de MBH **4a** avec une variété de cétones α -bromées en présence de trois équivalents de K_2CO_3 , à température ambiante dans le DMF. Nous avons obtenu, dans ces conditions, les pyrrolidines polysubstituées **15** via une réaction « *one pot* » au bout de 30 à 120 minutes (Tableau 3). Nous supposons que cette transformation débute par une *N*-alkylation du composé **4a** par les cétones α -bromées, conduisant à un intermédiaire **14**. Une addition de Michael intramoléculaire se produit, par la suite, pour donner le produit thermodynamique **15** (Schéma 51).

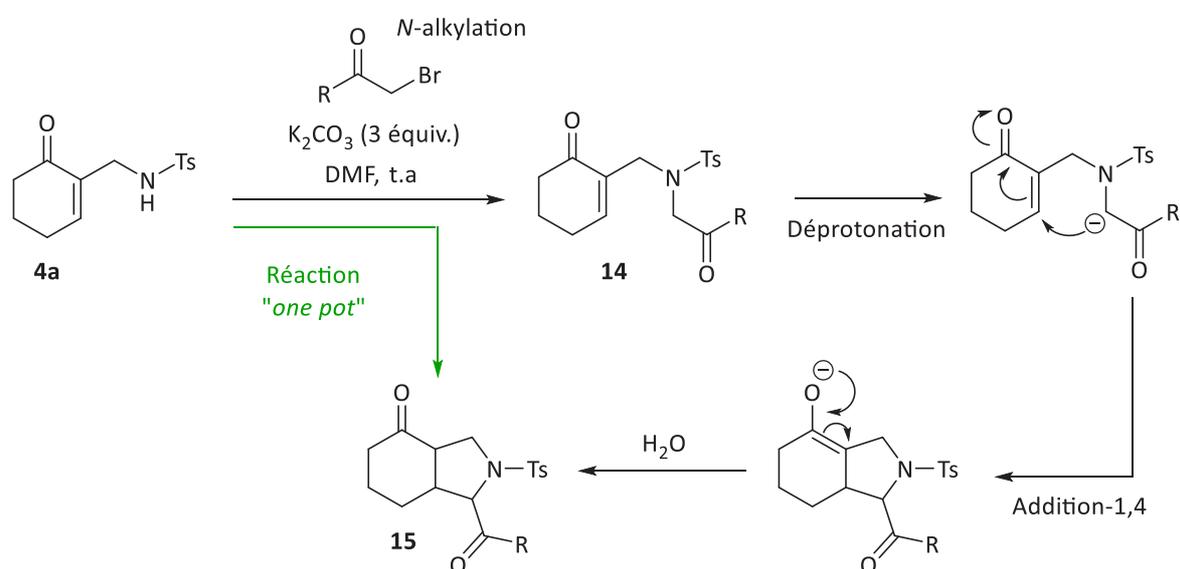
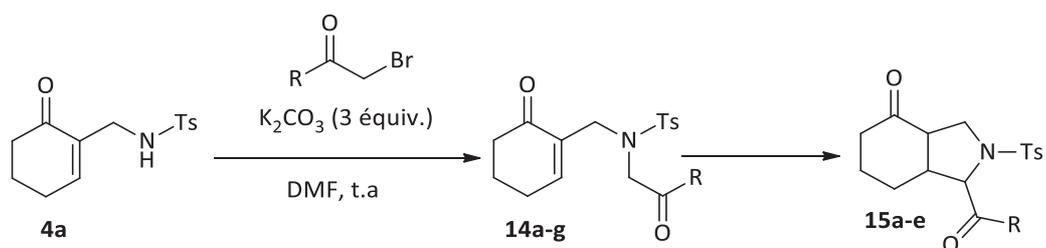
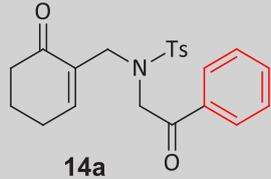
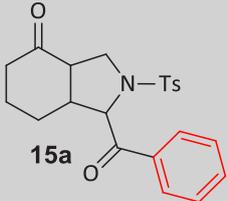
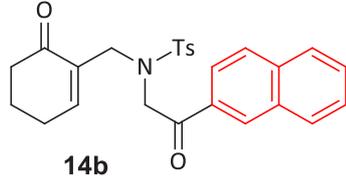
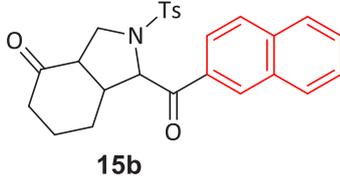
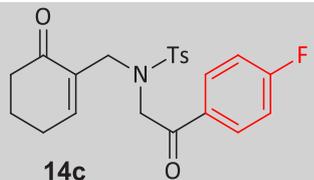
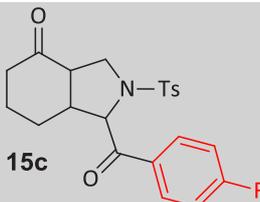
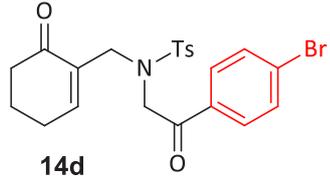
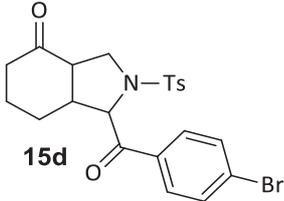
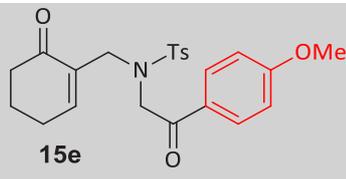
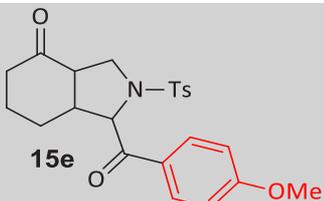
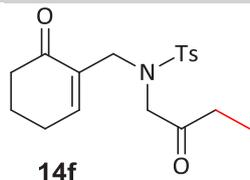
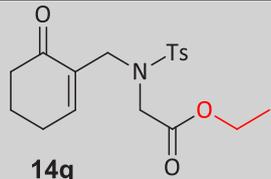


Schéma 51 : Synthèse des dérivés pyrrolidinones substitués **15**

Ainsi, en vue de confirmer notre hypothèse sur le mécanisme de cette réaction, nous avons envisagé d'isoler l'intermédiaire **14**. Pour ce faire, nous avons choisi de refaire toutes les réactions, dans les mêmes conditions opératoires, mais en arrêtant la réaction après 10 à 30 min d'agitation, à température ambiante, avant la formation des pyrrolidines **15** et après conversion totale du substrat de départ **4a**. La réaction a été suivie par une chromatographie sur couche mince CCM et par RMN du 1H (Tableau 3).



Essai	Intermédiaire 14	Rdt (%) t (min)	hexahydroisindol-4- ones de MBH 15	Rdt (%) / t (h) r.d ^a
1		77 30		86/120 95 : 5
2		65 30		90/120 98 : 2
3		79 10		89/30 98 : 2
4		61 15		50/30 ^c 92 : 8
5		63 30		88/120 95 : 5
6		50 360	- ^b	-

7		60	- ^b	-
	14g	30		

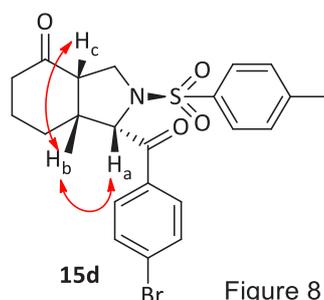
^aDéterminé par RMN du ¹H du brut réactionnel. ^bPas de réaction même après un temps prolongé de 48 h d'agitation à température ambiante. ^cPurification par distillation.

Les résultats regroupés dans le Tableau 3 nous permettent de conclure que la réaction donne les hexahydroisoindol-4-ones polysubstituées **15a-e** avec une haute diastéréosélectivité (>92 :8->98 :2) et des rendements allant de 50 à 90% au bout de 30 à 120 min en utilisant les cétones α-bromées avec R = aryle (Tableau 3, essais 1-5). En revanche, avec R = alkyle (Tableau 3, essai 6) ou en travaillant avec un ester α-bromé (Tableau 3, essai 7) l'hydrogène en α du groupe carbonyle n'est pas assez acide pour que la base faible puisse l'arracher. Ceci pourrait expliquer l'arrêt de la réaction au stade de l'intermédiaire **14f** et **14g**.

III.5 Etude de la stéréochimie du composé **15d**

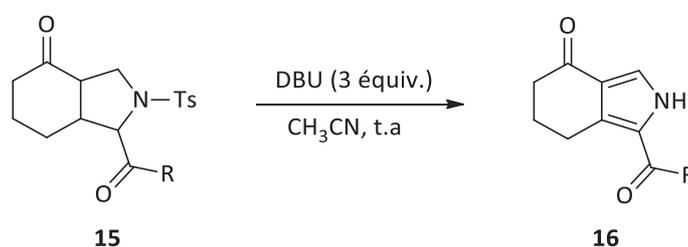
Il est intéressant de noter que les hexahydroisoindol-4-ones **15**, bien qu'ayant trois centres stéréogènes, ne sont obtenues que sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Afin de déterminer la stéréochimie de ces composés, des expériences NOEs ont été effectuées. Le composé **15d** a été choisi comme modèle pour cette étude.

Des expériences RMN ont montré qu'il existe une corrélation entre le H_a et H_b et entre H_b et H_c. Ceci a permis de déduire que ces 3 protons sont orientés du même côté. La configuration relative du composé **15d** est donnée dans la figure 8. Le produit **15d** est évidemment obtenu sous forme racémique.



III.6 Conversion directe des pyrrolidines de MBH 15 en pyrroles bicycliques polysubstitués 16

En vue d'achever la dernière étape de la synthèse des pyrroles polysubstitués de MBH 16, nous avons traité les pyrrolidines 15, précédemment isolées, avec 3 équivalents de DBU dans l'acétonitrile à température ambiante.¹¹ Les pyrroles désirés 16 ont été obtenus par le biais d'une élimination de l'acide *p*-toluène sulfonique, suivie d'une aromatisation oxydante. Les résultats de cette étude, résumés dans le Tableau 6, montrent bien que ce protocole est efficace avec toutes les pyrrolidines, quel que soit le groupe R (électro-donneur ou électro-accepteur) et fournit les pyrroles désirés au bout de 2 à 7 h avec de rendements allant de 40 à 82% (Tableau 4, essais 1-5).



Essai	Pyrrole bicyclique de MBH 16	temps (h)	Rdt (%)
1	 16a	7	65
2	 16b	2	40
3	 16c	3	70
4	 16d	4	82

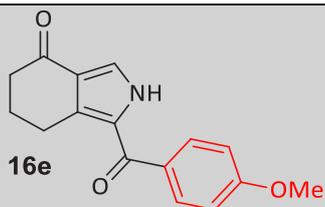


Tableau 4

III.7 Conclusion

Les pyrroles **16** ont été facilement obtenus en 3 étapes à partir d'un adduit MBH. D'abord, la réaction de substitution nucléophile directe développée au point II a conduit aux produits **4a** et **9a-m** avec des rendements allant de 57 à 89%. En se basant sur la méthode de Kim¹¹ pour la formation des pyrroles, les pyrrolidines polysubstituées **15** ont ensuite été obtenus avec des rendements allant de 50 à 90% *via* une réaction tandem de *N*-alkylation-addition de Michael intramoléculaire entre **4a** et des cétones α -bromées. Un processus de détosylation/ aromatisation a finalement conduit aux pyrroles de MBH **16a-e** avec de bons rendements (Schéma 52).

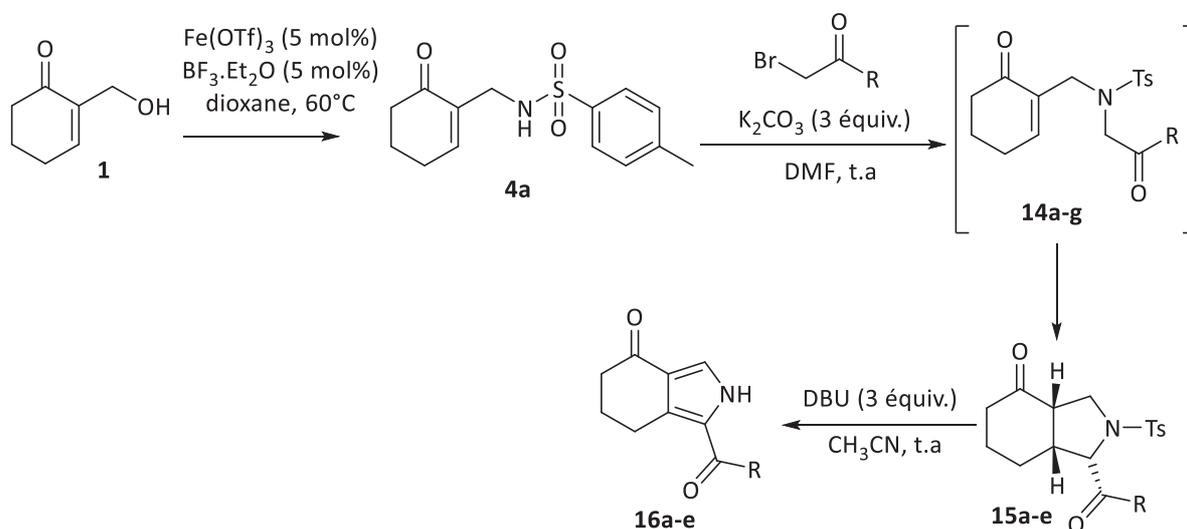


Schéma 52 : Schéma suivi pour la synthèse des dérivés pyrroles **16a-e** à partir de l'alcool MBH **1**

EXPERIMENTAL SECTION: Part A

General Considerations

All experiments were carried out under dry argon atmosphere. Tetrahydrofuran was distilled from sodium-benzophenone ketyl. All glassware were dried at 120°C and assembled while hot under a stream of argon. All moisture-sensitive reactants are handled under a nitrogen atmosphere. The flask was equipped with an internal thermometer, an argon inlet and a septum cap. Low temperature experiments are carried out by cooling down a three-necked round bottom flask with an ether/acetone or acetone/pentane (-80/-90°C) bath, frozen with liquid nitrogen. Analytical thin-layer chromatographies (TLC) of all reactions were performed on silica gel 60 F254 TLC plates.

Visualization of the developed chromatogram was performed, if it permits, by UV absorbance (254nm) followed by potassium permanganate stain. Flash column chromatographies were performed over silica gel Si 0.015-0.040 mesh. Melting points were recorded by heating on a Buchi Melting Point B-540 and are uncorrected. : Melting points are uncorrected. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 1000 and absorptions are given in wave numbers (cm^{-1}). ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz, in CDCl_3 or C_6D_6 solvent on a Bruker 400 spectrometer. ^1H chemical shifts are reported in delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the singlet at 7.26 ppm for deuteriochloroform (residual CHCl_3) or to the singlet at 7.16 ppm for deuterobenzene.

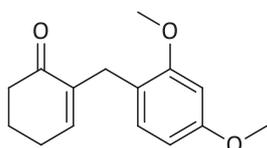
^{13}C chemical shifts are reported in ppm relative to the central line of the triplet at 77.16 ppm for deuteriochloroform or 128.06 for deuterobenzene. The multiplicities are designated as s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet; br = broad and combinations thereof. All coupling constants (J values) are reported in Hertz (Hz). Exact Masses were performed by using the mass spectrometers operated by the Laboratoire de Mesure Physique of University Montpellier. All commercial materials were used without further purification, with exception to LiCl, dried before any use. Propargylic, aldehyde and imine derivatives were prepared according to literature procedures.

SECTION A:

General Procedure A for the Nucleophilic Substitution reaction of Morita-Baylis-Hillman

Alcohols: To a stirred solution of $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 mol%) in dry 1,4-Dioxane (2 mL) under argon was added the corresponding nucleophiles (1 mmol) and the MBH alcohol (0.5 mmol). The mixture was stirred at 60°C for the specified time. Upon completion (TLC monitoring), the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using diethyl ether / petroleum ether (bp $40 - 60^\circ\text{C}$) mixtures to give the corresponding product.

2-(2,4-Dimethoxybenzyl)-cyclohex-2-enone (9a):



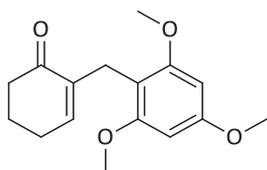
According to the general procedure **A**, compound **9a** is obtained within 4 h (100.1 mg, 81% yield) as a pale yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 95/5).

IR (FT-IR): $\sigma = 1667, 1611, 1454, 1206, 1120, 1109, 831 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.00 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.44-6.40 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (q, 1.6 Hz , 2H), 2.44 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.5, 159.5, 158.5, 145.7, 138.8, 131.2, 120.3, 104.0, 98.7, 55.4 (2C), 38.6, 28.8, 26.2, 23.2; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 247.1338; found: 247.1334.

2-(2,4,6-Trimethoxybenzyl)cyclohex-2-en-1-one (9b):



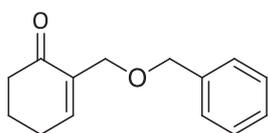
According to the general procedure **A**, compound **9b** is obtained within 4 h (91.5 mg, 66% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 95/5). M.p.: 134.9-137.7 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1661, 1499, 1204, 1148, 1053, 818, 787 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.14-6.12 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.45 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 2H), 2.45 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.9, 159.8, 159.2, 143.5, 138.1, 108.0, 90.7, 55.9, 55.4, 38.7, 26.0, 23.2, 21.9; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 277.1440; found: 277.1440.

2-((Benzyloxy)methyl)cyclohex-2-en-1-one (**9c**):



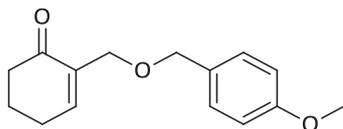
According to the general procedure **A**, compound **9c** is obtained within 1 h in (93.2 mg, 78% yield) as a colorless oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 90/10).

IR (FT-IR): $\sigma = 1667, 1611, 1455, 1377, 1244, 1067, 907 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.35-7.26 (m, 5H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 2 \text{ Hz}$, 2H), 2.45-2.37 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.6, 146.4, 138.1, 136.2, 128.3 (2C), 127.6, 127.6 (2C), 73.0, 66.8, 38.2, 25.6, 22.7; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 239.1052; found: 239.1048.

2-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclohex-2-en-1-one (**9d**):



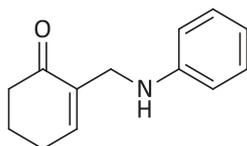
According to the general procedure **A**, compound **9d** is obtained within 3 h (80.7 mg, 60% yield) as a colorless oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 90/10).

IR (FT-IR): $\sigma = 2923, 1733, 1671, 1612, 1246, 1080, 968, 819 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.23-7.21 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (q, J = 2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.97-1.91 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.6, 159.1, 146.4, 136.3, 130.2, 129.3 (2C), 113.7 (2C), 72.7, 66.5, 55.2, 38.2, 25.6, 22.7; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 269.1156; found: 269.1154.

2-((Phenylamino)methyl)cyclohex-2-en-1-one (**9e**) :



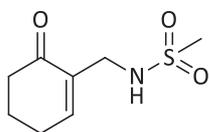
According to the general procedure **A**, compound **9e** is obtained within 5 h (57.6 mg, 57% yield) as a yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 95/5).

IR (FT-IR): σ = 3398, 2921, 1661, 1600, 1385, 1170, cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.18-7.12 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.69 (tt, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 3.94 (q, J = 1.6 Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.8, 147.8, 146.4, 136.0, 129.1 (2C), 117.4, 113.0 (2C), 43.2, 38.4, 25.7, 22.8; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: 202.1233; found: 202.1232.

N-((6-Oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)methanesulfonamide (**9f**) :



According to the general procedure **A**, compound **9f** is obtained within 2 h (66.3 mg, 65% yield) as a yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 50/50).

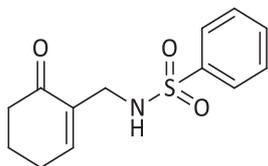
IR (FT-IR): σ = 3274, 2931, 1661, 1308, 1058, 974, 758 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.05 (t, J = 4 Hz, 1H), 5.14 (br., NH, 1H), 3.83 (dd, J = 0.8, 6.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.7, 149.2, 135.4, 43.7, 43.5, 28.2, 25.9, 22.7;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 204.0696; found: 204.0694.

***N*-((6-Oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (9g) :**



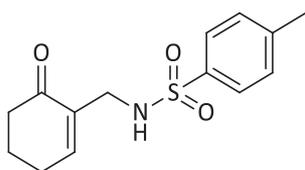
According to the general procedure **A**, compound **9g** is obtained within 5 h (86.5 mg, 65% yield as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 80/20). M.p.: 105.7-109 °C;

IR (FT-IR): σ = 3285, 1753, 1663, 1452, 1322, 1095, 1063, 888, 757 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.80-7.77 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 6.80 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.4 Hz, NH, 1H), 3.73 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 2H), 2.21-2.16 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.7, 149.0, 140.8, 134.1, 132.5, 129.1 (2C), 127.2 (2C), 44.1, 37.9, 25.7, 22.4; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 266.0851; found: 266.0851.

4-Methyl-N-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (4a) :



According to the general procedure **A**, compound **14a** is obtained within 4 h (100.5 mg, 75% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 70/30). M.p.: 80-82.3 °C;

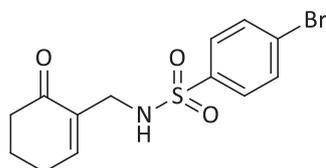
IR (FT-IR): σ = 3277, 1675, 1321, 1155, 1054, 823 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.67-7.64 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.29 (t, 1H, NH), 3.69 (dd, J = 1.2, 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.8, 149.1, 143.5, 137.9, 134.4, 129.8 (2C), 127.4 (2C), 44.1, 38.0, 25.9, 22.5, 21.7;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 280.1010; found: 280.1007.

4-Bromo-*N*-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (9h):



According to the general procedure **A**, compound **9h** is obtained within 5 h (134.5 mg, 76% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 80/20). M.p.: 98-101 °C;

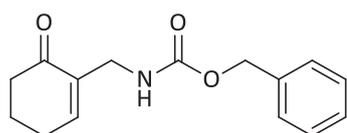
IR (FT-IR): σ = 3235, 2936, 1656, 1424, 1389, 1327, 1159, 1090, 1067, 1043, 1009, 828 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.67-7.61 (m, 4H), 6.83 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H, NH), 3.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27-2.22 (m, 4H), 1.85-1.79 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.8, 149.3, 139.8, 134.2, 132.5, 132.3 (2C), 128.8 (2C), 44.1, 37.9, 25.8, 22.4;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SBr}+\text{H}]^+$: 343.9957; found: 343.9956.

Benzyl ((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)carbamate (9j) :



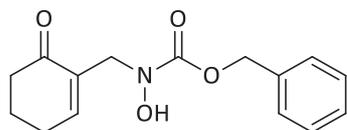
According to the general procedure **A**, compound **9j** is obtained within 4 h (87.5 mg, 62% yield) as a colorless oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 90/10).

IR (FT-IR): σ = 3332, 2929, 1700, 1663, 1454, 1393, 1240, 1040 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.27-7.20 (m, 5H), 6.96 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.31(br., NH, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.43-2.36 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.8, 156.4, 147.8, 136.6, 136.2, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 66.7, 41.1, 38.2, 25.8, 22.8; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$: 282.1107; found: 282.1106.

Benzyl hydroxy((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)carbamate (9k) :



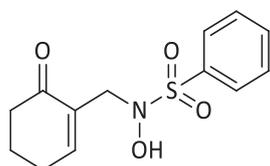
According to the general procedure **A**, compound **9k** is obtained within 30 min (100.7 mg, 73% yield) as a colorless oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 70/30).

IR (FT-IR): $\sigma = 3265, 2923, 1698, 1666, 1454, 1350, 1098 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.117 (s, 1H, OH), 7.33-7.28 (m, 5H), 6.89 (t, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 200.7, 156.6, 149.4, 136.1, 134.1, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 67.8, 51.1, 38.2, 25.8, 22.6; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4+\text{H}]^+$: 276.1236; found: 276.1236.

***N*-Hydroxy-*N*-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (9i):**



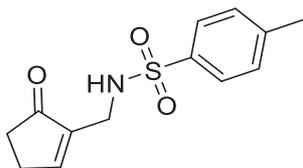
According to the general procedure **A**, compound **9i** is obtained within 1 h (100.7 mg, 60% yield) as a colorless crystal after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 80/20). M.p.: 132-134 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 3349, 1656, 1445, 1332, 1171, 1084, 783 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.94-7.91 (m, 2H), 7.68 (tt, $J = 1.2, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.02-2.19 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.1, 149.8, 141.0, 133.9, 133.1, 129.5 (2C), 128.9 (2C), 51.3, 38.0, 25.9, 22.5; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 282.0800; found: 282.0800.

4-Methyl-N-((5-oxocyclopent-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (**5**):



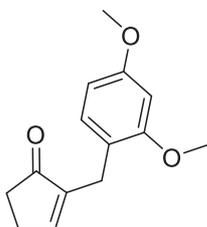
According to the general procedure **A**, compound **5** is obtained within 5 h (112.2 mg, 89% yield) as yellow crystals after purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Ethyl acetate 50/50 to 30/70). M.p.: 116-118 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 3218, 2923, 1690, 1631, 1439, 1325, 734, 690 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.82 (dd, 2H, $J = 1.73, 7.99 \text{ Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J = 7.72 \text{ Hz}$), 7.5 (d, 1H, $J = 7.96 \text{ Hz}$), 7.39-7.40 (m, 1H), 5.26 (t, 1H, $J = 6.58 \text{ Hz}$), 3.83-3.81 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 209.2, 160.1, 140.6, 140.1, 132.8, 129.2(2C), 127.3(2C), 39.4, 34.7, 31.1, 27.1; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 252.0694; found: 252.0695.

2-(2,4-dimethoxybenzyl)cyclopent-2-en-1-one (**9l**) :



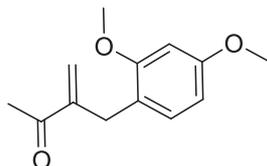
According to the general procedure **A**, compound **9l** is obtained within 5 h (90.5 mg, 78% yield) as a pale yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 50/50).

IR (FT-IR): $\sigma = 2918, 1693, 1610, 1438, 1206, 1032 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.06 (t, 1H, $J = 2.63 \text{ Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J = 8.28 \text{ Hz}$), 6.45 (d, 1H, $J = 2.26 \text{ Hz}$), 6.41 (dd, 1H, $J = 2.37, 8.41 \text{ Hz}$), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (q, 2H, $J = 1.96 \text{ Hz}$), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 209.7, 159.6, 158.6, 158.3, 145.7, 130.8, 119.7, 104.0, 98.7, 55.4(2C), 34.8, 26.5, 25.1; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 232.1178; found: 233.1179.

3-(2,4-dimethoxybenzyl)but-3-en-2-one (9m) :



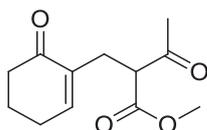
According to the general procedure **A**, compound **9m** is obtained within 16 h (70.8 mg, 64% yield) as a pale yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30).

IR (FT-IR): σ = 3000, 2936, 1710, 1612, 1455, 1289, 831 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.02 (d, 1H, J = 8.19 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 2.49 Hz), 6.4 (dd, 1H, J = 2.53, 8.3 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (dd, 2H, J = 6.78, 8.21 Hz), 2.68 (dd, 2H, J = 6.96, 8.22 Hz), 2.12 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 209.7, 159.6, 158.6, 158.4, 130.2, 121.7, 103.9, 98.6, 55.5, 55.4, 44.1, 30.0, 24.5; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 221.1178; found: 221.1178.

Methyl 3-oxo-2-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)butanoate (11) :



According to the general procedure **A** except the use of $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5 mol%) instead of $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (5 mol%),¹⁴ compound **11** is obtained within 36 h (96.2 mg, 78% yield) as a pale yellow oil after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether: 80/20).

IR (FT-IR): σ = 2951, 1739, 1712, 1667, 1433, 1358, 1223, 1151 cm^{-1} ;

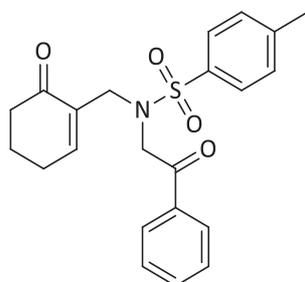
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.82 (t, 1H, J = 4.42 Hz), 3.79 (dd, 1H, J = 2.32, 8.79 Hz), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H); 2.75 (ddd, 1H, J = 1.53, 6.45, 13.87 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.87, 13.65 Hz), 2.4 (dd, 2H, J = 6.03, 7.67 Hz), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); 1.93-1.96 (m, 2H);

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 202.8, 199.3, 169.9, 148.8, 136.0, 58.1, 52.4, 38.5, 29.6, 29.2, 26.2, 23.0;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: 247.0946; found: 247.0946.

General Procedure B for the synthesis of poly-substituted pyrroles 16a-e starting from 4-Methyl-N-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl)benzenesulfonamide (4a): A solution of **4a** (1.0 mmol), K_2CO_3 (3.0 mmol) and the corresponding bromo ketone (1.2 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at room temperature for 4 h. 10 mL of water was then added and the aqueous solution was then extracted with dichloromethane (3 X 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated in vacuo to yield the crude product **15a-e**, which was then dissolved in CH_3CN (2 mL) and DBU (3 mmol) was added and stirred at room temperature for 6 h. The poly-substituted pyrroles **23a-e** are obtained after a standard aqueous workup purified by flash column chromatography on silica gel.

4-Methyl-N-(2-oxo-2-phenylethyl)-N-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl) methyl) benzene-sulfonamide (14a):



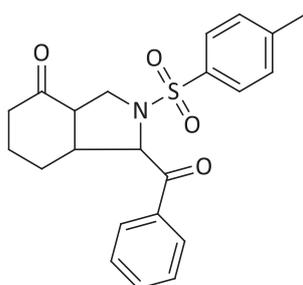
A sample was take off after 30 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **14a** is obtained as colorless crystals. M. p.: 123-125 °C;

IR (FT-IR): σ = 2880, 1971, 1587, 1323, 1151, 980, 811, 750 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.89 (dt, J = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 2, 6.8 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.03 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.2, 194.0, 149.9, 143.4, 137.3, 135.1, 134.6, 133.7, 129.5 (2C), 128.8 (2C), 128.0 (2C), 127.5 (2C), 55.0, 47.5, 38.1, 26.0, 22.6, 21.6; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 398.1426; found: 398.1426.

1-Benzoyl-2-tosyloctahydro-4H-isoindol-4-one (15a):



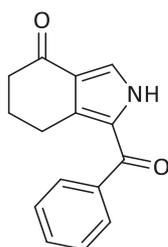
A sample was taken off after the first cyclisation step of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **15a** is obtained as colorless crystals. M. p.: 203-205 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1694, 1318, 1155, 973, 719, 671 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.98 (dd, $J = 1.2, 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.71 (dd, 2, 6.4 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.59 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.70 (dd, $J = 3.2, 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H) ;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.7, 197.7, 143.6, 136.3, 135.4, 133.9, 129.7$ (2C), 129.0 (2C), 128.4 (2C), 127.4 (2C), 63.2, 52.9, 49.3, 46.2, 40.5, 26.8, 26.3, 21.5; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 398.1428; found: 398.1426.

1-Benzoyl-2,5,6,7-tetrahydro-4H-isoindol-4-one (16a):



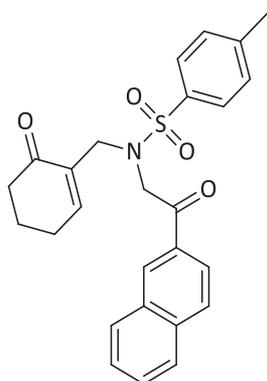
According to the general procedure **B**, compound **16a** is obtained (146.5 mg, 61% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30 to 50/50). M. p.: 178-180.6 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 3190, 1658, 1610, 1445, 1289, 911, 715, 698 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.15 (br., NH, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.4, 186.7, 138.8, 134.9, 132.2, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 125.4, 124.5, 38.9, 24.7, 24.2; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2+\text{H}]^+$: 240.1026; found: 240.1025.

4-Methyl-N-(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl)-N-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)methyl) benzenesulfonamide (14b):



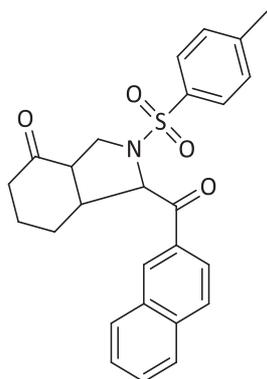
A sample was take off after 30 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **14b** is obtained as colorless crystals. M. p.: 120-123.7 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1690, 1668, 1322, 1152, 1068, 812, 729 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.73 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 4H), 8.00 (td, $J = 2, 8.4$ Hz, 2H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.2, 194.0, 149.9, 143.4, 137.3, 135.8, 134.6, 132.4, 132.3, 129.8 (2C), 129.6, 129.5 (2C), 128.8, 128.7, 127.8, 127.5, 127.0, 123.5, 55.0, 47.6, 38.1, 26.0, 22.6, 21.6; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 448.1580; found: 448.1583.

1-(2-Naphthoyl)-2-tosyloctahydro-4H-isindol-4-one (15b):



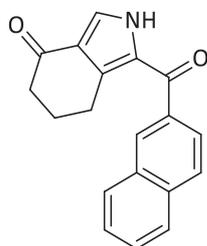
A sample was taken off after the first cyclisation step of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **15b** is obtained as colorless crystals. M. p.: 180.5-181.8 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1703, 1690, 1682, 1342, 1154, 811, 670 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.52 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (td, $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.6, 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 5.75 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 207.9, 195.5, 144.0, 136.0, 135.8, 133.5, 132.6, 130.1, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 127.8 (2C), 127.2 (2C), 123.8 (2C), 66.1, 52.0, 48.5, 44.6, 38.5, 23.4, 22.8, 21.7; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 448.1583; found: 448.1583.

1-(2-Naphthoyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-isindol-4-one (16b):



According to the general procedure B, compound **16b** is obtained (176.9 mg, 61% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). M. p.: 180 °C;

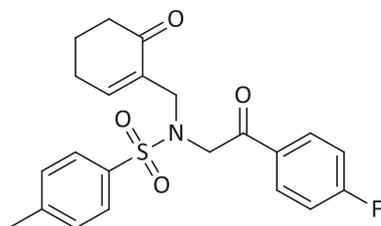
IR (FT-IR): $\sigma = 3228, 3125, 1661, 1611, 1451, 1373, 1298, 956, 778, 719 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.08 (br., NH, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.48 (t, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.4, 186.6, 135.9, 135.2, 134.7, 132.5, 129.8, 129.1 (d, $J=0.3\text{Hz}$), 128.704, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.1, 125.3, 124.8, 38.9, 24.7, 24.4;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_2+\text{H}]^+$: 290.1181; found: 290.1184.

***N*-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-*N*-(6-oxo-cyclohex-1-enylmethyl)-benzenesulfonamide (14c):**



A sample was take off after 10 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **14c** is obtained as colorless crystals. M. p.: 145-148°C;

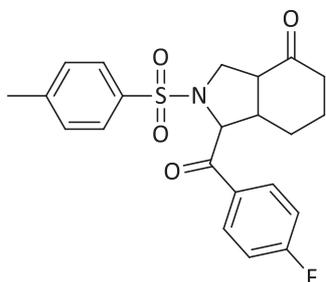
IR (FT-IR): $\sigma = 2912, 1697, 1665, 1337, 1159, 978, 915, 846, 750 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69-7.92 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.3, 192.6, 166.1 (d, $^1J = 254.1 \text{ Hz}$, C-F), 150.2, 143.5, 137.3, 134.6, 131.6, 130.8 (d, $^3J=9.5\text{Hz}$, 2C-F), 129.6 (2C), 127.5 (2C), 116.0 (d, $^2J = 21.8 \text{ Hz}$, 2C-F), 55.0, 47.6, 38.1, 26.0, 22.6, 21.6;

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -103.91 \text{ ppm}$; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SF}+\text{H}]^+$: 416.1328; found: 416.1332.

1-(4-Fluorobenzoyl)-2-tosyloctahydro-4H-isoindol-4-one (15c):



A sample was taken off after the first cyclisation step of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **15c** is obtained as a pale yellow solid. M. p.: 179-181 °C;

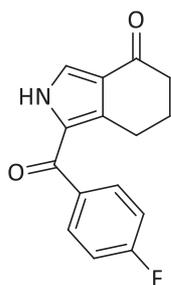
IR (FT-IR): $\sigma = 1696, 1599, 1346, 1230, 1150, 1089, 1064, 849, 745 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.05-8.02 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 2, 4.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 207.8, 194.0, 166.3 (d, $^1J = 254.8 \text{ Hz}$, C-F), 144.1, 135.6, 132.6, 131.1 (d, $^3J = 9.5 \text{ Hz}$, 2C-F), 129.9 (2C), 127.8 (2C), 116.3 (d, $^2J = 21.9 \text{ Hz}$, 2C-F), 66.0, 51.9, 48.4, 44.4, 38.4, 23.4, 22.7, 21.7;

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -103.38 \text{ ppm}$; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SF}+\text{H}]^+$: 416.1333; found: 416.1332.

1-(4-fluorobenzoyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-isoindol-4-one (16c):



According to the general procedure **B**, compound **16c** is obtained (160.0 mg, 62% yield) as pale yellow crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). M. p.: 210-212 °C;

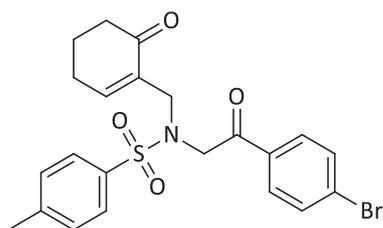
IR (FT-IR): $\sigma = 3269, 1659, 1610, 1420, 1293, 1125, 913, 870, 701 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.10 (br., NH, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.3, 185.2, 165.2 (d, $^1J = 252$ Hz, C-F), 134.9 (d, $^4J = 2.9$ Hz, C-F), 134.6, 131.1 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2C-F), 127.7, 125.5, 124.5, 115.8 (d, $^2J = 21.8$ Hz, 2C-F), 38.9, 24.7, 24.4 ppm;

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -106.20$ ppm; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{F}+\text{H}]^+$: 258.0935; found: 258.0930.

***N*-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-*N*-(6-oxo-cyclohex-1-enylmethyl)-benzenesulfonamide (14d):**



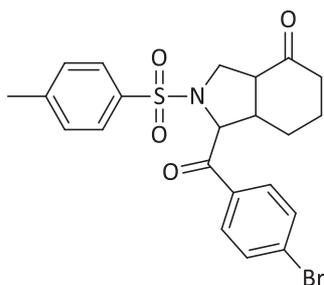
A sample was take off after 15 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 80/20). The intermediate compound **14d** is obtained as colorless crystals. M. p.: 142 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 2926, 1696, 1666, 1337, 1093, 975, 829, 817 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.80-7.75 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.2, 193.2, 150, 143.4, 137.1, 134.4, 133.7, 132.0 (2C), 129.5 (2C), 129.4 (2C), 128.8, 127.4 (2C), 54.9, 47.4, 37.9, 25.9, 22.4, 21.5; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SBr}+\text{H}]^+$: 476.0531; found: 476.0533.

1-(4-Bromo-benzoyl)-2-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-isoindol-4-one (15d):



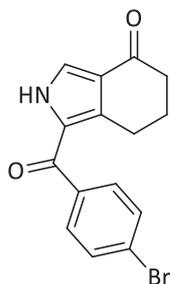
A sample was taken off after the first cyclisation step of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **15d** is obtained as a pale yellow solid. M. p.: 188.4-191.8 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1692, 1585, 1344, 1210, 1154, 1085, 866, 826, 803, 744 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.85 (dd, $J = 2, 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.47 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.64-3.03 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.90-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 207.7, 194.6, 144.1, 135.6, 134.8, 132.5 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.5, 127.8 (2C), 66.1, 51.9, 48.4, 44.4, 38.4, 23.4, 22.7, 21.7; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SBr}+\text{H}]^+$: 476.0533; found: 476.0531.

1-(4-Bromo-benzoyl)-2,5,6,7-tetrahydro-isoindol-4-one (MAK16d):



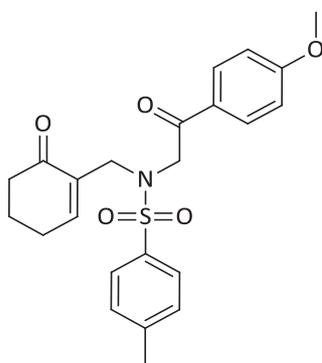
According to the general procedure B, compound **16d** is obtained (251.2 mg, 79% yield) as pale yellow crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). M. p.: 192 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 3380, 2930, 1664, 1609, 1537, 1418, 1290, 712 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.42 (br., NH, 1H), 7.70 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 4H), 2.55-2.48 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.3, 185.4, 137.4, 134.9, 131.8 (2C), 130.0 (2C), 127.5, 126.9, 125.9, 124.3, 38.7, 24.61, 24.2; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Br}+\text{H}]^+$: 318.0130; found: 318.0130.

***N*-[2-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-*N*-(6-oxo-cyclohex-1-enylmethyl)-benzenesulfonamide (**14e**):**



A sample was taken off after 30 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). The intermediate compound **14e** is obtained as colorless crystals. M. p.: 96 °C;

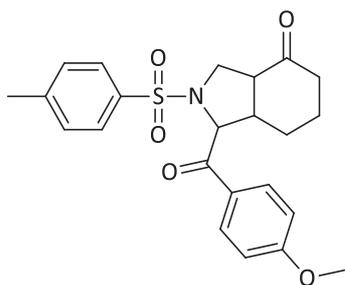
IR (FT-IR): σ = 2915, 1683, 1671, 1594, 1324, 979, 817, 797 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.01 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 192.4, 163.9, 149.7, 143.3, 137.2, 134.5, 130.3 (2C), 129.5 (2C), 128.1, 127.5 (2C), 113.9 (2C), 55.6, 54.6, 47.5, 38.1, 25.9, 22.7, 21.6;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}+\text{H}]^+$: 428.1532; found: 428.1535.

1-(4-Methoxy-benzoyl)-2-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-isindol-4-one (15e):



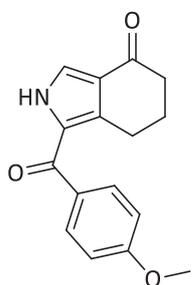
A sample was taken off after the first cyclisation step of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 80/20). The intermediate compound **15e** is obtained as a pale yellow solid. M. p.: 234.2-239.1°C;

IR (FT-IR): $\sigma = 1707, 1686, 1598, 1342, 1255, 1164, 1085, 1014, 818, 662 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.99-7.94 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 12, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.65 (t, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.88 (q, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 208.0, 193.8, 164.1, 143.8, 135.6, 130.5 (2C), 129.7 (2C), 129.0, 127.6 (2C), 114.2 (2C), 65.5, 55.5, 51.6, 48.3, 44.3, 38.3, 23.2, 22.5, 21.5; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}+\text{H}]^+$: 428.1533; found: 428.1532.

1-(4-Methoxy-benzoyl)-2,5,6,7-tetrahydro-isindol-4-one (16e):



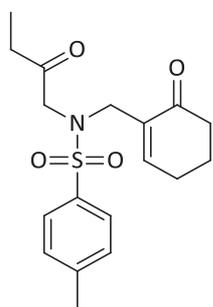
According to the general procedure **B**, compound **16e** is obtained (178.3 mg, 66% yield) as colorless crystals after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 70/30). M. p.: 175 °C;

IR (FT-IR): $\sigma = 3258, 2944, 1655, 1608, 1538, 1296, 1167, 1153, 910, 771 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.47 (br., NH, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.5, 185.7, 163.0, 133.9, 131.0 (2C), 131.0, 127.9, 125.1, 124.1, 113.7 (2C), 55.5, 38.8, 24.7, 24.41; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{H}]^+$: 270.1130; found: 270.1132.

4-Methyl-*N*-(2-oxo-butyl)-*N*-(6-oxo-cyclohex-1-enylmethyl)-benzenesulfonamide (**14f**):



A sample was take off after 360 min of reaction (general procedure B) and characterized after a standard work-up and a purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / diethyl ether 80/20). The intermediate compound **14f** is obtained as yellow oil;

IR (FT-IR): $\sigma = 2930, 1731, 1666, 1330, 1156, 1112, 817, 760 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 9H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.1, 199.2, 150.4, 143.4, 137.0, 134.5, 129.73$ (2C), 127.4 (2C), $57.0, 47.4, 38.0, 32.7, 26.0, 22.5, 21.5, 7.0$ ppm; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 350.1426; found: 350.1426.

**DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DYNAMIQUE BASÉ
SUR L'INSTABILITÉ CONFIGURATIONNELLE DES
RÉACTIFS ALLÉNYL CUIVRES**

I Rappels bibliographiques

I.1 Présentation du dédoublement cinétique dynamique (DCD)

De façon générale, dans un processus de dédoublement cinétique, les énantiomères d'un substrat racémique réagissent soit avec un catalyseur chiral ou soit avec un réactif énantioenrichi à différentes vitesses pour former un (des) produit (s) chiral (aux). Ces procédés souffrent cependant d'un faible rendement maximum théorique de 50 % pour les dédoublements cinétiques mais pouvant atteindre 100 % pour les dédoublements cinétiques dynamiques combinant à la fois un processus de dédoublement cinétique avec celui d'épimérisation dynamique du substrat. Dans la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement au dédoublement cinétique dynamique, mis en jeu dans notre travail.

I.2 Dédoublement cinétique (résolution cinétique)

Le dédoublement cinétique est basé sur la différence de vitesse de réaction de deux énantiomères d'un mélange racémique.

Cette technique, largement utilisée à l'échelle du laboratoire ou à l'échelle industrielle, présente cependant l'inconvénient notoire de la limitation du rendement à 50% maximum, ce qui n'est pas très satisfaisant en terme d'économie d'atomes.⁸⁵ Ainsi si un seul des énantiomères est désiré, la moitié de la matière est perdue ou doit être recyclée (par racémisation par exemple). Quoi qu'il en soit, la mise en œuvre d'une méthode de purification efficace du mélange pour obtenir la forme souhaitée du produit formé et le substrat qui n'a pas réagi est aussi indispensable que délicate.

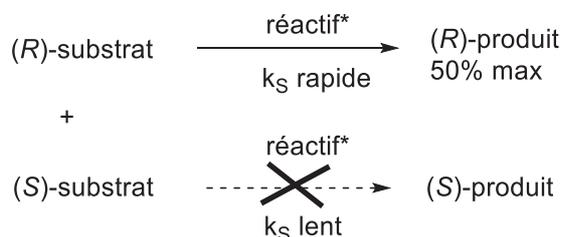


Schéma 53 : Principe général du dédoublement cinétique

⁸⁵ Trost, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.

I.2.1 Méthode de dédoublements cinétiques répétés

Afin d'éviter la perte de la moitié du substrat, une pratique de recyclage est devenue courante suite aux dédoublements cinétiques des mélanges racémiques. Après la séparation du produit désiré, l'énantiomère indésirable est racémisé et est soumis à une nouvelle résolution dans un nouveau cycle. Ainsi, après chaque racémisation effectuée, le mélange racémique nouvellement obtenu est soumis encore à un dédoublement identique au premier jusqu'à la consommation totale de tout l'énantiomère indésirable. Le schéma suivant illustre le parcours de cette méthode dans le cas idéal :

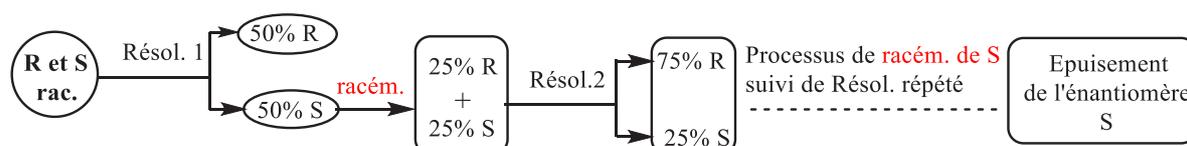


Schéma 54 : Principe général du dédoublement cinétique répété.

On peut voir sur le schéma **54** que le rendement global du produit peut atteindre une valeur de plus de 96 % après seulement cinq cycles, à condition que les deux réactions (résolution cinétique et racémisation) soient effectuées sans perte de produit. Théoriquement, cette méthode est efficace mais, pratiquement, elle présente de nombreux inconvénients. En effet, les étapes de résolution, de racémisation et de purification peuvent conduire à des faibles rendements globaux et une dépense importante d'énergie et de matière.

I.2.2 Dédoublements cinétiques dynamique (DCD)

Pour contourner ces principaux inconvénients, le Dédoublement Cinétique Dynamique (DCD), associant le processus de racémisation au dédoublement cinétique, se développe peu à peu. Il permet d'exploiter théoriquement toute la matière qui peut être convertie en un seul produit énantiopur et conduit au rendement théorique de 100%.⁸⁶ Le dédoublement cinétique dynamique (DCD) ne peut intervenir que si le substrat racémique de départ s'équilibre rapidement dans le milieu réactionnel. Cette équilibration peut être

⁸⁶ a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 36-56. b) Ward, R.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447-456. d) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. e) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851. f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.

biocatalysée, réalisée chimiquement ou se produire spontanément *in situ* (du fait des propriétés intrinsèques du substrat). Un substrat adapté au dédoublement cinétique dynamique possède *a priori* un centre stéréogène labile, cependant cette condition bien que nécessaire n'est pas suffisante.

I.3 Conditions requises pour le dédoublement cinétique dynamique efficace d'un dérivé organométallique

Afin d'obtenir un dédoublement cinétique dynamique, plusieurs conditions sont requises simultanément :

- Le réactif doit être configurationnellement instable et sa vitesse d'équilibration doit être très supérieure à la vitesse réactionnelle de l'énantiomère le plus rapide c'est-à-dire la constante de vitesse k_{rac} doit être supérieure à la constante de vitesse k_R : $k_{rac} > k_R, k_S$;
- le réactif doit être suffisamment énantiosélectif vis à vis d'un des deux énantiomères du mélange racémique de départ : $k_R \gg k_S$ et enfin ;
- la réaction doit être irréversible et les produits formés relativement stables dans les conditions de la réaction pour ne pas obtenir, au final, une distribution thermodynamique des produits.⁸⁷

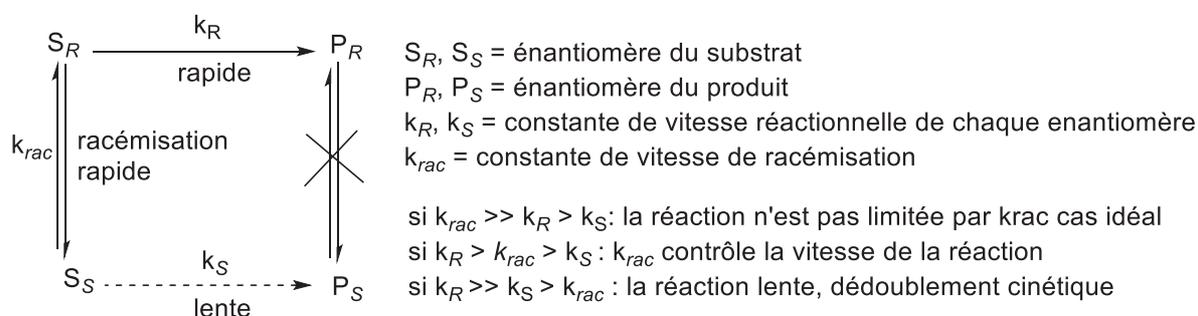


Schéma 55: Principe général du dédoublement cinétique

I.4 Différents types de dédoublement cinétique dynamique

De nombreux types de DCD ont été décrits jusqu'à présent et sont généralement classés d'abord suivant la nature de l'auxiliaire chiral utilisé lors du dédoublement cinétique (chimique et enzymatique) ou selon la nature des substrats mis en jeu.^{86f} Le DCD

⁸⁷ a) Felner, V.; Strauss, V. T.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 107-117. b) Faber, K.; Schnell, B.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal*, **2003**, *345*, 653-666.

chimique emploie des auxiliaires chiraux, des catalyseurs organiques ou organométalliques alors que le DCD enzymatique fait intervenir des enzymes comme agent de résolution.

Concernant la nature des substrats, on distingue 2 possibilités:

- substrats énantiomères ne comportant qu'un seul élément stéréogène (axe ou centre) pouvant subir des transformations chimiques (*acétylation, hydrolyse,..*) qui, par création d'un nouveau centre stéréogène, conduit à deux diastéréoisomères dont le rapport dépend de la sélectivité de la réaction (*alkylation, réduction des fonctions carbonyles,..*).
- Substrats diastéréoisomères possédant à l'origine plusieurs centres stéréogènes, mais dont un seulement est épimérisable. Les deux types de réactions citées précédemment : *transformation chimique ou création d'un nouveau centre stéréogène*, peuvent alors avoir lieu et conduire à un dédoublement cinétique dynamique efficace dépendant de la nature des réactifs employés.⁸⁸

I.5 Intérêt de produire des molécules organiques énantiomériquement pures

La préparation de composés chiraux est un domaine important de la recherche contemporaine. Actuellement, plus de 80% des composés actifs présents dans les bibliothèques des industries pharmaceutiques sont chiraux et ces chiffres sont amenés à croître dans les années à venir. En effet, la chiralité est un facteur clé de l'efficacité de nombreux médicaments.⁸⁹ Il y a beaucoup d'exemples dans lesquels un seul énantiomère d'un médicament racémique a une action thérapeutique utile alors que l'autre énantiomère ne présente aucune activité ou une activité délétère.

Le cas d'école concernant ce problème de chiralité est le thalidomide, un analgésique doux prescrit aux femmes enceintes dans les années 1960 sous sa forme racémique (Figure 9). Ce composé relativement simple contient un seul centre stéréogène et pourtant la chiralité s'est avérée cruciale pour les effets biologiques de cette drogue.

⁸⁸ a) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 114–119. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802.

⁸⁹ Jamali, F.; Mehvar, R.; Pasutto, F.M. *J. Pharm. Sci.* **1989** *78*, 95–715.

Administré aux femmes enceintes pour ses propriétés analgésiques, elle entraîna la naissance de nombreux enfants présentant des malformations. De recherches ultérieures ont montré que, si l'énantiomère (*R*) est bien un analgésique, l'énantiomère (*S*) s'est révélé tératogène.

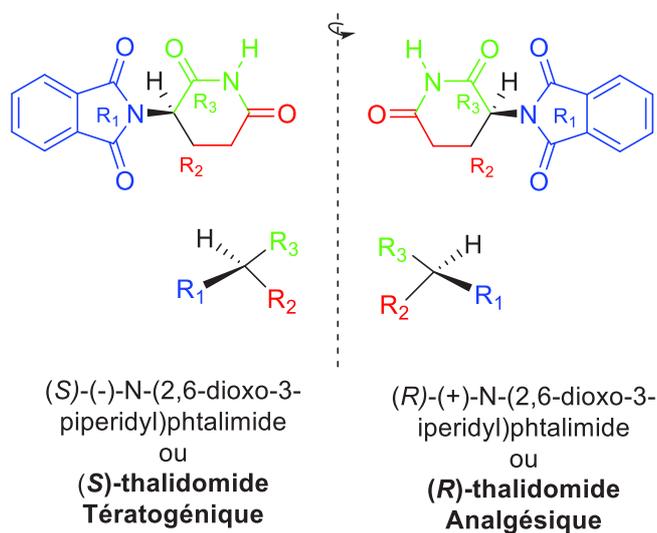


Figure 9 : Structures de la thalidomide

Plusieurs raisons justifient l'importance des molécules énantiopures :

En termes purement médicaux, l'existence de ces médicaments sous forme énantiopure permet d'injecter de moindres doses de produits aux patients et *a priori* d'atteindre une meilleure efficacité. D'un point de vue économique, la synthèse ciblée de l'énantiomère actif permet d'éviter la perte de la moitié des matières premières ce qui réduit donc l'impact environnemental et les coûts de production.

Des composés énantiomériquement purs sont également utilisés de plus en plus dans l'industrie agrochimique pour des raisons similaires.

II Quelques exemples de synthèse énantiosélectives impliquant les allénylesmétaux

II.1 Généralités

La réaction de condensation asymétrique d'allénylesmétaux sur des électrophiles carbonylés ou des imines offre une voie rapide d'accès aux alcools ou aux amines homopropargyliques, qui sont des intermédiaires synthétiques de nombreux produits

naturels biologiquement actifs portant des centres stéréogéniques contigus.⁹⁰ Deux principales stratégies ont été développées dans la littérature (Schéma 56): i) la condensation de réactifs organométalliques énantioenrichis **1** avec des aldéhydes prochiraux (M = Sn, In, Zn...)⁹¹ et ii) la résolution cinétique d'espèces métalliques racémiques **2** par des électrophiles (aldéhydes, cétones ou imines) chiraux (M = Sn, Zn, Cu...).⁹² Dans les paragraphes suivants seront présentés quelques exemples de synthèses asymétriques impliquant des dérivés allénylmétaux.

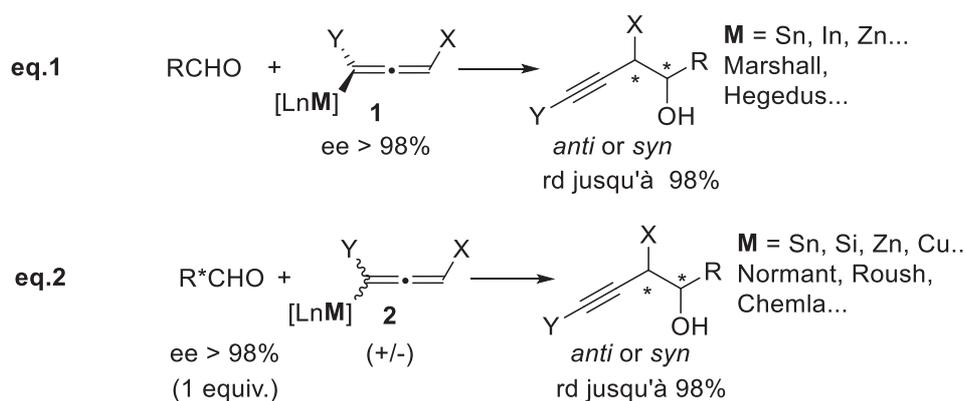


Schéma 56 : Stratégies employées pour la synthèse asymétrique d'alcools homopropargyliques

II.2 Allényl-zinciques

Les allényl zinciques^{90c} sont principalement préparés par une séquence de déprotonation / transmétallation de composés propargyliques.⁹³ Des méthodes impliquant

⁹⁰ a) Yamamoto, H.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Pergamon Press: London*, **1991**, 2, 81–98. b) Marshall, J. A.; Gung, B. W.; Grachan, M. L.; Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Wiley-VCH: Weinheim, Germany* **2004**, 1, 493–592. c) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3163–3186. d) Panek, J. S. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 1, 595.

⁹¹ a) Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4477–4481. b) Marshall, J. A.; Ellis, K. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1729–1732. c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626–4647. d) Achmatowicz, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2229–2234. e) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 1593–1596.

⁹² a) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4639–4640. b) Scheidt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981–6990. c) Baker, J. R.; Thominet, O.; Britton, H.; Caddick, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 45–48. d) Voituriez, A.; Pérez-Luna, A.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F. *Org. Lett.* **2009**, 11, 931–934. e) Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6452–6455.

⁹³ a) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6553–6560. b) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4639–4640. c) Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Louvel, J.; Pérez-Luna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1147–1153.

des échanges iode-zinc⁹⁴ ou une séquence addition oxydante / transmétallation ont aussi été décrites.^{91e,95}

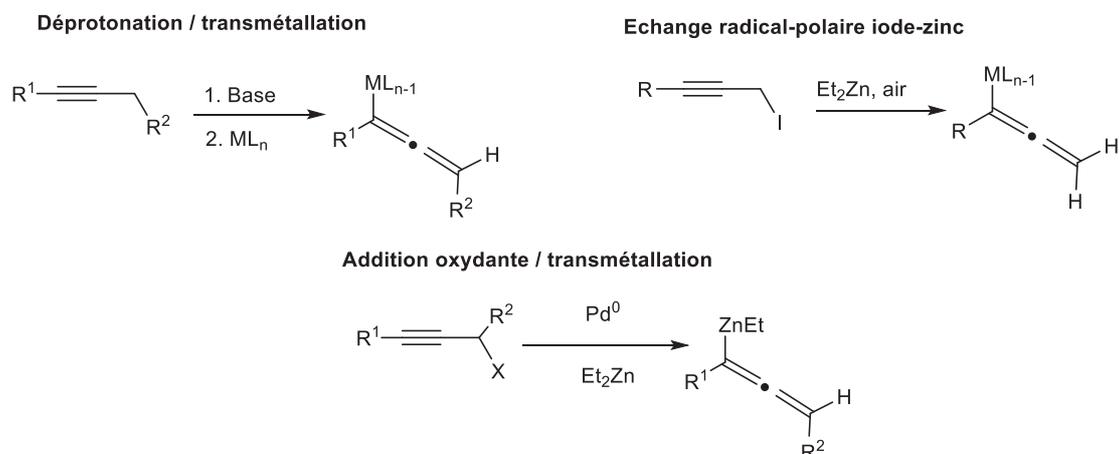


Schéma 57 : Quelques exemples généraux de préparation d'allénylmétaux.

Marshall et Adams⁹⁶ ont fait une réaction en combinant le dérivé (*R*)-mésylate **4** avec 5 mol % de Pd(PPh₃)₄, 2.4 équivalents d'Et₂Zn et 1 équivalent d'aldéhydes **2a-c** dans le THF de 0 °C à température ambiante. Dans ces conditions, cette combinaison a conduit aux dérivés propargyliques **5a-c** avec d'excellent régio- et énantiosélectivité et des rendements satisfaisants.

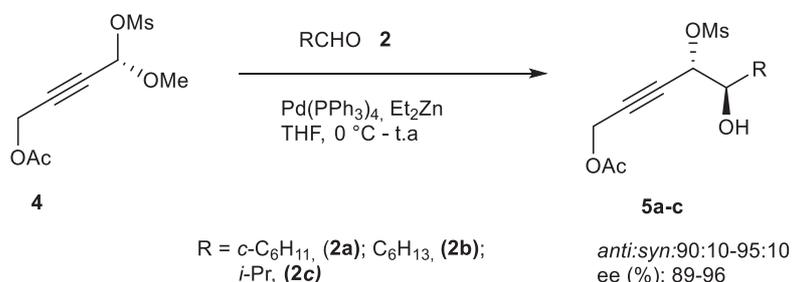


Schéma 58: Addition des réactifs allénylzinc générés *in Situ* à partir des mésylate propargyliques **4** sur les Aldéhydes **2a-c**.

Les mêmes auteurs ont montré dans cet article le potentiel de cette méthodologie pour la synthèse des sous-unités polypropionates.⁹⁷ Ils ont ainsi examiné l'addition des intermédiaires allénylzinc préparés *in situ* à partir du mésylate **4** sur α -méthyl- β -benzyloxy

⁹⁴ a) Jimmi, S.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1589–1603. b) Jimmi, S.; Maury J.; Suppo, J. S.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12566–12576.

⁹⁵ Marshall, J. A.; Eidam, P.; Eidam, H. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844.

⁹⁶ Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812–3813.

⁹⁷ a) Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001. a) Marshall, J. A.; Lu, Z.-H.; Johns, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817.

aldéhydes (S)- et (R)-**6** (Schéma 59). Dans le cas d'aldéhydes (S)-**6**, les produits *anti,syn* **7** ont été obtenus lors de l'addition sur l'aldéhyde (R)-**6** conduit aux dérivés *anti,anti* **8**.⁹⁸ Dans tous les cas les produits d'addition ont été obtenus avec d'excellents rendements et rapports diastéréoisomériques (rd).

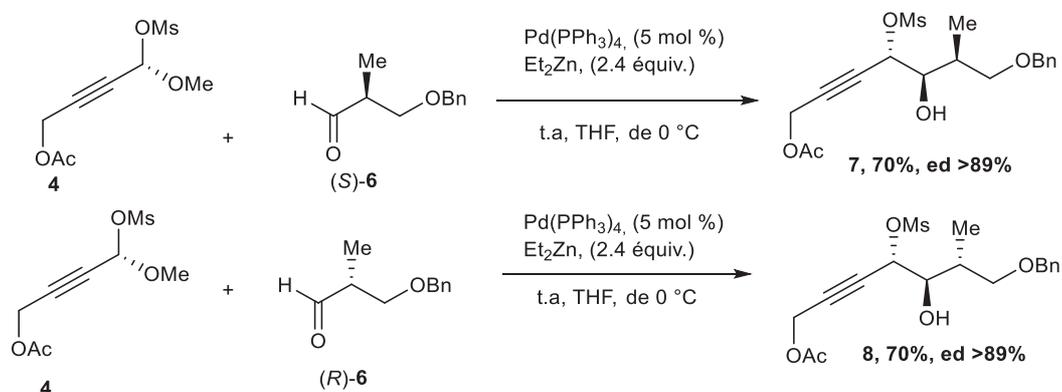
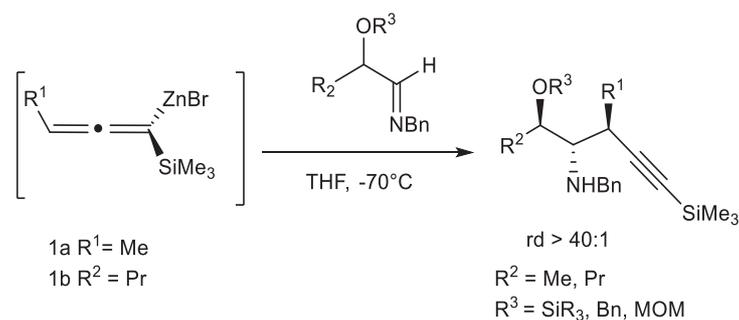


Schéma 59 : Addition des réactifs allénylzinc générés *in Situ* à partir des mésylate propargyliques **4** sur l' α -méthyl- β -benzyloxy aldéhydes (S)- et (R)-**6**.

Dans l'étude réalisée par Poisson et Normant, il a été montré que les bromures d'allénylzincs **1a** et **1b**, dérivés d'espèces propargyliques lithiées, réagissent avec des alkoxyimines racémiques avec une gestion efficace de la diastéréosélectivité. Les produits d'addition *anti/anti* ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellents rd à basse température (**Schéma 60**).



La stabilité configurationnelle de ces espèces allénylzinc **1** a été déterminée par le test d'Hoffmann à -60°C et -10°C⁹⁹.

⁹⁸ Marshall, J. A.; Perkins, J. F.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556.

⁹⁹ a) Hoffmann, R W.; Lanz, J.; Hoppe, D.; Metternich, R.; Tarrana, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1145-1146. b) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *Synlett.* **2001**, 305-307.

Le test Hoffmann est basé sur le phénomène de résolution cinétique et résolution cinétique dynamique selon le principe de Curtin-Hammett. Dans le schéma 61, R et S représentent les énantiomères d'un organométallique chiral en équilibre avec les constantes de vitesse k_1 et k_2 . P_R et P_S sont les produits issus respectivement de la réaction de R et S avec un électrophile chiral énantiomériquement enrichi E_R . Les constantes de vitesse des réactions de E avec R et S sont respectivement k_R et k_S .

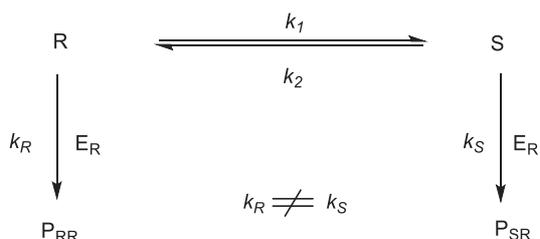


Schéma 61

Lorsque $k_1, k_2 \ll k_R [E_R], k_S [E_R]$, la vitesse de formation des produits est largement supérieure à la vitesse d'épimérisation de R et S. Le rapport des concentrations des produits P_{RR} et P_{SR} dépend du degré d'avancement de la réaction.

Lorsque $k_1, k_2 \gg k_R [E_R], k_S [E_R]$, la vitesse de formation des produits est largement inférieure à la vitesse d'épimérisation de R et S. C'est la condition dans laquelle la réaction se déroule suivant le principe de Curtin-Hammett. Le rapport des concentrations des R et S est constant pendant la réaction et celui des concentrations des produits à température donnée est indépendant du degré d'avancement de la réaction et ne dépend que de la différence entre les énergies libres des états de transitions.

Dans sa version originale, le test d'Hoffmann se déroule en deux parties et nécessite un électrophile chiral disponible à la fois sous forme d'un racémique et sous une des formes énantiomériquement enrichies. Dans la première étape, les énantiomères d'un organométallique chiral en équilibre avec des constantes de vitesse k_1 et k_2 réagissent avec un électrophile également racémique, en quantité stœchiométrique, pour conduire respectivement aux produits P_{RR} et P_{SR} (schéma 62). Dans ce cas, la diastéréosélectivité de la réaction reflète le rapport des constantes de vitesse de formation des produits d'addition diastéréomères P_{RR} et P_{SR} défini comme étant la sélectivité intrinsèque de l'addition de RM sur E. Pour la validité du test, le rapport diastéréomérique P_{RR}/P_{RS} (=

P_{SS}/P_{SR}) doit être compris entre 30% et 70 %.¹⁰⁰ Celui-ci est le signe d'un bon ou mauvais dédoublement cinétique, c'est-à-dire de l'aptitude de chaque énantiomère de l'organométallique à réagir préférentiellement avec un énantiomère de l'électrophile.

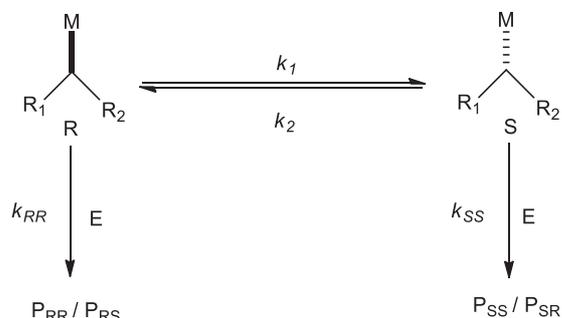


Schéma 62

Dans la seconde étape, l'électrophile est utilisé sous forme énantiomériquement enrichie. Pour l'illustration, considérons-le comme étant de configuration R. La comparaison entre le nouveau rapport diastéréomérique et celui dans la séquence racémique permet de conclure sur le degré de stabilité configurationnelle. Lorsque le rapport diastéréomérique au cours du second test est non seulement différent de celui obtenu au paravant mais également proche de 50/50, l'organométallique est vraisemblablement configurationnellement stable dans les conditions de la réaction (schéma 63).

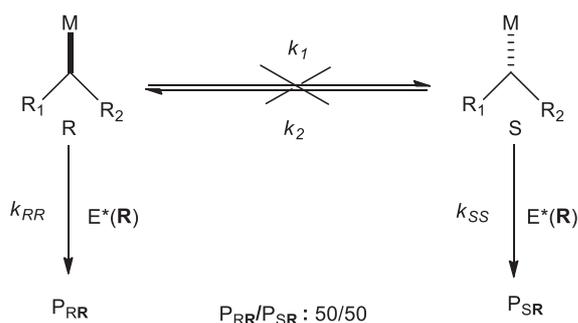


Schéma 63

¹⁰⁰ Hoffmann, R. W.; Configurationally Stability and Configurationally Labile Chiral α -Substituted Organolithium Compounds in stereoselective Transformation in *Organic synthesis* via Organometallics, Vieweg, Braunschweig, **1993**, 79-91.

Par contre lorsqu'il est proche de celui déterminé dans la première expérience, l'organométallique est configurationnellement instable (schéma 64).

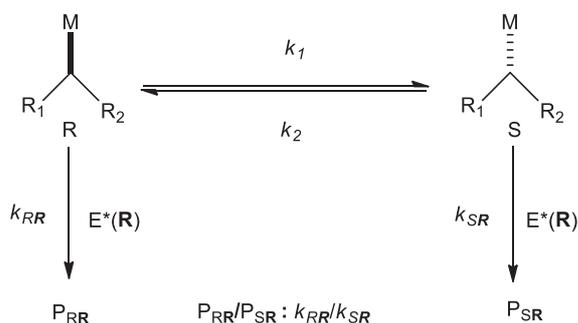


Schéma 64

Suite aux difficultés pour obtenir un électrophile chiral à la fois sous forme racémique et énantiomériquement enrichi, Hoffmann a mis au point une version modifiée du test impliquant un électrophile chiral sous sa forme énantiomériquement enrichie.¹⁰¹

La première étape de ce test modifié consiste à faire réagir l'organométallique racémique avec un électrophile énantiomériquement enrichi introduit en défaut. Comme précédemment, considérons l'électrophile comme étant de configuration R (schéma 65).

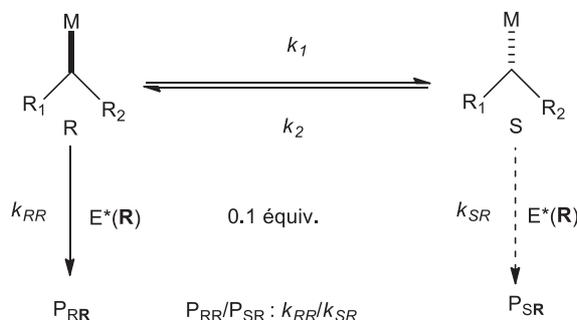


Schéma 65

Dans une seconde étape, l'organométallique racémique réagit avec l'électrophile sous sa forme énantiomériquement enrichie en quantités stœchiométriques (schéma 14). Comme auparavant, la comparaison du rapport diastéréomérique ainsi obtenu avec celui de la première expérience menée avec 0.1 équivalent du même électrophile permet de conclure sur la stabilité ou l'instabilité configurationnelle de l'organométallique. Lorsque le

¹⁰¹ Hirsch, R.; Hoffmann, R. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 975-982.

rapport diastéréomérique du premier test obtenu avec un défaut d'électrophile est non seulement différent de celui obtenu avec un équivalent d'électrophile mais également proche de 50/50, l'organométallique est configurationnellement stable dans les conditions de la réaction. Lorsque les deux rapports diastéréomériques sont proches alors l'organométallique est configurationnellement instable.

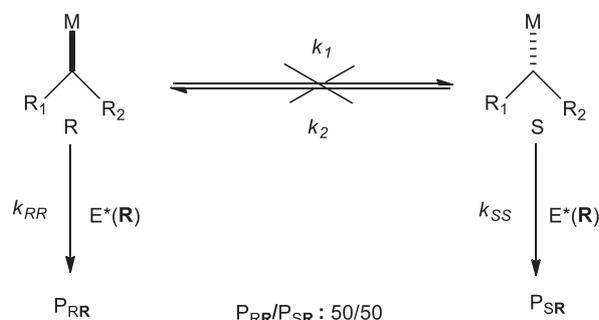


Schéma 66

Ce test a permis donc de montrer que ces espèces allénylzincs étaient configurationnellement stables au cours de leur réaction avec l' α -silyloxy imines à -60°C et à -10°C . Grâce à cette stabilité configurationnelle, l'utilisation de 0.5 équivalent d'une imine chirale énantiomériquement enrichie avec un équivalent d'allénylzinc racémique conduit à la consommation d'un seul énantiomère de l'allénylzinc, laissant dans le milieu réactionnel l'énantiomère n'ayant pas réagi. En traitant ce dernier avec le *t*-BuCHO, le produit d'addition *anti* a été obtenu avec un bon rendement et un ee de 88%.^{92a}

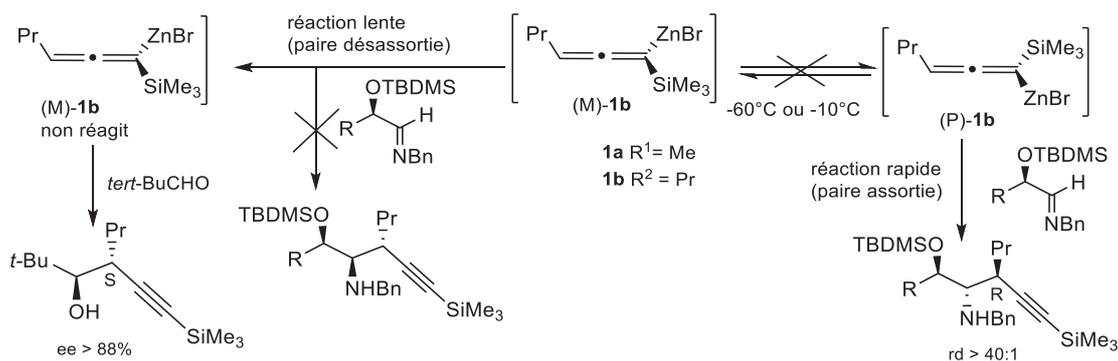
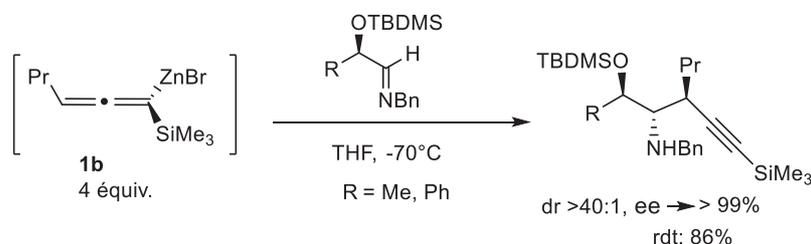


Schéma 67 : Résolution cinétique d'un allénylzinc racémique par l'électrophile imine

Malgré l'efficacité de cette méthodologie donnant accès à des formes énantiomériquement enrichies par résolution cinétique de l'allénylzinc, le taux de conversion de ces espèces organométalliques reste cependant un facteur limitant de cette méthodologie en

synthèse organique. Poisson et Normant ont obtenu d'excellents rendements d'un seul diastéréoisomère en faisant réagir le bromure d'allénylzinc racémique **1b** avec l'imine (R)-**2b** mais ce procédé nécessite l'utilisation d'au moins 4 équivalents d'allénylzinc^{92a} (Schéma 68).



Des dérivés hétérocycles azotés énantiomériques ont été aussi préparés à partir du triméthylsilyl-3-(méthoxyméthyl)-propadiénylzinc **10** et de dérivés *tert*-butylsulfonilimines énantiopures. Les précurseurs aminoalcools **11** et **13** ont été obtenus avec d'excellents rendements et sous forme d'un seul diastéréoisomère.^{93c,102} Ces deux précurseurs ont été utilisés pour la synthèse asymétrique de produits naturels et/ou d'alcaloïdes bioactifs tels que le dérivé (2*S*, 3*R*)-3-hydroxy-2-pipéridine,¹⁰³ 1-1-deoxyallonojirimycine et 1-1-désoxymanno-jirimycine,¹⁰⁴ (+)-6-*epi*-castanospermine¹⁰⁵ et des sphingoides¹⁰⁶ (Schéma 70). Cette méthodologie, bien qu'efficace, implique l'usage d'un large excès (4 équivalents) d'allénylmétal et par conséquent n'est pas avantageuse en économie de réactifs.

¹⁰² Voituriez, A.; rez-Luna, A. P.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931–934.

¹⁰³ Héral, B.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Synlett* **2009**, *19*, 3115 – 3118.

¹⁰⁴ Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2238–2241.

¹⁰⁵ Louvel, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2921–2926.

¹⁰⁶ Séguin, C.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6986 – 6992.

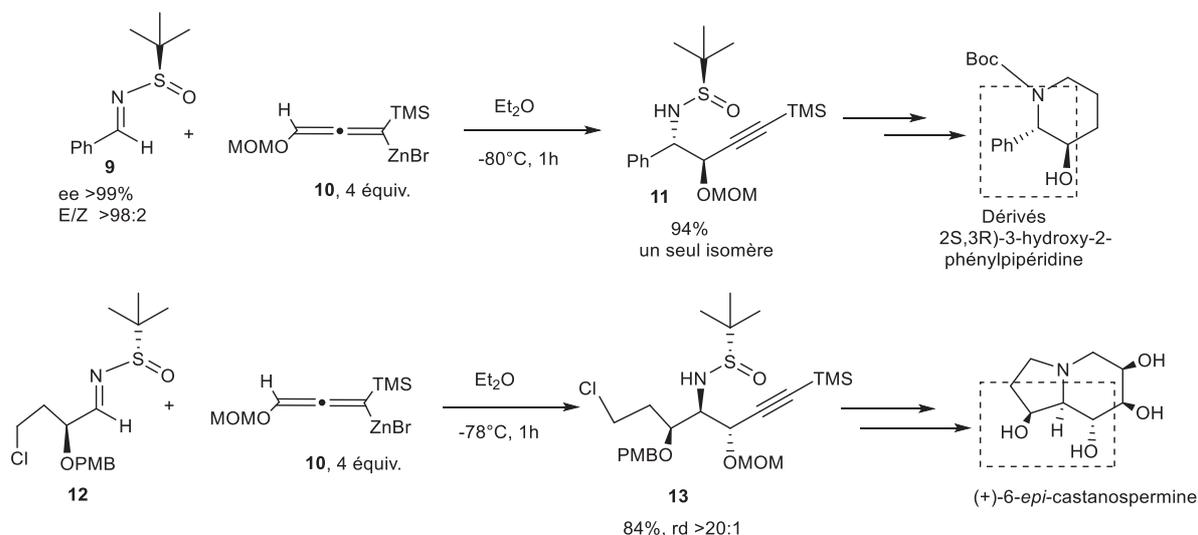


Schéma 70: Réaction de propargylation des imines chirales pour la synthèse de segments hétérocycles azotés de produits naturels.

La formation d'époxydes propargyliques a été décrite par Baker et Caddick en utilisant des espèces organométalliques enantiopures. La condensation d'un chlorure d'allénylzinc **15** avec la 2-triméthylsilylacétynyl cétone **14** conduit au dérivé chlorhydrine **16** avec une diastérosélectivité *anti,syn*, qui, par traitement avec une base, cyclise pour donner l'époxyde propargylique **17**.¹⁰⁷

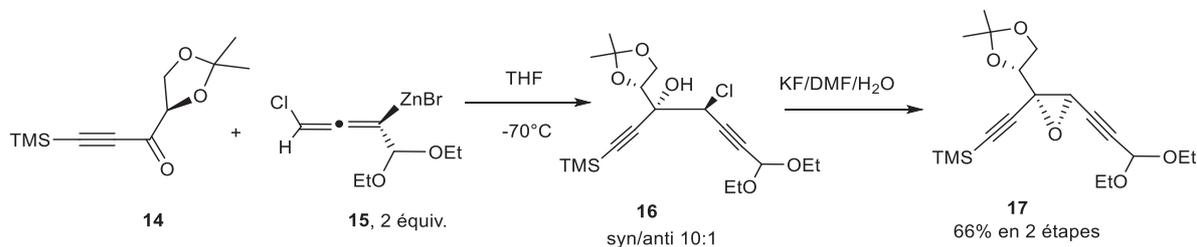


Schéma 71: Synthèse diastérosélective d'un époxyde à partir d'un allénylzinc et d'un dérivé triméthylsilylacétynyl cétone

II.3 Allénylétains et indium

L'utilisation d'allénylétains et d'allénylindium a été aussi décrite dans la littérature. Néanmoins, l'utilisation d'allényls étain et indium nécessite la préparation et la purification d'intermédiaires isolés avant leur utilisation, rendant la méthodologie non économiques (en termes de réactifs, solvants, temps,..) et ne permet pas de réaction en one pot. En plus

¹⁰⁷ Thominet, O.; Baker, J. R.; Britton, H.; Etheridge, Z. C.; Soscia M. G.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3703–3712.

de ces contraintes (isolation et purification), l'étain est un métal toxique et son utilisation nécessite aussi d'utiliser des acides de Lewis comme additifs supplémentaires.

Marshall et Ellis dans leur approche synthétique des dérivés membranone ont synthétisé les dérivés à 5 centres contigus *syn,syn,syn,anti* énantiométriques par l'emploi d'allénylétain chiral **(P)**-19 et d'allénylindium **(M)**-21.^{91b} Le précurseur silylé de **20** a été construit d'abord par réaction de l'allénylétain **(P)**-19 en présence de BF₃.OEt₂ sur l'aldéhyde **18** et l'enchaînement *syn,syn* est obtenu avec un rd >95:5 et 82% de rendement. L'aldéhyde **20** est ensuite obtenu après une séquence de silylation de l'alcool secondaire, de désilylation sélective du groupe OTBS primaire et de l'oxydation de Swern de l'alcool. Il a ensuite été soumis à une propargylation par l'allénylindium **(M)**-21, lui-même préparé à partir du dérivé mesylate de l'alcool propargylique énantiométrique correspondant.¹⁰⁸ L'allénylindium **(M)**-21 conduit au dérivé **22** après déprotection, avec un rd de 96:4 et 97% de rendement.

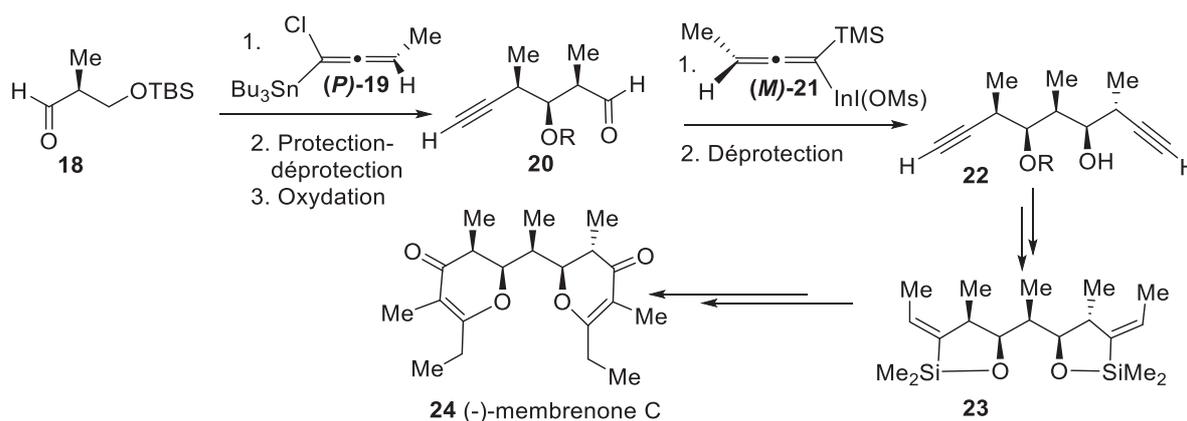


Schéma 72 : Synthèse diastéréosélective d'un dérivé membranone à partir d'un allényl étain, et d'un allényl indimium et d'un aldéhyde chiral.

Les mêmes auteurs ont également décrit la synthèse du dérivé *ent*-22 par une séquence de réaction similaire à la précédente avec d'excellents rds et de bons rendements. Le *S*-aldéhyde **18** conduit au dérivé d'addition avec des rd de 99 :1 et 75 % de rendement. La silylation ce dérivé suivie de désilylation sélective et l'oxydation de Swern de l'alcool primaire conduit à l'aldéhyde **25** qui, en réagissant avec l'allénylétain **(M)**-19, a

¹⁰⁸ Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3369-3372.

conduit à l'alcool homopropargylique qui après déprotection conduit à l'**ent-22** avec un rd de 95:5 et de 76 % de rendement (Schéma 73).

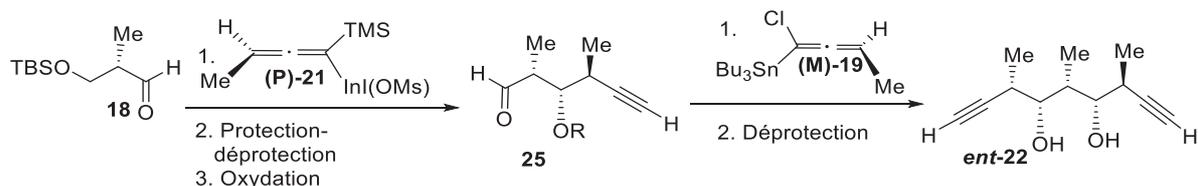


Schéma 73

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse totale des leptostatins à partir des diols homopropargyliques **28**.¹⁰⁹ Marshall et son équipe ont synthétisé les dérivés **28** par addition de l'aldéhyde **27** sur les espèces allénylétains (**(M)-26** ou (**P)-26**) énantiométriques en présence d'un acide de Lewis.¹²⁶

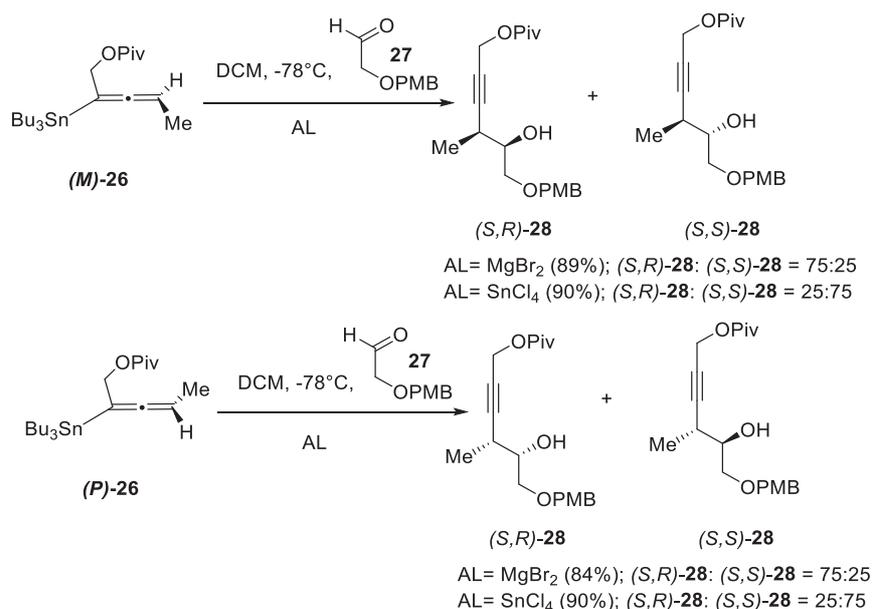
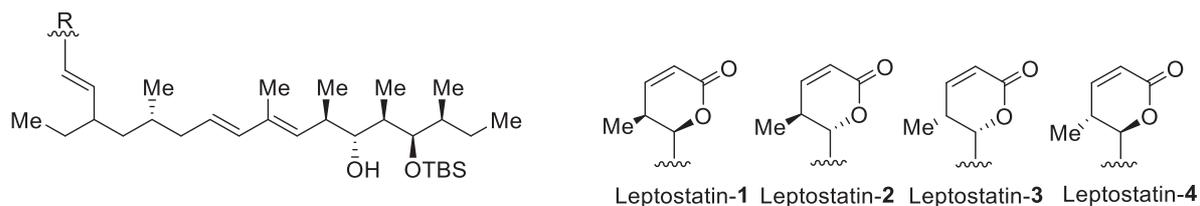


Schéma 74: Synthèse asymétriques d'alcools homopropargyliques **3** précurseurs des leptostatins



¹⁰⁹ Marshall, A. M. Mikowski, M. P. Bourbeau, G. M. Schaaf, F. Valeriote *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 320-323.

Figure 75 : Structures des léptostatins

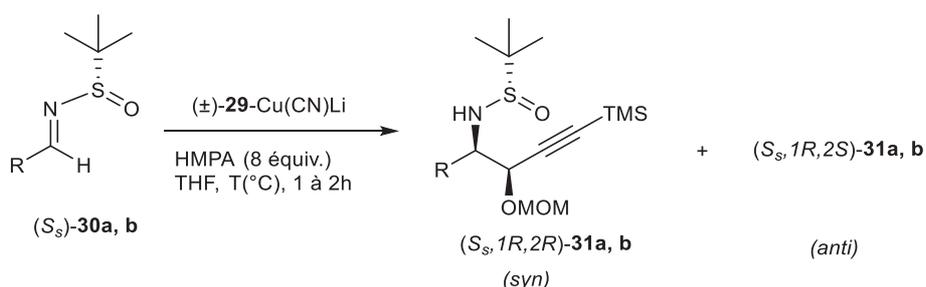
II.4 Allénylcuivres : Allényl Cu(CN)Li et Cu(Mes)Li

L'utilisation des allénylcuprates en synthèse énantiosélective a fait l'objet de quelques publications dans la littérature. Chemla a notamment décrit l'utilisation d'allényl-Cu(CN)Li et Cu(Mes)Li. Dans cet article, des aminoalcools propargyliques ont été synthétisés par l'addition d'allénylcuprates sur des *N*-tert-butylsulfinylimines énantio-pures. Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements et un bon degré de sélectivité *syn:anti* uniquement quand de larges excès de réactif sont engagés suggérant la stabilité configurationnelle de ces dérivés organométalliques dans des conditions réactionnelles choisies.

Un test d'Hoffmann réalisé dans ces conditions par Chemla indique que l'espèce allényl-Cu(CN)Li est, dans ces conditions décrites, configurationnellement stable.^{101,110} Ces résultats sont en contradiction avec les études antérieures réalisées par Alouane, Vrancken et Mangeney stipulant que les allényles cuprates étaient configurationnellement instable compte tenu des résultats de l'addition d'aldéhyde sur le dérivé allénylcuivre oxazolidinone chiral.¹¹¹

Les conditions optimales de la réaction sont décrites aux entrées 5 et 10.¹¹²

Tableau 5 : Synthèse d'aminoalcools homopropargyliques par utilisation d'allényl-Cu par Chemla



¹¹⁰ Hoffmann, R. W.; Julius, M.; Chemla, F.; Ruhland, T.; Frenzen, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049–6060.

¹¹¹ Alouane N. Thèse de doctorat de l'Université Paris VI, **2007**.

¹¹² Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A.; Voitouriez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2137-2151.

Entrée	R	Imine	[Cu] (équiv.) ^a	T (°C)	Produit	dr ^b	Rdt (%) ^c
1	<i>n</i> -Pr	(±)-30a	2	-80	(±)-31a	90 :10	90
2	<i>n</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30a	1	-80	(<i>S_s</i>)-31a	54 :46	78
3	<i>n</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30a	2	-80	(<i>S_s</i>)-31a	81 :19	74
4	<i>n</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30a	4	-80	(<i>S_s</i>)-31a	85 :15	90
5	<i>n</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30a	6	-80	(<i>S_s</i>)-31a	87 :13	90
6	<i>n</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30a	6	-20	(<i>S_s</i>)-31a	75 :25	63
7	<i>i</i> -Pr	(±)-30b	2	-80	(±)-31b	85 :15	95
8	<i>i</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30b	4	-80	(<i>S_s</i>)-31b	71 :29	90
9	<i>i</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30b	6	-80	(<i>S_s</i>)-31b	76 :24	91
10	<i>i</i> -Pr	(<i>S_s</i>)-30b	6 ^d	-80	(<i>S_s</i>)-31b	80 :20	81

^aEquivalent de (±)-**29**-Cu(CN)Li. ^bRapport *syn*-**31a,b** : *anti*-**31a,b** déterminé par analyses 1H RMN du brut réactionnel. ^cRendement global des produits *syn*- et *anti*-**31a,b**. ^dRéaction effectuée en présence de 10 équivalents d'HMPA par rapport aux espèces organométalliques.

Pour expliquer les résultats stéréochimiques observés lors de cette réaction, les auteurs ont postulé que la réaction passe par un état de transition- modèle **M29a**-Cu (CN) Li dans lequel l'énantiomère d'(aR) allénylcuivre approche l'imine par la face *si* (paire assortie).

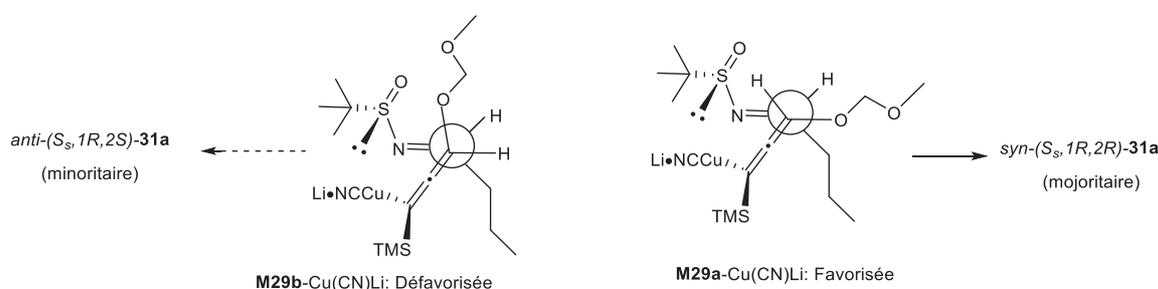


Figure 10: Modèles des états de transition possibles à la base de la stéréosélectivité

II. 5 Limitation des allényl-zinciques et allényl-étains à la synthèse diastéréosélective

Dans les exemples développés ci-dessus, deux stratégies ont été utilisées : i) la condensation des réactifs organométalliques énantiorenrichis **1** avec des aldéhydes prochiraux et ii) la résolution cinétique des allénylmétaux racémiques **2** par des électrophiles chiraux. Ces deux approches sont basées sur l'utilisation d'espèces organométalliques configurationnellement stables, ce qui présente deux défis majeurs: la

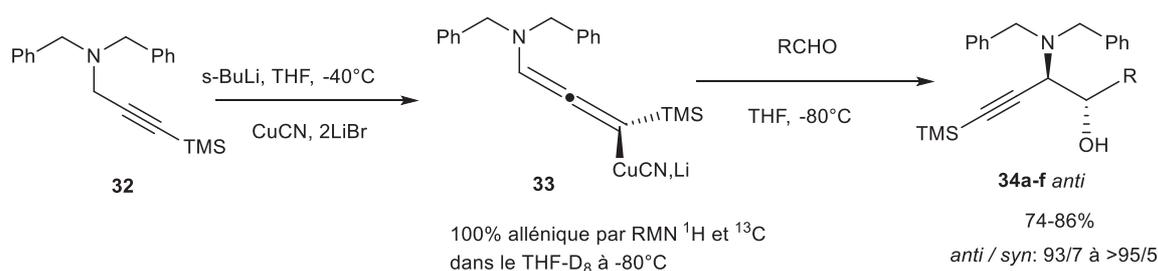
synthèse d'allénylmétaux énantiométriques ou l'utilisation d'un large excès de réactif organométallique, d'autre part.

Face à ces inconvénients, il est donc hautement souhaitable de trouver des conditions dans lesquelles des allénylmétaux soient configurationnellement instables afin de permettre un processus de dédoublement cinétique dynamique tout en aboutissant à de bonnes sélectivités.

III Vers l'étude de la réaction de dédoublement cinétique dynamique des allényles cuprates

III.1 Objectifs

Depuis 2003 notre laboratoire développe une étude de la réactivité d'espèces allénylcuivres et leurs applications en synthèse asymétriques d'aminoalcools. Comme exposé précédemment pour leurs analogues allénylmétaux, les allénylcuivres sont aussi préparés par déprotonation des dérivés propargyliques. L'ajout d'aldéhydes à ces réactifs organométalliques préparés par transmétallation des dérivés lithiens par le CuCN, 2LiBr conduit aux aminoalcools dans des conditions et temps réactionnels spécifiés.^{1a} Dans ces conditions, la réaction est totalement régiosélective et des différents dérivés aminoalcools *anti* ont été obtenus avec d'excellents rapports diastéréomériques et de bons rendements (tableau 6).



Essai	R	produits	(<i>anti</i> : <i>syn</i>) ^a	Rendement (%) ^b
1	<i>c</i> -Hex	34a	>95 :5	81
2	<i>i</i> -Pr	34b	>95 :5	86
3	<i>n</i> -hex	34c	>95 :5	82
4	Propenyl	34d	97 :3	74
5	Heptynyl	34e	95 :5	79
6	Ph	34f	95 :5	83

^a Déterminé par RMN 1H du produit brut. ^b Rendement du produit *anti* isolé.

Les résultats obtenus pour les aldéhydes insaturés sont surprenant, aucun produit d'addition conjugué n'a été détecté dans le mélange réactionnel (tableau 6, essai 4 et 5). La stéréochimie observée lors de cette réaction est aussi surprenante. En effet, les allénylcuivres étant faiblement acide de Lewis leur addition sur des aldéhydes devrait conduire aux composés de stéréochimie *syn* résultant d'un état de transition ouvert (schéma 74). L'obtention d'isomères *anti* ne peut être attribuée à un état de transition fermé avec une complexation entre l'oxygène de l'aldéhyde et le métalate de l'espèce allénique (schéma 75). Il est donc difficile d'expliquer pourquoi un allénylcuprate, non acide de Lewis, conduit à une meilleure sélectivité *anti* qu'un allénylzinc, plus fortement acide de Lewis.

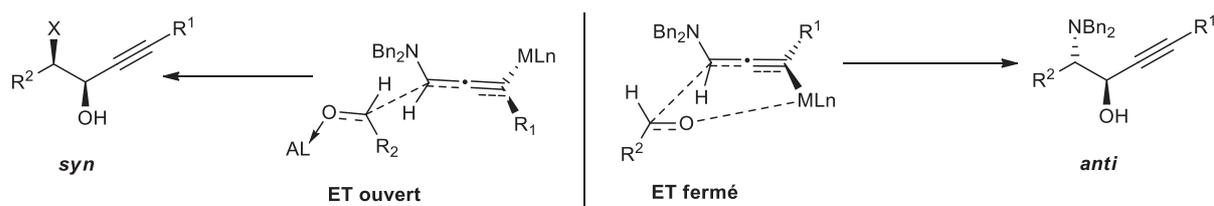


Schéma 75

Des études antérieures de diffraction aux rayons-X ont permis de montrer la présence d'une liaison Li-N, avec un substituant CN quand il est lié au cuivre.¹¹³ Il est donc possible d'envisager un état de de transition fermé à 9 chaînons dans lequel le cation Li⁺, qui est l'acide de Lewis pouvant activer la fonction aldéhyde, est lui-même coordonné à l'azote du nitrile. On a donc un état de transition dans lequel l'acide de Lewis est

¹¹³ a) Hwang, C. S.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6409–6410. b) Kronenburg, C. M. P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9688–9689.

étroitement associé à l'allénylmétal (schéma 76), pouvant expliquer la diastéréosélectivité *anti* observée pour cette réaction.

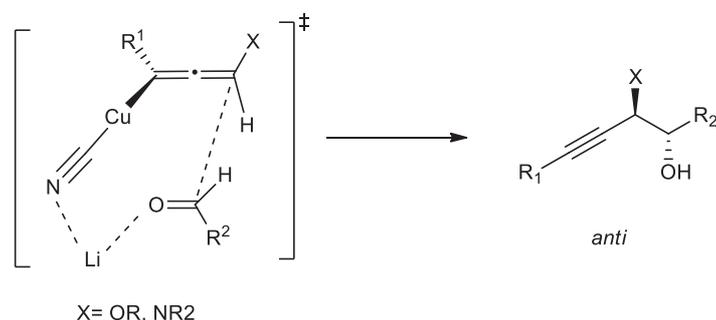


Schéma 76

En postulant que l'obtention des produits *anti* peut être expliquée par l'état de transition fermé, il est possible de supposer qu'un changement de la nature du ligand du cuivre conduirait à l'altération de l'interaction avec le Lithium et aurait d'effets importants sur leurs réactions avec les aldéhydes et sur leur stéréochimie.¹¹⁴

Pour tester cette hypothèse Vancken et Mangeney se sont intéressés à des espèces allényl(alkyl)cuprates comme ceux dérivés de [CuMe₂]₂Li, pour lesquels Nakamura a montré que la forme ionique-solvant (CIPs) et la forme ionique libre (SSIP) sont en équilibre en solution. En effet, il est possible d'imaginer qu'une modification du ligand du cuivre pourrait avoir pour conséquence un changement de l'emplacement du cation Li⁺, ce qui induirait un changement de la nature de l'état de transition.¹¹⁵ Dans les solvants à grande affinité pour le Li⁺ comme le THF, cet équilibre est en faveur de la forme (SSIP). Nakamura et Mori¹¹⁶ ont proposé que cette équilibration puisse être occasionnée des transformations continues de ces espèces. Le schéma 77, dans lequel les espèces CIPⁿ se forment suite au processus de fragmentation et de solvatation illustre ce concept.

¹¹⁴ Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4697–4706.

¹¹⁵ Vrancken, E.; Gerard, H.; Linder, D.; Ouizem, S.; Alouane, N.; Roubineau, E.; Bentayeb, K.; Marrot, J.; Mangeney, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10790–10802.

¹¹⁶ Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771.

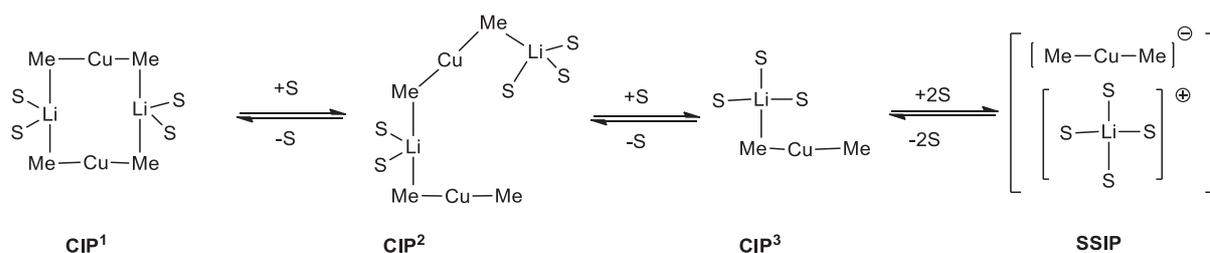


Schéma 77

Les auteurs ont imaginé que l'emploi d'allényl(méthyl)cuprate à la place d'un allénylcyano cuprate conduirait dans le THF à la dé-coordination du Li⁺ de l'entité diorganocuprate.¹¹⁷ Ceci défavoriserait l'hypothétique état de transition cyclique et conduirait à la diastéroselectivité *syn* via un état de transition ouvert (schéma 78).

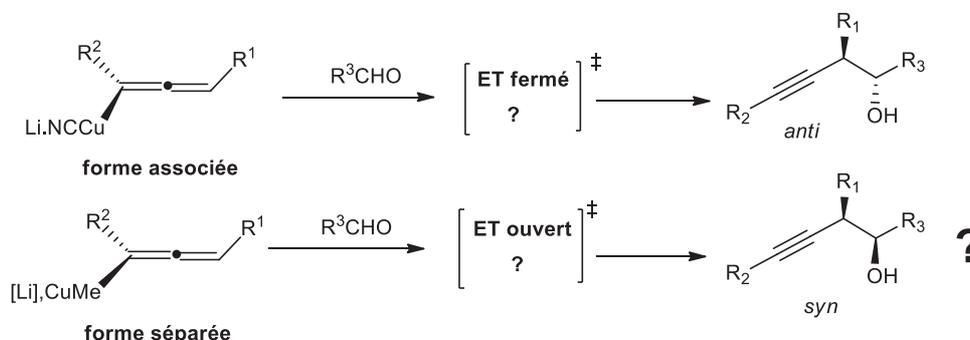


Schéma 78

Comme espéré, les allényl(méthyl)cuprates dérivés de **1** réagissent avec **36** pour donner essentiellement les dérivés **37** dans des rapports diastéréoisomérique *syn/anti* de 90/10 (Schéma 79, tableau 7, essai 2 et 3) contrairement à la sélectivité *anti* observé aux allényl(cyano)cuprates (tableau 7, essai 1).

Schéma 79

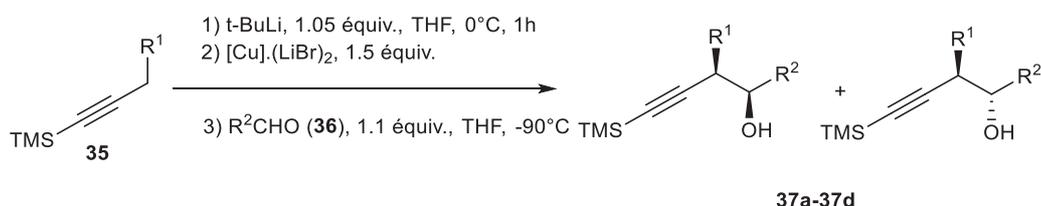


Tableau 7

¹¹⁷ Yoshikai, N.; Nielsen, T. E.; Le Quement, S.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2866-2873.

Essai	[Cu]	R ¹	R ² CHO	produit	syn/anti ^a	Rdt (%) ^b
1	CuCN	C ₇ H ₁₅	36a	37a	8/92	65
2	CuMe ^c	C ₇ H ₁₅	36a	37a	90/10	76
3	CuMe ^c	CH ₃	36a	37a'	90/10	75
4	CuMe ^c	C ₇ H ₁₅	36b	37b	95/5	80
5	CuMe ^c	C ₇ H ₁₅	36c	37c	80/20	78
6	CuMe ^c	C ₇ H ₁₅	36d	37d	80/20	77
7	Cu <i>t</i> -Bu ^d	C ₇ H ₁₅	36c	37c	79/21	81
8	CuI ^e	C ₇ H ₁₅	36a	37a	70/30	53

^a Déterminé par NMR ¹H du produit brut. ^b Rendement global (*syn* + *anti*) isolé. ^c Obtenus par addition d'1 équivalent de MeLi sur 1 équivalent de (CuI).(LiBr)₂. ^d Obtenus par addition d'un 1 équivalent de *t*-BuLi sur 1 équivalent de (CuI).(LiBr)₂. ^e 1.2 équivalent.

Ces études ont montré que les allénylcuivres offrent une méthodologie synthétique d'accès aux aminoalcools en une réaction «*one-pot*» avec d'excellents degrés de sélectivité, d'efficacité et pourrait permettre de moduler la diastéréosélectivité *syn* et *anti* de l'addition de ces espèces aux aldéhydes.

Motivé par l'intérêt synthétique que pourrait apporter cette nouvelle méthodologie, nous avons ainsi entrepris une étude systématique pour déterminer les conditions dans lesquelles ces réactifs organométalliques pourraient être configurationnellement instables avec $k_1 > k_2, k_3$.

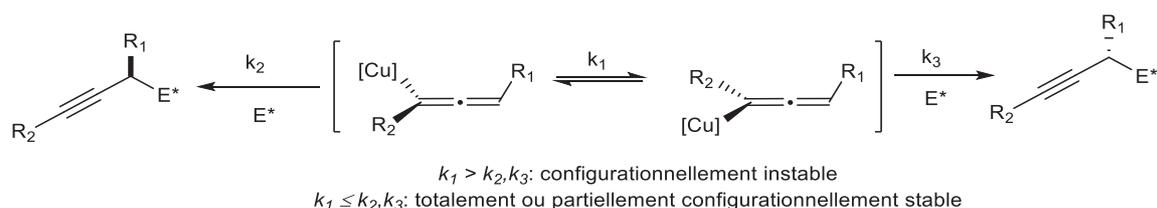


Schéma 80 : Principe général du Dédoublage Cinétique Dynamique

Durant sa thèse, Frédéric Bernaud s'est intéressé à la réaction de dérivés métalliques issus de l'oxazolidinone **38** avec des aldéhydes. Celle-ci est métallée par le *n*-BuLi à -80°C en présence de TMEDA pour conduire, sous contrôle thermodynamique, à l'intermédiaire lithien **39b**. La réaction de lithien avec l'isobutyraldéhyde fournit

régiosélectivement un mélange d'alcools alléniques **40**, dont les structures n'ont pas été déterminées, avec une mauvaise diastéréosélectivité (dr= 72 :28).

La formation d'espèce **40** résulterait de l'équilibre thermodynamique entre les lithiens intermédiaires **39a** et **39b**. La forme **39a** dont le groupement phényl de l'oxozalidinone et le groupe acétyl-TMS sont du même côté est thermodynamiquement défavorisé (contrainte stérique entre ces deux groupements) et l'équilibre métallotropique serait totalement déplacé vers la forme **39b** thermodynamiquement stable.

La transmétallation du dérivé lithien par les sels de zinc, suivie de l'addition de l'aldéhyde conduit de façon non régiosélective et non diastéréosélective à un mélange d'alcools alléniques **40** et d'alcools homopropargyliques **41**. Ces derniers sont obtenus sous formes de deux isomères avec un rapport diastéréomérique de 69 : 31. En revanche, la transmétallation par les sels de cuivre permet d'obtenir de manière totalement régiosélective les alcools homopropargyliques **41** avec un excellent contrôle diastéréomérique de 93 :7 (schéma 81).

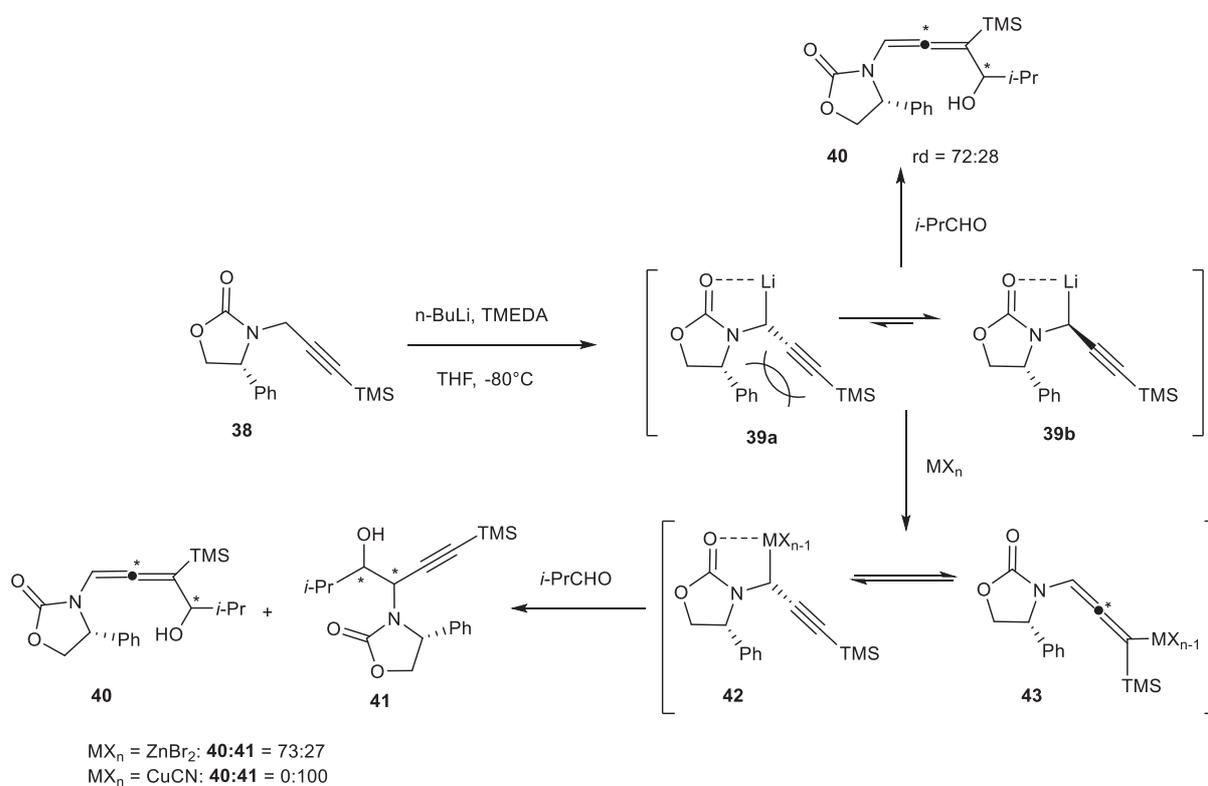


Schéma 81

La régiosélectivité obtenue avec le dérivé **39b** peut s'expliquer par le caractère oxophile du lithium,¹¹⁸ comme illustré sur schéma suivant.

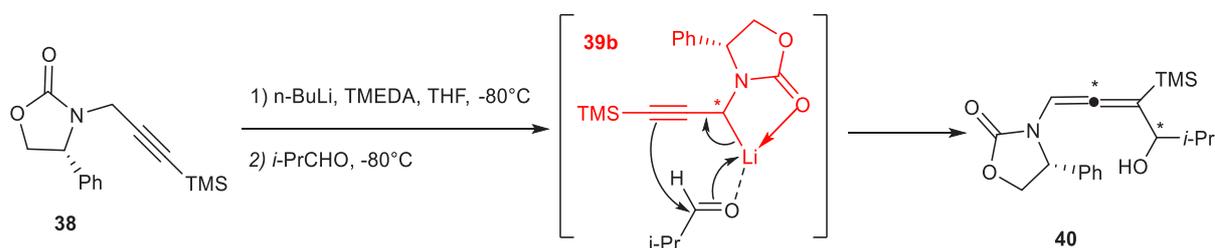
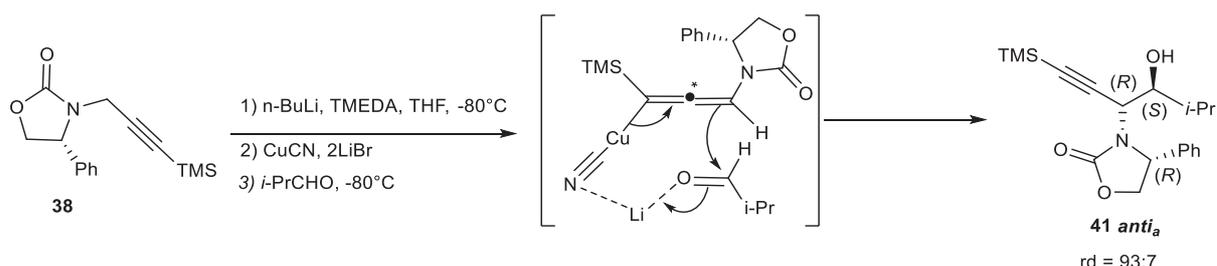


Schéma 82

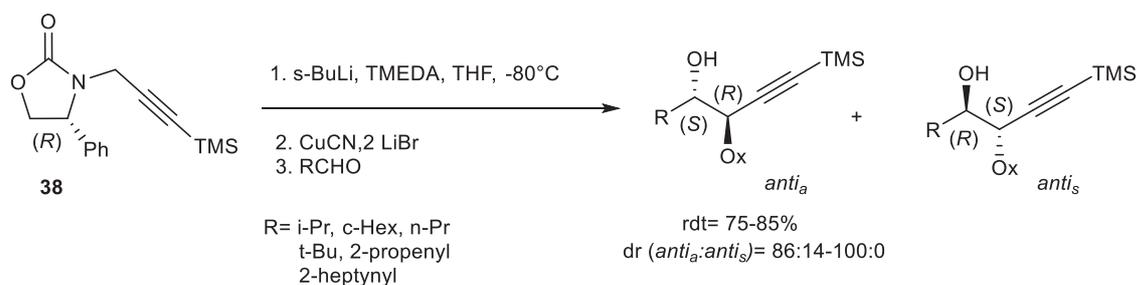
Dans le cas de la transmétallation par des sels de zinc, la formation des régioisomères **40** et **41** résulterait d'un équilibre métallotropique entre les espèces zinciques **42** et **43**. Chacune des espèces zinciques **42** et **43** réagirait alors avec l'aldéhyde par retournement (S_E2').

Par contre si la transmétallation du lithien est effectuée par la CuCN, 2LiBr, l'espèce cyanocuprate générée étant très peu oxophile et volumineuse, l'équilibre métallotropique serait totalement déplacé vers la forme allénique. Dans ce cas, l'addition par retournement sur l'isobutyraldéhyde fournit exclusivement les produits d'addition propargylique **anti**-**41** (schéma 83).



De manière intéressante, les diastéréoisomères minoritaires obtenus lors de cette réaction s'avèrent eux aussi être des diastéréoisomères *anti* de configuration absolue (*R,S,R*) (Schéma 84).

¹¹⁸ Pippel, D. J.; Weisenburger, G. A.; Faibish, N. C.; Beak, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **2001**, 4919-4927



Une hypothèse raisonnable pouvant expliquer cette sélectivité ferait intervenir l'allénylcyanocuprate **44** généré par S_E2' suprafaciale à partir du lithien **39b** homochiral, le plus stable thermodynamiquement (schéma 81). En présence d'un aldéhyde, l'allénylcyanocuprate réagirait selon l'état de transition cyclique déjà évoqué (cf. schéma 76). L'aldéhyde approcherait du côté opposé au groupement phényle porté par la copule chirale («*a*»), d'où la nomenclature *anti*_a.

Si l'on suppose que les allénylcyanocuprates ne peuvent réagir avec les aldéhydes que selon un état de transition cyclique, l'isomère **41anti**_s résulterait de l'addition sur l'aldéhyde d'un allénylcyanocuprate **45** sur l'aldéhyde et dans lequel l'atome de cuivre se positionne du même côté que le groupement phényle de l'oxazolidinone, soit du côté du groupement phényle de la copule chirale, l'étape de transmétallation étant identique à celle décrite ci-dessus (schéma 85). La nomenclature «*s*» correspond à l'approche de l'aldéhyde du même côté que le groupement phényle de la copule chirale.

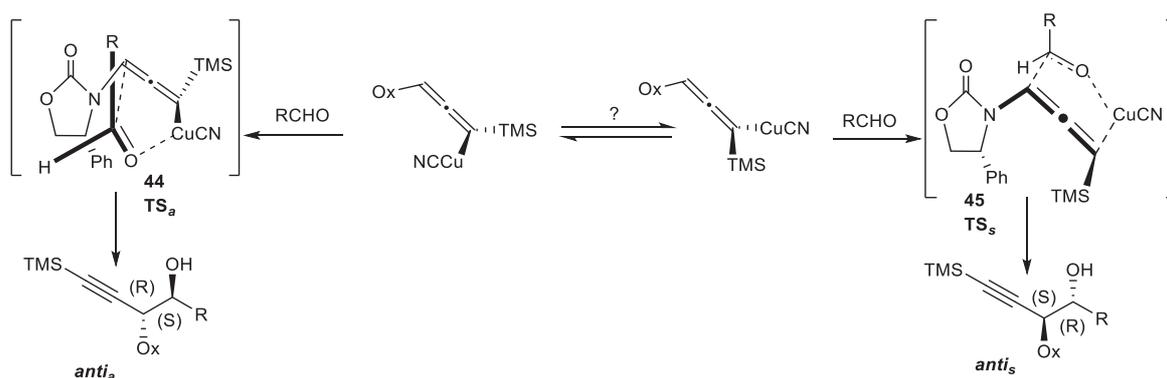


Schéma 85

Les deux états de transition évoqués mettent en jeu les deux espèces allénylcyanocuprates **44** et **45**. La formation de ces deux espèces alléniques pourrait s'expliquer par un processus de transmétallation qui ne serait pas totalement

stéréosélectif. Dans ces conditions, la quantité du diastéréoisomère minoritaire formé ne devrait pas dépendre de la nature de l'aldéhyde utilisé, ce qui n'est pas le cas. L'autre possibilité est d'évoquer une instabilité configurationnelle de ces allénylcyanocuprates.

III.2 Etude de la réaction de dédoublement cinétique dynamique des allényles cuprates

Lors de la synthèse diastéréosélective d'aminoalcools propargyliques par condensation de dérivés propargyliques métallés sur des aldéhydes, effectuée en 2005 par E. Vrancken et P. Mangeney,^{1c} l'instabilité configurationnelle d'espèces allényl cuivre fut soupçonnée pour la première fois. Cette hypothèse suscitait une attention particulière car les liaisons carbone-métal peu polarisées comme la liaison carbone-cuivre sont généralement configurationnellement stables, comme indiqué dans la littérature lors de l'utilisation de différents réactifs organocuire voire même celle impliquant les allénylcuivres.¹¹⁹

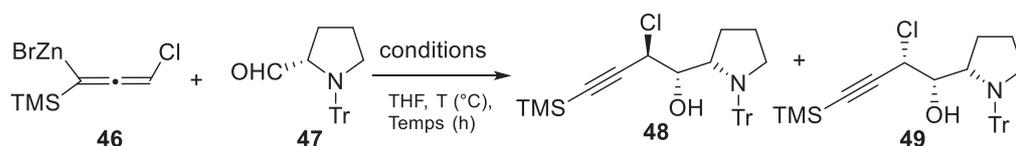
Une étude systématique permettant de déterminer les facteurs à la base du processus du dédoublement cinétique dynamique efficace (DCD) a été entreprise. Les conditions dans lesquelles les espèces organométalliques peuvent être configurationnellement instables (avec $k_1 > k_2, k_3$) (Schéma 55) doivent être élucidées.

Comme exposé précédemment, le test d'Hoffmann^{99b} permettant de déterminer la stabilité ou l'instabilité d'un organométallique chiral se déroule en deux étapes: au réactif organométallique racémique est ajouté i) une quantité stœchiométrique d'aldéhyde énantiomériquement enrichi et ii) une quantité stœchiométrique d'aldéhyde racémique. Si les rapports diastéréomériques (rd) de ces deux expériences sont les mêmes, l'espèce organométallique est configurationnellement instable. Si le rd de la première réaction est 50/50 et que le rd du second est supérieur à 60/40 (sélectivité intrinsèque de l'addition), l'espèce organométallique est configurationnellement stable. Pour les résultats intermédiaires, l'espèce organométallique est considérée comme étant partiellement stable. Très récemment, l'étude de la stabilité configurationnelle de réactifs chloroallénylzinc **46** a été

¹¹⁹ a) Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis*, **1981**, 841-870. b) Tomoyasu, T.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Tetrahedron: Lett.* **2000**, 345-349. c) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 127-130. d) Ito, H.; Toyoda, T.; Sawamura, J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5990-5992.

rapportée par Chemla. Lors de cette étude, l'auteur a utilisé le (*S*)-*N*-tritylprolinal **47** du fait de sa très forte sélectivité de type Felkin, comme le montre l'obtention des diastéréomères **48** et **49** uniquement parmi les 4 possibles (Schéma 86, Tableau 7).¹²⁰

Tableau 7. Addition diastéréosélective d'un allényl de chlorure de Zinc **46** sur le dérivé prolinal **47**



Entrée	Nbr. équiv. de 6	T (°C)	Temps (h)	C _G (%) ^a	dr ^b	Rdt (%) ^c
1	0.20	-80	2	20	90:10	100
2	0.80	-80	7	75	70:30	70
3	1.50	-80	7	80	66:34	nd ^d
4	0.15	20	1	15	77:33	100
5	1.30	-20	1	100	63:37	56
6	1.30	-20	7	100	81:19	65

^a Déterminé à l'aide des analyses ¹H NMR à 400 MHz par rapport à la quantité de **47** non réagi dans le mélange réactionnel. ^b dr = **48:49**, déterminé par analyses ¹H NMR à 400 MHz du mélange réactionnel. ^c Rendement global de la réaction **48+49**. ^d non déterminé.

¹²⁰ Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Pérez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 4876-4885.

Suite aux similarités entre les réactifs allénylzinc et allénylcuivre nous avons décidé d'utiliser cet aldéhyde comme un substrat modèle.

Cette étude a dans un premier temps porté sur le dérivé oxazolidinone cyanocuire achiral **50** compte tenu de l'analogie structurale avec celui supposé configurationnellement instable.^{1c} Nous avons alors examiné la diastéréosélectivité de la réaction d'addition de ce réactif sur 1 équivalent d'aldéhyde achiral. Cette réaction s'est révélée très diastéréosélective (rd >95/5), conduisant à des dérivés alcools homopropagyls *anti* (**51A-51E**) avec le bon niveau de diastéréosélectivité lors de l'addition sur ce type d'électrophile.

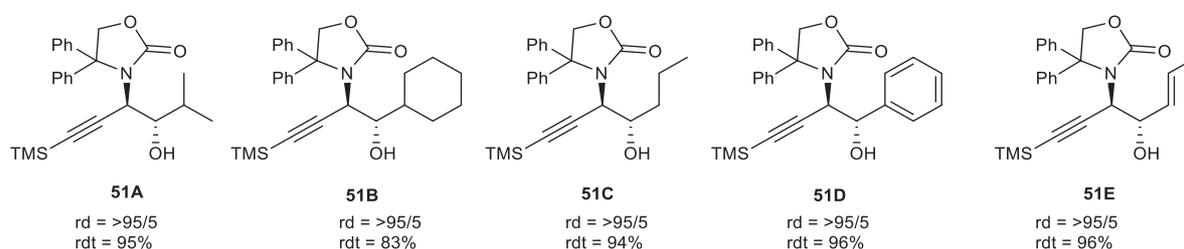


Figure 11

Après avoir examiné le degré de sélectivité *anti*, le réactif allenylcuivre **50** a ensuite mis en réaction avec 1 équivalent d'aldéhyde **47** énantiométrique pour donner le dérivé **52** avec de bons rendements comme un seul diastéréomère *anti,anti* (Schéma 87).

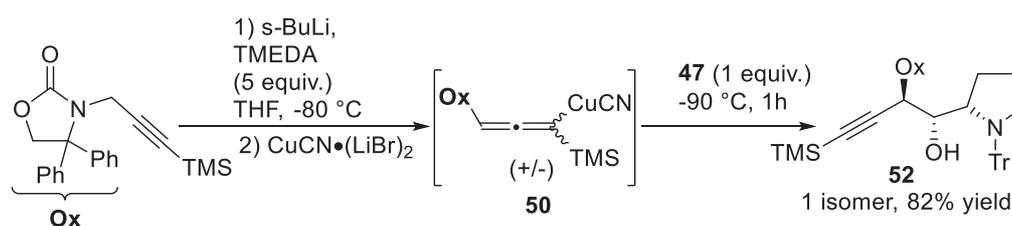


Schéma 87. Dédoublage cinétique dynamique du dérivé oxazolidinone cyanocuire achiral sur la prolinal.

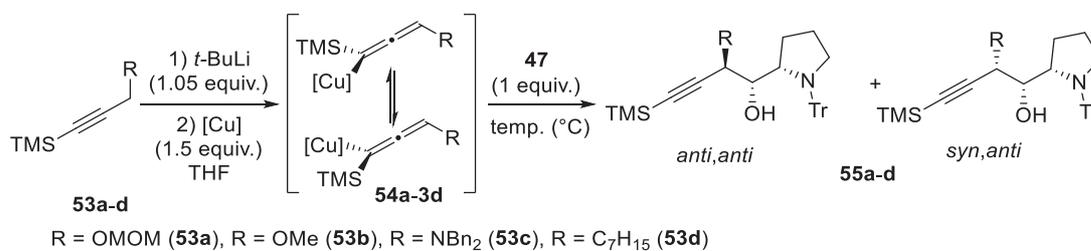
Le haut degré de diastéréosélectivité et les rendements observés témoignent de l'instabilité configurationnelle de cet organocuire à -90°C sur la durée de la réaction.

Encouragés par ces résultats, nous avons alors décidé d'examiner différents paramètres réactionnels pouvant jouer un rôle sur la stabilité configurationnelle: i) la nature des

substituants propargyliques du substrat de départ ii) la nature du ligand porté par le cuivre, iii) la température.

Premièrement nous avons utilisé différents précurseurs des réactifs allénylcuivre portant les groupes OMOM (**53a**), OMe (**53b**), NBn₂ (**53c**) ou alkyl (**53d**) à la place du substituant oxazolidinone (Table 8, essais 1-5). Pour prouver la stabilité configurationnelle, le test d'Hoffmann a été réalisé pour comparer le rd relatif et le rd intrinsèque (entre parenthèse dans le Table 8), sous les mêmes conditions réactionnelles (R² = TMS, [Cu] = CuCN, -90°C, THF, 1h).

Tableau 8. Paramètres Influençant Stabilité Configurationnelle.



Entrée	R	[Cu]	additif	temp [°C]	rd ^a [%]	rd (55a-d) ^b
1	Ox	CuCN ^c	-	-90	82	>95/5
2	C ₇ H ₁₅	"	-	-90	82	>95/5
3	NBn ₂	"	"	-90	60	72/28 (>95/5) ^d
4	OMe	"	-	-90	82	75/25 (92/8) ^d
5	OMOM	"	-	-90	86	55/45 (94/6) ^d
6	NBn ₂	CuI ^e	-	-90	75	>95/5
7	OMOM	"	-	-90	85	90/10 (92/8) ^d
8	OMOM	CuMe	-	-90	74	16/84 (17/83) ^d
9	OMe	CuCN	HMPA ^f	-90	70	60/40 (94/6) ^d
10	C ₇ H ₁₅	"	HMPA ^f	-90	70	57/43 (>95/5) ^d
11	NBn ₂	"	-	-70	80	>95/5

12	OMe	"	-	-70	75	90/10 (91/9) ^d
13	OMOM	"	-	-70	85	90/10 (94/6) ^d

^a Rendement isolé. ^b Rapport *anti,anti/syn,anti* déterminé par NMR ¹H du brut réactionnel.

^c Utilisation du complexe soluble CuCN•(LiBr)₂ pour l'étape de transmetalation. ^d Sélectivité intrinsèque déterminée par utilisation du **rac-47**. ^e Utilisation du complexe soluble CuI•(LiBr)₂ pour l'étape de transmetalation. ^f 2 équivalents per Li⁺.

Au vu de ces résultats, l'espèce organométallique est configurationnellement stable -90°C lorsque R = OMOM (essai 5), totalement configurationnellement instable pour R = C₇H₁₅ (essai 2), et partiellement configurationnellement stable pour R = OMe ou NBn₂ (essais 3 et 4).

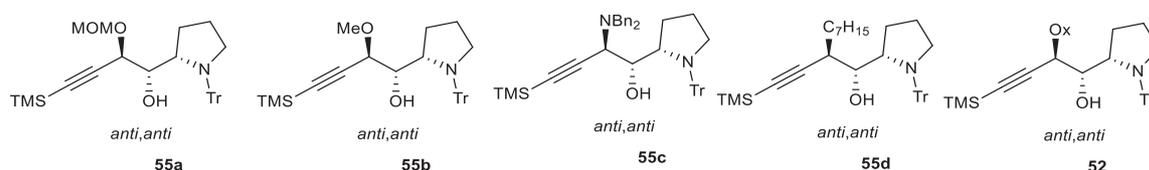


Figure 12

L'influence de la nature du ligand du cuivre a alors été examinée (Tableau 8, essais 6-8). Contrairement à leurs analogues cyano, l'utilisation de réactifs allénylcuivre obtenu par transmetalation avec le complexe soluble CuI•(LiBr)₂ permet d'excellents processus de dédoublement cinétique dynamique efficace à -90 °C que ce soit pour les dérivés OMOM ou NBn₂ (essais 6 et 7). De façon intéressante, l'analogue méthylcuprate s'est montré aussi configurationnellement instable à -90 °C et donne, comme décrit précédemment,¹¹⁵ l'isomère *syn,anti*[*] (16/84/0/0), qui représente une autre voie pour inverser la diastéréosélectivité (essai 8).

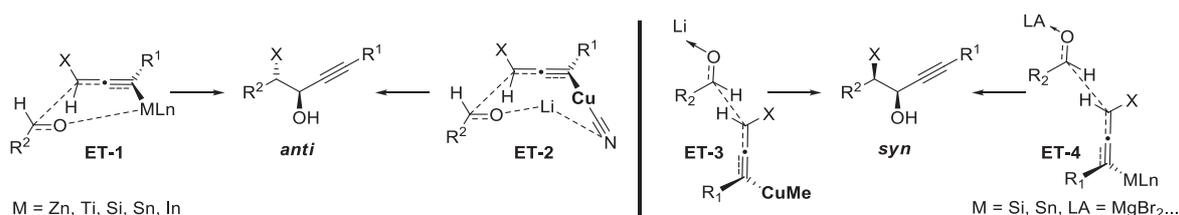


Figure 13: Etats de transition possibles justifiant les diastéréosélectivités obtenues

L'influence de l'ion Li^+ sur la stabilité configurationnelle d'espèces allénylcuivre a été aussi soupçonnée. Pour tester cette hypothèse, des contrôles expérimentaux ont été réalisés en présence du d'HMPA, un agent chélateur puissant du Li^+ . Une chute remarquable de diastéréosélectivité a été observée avec le dérivé OMe **53b** (comparaison essais 4 et 9) montrant clairement la stabilisation configurationnelle de cette espèce organométallique par le HMPA. Cet effet fut encore renforcé avec le dérivé alkyl **54d**, inversant l'instabilité complète observée en absence de HMPA vers une stabilité totale en présence de HMPA (comparaison des essais 2 et 10).

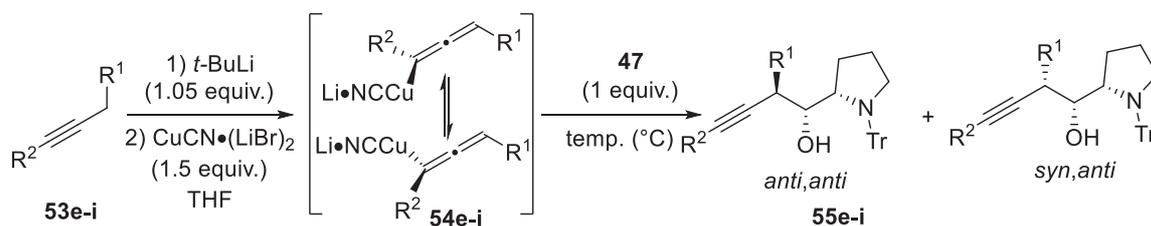
Ces résultats confirment l'hypothèse de départ : La présence d'un quelconque agent chélatant interne (ligand porté par l'allényl ou le cuivre) ou externe (HMPA) renforce la stabilité configurationnelle, ce qui montre le rôle crucial de l'ion Li^+ dans l'instabilité configurationnelle et explique les résultats obtenus par Chemla qui employait un large excès de HMPA.¹¹²

Enfin, nous avons étudié la température comme paramètre réactionnel. Les dérivés allényl cyanocuprates **54a-c** ont été alors mis en réaction à $-70\text{ }^\circ\text{C}$ au lieu de $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Les résultats obtenus ont montré que, dans tous les cas, l'instabilité configurationnelle était partiellement ou entièrement restaurée (essais 11-13), ce qui indique le rôle capital de la température sur la vitesse d'équilibration (k_1) et sur les vitesses d'addition (k_2 , k_3 , Schéma 80).

En conclusion, ces résultats ont montré le rôle crucial du Li^+ sur l'instabilité configurationnelle des réactifs allénylcuivre. En effet, sa présence conduit à des processus de dédoublement cinétique dynamique efficaces. En outre, un simple changement dans les conditions réactionnelles (température, additif) a permis une variation remarquable de la stabilité configurationnelle.

Nous avons ensuite décidé d'étendre cette méthodologie à d'autres dérivés propargyliques ou à d'autres électrophiles. Passant du substituent $\text{R}^2 = \text{TMS}$ à $\text{R}^2 = \text{Et}$ ou Ph , ces derniers également ont conduit au processus du dédoublement dynamique efficace (Tableau 9), montrant que la nature du substituant acétylénique des substrats de départ a un effet marginal sur l'instabilité configurationnelle.

Tableau 9. Influence des substituents acétyleniques des substrats de départ sur la stabilité configurationnelle.



entrée	R ¹	R ²	produit	temp (°C)	rdt ^a (%)	rd (55e-i) ^b
1	OMOM	Et	55e	-70	72	>95/5
2	OMOM	Ph	55f	-60	79	>95/5
3	Me	Ph	55g	-40	83	>95/5
4	NBn ₂	Ph	55h	-40	75	>95/5
5	Ox	Ph	55i	-40	55	>95/5

isolated yield. anti,anti/syn,anti ratio determined by ¹H NMR of the crude mixture.

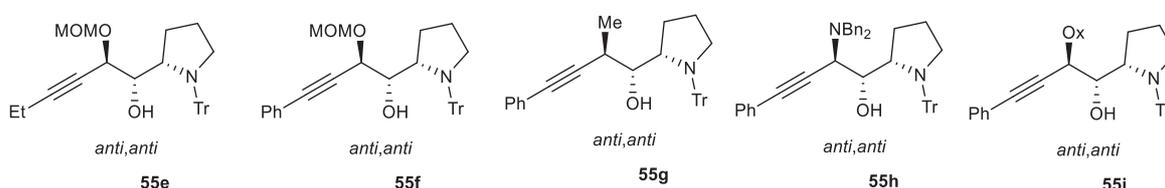


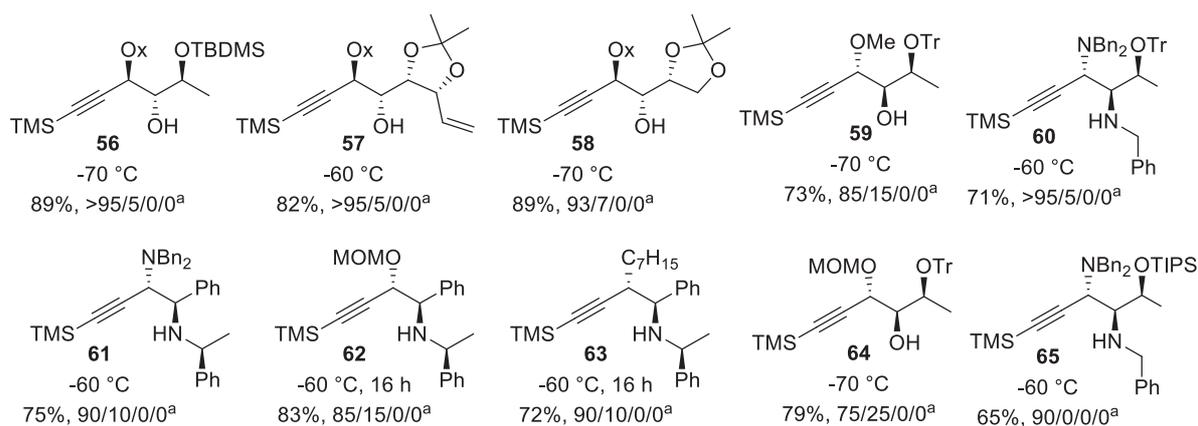
Figure 14

Afin d'évaluer le potentiel en synthèse de cette méthodologie fondée sur le DCD, nous avons fait le screening de quelques électrophiles aldéhydes et benzylimines.

En utilisant des aldéhydes α -chiraux, et en contrôlant soigneusement la température du mélange réactionnel, nous avons accompli la synthèse en une seule étape des produits **56-59** portant jusqu'à 4 centres stéréogéniques contigus (Figure 15). Le cas des imines α -chirales, montrant aussi que ces électrophiles sont des bons candidats pour cette réaction (Figure 15, **60**).

Comme nous avons constaté que la chélation de lithium favorise la stabilité configurationnelle, nous avons entrepris d'étudier la réactivité de diverses imines en absence d'HMPA comme additif réactionnel. L'ajout d'un équivalent d'allényle cuivre **53a**, **53c** et **53d** aux imines portant un groupe méthylbenzyle simple a conduit aux amines homopropargyliques diversement substitués **61**, **62** et **63** avec bons rendements et sélectivité.

FIGURE15. Résultats du screening d'électrophile chiraux



^adéterminé par ¹H NMR du mélange réactionnel.

III.3 Détermination de la configuration absolue

La structure des composés synthétisés a été déterminée par analyse de diffraction des clichés des rayons-X soit des composés eux-mêmes (**52**, **55c**, **56** et **58**) soit après des étapes de dérivatisation chimiques (**55a**, **55b**, **60**, **62** et **64**, voir la partie expérimentale). La structure d'autres composés synthétisés dans ce chapitre a été attribuée par comparaison des valeurs de constantes de couplage des RMN ¹H.

Pour rappel les différents états de transition lors de l'addition d'un nucléophile (Nu⁻) sur un aldéhyde ou imine chiraux sont les suivants : Considérons G comme le groupe prioritaire, M le groupe moyen. G est maintenu perpendiculaire au carbonyle (C=O) et le nucléophile attaquerait à l'opposé de G (figure 16, **1** et **2**). De ces deux états de transition ouverts, seule la première minimisant les interactions stériques entre le Nu et le groupe M est favorisé. Une possible chélation entre l'oxygène de l'aldéhyde et le groupement allénylecuivre est

aussi envisageable par une coordination du Lithium du milieu sur l'oxygène et le modèle *anti*-Felkin ou Cram-chélate conduit à l'état de transition cyclique fermé¹²¹ (figure 16, 3).

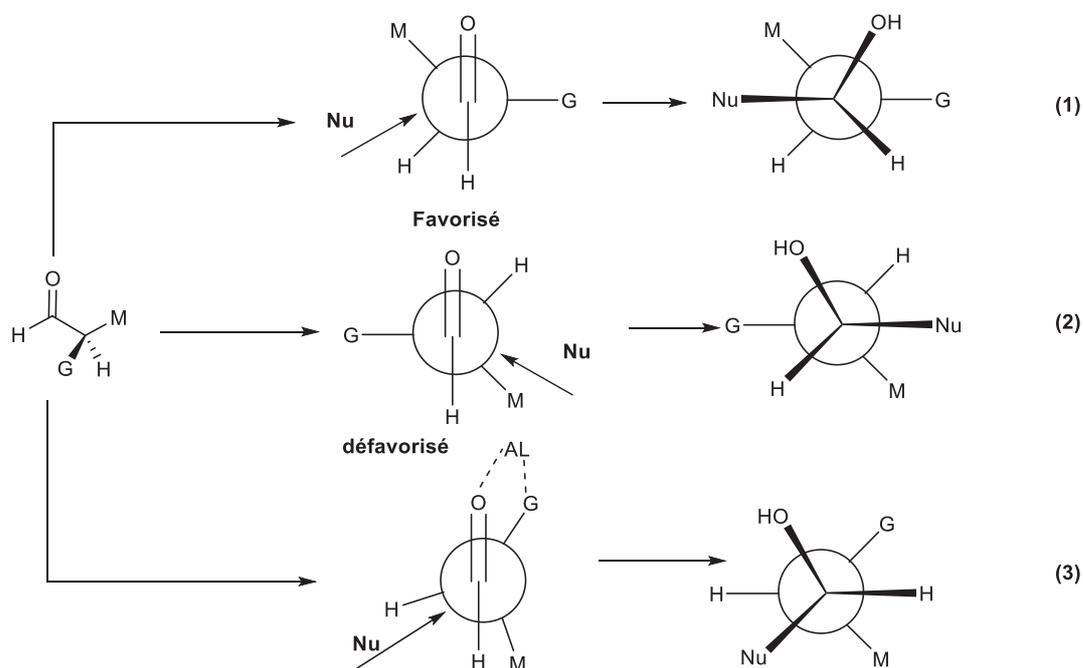


Figure 16

Pour un aldéhyde possédant un centre stéréogène de configuration *S* les différents états de transition suivants peuvent être envisagés : L'allényle peut attaquer par retournement l'aldéhyde selon l'une de ses faces prochirales (*Si* et *Ré*). Nous devons donc pouvoir écrire quatre états de transition distincts en combinant ces différents facteurs : deux doivent conduire à une relation *anti* entre les deux centres (figure 17, 4 et 5) et deux à une relation *syn* entre les deux centres stéréogènes créés (figure 17, 6 et 7).

¹²¹ a) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem.* **1987**, 9, 478-480. b) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8561-8568. c) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.

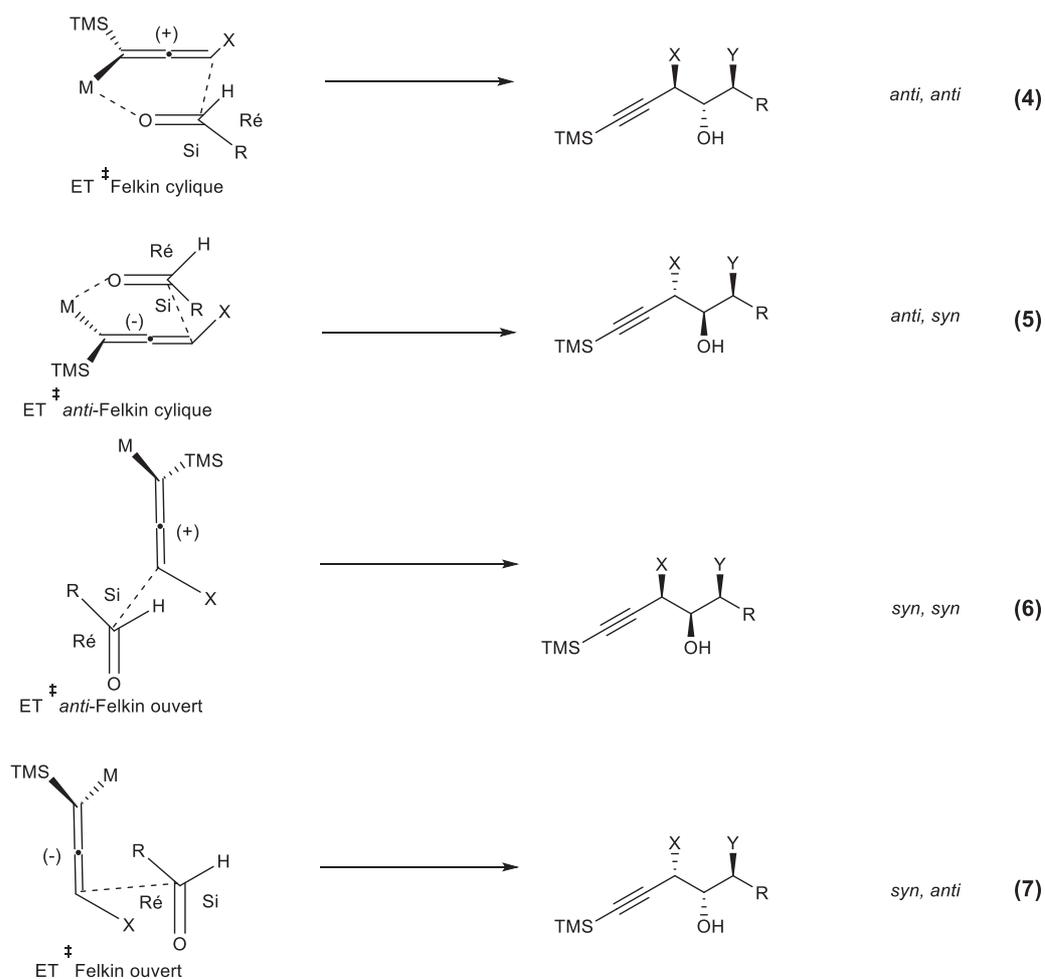


Figure 17

Dans le cas d'un aldéhyde d'un centre *S*, les configurations des produits seront respectivement : Felkin cyclique : *anti,anti* ; *Anti*-Felkin cyclique: *anti,syn* ; Felkin ouvert : *syn,anti* et *Anti*-Felkin ouvert: *syn,syn*.

Pour une imine portant un centre stéréogénique *N*-substitué, le modèle Felkin-Anh **A** suivant est proposé. Cependant, la réaction d'allénylmétallation des imines libres ou complexées par un acide de Lewis, sont généralement contraire au modèle Felkin-Anh et passe par un état de transition Yamamoto et les modèles **B** et **C** sont proposés.

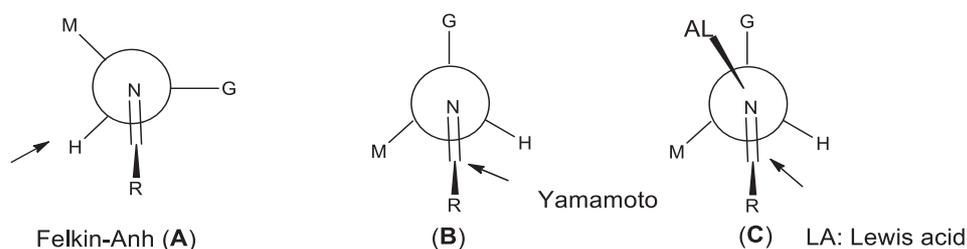


Figure 18

D'après l'étude des clichés de diffraction des rayons-X, la configuration absolue observée pour ces composés témoigne le passage par un état de transition fermé mais le modèle établis ne permet pas de rendre compte la différence de stéréochimie observée lors de cette réaction : La formation de certains produits se justifie par un état de transition de type-Felkin-Ahn alors d'autres passeraient par l'état de transition *anti*-Felkin.

III.4 Conclusion

Notre premier objectif en débutant cette étude était de déterminer les conditions dans lesquelles les réactifs organométalliques pourraient être configurationnellement instables. Nous avons alors pour but de déterminer les facteurs permettant un dédoublement cinétique dynamique efficace de réactifs organométalliques généralement considérés comme des espèces configurationnellement stables.¹⁴³ Le postulat selon lequel les réactifs organocuvreux sont des espèces configurationnellement stables est largement accepté en raison du caractère covalent de la liaison C-Cu et a été souvent confirmé lors de quelques études expérimentales.¹⁴³ Nous avons pu montrer que ces réactifs sont configurationnellement instables dans des conditions réactionnelles bien spécifiées. L'observation d'une instabilité configurationnelle totale à une température réactionnelle aussi basse que -90°C, ainsi que le rôle crucial du contre ion Li⁺ dans ce processus, étaient totalement inattendus.

Cela soulève également la question générale du mécanisme d'épimérisation des réactifs organométalliques. Quel que soit le mécanisme, ces transformations permettent des processus de DCD efficaces et offre un accès simple aux alcools et amines homopropargyliques hautement fonctionnalisés et stéréodéfinis. Cette application constitue l'objet du chapitre suivant de ce manuscrit de thèse.

EXPERIMENTAL SECTION: Part B

General procedure A for the addition of allenylcyanocuprate to aldehyde or imine:

A solution of propargylic derivatives (2 mmol) in THF (6 mL/mmol) cooled to -90°C was treated dropwise with *t*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.1 equiv.) or *sec*-BuLi (1.4 M in hexane, 1.1 equiv.), maintaining the internal temperature below -88°C. The mixture was stirred for 1h at T1. A solution of CuCN or CuI (1.5 equiv.) and dry LiCl (3 equiv.) in THF (10 mL) was then added dropwise at -80°C, and the reaction was stirred an additional 30 min at T2. The aldehyde or imine (1.05 equiv.) in THF (10mL) was added over 1h via a syringe pump, at T3. After stirring the reaction mixture a specific time (**Table 17**) at this temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous NH₄Cl/NH₄OH (2:1) solution and extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO₂ using the convenient eluent system.

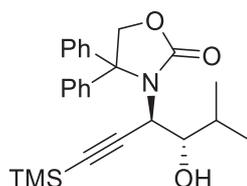
Deriv. propargylic	Aldehyde	Imine	Temp. T1	Temp.T2	Temp.T3	Reaction time
OMOM	X		-88 °C	-80 à -70 °C	-90 °C	1h
OMOM		X	-88 °C	-80 à -70 °C	-70 °C	3h
NBn ₂	X		-40 °C	-40 °C	-70 °C	Night
NBn ₂		X	-40 °C	-40 °C	-70 °C	Night
Alkyl	X		0 °C	-40 °C	-60 °C	Night
Alkyl		X	0 °C	-40 °C	-60 °C	Night

Table 17**General procedure B for the addition of oxazolidin-2-one allenyl derivatives to aldehyde or imine:**

A solution of propargylic derivatives (2mmol) and TMEDA (5 equiv.) in THF (15 mL) cooled to -90 °C was treated dropwise with *sec*-BuLi (1.4 M in hexanes, 1.1equiv.), maintaining the internal temperature below -88 °C. The mixture was stirred for 30 min at -80°C. A solution of CuCN or CuI (1.5 equiv.) and dry LiCl (3 equiv.) in THF (10 mL) was then added dropwise at -80°C, and the reaction was stirred an additional 30 min at -80°C. The aldehyde or imine (1,1equiv.) in THF (10mL) was added over 1h via a syringe pump, at T3. After stirring 1h or

night at this temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (2:1) solution and extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO_2 using the convenient eluent system.

3-((3*R*,4*S*)-4-hydroxy-5-methyl-1-(trimethylsilyl) hex-1-yn-3-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 51A:



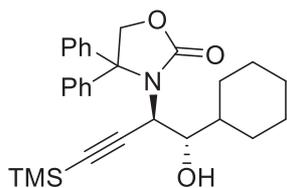
This compound was prepared according to the general procedure A, using isobutyraldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C . The reaction was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/ Et_2O 60:40) gave *anti*-**51A** 95%) as a white solid. Mp: 152°C .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52-7.28 (m, 10H); 4.97 (bs, 1H); 4.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.01 (bs, 1H); 3.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H); 1.59-1.50 (m, 1H); 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 0.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 0.13 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.9, 140.2, 140.1, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 98.2, 92.4, 79.5, 72.7, 51.1, 32.4, 19.2, 18.1, 0.0.

IR (neat) $\delta = 3438, 2959, 1723, 1411, 1297, 1249, 840, 757, 703$ cm^{-1} . Elem. anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 71.22; H, 7.41; N, 3.32. Found: C, 71.22; H, 7.41; N, 3.23.

3-((1*S*,2*R*)-1-cyclohexyl-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 51B:



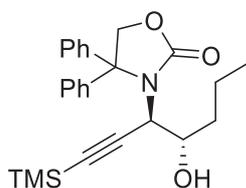
This compound was prepared according to the general procedure B, using cyclohexanecarboxaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O 70:30) gave *anti*-**51B** (83%) as a white solid. Mp: 165°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50-7.28 (m, 10H); 4.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H); 4.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 4.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 4.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H); 3.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); 1.85-1.82 (m, 1H); 1.67-1.59 (m, 3H); 1.32-0.95 (m, 5H); 0.87-0.77 (m, 1H); 0.70-0.63 (m, 1H); 0.13 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9, 140.2, 140.2, 130.0, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 98.3, 92.4, 78.7, 77.5, 72.7, 50.9, 42.1, 29.2, 28.2, 26.2, 25.9, -0.1.

IR (neat) δ = 3420, 2923, 2179, 1727, 1406, 1247, 842, 759, 703 cm⁻¹. Elem. anal. Calcd for C₂₈H₃₅NO₃Si: C, 72.84; H, 7.64; N, 3.03. Found: C, 72.71; H, 7.74; N, 3.15.

3-((3*R*,4*S*)-4-hydroxy-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one **51C**:



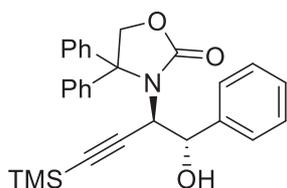
This compound was prepared according to the general procedure B, using butyraldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O 70:30) gave *anti*-**51C** (94%) as a white solid. Mp: 112°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.51-7.28 (m, 10H); 4.91 (s, 1H); 4.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 4.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 3.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 3.34-3.30 (m, 1H); 1.48-1.37 (m, 1H); 1.25-0.98 (m, 3H); 0.74 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 0.70-0.63 (m, 1H); 0.13 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.8, 140.3, 140.1, 129.2, 129.0, 129.0, 128.7, 127.8, 127.6, 98.0, 92.2, 77.3, 73.9, 72.6, 53.0, 37.1, 18.6, 13.8, -0.1.

IR (neat) δ = 3420 (bs), 2959, 2177, 1733, 1405, 1249, 841, 761, 701 cm^{-1} . Elem. anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 71.22; H, 7.41; N, 3.32. Found: C, 71.26; H, 7.51; N, 3.52.

3-((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 51D:



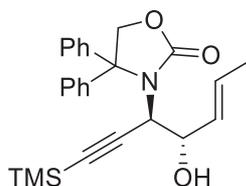
This compound was prepared according to the general procedure B, using benzaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C . The reaction was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/ Et_2O 70:30) gave *anti*-**51D** (96%) as a white solid. Mp: 118°C .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.51-7.08 (m, 15H); 5.45 (s, 1H); 4.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 3.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 0.17 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.1, 140.8, 140.6, 140.3, 129.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 126.8, 97.4, 93.6, 77.8, 76.8, 72.9, 55.6, 0.0.

IR (neat) δ = 3421, 2961, 2177, 1719, 1409, 1247, 836, 755, 698 cm^{-1} . Elem. anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 73.81; H, 6.42; N, 3.07. Found: C, 71.74; H, 6.41; N, 3.26.

3-((3*R*,4*S*,*E*)-4-hydroxy-1-(trimethylsilyl)hept-5-en-1-yn-3-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 51E:



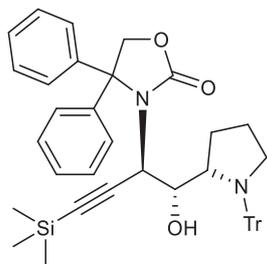
This compound was prepared according to the general procedure B, using benzaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O 70:30) gave *anti*-51E (96%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48-7.35 (m, 10H); 5.35 (dq, *J* = 6.3, 15.4 Hz, 1H); 5.25 (ddd, *J* = 1.3, 7.3, 15.4 Hz, 1H); 4.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 4.75 (s, 1H); 4.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 3.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H); 3.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 1.61 (dd, *J* = 1.1, 6.3 Hz, 1H) 0.17 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.5, 140.4, 140.1, 129.9, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 98.0, 92.2, 77.1, 75.2, 72.5, 53.5, 17.7, -0.1.

IR (neat) δ = 3403 (bs), 2962, 2178, 1732, 1403, 1248, 1076, 841, 7605, 701 cm⁻¹. Elem. anal. Calcd for C₂₅H₂₉NO₃Si: C, 71.56; H, 6.97; N, 3.34. Found: C, 71.37; H, 7.03; N, 3.24.

3-((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 52:



This compound was prepared according to the general procedure B, using (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction

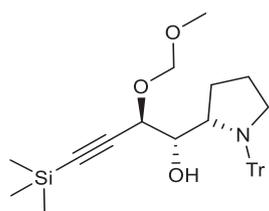
was stirred 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ 80:20:2) gave *anti,anti*-**52** (82%) as a white solid. Mp: 123°C. $[\alpha]_{\text{D}} = -47$, ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52-7.05 (m, 25H); 4.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 3.59 (dd, $J = 3.5, 5.6$ Hz, 1H); 4.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.25 (bs, 1H); 3.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 3.35-3.30 (m, 1H); 3.19-3.16 (m, 1H); 2.95-2.88 (m, 1H); 1.59-1.53 (m, 1H); 1.38-1.28 (m, 1H); 0.47-0.37 (m, 1H); 0.33-0.29 (m, 1H); 0.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.3, 145.6, 140.3, 139.7, 129.9, 129.3, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 126.1, 98.4, 92.6, 78.4, 76.5, 72.4, 63.6, 51.4, 51.0, 29.8, 25.5, 24.9, -0.1.

IR (neat) $\sigma = 3407$ (br), 3063, 2953, 2882, 1765, 1445, 1295, 1037, 842 cm^{-1} . Elem. anal. Calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: C, 76.92; H, 7.38; N, 3.66. Found: C, 76.96; H, 7.16; N, 3.65.

(1*S*,2*R*)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol
55a:



This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)trimethylsilane, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred an additional 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be 55:45. Purification by FC (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ 95:5:0.1) gave *anti,anti*- (47%) as a colorless oil and *syn,anti*- (39%) as a colorless oil. ***anti,anti*-55a:** $[\alpha]_{\text{D}} = +51$, ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.00 (m, 15H); 4.67 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 2.86 (dt, J = 3.5, 7.8 Hz, 1H); 3.18-3.13 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.89-2.83 (m, 1H); 2.46 (bs, 1H); 1.56-1.53 (m, 1H); 1.28-1.19 (m, 1H); 0.73-0.68 (m, 1H); 0.30-0.21 (m, 1H); 0.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.3, 129.8, 127.6, 126.2, 101.7, 94.1, 93.0, 78.4, 68.9, 61.8, 55.9, 52.0, 45.9, 25.4, 25.0, 0.0.

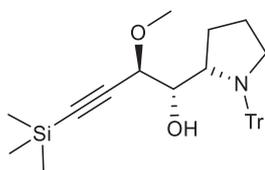
IR (neat) ν = 2956, 1447, 1250, 1099, 1027, 841 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 536.2591; found: 536.2592.

syn,anti-: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 34, (c = 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.09 (m, 15H); 4.83 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 4.14 (dt, J = 1.8, 7.1 Hz, 1H); 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 3.76-3.72 (m, 1H); 3.33 (s, 3H); 3.24-3.17 (m, 1H); 3.01-2.95 (m, 1H); 2.89 (s, 1H); 1.48-1.40 (m, 1H); 1.24-1.18 (m, 1H); 1.04-0.91 (m, 1H); 0.20-0.12 (m, 1H); 0.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.0, 129.7, 127.6, 126.2, 100.6, 94.5, 92.4, 78.4, 69.3, 61.7, 55.8, 52.6, 25.5, 25.3, 0.0.

IR (neat): δ = 3476 (br), 2954, 1447, 1249, 1099, 1011, 841 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 536.2591; found: 536.2593.

(1*S*,2*R*)-2-methoxy-4-(trimethylsilyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol 55b:



This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-methoxyprop-1-ynyl)trimethylsilane, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred an additional 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product

mixture to be 75:25. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:0.1) gave *anti,anti*-product (62%) as a white solid and *syn,anti*-product (100 mg, 21%) as a white solid. ***anti,anti*-55b**: $[\alpha]_D = -92$, ($c = 0.99$, EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.58-7.13 (m, 15H); 4.21-4.18 (m, 1H); 3.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); 3.67-3.63 (m, 1H); 3.28 (dt, $J = 8.4, 12.3$ Hz, 1H); 3.25 (s, 3H); 2.98-3.04 (m, 1H); 2.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); 1.70-1.61 (m, 1H); 1.38-1.28 (m, 1H); 0.98-0.89 (m, 1H); 0.40-0.29 (m, 1H); 0.17 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.2, 129.8, 127.6, 126.2, 102.1, 92.9, 78.4, 76.3, 73.9, 61.6, 56.3, 52.2, 25.3, 25.2, 0.0.

IR (neat) $\nu = 3473$ (br), 2956, 2169, 1596, 1488, 1447, 1249, 1086, 1010, 841 cm⁻¹. HRMS (CI): m/z calcd for C₁₂H₂₃NO₂Si [M + H]⁺: 242.1576; found: 242.1557.

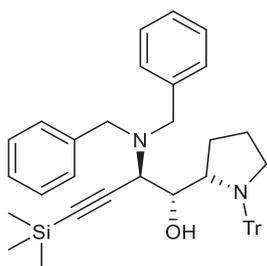
***syn,anti*-**: . Mp: 96°C. $[\alpha]_D = -33.2$, ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.61-7.16 (m, 15H); 4.23 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H); 3.80-3.82 (m, 1H); 3.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 3.42 (s, 3H); 3.38-3.30 (m, 1H); 3.16 (bs, 1H); 3.10-3.04 (m, 1H); 1.56-1.47 (m, 1H); 1.40-1.31 (m, 1H); 1.05-0.87 (m, 1H); 0.40-0.26 (m, 1H); 0.09 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.0, 129.7, 128.0, 127.6, 126.2, 100.5, 92.5, 78.5, 77.8, 74.4, 61.6, 56.8, 52.6, 25.5, 25.4, -0.1.

IR (neat) $\delta = 3490$ (br), 2957, 2169, 1596, 1489, 1447, 1246, 1094, 1014, 841 cm⁻¹. HRMS (CI): m/z calcd for C₃₁H₃₇NO₂Si [M + Na]⁺: 506.2491; found: 506.2486.

(1*S*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-4-(trimethylsilyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol

55c:



This compound was prepared according to the general procedure A, using N,N-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine, (S)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *sec*-BuLi. T1 = -40°C, trans-metalation temperature: T2 = -40°C and temperature adding of aldehyde T3 = -90°C. The reaction was stirred an additional 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 72/28. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:0.1) gave *anti,anti*-product (60%) as a white solid. ***anti,anti*-55c**: Mp: 59°C. [α]_D = - 71, (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.68-6.85 (m, 25H); 4.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 4.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); 3.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); 3.43-3.34 (m, 1H); 3.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.06-3.00 (m, 1H); 2.21 (s, 1H); 1.27-1.18 (m, 1H); 1.13-1.04 (m, 1H); 0.62-0.53 (m, 1H); 0.34-0.24 (m, 1H); 0.29 (s, 9H).

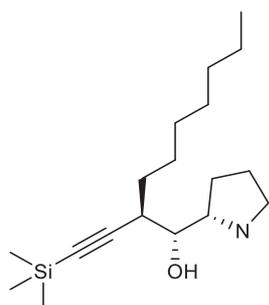
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 145.9, 139.1, 130.0, 129.3, 128.5, 127.8, 127.3, 126.4, 103.2, 91.9, 78.9, 76.2, 62.3, 57.6, 55.9, 52.9, 25.7, 24.6, 0.5.

IR (neat) σ = 3567 (br), 2956, 2157, 1727, 1492, 1447, 1249, 1009, 992, 841 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₅H₃₅N₂OSi [M + H]⁺: 407.2519; found: 407.2505.

Syn,anti: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.61-7.10 (m, 25H); 4.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H); 3.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.69 (s, 1H); 3.62 (bd, *J* = 7.1 Hz, 1H); 3.35-3.28 (m, 1H); 3.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H); 3.02-2.96 (m, 1H); 1.27-1.17 (m, 1H); 0.92-0.82 (m, 1H); 0.57-0.48 (m, 1H); 0.29-0.23 (m, 1H); 0.11 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1, 138.5, 129.5, 128.8, 127.9, 127.3, 126.7, 126.0, 102.0, 91.4, 78.2, 75.2, 61.6, 56.6, 55.1, 52.6, 25.1, 24.0, 0.4.

(1*R*,2*R*)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)nonan-1-ol 55d:



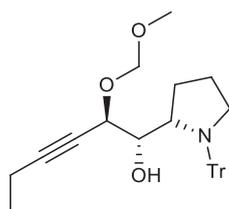
This compound was prepared according to the general procedure A, using dec-1-ynyltrimethylsilane, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = 0°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95:5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 90:10:0.1) gave ***anti,anti*-55d** (75%) as a colorless oil. [α]_D = - 84, (c = 1.2, EtOH).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.68-7.60 (m, 6H); 7.10-7.01 (m, 6H); 7.00-6.92 (m, 3H); 4.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 3.67-3.55 (m, 2H); 3.15-3.02 (m, 1H); 2.52 (bs, 1H); 2.50-2.41 (m, 1H); 1.92-1.79 (m, 1H); 1.61-1.49 (m, 1H); 1.49-1.06 (m, 12H); 1.09-0.94 (m, 1H); 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 0.57-0.46 (m, 1H); 0.18 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 146.0, 130.1, 127.9, 126.3, 108.4, 88.8, 78.8, 78.2, 63.6, 52.2, 39.5, 32.2, 31.6, 29.6, 29.4, 27.5, 26.1, 25.0, 23.1, 14.4, 0.26.

IR (neat) σ = 3565 (br), 2925, 2163, 1449, 1246, 1009, 840 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₇H₄₉NOSi [M + Na]⁺: 574.3481; found: 574.3476.

(1*S*,2*R*)-2-(methoxymethoxy)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)hex-3-yn-1-ol 55e:



This compound was prepared according to the general procedure A, using 1-(methoxymethoxy)pent-2-yne (1 mmol, 129 mg), (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde

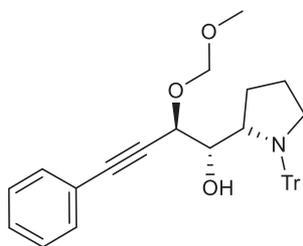
(mg) and *tert*-BuLi (0.69 mL). Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -70°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95:5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 90:10:0.1) gave *anti,anti*-**55e** (72%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.66-7.18 (m, 15H); 4.91 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); 4.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 4.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 3.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 3.44-3.33 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.10-3.05 (m, 1H); 2.81 (bs, 1H); 2.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H); 1.80-1.77 (m, 1H); 1.48-1.39 (m, 1H); 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); 1.02-0.93 (m, 1H); 0.51-0.40 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1, 129.6, 127.4, 126.0, 93.6, 89.3, 78.2, 75.3, 68.5, 61.6, 55.5, 51.8, 46.0, 25.2, 24.9, 13.7, 12.4.

IR (neat) σ = 2938, 1595, 1447, 1265, 1150, 1097, 1020, 903 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₁H₃₅NO₃ [M + Na]⁺: 492.2515; found: 492.2511.

(1*S*,2*R*)-2-(methoxymethoxy)-4-phenyl-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol 55f:



This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)benzene, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred an additional 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95:5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 80:20:0.1) gave *anti,anti*-**55f** (82%) as a white solid.

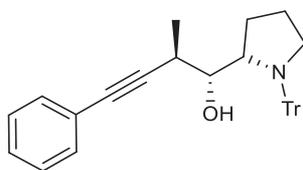
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57-7.10 (m, 20H); 4.88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); 4.35 (s, 2H); 3.67 (dd, *J* = 3.3, 8.6 Hz, 1H); 3.35-3.28 (m, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.02-

2.96 (m, 1H); 2.81 (bs, 1H); 1.82-1.74 (m, 1H); 1.38-1.34 (m, 1H); 0.99-0.84 (m, 1H); 0.43-0.32 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.2, 131.9, 129.8, 128.6, 128.3, 127.6, 126.2, 122.4, 94.1, 87.5, 85.5, 78.4, 77.4, 76.9, 68.9, 61.9, 55.9, 52.0, 46.2, 25.4, 25.1.

IR (neat) σ = 2948, 1488, 1446, 1149, 1020, 903 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 540.2515; found: 540.2510.

(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-phenyl-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol 55g:



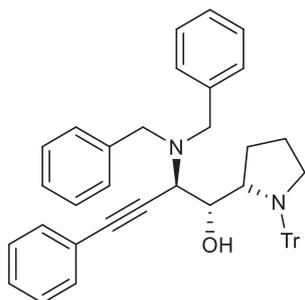
This compound was prepared according to the general procedure A, using phenyl-1-butyne, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -20°C , trans-metalation temperature: T2 = -40°C and temperature adding of aldehyde T3 = -40°C . The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be >95:5. Purification by FC (pentane/ Et_2O / Et_3N 95:5:0.1) gave *anti,anti*-55g (80%) as a white solid. Mp = 65°C $[\alpha]_{\text{D}} = -8$, ($c = 1$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.76-7.06 (m, 20H); 4.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 3.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 3.66 (dt, $J = 8.7, 12.3$ Hz, 1H); 3.18 (ddd, $J = 2.7, 8.8, 11.8$ Hz, 1H); 2.67 (dq, $J = 6.9, 8.0$ Hz, 1H); 2.56 (bs, 1H); 1.94-1.86 (m, 1H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.12-1.02 (m, 1H); 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); 0.62-0.50 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 145.9, 132.0, 130.1, 128.5, 127.8, 126.4, 124.2, 92.3, 83.6, 80.0, 78.8, 63.0, 52.2, 32.8, 26.0, 24.8, 17.8.

IR (neat) σ = 3466 (br), 3061, 1597, 1489, 1445, 1329, 1157, 1010, 890 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}$ $[\text{M} - \text{Tr} + \text{H}]^+$: 230.1545; found: 230.1540.

(1*S*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-4-phenyl-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol 55h:

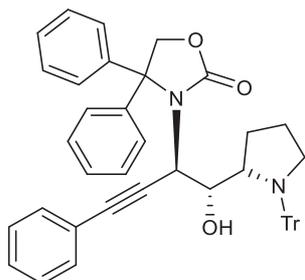


This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)trimethylsilane, (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde and *sec*-BuLi. T1 = -40°C, trans-metalation temperature: T2 = -40°C and temperature adding of aldehyde T3 = -40°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95:5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:1) gave *anti,anti*-**55h** (75%) as a white solid. Mp = 148°C[α]_D = -245, (c = 1.16, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.81-6.90 (m, 30H); 4.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 4.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 3.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); 3.73 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H); 3.48 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.41-3.33 (m, 1H); 3.08-3.01 (m, 1H); 2.18 (bs, 1H); 1.29-1.12 (m, 2H); 0.73-0.63 (m, 1H); 0.38-0.25 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 145.9, 139.2, 132.4, 130.1, 129.4, 128.7, 128.5, 128.4, 127.3, 126.4, 123.9, 87.7, 86.6, 78.9, 76.5, 62.4, 57.3, 56.0, 53.0, 25.7, 24.7. IR (neat) σ = 3557, 3030, 2934, 1595, 1489, 1448, 1384, 1209, 1111, 1009, 901 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₃NO [M - Tr + H]⁺: 411.2436; found: 411.2441.

3-((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-4-phenyl-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 55i:



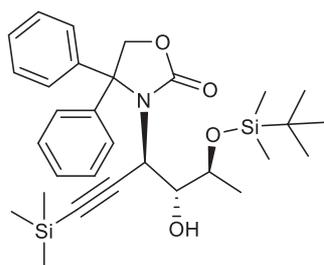
This compound was prepared according to the general procedure B, using (*S*)-1-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -40°C. The reaction was stirred 16h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:1) gave *anti,anti*-**55i** (60%) as a white solid. Mp: 126 °C. [α]_D = -133, (c = 1.08, EtOH).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.67-7.00 (m, 30H); 5.73 (s, 1H); 4.90 (dd, *J* = 1.2, 5.3 Hz, 1H); 4.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); 4.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 3.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 3.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H); 3.62 (dt, *J* = 8.8, 12.5, 1H); 3.21-3.15 (m, 1H); 2.39-2.32 (m, 1H); 1.71-1.61 (m, 1H); 1.13-1.03 (m, 1H); 0.62-0.51 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 159.5, 146.2, 141.0, 140.3, 132.4, 130.4, 129.4, 129.1, 128.9, 128.1, 127.9, 126.2, 123.5, 87.6, 84.1, 78.8, 78.6, 76.8, 72.6, 64.7, 52.1, 51.7, 27.3, 24.8.

IR (neat) σ = 3393 (br), 3056, 2927, 1733, 1596, 1489, 1446, 1397, 1268, 1078, 1033, 903 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₃NO [M - Tr + H]⁺: 453.2178; found: 453.2187.

3-((3*R*,4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1-(trimethylsilyl)hex-1-yn-3-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one **56:**



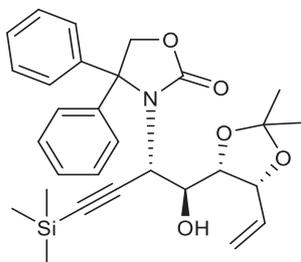
This compound was prepared according to the general procedure B, using (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -70°C. The reaction was stirred 4.5h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O 80:20) gave *anti,anti*-**56** (89%) as a colourless oil. [α]_D = -172, (c = 1.0, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41-7.28 (m, 10H); 5.60 (s, 1H); 4.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.60 (s, 1H); 3.63-3.59 (m, 1H); 3.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 1.19 (d, J = 5.8 Hz, 3H); 0.69 (s, 9H); 0.07 (s, 9H); 0.00 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.8, 140.0, 139.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.2, 97.4, 91.3, 79.6, 77.4, 72.8, 69.4, 49.5, 25.6, 20.9, 17.7, 0.0, -4.3, -5.0.

IR (neat) σ = 3349, 2954, 2855, 1736, 1248, 1079, 835, 778, 699 cm^{-1} HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 560.26228; found: 560.26231.

3-((1S,2S)-1-((4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 57:



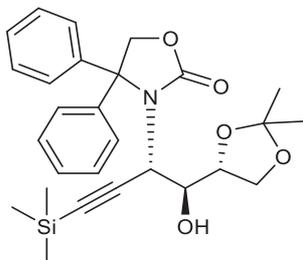
This compound was prepared according to the general procedure B, using (4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 4h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/ Et_2O 80:20) gave *anti*/*anti*,*syn*-**57** (82%) as a white crystalline solid. Mp: 118 °C. $[\alpha]_{\text{D}}$ = -163, (c = 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47-7.28 (m, 10H); 5.81-5.72 (m, 1H); 5.33-5.28 (m, 1H); 5.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H); 4.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.95 (dd, J = 6.3, 9.1 Hz, 1H); 3.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 1.36 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 0.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 159.4, 140.3, 139.9, 134.1, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.6, 117.2, 108.5, 97.0, 92.4, 78.2, 77.6, 73.4, 72.6, 50.3, 27.7, 25.1, 0.0.

IR (neat) σ = 3387, 2977, 1732, 1278, 1076, 841, 760, 700 cm^{-1} HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 528.21767; found: 528.21759.

3-((1S,2S)-1-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one 58:



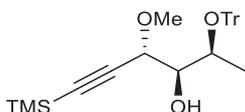
This compound was prepared according to the general procedure B, using (R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde. Temperature adding of aldehyde T3 = -90°C . The reaction was stirred 4h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture to be 93/7. Purification by FC (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave *anti,syn*-**58** (89%) as a white crystalline solid. Mp: 123°C . $[\alpha]_{\text{D}} = +71$, ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.36 (m, 8H); 7.29-7.24 (m, 2H); 5.56 (s, 1H); 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 4.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.33 (s, 1H); 4.10 (dd, $J = 6.3, 8.6$ Hz, 1H); 3.97 (dd, $J = 5.3, 8.6$ Hz, 1H); 3.95-3.88 (m, 1H); 3.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 0.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.7, 140.3, 140.0, 129.2, 129.0, 129.0, 128.7, 128.4, 127.4, 109.5, 96.6, 92.2, 77.7, 76.8, 75.5, 72.8, 67.5, 50.4, 26.9, 25.1, 0.0. IR (neat) σ = 3347, 2889, 1732, 1071, cm^{-1} .

Elem anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 67.61; H, 6.93; N, 2.92. found: C, 67.59; H, 6.84; N, 3.69.

(2S,3R,4S)-4-methoxy-6-(trimethylsilyl)-2-(trityloxy)hex-5-yn-3-ol 59:



This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-methoxyprop-1-ynyl)trimethylsilane, (S)-2-(trityloxy)propanal and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 80:20. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:0.1) gave *anti,syn*-**59** (298 mg, 65%) as a colorless oil. [α]_D = 11, (c = 1, Toluene).

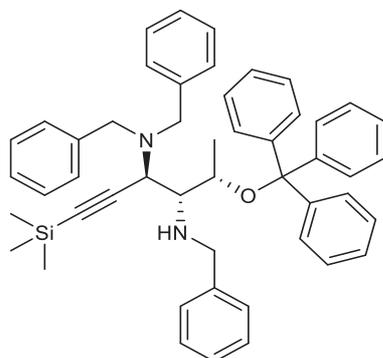
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.59-7.55 (m, 6H); 7.10-7.04 (m, 6H); 7.03-6.97 (m, 3H); 4.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 3.86 (dq, *J* = 3.4, 6.4 Hz, 1H); 3.62 (dt, *J* = 3.4, 6.3 Hz, 1H); 3.14 (s, 3H); 2.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); 0.16 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 145.7, 129.4, 128.0, 127.3, 104.1, 92.6, 87.1, 76.9, 73.4, 70.0, 56.4, 18.3, 0.0.

IR (neat) σ = 3565 (br), 3058, 2959, 2171, 1597, 1490, 1448, 1250, 1070, 1010, 840 cm⁻¹.

HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₉H₃₄O₃SiNa [M + Na]⁺: 481.2175; found: 481.2180.

(3*R*,4*R*,5*S*)-*N*3,*N*3,*N*4-tribenzyl-1-(trimethylsilyl)-5-(trityloxy)hex-1-yne-3,4-diamine **60:**



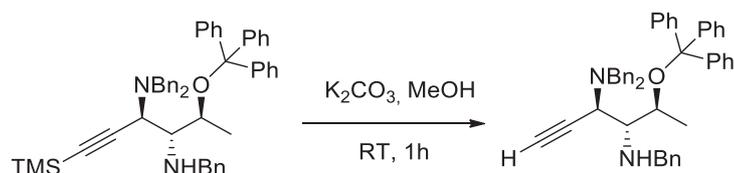
This compound was prepared according to the general procedure A, using *N,N*-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine, (*E*)-*N*-benzyl-2-(trityloxy)propan-1-imine and *sec*-BuLi. T1 = -40°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 16h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:1) gave *anti,anti*-**60** (71%) as a colorless oil. *anti* [α]_D = -118, (c = 1.22, EtOH).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.64-7.57 (m, 8H); 7.26-7.19 (m, 2H); 7.14-7.02 (m, 17H); 6.99-6.93 (m, 3H); 4.43 (dq, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H); 4.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H); 4.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H); 3.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H); 3.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 3.44 (d, J = 13.4 Hz, 2H); 3.41 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H); 1.81 (bs, 1H); 0.29-0.26 (m, 3H); 0.28 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 145.7, 142.1, 139.2, 129.7, 129.6, 129.0, 128.6, 128.5, 128.0, 127.3, 127.3, 127.1, 104.0, 91.2, 87.6, 71.2, 63.0, 56.6, 55.8, 55.0, 14.4, 0.5.

IR (neat) σ = 3061, 3028, 2957, 2834, 2160, 1731, 1602, 1493, 1449, 1381, 1249, 1072, 1018, 951, 839 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OSi}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 471.2843; found: 471.2832.

(3R,4R,5S)-N3,N3,N4-tribenzyl-5-(trityloxy)hex-1-yne-3,4-diamine 60a



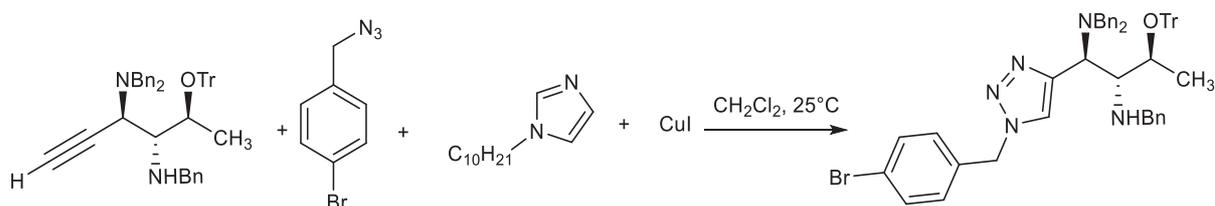
To a stirred solution of (1R,2R)-N1,N2,N2-tribenzyl-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yne-1,2-diamine (1mmol) in anhydrous methanol 5mL was added K_2CO_3 (3 equiv.) under nitrogen air and the mixture was stirred for an hour at room temperature when the TLC revealed no starting compound is left (petrolether/EtOAc: 7/3). The mixture was then filtered through celite and washed by EtOAc. The solvent was removed in vacuo, and the resulting solid was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product subjected to Flash Chromatography on SiO_2 using pentane/ Et_2O : 80/20 gave the aimed product **60a** (712mg, 91%) ; mp: 71.5 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}$ = -53, (c = 1, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.69-7.66 (m, 8H); 7.58-7.41 (m, 18H); 7.28-7.26 (m, 4H); 4.43 (dq, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H); 4.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H); 4.32 (dd, 1H, J = 1.15, 12.27 Hz); 3.81

(d, 2H, $J = 13.32$ Hz); 3.48 (d, 2H ; $J = 2.65$ Hz) ; 3.45 (s, 1H); 3.41 (dd, 1H, $J = 2.68, 9.35$ Hz); 2.69 (d, 1H, $J = 2.14$ Hz) 1.83 (bs, 1H); 0.25 (d, 3H, $J = 6.17$ Hz).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 146.7, 145.1, 138.8, 129.2, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 127.1, 127.0,, 87.3, 82.2, 80.5, 74.5, 70.5, 62.5, 55.2, 54.5, 14.12; IR (FT-IR): $\sigma = 3285, 3026, 2940, 2825, 1598, 1491, 1447, 1380, 1215, 1151, 745, 696$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 641.3532; found: 641.3538.

(1*S*,2*R*,3*S*)-*N*1,*N*1,*N*2-tribenzyl-1-(1-(4-bromobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*3-trityl butane-1,2,3-triamine **60b**



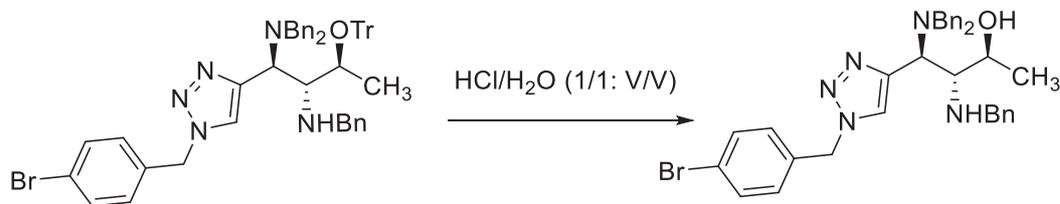
To a 5-ml vial were added sequentially azide (30mg; 0.125 mmol), alkyne (83mg; 0.130mmol; 1.05 equiv.), *N*-decylimidazole (0.0025 mmol) and CuI (0.0025 mmol). The mixture was stirred in an oil bath kept at 25 °C for 2 h. The TLC show that the reaction was completed. It was diluted with and the solvent evaporated. The crude was purified by flash silica gel column chromatography using PE/EtOAc (80/20-60/40) gave the aimed product **60b** (0.1920g; 93%) as yellow oil which cristallized by standing; mp: 79-82 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -44$, ($c = 1,1$ CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.45$ (tt, 8H, $J = 2.55, 8.69$ Hz), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24(m, 9H) 7.16 (sext dd, 11H, $J = 4.57, 5.82, 6.98$ Hz), 7.04 (dd, 3H, $J = 2.44, 6.87$ Hz), 6.98 (ttd, 2H, $J = 2.98, 3.41, 3.8$ Hz), 6.56 (q, $J = \dots$ Hz), 5.58 (d, 1H, $J = 15.05$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J = 15.02$ Hz), 4.47 (d sext , 1H, $J = 2.41, 6.18$ Hz), 3.9 (d, 1H, $J = 12.32$ Hz), 3.82 (s, 1H), 3.67 (d, 2H, $J = 13.8$ Hz), 3.58 (q, 2H, $J = 8.62$ Hz), 3.29 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 2.86 (d, 2H, $J = 13.74$ Hz) 0.18 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz);

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.1, 139.1, 134.2, 132.4, 129.6, 129.2, 129.1, 128.4, 128.2, 127.8, 127.1126.9, 122.4, 87.3, 71.0, 62.7, 54.9, 53.5, 14.3$; IR (FT-IR): $\sigma = 3290, 3024, 2935$,

1608, 1495, 1442, 1380, 1215, 776 cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{53}\text{H}_{51}\text{BrN}_5\text{O} + \text{H}]^+$: 852.3277; found: 852.3272.

(2S,3R,4S)-3-(benzylamino)-4-(1-(4-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(dibenzylamino)butan-2-ol 60c

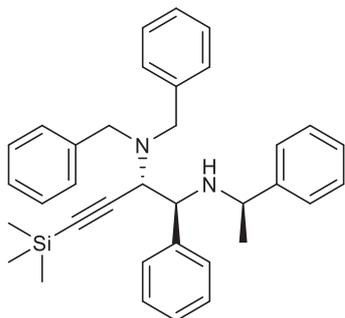


To $(1R,2S,3R)$ - N^1,N^1,N^2 -tribenzyl-1-(1-(4-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(trityloxy)butane-1,2-diamine *anti*-product (0.120g, 0.14mmol) in Et₂O (5 ml) was added HCl (5N aqueous solution, 5 ml) After 3 hours of vigorous stirring, the two phases were separated, and the aqueous layer was washed three time with Et₂O (3*5 mL). The aqueous phase was made alkaline by addition of concentrated aqueous NaOH followed by extraction with chloroform (5*5 ml). The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to afford (2S,3S,4S)-3-(benzylamino)-4-(1-(4-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(dibenzylamino)butan-2-ol **60c** as white solid which was recrystallized from c-hex/EtOAc; (75 mg, 85%); mp: 105-106 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.33 (d, 8H, J = 4.77 Hz), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.2-7.1 (m, 4H), 6.86 (q, 2H, J = 4.54 Hz), 5.95-5.91 (bs, 1H), 5.74 (d, 1H, J = 15.2Hz), 5.68 (d, 1H, J = 15.2Hz), 4.2 (d, 2H, J = 10.28 Hz), 4.02 (s, 1H), 3.96 (dq, J = 5.72, 6.66 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.18 (d, J = 13.3 Hz), 1.70 (s, 1H), 1.31 (d, 3H, J = 6.22 Hz);

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 143.3, 140.4, 138.0, 133.9, 132.6, 129.6, 129.5, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 127.1, 123.4, 123.1, 71.4, 61.3, 59.7, 55.2, 53.6, 52.9, 19.7; IR (neat) σ = 3453, 3026, 2957, 1627, 1448, 1250, 1020, 840 cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O} + \text{H}]^+$: 610.2181; found: 610.2185.

(1*R*,2*R*)-*N*2,*N*2-dibenzyl-1-phenyl-*N*1-((*S*)-1-phenylethyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yne-1,2-diamine **61:**



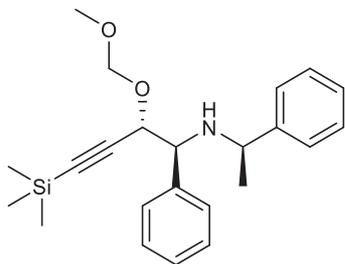
This compound was prepared according to the general procedure A, using *N,N*-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine, (*S,E*)-*N*-benzylidene-1-phenylethanamine **X** and *sec*-BuLi. T1 = -40°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 90/10. Purification by FC (pentane/Et₂O 97.5:2.5) gave *anti,syn*-**61** (77%) as a colorless oil. *anti*-**61**: [α]_D = - 101, (c = 1.23, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-6.94 (m, 20H); 3.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H); 3.72 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H); 3.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.32 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H); 1.82 (bs, 1H); 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 0.29 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.2, 141.6, 139.1, 129.0, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.2, 126.9, 126.7, 126.7, 103.0, 91.8, 62.5, 59.3, 55.5, 55.4, 22.2, 0.5. IR (neat) ν = 3027, 2959, 2158, 1603, 1494, 1453, 1370, 1249, 1019, 840 cm⁻¹.

HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₁H₃₇NO₂Si [M + H]⁺: 517.3039; found: 517.3029. *syn*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) σ = 3.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H); 3.23 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H).

(1*R*,2*R*)-2-(methoxymethoxy)-1-phenyl-*N*-((*S*)-1-phenylethyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine 62:

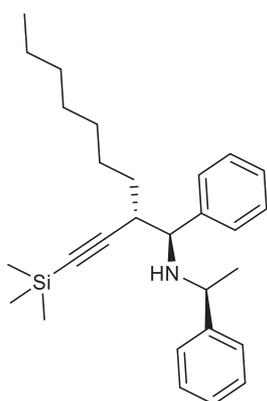


This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)trimethylsilane, (*S,E*)-*N*-benzylidene-1- and *tert*-BuLi. T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be >95/5. Purification by FC (pentane/Et₂O 95:5) gave *anti*- (60%) as a colorless oil. *Anti,syn*-**62** [α]_D = -107, (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.20 (m, 10H); 4.86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); 4.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); 3.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 3.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.08 (bs, 1H); 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 0.16 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.1, 129.8, 127.6, 126.2, 101.7, 94.1, 93.0, 78.4, 68.9, 61.8, 55.9, 52.0, 45.9, 25.4, 25.0, 0.0. IR (neat) σ = 3029, 2959, 2172, 1603, 1494, 1453, 1370, 1250, 1210, 1151, 1099, 1025, 918, 840 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₁NO₂Si [M + H]⁺: 382.2202; found: 382.2216.

(1*S*,2*S*)-1-phenyl-*N*-((*S*)-1-phenylethyl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-amine 63:



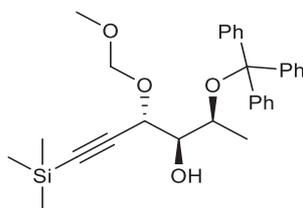
This compound was prepared according to the general procedure A, using dec-1-ynyltrimethylsilane, (S,E)-N-benzylidene-1-phenylethanamine and *tert*-BuLi. T1 = 0°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 15h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 90/10. Purification by FC (pentane/Et₂O 98:2) gave *anti,syn*-**63** (72%) as a colorless oil. [α]_D = 0, (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.26-7.13 (m, 10H); 3.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 3.66 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H); 2.64-2.58 (m, 1H); 2.15 (bs, 1H); 1.51-1.43 (m, 1H); 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 1.35-1.15 (m, 12H); 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 0.17 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.5, 142.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.3, 126.7, 126.6, 108.6, 88.1, 63.9, 54.9, 41.2, 31.9, 31.7, 29.3, 29.2, 27.4, 22.7, 22.1, 14.2, 0.3.

IR (neat) ν = 3028, 2925, 2164, 1602, 1493, 1453, 1369, 1249, 1125, 1071, 1028, 918, 839 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₁H₃₇NO₂Si [M + H]⁺: 420.3087; found: 420.3087. **syn**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) σ = 2.93-2.88 (m, 1H); 0.13 (s, 9H).

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(methoxymethoxy)-6-(trimethylsilyl)-2-(trityloxy)hex-5-yn-3-ol **64:**



This compound was prepared according to the general procedure A, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)trimethylsilane, (S)-2-(trityloxy)propanal and *tert*-BuLi. Temperature of metalation: T1 = -90°C, trans-metalation temperature: T2 = -80°C and temperature adding of aldehyde T3 = -70°C. The reaction was stirred an additional 1h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 75:25. Purification by FC (pentane/Et₂O/Et₃N 95:5:0.1) gave a mixture *anti,syn*-**64** (80%) as a colorless oil.

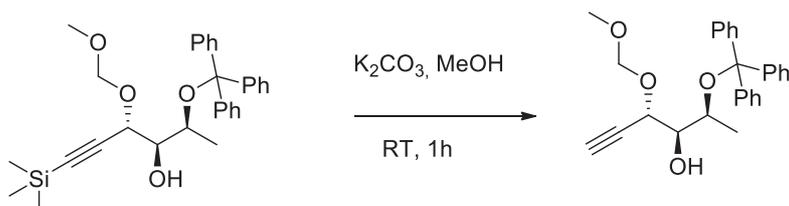
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.59-7.55 (m, 6H); 7.12-6.97 (m, 9H); 5.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H); 4.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H); 4.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H); 3.99 (dq, *J* = 4.8, 6.4 Hz, 1H); 3.68

(dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); 0.11 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 145.5, 129.5, 128.0, 127.3, 103.2, 94.3, 93.5, 87.4, 76.3, 71.0, 68.5, 55.6, 17.6, -0.2.

IR (neat) $\sigma = 3483, 2957, 2174, 1958, 1820, 1597, 1448, 1250, 1151, 1022, 841$ cm^{-1} .

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(methoxymethoxy)-2-(trityloxy)hex-5-yn-3-ol (64a)



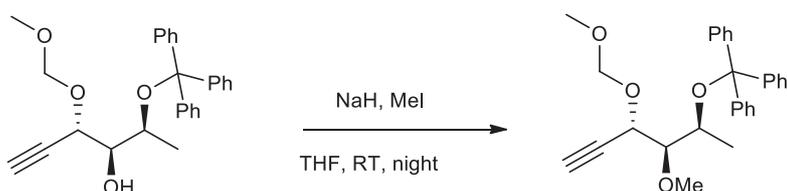
To a stirred solution of silyl derivative (200 mg; 0.41 mmol) in anhydrous methanol 5 mL was added K_2CO_3 (170 mg; 1.23 mmol, 3equiv.) under nitrogen air and the mixture was stirred for an hour at room temperature. The classical work up gave the crude product which was then subjected to Flash Chromatography on SiO_2 using petrolether/EtOAc: 7/3 as eluent system and gave the desired product **64a** as colorless oil (0.171g, 100%) of two inseparable diastereomers 75/25.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.47\text{--}7.42$ (m, 6H), 7.29–7.17 (m, 9H), 4.74 (d, 1H, $J = 6.85$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 6.87$ Hz), 4.49 (dd, 1H, $J = 2.13, 3.81$ Hz), 3.64 (dq, 1H, $J = 5.09, 6.34$ Hz), 3.46 (q, 1H, $J = 4.18$ Hz), 3.26 (s, 3H), 2.66 (d, 1H, $J = 5.45$ Hz), 2.39 (d, 1H, $J = 2.17$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.43$ Hz);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8, 129.1, 127.9, 127.3, 94.2, 87.2, 79.8, 76.4, 76.2, 70.5, 67.2, 56.0, 17.8$;

IR (neat) $\sigma = 3378, 3022, 2918, 1045, 944, 708$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: 439.1885; found: 439.1882.

(((2S,3R,4S)-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)hex-5-yn-2-yl)oxy) methanetriyl tribenzene (64b)



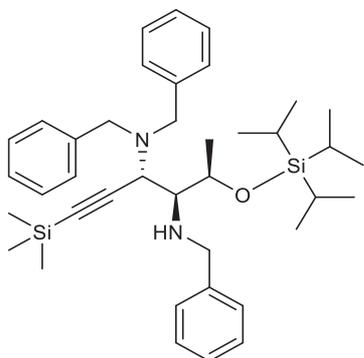
To a suspension of NaH (60% in oil) (27g, 1.35 mmol, 1.2equ.), in anhydrous THF (10 mL), was added alcohol mixture (470 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. during 30 minutes. Iodomethane (641mg, 0.28mL, 4.52mmol) was added and the medium was added over the night. The solvent was removed by evaporation in vacuo to afford a crude mixture of diastereomers with 80:20 ratio. Purification by FC (CH₂Cl₂/EtOAc 50:50) gave a mixture of anti/syn products (187 mg, 80%) as a white solid. The major product **64b** was obtained pure by recrystallization from c-hexane/EtOAc. Mp: 120-122 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.55 (dd, 6H, *J* = 1.81, 7.49 Hz), 7.37-7.27 (m, 9H), 4.99 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.92 (qd, 1H, *J* = 1.49, 2.29 Hz), 4.56 (d, 1H, *J* = 6.89 Hz), 3.91 (dq, 1H, *J* = 4.49, 6.59 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, *J* = 1.88, 4.6 Hz), 2.54 (d, 1H, *J* = 2.49 Hz), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.68 Hz); [α]_D = +26, (c = 0.9 CHCl₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 144.9(3C), 129.2(6C), 127.9(6C), 127.3(3C), 93.7, 87.4, 84.3, 80.4, 76.2, 68.7, 65.7, 59.1, 55.9, 19.5;

IR (neat) ν = 3030, 2942, 2825, 1598, 1491, 1380, 1154, 746 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for 453.21066; found: 453.2041; HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₃₀H₂₉O₄ + Na]⁺: 453.2066; found: 453.2041.

(3R,4R,5S)-N3,N3,N4-tribenzyl-5-(triisopropylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)hex-1-yne-3,4-diamine 65:



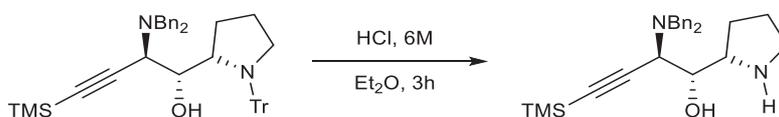
This compound was prepared according to the general procedure A, using N,N-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine, (S,E)-1-phenyl-N-(2-(triisopropylsilyloxy)propylidene) methanamine and *sec*-BuLi. T1 = -40°C, trans-metalation temperature: T2 = -60°C and temperature adding of aldehyde T3 = -60°C. The reaction was stirred 16h at the same temperature. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 90/10. Purification by FC (pentane/Et₂O 97.5:2.5) gave *anti,syn*-**65** (65%) as a colorless oil. [α]_D = -108, (c = 1, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.18 (m, 15H); 4.42 (dq, *J* = 6.2, 2.7 Hz, 1H); 4.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H); 3.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H); 3.82 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H); 3.37 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H); 3.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H); 3.05 (dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H); 1.67 (bs, 1H); 1.04-0.99 (m, 21H); 0.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); 0.25 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.4, 139.1, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 127.2, 126.8, 102.8, 91.3, 69.0, 64.2, 55.9, 55.6, 55.3, 18.3, 18.2, 16.3, 12.5, 0.5.

IR (neat) ν = 3029, 2942, 2865, 2159, 1604, 1495, 1454, 1384, 1363, 1249, 1102, 1013, 882, 840 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₁H₃₇NO₂Si [M + H]⁺: 627.4144; found: 627.4166.

(1S,2R)-2-(dibenzylamino)-1-((S)-pyrrolidin-2-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (55c₁):



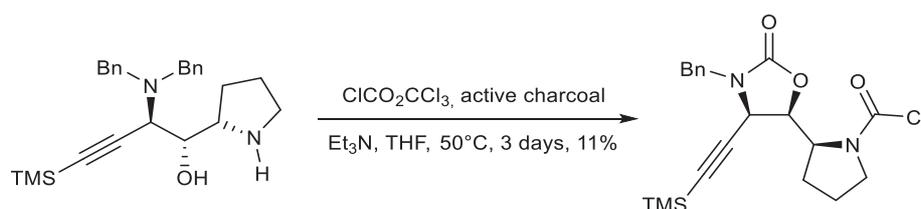
To (1*S*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-4-(trimethylsilyl)-1-((*S*)-1-tritylpyrrolidin-2-yl)but-3-yn-1-ol *anti* product (235 mg, 0.36 mmol) in Et₂O (5 ml) was added HCl (6*N* aqueous solution, 5 ml). After 3 hours of vigorous stirring, the two phases were separated, and the aqueous layer was washed three times with Et₂O (3*5 mL). The aqueous phase was made alkaline by addition of concentrated aqueous NaOH followed by extraction with chloroform (5*5 ml). The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to afford *anti,syn*-**55c₁** a white solid (134 mg, 92%). Mp: 45°C. [α]_D = -174, (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.29 (m, 10H); 3.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.85 (dd, *J* = 3.5, 9.9 Hz, 1H); 3.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); 3.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); 3.18 (dt, *J* = 3.5, 8.1 Hz, 1H); 3.03-2.98 (m, 1H); 2.79-2.75 (m, 1H); 1.68-1.64 (m, 3H); 1.49-1.46 (m, 1H); 0.92-0.87 (m, 2H); 0.26 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.8, 138.0, 128.9, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.3, 98.4, 92.6, 70.2, 60.9, 59.9, 56.2, 54.7, 46.8, 25.6, 24.3, 0.0.

IR (neat) σ = 2958, 1453, 1248, 1069, 840, 749, 698 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₅H₃₄N₂O₂Si [MH]⁺: 407.25132; found: 407.25131.

(*S*)-2-((4*R*,5*S*)-3-benzyl-2-oxo-4-((trimethylsilyl)ethynyl)oxazolidin-5-yl)pyrrolidine-1-carbonyl chloride (55c₂**):**

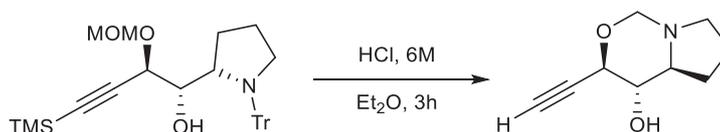


To a suspension of diphosgene (0.74 mmol), Et₃N (1 mL) and active charcoal (10 mg) in anhydrous THF (4 mL), was added aminoalcohol *anti*- (0.87 mmol) in THF (4 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C during 3 days. The solution was then filtered through Celite, quenched with saturated NaHCO₃ (12 mL) and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄ and filtered off. The solvents were removed under reduced pressure. Purification by FC (pentane/Et₂O 70:30) gave the corresponding oxazolidinone product *cis,cis*-**55c₂** (44 mg, 11%) as a solid. Mp: 167°C. [α]_D = -113, (c = 1.0, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.38-7.28 (m, 5H); 5.05 (dd, $J = 1.3, 9.3$ Hz, 1H); 4.86 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H); 4.44 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 4.37 (dd, $J = 1.3, 9.3$ Hz, 1H); 4.14 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H); 3.79-3.74 (m, 1H); 3.67-3.60 (m, 1H); 2.34-2.29 (m, 1H); 2.20-2.14 (m, 2H); 1.95-1.93 (m, 1H); 0.22 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.4, 147.8, 134.9, 128.9, 128.5, 128.3, 96.8, 96.4, 74.2, 60.9, 50.9, 49.2, 46.3, 26.5, 24.0, 0.0. IR (neat) $\sigma = 3375, 2922, 2851, 1698, 1204, 757, 700$ cm^{-1} . Elem anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Si}$: C, 59.32; H, 6.22; N, 6.92. found: C, 59.55; H, 6.87; N, 6.95.

(3R,4S,4aS)-3-ethynylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-4-ol (55a₁):

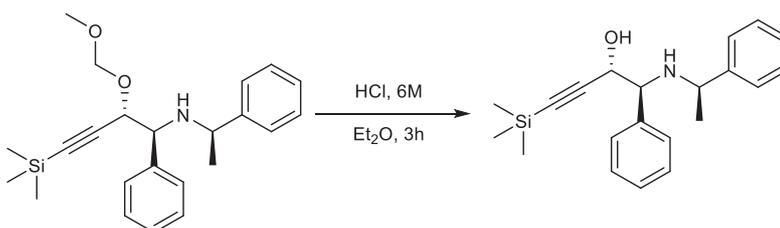


The same procedure as was applied starting from *cis,trans*- (400 mg, 0.78 mmol) to afford a white solid (104 mg, 62%); *trans,trans*. Mp: 53°C. $[\alpha]_{\text{D}} = +119$, ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.62 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H); 4.49 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H); 3.94 (dd, $J = 1.8, 9.3$ Hz, 1H); 3.38 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H); 3.15 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H); 2.98-2.91 (m, 2H); 2.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 2.09-1.93 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 127.9, 80.2, 74.8, 72.3, 67.7, 62.7, 47.6, 27.9, 22.3. IR (neat) $\sigma = 3277, 2918, 1041, 943, 703$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{MH}]^+$: 168.10191; found: 168.10189.

(1S,2S)-1-phenyl-1-(((R)-1-phenylethyl)amino)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol (62a):



The same procedure as was applied starting from *anti*- (813 mg, 2.13 mmol) to afford *Anti,syn*-**62a** as white solid (633 mg, 88%). Mp: 87°C. $[\alpha]_D = 23$, (c = 1.2, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.23-7.05 (m, 10H); 4.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 3.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 3.72 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H); 2.78 (bs, 2H); 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); 0.04 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) : δ (ppm) = 146.2, 139.6, 128.8, 128.4, 128.4, 127.4, 126.8, 105.6, 91.3, 66.6, 64.5, 55.0, 22.9, -0.2.

IR (neat) $\sigma = 3066, 2955, 2161, 1496, 1453, 1248, 1048, 839 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₈NOSi[MH]⁺: 338.1940; found: 338.1939.

**APPLICATION DE LA RÉACTION DE
DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DYNAMIQUE DES
ALLÉNYLCUPRATES A LA SYNTHÈSE RAPIDE DES
PRECURSEURS DES PRODUITS NATURELS :
CYCLITOLS**

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES CYCLITOLS ET QUELQUES EXEMPLES DE SYNTHÈSES TOTALES DES CYCLITOLS

I. 1 INTRODUCTION

Les cyclitols, des polyhydroxycyclohexanes ou polyhydroxycyclohexènes possédant un méthyle exocyclique ou un substituant hydroxyméthyle, représentent une catégorie importante de produits naturels possédant un large spectre d'activités biologiques. Ces composés, appelés C7-cyclitols, sont connus comme étant des agents anticancer, antibactérien, antifongiques, inhibiteurs du VIH, et autres inhibiteurs d'activités enzymatique.¹²²⁻⁵ Les gabosines,¹²³ les péricosines,¹²⁴ le cyclophéllitol,¹²⁵ les C7-aminocyclitols¹²⁶ tels que la valiènamine, la valiolamine et la validamine sont quelques-uns des membres de cette famille de cyclitols (**Figure 19-22**). Par exemple, le cyclophéllitol, isolé du champignon *Phellinus sp*¹²⁷ est un puissant inhibiteur de β -glucosidase et il possède également des activités inhibitrices du VIH.¹²⁸ La valiènamine, puissant inhibiteur des α -glucosidases,¹²⁹ est un métabolite de la dégradation microbiale de la validoxyamine A.¹³⁰ La gabosine I (valienone), la gabosine G et la gabosine K sont les membres éminents de la famille des gabosines. Ils ont été isolés des streptomycines et ont aussi diverses activités biologiques notamment de type antibiotique et anticancer.¹³¹

Compte tenu de leurs propriétés biologiques, beaucoup de ces cyclitols naturels ont fait objet de plusieurs synthèses totales.¹³² En raison de la diversité de leurs structures, leur synthèse implique souvent la variation des substrats de départ, les plus utilisés étant des

¹²² Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C. *J. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036.

¹²³ Mac, D. H.; Chandrashekhar, S.; Gree, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *30*, 5881–5895.

¹²⁴ Usami, Y.; Mizuki, K. *Nat. Prod.* **2011**, *74*, 877–881.

¹²⁵ Marco-Contelles, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1607–1618.

¹²⁶ Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 137–166.

¹²⁷ Atsumi, S.; Umezawa, K.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49–53.

¹²⁸ Atsumi, S.; Iinuma, H.; Nosaka, C.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1579–1585.

¹²⁹ Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1624–1626.

¹³⁰ Kameda, Y.; Asano, N.; Teranishi, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1573–1574.

¹³¹ (a) Bach, G.; Breiding, M. S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *3*, 241–250. (b) Huntley, C. F. M.; Hamilton, D. S.; Creighton, D. J.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3143–3144. (c) Tang, Y. Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X. Z.; Zeek, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 149–153.

¹³² Zhang, C. S.; Stratmann, A.; Block, O.; Bruckner, R.; Podeschwa, M.; Altenbach, H.-J.; Wehmeier, U. F.; Piepersberg, W. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 22853–22863.

pools chiraux comme le D-glucose, le D-xylose, le D-ribose, l'acide quinique, etc. Ces stratégies sont malheureusement dispendieuses en nombre d'étapes et impliquent plusieurs manipulations de groupes protecteurs.¹³³

Le challenge pour les chimistes organiciens consiste à limiter le nombre d'étapes et mettre en œuvre des stratégies permettant d'accéder à plusieurs structures à partir d'un seul substrat. Ce chapitre porte d'abord sur l'utilisation des allényl-cuprates, une stratégie sans précédent en raison de sa simplicité (réaction en one-pot), efficacité (en termes de polyvalence, de rendement, de régio- et de diastéréosélectivité) pour la synthèse rapide de précurseurs de type ényne. Ces derniers, par application de la réaction de métathèse (RCM) ényne, conduisent aux différentes structures polyhydroxycyclohexène qui offrent un accès rapide à des dérivés cyclitols variés.

I.2 Principales familles des cyclitols et leurs origines naturelles

D'innombrables produits naturels contiennent un motif cyclohexane ou cyclohexène hautement fonctionnalisé. La diversité structurale de ces produits résulte d'une part de la variation de la configuration relative et absolue de deux à quatre centres stéréogènes existant dans ces structures et, d'autre part, de la nature des substituants sur la chaîne carbonée (fonction chimiques, substituants portés par l'hydroxyméthyle,...). Ainsi, les cyclitols constituent une grande famille sous-unités de produits naturels basés sur un squelette cyclohexane ou cyclohexène polyhydroxylés.

Parmi ces substances, les plus connues sont répertoriées dans les Figures 19-21.

On peut citer les **époxydes** comme le cyclophéllitol (isolé du *Phellinus sp*)^{134,135} (Figure19), mais également les **dérivés cyclohexéniques** tels que le MK7607 (isolé du *Curvularia eragrostidis*)¹³⁶ et le streptole (isolé des *streptomycines sp*).^{137,138} On trouve

¹³³ Hollingsworth, R. I.; Wang, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4267–4282.

¹³⁴ Ogawa, S.; Kanto, M. *Current Trends in Medicinal Chem.* **2008**, *5*, 1–13.

¹³⁵ Fraser-Reid, B.; López, J. C. *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, 532–553.

¹³⁶ Nobuji, Y.; Noriko, C.; Takashi, M.; Shigeru, U.; Kenzon, A.; Michaki, I. *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, **1994**, 283–305.

¹³⁷ Isogai, A.; Sakuda, S.; Nakayama, J.; Watanabe, S.; Suzuki, A. *Agricultural and Biological Chem.* **1987**, *51*, 2277–2279.

¹³⁸ Sedmera, P.; Halada, P.; Pospisil, S. *Magnetic Resonance in Chem.* **2009**, *47*, 519–522.

principalement présents dans les antibiotiques comme la streptomycine (renfermant l'unité streptomine) ou la validamycine (contenant l'unité valienamine). L'hydroxyvalidamine, la valioline, la validamine, la valièneamine sont des sous-unités de molécules complexes telles que l'acarbose et autres dérivés carooligosaccharoses (Figure 22).^{139,140} Ces dérivés sont des métabolites secondaires uniquement produits par les microorganismes.

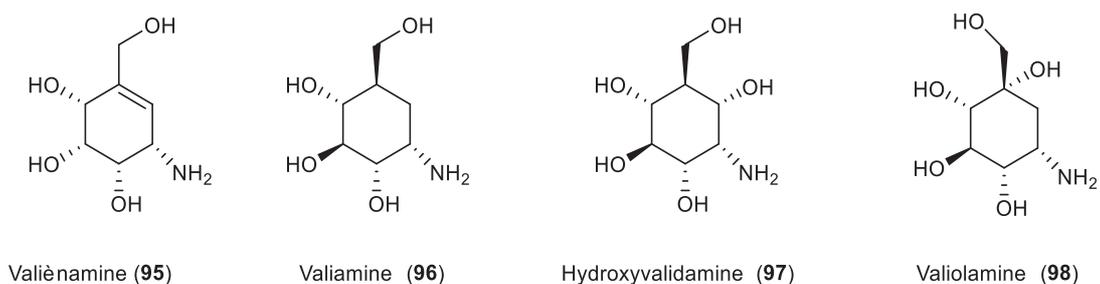


Figure 22a: Aminocyclitols: valièneamine, valiamine, hydroxyvalidamine, valioline et acarbose.

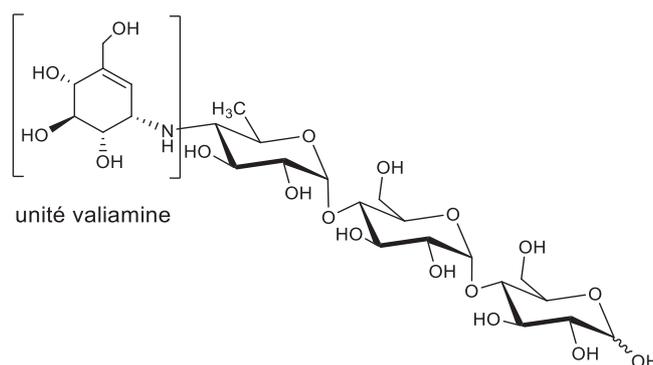


Figure 22b : Structure de l'Acarbose (99)

1.3 Principales propriétés biologiques de cyclitols et quelques exemples de synthèse totale de cyclitols

Si ils sont des sous-unités de différentes substances naturelles, les carbasucres possèdent également des activités biologiques diversifiées en raison de leur proximité structurale avec les sucres naturels.

Du fait de cette grande variété d'activités biologiques, la famille des cyclitols et leurs dérivés a attiré l'attention des chercheurs. Dans les paragraphes suivants, nous

¹³⁹ Horii, S.; Iwasa, T.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 57–58.

¹⁴⁰ Horii, S.; Iwasa, T.; Mizuta, E.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 59–63.

mentionnons d'abord les principales propriétés biologiques de quelques familles de carbahexopyranoses puis quelques exemples de synthèses totales de ces derniers seront mentionnés.

I.3.1 Principales propriétés biologiques de cyclitols

I.3.1.1 Gabosines

En 1974, la (-)-gabosine C (**82**), identique à l'antibiotique KD16-U1, a été isolé des cultures de *Streptomyces filipensis*.¹⁴¹ Plus tard, son dérivé crotonyl ester 2-crotonyloxy-(4R,5R,6R)-4,5,6-trihydroxycyclohex-2-enone, COTC (**94**) a été isolé du bouillon de culture de *Streptomyces griseosporus* et a montré une toxicité notable vers une gamme de lignées cellulaires cancéreuses différente.^{142,143} Le mécanisme général de l'activité anticancer du COTC est représenté dans le schéma 88.¹⁴⁴ D'une manière générale, les gabosines ont des propriétés d'inhibition des glycosidases et, dans certains cas, d'adhésion à l'ADN.¹⁴⁵

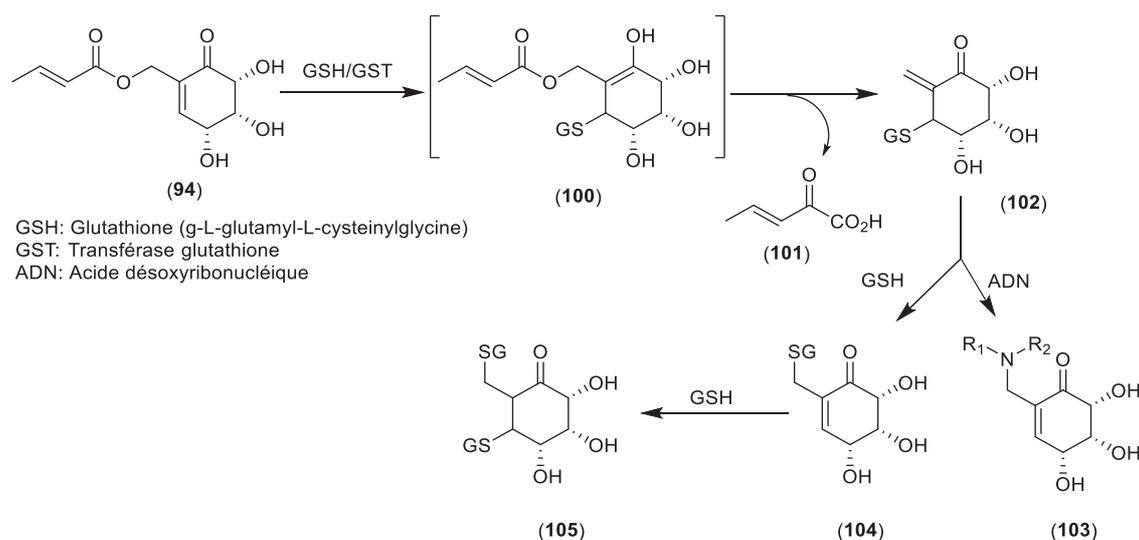


Schéma 88 : Mode d'action de COTC

¹⁴¹ Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579-586.

¹⁴² Takeuchi, T.; Chimura, H. Hamada, M.; Umezawa, H.; Yoshioka, O.; Oguchi, N.; akahashi, Y.; Matsuda, A. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 737-742.

¹⁴³ Chimura, H.; Nakamura, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Kato, K.; Saito. S. Tomisawa, T.; litaka, Y. *J. Antibiot.* **1975**, *28*. 743-748.

¹⁴⁴ Sugimoto, Y.; Suzuki, H.; Yamaki, H.; Nishimura, T.; Tanaka, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1222-1230.

¹⁴⁵ Maier, A.; Maul, C.; Zerlin, M.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 952-959.

1.3.1.2 Péricosines

Les péricosines sont des métabolites cytotoxiques qui ont été isolés pour la première fois en 1997 du micro-organisme *Perconia byssoïdes*^{146,147,148} (**Figure 16**). Ils possèdent une cytotoxicité significative *in vitro* contre les cellules de la leucémie lymphoïde P388. Ces espèces ont une activité inhibitrice contre la protéine kinase et la topoisomérase II, en plus de l'importante activité antitumorale *in vivo* contre les cellules P388. En particulier, la (+)-péricosine A (**73**), la (+)-péricosine B (**74**) et la (+) péricosine C (**75**) ont démontré une activité remarquable contre les cellules cancéreuses lymphocytaires de la lignée P388.^{146,147,148} Ainsi, les péricosines sont des candidats prometteurs en tant que médicaments anticancers.

1.3.1.3 Aminocarbasucres et cyclophéllitol

Parmi les inhibiteurs glycosidases naturels, les cyclitol de type époxyde et les aminocyclitols ont été largement étudiés en raison de leurs propriétés antibiotiques.¹⁴⁹ Le cyclophéllitol et la valienamine sont de bons exemples de ce type de cyclitols. La valienamine est un aminocyclitol non saturé ramifié qui est une sous-unité de l'antibiotique validamycin A. C'est également une sous-unité de pseudooligosaccharides comme les acarbooses, trestatins et adiposins, qui montrent un effet inhibiteur marqué de l' α -glucosidase chez les mammifères.¹⁵⁰ En outre, la valiènamine elle-même inhibe l' α -glucosidase chez les mammifères et possède une activité antibiotique.

Le (+)-Cyclophéllitol est un inhibiteur spécifique des β -glucosidases^{151,152} et également un inhibiteur du virus d'immunodéficience humain (VIH). Il possède également une activité thérapeutique anti-métastatique.^{128,153}

¹⁴⁶ Numata, A.; Iritani, M.; Yamada, T.; Minoura, K.; Matsumura, E.; Yamori, T.; Tsuruo, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8215–8218.

¹⁴⁷ Yamada, T.; Iritani, M.; Ohishi, H.; Tanaka, K.; Doi, M.; Minoura, K.; Numata, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3979–3986.

¹⁴⁸ Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4223–4258.

¹⁴⁹ Letellier, P.; Ralainairina, R.; Beaupere, D.; Uzan, R. *Synthesis*, **1997**, *8*, 925–930.

¹⁵⁰ Toyokuni, T.; Abe, Y.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 505–513.

¹⁵¹ Tatsuta, K. *Carbohydrate Mimics* **1998**, 283–305.

¹⁵² Kallemeijn, W. W.; Witte, M. D.; Wennekes, T.; Aerts, J. M. F. G. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochem.* **2014**, *71*, 297–338.

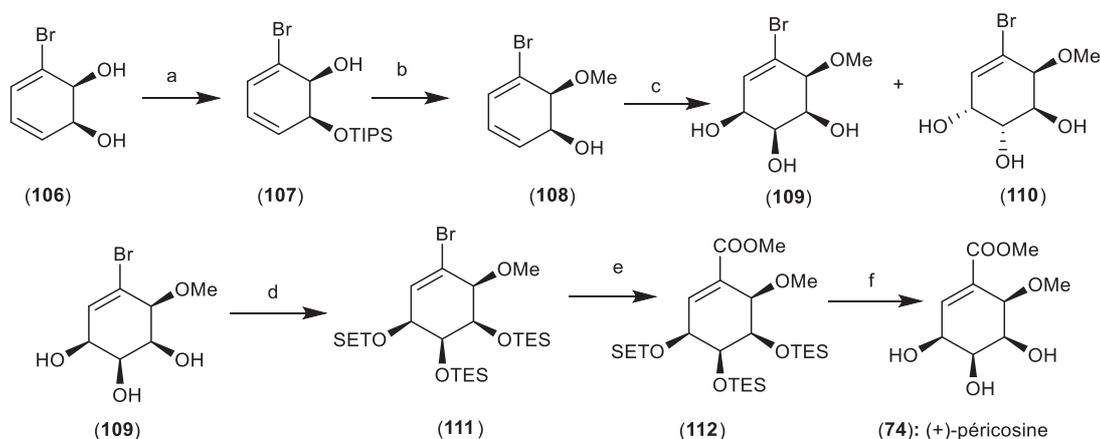
I.3.2 Exemples de synthèses totales de quelques cyclitols

Depuis quelques décennies, la synthèse de cyclitols est apparue comme un domaine actif de recherche et de nouvelles approches continuent d'être explorées afin de parvenir à une plus grande efficacité et à des niveaux plus élevés de stéréo- et régiosélectivité.¹⁵⁴ Nous reprenons dans les paragraphes suivants quelques avancées réalisées dans la synthèse de produits naturels incluant le motif cyclitol.

I.3.2.1 Synthèse de péricosine B par Donohoe¹⁵⁵

Donohoe et son équipe ont été les premiers à réaliser la synthèse totale et déterminer la configuration absolue de la péricosine B (+)-(74) en 1998. C'est la seule synthèse totale publiée à ce jour. L'étape clé de cette synthèse est la dihydroxylation par le tétroxyde d'osmium pour donner les diastéréoisomères *cis,cis*-triol 109 et *trans,cis*-triol 110. La synthèse est résumée dans le schéma 89.

Schéma 89: Synthèse totale de (+)-péricosine par Donohoe et son équipe



Réactifs et conditions : a) TIPS, Et₃N (95%); b) i. NaH, MeI, -15°C; ii. TBAF (61%); c) OsO₄ (1équiv.), CH₂Cl₂, quinuclidine, 78°C (71% ; 15:16 = 2.2:1); d) TESOTf, Et₃N (95%); e) *t*-BuLi, ClCO₂Me, -78°C, Et₂O (41%) ; f) TFA, CH₂Cl₂ (90%)

¹⁵³ Pengthaisong, S.; Chen, C. F.; Withers, S. G.; Kuaprasert, B.; Ketudat Cairns, J. R. *Carbohydrate Res.* **2012**, *352*, 51–59.

¹⁵⁴ Mehta, G.; Lakshminant, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3509-3512

¹⁵⁵ Donohoe, T. J.; Blades, K.; Helliwell, M.; Waring, M. J.; Newcombe, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8755-8758.

Le produit commercial (+)-dihydroxybromocyclohexadiene (**106**) a été silylé sélectivement en dérivé (**107**), puis O-méthylé en position adjacente avec NaH et MeI. La déprotection du TIPS par le TBAF aboutit à l'alcool (**108**). L'étape clé de cette synthèse est la *syn*-dihydroxylation du dérivé (**108**), qui a été réalisée avec le tétr oxyde d'osmium en quantité stœchiométrique et un équivalent de quinuclidine pour donner les *cis,cis* et *trans,cis*-triols, (**109**) et (**110**) dans le rapport 2.2 : 1. Le produit (**109**) a été ensuite protégé avec le triethylsilyl (TES) pour donner (**111**), et (**111**) a été transformé en dérivé méthoxycarbonylé (**112**). La synthèse a été accomplie par l'ajout de TFA pour fournir le produit (**74**), dont les résultats des analyses spectroscopiques de même que la rotation spécifique étaient identiques à ceux du produit naturel, permettant de conclure sur la configuration absolue. Les problèmes de cette synthèse sont d'une part le faible degré de stéréosélectivité observé dans l'étape cruciale et d'autre part l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de tétr oxyde d'osmium hautement toxique.

1.3.2.2 Synthèse totale de péricosines initialement désignées A et D^{156,157}

Après la publication de la synthèse totale du péricosine **B** par Donohoe en 1998, la synthèse des péricosine A et D n'a été reportée qu'en 2005 en dépit de leur activité antitumorale. Ces deux composés cibles ont été synthétisés par le biais d'un intermédiaire commun, l'énone **114** dérivé de l'(-)-acide quinique **113**. Les principales étapes clés de cette synthèse sont d'abord la chloration sélective du silylénoléther dérivé de la cétone **114**^{158,159} et la réduction stéréosélective **120**.

La synthèse de totale de la structure initialement identifiée à la péricosine **A** a été réalisée par Usami et son équipe selon le schéma 3. La lactone **114** dérivée de l'(-)-acide quinique **113** a été transformée en dérivé chloré en présence du NCS avec une excellente sélectivité pour donner α -chlorocétone **115** via le silylénoléther avec un rendement de 45 % pour les 2 étapes. La réduction de **115** par NaBH₄ donne l'alcool **116** comme seul produit. Le clivage du groupe silylether suivi de la protection du diol *cis* par l'acétonide et

¹⁵⁶ Usami, Y.; Hatsuno, C.; Yamamoto, H.; Tanabe, M.; Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1130-1133.

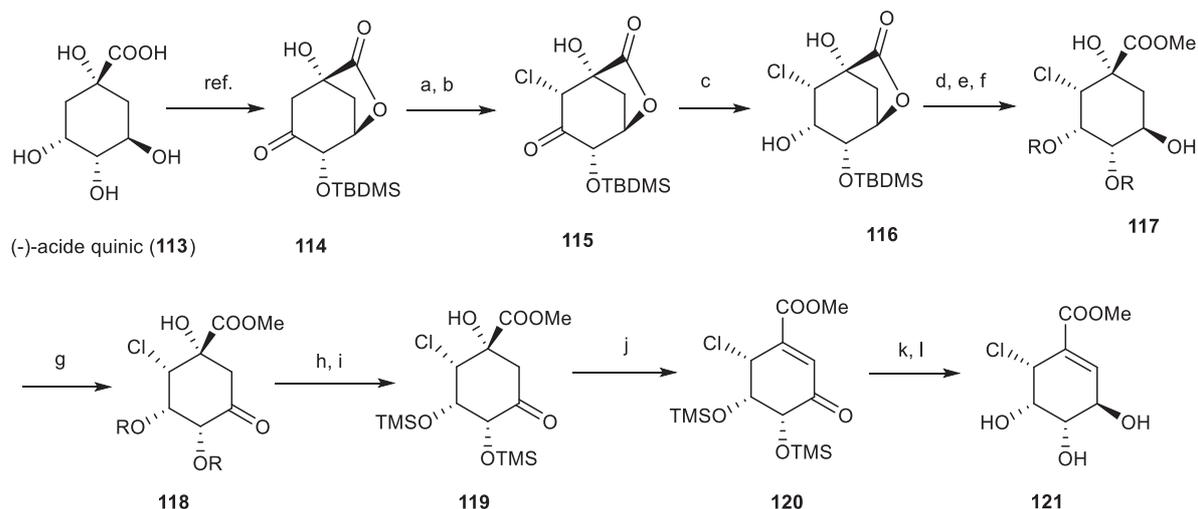
¹⁵⁷ Usami, Y.; Ueda, Y. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1062-1063.

¹⁵⁸ Manthey, M. K.; Gonzalez-Bello, C.; Abell, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1997**, 625-628.

¹⁵⁹ Gonzalez-Bello, C.; Manthey, M. K.; Harris, J. H.; Hawkins, A. R.; Coggins, J.R.; Abell, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1591-1597.

l'ouverture de la lactone conduit à l'ester **117**. Ce dernier est alors oxydé avec le DMP pour donner l'hydroxycétone **118** dont l'acétonide est hydrolysé puis est silylé pour conduire au dérivé **119**. Ce dernier a été à son tour déshydraté en énone **120** avec du sulfurane de Martin comme agent de déshydratation.

Schéma 90: Synthèse totale du cyclitol initialement désigné péricosine A



Réactifs et conditions: Ref¹⁵⁸; (a) MSOTf, Et₃N, toluène, reflux; (b) NCS, DMF (33% pour 2 étapes à partir de **114**); (c) NaBH₄, MeOH (68%); (d) Bu₄NF, THF (67%); (e) 2,2-diméthoxypropane, PPTS, acétone, reflux (30%); (f) NaOMe, MeOH (90%); (g) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂ (78%); (h) TFA, MeOH, 60 °C (70%); (i) TMSCl, Et₃N (71%); (j) Martin's sulfurane dehydrating agent, CH₂Cl₂ (65%); (k) TFA, MeOH (70%); (l) Bu₄NBH(OAc)₃, AcOH-AcCN (64%).

La désilylation de ce dernier suivie de la réduction stéréosélective avec du Bu₄NBH(OAc)₃ conduit au dérivé **121** avec une stéréosélectivité totale et la configuration souhaitée¹⁶⁰. Cependant, une différence entre les analyses RMN de **121** avec celles de la péricosine A naturelle (décrite dans la littérature)¹⁴⁶ a conduit à conclure que la stéréochimie proposée de péricosine A était incorrecte. La réduction de l'intermédiaire **120** avec NaBH₄ suivie de la déprotection du groupe silylé par le TFA a conduit de façon quantitative à **123** dont les analyses spectroscopiques ont permis de l'identifier comme étant la péricosine D.

¹⁶⁰ Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5939-5942.

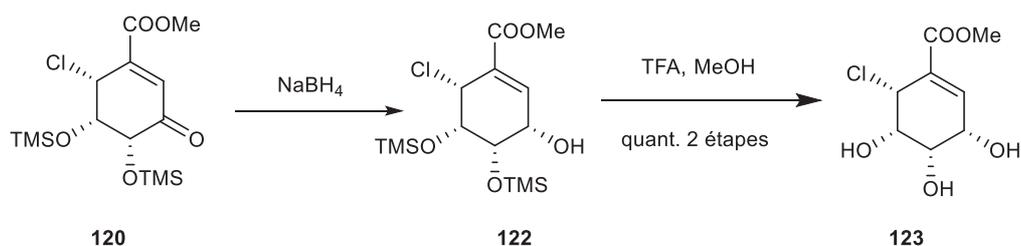


Schéma 91: Synthèse totale du cyclitol initialement désigné péricosine D

1.3.2.3 Synthèse totale de péricosine A : Révision de la structure

La structure réelle ainsi que la configuration absolue de la péricosine A a été établie une année plus tard par même groupe. La synthèse totale de la péricosine A est résumée dans le schéma 92.

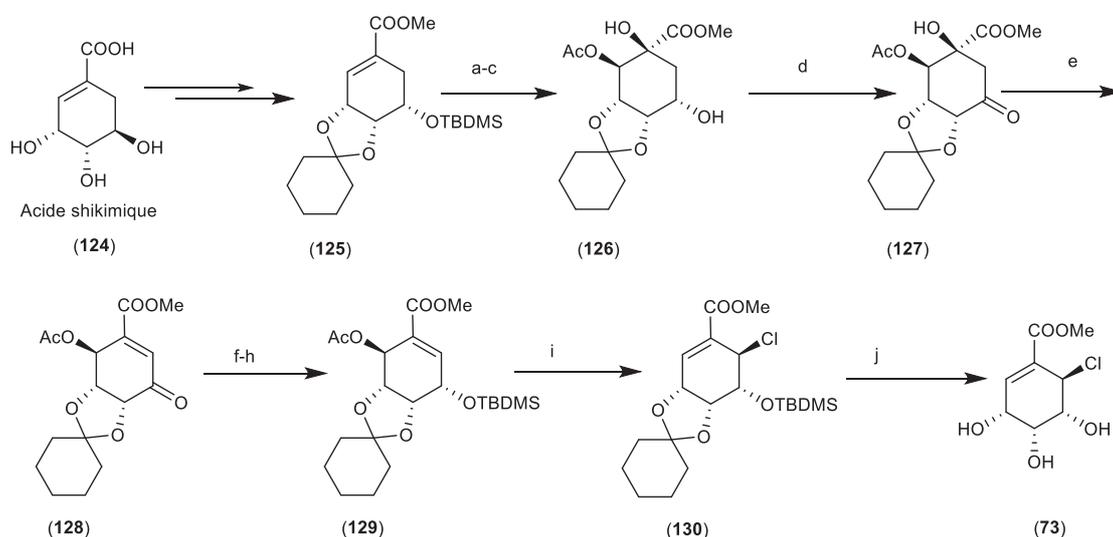


Schéma 92: Réactifs et conditions: a) cat. OsO₄, Me₃NO, t-BuOH-pyridine-H₂O = 20:5:1, 90 °C (98%); b) Ac₂O; c) n-Bu₄NF, THF (77%); d) Dess–Martin périodine, CH₂Cl₂ (quant.); e) (CF₃CO)₂O, pyridine, (76%); f) NaBH₄, THF (95%); g) TBDMSCl, imidazole, CH₂Cl₂ (53%); h) K₂CO₃, MeOH (74%); i) SOCl₂, CH₂Cl₂(42%); j) CF₃COOH, MeOH (50%).

L'acide shikimique, obtenu à partir de l'acide quinique selon le protocole décrit dans la littérature,¹⁶¹ est d'abord protégé intégralement pour fournir **(125)**. La dihydroxylation diastéréosélective a été réalisée avec une quantité catalytique de OsO₄ en présence d'un équivalent de triméthylamine *N*-oxide et conduit au diol **(126)** après l'acétylation et clivage du groupe silyléther. Le diol **(126)** ainsi obtenu a été oxydé en β-hydroxycétone **(127)**,

¹⁶¹ Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C. D.; Marchetti, P.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3515.

laquelle a été alors déshydratée à l'aide du TFA pour conduire à l'énone (**128**). La réduction de (**128**) avec du NaBH₄ suivie d'une silylation conduit à l'énol (**129**).¹⁶² L'introduction du chlore, étape cruciale de la synthèse, a été accomplie avec 42% de rendement (**129**) l'aide d'un excès de SOCl₂ dans le CH₂Cl₂ anhydre. La déprotection subséquente de (**130**) avec l'acide trifluoroacétique conduit à la structure (**73**) avec un rendement de 50% dont les analyses RMN étaient identiques à celles de la péricosine A naturelle, confirmant ainsi la structure de cette dernière.

1.3.2.4 Synthèse de (-)-gabosine C et (-)-COTC par Takahashi et son équipe¹⁶³

Takahashi et son équipe ont proposé la synthèse des (-)-gabosine C (**72**) et (-)-COTC (**94**) par application d'une réaction de Diels-Alder asymétrique d'un sulfinylacrylate chiral à haute pression. Dans ces conditions, la réaction de Diels-Alder entre le diénophile (**131**) et le diène (**132**) ont conduit aux adduits *exo* (**133**) et *endo* (**134**) avec des rendements respectifs de 29% et 71%. La dihydroxylation de l'adduit *endo* (**134**) a conduit au diol (**135**) qui a ensuite été transformé en 2 étapes en alcool (**136**). L'acétylation de (**137**) avec l'anhydride crotonique suivie d'un traitement acide conduit au (-)-COTC. Enfin, le traitement du produit (**137**) par le TFA a conduit à la (-)-gabosine C (**92**).

¹⁶² Usami, Y.; Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1125.

¹⁶³ Takahashi, T.; Yamakoshi, Y.; Okayama, K.; Yamada, J.; Ge, W-Y.; Koizumi, T. *Heterocycles* **2002**, *56*, 209-220.

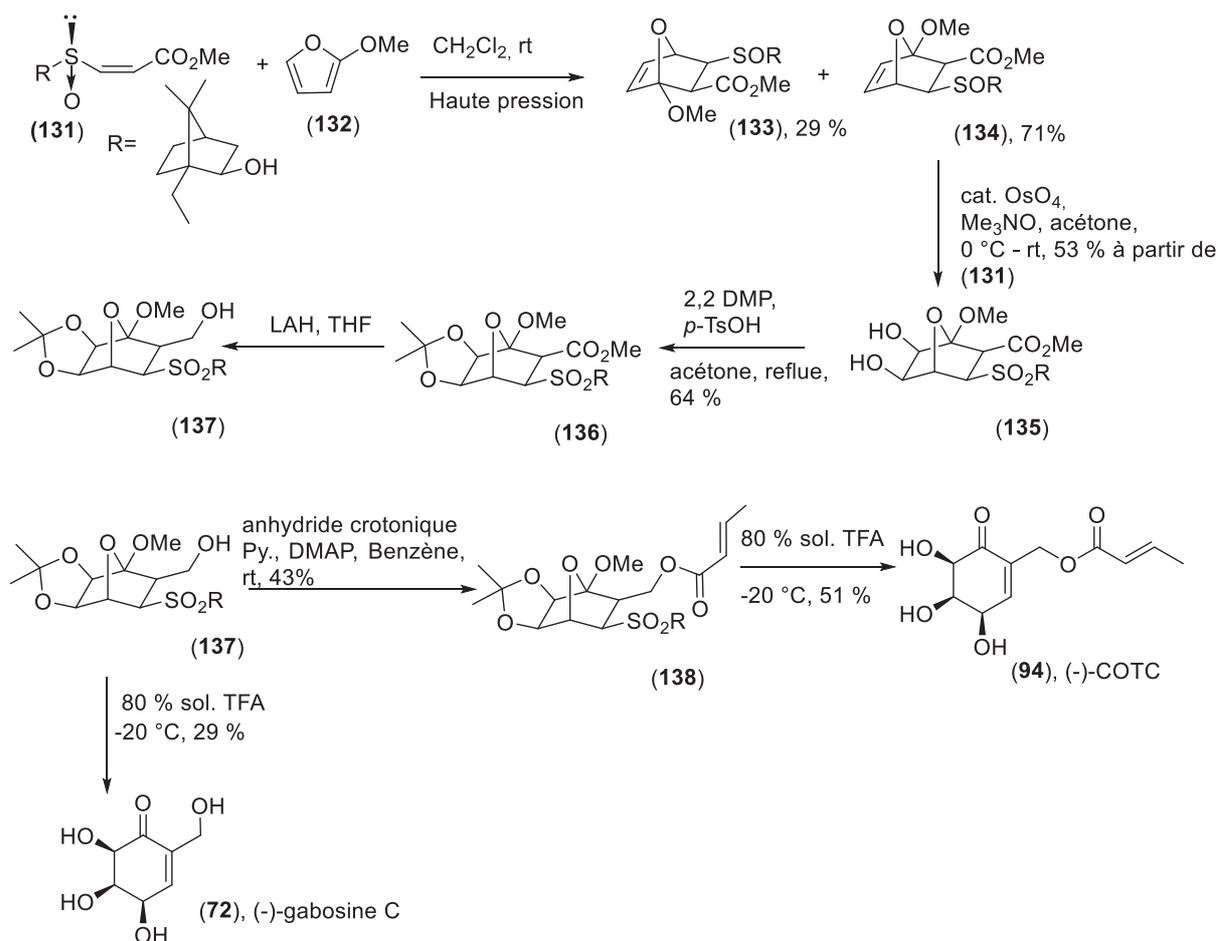


Schéma 93: Synthèse de (-)-gabosine C et (-)-COTC par Takahashi et son équipe

1.3.2.5 Synthèse totale de valiènamine par Soumik et son équipe¹⁶⁴

Soumik et son équipe ont récemment synthétisé la (\pm)-valiènamine (**95**) à partir du dérivé (**140**) obtenu à partir du réactif commercial myo-inositol (**139**) selon une procédure décrite dans la littérature¹⁶⁵. La cétone (**140**) est soumise à une réaction de Wittig avec le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium suivie de l'hydrolyse de l'énol formé par HCl dilué, conduisant à l'intermédiaire aldéhyde (**141**). La réduction de Luche de l'intermédiaire aldéhyde α,β -insaturé (**141**)¹⁶⁶ conduit au triol correspondant qui a été benzylé puis déprotégé pour conduire au diol (**142**). La (\pm)-valienamine (**95**) est obtenue

¹⁶⁴ Soumik, M.; Annamalai, P.; Kana, M. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7690–7700.

¹⁶⁵ Riley, A. M.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4970–4971.

¹⁶⁶ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.

par une réaction de Mitsunobu en utilisant le diphénylphosphorylazide (DPPA) et 1,8-diazabicyclo-undec-7-ene (DBU),¹⁶⁷ suivie d'une réduction et d'une déprotection globale.

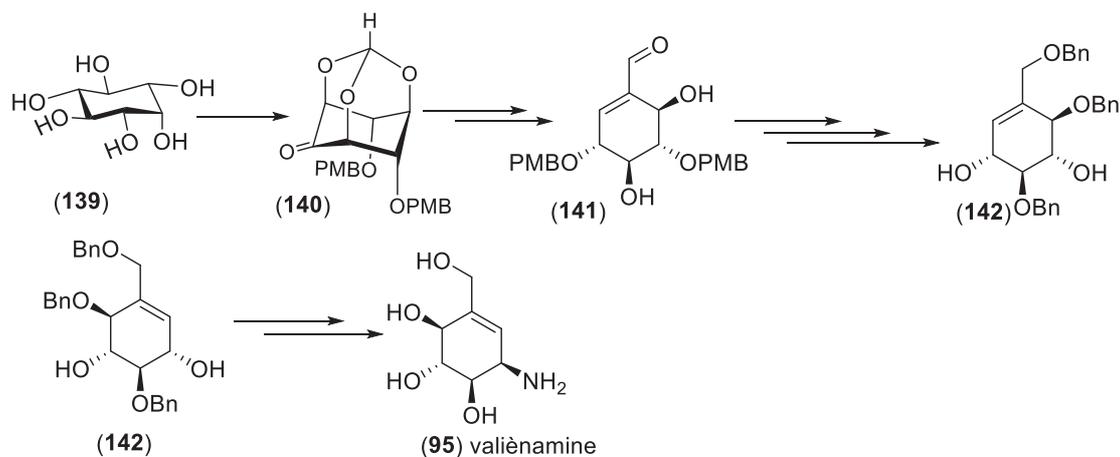


Schéma 94 : Synthèse totale de valiènamine par Soumik et son équipe

1.3.2.6 Synthèse totale de péricosine C¹⁶⁸

La péricosine C (**75**) a été synthétisée à partir d'un alcool propargylique *syn*-(**145**) obtenu par la réaction entre l'aldéhyde (**144**) et le triméthylsilylacétylure de lithium dans le THF. Le précurseur de la métathèse ényne (**146**) a été obtenu par déprotection de la triple liaison suivie de la méthylation de l'hydroxyde. L'étape clé de la synthèse a été accomplie en traitant l'ényne (**146**) par le catalyseur de Grubbs II (10 mol %) dans les conditions de Mori (**147**). La dihydroxylation suivie de la coupure oxydante de la liaison terminale du dérivé cyclohexène (**147**) conduit à l'aldéhyde (**149**). Ce dernier, après l'oxydation de Pinnick, estérification et déprotection globale, conduit à la péricosine C (**75**).

¹⁶⁷ Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.

¹⁶⁸ MuniRaju, Ch.; Prasada Rao, J.; Venkateswara Rao, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 86–93.

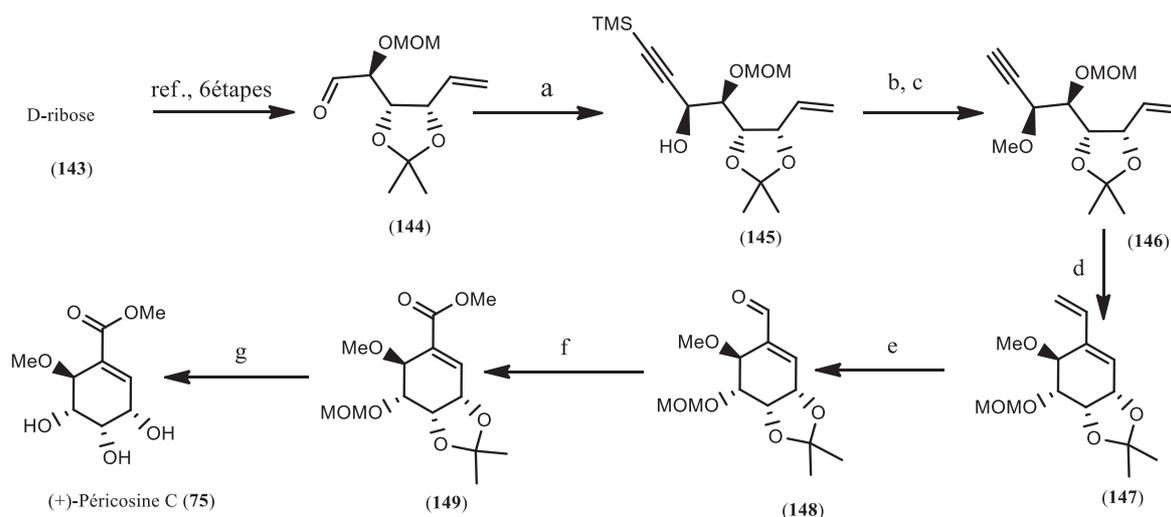


Schéma 95 : Réactifs et conditions: Ref¹⁶⁹ ; (a) TMS-acétylène, n-BuLi, THF, 78°C, 3 h, (85%, *syn* : *anti* = 4 :1) ; (b) K₂CO₃, MeOH, rt, 2 h, 85%; (c) NaH, MeI, THF, 0 °C to rt, 3 h, 70%; (d) 10 mol % Grubbs 2nd gen. cat. toluène, atm. d'éthylène, 80 °C, 12h, 65%; (e) (i) OsO₄, NMO, acétone/H₂O, rt, 3 h; (ii) NaIO₄, 1 h, rt, 50% (2 étapes); (f) (i) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-méthyl-2-butène, *t*-BuOH, 0 °C to rt, 2 h; (ii) K₂CO₃, MeI, acétone, rt, 3 h, 80% (2 étapes); (g) TFA, MeOH, rt, 3 h, 65%.

En résumé, bien qu'un certain nombre de travaux ont déjà été effectués pour la synthèse des dérivés cyclitol par le biais de la métathèse ényne, les méthodologies utilisées présentent cependant des contraintes majeures (nombre d'étapes souvent très élevé, accès une seule forme cyclitol,...). La synthèse de la péricosine C en particulier nous a interpellé. Le schéma réactionnel suivi pour cette synthèse est pratiquement similaire à la méthodologie que nous envisageons mais notre approche présente l'avantage de raccourcir le nombre d'étapes et surtout de proposer une méthodologie beaucoup plus souple permettant d'accéder à une petite collection d'analogues non naturels en faisant varier à volonté la nature des substituants et la stéréochimie.

L'utilisation de la méthodologie que nous avons développée permettra d'accéder en un seul pot et de manière diastéréosélective à des fragments propargyliques possédant deux centres stéréogènes contigus créés conduisant à l'intermédiaire pratiquement identique à **145** évoqué dans la synthèse de la péricosine précédente. La synthèse des intermédiaires similaires à **145** peut être accomplie par une réaction de condensation d'un

¹⁶⁹ Rao, J. P.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 930-935.

allénylcuprate préparé *in situ* à partir des dérivés propargyliques sur un aldéhyde. Ce dernier peut être obtenu en 3 étapes seulement, au lieu des 6 étapes utilisées pour la synthèse de l'intermédiaire **144**. Pas moins de 7 étapes au total sont donc nécessaires pour aboutir à la seule forme diastéromère correspondant à l'intermédiaire cible **145** à partir d'un réactif commercial, le D-ribose.

Nous espérons réaliser la synthèse de ce produit en 4 étapes, l'étape clé étant accomplie *via* l'addition d'un allényl-cuprate sur l'aldéhyde. Un des avantages de notre méthodologie réside dans sa flexibilité, puisqu'il est à priori possible de faire varier à volonté et la nature des substituants vicinaux et la relation *syn* ou *anti* des deux centres stéréogènes créés. Par ailleurs, elle permet d'obtenir des intermédiaires à haute valeur ajoutée incluant l'azote, rendant possible l'accès aux motifs cyclitols aminés sans d'autres aménagement fonctionnels ultérieurs. Pour illustrer ces atouts, nous montrons l'efficacité de notre approche méthodologique (réduction de nombre d'étape et la flexibilité de la méthodologie pour accéder aux motifs variés en atomes et en diastéréosélectivité) en comparaison avec la synthèse de la péricosine C entreprise par MuniRaju et son équipe en 2012.

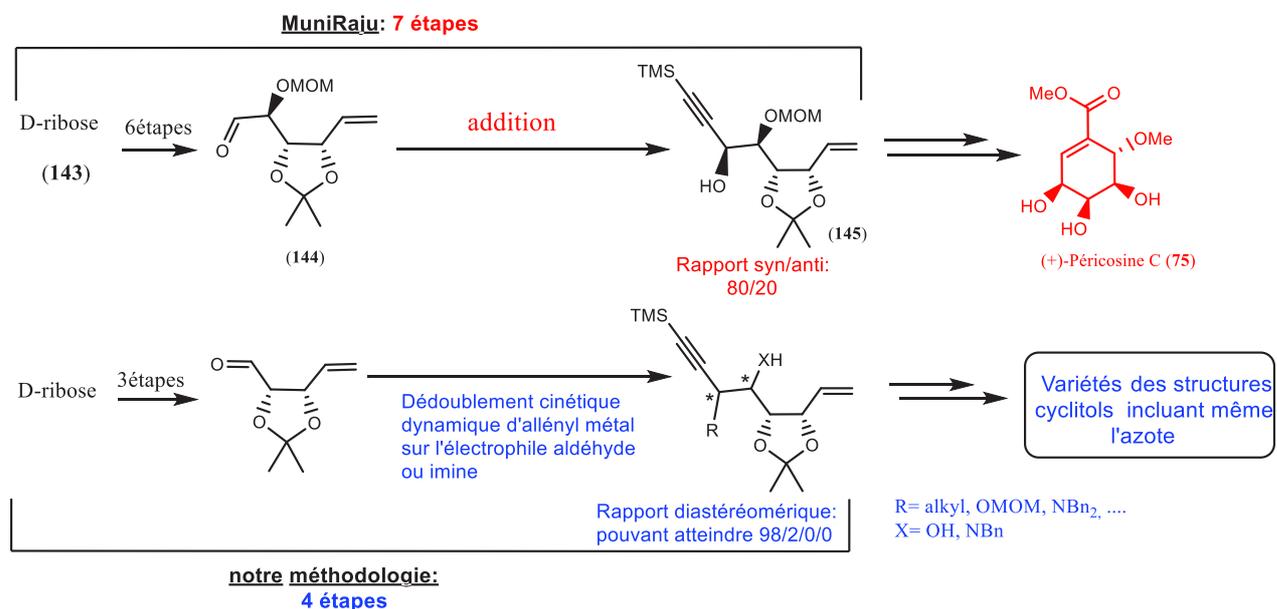


Schéma 96: Schéma illustrant l'efficacité de notre méthodologie par comparaison à celle de MuniRaju

L'électrophile aldéhyde étant facilement transformable en imine, il est possible en utilisant la même stratégie d'accéder en 5 étapes à tous les membres de l'intermédiaire

145 incluant un ou deux atomes d'azotes. Dans ce qui suit nous aborderons de façon détaillée notre approche méthodologique comme outils d'accès simple, rapide et diversifié aux différents dérivés cyclitols.

I.4 But de l'étude

Comme mentionné précédemment, la synthèse de dérivés cyclitols notamment les C-7 cyclitols présentant un groupe hydroxyméthyle a attiré beaucoup l'attention des chercheurs en raison de la variété de leurs activités biologiques. De plus, ils sont aussi des intermédiaires clé dans la synthèse de certains produits naturels. Le développement de méthodologies offrant un accès rapide, court, efficace, diastéréosélectif et énantiosélectif à cette classe de composés est donc un enjeu majeur.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de divers intermédiaires ényne polyhydroxylées énantioenrichies. Ces molécules sont synthétisées par la condensation diastéréosélectives d'allényl-cuprates préparés *in-situ* à partir de dérivés propargyliques sur des aldéhydes et des imines énantioenrichis. Un processus de dédoublement cinétique dynamique permet l'introduction de façon diastérocontrôlée de deux nouveaux centres stéréogènes et avec de bons rendements. Ces molécules, synthétisées à partir de substrats facilement accessibles, sont donc obtenues de façon très directe et hautement stéréosélective.¹⁷⁰

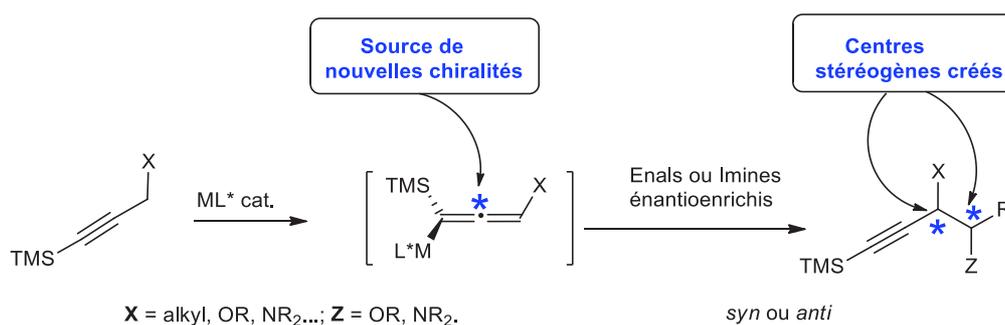


Schéma 97 : Synthèse d'intermédiaires ényne polyhydroxylées énantioenrichies par une réaction d'allénylcupration.

Ces précurseurs énantioenrichis et hautement fonctionnalisés pourraient conduire aux dérivés cyclohexènes avec une double liaison exocyclique par la réaction de métathèse

¹⁷⁰ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1471.

cyclisante ényne catalysée par les catalyseurs au ruthénium. Cette méthodologie envisagée a, comme mentionné ci-avant, été décrite dans la littérature avec des substrats similaires aux nôtres. Elle a permis d'élaborer les cycles de différentes tailles et a permis notamment la synthèse de dérivés cyclitols¹⁶⁸ ce qui était un garant de la faisabilité de la stratégie envisagée.

II RÉSULTATS ET DISCUSSION

1 Analyse rétrosynthétique: Stratégie de synthèse

Suivant la structure générale des C-7 cyclitols, nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant (**Schéma 98**).

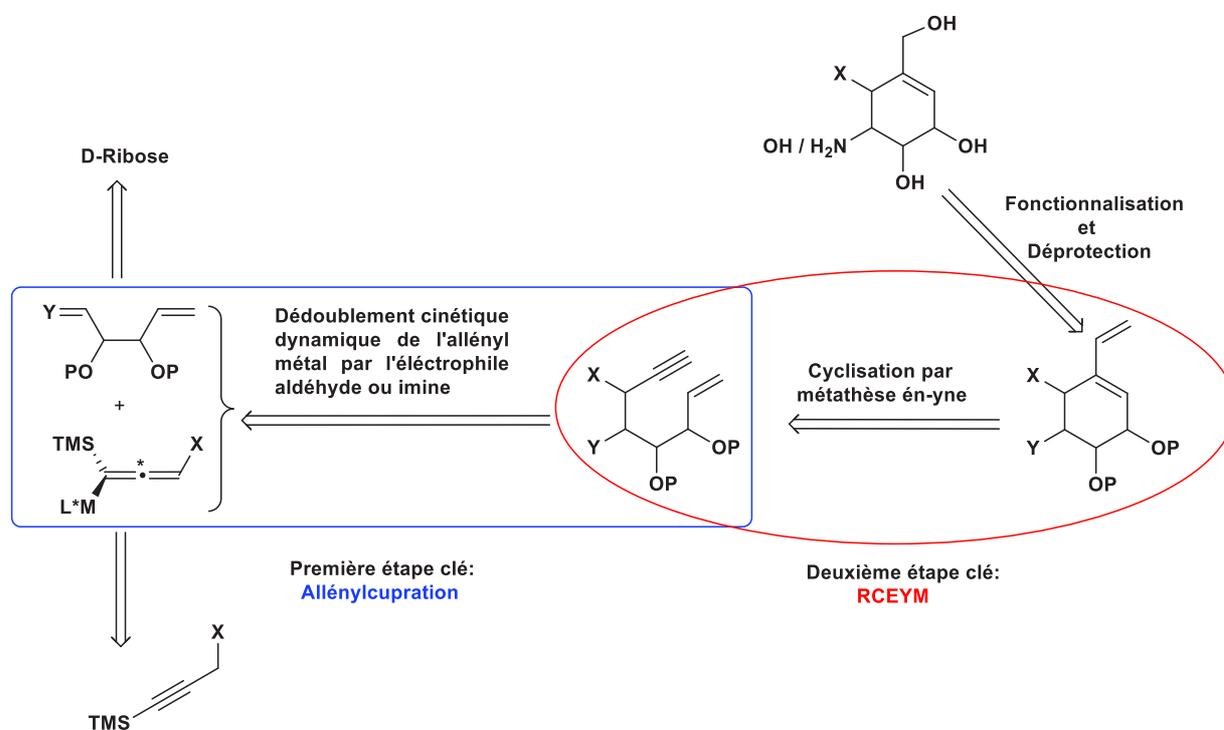


Schéma 98: Schéma rétrosynthétique envisagé pour la construction des motifs cyclitols

Dans cette stratégie de synthèse, nous envisageons un accès aux différentes structures polyhydroxycyclohènes par un intermédiaire possédant une double liaison exocyclique facilement fonctionnalisable par de nouvelles transformations (hydroxylation, époxylation, coupure oxydante, ..). Les deux étapes clés de cette stratégie sont une réaction d'allénylcupration suivie d'une réaction de métathèse cyclisante ényne.

L'efficacité de la première étape clé est axée sur le processus du dédoublement cinétique dynamique dû à l'instabilité configurationnelle des réactifs allénycuprates qui a été étudiée au laboratoire et décrite dans le chapitre précédent. Les dérivés aldéhydes et imines constituent des électrophiles pour la réaction d'allénycupration et sont accessibles en quelques étapes à partir d'un produit commercial coûteux,¹⁷¹ le D-Ribose. Le schéma suivant reprend de façon plus ou moins détaillée la première étape clé : **la réaction d'allénycupration.**

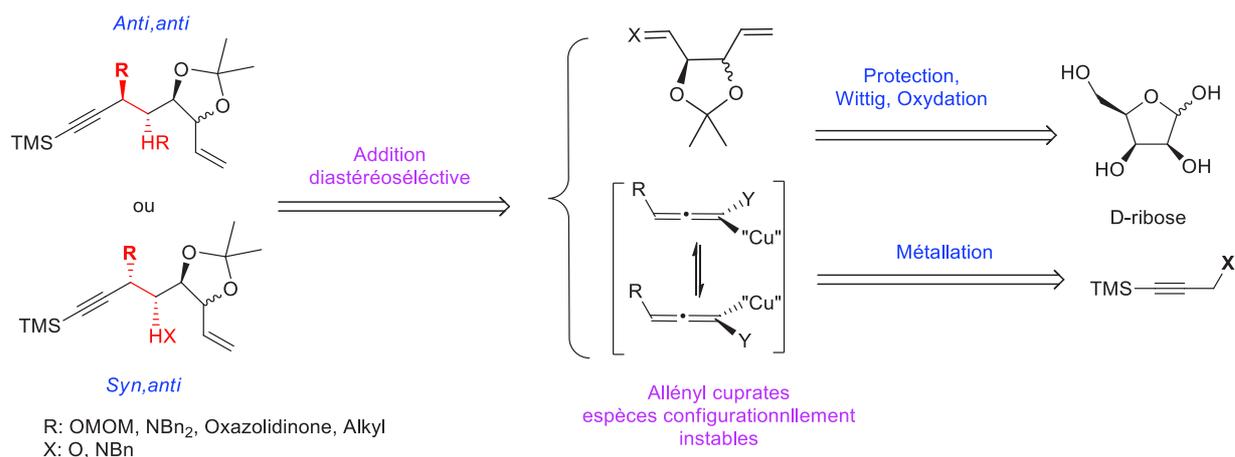


Schéma 99: Zoom de la première étape clé du schéma rétrosynthétique envisagé pour la construction des motifs cyclitols.

Quant à la deuxième étape clé, des motifs proches aux structures cyclitols sont construits par le biais de métathèses cyclisantes catalysées par les complexes au ruthénium. La méthodologie a été appliquée dans la littérature à des substrats très proches des nôtres¹⁶⁸ et un certain nombre de travaux décrivent la construction de différentes structures cyclitols avec la réaction de métathèse cyclisante comme étape clé de la synthèse.^{168,172}

¹⁷¹ a) Keinicke, L.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4124-4128. b) Jørgensen, M.; Iversen, H. E.; Paulsen, A. L.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4630-463.

¹⁷² a) Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 744-747. b) Chanti Babu, D.; Rao, C. B.; Venkatesham, K.; Selvam, J.J.P.; Venkateswarlu, Y. *Carbohydrate Res.* **2014**, *388*, 130-137.

II.2 Synthèse des précurseurs énynes

II.2.1 Synthèse des dérivés propargyliques silylés et d'aldéhydes et d'imines énantiopures

Les dérivés propargyliques **150a-d** ont été obtenus à partir de substrats commerciaux selon une procédure décrite dans la littérature.^{1d} Dans cette étude, tous les dérivés aldéhydes ou imines ont été synthétisés à partir d'un seul substrat, le D-ribose, également selon des protocoles décrits dans la littérature.^{173,174} La synthèse de l'aldéhyde a tout d'abord été envisagée à partir de l'acétonide obtenue à partir du D-ribose. La substitution de l'hydroxyle de l'acétonide par l'iode suivie de l'élimination réductrice au Zn métallique dans le méthanol pourrait conduire à l'aldéhyde **151'** énantiopur. Malheureusement, l'aldéhyde étant très volatile, il ne peut être obtenu qu'avec une quantité substantielle de méthanol, une évaporation plus poussée conduisant à la perte du produit (**Voie B**).

Devant cette difficulté de purification, nous avons alors décidé de changer de stratégie en procédant à la synthèse de l'aldéhyde selon la **voie B**. Cette méthode s'est avérée plus efficace car le dérivé aldéhyde étant obtenu par coupure oxydante du diol dans le dichlorométhane ; l'**ent-151'** a été obtenu pur après l'évaporation du dichlorométhane à 5 °C avec un vide modéré. L'imine **152** correspondant a été préparée dans des conditions standard.

¹⁷³ Moon, H. R.; Won Jun Choi, W. J.; Kimb, H. O.; Jeonga, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189–1193.

¹⁷⁴ Brock, A. E.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3187–3202.

La synthèse des dérivés aldéhydes et imine est résumée dans le schéma suivant :

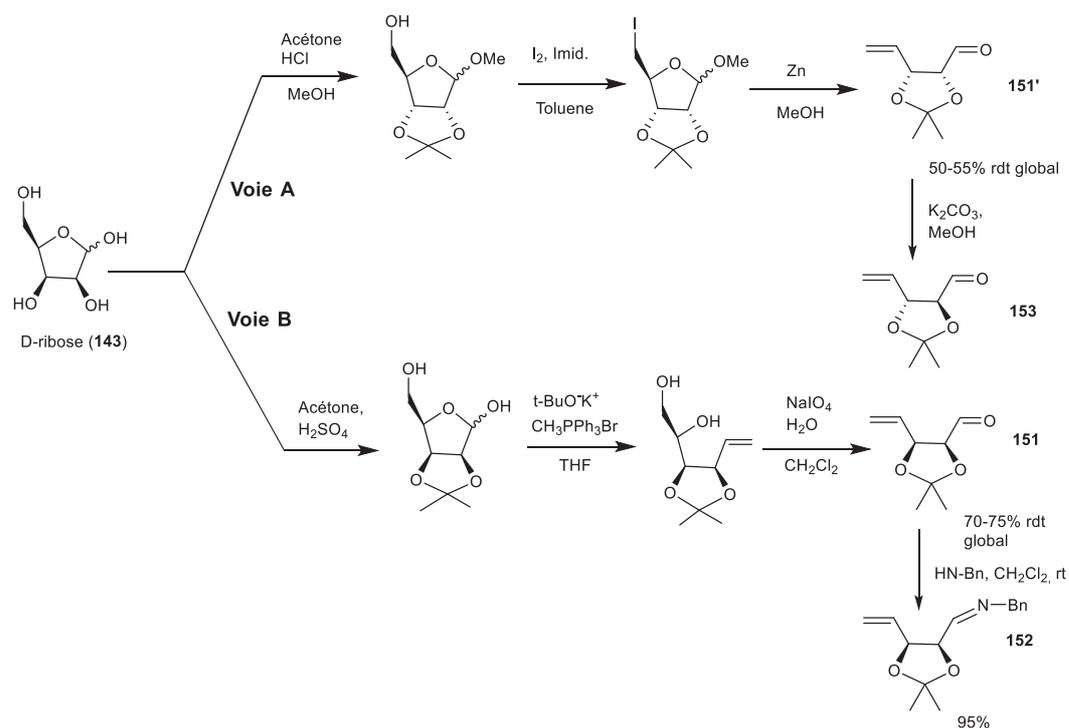


Schéma 100. Synthèse de dérivés aldéhydes et imine

II.2.2 Condensation des allényl-cuprates préparés *in-situ* sur les électrophiles aldéhydes et imines

II.2.2.1 Étude préliminaire

En s'inspirant des résultats de la première partie « **dédoublément cinétique** », la réaction des allényl-cuprates [CuA] avec les électrophiles (151), (152) et (153) protégés en acétone a tout d'abord été étudiée.

Les allényl-cuprates [CuA] ont donc été préparés par réaction de 1 équivalent de dérivés propargyliques dans le THF anhydre avec 1.05 équivalent de *t*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 1.1 equiv.) en maintenant la température interne à $-88^\circ C$ suivi d'une transmétallation par une solution de 1.5 équivalents de (CuCN.2LiCl) dans le THF $-80^\circ C$. Sur cet intermédiaire, 1.05 équivalent de l'aldéhyde dans le THF a été ajouté dans les conditions décrites précédemment.

L'étude préliminaire a été conduite avec l'aldéhyde (151). À notre grande satisfaction, une conversion quasiment complète de $\geq 98\%$ a pu être déterminée par

analyse RMN ^1H du brut de la réaction et la réaction a conduit en 1 h au produit d'addition (**154a**) avec un rd de 75/20/5/0 déterminé à l'aide du RMN ^1H du brut (**Schéma 101**). Un bon rendement de 65 % en composé (**154a**) a été obtenu après chromatographie sur gel de silice.

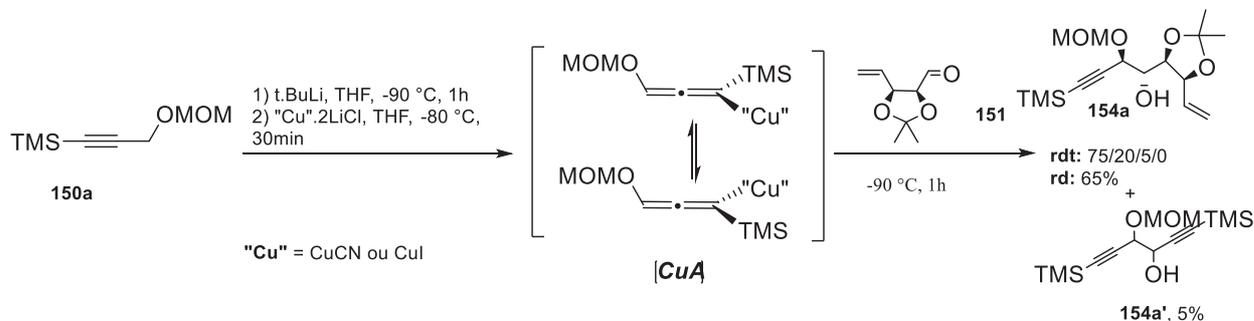


Schéma 101 : Addition de l'allénylcuprate sur l'aldéhyde 5

Bien que satisfaisant, cette réaction conduit à des résultats légèrement différents des observations précédentes en DCD. A côté des produits d'addition attendus, un produit **154a'** qui pourrait résulter d'une oxydation de l'allénylcuprate suivie d'une autocondensation selon le schéma réactionnel illustré sur la figure suivante a en effet été isolé avec un rendement de 5%.

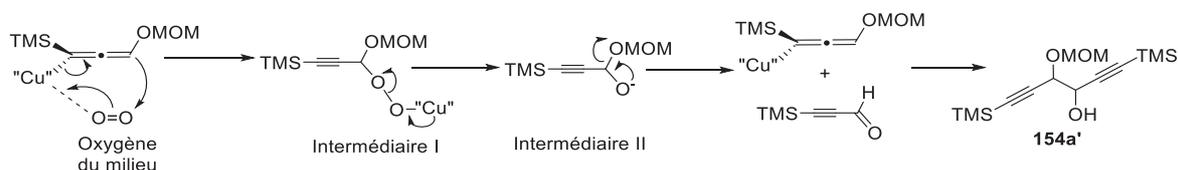


Schéma 102 : Mécanisme d'oxydation suivie d'autocondensation d'allénylcuprate

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du CuI à la place du CuCN, qui était supposé fournir de meilleurs résultats compte tenu des observations de la partie précédente. Le rapport diastéréoisomérique, ainsi que le rendement, sont légèrement améliorés passant de 75/20/5/0 à 80/15/5/0 et de 65% à 67% respectivement, avec toujours un peu de produit d'autocondensation. La formation de ce produit pouvait provenir d'une plus faible réactivité de l'électrophile utilisé (gêne stérique de l'acétonide) et nous avons donc relancé la réaction en laissant remonter la température du mélange réactionnel lors de la transméallation de -80 °C à -70 °C pour favoriser l'instabilité du cuprate généré dans le milieu réactionnel et en ajoutant l'aldéhyde à -80 °C . Le rendement s'en est trouvé significativement amélioré, le produit (**154a**) étant alors isolé avec un rendement de 75% après 1h de réaction à -80 °C . Dans ces conditions, le produit **154a'**

n'est pas cette fois observé, le rapport diastéréomérique demeurant cependant pratiquement inchangé par rapport aux produits d'addition **154a**.

Les conditions optimales pour les dérivés méthoxyméthylpropargyliques correspondent donc à l'utilisation du CuI.2LiCl comme agent de transmétallation (de -80 °C à -70 °C pendant 30 min) et à une agitation du mélange réactionnel pendant 1h de temps supplémentaire après l'ajout de l'aldéhyde à -80 °C.

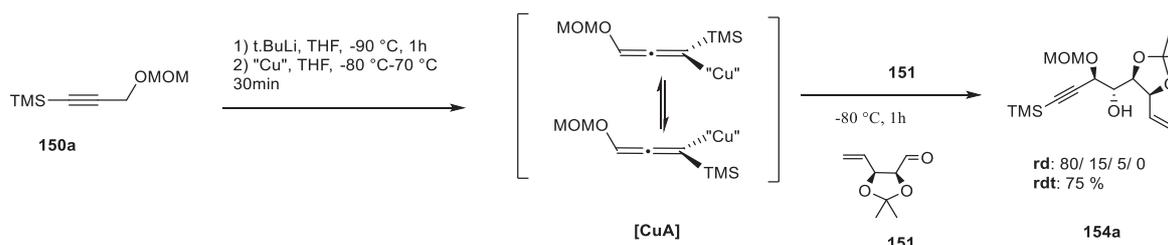


Schéma 103 : Conditions optimisées pour la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur l'aldéhyde 5

Les protocoles classiques appliqués aux autres dérivés propargyliques (alkyle, dibenzyle) n'ont en revanche pas conduit aux produits d'autocondensation observés pour le dérivé méthoxyméthyle.

En effet, l'intermédiaire **II** résultant de l'oxydation du cuprate ne subit pas l'élimination (les groupes alkyle et benzylamine n'étant pas des groupes partant) comme dans le cas du méthoxyméthyle. Ces conditions ont été reprises sans autre optimisation préalable.

II.2.2.2 Étendue et limites de la réaction

Les conditions optimales ont ensuite été appliquées à d'autres dérivés propargyliques (**150a**)-(b) et à d'autres électrophiles (**151**) et (**152**). Comme décrit dans le **Tableau 10**, la synthèse de différents intermédiaires énynes a été réalisée et les différents résultats permettent de comparer la réactivité et la diastéréosélectivité observées. Les dérivés propargyliques aminés encombrés, **150b** et **150d** porteurs des groupes dibenzylamine et oxazolidinone, ont conduit à d'excellents rapports diastéréomériques (rd) comparés à leurs homologues alkyle et méthoxyméthyle (**Tableau 10**, essais 2, 3 et 7). D'excellents rd >98/2/0/0 ont été obtenus et des rendements de 80% et 73% respectivement (essais 2 et 3). La condensation des dérivés propargyliques **150a** et

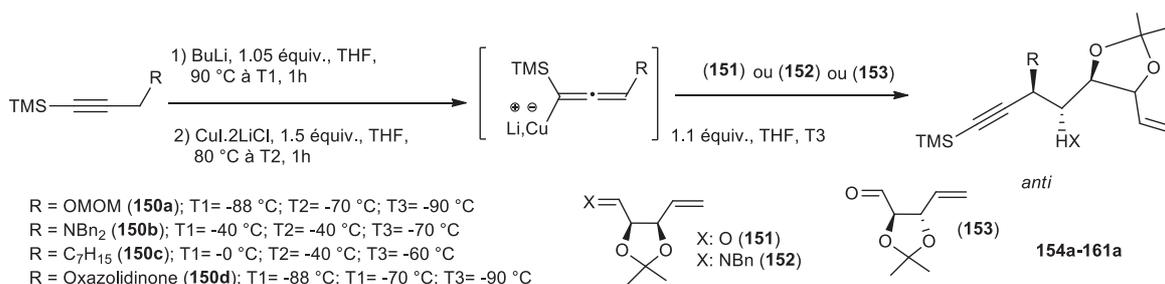
150c avec l'aldéhyde a cependant conduit à une chute notable du rd, 79/11/10 et 75/15/10/0 respectivement. Même si la raison de cette faible sélectivité n'est pas bien connue, l'encombrement stérique des substituants propargyliques semble justifier la diastéréosélectivité obtenue avec les dérivés **150b** et **150d**.

En plus de fournir des bons rendements, l'électrophile imine **152** conduit aussi à des excellents rd pour la réaction de condensation avec les dérivées propargyliques **150a** et **150c**. La condensation avec cet électrophile **152** a conduit à un seul diastereomère et le produit *anti* souhaité a été isolé avec un meilleur rendement après une simple filtration par silice (essais **5** et **6**). L'imine étant moins réactive que l'aldéhyde, ce facteur pourrait justifier le meilleur degré de diastéréosélectivité observé pour cette électrophile. L'allénylcuprate a suffisamment de temps pour racémiser et l'état de transition a plus de temps pour s'organiser et fournir le produit *anti*.

Seul le rendement obtenu pour le produit **160a** résultant de l'addition du dibenzylamine **150b** sur dérivé imine **152** s'est révélé non reproductible. Contrairement à la conversion totale observée au cours de cette réaction lors de la condensation de tous les autres dérivés propargyliques, cette addition a donné des résultats surprenants. L'analyse RMN ¹H du brut montre une conversion estimée à 30 % mais avec un excellent rd ($\geq 98/2/0/0$, essai **7**). Nous avons tenté d'améliorer la conversion par modification de la température et du temps de réaction. La prolongation du temps de réaction n'a pas d'effet car, après 24 h, le milieu réactionnel vire au bleu ce qui montre que le cuprate est complètement dégradé.

En revanche, la même réaction effectuée à -40 °C a conduit à un résultat surprenant, aucune conversion n'étant observée dans ces conditions. Face à cet échec, aucune explication raisonnable n'a pu être apportée. L'hypothèse de la moindre réactivité des deux substrats, due à une importante gêne stérique entre le groupe acétonide et le groupement benzylique de l'électrophile d'une part, et, d'autre part, le groupement dibenzylamine du cuprate, pourrait être avancée.

Tableau 10: Résultats des produits *anti*- obtenus pour la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et **153** et imine **152**



Entrée	R	électrophile	Temps	conversion ^a	Produit	rd ^b	Rdt(%) ^c
1	OMOM	151	1h	100 %	154a	79/11/10/0	75
2	NBn ₂	151	nuit	100 %	155a	98/2/0/0	80
3	Oxaz.	151	nuit	100 %	156a	98/2/0/0	73
4	C ₇ H ₁₅	151	nuit	100 %	157a	75/15/10/0	62
5	OMOM	152	nuit	100 %	158a	98/2/0/0	79
6	C ₇ H ₁₅	152	nuit	100 %	159a	98/2/0/0	65
7	NBn ₂	152	nuit	~30 %	160a	98/2/0/0	30
8	OMOM	153	1h	>98 %	161a	80/12/8/0	40, 80 ^d

^aDéterminé par H-NMR du produit brut. ^bDéterminé par H-NMR du produit brut. ^c Rendement du produit *anti* isolé. ^dRendement global de tous les diastéréomères non séparés.

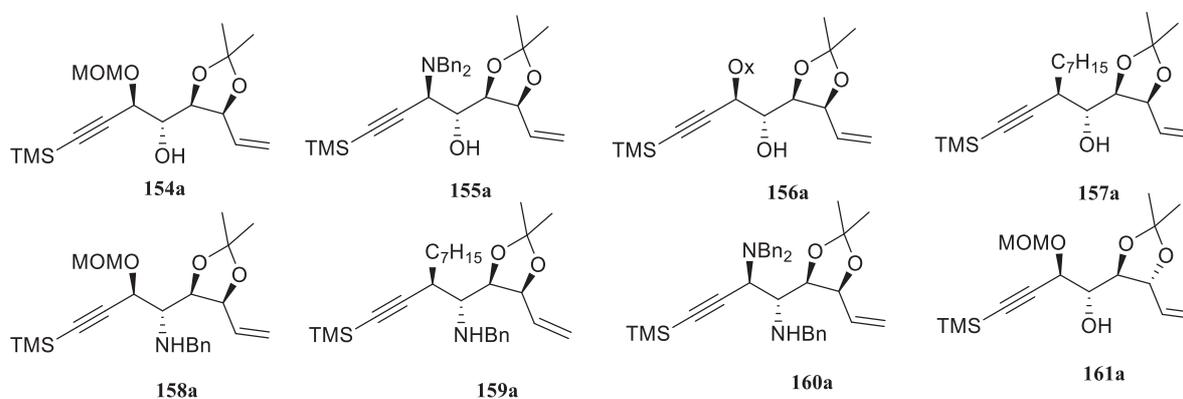


Figure 23: Structures des produits *anti*- obtenus pour la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhydes **151** et imine **152**.

II.2.3 Déprotection de l'alcyne : Obtention des énynes vrais

Pour illustrer l'intérêt synthétique de la méthode mise au point, la désilylation des produits *anti*-**154a** -**161a** a été entreprise. Un des intérêts du groupement triméthylsilyl en position acétylénique est en effet de pouvoir être facilement clivable dans des conditions basiques douces en présence d'un groupe acétonide. Les énynes vraies ont ainsi été

obtenues avec d'excellents rendements (93-96 %) par action du K_2CO_3 dans le MeOH sec à température ambiante pendant 1h (**Figure 24**).

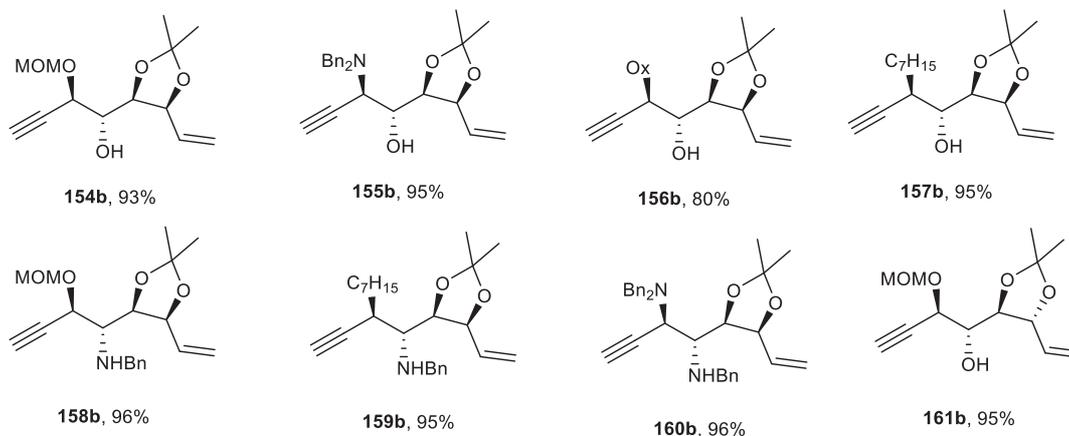


Figure 24: Structures et rendement des composés ényne obtenus par désilylation des produits *anti*- résultant de la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et imine **152**.

Ayant synthétisé les intermédiaires clés pour la métathèse d'ényne, avec des rendements allant de bons à excellents en 2 étapes à partir d'aldéhyde **151** et imine **152**, l'efficacité de la méthodologie semble confirmée.

Afin d'obtenir d'autres substrats ényne, nous avons décidé de faire varier la stéréochimie en créant un enchainement *syn,anti* (voir l'analyse rétrosynthétique) en utilisant les conditions conduisant aux produits d'addition diastéréosélective *syn*.¹¹⁵

II.2.4 Extension de la méthodologie à l'addition diastéréosélective *syn*

La nouvelle stratégie envisagée conduisant à un enchainement *syn,anti* repose sur la métallation des dérivés propargyliques dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment suivie d'une transmétallation du MeCu. L'addition des différents allénylmethylcuprates dérivés de **150a-150d** générés *in situ* sur les électrophiles (**151**) et (**152**) a conduit à de produits *syn,anti*- selon le schéma simplifié suivant (**Schéma 104**).

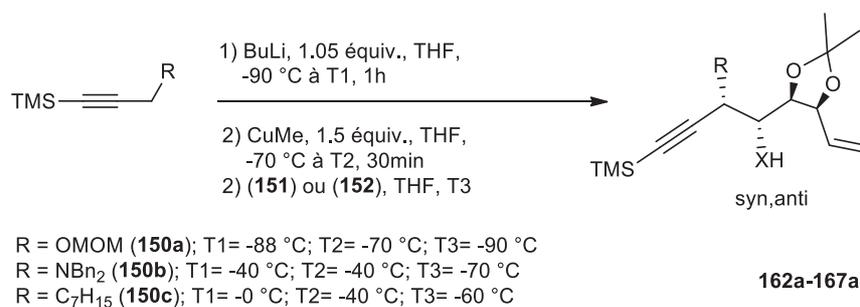


Schéma 104 : Addition de l'allénylalkylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et imine **152** conduisant aux produits *syn,anti*.

L'allénylalkylméthylcuprate est préparé *in situ* par transmétallation au MeCu. Ce dernier est obtenu en traitant une solution de CuI.2LiCl dans le THF à -90 °C avec 1 équivalent du MeLi puis additionné au lithien préparé *in situ* à partir du dérivé propargylique (1 équiv.). L'aldéhyde ou imine (1.05 équiv.) est ensuite additionné à T3 en 1h au pousse seringue [*].

Dans ces conditions, la conversion s'inscrit dans la même gamme que précédemment (**Tableau 11**) alors que la diastéréosélectivité chute (60/16/16/8 à 80/15/5/0). Les rendements globaux de la réaction sont compris entre 56 % et 80 % et les produits d'addition *syn,anti* (**162a- 167a**) ont été isolés avec des rendements de faibles à bons. Cette chute de diastéréosélectivité explique les rendements en produits *syn* isolés sous forme d'un seul diastéréomère après purification par chromatographie sur gel de silice (**Tableau 11**).

En effet, les diastéréomères formés ont pratiquement le même R_f rendant impossible, dans la plupart des cas, une séparation complète des diastéréomères obtenus. L'obtention d'un diastéréomère pur impose donc une perte de produit.

[*] Préparation du lithien : La solution du dérivé -(trimethylsilyl) (1équiv dans le THF est refroidie -90 °C et traitée goutte à goutte par *t*-BuLi 1.05 équiv. En maintenant la température à -88 °C. La solution est laissée réchauffer à 0 °C pendant 1 h et ramenée -90 °C. La solution B est alors ajoutée par cannula à 1.5 équiv. de la solution du MeCuCNLi -70 °C. La suspension est alors laisser agitée pendant 30 min. La solution de l'aldéhyde 1.05 équiv. dans le THF est ajouté à T3 pendant une 1 h par syringe et laisser agiter à cette température x temps avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse de NH₄Cl/NH₄OH (2:1).

Tableau 11: Résultats des produits *syn,anti*- obtenus pour la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et imine **152**

Entr.	R	Electroph.	Conversion ^a	Produit	rd ^b	rdt globl(%) ^c	rdt syn (%) ^c
1	OMOM	152	100 %	162a	80/15/5/0	56	52
2	OMOM	151	100 %	163a	70/25/5/0	60	40
3	NBn ₂	151	100 %	164a	60/16/16/8	80	20
4	NBn ₂	152	<30 %	165a	nd	Traces*	Traces*
5	C ₇ H ₁₅	152	100 %	167a	80/15/5/0	60	60
6	C ₇ H ₁₅	151	95 %	166a	75/20/5/0	65	20

^aDéterminé par NMR ¹H du produit brut. ^bDéterminé par NMR ¹H du produit brut. ^c Rendement global de tous les diastéréoisomères non séparés. ^eRendement en produit *syn* isolé. *Les analyses RMN ¹H et ¹³C identiques à ceux du dérivé *anti* correspondant.

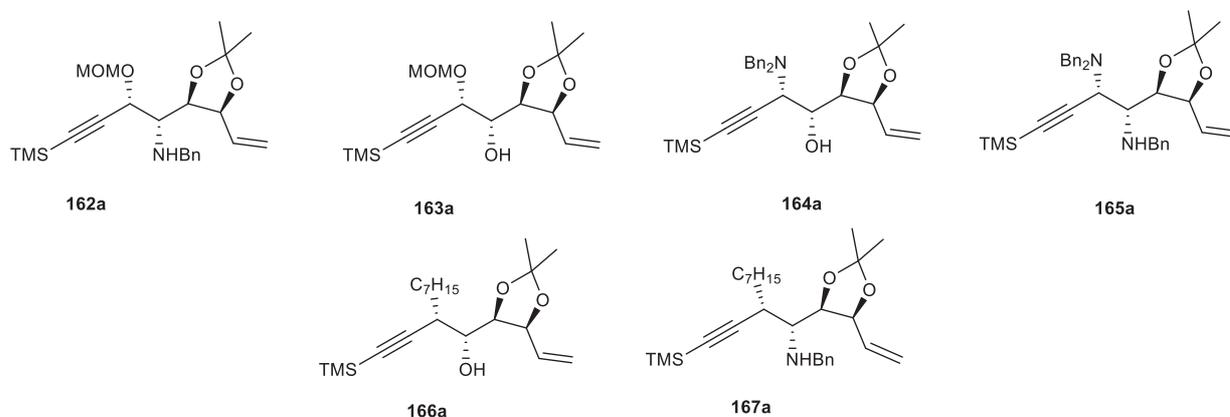


Figure 25: Structures des produits *syn,anti* obtenus pour la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et imine **152**.

Nous avons tenté de dérivatiser les diastéréomères non séparés en désilylant la triple liaison et en acétylant l'hydroxyle de l'alcyne en espérant une possible séparation sur colonne de chromatographie ou par recristallisation. Cependant, ces stratégies se sont soldées par un échec. La variation de la température de réaction d'addition du lithien et/ou de l'électrophile n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Le manque de réactivité et

le faible taux de conversion lors de l'addition du dérivé dibenzylamine **150b** sur l'imine **152** obtenu lors de l'addition conduisant aux produits diastéréosélective *anti* est également observé ici. A notre grande surprise, les traces du produit isolé correspondent cependant au produit *anti*. Les précurseurs énynes *syn* isolés ont aussi été désilylés dans les conditions évoquées précédemment et les différents résultats sont donnés ci-dessous.

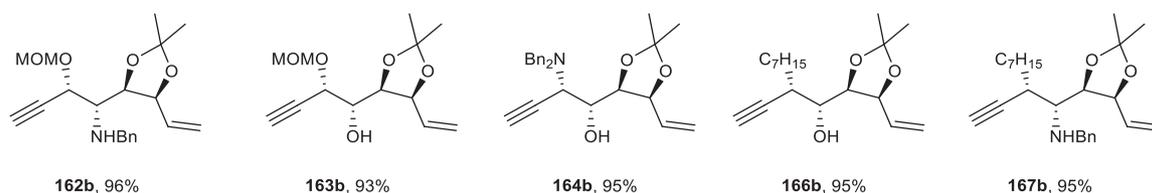
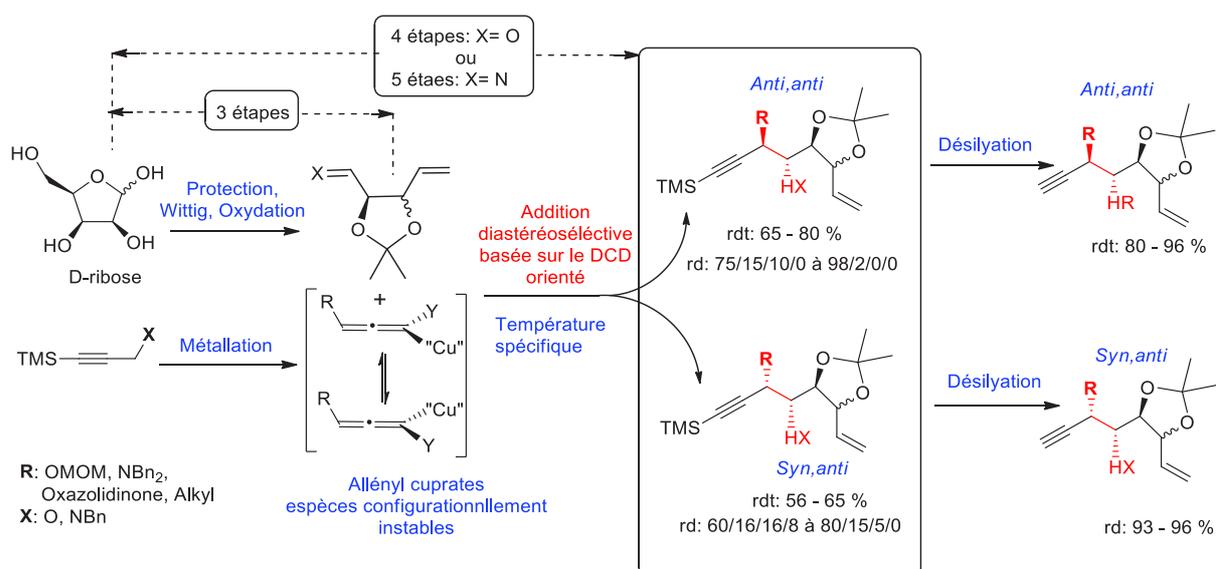


Figure 26: Structures et rendement des composés énynes obtenus par désilylation des produits *syn,anti*- résultant de la réaction d'addition de l'allénylcuprate sur les électrophiles aldéhyde **151** et imine **152**.

II.2.5 Conclusion

Nous avons donc mené à bien cette partie du projet de thèse que nous avons envisagée au cours de ce chapitre. Les intermédiaires énynes ont donc pu être obtenus avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités par réaction de dédoublement cinétique dynamique d'allénylcuprates sur les aldéhydes **151** et **153** ou l'imine **152** (Schéma 105).



Cette réaction est diastéréosélective et a pu être appliquée avec succès aussi bien aux différents dérivés propargyliques **150a-150d** qu'aux électrophiles aldéhydes **151** et **153**

et imine **152**. Des intermédiaires énynes ont donc été obtenus dans tous les cas (à l'exception d'une combinaison réactionnelle du dibenzylamine (**150b**) et imine (**152**), avec de bons rendements et des rapports diastéréomériques allant de bon à excellents (**75/15/10/0** à **98/2/0/0**) pour les produits *anti* et plus faibles (**60/16/16/8** à **80/15/5/0**) dans le cas des produits *syn*. Les dérivés propargyliques encombrés en position propargylique (**150b** et **150d**) d'un côté et l'imine (**152**) de l'autre ont montré d'excellentes diastéréosélectivités pour cette réaction. Toute fois la combinaison du dérivé propargylique **150b** avec un substituant NBn_2 et l'imine (**152**) s'est révélée non reproductible. Seule une conversion estimée à 30% a pu être observée malgré les différents efforts conjugués pour optimiser ces résultats.

Cependant, le rapport diastéréoisomérique est demeuré excellent (~100 %) en faveur du produit *anti*. Les structures énynes visées dans ce chapitre ont été obtenues avec d'excellents rendements en désilylant les intermédiaires énynes par action de K_2CO_3 dans le méthanol. Nous avons donc synthétisé différents dérivés énynes à partir d'un substrat commercial peu coûteux, le D-ribose en seulement 4 étapes (Schéma précédent). La flexibilité de notre méthodologie a également été confirmée par la possibilité de moduler à volonté la nature des substituants et leur relation *syn* ou *anti*. Des énynes à haute valeurs ajoutées ont pu donc être synthétisées.

EXPERIMENTAL SECTION: Part C

General procedure A for the addition of allenylcyanocuprateto aldehyde ou imine in *syn*-condtions:

A solution of propargylic derivatives (2 mmol) in THF (6 mL/mmol) cooled to -90°C was treated dropwise with *t*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.1 equiv.) or *sec*-BuLi (1.4 M in hexane, 1.1 equiv.), maintaining the internal temperature below -88°C. The mixture was stirred for 1h at T1. A solution of CuCN ou Cul (1.5 equiv.) and dry LiCl (3 equiv.) in THF (10 mL) was then added dropwise at -80°C, and the reaction was stirred an additional 30 min at T2. The aldehyde or imine (1.05 equiv.) in THF (10mL) was added over 1h via a syringe pump, at T3. After stirring the reaction mixture a specific time (**Table 1**) at this temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous NH₄Cl/NH₄OH (2:1) solution and extracted with diethylether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO₂ using the convenient eluent system.

General procedure B for the addition of oxazolidin-2-one allenyl derivatives to aldehyde or imine in *syn*-condtions:

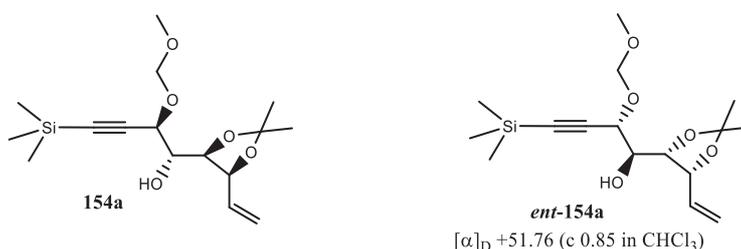
A solution of propargylic derivatives (2mmol) and TMEDA (5 equiv.) in THF (15 mL) cooled to -90 °C was treated dropwise with *sec*-BuLi (1.4 M in hexanes, 1.1equiv.), maintaining the internal temperature below -88 °C. The mixture was stirred for 30 min at -80°C. A solution of CuCN or Cul (1.5 equiv.) and dry LiCl (3 equiv.) in THF (10 mL) was then added dropwise at -80°C, and the reaction was stirred an additional 30 min at -80°C. The aldehyde or imine (1,1equiv.) in THF (10mL) was added over 1h via a syringe pump, at T3. After stirring 1h or night at this temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous NH₄Cl/NH₄OH (2:1) solution and extracted with diethylether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO₂ using the convenient eluent system.

General procedure C for the addition of allenylcyanocuprate to aldehyde ou imine in *syn*-condtions:

Solution A: A solution of CuI (3 mmol, 0.571g, 1.5 equiv.) and LiCl (6 mmol, 0.254 g, 3 equiv.) in THF (12 mL) cooled to -70°C was treated dropwise with *MeLi* 1.5 M in Et₂O (3mmol, 2mL, 1.5equiv.). The mixture was allowed to reach 0 °C over 30 min and cooled again to -80°C.

Solution B: A solution of propargylic derivatives (1equiv.) in THF (15 mL) cooled to -90°C was treated dropwise with *t*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.1 equiv.) or *sec*-BuLi (1.4 M in hexane, 1.1 equiv.), maintaining the internal temperature below -88°C. The mixture was stirred for 1h at -40 °C. To a solution A cooled to -70 °C was added via a cannula the solution B and allowed to warm to -30 °C when the reaction mixture become homogenous and stirred further 30 min to that temperature at the same temperatre. The aldehyde or imine (1.05 equiv.) in THF (10mL) was added over 1h via a syringe pump, at **T3**. After stirring 1h or night at this temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous NH₄Cl/NH₄OH (2:1) solution and extracted with diethylether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO₂ using the convenient eluent system.

1. (1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (154a):



This compound was prepared according to the general procedure **A**, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**150a**), *tert*-BuLi and aldehyde **151** (*4R,5R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde ou aldehyde (**ent-151**) (*4S,5S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde for product **ent-154a**. T₃ = -90°C. The reaction was allowed to reach -80 °C during a 1h. The diastereoselectivity of the reaction

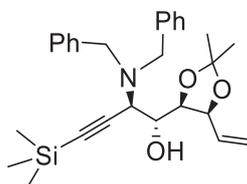
was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: 79/11/10/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 95/5 eluent system gave the major product **154a** as colorless oil yield = 73 %; $R_f = 0.64$ petrolether/EtOAc: 9/1); $[\alpha]_D - 66.6$ (c 0.6 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.02 (ddd, 1H, $J = 6.6, 10.43, 17.13$ Hz), 5.41 (t, 1H, $J = 1.46$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 1.54, 10.48$ Hz), 4.93 (d, 1H, $J = 6.62$ Hz), 4.71 (d, 2H, $J = 6.93$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 2.66$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J = 6.07, 9.54$ Hz), 3.81 (ddd, 1H, $J = 2.64, 4.19, 9.54$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.44 (d, 1H, $J = 4.35$ Hz), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 133.9, 117.9, 109.1, 99.2, 94.2, 94.1, 78.7, 77.6, 71.0, 69.0, 56.0, 28.0, 25.4, -0.1 (3C).

IR (FT-IR): $\sigma = 3441, 3258, 2936, 2906, 2120, 1370, 1330, 1250, 1037, 1018$ cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$: 351.108; found: 351.1608.

2. (1R,2R)-2-(dibenzylamino)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (155a).



This compound was prepared according to the general procedure **A**, using *N,N*-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine (**150b**), *sec*-BuLi and aldehyde (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (**151**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 93/7 eluent system giving the major product **155a** as colorless oil yield: 80%; $[\alpha]_D - 63.09$ (c 1.1 in CHCl_3).

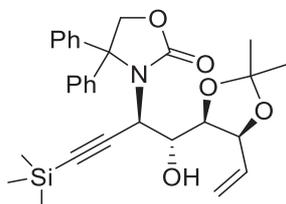
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.37 (dd, 4H, $J = 1.66, 7.28$ Hz), 7.3 (t, 4H, $J = 7.53$ Hz), 7.23 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 5.94 (ddd, 1H, $J = 7.29, 10.46, 17.09$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 1.7, 9.35$), 5.17 (s, 1), 4.52 (dd, 1H, $J = 6.12, 7.24$ Hz), 4.0 (dd, 1H, $J = 6.12, 8.19$ Hz), 3.94 (s, 1H), 3.93

(dd, 2H, $J = 1.6, 3.45$ Hz), 3.38-3.34 (bs, 1H), 3.44 (d, 2H, $J = 13.84$ Hz), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.5, 133.8, 129.1, 128.4, 127.2, 118.2, 108.6, 99.6, 94.2, 78.8, 78.6, 72.1, 56.1 (2xC), 55.8, 27.7, 25.5, 0.4 (3C).

IR (FT-IR): $\sigma = 3538, 3070, 2985, 2958, 2811, 2159, 1603, 1495, 1453, 1371, 1249, 1059, 1027, 840, 747, 697$ cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: 464.2621; found: 464.2621.

3. 3-((1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one (156a):



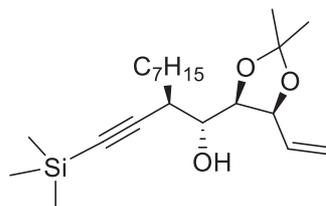
This compound was prepared according to the general procedure B, using *4,4-diphenyl-3-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (150d)*, *sec*-BuLi and aldehyde *(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (151)*. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 90/10 eluent system giving the major product **156a** as a white crystalline solid; yield: 80 % contaminated by unreacted oxa derivative; Mp: 118 °C. $[\alpha]_{\text{D}} = -163$, ($c = 1.0$ in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.47-7.28 (m, 10H); 5.81-5.72 (m, 1H); 5.33-5.28 (m, 1H); 5.21 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H); 4.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 4.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 4.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H); 4.37 (s, 2H); 3.95 (dd, $J = 6.3, 9.1$ Hz, 1H); 3.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, OH); 1.36 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 0.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.4, 140.3, 139.9, 134.1, 129.1, 128.9, 128.7 (2xC), 127.9 (2xC), 127.8, 127.6, 117.2, 108.5, 97.0, 92.4, 78.2, 77.6, 73.4, 72.6, 50.3, 27.7, 25.1, 0.0 (3xC).

IR (FT-IR): $\sigma = 3387, 2977, 1732, 1278, 1076, 841, 760, 700$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 528.21767; found: 528.21759.

4. **(1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-ol (157a).**



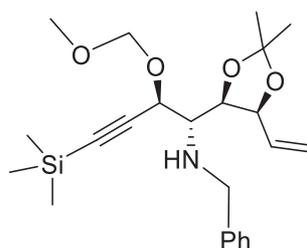
This compound was prepared according to the general procedure **A**, using *dec-1-yn-1-yl*trimethylsilane (**150c**), *tert*-BuLi and aldehyde (4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (**151**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture: >75/15/10/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 93/7 eluent system giving the major product **157a** as colorless oil; yield: 62 %; [α]_D = 0.0, (c = 0.75, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.02 (ddd, 1H, *J* = 6.66, 10.43, 17.11 Hz) , 5.41 (dd, 1H, *J* = 1.68, 17.17 Hz), 5.28 (dd, 1H, *J* = 1.95, 10.48 Hz), 4.69 (dd, 1H, *J* = 6.4, 7.16 Hz), 4.16 (ddd, 1H, *J* = 6.17, 9.36, 12.59 Hz), 3.42 (m, 1H) , 2.86 (dd, 1H, *J* = 4.26, 9.6 Hz) ; 1.75 (d, 1H, *J* = 9.78 Hz, OH), 1.46-1.36 (m, 9H), 1.29-1.21 (m, 9H), 0.88 (t, 6.54 Hz, 3H), (s, 9H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.1, 117.5, 108.6), 104.9, 89.4, 78.7, 71.0, 70.0, 36.6, 31.7, 29.1, 29.0, 27.5, 27.3, 25.2, 22.5, 13.9, 0.0 (3C).

IR (FT-IR): σ = 3556, 2956, 2925, 2857, 2167, 1737, 1458, 1376, 1249, 1211, 1041, 840, 759 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₁H₃₈O₃Si [M + H]⁺: 367.2668; found: 367.2669.

5. **(1R,2R)-N-benzyl-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (158a):**



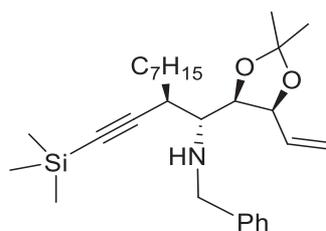
This compound was prepared according to the general procedure **A**, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**150a**), *tert*-BuLi and imine (E)-N-benzyl-1-((4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanimine (**152**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture: 95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 9/1 as eluent system giving the product **158a** as colorless oil; yield: 80 %; [α]_D -155.44 (c 1.93 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33-7.30 (m, 5H), 6.01 (ddd, 1H, *J* = 6.54, 10.46, 17.15 Hz), 5.39 (ddd, 1H, *J* = 1.45, 1.72, 17.14 Hz), 5.22 (dd, 1H, *J* = 1.69, 10.5 Hz), 4.94 (d, 1H, *J* = 6.57 Hz), 4.85 (d, 1H, *J* = 2.52 Hz), 4.72 (t, 1H, *J* = 6.37 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* = 6.54 Hz), 4.23 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.99 (dd, 1H, *J* = 6.08, 10.16 Hz), 3.69 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (dd, 1H, *J* = 2.55, 10.15 Hz), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.16 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141.3, 135.0, 128.4 (2xC), 128.3 (2xC), 127.0, 117.0, 108.6, 101.2, 94.6, 93.7, 79.2, 78.4, 71.1, 59.8, 55.9, 52.9, 28.1, 25.5, 0.1 (3xC).

IR (FT-IR): σ = 3025, 2986, 2890, 2168, 1454, 1380, 1250, 1023, 841cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₆NO₄Si [M + Na]⁺: 418.2414; found: 418.2417.

6. (1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-ol (159a).



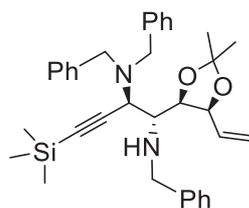
This compound was prepared according to the general procedure **A**, using *dec*-1-yn-1-yltrimethylsilane (**150c**), *tert*-BuLi and imine (E)-N-benzyl-1-((4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanimine (**152**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 97/3 eluent system giving the major product **159a** as colorless oil; yield: 77 %; [α]_D -67.36 (c 1.9 in CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.32 (m, 5H), 5.99 (dtd, 1H, J = 7.03, 10.16, 17.18 Hz), 5.35 (dd, 1H, J = 1.28, 17.19 Hz), 5.22 (dd, 1H, J = 1.59, 10.35 Hz), 4.72 (dd, 1H, J = 6.13, 7.01 Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 5.96, 10.03 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 12.57 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 12.52 Hz), 2.97 (sext d, 1H, J = 2.27, 10.55 Hz), 2.7 (dd, 1H, J = 2.43, 10.03 Hz), 1.76 (ddd, 1H, J = 8.7, 9.29, 9.89 Hz), 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.26 (m, 9H), 0.89 (td, 3H, J = 6.54, 9.32 Hz), 0.13 (s, 9H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.2, 135.7, 128.5, 127.9, 127.1, 117.3, 108.3, 107.3, 88.4, 79.9, 79.5, 58.9, 53.4, 38.0, 34.3, 32.0, 29.5, 29.3, 28.4, 28.3, 25.6, 22.8, 14.3, 0.40 (3xC).

IR (FT-IR): σ = 3325, 3027, 2956, 2926, 2164, 1455, 1378, 1248, 1030, 839, 697. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{NO}_2\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 456.3298; found: 456.3297.

7. (1R,2R)-N1,N2,N2-tribenzyl-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yne-1,2-diamine (160a):



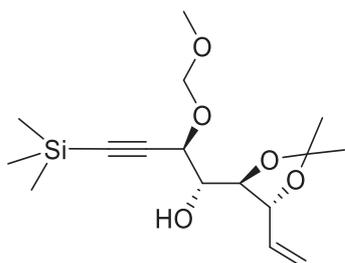
This compound was prepared according to the general procedure **A**, using *N,N*-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine (**150b**), *sec*-BuLi and imine (E)-*N*-benzyl-1-((4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanimine (**152**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0 but with low conversion almost 30%. Purification by FC petrolether/EtOAc: 9/1 as eluent system giving the product **160a** as colorless oil; yield: 30 %; $[\alpha]_{\text{D}}$ -110.97 (c 1.55 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.37 (dd, 4H, J = 1.59, 7.34 Hz), 7.32 (tt, 5H, J = 1.79, 7.26 Hz), 7.27-7.24 (m, 6H), 5.85 (ddd, 1H, J = 7.92, 10.14, 17.19 Hz), 4.93 (dd, 1H, J = 1.58, 10.27 Hz); 4.73 (dd, 1H, J = 1.63, 17.15 Hz); 4.41 (dd, 1H, J = 5.79, 6.34 Hz), 4.3 (dd, 1H, J = 6.39, 7.89 Hz), 3.91 (d, 2H, J = 13.75 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 7.74 Hz), 3.7 (quint, 1H, J = 3.64 Hz), 3.41 (d, 2H, J = 13.78 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 6.05, 7.23 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) =140.6, 139.0, 135.6, 128.9 (4xC), 128.1 (4xC), 127.8 (4xC), 126.9 (2xC), 128.4 (C), 117.7, 107.6, 101.9, 91.0, 79.3, 78.2, 59.4, 55.8, 55.3, 53.5, 27.6, 25.0, 0.29 (3xC).

IR (FT-IR): σ = 3063, 3028, 2984, 2835, 2160, 1603, 1495, 1453, 1369, 1248, 1218, 1028, 841, 697. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$:553.3250; found: 553.3253.

8. (1R,2R)-1-((4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (161a):



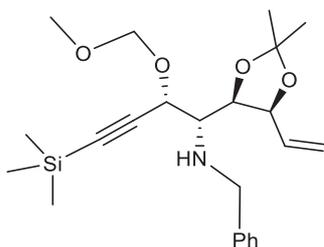
This compound was prepared according to the general procedure **A**, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**150a**), *tert*-BuLi and aldehyde (4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (**153**) $T_3 = -90^\circ\text{C}$. The reaction was allowed to reach -80°C during a 1h. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: >80/12/8/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 95/5 eluent system giving the major product **161a** as colorless oil; yield: 80 % as global yield; 40% yield of isolated single anti-product as colorless oil; $R_f = 0.64$ petrolether/EtOAc : 9/1; $[\alpha]_D -62.22$ (c 1.35 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.98 (ddd, 1H, $J = 6.05, 10.4, 17.23$ Hz), 5.44 (td, 1H, $J = 1.55, 17.2$ Hz), 5.23 (td, 1H, $J = 1.55, 10.53$ Hz), 4.9 (d, 1H, $J = 6.77$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 6.76$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 2.54$ Hz), 4.54 (t, 1H, $J = 6.07$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J = 4.66$ Hz), 3.40 (s, 3H), 2.51 (d, 1H, $J = 3.26$ Hz, OH), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.18 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) =136.7, 117.9, 109.6, 99.5, 94.5, 94.4, 80.3, 74.5, 69.2, 56.2, 27.2, 27.1, 0.0 (3xC).

IR (FT-IR): σ = 3468, 2987, 2174, 1408, 1371, 1250, 1025, 842 cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$: 351.104; found: 351.1603.

9. **(1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine:**



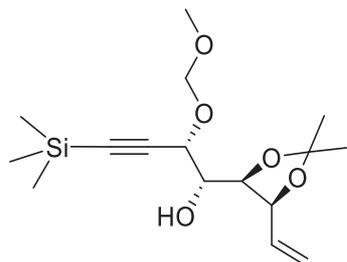
This compound was prepared according to the general procedure **C**, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**150a**), *tert*-BuLi1.5M in Hexane and (*E*)-*N*-benzyl-1-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanimine (**152**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 9/1 as eluent system giving the product **162a** as colorless oil; yield: 56 %; [α]_D-157.33 (c 1.5 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36-7.27 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.01 (ddd, 1H, *J* = 6.54, 10.46, 17.15 Hz), 5.39 (td, 1H, *J* = 1.17, 17.13 Hz), 5.22 (dd, 1H, *J* = 2.01, 10.4 Hz), 4.94 (d, *J* = 6.6 Hz), 4.85 (d, *J* = 2.52 Hz), 4.72 (t, 1H, *J* = 6.11 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* = 6.62 Hz), 4.23 (d, 1H, *J* = 12.59 Hz), 3.99 (dd, 1H, *J* = 6.09, 10.17 Hz), 3.69 (d, 1H, *J* = 12.73 Hz), 3.42 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, *J* = 2.53, 10.16 Hz), 1.80 (bs, NH-), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.16 (s, 9H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 41.3, 135.0, 128.4, 128.3, 127.0, 117.0, 108.6, 101.2, 94.6, 93.7, 79.2, 78.4, 71.1, 59.8, 55.9, 53.0, 28.2, 25.5, 0.0 (3C).

IR (FT-IR): σ = 3285, 3063, 3028, 2987, 2935, 2889, 1723, 1496, 1454, 1370, 1246, 1214, 1150, 1096, 1020, 919, 698 cm⁻¹. **HRMS** (CI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₆NO₄Si [M + H]⁺: 418.2414; found: 418.2414.

10. (1R,2S)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



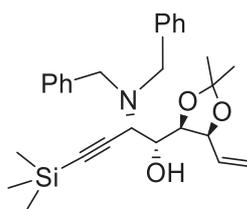
This compound was prepared according to the above general procedure **C**, using (3-(methoxymethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**150a**), *tert*-BuLi and (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (**151**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 70/25/5/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 95/5 eluent system giving the major product **163a** as colorless oil; yield: 60% global yield as colorless oil; (**15% of single product 18 isolated**); [α]_D: +4.44 (c 0.9 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.11 (ddd, 1H, *J* = 8.08, 10.24, 17.26 Hz), 5.39 (dd, 1H, *J* = 1.62, 17.22 Hz), 5.32 (dd, 1H, *J* = 1.55, 10.47 Hz), 4.93 (d, 1H, *J* = 6.66 Hz), 4.67 (dd, 2H, *J* = 5.51, 6.82 Hz), 4.45 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 2.38, 7.03 Hz), 4.38 (d, 1H, *J* = 7.29 Hz), 3.67 (dddd, 1H, *J* = 1.43, 2.33, 6.22, 7.27 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.61 (d, 1H, *J* = 6.21 Hz, OH), 1.54 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.3, 120.1, 109.2, 101.0, 94.7, 93.3, 79.7, 76.9, 71.7, 68.4, 56.0, 27.0, 25.1, -0.1.

IR (FT-IR): σ = 3490, 2958, 2890, 2174, 1379, 1249, 1213, 1020, 841, 760 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₁₆H₂₈O₅Si + Na]⁺: 351.1604; found: 351.1602.

11. (1R,2S)-2-(dibenzylamino)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



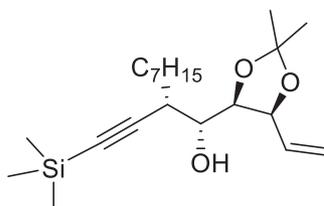
This compound was prepared according to the above general procedure **C**, using *N,N*-dibenzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine (**150b**), aldehyde (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (**151**) and *tert*-BuLi. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H NMR of the crude product mixture to be 60/16/16/8. Purification by FC petrolether/EtOAc: 93/7 eluent system giving the major product **164a** as colorless oil; yield: 80 % of global yield of unseparated 3 compounds as colorless oil; 20 % of single **164a** isomer isolated); [α]_D + 68.24 (c 1.7 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.28 (m, 8H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.18 (ddd, 1H, *J* = 8.44, 10.22, 17.34 Hz), 5.37 (dd, 1H, *J* = 1.66, 17.35 Hz), 5.31 (dd, 1H, *J* = 1.78, 10.58 Hz), 4.64 (dd, 1H, *J* = 6.67, 8.44 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J* = 1.49, 6.66 Hz), 3.88 (s, 1H), 3.84 (d, 2H, *J* = 13.52 Hz), 3.67 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 3.43 (dd, 2H, *J* = 1.96, 8.18 Hz), 3.41 (s, 1H, OH), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.24 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.4, 134.1, 129.3 (2xC), 128.6 (2xC), 127.5, 120.6, 109.4, 99.8, 92.9, 79.8, 77.7, 69.3, 55.1 (2xC), 54.6, 26.1, 26.0, 0.37 (3C) ppm.

IR (FT-IR): σ = 3536, 3028, 2986, 2833, 2160, 1739, 1494, 1454, 1371, 1249, 1060, 841, 698cm⁻¹. HRMS (ESI+): *m/z* calcd for [C₂₈H₃₈NO₃Si + Na]⁺: 464.2621; found: 464.2620.

12. (1*R*,2*S*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-ol



This compound was prepared according to the above general procedure **C**, using *dec*-1-yn-1-yltrimethylsilane (**150c**), aldehyde (**151**) (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde) and *tert*-BuLi. The diastereoselectivity of the reaction was determined by ¹H

NMR of the crude product mixture: 70/25/5/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 93/7 eluent system giving the major product **166a** product as colorless oil; yield: 65 % of global yield with 40 % of isolated single syn-**166a** isomer; $R_f = 0.0.35$ PE/EtOAc : 95/5). $[\alpha]_D + 2.66$ (c 1.5 in CHCl_3).

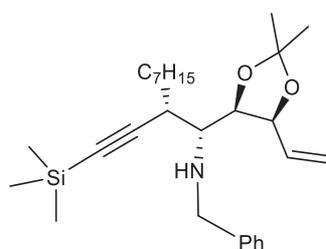
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.09 (dddd, 1H, $J = 7.69, 9.32, 10.25, 17.17$ Hz), 5.39 (dd, 1H, $J = 1.67, 17.23$ Hz), 5.32 (dd, 1H, $J = 1.63, 10.21$ Hz), 4.68 (t, 1H, $J = 7.42$ Hz), 4.6 (dd, 1H, $J = 1.51, 7.47$ Hz), 3.4 (dt, 1H, $J = 1.55, 9.11$ Hz), 2.49 (dt, 1H, $J = 3.9, 9.32$ Hz), 2.13 (d, 1H, $J = 8.85$ Hz, OH), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 5H), 1.34-1.23 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 134.5, 119.2, 108.3, 107.1, 87.9, 79.3, 77.7, 71.2, 37.8, 31.7, 30.5, 29.2, 29.0, 26.7 (2xC), 24.3, 22.5, 13.9, 0.0 (3xC).

IR (FT-IR): $\sigma = 3558, 2955, 2925, 2857, 2166, 1458, 1376, 1248, 1211, 1041, 839$ cm^{-1} .

HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 367.2668; found: 367.2669.

13. (1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-amine



This compound was prepared according to the general procedure **C**, using *dec-1-yn-1-yl*trimethylsilane (**150c**), *tert*-BuLi 1.5M in Hexane and imine (E)-*N*-benzyl-1-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanimine (**152**). The diastereoselectivity of the reaction was determined by ^1H NMR of the crude product mixture: >95/5/0/0. Purification by FC petrolether/EtOAc: 9/1 as eluent system giving the product **167a** as colorless oil; yield: 60 %; $R_f = 0.0.35$ PE/EtOAc : 95/5); $[\alpha]_D -65.88$ (c 1.7 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.132 (d, 4H, J = 4.42 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 3.32, 5.39 Hz), 6.0 (ddd, 1H, J = 6.96, 10.35, 17.2 Hz), 5.35 (dd, 1H, J = 1.96, 17.17 Hz), 5.23 (dd, 1H, J = 1.92, 10.48 Hz), 4.72 (t, 1H, J = 6.55 Hz, H-3), 4.19 (dd, 1H, J = 6.27, 10.01 Hz), 4.05 (d, 1H, J = 12.58 Hz, H-12), 3.76 (d, 1H, J = 12.59 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, J = 2.44, 9.95 Hz), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32-1.29 (m, 9H), 0.89 (t, 3H, J = 6.54 Hz), 0.13 (s, 9H).

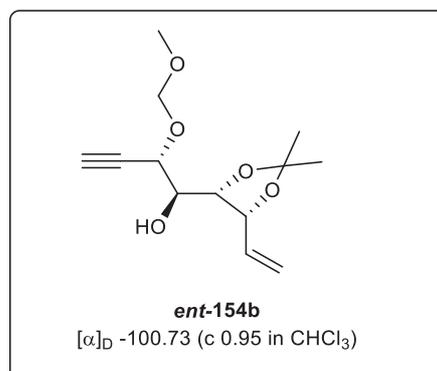
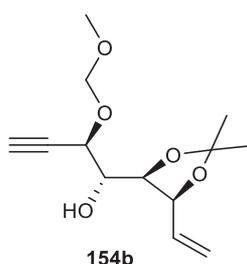
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 141.2, 135.7, 128.5, 127.9, 127.1, 117.3, 108.3, 107.3, 88.4, 79.9, 79.5, 58.9, 53.4, 38.0, 34.3, 32.0, 29.5, 29.3, 28.4, 28.3, 25.6, 22.8, 14.6, 0.4 (3xC) ppm.

IR (FT-IR): σ = 3346, 3025, 2956, 2163, 1455, 1248, 840, 758, 697 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{NO}_2\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 456.3298; found: 456.3298.

General procedure D for the desilylation of silyl derivatives into alkyne derivatives:

To a stirred solution of silyl derivative (1mmol) in anhydrous methanol 5mL was added K_2CO_3 (3 equiv.) under nitrogen air and the mixture was stirred for an hour at room temperature when the TLC revealed no starting compound is left (petrolether/EtOAc: 7/3). The mixture was then filtered through celite and washed by EtOAc. The solvent was removed in vacuo, and the resulting solid was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and filter off. The solvents were removed in vacuo, and the product was then subjected to Flash Chromatography on SiO_2 using the convenient eluent system.

14. (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol (154b):



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (**154a**) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system gave the product **154b**; 98 % of yield as colorless oil which crystallized by standing as white solide (R_f = 0.6 PE/EtOAc: 2/1). mp: 59.1°C; [α]_D +83.6 (c 1.1 in CHCl₃).

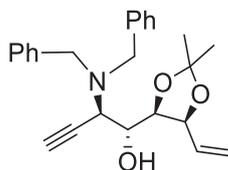
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.02 (ddd, 1H, *J* = 6.52, 10.47, 17.14 Hz), 5.43 (qd, 1H, *J* = 1.69, 17.21 Hz), 5.29 (td, 1H, *J* = 1.76, 10.44 Hz), 4.96 (d, 1H, 1H, *J* = 6.77 Hz), 4.71-4.70 (m, 2H), 4.70 (d, 1H, 1H, *J* = 6.77 Hz), 4.22 (dd, 1H, *J* = 6.07, 9.27 Hz), 3.75 (qd, 1H, *J* = 1.56, 9.23 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.48 (d, 1H, *J* = 2.16 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 133.8, 118.0, 109.0, 94.2, 80.0, 78.6, 76.5, 75.2, 72.2, 65.6, 55.3, 28.0, 25.6 ppm.

IR (FT-IR): σ = 3441, 3258, 2936, 2906, 2120, 1370, 1330, 1250, 1037, 1018 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for [C₁₃H₂₀O₅ + Na]⁺: 279.1208; found: 279.1207.

15. (1*R*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol (155b**):**



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (**155a**) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product **155b** as colorless oil; yield: 95 %; [α]_D -80 (c 1.5 in CHCl₃).

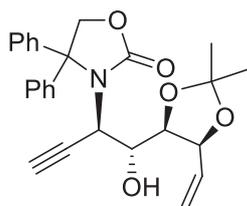
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, *J* = 1.57, 17.07 Hz), 5.06 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.18 Hz), 4.49 (d, 2H, *J* = 4.15 Hz), 3.89 (d, 2H, *J* = 13.8 Hz), 3.58 (m, 2H), 3.49 (d, 2H, *J* = 13.69 Hz), 2.45 (d, 1H, *J* = 1.54 Hz), 2.39 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.3, 134.2 (2xC), 129.1 (4xC), 128.5 (4xC), 127.3 (2xC), 119.7, 108.5, 79.2 (C-3), 76.3, 74.7, 69.6, 56.4, 56.3 (2xC), 56.2, 27.0, 24.7.

IR (FT-IR): σ = 3526, 3028, 2985, 2958, 2158, 1603, 1494, 1453, 1371, 1248, 840, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_3 + \text{H}]$: 392.2226.1314; found: 392.2227.

16. 3-((1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxybut-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one (156b):



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using 3-((1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-4,4-diphenyloxazolidin-2-one (**156a**) and K_2CO . Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product (**156b**) as white crystals; yield: 80 %; mp: 124.5°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22.7} = -99.32$, ($c = 1.49$, CHCl_3).

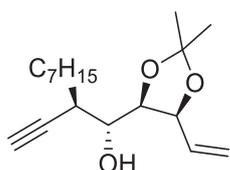
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36-7.29 (m, 8H), 7.25-7.15 (m, 2H), 5.75-5.66 (m, 1H), 5.23-5.21 (d, 2H, 7.6 Hz), 5.18 (qd, 1H, $J = 2.2, 11.09$ Hz), 4.67 (s, 2H), 4.55 (quint, 1H, $J = 6.09$ Hz), 4.31 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H, $J = 1.92, 9.22$ Hz, OH), 2.15 (quint, 1H, $J = 2.14$ Hz), 1.29 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.7, 140.2, 139.9, 134.1, 129.3 (2xC), 129.1 (2xC), 128.9 (2xC), 127.9 (2xC), 127.5 (2xC), 117.2, 108.7, 78.3, 77.6, 75.8, 75.2, 73.4, 72.7, 53.6, 49.8, 27.8, 25.2.

IR (FT-IR): σ = 3346, 3268, 3025, 2988, 1717, 1602, 1447, 1415, 1212, 1060, 766, 704 cm^{-1} .

HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: not detected.

17. (1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynynonan-1-ol (157b):



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynylnonan-1-ol (**157a**) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product **157b** as colorless oil; yield: 95 %; [α]_D = 0.0, (c = 0.75, CHCl₃).

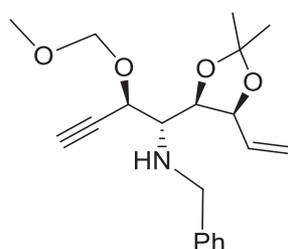
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.03 (ddd, 1H, *J* = 6.84, 10.44, 17.16 Hz), 5.44 (td, 1H, *J* = 1.72, 17.35 Hz), 5.31 (dd, 1H, *J* = 1.75, 10.27 Hz), 4.7 (t, 1H, *J* = 6.51 Hz), 4.2 (dd, 1H, *J* = 6.14, 9.61 Hz), 3.52 (dt, 1H, *J* = 2.08, 9.12 Hz), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.18 (d, 1H, *J* = 2.43 Hz), 1.75 (d, 1H, *J* = 8.62 Hz OH), 1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ,1.35-1.22 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.57 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.2, 118.1, 109.0, 83.1, 78.9, 78.8, 72.6, 70.8, 35.4, 32.0, 29.5, 29.3, 28.1, 27.6, 25.6, 22.8, 14.3.

IR (FT-IR): σ = 3468, 3309, 2987, 2857, 1726, 1457, 1371, 1243, 1216, 1058, 926, 874 cm⁻¹.

HRMS (CI): *m/z* calcd for C₁₈H₃₁O₃ [M + H]⁺: 295.2273; found: 295.2266.

18. (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-amine (158b**):**



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (**158a**) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **158b** as colorless oil; yield: 98 %; R_f = 0.63 PE/EtOAc : 2/1); [α]_D -154 (c 1.63 in CHCl₃).

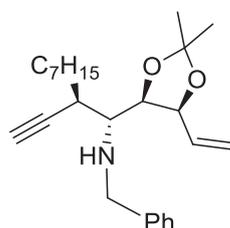
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35-7.24 (m, 5H), 6.02 (ddd, 1H, *J* = 6.49, 10.47, 17.16Hz), 5.4 (td, 1H, *J* = 1.79, 17.2 Hz), 5.22 (dd, 1H, *J* = 1.54, 10.53 Hz), 4.95 (d, 1H, *J* = 6.64

Hz), 4.88 (t, 1H, $J = 2.28$ Hz), 4.73 (t, 1H, $J = 6.27$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz); 4.24 (d, 1H, $J = 12.74$), 4.01 (dd, 1H, $J = 6.1, 10.19$ Hz), 3.71 (d, 1H, $J = 12.76$ Hz), 3.43 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H, $J = 2.47, 10.18$ Hz), 2.51 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.2, 134.7, 128.3 (2xC), 128.2 (2xC), 126.9, 116.9, 108.6, 94.6, 79.6, 79.1, 78.3, 76.4, 70.4, 59.8, 55.8, 52.8, 28.0, 25.5.

IR (FT-IR): $\sigma = 3279, 3028, 2986, 1748, 1603, 1453, 1215, 1060, 748, 698\text{cm}^{-1}$. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 346.2018; found: 346.2027.

19. (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynylnonan-1-ol (159b).



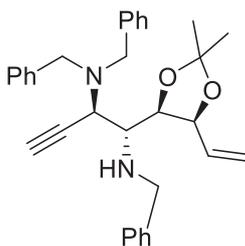
This compound was prepared according to the general procedure D, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl) ethynyl) nonan-1-ol and K_2CO_3 . Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **159b** as colorless oil as colorless oil; yield: 90%; $[\alpha]_{\text{D}} -58.57$ (c 2.9 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.24-7.33 (m, 5H), 6.02 (ddd, 1H, $J = 6.93, 10.36, 17.21$ Hz), 5.38 (dd, 1H, $J = 1.58, 17.15$ Hz), 5.23 (dd, $J = 1.71, 10.48$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $J = 5.92, 7.03$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 5.97, 9.98$ Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 12.58$ Hz), 3.78 (d, 1H, $J = 12.57$ Hz), 2.97 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, $J = 2.25, 9.99$ Hz), 2.1 (d, 1H, $J = 2.46$ Hz), 1.8 (dt, 1H, $J = 7.87, 10.31$ Hz), 1.61 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.31 (m, 8H), 0.9 (t, 3H, $J = 6.41$ Hz).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.0, 135.4, 128.4 (2xC), 128.3(2xC), 127.1, 117.3, 108.4, 84.6, 79.9, 79.4, 71.9, 59.0, 53.5, 36.8, 34.3, 31.9, 29.6, 29.4, 28.4, 28.3, 25.7, 22.8, 14.3.

IR (FT-IR): $\sigma = 3307, 3084, 3026, 2926, 2106, 1738, 1455, 1369, 1242, 1030, 872, 697$. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 384.2903; found: 384.2903.

(1R,2R)-N1,N2,N2-tribenzyl-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yne-1,2-diamine (160b):



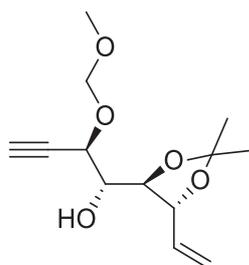
This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1R,2R)-N1,N2,N2-tribenzyl-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yne-1,2-diamine) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product **160b** as colorless oil; yield: 96 %; [α]_D-102.85 (c 1.4 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz), 7.31 (t, 5H, *J* = 7.34 Hz), 7.24 (tdd, 6H, *J* = 2.65, 6.12, 8.87 Hz), 5.79 (ddd, 1H, *J* = 7.76, 10.29, 17.06 Hz), 4.96 (dd, 1H, *J* = 1.97, 10.29 Hz), 4.77 (dd, 1H, *J* = 1.77, 17.21 Hz), 4.39 (dd, 1H, *J* = 5.96, 6.45 Hz), 4.33 (dd, 1H, *J* = 6.37, 7.91 Hz), 3.96 (d, 2H, *J* = 13.85 Hz), 3.75 (m, 3H), 3.44 (d, 2H, *J* = 13.74 Hz), 3.1 (t, 1H, *J* = 6.29 Hz), 2.40 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140.8, 139.3 (2xC), 135.3, 129.3 (4xC), 128.5 (4xC), 128.3 (4xC), 127.3 (2xC), 126.9, 117.9, 108.1, 80.0, 79.3, 78.5, 74.8, 60.0, 56.2 (2xC), 54.4, 53.6, 27.8, 25.3.

IR (FT-IR): σ = 3307, 3096, 3029, 2986, 2925, 2856, 1724, 1640, 1604, 1455, 1379, 1369, 1242, 1215, 1029, 873, 731, 697. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₃₂H₃₇N₂O₂ [M + H]⁺: 481.2855; found: 481.2858.

20. (1R,2R)-1-((4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol (161b):



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol **161a** and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system gave the product **161b**; yield: 98% yield as colorless oil; [α]_D -51.11 (c 1.8 in CHCl₃).

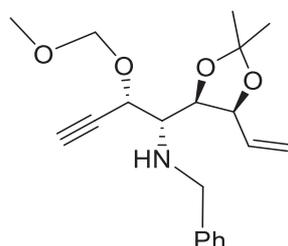
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.99 (ddd, 1H, *J* = 6.01, 10.42, 17.2 Hz), 5.44 (td, 1H, *J* = 1.58, 17.09 Hz), 5.22 (dd, 1H, *J* = 1.24, 10.80 Hz), 4.91 (d, 1H, *J* = 6.81 Hz), 4.76 (d, 1H, *J* = 6.79 Hz), 4.67 (t, 1H, *J* = 6.80 Hz), 4.54 (t, 1H, *J* = 5.89 Hz), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.62 (d, 1H, *J* = 3.25 Hz, OH), 2.53 (d, 1H, *J* = 2.22 Hz), 1.41 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 136.5, 117.3, 109.7, 94.2, 80.7, 80.0, 78.0, 76.9, 74.8, 68.5, 55.1, 27.2, 27.1.

IR (FT-IR): σ = 3446, 3277, 2988, 2895, 2116, 1738, 1455, 1372, 1212, 1099, 1024 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for [C₁₃H₂₀O₅ + Na]⁺: 279.1208; found: 279.1207.

21. (1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-amine (162b**):**



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (**162a**) and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as

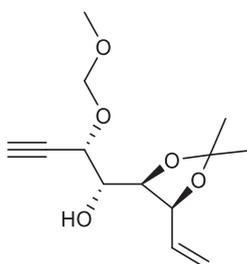
eluent system giving the product **162b** as colorless oil; yield: 98 %; $R_f = 0.63$ PE/EtOAc : 2/1; $[\alpha]_D -145.18$ (c 1.35 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.39-7.23 (m, 5H), 6.05 (ddd, 1H, $J = 6.55, 10.46, 17.17$ Hz), 5.42 (td, 1H, $J = 1.72, 17.22$ Hz), 5.25 (dd, $J = 1.86, 10.34$ Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 6.65$ Hz), 4.9 (t, 1H, $J = 2.29$ Hz), 4.75 (t, 1H, $J = 6.23$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 6.58$ Hz), 4.26 (d, 1H, $J = 12.75$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 6.08, 10.21$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.45 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, $J = 2.49, 10.19$ Hz), 2.53 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.1, 134.6, 128.2 (2xC), 128.1 (2xC), 126.8, 116.8, 108.5, 94.5, 79.5, 79.0, 78.2, 76.3, 70.3, 59.7, 55.7, 52.7, 28.0, 25.4.

IR (FT-IR): $\sigma = 3279, 3028, 2986, 1748, 1603, 1453, 1370, 1215, 698$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 346.2018; found: 346.2018.

22. (1*R*,2*S*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol (163b):



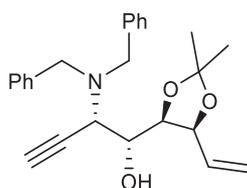
This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*S*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol **163a** and K_2CO_3 . Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system gave the product **163b**; yield: 98% of yield as colorless oil which crystallized by standing as white solid, ($R_f = 0.6$ PE/EtOAc : 2/1); mp: 62.3°C; $[\alpha]_D -40.0$ (c 0.7 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.11 (ddd, 1H, $J = 8.09, 10.2, 17.32$ Hz), 5.4 (dd, 1H, $J = 1.55, 17.25$ Hz), 5.33 (dd, 1H, $J = 1.48, 10.15$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 6.76$ Hz), 4.69 (d, 2H, $J = 6.98$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $J = 2.44, 7.01$ Hz), 4.4 (dd, 1H, $J = 2.11, 6.92$ Hz), 3.7 (ddd, 1H, $J = 2.33, 5.38, 7.47$ Hz), 3.40 (s, 3H), 2.61 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, OH), 2.51 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 134.1, 120.3, 109.3, 94.8, 79.7, 79.6, 76.1, 71.9, 68.1, 56.1, 26.9, 25.2.

IR (FT-IR): σ = 3485, 3241, 2989, 2106, 1372, 1252, 1217, 1019, 872 cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 279.1208; found: 279.1209.

23. (1*R*,2*S*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol (164b):



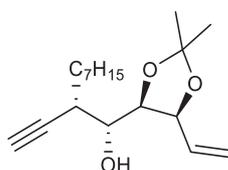
This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*S*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol **164a** and K_2CO_3 . Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product **164b** as colorless oil; yield: 95 %; $[\alpha]_D$: +22.4 (c 2.5 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.29-7.27 (m, 7H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.14 (ddd, 1H, J = 8.39, 10.23, 17.32 Hz), 5.32 (dd, 1H, J = 1.77, 17.32 Hz), 5.27 (dd, 1H, J = 1.75, 10.12 Hz), 4.6 (dd, 1H, J = 6.44, 8.77 Hz), 4.16 (d, 1H, J = 6.65 Hz), 3.85 (s, 1H); 3.81 (d, 2H, J = 10.05 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 2.34, 9.74 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 1.78, 9.63 Hz, OH), 3.42 (d, 2H, J = 13.29 Hz), 2.41 (d, 1H, J = 2.27 Hz), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.9, 133.6 (2xC), 128.9 (4xC), 128.4 (4xC), 127.2 (2xC), 120.3, 109.1, 79.5, 77.8, 77.2, 75.5, 68.9, 54.8 (2xC), 53.2, 25.7 (2xC).

IR (FT-IR): σ = 3400, 3291, 3063, 3029, 2983, 1604, 1495, 1370, 1056, 749, 698 cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_3 + \text{H}]$: 392.2226; found: 392.2227.

24. (1*R*,2*S*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynynonan-1-ol (166b):



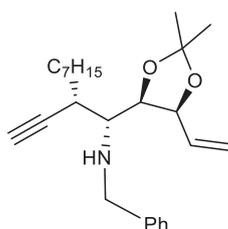
This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*S*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-ol **166a** and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 8/2 as eluent system gave the product **166b** as colorless oil; yield: 95 %; [α]_D = -19.05 (c = 1.05 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.10 (ddd, 1H, *J* = 7.74, 10.22, 17.24 Hz), 5.39 (dd, 1H, *J* = 1.56, 17.13 Hz), 5.33 (dd, 1H, *J* = 1.55, 10.22 Hz), 4.69 (t, 1H, *J* = 7.27 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 7.41 Hz), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 1.43, 8.83, 9.6 Hz), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 9H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.4, 119.9, 108.7, 84.9, 79.6, 77.9, 71.7, 71.5, 36.8, 32.0, 30.7, 29.6, 29.4, 27.0, 26.9, 24.6, 22.8, 14.3.

IR (FT-IR): σ = 3551, 3310, 2987, 2104, 1458, 1376, 1037, 927, 886 cm⁻¹. HRMS (CI): *m/z* calcd for C₁₈H₃₀O₃ [M + Na]⁺: 317.2093; found: 317.2090.

25. (1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynylnonan-1-amine (167b):



This compound was prepared according to the general procedure **D**, using (1*R*,2*S*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)nonan-1-amine **167a** and K₂CO₃. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **167b** as colorless oil; yield: 95%; [α]_D = -55 (c 1.6 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.20 (m, 5H), 5.99 (ddd, 1H, *J* = 6.91, 10.36, 17.2 Hz), 5.34 (td, 1H, *J* = 1.79, 17.18 Hz), 5.19 (dd, 1H, *J* = 1.96, 10.27 Hz), 4.7 (t, 1H, *J* = 6.55 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J* = 6.02, 9.93 Hz), 4.01 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.74 (d, 1H, *J* = 12.54 Hz), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.7 (dd, 1H, *J* = 2.32, 9.96 Hz), 2.07 (d, 1H, *J* = 2.46 Hz), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.60-1.56

(m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (t, 1H, $J = 3.23$ Hz), 1.35 (s, 3H), 1.33-1.23 (m, 8H), 0.87 (t, 3H, $J = 6.72$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 141.1, 135.5, 128.5 (2xC), 127.9 (2xC), 127.1, 117.3, 108.4, 84.7, 79.9, 79.4, 71.9, 59.1, 53.5, 36.8, 34.3, 31.2, 29.6, 29.4, 28.4, 28.3, 25.7, 22.8, 14.3.

IR (FT-IR): $\sigma = 3307, 3078, 3024, 2985, 1495, 1379, 1244, 1030, 872, 697$. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 384.2903; found: 384.2903.

**APPLICATION DE LA MÉTATHÈSE D'ENYNE
CYCLISANTE AUX SUBSTRATS SYNTHÉTISÉS**

IV. Etude de la métathèse cyclisante ènyne

IV.1 De la métathèse d'oléfine à la métathèse ènyne

IV.1.1 Principe de la métathèse

La métathèse (du grec *metáthêsis* = permutation) est une réaction d'échange de motifs vinyliques entre deux différentes entités alcènes. Cette réaction a été utilisée pour la première fois dans les années 1950 par Karl Ziegler lors de la polymérisation d'oléfines (Schéma 106).

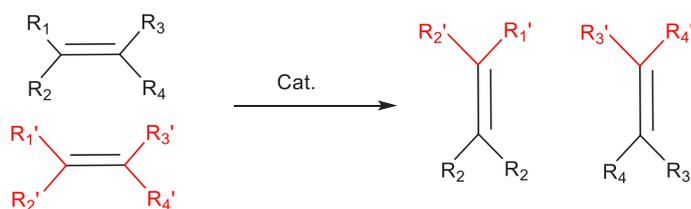


Schéma 106 : Principe général de la métathèse d'oléfine

Bien que ce procédé fût très employé dans les années qui suivirent, son utilisation est restée cependant limitée à des motifs non fonctionnalisés en raison de l'intolérance des catalyseurs à la plupart des groupements fonctionnels.

Ce n'est qu'avec la découverte de nouveaux catalyseurs au molybdène ou des catalyseurs du ruthénium par Schrock¹⁷⁵ et par Grubbs¹⁷⁶, que la réaction de métathèse a connu un fort essor dans la chimie organique. Contrairement aux premiers catalyseurs, les catalyseurs les plus récents (**figure 27**) sont des catalyseurs faciles à manipuler (relativement stables à l'air), tolérant vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels et disponibles commercialement.

Parmi les plus utilisés, figurent les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{nde} génération (respectivement **GI** et **GII**), de Hoveyda-Grubbs (**HG**), de Fürstner-Dixneuf (**FD**) ou encore de Nolan et de Schrock dont les structures sont représentées sur la **figure 27**.

¹⁷⁵ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robins, J., DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

¹⁷⁶ Nguyen, S.-B. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

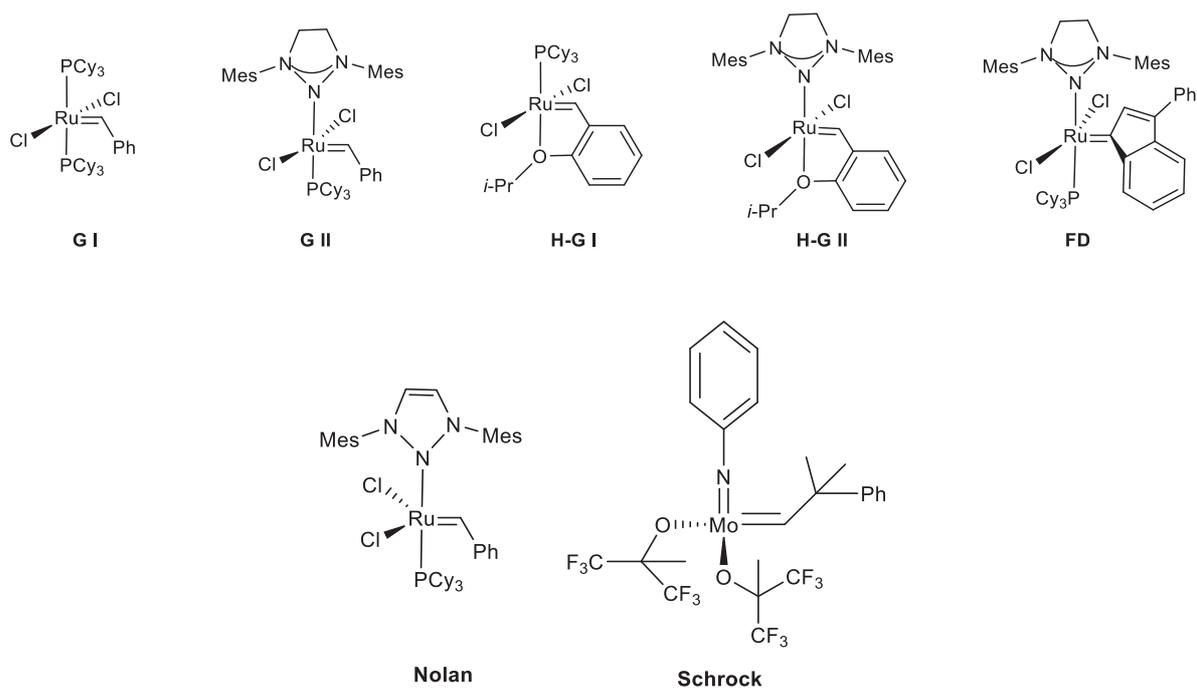


Figure 27: Structure des catalyseurs de Grubbs (1^{ère} et 2^{nde} génération), de Grubbs-Hoveyda (1^{ère} et 2^{nde} génération), de Fürstner-Dixneuf, de Nolan et Schrock

Plusieurs types de réactions de métathèse sont décrites en fonction des entités intervenant dans la réaction (**Schéma 107**).

Lorsque la réaction de métathèse se déroule :

- entre deux alcènes, on parle de métathèse croisée (CM) en version intermoléculaire et de métathèse cyclisante (RCM) en version intramoléculaire. Il s'agit dans ce cas de la métathèse ène-ène;
- entre un alcène et un alcyne, on parle de métathèse ène-yne ou ènyne qui peut être cyclisante (RCEYM) ou non (EYM);
- entre deux alcynes, on parle de métathèse diyne qui peut être soit intermoléculaire (AM) ou intramoléculaire (RCAM).

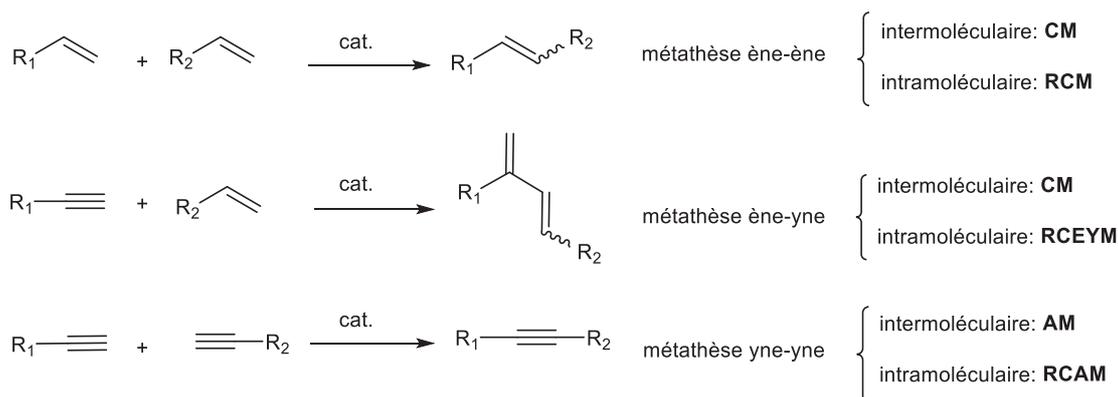


Schéma 107 : Différents types de métathèses

IV.1.2 Mécanisme de la réaction de métathèse

Jusqu'aux années 70, le mécanisme de la réaction de métathèse était mal connu. Plusieurs hypothèses mécanistiques étaient avancées, mais aucune ne rendaient compte de tous les résultats expérimentaux. C'est en 1971 que Y. Chauvin¹⁷⁷ propose le mécanisme désormais admis de la réaction de métathèse et a montré que cette dernière consiste en une succession de cycloadditions et de rétrocycloadditions [2+2]. Ces observations ont été ensuite appuyées par les études de Grubbs¹⁷⁸ et Katz¹⁷⁹ qui ont confirmé le passage par des intermédiaires métallacyclobutanes (**Schéma 108**).

Le schéma mécanistique proposé débute par formation d'un carbène métallique actif **169** issu d'un premier cycle catalytique. Une première cycloaddition [2+2] entre une entité oléfinique et le carbène métallique **169** prend place pour former le métallacyclobutane **170**. Ce métallacyclobutane subit une rétrocycloaddition et libère de l'éthylène dans le cas d'une oléfine terminale, en produisant un nouveau métallocarbène **171**. A son tour, ce dérivé subit une cycloaddition [2+2] intramoléculaire donnant le métallacyclobutane secondaire **172**. Enfin une nouvelle rétrocyclisation [2+2] fournit le produit de métathèse **173**.

¹⁷⁷ Hérisson J-L., Chauvin Y. *Die Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

¹⁷⁸ Dias, E. L.; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3889-3397.

¹⁷⁹ Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *97*, 1592-1594.

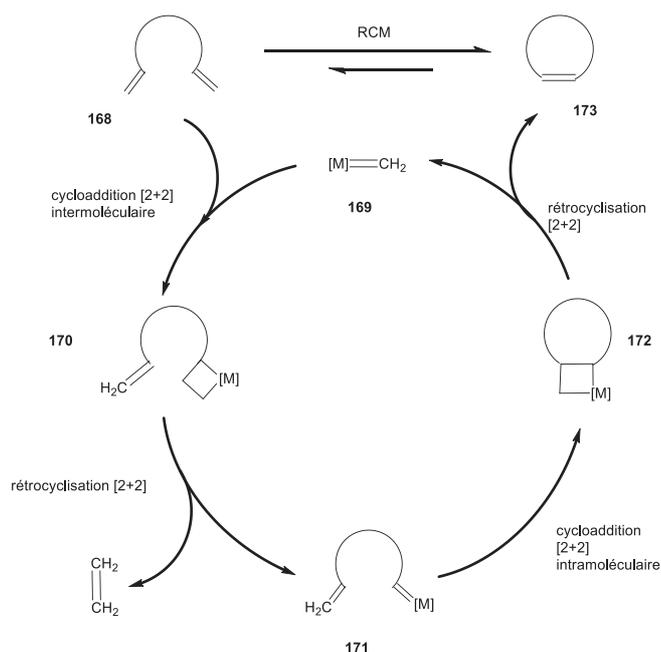


Schéma 108 : Mécanisme de la métathèse cyclisante (RCM)

Dans les paragraphes qui suivent, nous nous limiterons au développement de la métathèse cyclisante RCEYM (ring closing enyne metathesis reaction) la seule qui sera appliquée à la synthèse des précurseurs cyclitols dans ce manuscrit.

IV.2. Métathèse cyclisante Ene-Yne (RCEYM)

La réaction de métathèse ènyne est une réorganisation de la liaison d'un alcène et un alcyne pour produire un diène-1,3 (éq.1 et 2 du **schéma 109**). La force motrice de la réaction de métathèse ènyne est dictée par le gain d'enthalpie de la liaison 1,3-diène conjugué formée après les processus de cycloaddition [2+2] et rétrocycloaddition [2+2] des intermédiaires de la réaction¹⁸⁰.

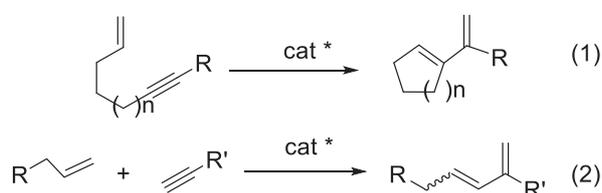


Schéma 109 : Métathèse ènyne

¹⁸⁰ a) Katz T. J., Sivavec T. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737; b) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1-26; c) B. M. Trost, V. K Chang, *synthesis* **1993**, 824-832 d) Fu. G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857

IV.2.1 Etude mécanistique de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

Le mécanisme de la métathèse ényne reste incertain et continue de faire l'objet de nombreux travaux de recherche. Le carbène peut attaquer deux sites différents de l'ényne : l'alcène, **voie A** « ène puis yne » ou l'alcyne, **voie B** « yne puis ène » (**Schéma 110**). Suivant la régiosélectivité de la cycloaddition [2+2] du carbène sur la triple liaison, chaque voie **A** ou **B** peut conduire au produit *exo* ou *endo*. Le produit *endo* issu des sous-voies **A2** et **B2** présentera un chaînon de plus dans le cycle que le dérivé *exo* correspondant obtenu par les **A1** et **B1**. Quelle que soit la voie emprunte **A** ou **B**, le produit de la RCM sera le même et ne se différencie que par l'approche *endo* ou *exo* des sous-voie **A** et **B**.

Typiquement, le schéma mécanistique proposé est une suite de cycloaddition et rétrocycloaddition [2+2] entre l'espèce catalytique et l'entité réagissant (ène pour la **voie A** ou yne pour la **voie B**) puis le carbène peut conduire soit au produit *exo*, soit au produit *endo* par cycloaddition [2+2] et rétrocycloaddition.

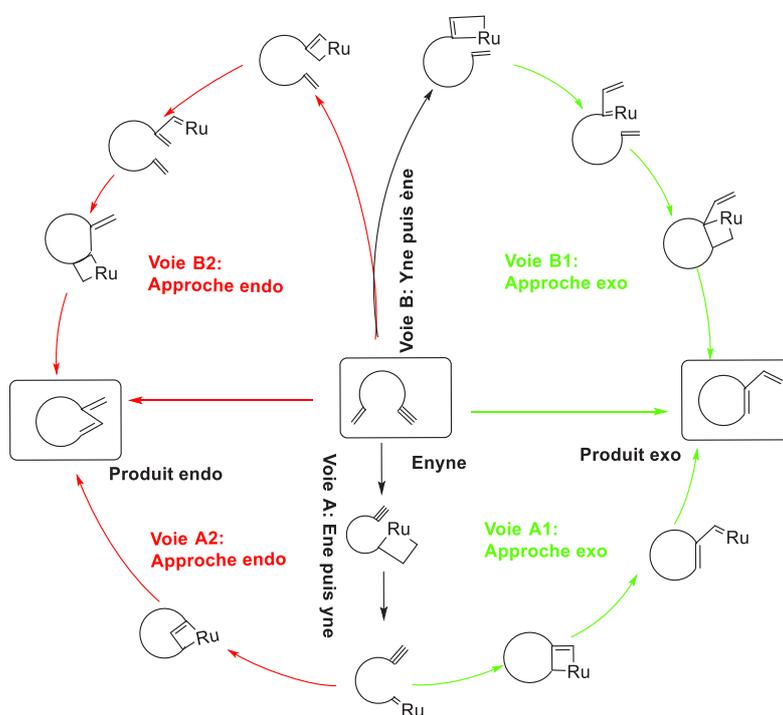


Schéma 110: Mécanisme de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

Lors d'une étude effectuée en 1994 par Mori et Kinoshita, en traitant le mélange d'un diène **178** et l'ényne **174** avec une mole pourcent du catalyseur de Grubbs de

deuxième génération (**A**) dans le benzène à température ambiante pendant 2.5heures, les produits de métathèse **179** avec 98% et **175** avec 85% de rendement respectivement ont été obtenus à côté du produit de départ **174** (10% réconstitué, schéma 111).¹⁸¹ A partir de ces résultats les auteurs suggèrent que la vitesse de réaction de la métathèse diène est relativement rapide par rapport à celle de la métathèse d'enyne.

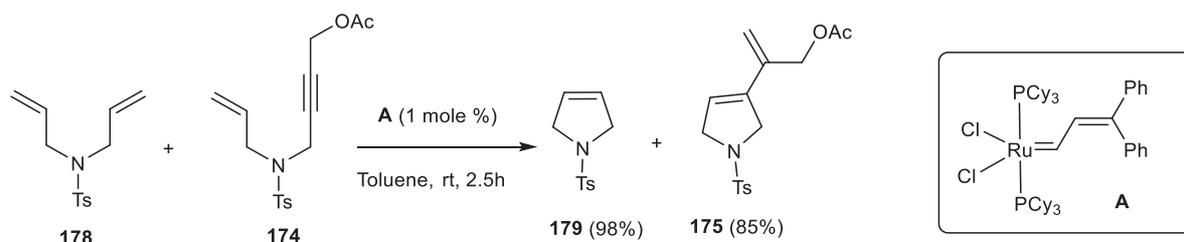


Schéma 111 : Différence de réactivité entre une métathèse ènyne et une RCM des oléfines

D'autre part, lorsque le composé **180** est traité avec 2 mole % de **A** dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 39 heures, les composés **181**, **182** et **183** ont été obtenus avec 19%, 5% et 3%, respectivement avec 40% du départ **180** non réagi réconstitué (**Schéma 112**). Les auteurs suggèrent que le composé **183** pourrait résulter de l'élimination réductrice de la forme ruthénacyclobutane intermédiaire correspondant. Les auteurs n'ont par contre pas commenté sur les rendements des produits de métathèse **181** et **182** qui semblent en contradictoire avec les résultats précédents. La seule raison qui pourrait être avancée est que l'attaque du carbène sur la triple liaison du substrat semble légèrement favorisé par rapport à celle de la double liaison.

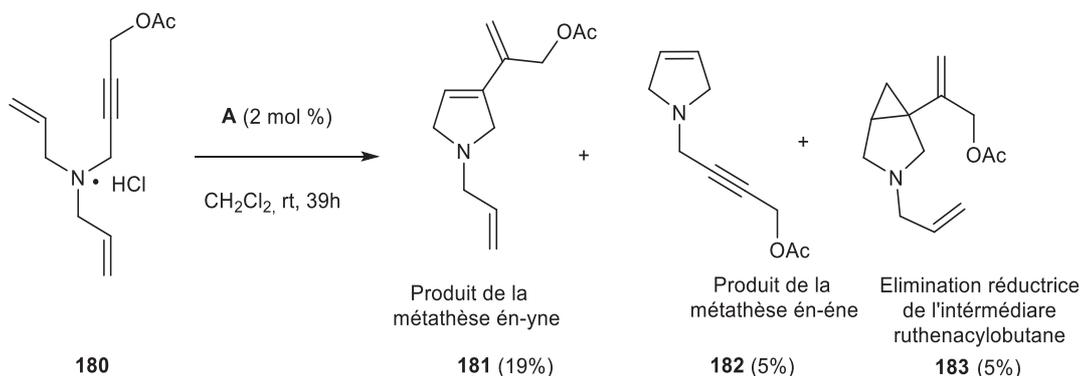


Schéma 112 : Exemple de métathèse d'une diényne favorisant le mécanisme « yne puis ène »

¹⁸¹ Kinoshita, A.; Mori, M. *synlett* **1994**, 1020- 1022.

IV.2.2 Influence de l'éthylène dans les réactions de métathèse cyclisante ènyne (RCEYM)

Lors des travaux sur la métathèse cyclisante, Mori et Kinoshita ont montré que les enynes terminaux ont des faibles conversions contrairement aux enynes internes qui conduisent aux diènes **188** et **189** avec d'excellents rendements pour les métathèses ènynes (**Schéma 113**).

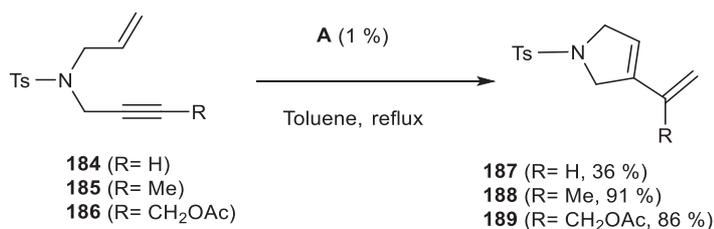


Schéma 113 : Influence de la substitution d'un alcyne lors métathèse cyclisante ènyne.

Les auteurs expliquent ce faible taux de conversion par la formation d'une probable forme inactive du catalyseur. La seconde métathèse diène peut conduire à une coordination entre le centre carbénique et l'entité oléfinique plus stable et n'évoluant plus pour les métathèses ultérieures (**Figure 28**). Cette complexation est plus favorisée dans le cas des alcynes terminaux (R = H) et moins favorisé pour les alcynes internes (**Schéma 113**).

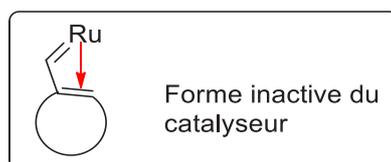


Figure 28 : Structure de la forme inactive du complexe carbène proposée

Cette hypothèse a été confirmée par Trnka et al. grâce à l'identification de la forme inactive dans la métathèse (**Schéma 114**).¹⁸²

¹⁸² Trnka T. M., Day M. W., Grubbs R. H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3845-3847.

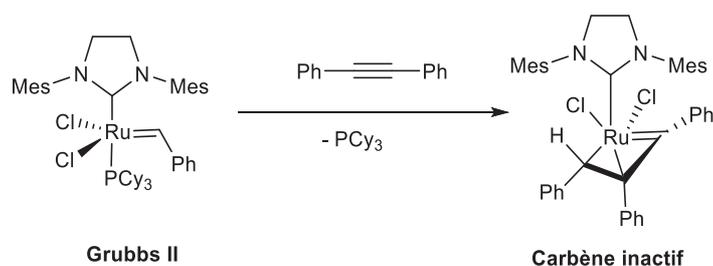


Schéma 114: Obtention du carbène inactif par complexation du cat. Grubbs II sur un alcyne

Afin d'améliorer les rendements, l'équipe de Mori suggère l'usage d'éthylène afin de maintenir une concentration élevée en l'espèce catalytique.¹⁸³

Lors d'une réaction de métathèse cyclisante ényne (RCEYM) impliquant des alcynes terminaux, lorsque de l'éthylène gazeux a été ajouté les rendements sont devenus excellents comparés à ce qu'ils étaient en absence d'éthylène (**Schéma 115**).

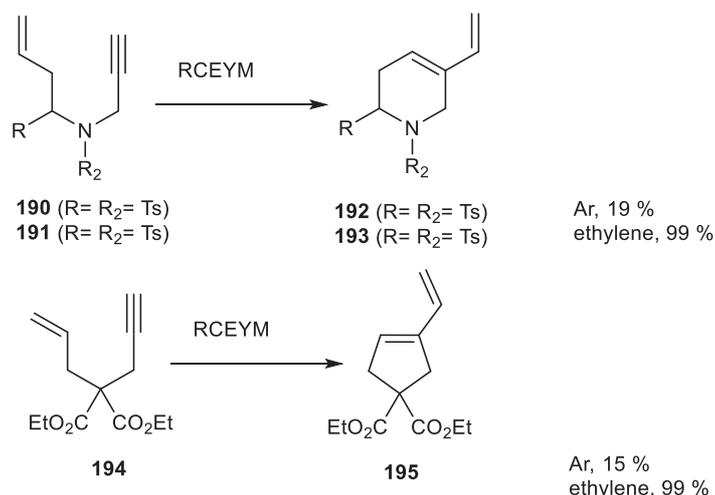


Schéma 115 : Influence de l'éthylène sur les rendements de la RCEYM

Du point de vue mécanistique, il a été montré que le catalyseur (Ru=CH₂) attaque en premier l'alcyne puis le carbène résultant subit une coordination sur l'éthylène. Après réarrangement du cyclométallacarbène, l'espèce carbénique active est libérée ainsi que le produit (**Schéma 116**).

¹⁸³ Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.

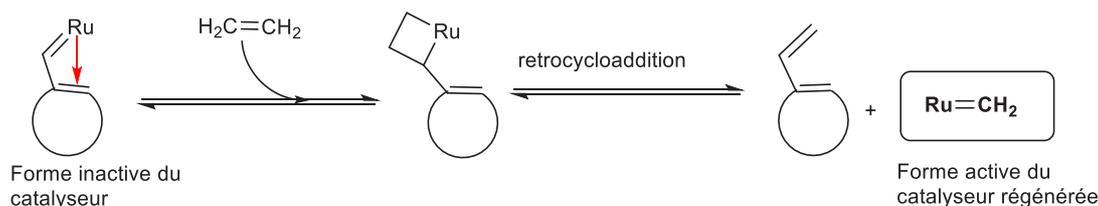


Schéma 116 : Régénération de la forme active du catalyseur sous l'atmosphère d'éthylène

En conséquence de l'article publié par Mori et son équipe²²¹, la plupart des réactions de métathèse cyclisante ènyne s'effectue en présence d'éthylène, soit à pression atmosphérique (ballon d'éthylène «*condition de Mori*») ou par injection de l'éthylène au cours de la réaction. Dans tous les cas, l'éthylène s'est révélé efficace pour la synthèse des cycles à 5, 6 et 7 chaîons, avec une augmentation des rendements et un temps de réaction réduit.

Dans le point suivant nous décrirons quelques exemples de la métathèse énynes de quelques groupes de chercheurs.

IV.2.3 Etude de de l'efficacité du catalyseur et de l'influence du substrat Enyne.

Les travaux de différentes équipes ont démontré que la métathèse ène-yne était fortement influencée par la structure de l'ényne.

Ainsi, Poulsen et Madsen ont utilisé la réaction de RCEYM pour synthétiser des dérivés 1-vinyl cyclohexène¹⁸⁴. Selon ces travaux, quand le composé **196** est soumis dans les conditions de métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs 1^{ère} gén. (10 mol % sous l'atmosphère d'éthylène), le composé **196** est complètement décomposé et aucune trace du produit de métathèse n'est détectée. L'utilisation du catalyseur de Grubbs II (8 mol % sous l'atm. d'éthylène), a cependant conduit au diène **197** avec 66 % de rendement (**Schéma 117**). La même réaction réalisée sous argon en absence d'éthylène conduit au dimère **198** avec un rendement de 29 %.

¹⁸⁴ Poulsen, C. S.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441-4449.

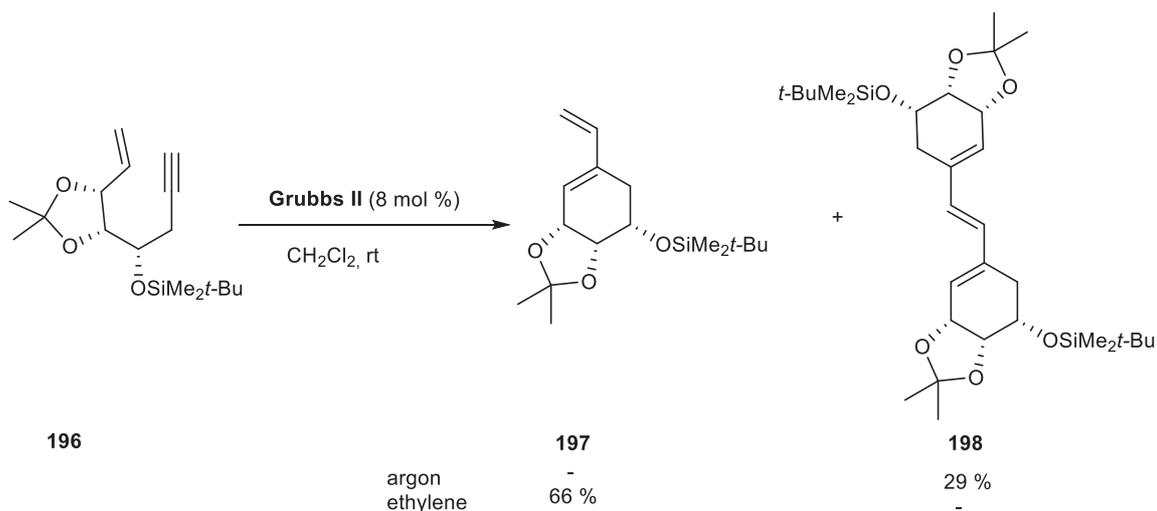


Schéma 117 : Efficacité de l'éthylène à la RCEYM

La variation des groupes protecteurs du groupement hydroxyle en position homopropargylique a peu d'influence (**199** et **200**). Les dérivés aminés **201** et **202** ont en revanche conduit aux diènes **206** et **207** avec de faible rendement (**Tableau 12**). Des résultats inattendus ont été obtenus pour l'ényne **203** (**essai 3**). Avec le catalyseur de Grubbs II, le diène **208** est obtenu avec un faible rendement mais en utilisant le catalyseur de Grubbs I le diène **208** a été isolé avec un rendement de 70%. Les auteurs n'ont cependant pas pu expliquer ces résultats.

Entrée	Enynes	Produits	Rendements
1	 R= TBS 199 R= Ac 200		R=TBS 205 72 % R= Ac 204 70 %
2	 BnRN R= Ac 201 R= TFA 202		R= Ac 206 50 % R= TFA 207 60 %
3	 203		G II: 208 32 % G I: 208 70 %

Tableau 12 : Influence des substituants de l'ényne sur la RCEYM

Des résultats similaires ont été obtenus en 2003 lors de l'étude de Dolhem et son équipe de la RCEYM des dérivés 1,6- et 1,7-énynes complètement oxygénés (**209-212**)¹⁸⁵. Dans ces exemples, les dérivés 1,7-énynes benzylés ont conduit aux dérivés 1-vinyl cyclohexènes (**213-216**) avec de bons rendements (**Tableau 13**).

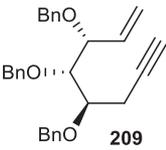
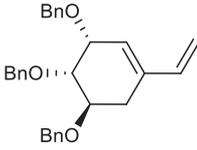
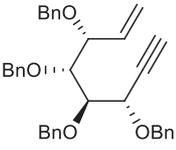
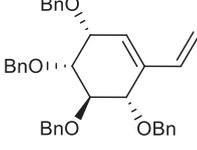
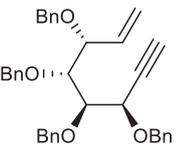
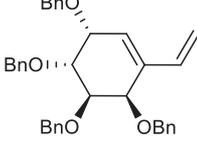
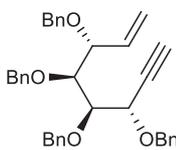
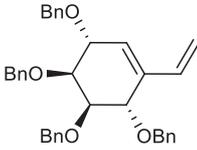
Entrée	Enynes	Produits	Rendements
1	 209		213 , 72 %
2	 210		214 , 66 %
3	 211		215 , 55 %
4	 212		216 , 68 %

Tableau 13 : Métathèse ènynes cyclisante de 1,7-énynes benzyléther

Lorsque la même réaction a été appliquée à la 1,6-ényne benzylé **217**, deux régioisomères **218** et **219** dans le rapport 1.6 :1 ont été isolés. Les auteurs ont expliqué ce résultat par la formation des structures vinyliques **220** et **221** formées par l'addition du Ru=CH₂ sur l'ényne **220**.

¹⁸⁵Dolhem, F.; Lievre, C.; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2336-2342.

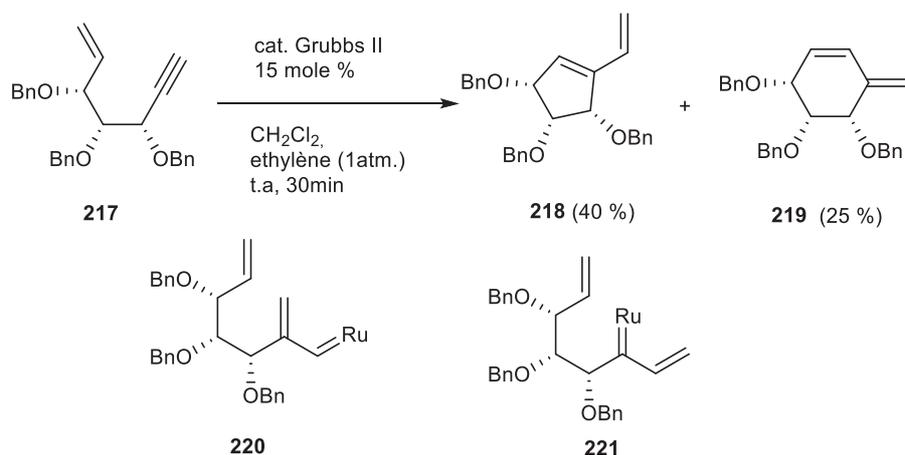


Schéma 118 : Méta-thèse ènyne cyclisante de 1,6-ènyne benzyléther

La suppression d'un groupe OBn (**222**) en position propargylique a en revanche conduit à un seul produit (**223**) avec des rendements de 50 et 55 % respectivement avec les catalyseurs de Grubbs II et Grubbs I (**Schéma 119**). Face à ces résultats, les auteurs ont suggéré que le groupe benzyloxy éther en position propargylique influence la régiosélectivité de l'addition du carbène sur l'alcyne.

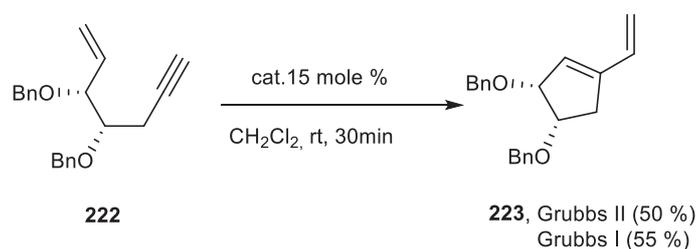


Schéma 119 : Méta-thèse ènyne cyclisante de 1,6-ènyne benzyléther

A ce jour, beaucoup de travaux portant sur la méta-thèse ènyne des carbasucres ont été rapportés dans la littérature.^{185,186} Les différents résultats expérimentaux obtenus permettent de conclure qu'en général le rendement ainsi que la nature des produits isolés sont très dépendants des substrats ènyne engagés dans la réaction.

¹⁸⁶ Leeuwenburgh, M. A.; Kulker, C.; Duynstee, H. I.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8253-8262.

IV.2.4 Purification du mélange réactionnel

Malgré les multiples avantages offerts par les catalyseurs de Grubbs, l'élimination des sous-produits contenant du métal (créant une coloration brune) est souvent très difficile. Généralement, trois ou quatre purifications chromatographiques, recristallisation et / ou distillation sont nécessaires pour arriver à un haut degré de pureté. Cette difficulté à éliminer les impuretés peut induire des transformations ultérieures comme la migration de la double liaison et / ou la décomposition des produits. La toxicité résiduelle de ces impuretés est un handicap majeur pour des applications pharmacologiques.

En 1999, Grubbs¹⁸⁷ a proposé une méthode pour éliminer les traces métalliques résultant du complexe catalytique qui s'est révélée particulièrement efficace pour des réactions à grande échelle¹⁸⁸. Elle permet d'éliminer les traces de ruthénium par ajout d'un excès d'un ligand très soluble dans l'eau, le tris(hydroxyméthyl)phosphine (**Figure 29**), dans le brut réactionnel. Le mélange peut alors être traité de façon habituelle (extraction, filtration sur silice,...). Cependant, ce ligand est cher, instable et demande l'utilisation d'au moins 10 équivalents.

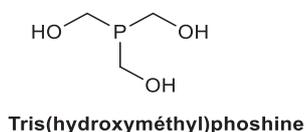


Figure 29 : Structure du composé tris(hydroxyméthyl)phosphine

Une méthode alternative pour éliminer les traces de ruthénium est basé sur l'utilisation de $Pb(OAc)_4$ comme additif et a été décrite par Méndez- Andino en 2000²²⁶. L'intérêt de cette nouvelle méthodologie est d'abord la disponibilité du produit à des prix modérés et son efficacité puisqu'elle nécessite que 1,25 à 1,50 équivalents de $Pb(OAc)_4$.[*]

Cette méthodologie s'avère plus efficace que celle faisant intervenir le tris (hydroxyméthyl)phosphine. La présence de fonctions sensibles est tolérée et les

¹⁸⁷ Maynard, H. D; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4137-4140.

¹⁸⁸ J. Méndez- Andino, J. Yang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1259-1261.

[*]A titre comparatif 1g de tris(hydroxyméthyl)phosphine vaut 33.5 € contre 17.50 € pour 50g de $Pb(OAc)_4$.

rendements ne sont pas affectés. La purification par chromatographie n'est plus nécessaire sauf si, bien sûr, plusieurs produits de métathèse seraient formés, et le produit sans coloration du ruthénium est isolé par simple filtration du mélange réactionnel. Cependant, bien que ce procédé soit efficace pour la purification des intermédiaires réactionnels, la toxicité du Pb limite son application pour les produits à destinée de la pharmacopée.

IV.2.5 Quelques exemples d'applications de la réaction métathèse cyclisante ényne à la construction des motifs cyclitols.

Alors que la réaction de métathèse des oléfines RCM a été largement utilisée comme étape clé dans la synthèse des cyclitols,^{168,189} la RCEYM reste cependant moins appliquée à cette classe de composés malgré le potentiel de cette réaction pour la formation des dérivées 1-vinyl polyhydroxycyclohexène (**voir les exemples ci-dessus**). Nous reprenons ici les quelques exemples très proches des structures énynes visées dans ce travail de thèse.

En 2009, Radha et Reddy ont rapporté la synthèse totale du (+)-valienamine (**231**) et la première synthèse de la (+)-epi-valienamine (**235**), le motif carbocyclique étant obtenu par métathèse cyclisante ényne (RCEYM) comme étape clé de la synthèse au départ de la L-sérine¹⁹⁰(**224**). Cette réaction a été réalisée sur l'ényne (**227**) obtenu en 13 étapes à partir de l'ester (**225**)¹⁹¹. La métathèse ényne cyclisante de (**227**) a été menée avec le catalyseur de Grubbs II (10 mole %) en utilisant deux solvants différents, le CH₂Cl₂ et le toluène. Les deux réactions ont conduit au dérivé 1-vinylcyclohexène (**229**) avec de faibles rendements. Réalisée dans le toluène à 110 °C sous une atmosphère d'éthylène dans les conditions de Mori,¹⁸³ cette transformation a conduit au dérivé vinylcyclohexène (**229**) avec un excellent rendement (92 %). La valienamine (**231**) a été obtenue après une séquence de transformations de double liaisons exo-cyclique : *dihydroxylation, coupure oxydante et réduction*.

¹⁸⁹ a) Ackermann, L.; El Tom, D.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195-2202. b) Knapp, S.; Naughton, A. B. J.; Murali Dhar, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1025-1028.

¹⁹⁰ Radha Krishna, P.; Srinivas Reddy, P. *Synlett* **2009**, *2*, 209-212.

¹⁹¹ Blackburn, L.; Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1337.

En traitant l'ényne (**146**), obtenue à partir du D-ribose, avec 10 mol % du catalyseur de Grubbs II dans le toluène à 80°C dans les conditions de Mori, le dérivé cyclohexène (**147**) a été obtenu avec rendement modeste (60%) (**Schéma 122**).^{183,192} La dihydroxylation sélective suivie du clivage oxydant de la double liaison terminale a conduit à l'aldéhyde α,β insaturé qui, par l'oxydation de Pinnick suivie d'une déprotection globale a donné la Péricosine C (**75**).

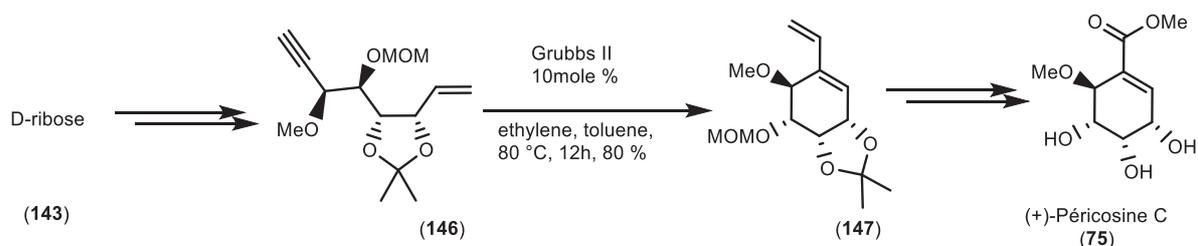


Schéma 122 : Synthèse totale de péricosine C en appliquant RCEYM comme étape clé de la synthèse

De façon générale, la construction de ces motifs se fait à partir des molécules du pool chiral et les synthèses décrites dans la littérature sont généralement longues. Dans le chapitre suivant, nous présenterons les résultats de la réaction de métathèse cyclisante d'énynes obtenues par condensation d'allénylcuprates avec les électrophiles chiraux.

IV.3 Application de la métathèse d'ényne cyclisante à nos substrats énynes synthétisés (Au point IV. 3)

Comme nous l'avons montré précédemment, les complexes carbène–ruthénium sont bien connus pour leur efficacité en catalyse des métathèses énynes. Généralement les solvants utilisés sont le dichlorométhane et le toluène et la gamme de température varie de la température ambiante à 120°C. Les premiers essais de métathèse d'ényne cyclisante ont été réalisés sur le substrat **154b**, et un petit screening de température, de solvants et de catalyseurs a été effectué. Les résultats, rassemblés dans le **Tableau 14**, montrent l'inefficacité des catalyseurs **GI**, **H-GI** et **GII** (**Figure 30**) face à ce substrat en l'absence d'éthylène. Tout d'abord à température ambiante ainsi qu'à 40 °C, dans le dichlorométhane, aucune conversion du précurseur **154b** n'a été observée en présence de

¹⁹² a) Krishna, P. R.; Narsingam, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8721. b) Krishna, P. R.; Alivelu, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6265.

GI. En effet, le **GI** décompose le produit de départ **154b** à reflux (**essai 2**), alors qu'à température ambiante le catalyseur n'a montré aucun effet (**essai 1**).

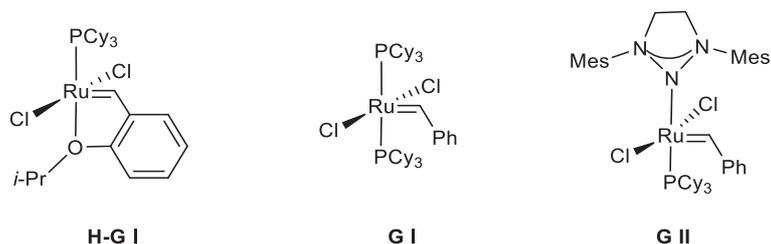
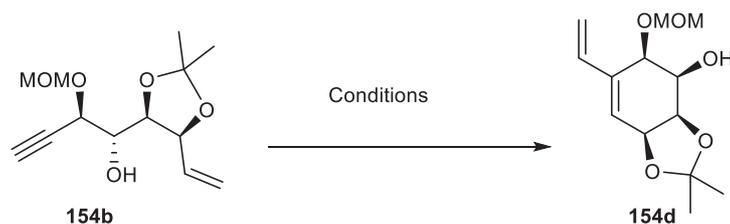


Figure 30 Structures des complexes au ruthénium catalysant la métathèse ènyne testés

Nous avons alors utilisé le toluène en variant la température de 60-120 °C. De nouveaux, aucun produit de cyclisation n'a pu être observé dans le mélange réactionnel. Le départ étant complètement décomposé à haute température et aucune trace de produit pouvant être détecté dans le brut réactionnel (**entrées 3-5**) nous a poussé à nous tourner vers l'utilisation des catalyseurs de **H-GI** et **GII**, ce dernier étant plus réactif et plus tolérant. Cependant, le catalyseur **GII** s'est montré lui aussi inefficace dans les conditions classiques à température ambiante, à 40°C dans le dichlorométhane de même qu'à 60 °C, 80 °C ou à 120 °C dans le toluène (**essais 5, 6 et 8**). Au reflux du dichlorométhane ou du toluène, les catalyseurs décomposent le substrat ényne et aucune trace de produit de cyclisation ni de polymérisation n'a pu être observé en RMN du brut.

Tableau 14. Conditions testées pour la métathèse d'ényne cyclisante du substrat 154b



Entrée	Atm	Catal ^a .	Solvant	Temps (°C)	Résultats ^b
1	Ar	GI	CH ₂ Cl ₂	TA	_ ^b
2	Ar	GI	CH ₂ Cl ₂	40 °C	Décomposition
3	Ar	GI	Tol.	60 °C	_ ^b
4	Ar	GI	Tol.	80 °C	_ ^b
5	Ar	GI	Tol.	120 °C	Décomposition
6	Ar	H-GI ou GII	DCM	40 °C	Décomposition

7	Ar	H-GI ou GII	Tol.	de TA à 80 °C	- ^b
8	Ar	H-GI ou GII	Tol.	120 °C	Décomposition

^a Pour chaque expérience, 10 mol% de catalyseur ont été utilisés. ^b Pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

Devant cet échec, nous avons pensé que ce manque de réactivité pourrait être dû à l'hydroxyle non protégé en β de l'alcyne, pouvant séquestrer le catalyseur par formation de chélates stables. Toutefois, de nombreux exemples laissent à penser que ce dernier ne devait pas être un obstacle.^{193,194} Cette absence de cyclisation ne pouvait pas provenir non plus de contraintes géométriques dues au groupement protecteur acétonide au vu des résultats de la littérature.¹⁹⁵

Pour vérifier la première hypothèse, l'hydroxyle en position homopropargylique a été protégé en acétyle et soumis aux conditions de métathèse. Au bout de 4h à reflux dans le CH_2Cl_2 ou toluène, le substrat de départ est complètement consommé, mais seules des traces du produit pouvant correspondre au produit de cyclisation ont été détectés en présence du catalyseur de **GII**. Les catalyseurs de **H-G** ou **GI** n'aboutissent qu'à une décomposition du produit de départ.

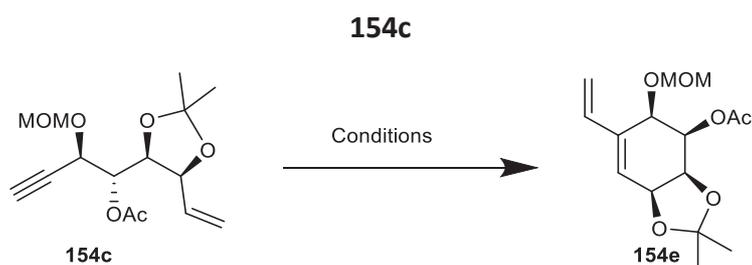
Comme mentionné plus haut, l'ajout d'éthylène est souvent nécessaire, pour résoudre le manque de réactivité de certains substrats ènynes,¹⁸³ et il s'est révélé très efficace dans notre cas. C'est seulement en présence d'éthylène que les premiers produits issus du substrat **154c** sont apparus (**Tableau 15, essais 4 et 5**). Le catalyseur **GI** ne réagit pas à température ambiante et à 40 °C dans le CH_2Cl_2 , même sous atmosphère d'éthylène (**essai 3**) et dans le toluène, seules des traces du produit de cyclisation ont été observées à température ambiante ou à 80 °C. Le catalyseur **H-GI** à 80 °C conduit à un mélange de produits non identifiables, alors que **GII** conduit à la formation du diène cyclique propre après filtration sur silice (comparaison des essais **2 et 5**). En effet, la formation du produit cyclique à 6 chaînons **154e** a été observé pour la première fois avec un faible rendement de **40 %** au bout de 8h dans le toluène à 80°C sous atmosphère d'éthylène (**entrée 5**).

¹⁹³ Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125.

¹⁹⁴ Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274.

¹⁹⁵ a) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095-309; b) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705-3717.

Tableau 15. Conditions testées pour la métathèse ényne cyclisante du substrat acétylé



Entrée	Atm	Catal ^a .	Solvant	Temp. (°C)	Résultats ^b
1	CH ₂ =CH ₂	H-GI	CH ₂ Cl ₂	40 °C	Décomposition
2	CH ₂ =CH ₂	H-GI	Tol.	TA-80 °C	n.d
3	CH ₂ =CH ₂	GI	CH ₂ Cl ₂	40 °C	Décomposition
4	CH ₂ =CH ₂	GI	Tol.	TA-80 °C	Traces
5	CH ₂ =CH ₂	GII	Tol.	TA-80 °C	40 %

^a Pour chaque expérience, 10 mol% de catalyseur ont été utilisées et sauf exceptions précisées, les solutions des catalyseurs sont ajoutées en une seule fois ; ^b : pas de réaction, le produit de départ est récupéré. ^bn.d : mélange de produits non identifiées.

Avec ces résultats en mains, l'expérience a été renouvelée sur le substrat contenant la fonction hydroxyle **154b**. Des résultats similaires ont été obtenus, le produit de cyclisation n'étant isolé avec un rendement de seulement 35 % en utilisant le cat de Grubbs II (**Schéma 123**).

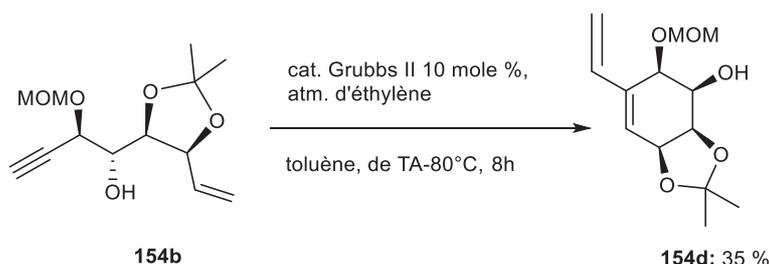


Schéma 123: Métathèse cyclisante d'ényne **154b** sous l'atmosphère d'éthylène

Décus par le faible taux de cyclisation pour nos substrats, des facteurs indépendants du substrat ont vite attiré notre attention. Il est bien connu dans la littérature que les rendements associés aux réactions de métathèses sont très influencés par l'efficacité du chauffage. Pour résoudre ce problème, le chauffage du substrat ényne saturé de l'éthylène jusqu'à température voisine de la température d'ébullition du toluène puis injection du

catalyseur à cette température a été envisagé, et cette méthode appelée « chauffage direct » s'est révélée très efficace. Après optimisation des conditions, c'est-à-dire en présence de 10 mol % de catalyseur de Grubbs II et par chauffage direct à 120 °C, les diène **154d** et **154e** ont été obtenus avec **63 %** et **70 %** de rendements avec les substrats **154b** et **154c** respectivement après 4h de réaction (**Schéma 124**).

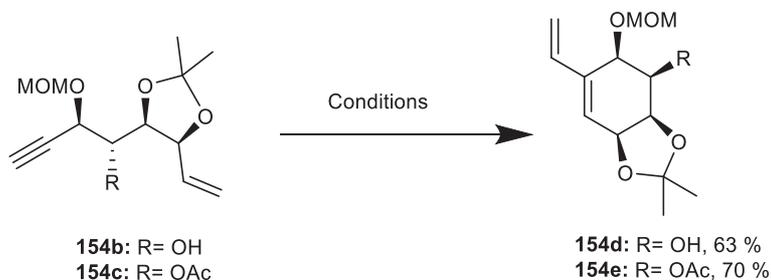
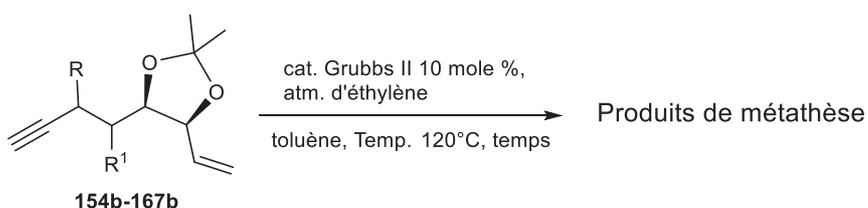
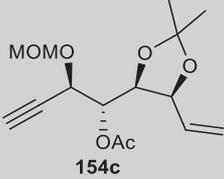
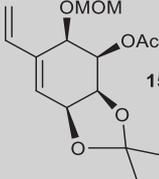
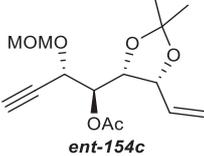
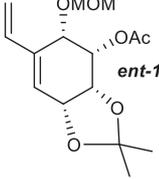
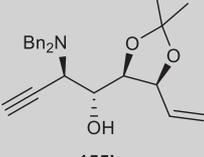
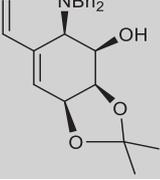
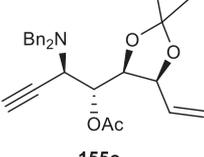
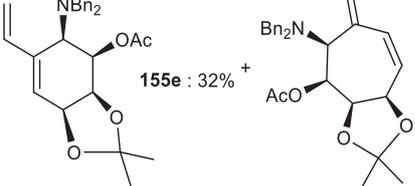
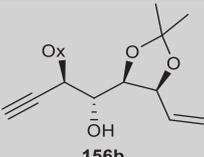
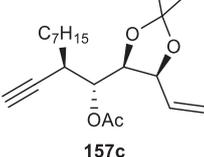
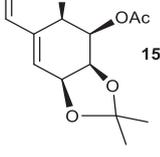
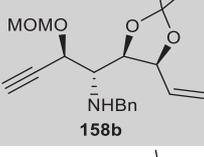
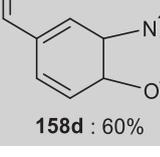
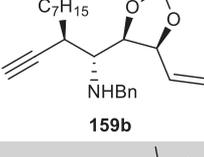
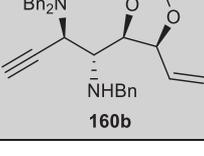


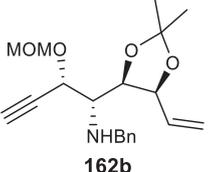
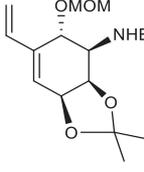
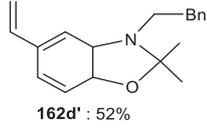
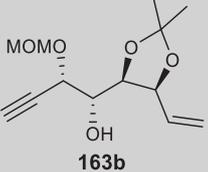
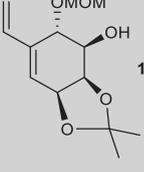
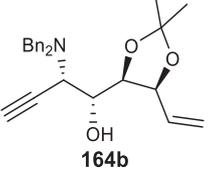
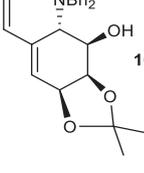
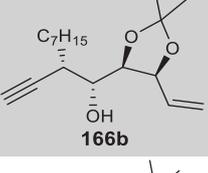
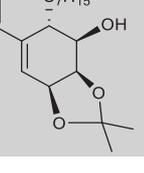
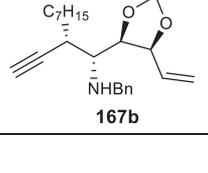
Schéma 124: Résultats obtenus pour la métathèse des substrats non acétylé **154b** et acétylé **154c** sous l'atmosphère d'éthylène et par chauffage direct à 120 °C

Ces résultats sont comparables, voire supérieures, à ceux obtenus par Mori et son équipe^{227a} lors de la synthèse de la péricosine C. Les auteurs avaient synthétisé un dérivé cyclique similaire avec un rendement de 60 % pour l'étape de métathèse. L'ensemble des précurseurs synthétisés au chapitre précédent a ensuite été soumis à la réaction de métathèse dans les conditions optimisées, et la progression de la réaction a été suivie par CCM. Les différents résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 16.



Entrée	Enyne	t(h)	Produits de métathèse et Rdt(%)
1		6	154d : 63%
2		6	ent-154d : 63%

<p>3</p>  <p>154c</p>	<p>6</p>  <p>154e : 70%</p>
<p>4</p>  <p>ent-154c</p>	<p>6</p>  <p>ent-154e : 70%</p>
<p>5</p>  <p>155b</p>	<p>6</p>  <p>155d : 56%</p>
<p>6</p>  <p>155c</p>	<p>5</p>  <p>155e : 32% + 155e' : 46%</p>
<p>7</p>  <p>156b</p>	<p>8</p> <p>Décomposition</p>
<p>8</p>  <p>157c</p>	<p>5</p>  <p>157e: 57%</p>
<p>9</p>  <p>158b</p>	<p>5</p>  <p>158d : 60%</p>
<p>10</p>  <p>159b</p>	<p>24</p> <p>_a</p>
<p>11</p>  <p>160b</p>	<p>24</p> <p>_a</p>

12		5		162d : 28%		162d' : 52%
13		6		163d : 70%		
14		5		164d : 62%		
15		5		166d : 57%		
16		24				^a

^a Pas de réaction

Tableau 16 : Résultats obtenus pour les réactions de métathèse ényne des précurseurs ényne synthétisés

Des cas particuliers lors de cette exemplification sont à relever :

De manière inattendue, la réaction du précurseur acétylé 1,7-ényne **155c** produit un mélange d'isomères de **155e** et **155e'** avec un rendement de 78 %, dans un rapport (**155e'** : **155e**) de **1** : **1,35**, séparables par chromatographie (**schéma 125**). Dans le spectre RMN du ¹H du **155e'** et du **155e**, les signaux pour les groupes méthylènes ont été clairement détectés. Nous avons pu observer les signaux du proton H-1 et H-1' pour **155e'** à 5,99 et 5,97 ppm, respectivement, comme triplet et un doublet et H-3 et H-4 correspondant aux protons éthyléniques endocyclique respectivement à 6.19 ppm et 5.50 ppm comme deux doublet de doublet. Pour **155e**, nous avons pu observer les signaux du proton H-1 et H-1' à 5,55ppm et 5.15 ppm comme deux doublet de doublet et H-2 entre 6.70-6.62 ppm comme un multiplet.

A partir des données RMN, nous avons déduit que le nouveau produit formé était le cycle à 7 chaînons **155e** qui correspondrait à un adduit endo de métathèse. Le même problème avait été rencontré par Mori et son équipe lors d'une réaction de métathèse cyclisante de 1,6 énynes avec la formation des cycles à 6 chaînons et pas pour les métathèses cyclisantes de 1,7 énynes¹⁹⁶. Un peu plus tard, Dolhem et son équipe^{185,197} ont été les premiers à observer la formation des cycles à 7 chaînons à partir d'une réaction de métathèse cyclisante de 1,7 énynes sans néanmoins expliquer ces résultats ni éviter la formation de produit inattendu.

Ce nouveau composé n'est pas formé lorsque son équivalent non acétylé **155b** a été soumis aux mêmes conditions de métathèse. Dans ce dernier cas, seul l'isomère à 6 chaînons est obtenu avec un rendement de 56%.

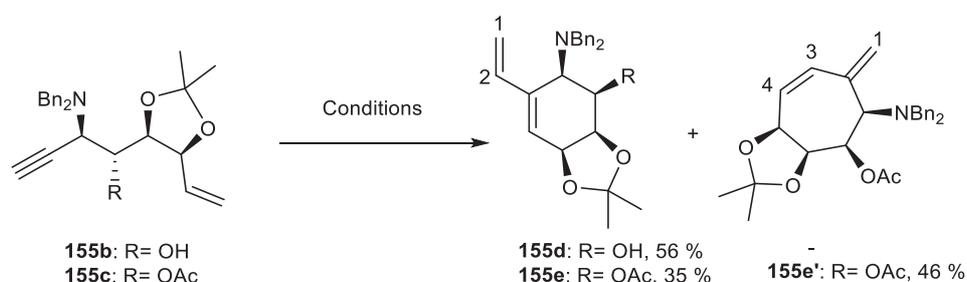


Schéma 125: Métathèse cyclisante d'énynes **155b** et **155c** sous l'atmosphère d'éthylène

Le mécanisme de formation du produit **155e'** peut être expliqué par l'approche *endo* du ruthénium carbène lors de la seconde cycloaddition (**schéma 126**). Si on admet que la réaction suit la voie éne-puis-yne, il y aurait donc d'abord formation du dérivé ruthénium-carbène. Deux voies sont ensuite possibles selon la régiosélectivité de l'attaque du ruthénium sur la triple liaison. La voie *exo* où le ruthénium est lié au C-externe donne le produit *exo* *via* le conformère **155 exo**. A l'inverse, si le ruthénium se lie au centre C-**interne** *via* le conformère **155 endo**, le produit *endo* est obtenu. De toute évidence, que la réaction suive la voie éne-puis-yne ou la voie yne-puis-éne, le produit **155e'** ne peut être expliqué que par l'approche *endo* du carbène du ruthénium à l'alcyne.

¹⁹⁶ a) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1258. b) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678.

¹⁹⁷ Dolhem, F.; Lievre, C.; Demailly, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3400-3407.

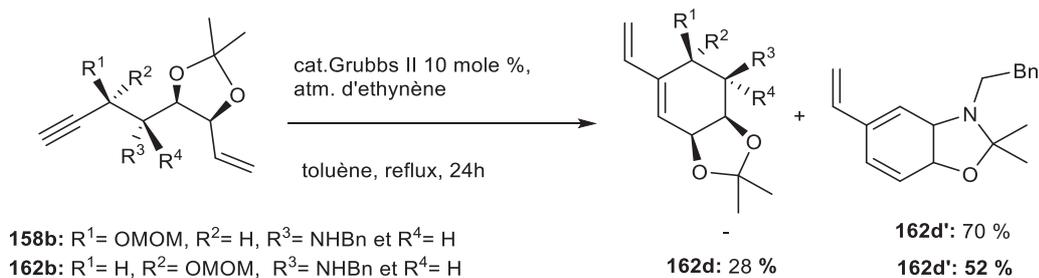


Schéma 127: Résultats des métathèses cyclisantes d'énynes **158b** et **162b** sous l'atmosphère d'éthylène

Les dérivés énynes alkyles (**159b**) et (**167b**) et dibenzylamine (**160b**) n'ont montré aucune réactivité dans les conditions optimisées de métathèse. Seuls les produits de départs ont été récupérés même après 24h d'agitation à reflux dans le toluène.

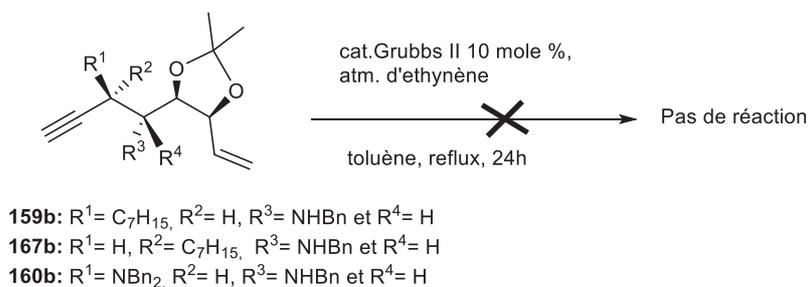


Schéma 128: Réaction de la métathèse cyclisante ényne des substrats **159b**, **160b** et **167b** sous l'atmosphère d'éthylène

Au vu de ces résultats, comment expliquer que les composés **159b** et **167b**, qui ne diffèrent des composés **158b** et **162b** que par le groupement alkyle au lieu du groupement méthoxyméthyle, ne réagissent pas dans les conditions de métathèse? Si le manque de réactivité dans le cas de **160b** peut être dû à un très grand encombrement stériques des groupements dibenzyl- et benzylamine d'une part et d'autre part de la tension du groupement acétone, cette hypothèse ne peut expliquer les résultats observés pour les dérivés alkylamines **159b** et **167b**.

Pourtant l'obtention des cycles carbonés présentant une fonction amine exocyclique est possible par la réaction de métathèse cyclisante. Des exemples de ce type de cyclisation avec des substrats, dérivant la plupart du temps d'acides aminés, pour lesquels l'amine allylique ou homoallylique est partiellement protégé, ont été rapportés

dans la littérature. Selon les travaux de Davies¹⁹⁸, le rendement de ces réactions dépend très fortement de la nature des groupements protecteurs employés.

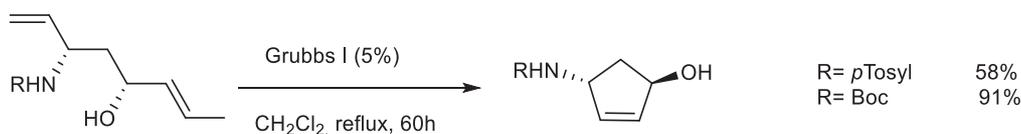


Schéma 129 : Obtention de carbocycle possédant une amine primaire exo cyclique

En tentant de masquer l'amine primaire par un acétate, deux diastéréoisomères ont été obtenus respectivement dans des rapports **2 : 1** et **1 : 1** selon que l'acétylation a été accomplie par l'anhydride acétique dans la pyridine ou chlorure d'acyle dans le dichlorométhane. Leur configuration n'a pas été cependant déterminée.

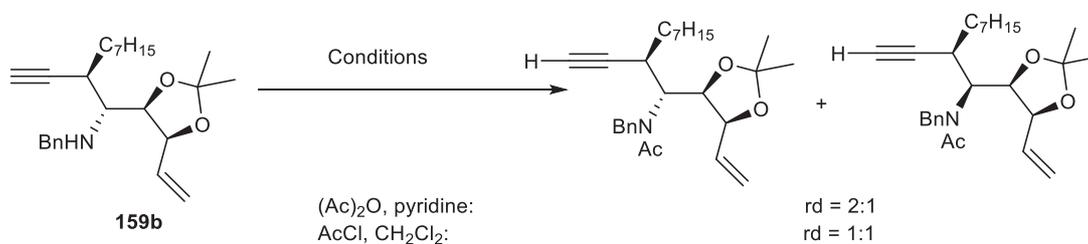


Schéma 130

Toutes ces observations confirment donc bien l'hypothèse selon laquelle le taux de conversion ou de rendement des métathèses ènyne est fortement lié à la nature du substrat.

Des études plus approfondies seraient nécessaires pour répondre à nos différentes interrogations sur ces substrats ènyne non affectés par la métathèse en présence du catalyseur de Grubbs II. Cependant, faute de temps, nous n'avons pas pu réaliser cette étude. Nous suggérons la poursuite de cette étude pour illustrer les facteurs de ce manque de réactivité et ainsi améliorer les rendements obtenus.

¹⁹⁸ Davies, F. A.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1269-1272.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Mes travaux de recherche ont donc porté sur le développement en parallèle de deux méthodologies organométalliques différentes pour la synthèse d'hétérocycles : la substitution nucléophile directe d'alcools primaire d'adduits de MBH par une catalyse double Fer/bore et l'utilisation d'une séquence dédoublement cinétique dynamique d'allényl cuivres par des aldéhydes ou des imines chiraux / métathèse.

Concernant le premier thème, une méthodologie efficace et permettant l'emploi d'une grande variété de nucléophiles a pu être mise en place. Une courte application a montré son efficacité pour l'accès rapide à des structures de type isoindolone ou pyrrolidine. Ce premier travail ouvre la porte à la synthèse d'autres types d'hétérocycles par cette voie.

Concernant le deuxième thème, l'étude fondamentale dédiée aux conditions de l'instabilité configurationnelle d'allényl cuivres et à son application à des réactions de dédoublement cinétique dynamique par des électrophiles chiraux a pu être achevée. L'application de ces résultats au cas particulier d'un aldéhyde issu du D-Ribose a permis l'obtention d'intermédiaires énantiopurs qui ont pu être efficacement cyclisés pour fournir des précurseurs avancés de divers membres de la famille des cyclitols.

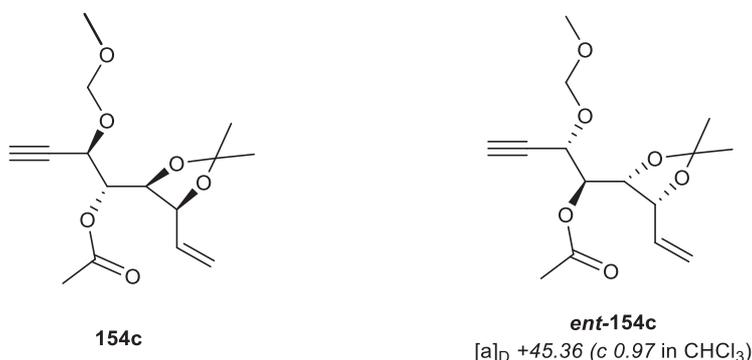
Ce travail doit néanmoins être poursuivi pour d'une part augmenter le nombre et la diversité de ces intermédiaires et d'autre part réaliser les dernières étapes d'aménagement fonctionnel et de déprotection qui conduiront aux produits désirés. Par ailleurs, il serait intéressant de se pencher plus avant sur la réaction de métathèse pour mieux rationaliser et contrôler les régiosélectivités observées, voire résoudre certains problèmes de réactivité. L'utilisation simultanée des outils de la chimie théorique, de l'analyse et de l'expérimentation serait une bonne façon d'y parvenir.

EXPERIMENTAL SECTION: Part D

General procedure E for the acetylation of hydroxyl group

To a stirred solution of alcohol derivative in pyridine was added acetic anhydride 2.5 equiv and DMAP as catalyst agent 10 mol%. The reaction was monitored by TLC. Generally the reaction was completed during 5h at room temperature. The reaction mixture was concentrated and extracted with EtOAc/H₂O. The organic layers were dried over Na₂SO₄ or MgSO₄ and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography.

26. (1*S*,2*S*)-1-((4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-yl acetate (**154c**):



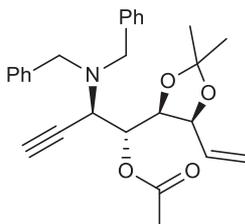
This compound was prepared according to the general procedure E, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol **154b**. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **154c** as colorless oil; yield: 91% as white solid; R_f = 0.65 PE/EtOAc : 2/1; mp: 70.8 °C [α]_D -36.69 (c 1.23 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.78 (ddd, 1H, *J* = 7.48, 10.32, 17.15 Hz), 5.36 (d, 1H, *J* = 17.09 Hz), 5.2 (ddd, 2H, *J* = 2.18, 9.6, 15.96 Hz), 4.81 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 4.80 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 4.75 (t, 1H, *J* = 2.54 Hz), 4.64 (dd, 2H, *J* = 6.5, 9.56 Hz), 4.4 (dd, 1H, *J* = 6.03, 9.71 Hz), 3.38 (s, 3H), 2.51 (d, 1H, *J* = 2.18 Hz), 2.02 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 132.3, 109.5, 94.0, 78.8, 78.5, 76.2, 75.6, 70.0, 66.0, 55.9, 28.0, 26.0, 21.4.

IR (FT-IR): σ = 3293, 2958, 2116, 1746, 1404, 1248, 1218, 1019 cm⁻¹. HRMS (ESI+): *m/z* calcd for [C₁₅H₂₂O₆+Na]⁺: 321.1314; found: 321.1316.

27. (1R,2R)-2-(dibenzylamino)-1-((4S,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-yl acetate (155c):



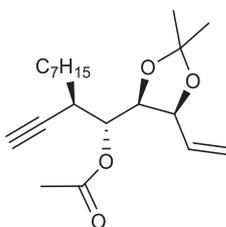
This compound was prepared according to the general procedure **E**, using (1R,2R)-2-(dibenzylamino)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol (**155b**). Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **155c** as white solid; yield: 91%; mp: 110.2 °C $[\alpha]_D -99.05$ (c 1.05 in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (dd, 3H, $J = 1.76, 7.51$ Hz), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 4H), 5.76 (ddd, 1H, $J = 8.49, 10.09, 17.11$ Hz), 5.4 (dd, 1H, $J = 5.71, 7.69$ Hz), 5.0 (d, 1H, $J = 9.92$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 17.64$ Hz), 4.42 (dd, 1H, $J = 5.09, 6.77$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 6.49, 8.92$ Hz), 3.89 (dd, 2H, $J = 1.98, 14.01$ Hz), 3.42 (d, 2H, $J = 13.93$ Hz), 2.02 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.0, 139.0, 133.6 (2xC), 129.2 (4xC), 128.5 (4xC), 127.4 (2xC), 119.3, 108.6, 78.8, 77.7, 74.7, 71.6, 66.3, 56.0 (2XC), 53.1, 27.5, 25.3, 21.4.

IR (FT-IR): $\sigma = 3289, 3083, 3028, 2994, 1741, 1605, 1370, 1212, 873, 759, 702$. HRMS (ESI+): m/z calcd for [C₂₇H₃₂NO₄ +H]: 434.2331; found: 434.2332.

28. (1R,2R)-1-((4S,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynynonyl acetate (157c):



This compound was prepared according to the general procedure **E**, using (1R,2R)-1-((4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynynonan-1-ol **157b**. Purification by

FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **157c** as colorless oil; yield: 88%; $[\alpha]_D = +6.4$ (c 2.5 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.76 (ddd, 1H, $J = 7.76, 10.29, 17.13$ Hz), 5.31 (dd, 1H, $J = 1.49, 17.18$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J = 1.64, 10.28$ Hz), 4.92 (dd, 1H, $J = 2.31, 9.8$ Hz), 4.6 (dd, 1H, $J = 5.96, 7.82$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 5.99, 9.75$ Hz), 2.89 (tdd, 1H, $J = 2.45, 4.55, 9.26$ Hz), 2.12 (d, 1H, $J = 2.39$ Hz), 2.00 (s, 3H), 1.6-1.36 (m, 10H), 1.28-1.23 (m, 8H), 0.86 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz).

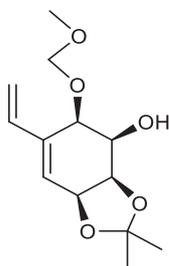
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.0, 132.9, 118.7, 109.1, 83.0, 79.0, 77.1, 71.4, 71.1, 34.8, 32.0, 31.8, 29.4, 29.3, 28.1, 27.6, 25.5, 22.8, 21.3, 14.2.

IR (FT-IR): $\sigma = 3287, 2927, 2857, 1747, 1457, 1372, 1217, 1060, 1038$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 528.21767; found: not detected.

General procedure F for the RCM

To a solution of enyne derivative in toluene ($\sim 0.03\text{M}$); Grubbs catalyst second generation (10 mol %) in 1mL of dry Toluene was added at room temperature under saturated ethylene gas conditions. The reaction mixture was refluxed for specified time. Toluene was removed under vacuum and purified by column chromatography using EtOAc/hexane (1:4) to provide the aimed product if it permits.

29. (3*R*,4*R*,5*R*,7*S*)-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-ol (**154d**):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol (**154b**). Reaction time 6 hours. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system gave the product **154d** as colorless oil as colorless oil; yield: 62.5 %; $[\alpha]_D +20.83$ (c 2.0 in CHCl_3).

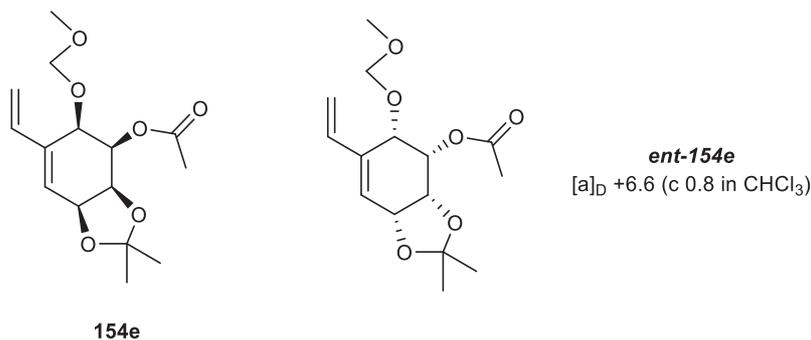
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.36 (dd, 1H, J = 10.96, 17.6 Hz), 5.83 (d, 1H, J = 4.03 Hz), 5.37 (d, 1H, J = 17.55 Hz), 5.18 (d, 1H, J = 11.06 Hz), 4.77 (s, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 4.29, 6.54 Hz), 4.49 (dd, 1H, J = 3.51, 6.58 Hz), 4.37 (d, 1H, J = 3.43 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 1.12, 10.32 Hz), 3.7 (d, 1H, J = 9.33 Hz, OH), 3.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 136.8, 136.5, 127.4, 115.3, 110.5, 97.8, 74.8, 74.3, 72.9, 68.4, 56.3, 27.5, 26.0.

IR (FT-IR): σ = 3408, 2993, 1736, 1607, 1379, 1147, 1100, 1029 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$: 279.1208; found: 279.1213.

30. (3S,4R,5R,7S)-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl acetate (154e):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1S,2S)-1-((4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-yl acetate **154c**. Reaction time 6 hours. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **154e** as colorless oil; yield: 70 %; $[\alpha]_D -4$ (c 1 in CHCl_3).

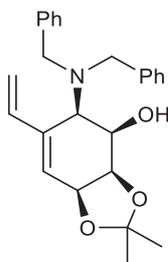
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.36 (dd, 1H, J = 11.02, 17.62 Hz), 5.9 (d, 1H, J = 3.97 Hz), 5.55 (d, 1H, J = 17.51 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 11.19 Hz), 5.12 (t, 1H, J = 3.33 Hz), 4.8 (d, 1H, J = 6.94 Hz), 4.7 (dd, 2H, J = 6.76, 9.91 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 3.78 Hz), 4.48 (dd, 1H, J = 3.15, 6.43 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.8, 137.2, 135.9, 126.7, 116.0, 111.1, 96.5, 72.8, 72.6, 69.7, 68.9, 55.9, 27.3, 26.0, 21.4.

IR (FT-IR): $\sigma = 3407, 2983, 2935, 2835, 1722, 1607, 1409, 1378, 1212, 1100, 1030 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 321.1314; found: 321.1314.

31. (3*a*R,4*R*,5*R*,7*a*S)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-ol (155d):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol **155b**. Reaction time 6 hours. Purification by EtOAc/petrolether (1/4) as eluent system giving the product **155d** as colorless oil; yield: 56%; $[\alpha]_{\text{D}} -66.0$ (c 2 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.34-7.26 (m,7H), 7.25-7.21 (m,3H), 6.48 (dd, 1H, $J = 10.85, 17.47$ Hz), 5.97 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.55 (dd, 1H, $J = 1.45, 17.33$ Hz), 5.23 (d, 1H, $J = 10.88$ Hz), 4.58-4.55 (m,1H), 4.34 (dd, $J = 3.49, 6.51$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 3.81, 6.48$ Hz), 3.70-3.68 (m, 4H), 1.36 (s,3H), 1.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.2, 137.6, 129.3, 128.5 (2xC), 128.4 (2xC), 127.3 (C-1), 125.1, 116.1, 110.1, 74.4 (2xC), 71.8, 65.1, 56.7 (2xC), 26.7, 25.2.

IR (FT-IR): $\sigma = 3550, 3027, 2985, 2248, 1737, 1603, 1453, 1209, 1028, 909, 730 \text{ cm}^{-1}$.

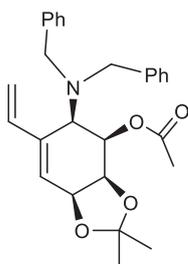
HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: 392.2226; found: 392.2223.

(3*a*S,4*R*,5*R*,7*a*S)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl acetate 155e' and (3*a*R,4*S*,5*S*,8*a*R)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-methylene-3*a*,5,6,8*a*-tetrahydro-4*H*-cyclohepta[d][1,3]dioxol-4-yl acetate 155e

These compounds were prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol **155b**.

Reaction time 5 hours. Purification by EtOAc/petrolether (1/4) as eluent system giving a mixture of the products **155e** and **155e'** separable on column chromatography as colorless oil; yield: 76% as colorless oil which crystallized by standing as white solid.

32. (3*aS*,4*R*,5*R*,7*aS*)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl acetate (155e')



Yield: 31% as white solid; mp: 58.6°C; $[\alpha]_D +56.36$ (c 2.2 in CHCl₃).

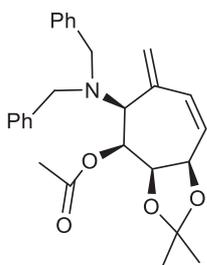
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.20-7.37 (m, 10H), 6.66 (ddd, 1H, $J = 1.44, 10.66, 17.53$ Hz), 6.11 (dd, 1H, $J = 2.77, 3.75$ Hz), 5.77 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz), 5.53 (dd, 1H, $J = 1.79, 17.36$ Hz), 5.15 (dd, 1H, $J = 1.6, 10.93$ Hz), 4.56 (tdd, 1H, $J = 2.02, 3.79, 7.53$ Hz), 4.16 (dd, 1H, $J = 3.94, 7.43$ Hz), 3.97 (d, 2H, $J = 13.9$ Hz), 3.61 (d, 1H, $J = 2.52$ Hz), 3.56 (d, 2H, $J = 14.24$ Hz), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9, 139.8, 139.7, 135.7, 128.59, 128.42, 127.06, 121.5, 115.6, 109.7, 73.31, 70.70, 64.93, 55.8, 54.9 (2xC), 26.4, 24.7, 22.2.

IR (FT-IR): $\sigma = 3057, 3029, 2980, 1739, 1602, 1494, 1368, 1232, 1057, 909, 730, 698$ cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z calcd for [C₂₇H₃₂NO₄ +H]: 434.2331; found: 434.2329.

33. (3*aR*,4*S*,5*S*,8*aR*)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-methylene-3*a*,5,6,8*a*-tetrahydro-4H-cyclohepta[d][1,3]dioxol-4-yl acetate (155e):



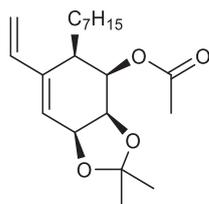
Yield : 45.6% as white solid; mp: 66.2; $[\alpha]_D +100$ (c 0.6 in CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.20-7.40 (m, 10H), 6.18 (dd, 1H, J = 2.32 Hz, 12.86 Hz), 5.98 (dd, 2H, J = 3.35, 8.6 Hz), 5.49 (dd, 1H, J = 2.78, 12.81 Hz), 5.34 (dd, 1H, J = 1.95, 2.52 Hz), 4.76 (ddd, 1H, J = 2.24, 2.8, 7.62 Hz), 4.19 (dd, H , J = 3.77, 7.74 Hz), 3.94 (dd, 2H, J = 1.34, 14.39 Hz), 3.58 (t, 1H, J = 2.16 Hz), 3.38-3.50 (d, 2H, J = 14.4 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.3, 141.6, 139.3, 130.3, 128.7, 128.1, 127.2, 125.7, 120.3, 108.3, 79.3, 77.5, 74.6, 66.5, 58.4, 26.9, 24.6, 21.6.

IR (FT-IR): σ = 3026, 2988, 1742, 1601, 1494, 1371, 1229, 1049, 907, 730 cm^{-1} . HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4 + \text{H}]$: 434.2331; found: 434.2329.

34. (3*a*S,4*S*,5*R*,7*a*S)-5-heptyl-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[*d*]dioxol-4-yl acetate (157e): [1,3]

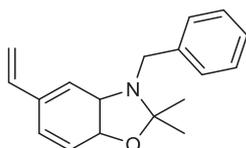


This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-1-((4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynylnonyl acetate **157c**. Product **157e** obtained with Yield: 55% 185 mg; $[\alpha]_{\text{D}} = +21.5$ (c = 2.6 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.26 (dd, 1H, J = 10.9, 17.58 Hz), 5.61 (d, 1H, J = 3.98 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 17.59 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 11.03 Hz), 5.06 (dd, 1H, J = 3.09, 5.75 Hz), 4.74 (dd, 1H, J = 4.06, 6.53 Hz), 4.49 (dd, 1H, J = 2.99, 6.61 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J = 3.56, 5.47, 6.82 Hz), 2.17 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 11H), 0.86 (t, 4H, J = 6.66 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.7, 142.2, 137.8, 124.2, 114.8, 110.6, 74.2, 73.6, 71.8, 36.3, 32.0, 30.8, 30.3, 29.4, 27.6, 25.6, 22.8, 21.5, 14.2. IR (FT-IR): σ = 2925, 2855, 1741, 1604, 1457, 1370, 1231, 1028, 867 cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 434.2331; found: 434.2329.

35. 3-benzyl-2,2-dimethyl-5-vinyl-2,3,3*a*,7*a*-tetrahydrobenzo[*d*]oxazole (158d):



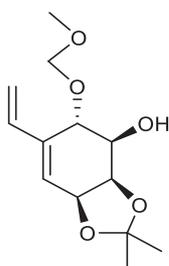
This compound was prepared according to the general procedure **F**, using *(1R,2R)*-*N*-benzyl-1-((*4R,5S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-amine **158b**. Purification by EtOAc/petrolether (1/4) as eluent system giving the product **158d** as colorless oil; yield: 60%; $[\alpha]_D -28.57$ (c 1.4 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.30-7.23 (m, 3H), 6.99 (dd, 2H, $J = 1.62, 7.42$ Hz), 6.6 (dd, 1H, $J = 1.81, 2.75$ Hz), 6.23 (dd, 1H, $J = 1.82, 3.66$ Hz), 6.13 (t, 1H, $J = 3.16$ Hz), 5.58 (ddd, 1H, $J = 7.6, 10.25, 17.15$ Hz), 5.22-5.21 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 3H), 4.99 (d, 1H, $J = 16.17$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J = 7.6, 6.75$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.2, 134.8, 128.8 (2xC), 128.1, 127.6, 126.5 (2xC), 122.7, 118.3, 109.4, 108.5, 107.6, 79.8, 74.0, 51.2, 27.4, 24.9.

IR (FT-IR): $\sigma = 3026, 2988, 1742, 1601, 1494, 1371, 1229, 1049, 907, 730$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 300.1600; found: 300.1598.

36. (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-ol (163d):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using *(1S,2R)*-1-((*4R,5S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-ol **163b**. Purification by FC PE/EtOAc: 7/3 as eluent system giving the product **163d** as dark oil; yield: 70.3 % yield; $[\alpha]_D +4.57$ (c 1.75 in CHCl_3).

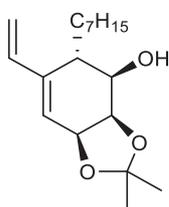
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.35 (dd, 1H, $J = 11.08, 17.51$ Hz), 5.97 (dd, 1H, $J = 1.95, 4.3$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 1.52, 17.51$ Hz), 5.17 (dd, 1H, $J = 1.52, 11.02$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 7.04$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 6.97$ Hz), 4.66 (tdd, 1H, $J = 1.42, 4.79, 6.06$ Hz), 4.12 (td, 1H, $J =$

2.49, 8.76 Hz), 4.08 (quint d, 1H, $J = 2.28, 5.59$ Hz), 4.03 (td, 1H, $J = 1.93, 8.32$ Hz), 3.75 (dd, 1H, $J = 7.93, 8.8$ Hz, OH), 3.47 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140.7, 134.3, 120.8, 116.8, 110.5, 98.3, 81.9, 77.3, 73.4, 71.9, 56.4, 27.5, 26.

IR (FT-IR): $\sigma = 3408, 2993, 2983, 1736, 1607, 1369, 1379, 1147, 1100, 1029$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 279.1208; found: 279.1207.

37. (3*a*R,4*R*,5*S*,7*a*S)-5-heptyl-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-ol (166d):



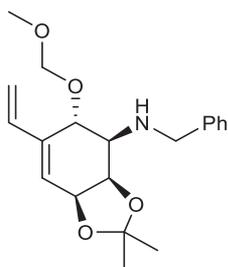
This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*S*,2*R*)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-ethynylnonan-1-ol **166b**. Purification by FC using EtOAc/petrolether (1:4) as eluent system giving the product **166d** as colorless oil; yield: 57%); $[\alpha]_{\text{D}} +18.95$ (c 1.9 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.32 (dd, 1H, $J = 11.14, 17.57$ Hz), 5.79 (d, 1H, $J = 4.45$ Hz), 5.3 (d, 1H, $J = 17.62$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 10.91$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $J = 4.39, 6.63$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J = 4.36, 6.99$ Hz), 4.14 (t, 1H, $J = 4.18$ Hz), 2.49 (td, 1H, $J = 3.83, 8.86$ Hz), 1.86-1.78 (bs, 1H, OH), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.31-1.23 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 7.03$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 141.9, 138.0, 123.1, 114.6, 109.1, 71.3, 69.6, 41.3, 32.0, 30.3, 30.0, 29.4, 27.5 (2xC), 25.2, 22.8, 14.2.

IR (FT-IR): $\sigma = 3429, 3084, 2923, 1606, 1457, 1378, 1210, 1057, 903, 733$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 317.2090; found: 317.2090.

38. (3*a*R,4*R*,5*S*,7*a*S)-*N*-benzyl-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-amine (162d):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-amine **162b**. Purification by FC using EtOAc/petrolether (1:4) as eluent system giving the **162d** and **162d'** as colorless oil.

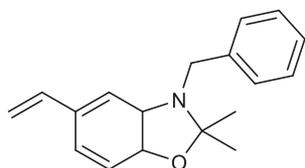
For product **162d**: yield: 28%; $[\alpha]_D -58.66$ (c 1.5 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.43 (d, 2H, $J = 7.83$ Hz), 7.32 (t, 3H, $J = 7.38$ Hz), 6.38 (dd, 1H, $J = 11.02, 17.62$ Hz), 5.86 (d, 1H, $J = 4.53$ Hz), 5.54 (d, 1H, $J = 17.46$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J = 10.85$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J = 6.79$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (dd, 1H, $J = 4.3, 6.95$ Hz), 4.55 (q, 2H, $J = 3.66$ Hz), 4.01 (d, 2H, $J = 3.24$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.7 (t, 1H, $J = 3.64$ Hz), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140.5, 139.2, 137.8, 128.5 (2xC), 128.2(2xC), 127.8, 127.0, 115.1, 109.8, 96.4, 73.0, 72.6, 68.4, 55.7, 55.8, 50.5, 27.4, 25.6.

IR (FT-IR): $\sigma = 3348, 3087, 3059, 2983, 1605, 1495, 1377, 1209, 911, 750, 698$ cm^{-1} . HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 346.2018; found: 346.2018.

37. 3-benzyl-2,2-dimethyl-5-vinyl-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazole (**162d'**):



For product **162d'**: yield: 52%; $[\alpha]_D -18.0$ (c 1.5 in CHCl_3).

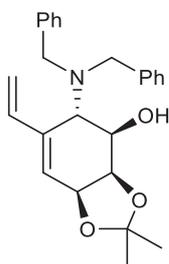
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.34-7.26 (m, 3H), 7.02 (dd, 2H, $J = 1.89, 7.95$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 1.79, 2.77$ Hz), 6.26 (dd, 1H, $J = 1.78, 3.63$ Hz), 6.16 (t, 1H, $J = 3.23$ Hz), 5.62

(ddd, 1H, $J = 7.53, 10.25, 17.12$ Hz), 5.23-5.21 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 3H), 5.0 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J = 6.75, 7.56$ Hz), 1.56 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.3, 134.9, 128.8 (2xC), 128.2, 127.6, 126.6 (2xC), 122.6, 118.3, 109.5, 108.5, 107.7, 79.9, 74.0, 51.2, 27.5, 25.0.

IR (FT-IR): $\sigma = 3340, 3056, 2983, 1952, 1605, 1454, 1378, 1148, 911, 737, 698$. HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 300.1600; found: 300.1598.

39. (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aS*)-5-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-ol (164d):



This compound was prepared according to the general procedure **F**, using (1*R*,2*R*)-2-(dibenzylamino)-1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-yn-1-ol **164b**. Purification by FC using EtOAc/petrolether (1:4) as eluent system giving the product **164d** as yellow oil; yield: 62%; $[\alpha]_{\text{D}} -22.4$ (c 2.1 in CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.41-7.27 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.63 (dd, 1H, $J = 10.82, 17.26$ Hz), 6.0 (dd, 1H, $J = 2.33, 4.41$ Hz), 5.49 (dd, 1H, $J = 1.78, 17.36$ Hz), 5.17 (dd, 1H, $J = 1.43, 11.16$ Hz), 4.57 (t, 1H, $J = 4.86$ Hz), 3.97 (dd, 2H, $J = 4.62, 6.88$ Hz), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.8 (d, 2H, $J = 12.57$ Hz), 3.35 (dd, 1H, $J = 2.18, 7.49$ Hz), 2.47-2.27 (bs, 1H, OH), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.8, 140.0, 136.5, 129.4, 128.4, 127.1, 119.9, 115.7, 110.1, 79.0, 71.9, 71.5, 59.8 (2xC), 28.6, 26.1.

IR (FT-IR): $\sigma = 3550, 3027, 2985, 2248, 1603, 1494, 1453, 1380, 1209, 1028, 909, 730, 698\text{cm}^{-1}$. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{229}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: 392.2226; found: 392.2225.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 a) Bernaud, F.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2567-2569. b) Bernaud, F.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Synlett* **2004**, 1080-1082. c) Alouane, N.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5797-5800. d) Vrancken, E.; Alouane, N.; Gérard, H.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1770-1779.
- 2 a) Metzger, J. O.; Eissen, M. C. *R. Chim.* **2004**, *7*, 569–581. b) Jenck, J. F.; Agterberg, F.; Droescher, M. J. *Green Chem.* **2004**, *6*, 544 –556. c) Parthasarathy, G.; Hart, R.; Jamro, E.; Miner, L.; *Clean Technol. Environ. Policy* **2005**, *7*, 219–229.
- 3 Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem* **2007**, *9*, 411.
- 4 a) Guillena, G.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358-2364. b) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. c) Guillena, G.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.
- 5 a) Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2595. b) Yokoyama, Y.; Takagi, N.; Hikawa, H.; Kaneko, S.; Tsubaki, N.; Okuno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 662. c) Hikawa, H.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8433.
- 6 a) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968. b) Liang, H.; Ito, S.; Yoshifuji, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 425.
- 7 a) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. b) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371.
- 9 Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1184.
- 10 a) Zaitsev, A. B.; Gruber, S.; Plüss, P. A.; Pregosin, P. S.; Veiros, Wörle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11604. b) Tanaka, S.; Pradhan, P. K.; Maegawa, Y.; Kitamura, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3996.
- 11 Shibata, M.; Ikeda, M.; Motoyama, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9528.
- 12 a) Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6487. b) Kischel, J.; Mertins, K.; Michalik, D.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865.
- 13 Zhu, A.; Li, L.; Wang, J.; Zhuo, K. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 1244.
- 14 Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- 15 a) Pearson, R. G.; *Science* 1966, 151, 172; *Chemistry in Britain* **1967**, *3*, 103. b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- 16 Yamamoto, T.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1986**, *5*, 1559.
- 17 Tsuji, J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*

- 1989, 28, 1173.
- 18 Frost, C. G. J.; Howarth, J.; Williams, J. M. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089.
- 19 Hayashi, T.; Hagihara, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7767.
- 20 Biswas, S.; Samec, J. S. M. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 974.
- 21 Kobayashi, S.; Ogino, T.; Shimuzu, H.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4729.
- 22 Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 413.
- 23 Zhan, Z. P.; Yang, W. Z.; Yang, R. F.; Yu, J. L.; Li, J. P.; Liu, H. J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.
- 24 Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11456.
- 25 a) Salehi, P.; Iranpoor, N.; Behbahani, F. K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 943. b) Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4593. c) Mirzaei, A.; Biswas, S.; Samec, J. S. M. *Synthesis* **2012**, 44, 1213.
- 26 a) Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5798. b) Michaux, J.; Terrasson, V.; Marque, S. Wehbe, J.; Prim, D.; Champagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2601. c) Yan, W. Wang, Q. Chen, Y. Petersen, J. L. Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3308.
- 27 Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 4065–4069.
- 28 a) Cuenca, A.; B. Mancha, G.; Asensio, G.; Medio-Simon, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1518.
- 29 a) Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J. M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2063; b) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14180.
- 30 Vicennati, P.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2248.
- 31 Reddy, C. R.; Madhavi, P. P.; Reddy, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7169.
- 32 Sanz, R.; Martínez, A.; Álvarez-Gutiérrez, J. M.; Rodríguez, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383.
- 33 Shiorikawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 311.
- 34 a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-892. b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Reddy, R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588. c) Masson, ; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.
- 35 Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943.
- 36 a) Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 793. b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 825.

- 37 Yang, H.; Fang, L.; Zhang, M.; Zhu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 666.
- 38 a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179. b) B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467. c) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. d) Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.
- 39 a) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4085. b) Usui, I.; Schmidt, S.; Keller, M.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207-1210. c) Tao, Y.; Wang, B.; Qu, L. Qu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2726.
- 40 Trost, B. M.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Penter, C. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 1-64.
- 41 a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods; VCH, Weinheim, Germany*, **1996**. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S.A. *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods; Wiley-VCH, Weinheim, Germany*, **2003**.
- 42 Kürti, L.; Czakó B. *Elsevier Academic Press: Burlington*, **2005**.
- 43 Byström, S. E.; Aslanian, R.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1749.
- 44 Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172.
- 45 a) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2009**, 6472. b) Moreno-Mañas M.; Morral L.; Pleixats R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160.
- 46 Thoumazet, C.; Grutzmacher, H.; Deschamps, B.; Ricard, L.; le Floch, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3911.
- 47 Piechaczyk, O.; Thoumazet, C.; Jean, Y.; le Floch, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14306.
- 48 Phuan, P. W.; Kozlowski, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3963.
- 49 Hegedus, L. L. ; McCabe, R. W. ; Catalyst poisoning; Marcel Dekker: New York, **1984**.
- 50 Kondo, T.; Morisaki, Y.; Uenoyama, S. Y.; Wada, K.; Mitsudo, T. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8657-8658.
- 51 Tanaka, S.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1902-1905.
- 52 Jaisankar, P.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1894-1897.
- 53 Dryzhakov, M.; Richmond, E.; Moran, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 935-959.
- 54 a) Das, B. G.; Nallagonda, R.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5577-5583. b) Rueping, M.; Vila, C.; Uria, U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 768-771. c) Jefferies, L. R.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2026-2029. d) Shibuya, R. ; Lin, L.; Nakahara, Y.; Mashima, K.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4377-4381. e) Huo, X.; Yang, G.; Liu, D.; Liu, Y.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6776-6780. f)

- Emayavaramban, B.; Roy, M.; Sundararaju, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3952-3955.
- 55 Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Anorg. Chem.*, 4th ed.; Verlag Chemie: Weinheim, **1982**, 767.
- 56 a) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Padmaja, K. *Synlett* **1996**, 393–395. b) Im, Y. J.; Lee, H. R.; Kim, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2987–2990. c) Kabalka, G.W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3803–3805. d) Nag, S.; Pathak, R.; Kumar, M.; Shukla, P. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3824–3828.
- 57 a) Chung, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9023–9026. b) Cho, C.-W.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int.Ed.* **2004**, *43*, 6689–6691. c) Li, J.; Wang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5233–5237.
- 58 Liu, Y. L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3473.
- 59 Lee, K. Y.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1099.
- 60 Zhang, X.; Rao, W.; Wai Hong Chan, S.; Wai Hong Chan, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4186.
- 61 Rezgui, F. El Gaïd, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965.
- 62 Gatri, R.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835.
- 63 Fadnavis, N. W. Radhika, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, *15*, 3443.
- 64 Ben Kraïem, J.; Ben Ayed, T.; Amri, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7077.
- 65 Kočovaký, P.; Dvořák, D.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5015.
- 66 Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.
- 67 Stopka, T.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1437-1440.
- 68 a) Jones, R. A.; Bean, G. P. “*The Chemistry of pyrroles*”. Academic Press, London, **1977**. b) Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brücker, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151.
- 69 Briggs, C. A.; Jennings, R. A.; Wade, R. A.; Harasawa, K.; Ichikawa, S.; Minohara, K.; Nakagawa, S. (Warner-Lambert Company, USA) PCT Int. Appl. WO 9703959 A1, **1997**.
- 70 Kameswaran, V.; Barton, J. M. (American Cyanamid Co., USA) Eur. Pat. Appl. EP 491136 A2, **1992**.
- 71 Najera, C.; Sansano, J. M.; « L’actualité chimique » janvier **2013** – n° 370.
- 72 Curran, D.; Grimshaw, J.; Peresa, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.
- 73 Jolicoeur, B.; Champan, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.

- 74 Declerck, V.; Ribière, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8372.
- 75 Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089.
- 76 Singh, V.; Kanojiyab . S.; Batra, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10100–10110.
- 77 Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2805.
- 78 Lee, H. S.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4119.
- 79 Kim, S. J.; Kim, H. S.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1605.
- 80 a) Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5626. b) Zang, Q.; Javed, S.; Porubsky, P.; Ullah, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Basha, F. Z.; Organ, M. G.; Hanson, P. R. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211. c) Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048. d) Gutierrez, A. J.; Shea, K. J.; Svoboda, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4335.
- 81 a) Mutti, S.; Daubié, C.; Malpart, J.; Radisson, X.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8743. b) Okamura, H.; Shimizu, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4147. c) Westling, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590. d) Clary, K. N.; Parvez, M. Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3751.
- 82 a) Popandova-Yambolieva, K.; Ivanov, C. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 57. b) Malleron, J. L.; Peyronel, J. F.; Desmazeau, P.; M'Houmadi, C.; Planiol, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 543.
- 83 Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. P.; Lequeux, T.; Ourevitch, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 59.
- 84 Duvvuru, D.; Betzer, J. F.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483.
- 85 Trost, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- 86 a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 36-56. b) Ward, R.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447-456. d) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. e) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851. f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.
- 87 a) Felfer, V.; Strauss, V. T.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 107-117. b) Faber, K.; Schnell, B.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal*, **2003**, *345*, 653-666.
- 88 a) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 114–119. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802.
- 89 Jamali, F.; Mehvar, R.; Pasutto, F.M. *J. Pharm. Sci.* **1989** *78*, 95–715.
- 90 a) Yamamoto, H.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Pergamon Press: London*, **1991**, *2*, 81–98. b) Marshall, J. A.; Gung, B. W.; Grachan, M. L.; Krause, N., Hashmi, A. S. K. *Wiley-VCH: Weinheim, Germany* **2004**, *1*, 493–592. c) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*,

- 3163–3186. d) Panek, J. S. *Comprehensive Organic 103Synthesis* **1991**, *1*, 595.
- 91 a) Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4477-4481. b) Marshall, J. A.; Ellis, K. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1729-1732. c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626-4647. d) Achmatowicz, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2229-2234. e) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593-1596.
- 92 a) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4639-4640. b) Scheidt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990. c) Baker, J. R.; Thominet, O.; Britton, H.; Caddick, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 45-48. d) Voituriez, A.; Pérez-Luna, A.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931-934. e) Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6452-6455.
- 93 a) Poisson, J.F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6553–6560. b) Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4639–4640. c) Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Louvel, J.; Pérez-Luna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1147–1153.
- 94 a) Jimmi, S.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1589–1603. b) Jimmi, S.; Maury J.; Suppo, J. S.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12566–12576.
- 95 Marshall, J. A.; Eidam, P.; Eidam, H. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844.
- 96 Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813.
- 97 a) Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001. a) Marshall, J. A.; Lu, Z.-H.; Johns, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817.
- 98 Marshall, J. A.; Perkins, J. F.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556.
- 99 a) Hoffmann, R W.; Lanz, J.; Hoppe, D.; Metternich, R.; Tarrana, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1145-1146. b) Poisson, J. F.; Normant, J. F. *Synlett.* **2001**, 305-307.
- 100 Hoffmann, R. W.; Configurationally Stability and Configurationally Labile Chiral α -Substituted Organolithium Compounds in stereoselective Transformation in *Organic synthesis* via Organometallics, Vieweg, Braunschweig, **1993**, 79-91.
- 101 Hirsch, R.; Hoffmann, R. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 975.
- 102 Voituriez, A.; rez-Luna, A. P; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931–934.
- 103 Héral, B.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Synlett* **2009**, *19*, 3115 – 3118.
- 104 Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2238–2241.
- 105 Louvel, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A. *Eur. J. Org.*

- Chem.* **2010**, 2921–2926.
- 106 Séguin, C.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6986 – 6992.
- 107 Thominet, O.; Baker, J. R.; Britton, H.; Etheridge, Z. C.; Soscia M. G.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3703–3712.
- 108 Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369–3372.
- 109 Marshall, A. M.; Mikowski, M. P.; Bourbeau, G. M.; Schaaf, F.; Valeriote *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 320–323.
- 110 Hoffmann, R. W.; Julius, M.; Chemla, F.; Ruhland, T.; Frenzen, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049–6060.
- 111 Alouane N. Thèse de doctorat de l'Université Paris VI, **2007**.
- 112 Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A.; Voituriez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2137–2151.
- 113 a) Hwang, C. S.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6409–6410. b) Kronenburg, C. M. P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9688–9689.
- 114 Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4697–4706.
- 115 Vrancken, E.; Gerard, H.; Linder, D.; Ouizem, S.; Alouane, N.; Roubineau, E.; Bentayeb, K.; Marrot, J.; Mangeney, P., J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10790–10802.
- 116 Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771.
- 117 Yoshikai, N.; Nielsen, T. E.; Le Quement, S.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2866–2873.
- 118 Pippel, D. J.; Weisenburger, G. A.; Faibish, N. C.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 4919–4927.
- 119 a) Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis*, **1981**, 841–870. b) Tomoyasu, T.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Tetrahedron: Lett.* **2000**, 345–349. c) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127–130. d) Ito, H.; Toyoda, T.; Sawamura, J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5990–5992.
- 120 Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Pérez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 4876–4885.
- 121 a) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem.* **1987**, *9*, 478–480. b) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8561–8568. c) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462–468.
- 122 Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C. *J. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036.
- 123 Mac, D. H.; Chandrashekhar, S.; Gree, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *30*, 5881–5895.

- 124 Usami, Y.; Mizuki, K. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 877–881.
- 125 Marco-Contelles, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1607–1618.
- 126 Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 137–166.
- 127 Atsumi, S.; Umezawa, K.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49–53.
- 128 Atsumi, S.; Iinuma, H.; Nosaka, C.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1579–1585.
- 129 Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1624–1626.
- 130 Kameda, Y.; Asano, N.; Teranishi, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1573–1574.
- 131 a) Bach, G.; Breiding, M. S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *3*, 241–250. b) Huntley, C. F. M.; Hamilton, D. S.; Creighton, D. J.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3143–3144. c) Tang, Y. Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X. Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 149–153.
- 132 Zhang, C. S.; Stratmann, A.; Block, O.; Bruckner, R.; Podeschwa, M.; Altenbach, H.-J.; Wehmeier, U. F.; Piepersberg, W. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 22853–22863.
- 133 Hollingsworth, R. I.; Wang, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4267–4282.
- 134 Ogawa, S.; Kanto, M. *Current Trends in Medicinal Chem.* **2008**, *5*, 1–13.
- 135 Fraser-Reid, B.; López, J. C. *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, 532–553.
- 136 Nobuji, Y.; Noriko, C.; Takashi, M.; Shigeru, U.; Kenzon, A.; Michaki, I. *Japanese Kokai Tokkyo Koho*, **1994**, 283–305.
- 137 Isogai, A.; Sakuda, S.; Nakayama, J.; Watanabe, S.; Suzuki, A. *Agricultural and Biological Chem.* **1987**, *51*, 2277–2279.
- 138 Sedmera, P.; Halada, P.; Pospisil, S. *Magnetic Resonance in Chem.* **2009**, *47*, 519–522.
- 139 Horii, S.; Iwasa, T.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 57–58.
- 140 Horii, S.; Iwasa, T.; Mizuta, E.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 59–63.
- 141 Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579–586.
- 142 Takeuchi, T.; Chimura, H.; Hamada, M.; Umezawa, H.; Yoshioka, O.; Oguchi, N.; Akahashi, Y.; Matsuda, A. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 737–742.
- 143 Chimura, H.; Nakamura, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Kato, K.; Saito, S.; Tomisawa, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 743–748.
- 144 Sugimoto, Y.; Suzuki, H.; Yamaki, H.; Nishimura, T.; Tanaka, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1222–1230.

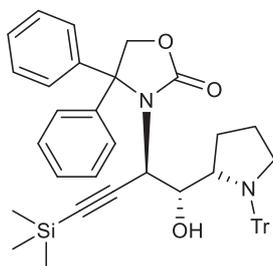
- 145 Maier, A.; Maul, C.; Zerlin, M.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 952–959.
- 146 Numata, A.; Iritani, M.; Yamada, T.; Minoura, K.; Matsumura, E.; Yamori, T.; Tsuruo, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8215-8218.
- 147 Yamada, T.; Iritani, M.; Ohishi, H.; Tanaka, K.; Doi, M.; Minoura, K.; Numata, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3979–3986.
- 148 Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4223-4258.
- 149 Letellier, P.; Ralainairina, R.; Beaupere, D.; Uzan, R. *Synthesis*, **1997**, *8*, 925-930.
- 150 Toyokuni, T.; Abe, Y.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 505-513.
- 151 Tatsuta, K. *Carbohydrate Mimics* **1998**, 283–305.
- 152 Kallemeijn, W. W.; Witte, M. D.; Wennekes, T.; Aerts, J. M. F. G. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochem.* **2014**, *71*, 297–338.
- 153 Pengthaisong, S.; Chen, C. F.; Withers, S. G.; Kuaprasert, B.; Ketudat Cairns, J. R. *Carbohydrate Res.* **2012**, *352*, 51–59.
- 154 Mehta, G.; Lakshminant, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3509-3512.
- 155 Donohoe, T. J.; Blades, K.; Helliwell, M.; Waring, M. J.; Newcombe, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8755-8758.
- 156 Usami, Y.; Hatsuno, C.; Yamamoto, H.; Tanabe, M.; Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1130-1133.
- 157 Usami, Y.; Ueda, Y. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1062-1063.
- 158 Manthey, M. K.; Gonzalez-Bello, C.; Abell, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1997**, 625-628.
- 159 Gonzalez-Bello, C.; Manthey, M. K.; Harris, J. H.; Hawkins, A. R.; Coggins, J.R.; Abell, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1591-1597
- 160 Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939-5942.
- 161 Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C. D.; Marchetti, P.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3515.
- 162 Usami, Y.; Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1125.
- 163 Takahashi, T.; Yamakoshi, Y.; Okayama, K.; Yamada, J.; Ge, W-Y.; Koizumi, T. *Heterocycles* **2002**, *56*, 209-220.
- 164 Soumik, M.; Annamalai, P.; Kana, M. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7690–7700.
- 165 Riley, A. M.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4970–4971.

- 166 Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
- 167 Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.
- 168 MuniRaju, Ch.; Prasada Rao, J.; Venkateswara Rao, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 86–93.
- 169 Rao, J. P.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 930-935.
- 170 Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- 171 a) Keinicke, L.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4124-4128. b) Jørgensen, M.; Iversen, H. E.; Paulsen, A. L.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4630-463.
- 172 a) Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 744-747. b) Chanti Babu, D.; Rao, C. B.; Venkatesham, K.; Selvam, J.J.P.; Venkateswarlu, Y. *Carbohydrate Res.* **2014**, *388*, 130-137.
- 173 Moon, H. R.; Won Jun Choi, W. J.; Kimb, H. O.; Jeonga, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189–1193.
- 174 Brock, A. E.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3187–3202.
- 175 Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robins, J., DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- 176 Nguyen, S.-B. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- 177 Hérisson J-L., Chauvin Y. *Die Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- 178 Dias, E. L.; Nguyen, S. T. ; Grubbs , R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3889-3397.
- 179 Katz, T. J. ; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *97*, 1592-1594.
- 180 a) Katz T. J., Sivavec T. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737. b) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1-26. c) B. M. Trost, V. K Chang, *synthesis* **1993**, 824-832. d) Fu. G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- 181 Kinoshita, A.; Mori, M. *synlett* **1994**, 1020- 1022.
- 182 Trnka T. M., Day M. W., Grubbs R. H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3845-3847.
- 183 Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.
- 184 Poulsen, C. S. ; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441-4449.
- 185 Dolhem, F. ; Lievre, C. ; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2336-2342.
- 186 Leeuwenburgh, M. A.; Kulker, C.; Duynstee, H. I.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8253-8262.

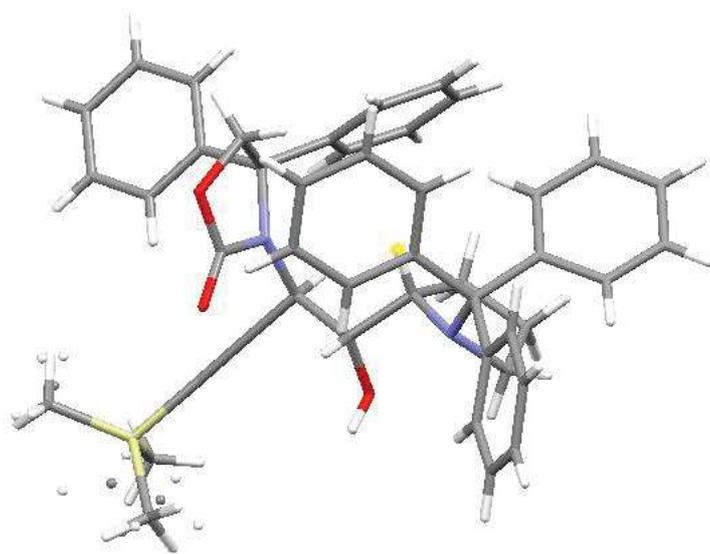
- 187 Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140.
- 188 Méndez- Andino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.
- 189 a) Ackermann, L.; El Tom, D.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195-2202. b) Knapp, S.; Naughton, A. B. J.; Murali Dhar, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1025–1028.
- 190 Radha Krishna, P.; Srinivas Reddy, P. *Synlett* **2009**, *2*, 209–212.
- 191 Blackburn, L.; Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1337.
- 192 a) Krishna, P. R.; Narsingam, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8721; b) Krishna, P. R.; Aivelu, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6265.
- 193 Hoye, T. R.; Zhao ; H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125.
- 194 Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274 .
- 195 a) Boyer, F.D.; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095-309; b) Marco-ontelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705-3717.
- 196 a) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1258. b) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678.
- 197 Dolhem, F.; Lievre, C.; Demailly, G.. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3400-3407.
- 198 Davies, F. A. ; Wu, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1269-1272.

STRUCTURES CRISTALLOGRAPHIQUES

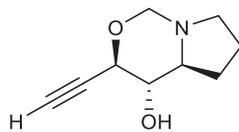
Produit 52



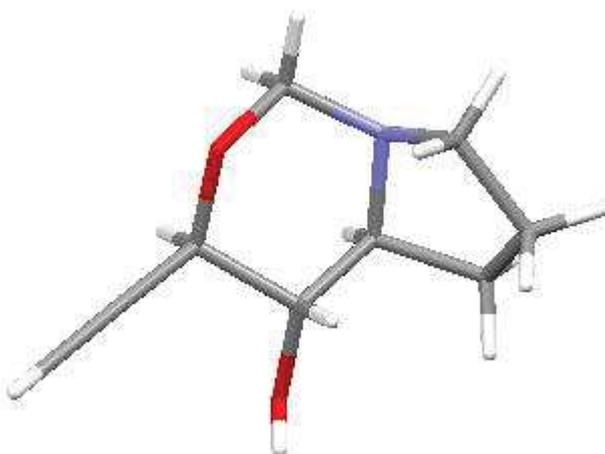
(R,S,S)-52



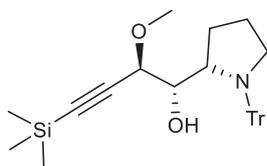
Produit 55a₁



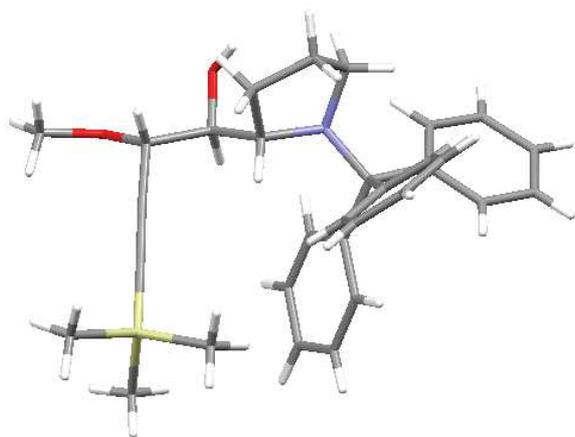
(R,S,S)-55a₁



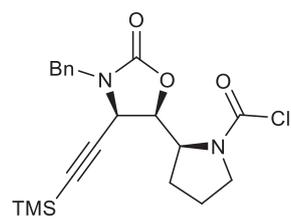
Produit 55b



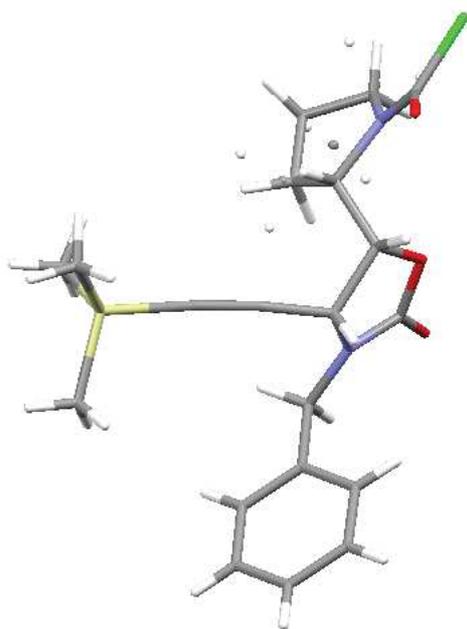
(R,S,S)-55b



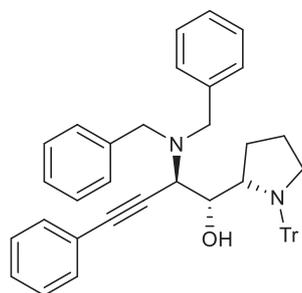
Produit 55c₂



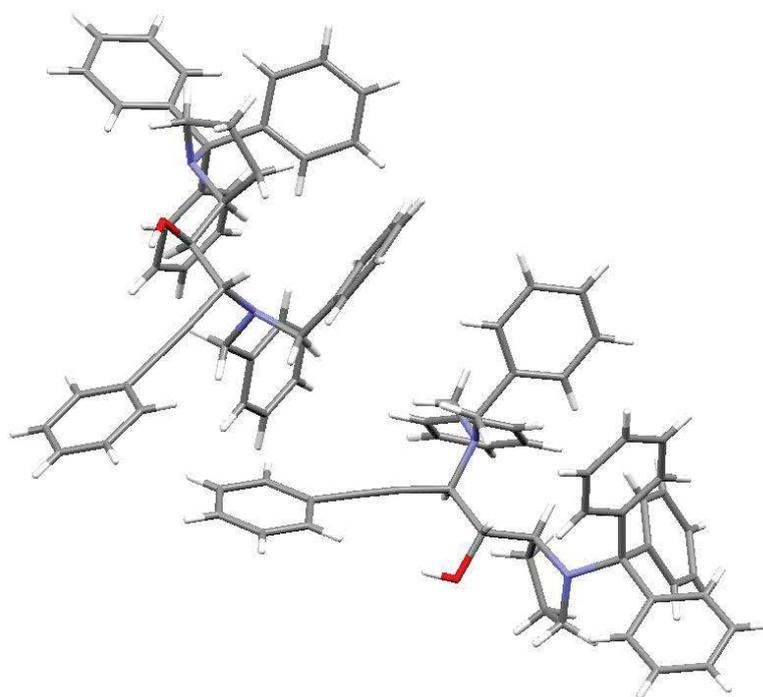
(R,S,S)-55c₂



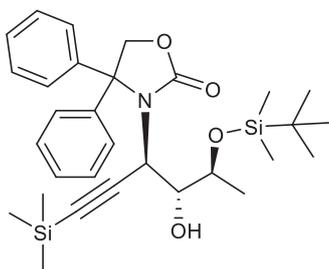
Produit 55h



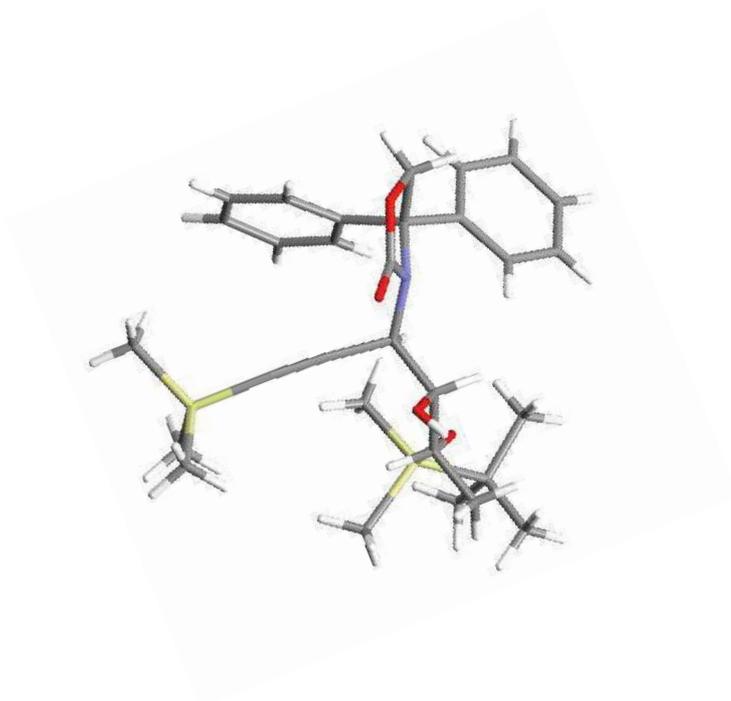
(R,S,S)-55h



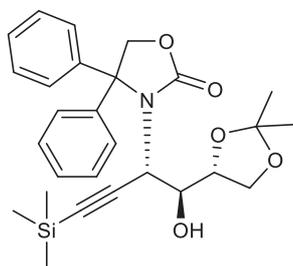
Produit 56



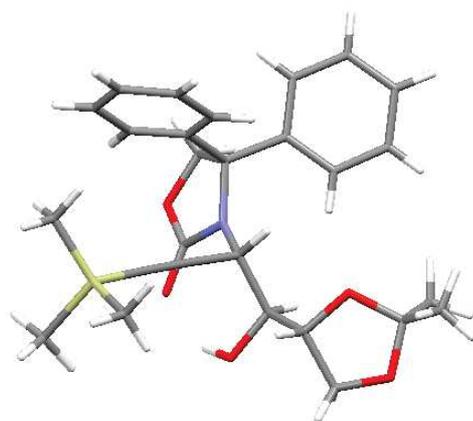
(R,R,S)-56



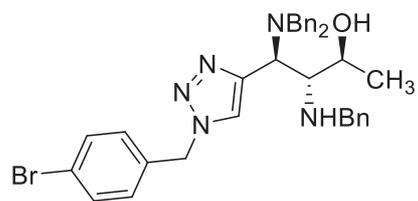
Produit 58



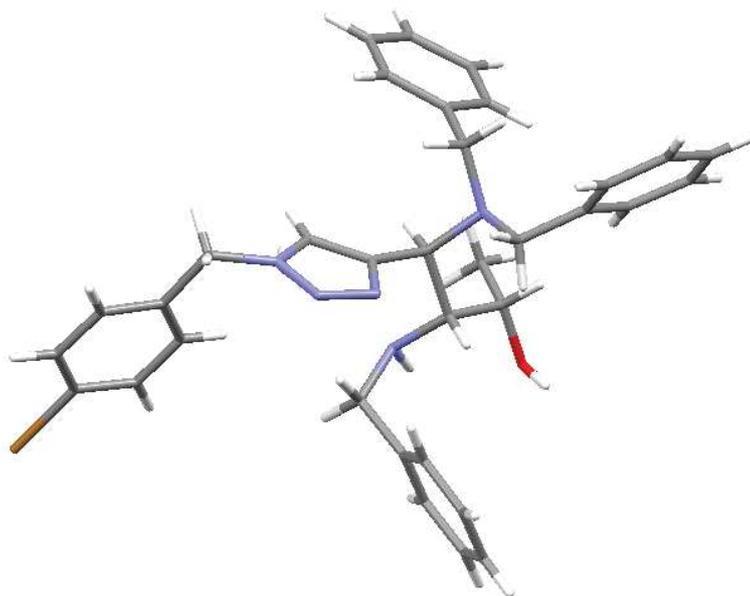
(S,S,R)-58



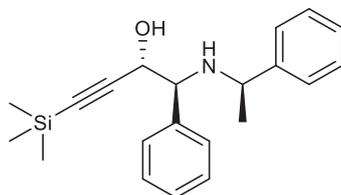
Produit 60c



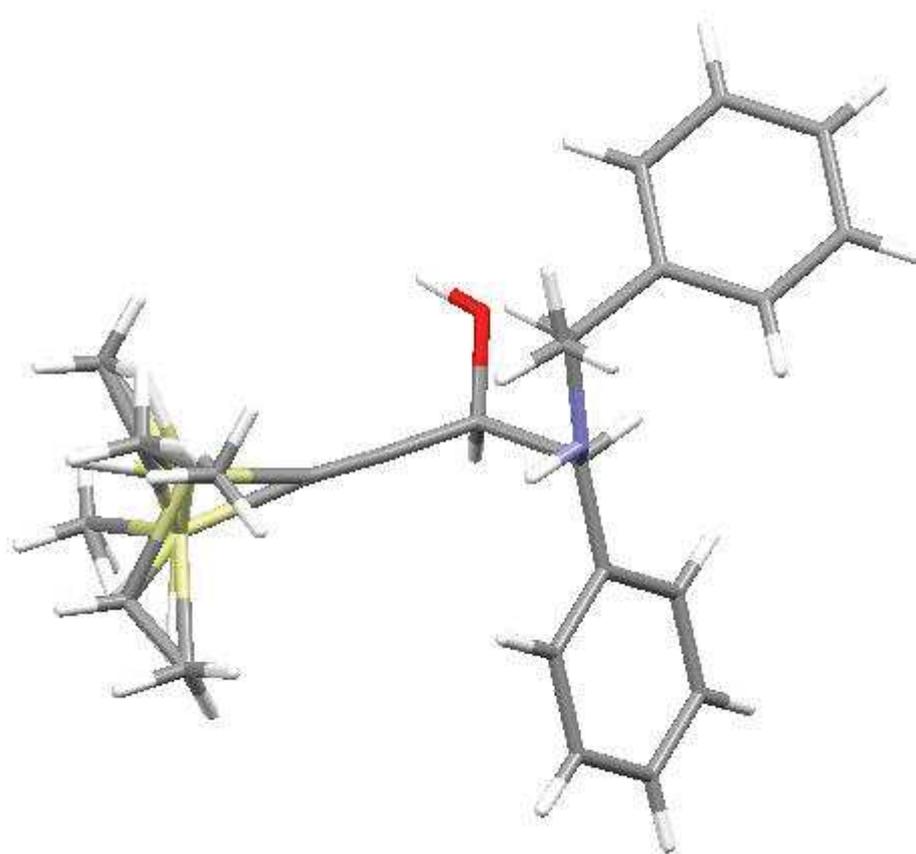
(S,R,S)-60c



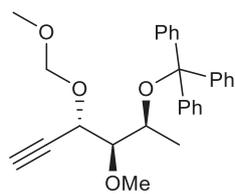
Produit 62a



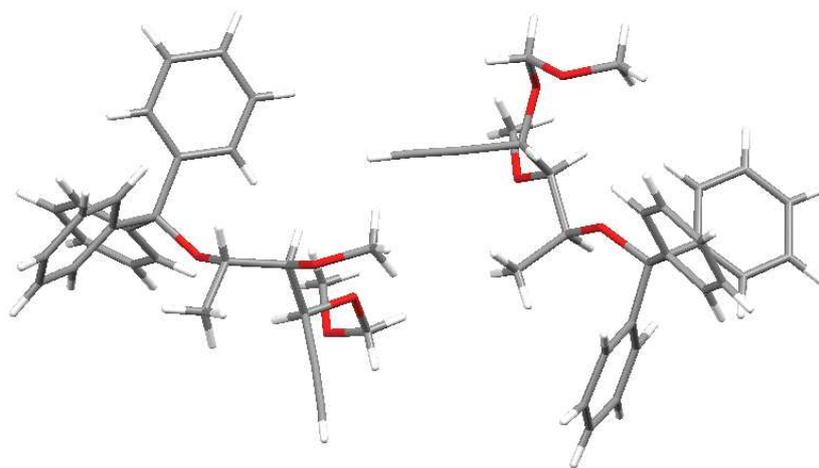
(S,S,R)-62a



Produit 64b



(S,R,S)-64b



DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODOLOGIES ORGANOMÉTALLIQUES POUR LA SYNTHÈSE RAPIDE DE DÉRIVÉS CYCLITOLS ET D'INDOLONES

RESUME

Cette thèse est divisée en quatre parties. Une nouvelle méthodologie de substitution nucléophile directe d'alcools allyliques primaires (MBH) catalysée par le système bicatalytique Fe(III)/BF₃ suivie d'une application à la synthèse des structures de type pyrrolidines à partir d'adduits de MBH a tout d'abord été développée. La seconde concerne l'étude de la stabilité ou de l'instabilité des réactifs allénylcuivres. Cette étude a permis de déduire une instabilité configurationnelle totale des allénylcuivres à une température réactionnelle aussi basse que -90°C ainsi que le rôle crucial du contre ion Li⁺ dans ce processus. Dans la troisième partie, un processus de dédoublement cinétique dynamique d'allényles cuivres préparés *in-situ* sur les aldéhydes et imines a permis la construction des dérivés aminoalcools homopropargyliques de façon très directe, efficace, diastéréosélective, énantiosélective et diversifiée. Dans la dernière partie, ces précurseurs aminoalcools homopropargyliques énantioenrichis synthétisés ont conduit aux dérivés cyclohexènes C-7 cyclitols par une métathèse cyclisante ényne catalysée par le catalyseur au ruthénium. Enfin, des perspectives de travail et une conclusion générale sont proposées.

Mots clés: Substitution nucléophile directe d'alcools, catalyse bimétallique, cuprates, cyclitols, indolones.

ABSTRACT

This thesis is divided into four parts. A new methodology of direct nucleophilic substitution of primary alcohols of MBH adduct catalyzed by Fe (III) / BF₃ bicatalytic system followed by an application to the synthesis of pyrrolidine derivatives from MBH adducts was first developed. The second part deals with the study of the configurational stability or instability of allenylcuprate reagents. This study allowed to elucidate a total configurational instability of the allenylcuprate species to temperatures as low as -90 °C. The crucial role of the Li⁺ counter-ion in this process was also demonstrated. In the third part, a dynamic kinetic resolution of allenyl copper species prepared *in-situ* upon addition to chiral aldehydes and imines allows the construction of homopropargylic aminoalcohol derivatives in a very direct, effective, diastereoselective, enantioselective and diversified process. In the last part, these homopropargylic enantioenriched aminoalcohols were converted to cyclohexene derivatives C-7 cyclitols by a ruthenium-catalyzed ring closing enyne metathesis (RCEYM).

Key words: Direct nucleophilic Alcohols substitution, bimetallic catalysis, cuprates, cyclitols, indolones.
