



Synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

Matt Rambla

► To cite this version:

Matt Rambla. Synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA112169 . tel-02003407

HAL Id: tel-02003407

<https://theses.hal.science/tel-02003407>

Submitted on 1 Feb 2019

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.

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles

ÉCOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystème

Spécialité : Chimie organique

Par

Matt Rambla

Synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 22 septembre 2015 :

Composition du Jury :

Professeur Delphine Joseph
Docteur Laurence Miesch
Professeur Christophe Len
Professeur Virginie Vidal
Docteur Catherine Guillou
Docteur Laurent Chabaud

Présidente
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directrice de thèse
Co-directeur de thèse



Résumé : Synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

Les gymnodimines, les spirolides, les pinnatoxines et les pteriatoxines constituent une famille de toxines d'origine marine de structures complexes, produites en faibles quantités par des microorganismes marins appelés dinoflagellés. Ces toxines sont connues pour bloquer les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) sans que leurs modes d'action ne soient connus avec précision. D'après les différents tests biologiques réalisés à ce jour, il semblerait que le motif spiroimine, commun à toutes ces molécules, soit le pharmacophore principal, indispensable pour toute activité antagoniste.

Le 13-dem SPX est un composé qui appartient à la famille des toxines à imines cycliques. Sa structure complexe présente un cœur à imine cyclique original, un macrocycle possédant un motif bis-spiroacétal et un buténolide. Actuellement aucune synthèse totale de ce composé n'a été publiée. L'ensemble du travail présenté dans ce manuscrit a été consacré à des études pour synthétiser, d'une part, le cœur imine spirocyclique et d'autre part, à la préparation d'un intermédiaire avancé pour parvenir à la synthèse totale de ce composé.

Dans un premier temps une étude méthodologique pour synthétiser des spiroimines simplifiées optiquement actives a été réalisée. Une approche originale et convergente a été développée reposant sur des réactions d'ADc asymétrique, d'isomérisation et de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire, à partir de substrats facilement accessibles.

Dans un second temps nous avons exploré deux voies synthétiques pour parvenir à un intermédiaire avancé pour la synthèse du 13-SPX C. Pour ce faire, deux approches ont été envisagées. Seule la stratégie reposant sur des étapes d'addition-1,2 d'un nucléophile, suivie d'une cyclisation pour obtenir les composés spirocycliques puis hydrogénation par l'iridium(I) cationique a été abordée au cours de ces travaux.

Mots-clés : *spirolide, spiroimine, toxine marine, produit naturel, récepteurs nicotiniques, synthèse asymétrique, catalyse, palladium, allylation décarboxylante asymétrique, isomérisation, cycloaddition.*

Abstract: Total synthesis of 13-desmethyl spirolide C

Gymnodimines, spirolides, pinnatoxines and pteriatoxines constitute a family of marine toxins with complex structures. They are produced in small quantities by marine microorganisms called dinoflagellates. These toxins are known to block the nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), but the exact mode of action remains to be determined. Biological tests have showed that the spiroimine moiety, the common feature of these molecules, is the main pharmacophore, essential for the antagonist activity.

13-dem SPX C belongs to the cyclic imine toxin family. Its complex structure shows an original cyclic imine core, a macrocycle that bears bis spiroketal moiety and a butenolide. Currently, no total synthesis of this toxin has been achieved. This Ph.D. work has been focused on methodological studies to synthesize cyclic imine core of 13-dem SPX C and on the synthesis of a very functionalized compound to reach 13-dem SPX C.

In the first part, a methodological work to synthesize simple optically active spiroimines was achieved. This original 3 steps sequence was based on asymmetric ADc reactions, isomerization and 1,3-dipolar [3+2]-cycloaddition from easily accessible cycloketones.

In the second time we imagined two synthetic ways to reach a highly functionalized moiety of 13-dem SPX C. Only the way that relies on 1,2-addition of nucleophile followed by a cyclization to get spirocyclic patterns and an iridium(I) catalyzed hydrogenation of *endo* alkene was tested.

Keywords: *spirolide, spiroimine, marine toxin, natural product, nicotinic receptor, asymmetric synthesis, catalysis, palladium, asymmetric decarboxylative allylation, isomerization, cycloaddition.*

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, prestigieux institut de chimie, en France. Pour cela, je remercie tout d'abord le Professeur Max Malacria, directeur de l'Institut, pour m'avoir accueilli au sein de ces locaux et de m'avoir permis d'effectuer mes travaux dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie tout particulièrement Catherine Guillou, ma directrice de thèse pour la confiance qu'elle a mis en moi tout au long de ces années. Je la remercie de m'avoir donné ma chance lors de mon stage de master 1, puis lors de mon stage de master 2 et d'avoir confirmé cette confiance en me proposant ce financement de thèse. L'intégration au sein de l'équipe 54 s'est faite tout en douceur et j'ai pu m'épanouir tant humainement que scientifiquement.

D'énormes mercis au docteur Laurent Chabaud, chargé de recherche dans l'équipe 54 et bras droit de Catherine Guillou, pour son accueil toujours chaleureux et pour m'avoir pris « sous son aile » durant ces 3 années de thèse. La cohabitation a été simple et productive et j'ai enrichi mes connaissances grâce à lui.

Merci aussi à Elvina Barré, IA et ACO de l'équipe, pour ses conseils de sécurité et pour m'avoir dispensé les « bonnes pratiques » de laboratoire.

Je tiens à remercier aussi Tatiana Hromjakova, doctorante qui a débuté sa thèse en même temps que moi, et les anciens du laboratoire : Leslie Duroure, Xavier Jusseau, Julie Rivollier et les différents stagiaires ou « bizuts » qui sont passés dans les laboratoires 218 et 225.

Je remercie vivement les membres du jury. Je suis très reconnaissant envers le Dr Laurence Miesch, chargée de recherche à l'université de Strasbourg, d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse et d'avoir accordé un temps précieux pour la relecture de mes travaux. Merci pour les discussions enrichissantes et pertinentes qui ont suivi la présentation, merci pour vos conseils judicieux et pour votre engagement auprès de moi. Merci au professeur Christophe Len, second rapporteur de mon jury de thèse, d'avoir accepté de juger mes travaux. Je tiens aussi à adresser ma reconnaissance au professeur

Virginie Vidal, examinatrice lors de ma soutenance de thèse, pour les échanges que nous avons eu, pour avoir enrichi ma culture personnelle concernant la synthèse du menthol et aussi pour l'anecdote de notre rencontre, un matin à l'aéroport d'Orly. Enfin je tiens à remercier vivement le professeur Delphine Joseph pour avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que pour son dynamisme, sa vitalité, son énergie, sa sagacité et ses conseils avisés.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux services communs de l'ICSN sans qui il n'aurait été possible de mener à bien mes travaux de thèse. Un grand merci à Jean-François et Karim du service RMN. Merci à Odile, Franck et Nathalie du service HPLC pour m'avoir appris à utiliser correctement la SFC et l'HPLC « à colonnes chirales ». Je remercie aussi le service informatique : David, Guillaume et Julien pour leur compétence, leur réactivité et leur sens de l'humour capilotracté inégalable.

Il est toujours très difficile de remercier avec les mots les plus justes les personnes qui nous ont beaucoup touché et qui nous marqueront à vie. Les prochains paragraphes seront les plus difficiles à écrire, incontestablement.

Retour par la case « team 54 ». Merci Cathy d'avoir été pour moi une seconde maman durant ma thèse, d'avoir pris soin de moi et de m'avoir promulgué de précieux conseils scientifiques et grâce à toi « la méthode suisse » n'a plus aucun secret pour moi. Je te remercie une nouvelle fois pour toute la confiance que tu m'as accordée durant ces 5 superbes années passées au labo 218. Merci aussi pour la grande liberté de recherche que tu m'as donnée tout en sachant me guider et me remettre sur les rails quand il le fallait. Les conseils judicieux et avisés donnés sans retenu : grâce à toi Heck et Crabtree ne sortiront jamais de mon esprit. Je te suis très reconnaissant aussi pour ton expertise scientifique, tant sur le plan biologie que sur le plan chimie, que tu as su distiller lors des nombreuses discussions que nous avons eues dans ton petit bureau. Last but not least : merci pour ta réactivité lors de ma rédaction. Les délais étaient très courts et audacieux surtout avec un symposium et un congrès international au milieu de tout cela. Tu as joué le jeu et tu t'es investie à 200% pour que je sorte une belle thèse. Pour cela, je te suis très grandement reconnaissant. Selon moi, peu de personnes s'y « seraient autant filé » à l'institut et sûrement que dans d'autres équipes, les délais n'auraient pas pu être tenus.

Lolo je te dois énormément. Tu as été mon formateur, si j'en suis là aujourd'hui c'est parce que tu as pris le temps de me former et de me guider. J'ai beaucoup appris de toi et tu as pleinement complété la formation de qualité dispensée par Cathy. Tu as été patient tout au long de ces 5 années, tu as aussi été très réactif. Tu m'as donné le goût de l'enseignement, tu m'as soutenu dans mes choix lorsque tu les jugeais bons et tu m'as appris à avoir un discours cohérent et argumenté pour faire passer mes idées. Au même titre que Cathy, je te serais éternellement reconnaissant pour la charge de travail que tu as abattue en corrigeant dans les délais qui étaient impartis, ma thèse. Tout n'a pas été toujours rose, c'est vrai, mais tu m'as fait confiance et n'as pas douté de moi même quand ca semblait mal parti et presque irréalisable. J'espère qu'en lisant ces quelques mots tu n'auras pas une envie soudaine de « te pendre » cette fois-ci !

Vivi, petit rayon de soleil « matinal », merci pour ta bonne humeur, tes histoires rocambolesques et drôles, tes barbecues estivaux et printanniers. Merci pour ta joie de vivre et tes sourires. Nous avons eu tous les deux de francs moments de rigolade. Même si tu as été l'éternelle absente durant ces 3 années de thèse tu t'es rattrapée avec brio et panache en assistant à ma soutenance et en mettant une robe.

Tanie, ma voisine de bureau pendant quelques temps, qui a migré contre sa volonté (ou non ?) vers d'autres horizons du côté du labo 225. Merci d'avoir su encaisser mes blagues parfois douteuses et souvent graveleuses sans (presque) broncher. Je garderai un bon souvenir de toi.

Pour finir avec l'équipe, je vais tirer mon chapeau à mes deux bizuts. Merci à toi mon petit bizut d'1m80. Je t'ai eu comme compagnon de paillasse pendant presque 6 mois, durée de ton stage de M2. Que de poilades et de rigolades grâce à toi M'voyez. Ce fut un pur plaisir et une grande joie de manipuler avec toi au labo et de te promulguer quelques techniques dont j'ai le secret. Un autre grand merci au Bizut breton actuel. Tu as porté avec brio ce doux surnom de Bizut. J'ai énormément apprécié ta compagnie, je me suis bien marré avec toi. J'ai particulièrement apprécié ta sagacité et ton sens de l'humour ainsi que ta répartie au quotidien ! A vous deux les gars je vous écrit un énorme merci ! May the force be with you !

Le CEI dont j'ai eu la chance d'être le président après une élection plus que démocratique. J'ai passé de supers moments à vos cotés. Nous avons été une équipe soudée

et dynamique, DMAP comme a dit Max. Toujours à l'arrache, avec les mêmes valeurs, nous avons tous ensemble réalisés de bons événements dynamiques, qui ont plu à l'ensemble de l'Institut. Pour tout cela merci. Merci à Aude, John, Polo, Max, Val, Lam, Roubacca, Vaness (Grosse 1, attention jeu de mot ...), La Grosse, Tanie, Copine et Pilip. Grâce à vous, tous ces repas du lundis se sont transformés en rigolades incontrôlées et incontrôlables, avec des prises de positions sur des sujets « glissants » et graveleux ! Quelle joie !

« On est riche que de ses amis, c'est dit », les prochains paragraphes vous sont dédiés.

Je tiens à remercier plus fortement mes deux amis qui sont sortis du lot dans cette belle équipe et qui ont donné toute cette cohésion à notre petit groupe, qui ont aussi été mes compagnons de « grotte » et mes soutiens lors de la dernière ligne droite. Je vais débiter par Copine, qui se reconnaitra. Merci à toi pour ta bonne humeur, ton réconfort. Tu as très souvent trouvé les mots justes et percutants pour me faire aller de l'avant. Tu m'as soutenu durant les moments difficiles, nous nous sommes serrés les coudes, tu as été là lorsque j'en avais besoin. Toujours souriante et pleine de joie, tu m'as fait garder confiance en moi et tu as cristallisé cette belle amitié, qui est née de cette thèse. Je me souviendrai pour toujours de tes rires débridés et surtout de ton petit côté « Beubeu » qui te rend si unique et authentique. J'espère pouvoir boire des bières et faire le dingue avec toi encore longtemps. Tu as été une source de joie, de savoir et de compétence inquantifiable.

Pilip, la preuve vivante que le système scolaire français est défaillant, nous avons passés ensemble 3 magnifiques années. Guillou par adoption, tu es arrivé au labo 218 pour prendre un café et tu ne l'as plus jamais quitté. Nous avons fait ensemble les 400 coups, nous avons, à chaque fois, rivalisé d'inventivité et d'innovation pour nous surpasser ! Au labo comme dans la vie tu as été là. Dans les moments difficiles tu as été là. Pour l'apéro et pour faire le guignol avec moi, tu étais là. Pour aller pousser de la fonte et mater le zap tu étais là. J'ai pu compter sur toi aussi bien lors des dîners que lors des galères de voitures. Tu as passé des nuits blanches à mes cotés pour que j'avance et que je finisse ce manuscrit, tu as été sans failles et fidèle. Pour tout cela je te remercie, je pourrais épiloguer pendant des dizaines voire des centaines de pages avec des propos dythirambiques te concernant, toutefois je dois faire court car il reste encore du monde à remercier... Je finirais par donc en te remerciant une nouvelle fois pour tout ce que tu m'as apporté et tout ce que tu as été pour moi. Ça durera bien plus longtemps que 3 ans, ne t'en fais pas !

Merci à ma petite Puce, qui a veillé sur moi tantôt dans l'ombre, tantôt dans la lumière. Tu m'as insufflé l'espoir et m'a redonné foi (un peu) en l'être humain (je suis pourtant très misanthrope). Tu as été là durant 3 années complètes, du début jusqu'à la fin. Ce manuscrit et cette thèse je les ai finis grâce à toi. Tu m'as encouragé à toute heure de la nuit, tu as cru en moi et tu ne m'as pas laissé tombé, même dans l'adversité. Nous avons tissé des liens solides, francs, sincères et vrais. J'ai souri grâce à toi alors que tout s'écroulait autour de moi. J'ai repris goût à la vie. Tu m'as montré à quel point tout était possible et beau et que tout méritait d'être vécu, passionnément. J'ai beaucoup de mal à exprimer ce que tu m'as apporté, j'ai l'impression que tous ces mots sont dérisoires et euphémiques tant tu as joué un rôle primordial et capital dans cet aboutissement personnel. Tu as été mon rayon de Soleil dans mon ciel gris, tu as été Toi et pour cela je te suis infiniment reconnaissant et je ne pourrais jamais te remercier assez fortement avec des mots imprimés sur du papier pour les sacrifices que tu as fait. Pour tout : MERCI.

Je vais maintenant remercier le 405 : mes amis rugbyman. Cette bande de joyeux lurons à la fidélité inconditonnelle et à la loyauté inoxydable. Nous avons été réunis autour d'un ballon, puis d'un bâtiment et enfin d'une Tenaille. Mon monde tient debout, entre autre, grâce à vous car vous êtes la clé de voûte de notre amitié. J'espère du plus profond de mon cœur que l'on parviendra à l'acheter ce hameau et que notre pluridisciplinarité et notre débrouillardise nous mèneront loin... Loin des inepties humaine et surtout loin en amitié et en connaissances. Je vous remercie, Geslin et Popoche, Gros, Pully, Touffu, Milhouse, Ien Ien et Flo, Vomito et Nelson, Bebero le fusilier Malin, Dieu. Il faut vous connaître pour comprendre ce qui nous unit. Vous êtes indescriptibles, droits dans vos bottes et vous avez des Valeurs et des Principes et un sens aiguisé de ce qu'est un ami. A bientôt autour d'une pinte, je l'espère.

Belette, merci à toi pour cette décennie. Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir supporté durant ma thèse. J'ai vécu de très bons moments avec toi. Je ne retiendrai que le meilleur. Tout n'a pas été évident. Les aléas de la vie sont souvent terribles et ravageurs. Et sur ce point 2015 ne nous a pas épargnée. Merci pour ta bonne humeur quotidienne et l'investissement que tu as mis durant mes travaux. Merci aussi à ta sœur et à son mari : Aurélie et Toni, vous êtes supers, ne changez rien. Bien qu'elle n'ait pas contribué beaucoup à mes travaux et à ma réussite je remercie et embrasse LouAnn, 3 ans, le fruit de votre amour. Je remercie aussi du plus profond de mon cœur Christiant et Patricia. Vous êtes géniaux, protecteurs, plein de bon sens et d'expérience, toujours souriants. Et les repas sont

d'un délice inénarrables. Merci donc à toute la famille Tate pour votre présence lors de ma soutenance et pour votre présence tout court dans ma vie.

Il me reste à conclure ces remerciements par les membres de ma famille.

Je vais tout d'abord remercier mon Ami et Frère par adoption Bébéro. Toi, ma gueule, mon poto, mon brother... Depuis le temps que l'on roule notre bosse ensemble on en a vu des vertes et des pas mûres. Nous nous sommes rencontrés et nous ne nous sommes plus jamais quittés. Merci d'avoir été là durant cette expérience formatrice qu'est la thèse. On a bien fêté cela et on fêtera une multitude d'autres choses ensemble durant des années et des années, pour sur.

Ma Sœur et Maman je tiens à vous remercier pour tout l'amour que vous m'avez donné et que vous me donnez au quotidien. Nous sommes une famille, une vraie, une qui tient la route et qui est inébranlable, peu importe le cadeau pourri que la vie peut faire. Nous avons été pendant presque 26 ans les 4 fantastiques mais cette année la vie a préféré faire de nous les 3 Mousquetaires... C'est tout l'amour que j'ai reçu de ce cocon familial qui a fait que je suis moi, avec mes défauts et mes tares certes, mais avec des valeurs et une éducation irréprochable. Je n'ai jamais manqué de rien, et si j'en suis ici aujourd'hui c'est grâce à vous. Ma réussite je vous la dois, je vous la dédie. Vous êtes mon essentiel et vous m'avez toujours soutenu, encouragé, supporté même lorsque « Titi » n'était pas gentil ! Ma sœur et Maman je vous aime et je vous serai toute ma vie redevable. Je n'oublie pas non plus ma petite nièce et son papa, Merci à toi Maurice et merci à toi Elise, pourvu que tu deviennes une grande scientifique.

*« Le succès c'est d'être capable d'aller d'échec en échec sans
perdre son enthousiasme »*

Winston Churchill
(30/11/1874 – 24/01/1965)

« Arrête de chialer et bouge toi le cul... »

Thierry Rambla
(22/07/1964 – 23/04/2015)

A ma Sœur, à ma Mère et à mon Père...

Abréviations et symboles

Å : angström

AAA : alkylation allylique asymétrique

Ac : acétyle

ACh : acétylcholine

AChBP : acetylcholine binding protein

AChR : récepteur de l'acétylcholine

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

AD : acide domoïque

ADc : allylation décarboxylante

ANDEN : 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diyl

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

ARfDs : acute reference doses

ASP : amnesic shellfish poisoning

AZP : azaspiracid shellfish poisoning

Bn : benzyle

BTX : bungarotoxine

Bz : benzoyle

Cat : catalytique

CCM : chromatographie sur couche mince (= TLC)

CE₅₀ : concentration donnant 50% de l'effet maximum

CFP : ciguatera fish poisoning

CLHP : chromatographie liquide haute performance

COSY : correlation spectroscopy

Cys : cystéine

DA : Diels-Alder

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DACH : 1,2-diaminocyclohexane

dba : dibenzilidène acétone

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : diéthyl azodicarboxylate
 Dem SPX : desméthyle spiorolide
 DFT : densité théorique fonctionnelle
 DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
 Didem SPX : didesméthyle spiorolide
 DIOP : 2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
 DL : dose létale
 DM : dynamique moléculaire
 DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
 Dmdba : bis (3,5-diméthoxybenzylidène)acétone
 DME : diméthyléther
 DMEDA : Diméthyléthylènediamine
 DMF : diméthylformamide
 DMP : 2,2-diméthoxypropane
 DMSO : diméthylsulfoxyde
 DPPBA : acide diphénylphosphinobenzoïque
 Dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
 DSP : diarrhéic shellfish poisoning
 DTS : diverted total synthesis
 DUPHOS : 1,2-bis[2,5-diisopropylphospholano]benzene
e.d. : excès diastéréomérique
 EDTA : acide éthylène diamine tétracétique
e.e. : excès énantiomérique
 EFSA : european food safety authority
 ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
 équiv. : équivalent
 Et : éthyle
 Et₂O : éther diéthylique
 Et₃N : triéthylamine
 EtOH : éthanol
 GYM : gymnodimine
 h : heure
 HMBC : heteronuclear multiple-bond correlation
 HMPA : hexaméthylphosphoramide
 HMQC : heteronuclear multiquantum coherence

HPLC : chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography)

HWE : Horner-Wadsworth-Emmons

i-Pr : *iso*-propyle

i.e. : *id est* = c'est-à-dire

IBX : 1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3(1*H*)-one-1-oxyde

IC : concentration inhibitrice

IE : impact électronique

ImH : imidazole

LC : liquid chromatography

LDA : lithium diisopropylamide

LiAlH₄ : hydrure de lithium et d'aluminium

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LOD : limite de détection

LOQ : limite de quantification

Lys : lysine

M.S. : mass spectroscopy

mAChR : récepteur muscarinique de l'acétylcholine

MALDI : matrix-assisted laser desorption/ionization

Me : méthyle

MeCBS : methyl oxazaborolidine

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

Min : minute

MMV : Mukaiyama-Michael vinylogue

MOM : méthoxyméthyle

MTBE : méthyl *tert*-butyl éther

MVK : méthyle vinyle cétone

nAChR : récepteur nicotinique de l'acétylcholine

NBS : *N*-bromosuccinimide

NHK : Nozaki-Hiyama-Kishi

NoE : nuclear overhauser effect

NoESY : nuclear overhauser effect spectroscopy

NSP : neurologic shellfish poisoning

Nu : nucléophile

OA : acide okadaïque
 PDA : photodiode array detector
 PHOX : (diphénylphosphino)phényl]-2-oxazoline
 PIFA : *bis*(trifluoroacétate) de phényliode
 PKS : polycétide synthase
 pmdba : *p*-méthoxydibenzylidène acétone
 PnTX : pinnatoxine
 PP2A : protéine phosphatase 2A
 PSP : paralytic shellfish poisoning
 PtTX : ptériatoxine
 PTX : pectenotoxine
 Py = Pyr : pyridine
 PyBOP : (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
 RCM : ring-closing metathesis
 Rdt : rendement
 RMN = NMR : résonance magnétique nucléaire
 S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2
 SPX : spirovide
 STX : saxitoxine
t-Bu : *tert*-butyle
 TA : température ambiante
 TBAF : tetrabutylammonium fluoride
 TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
 TBS = TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
 TES : *N,N,N',N'*-tetraethylsulfamide
 Tf : trifluorométhanesulfonyle
 TFE : trifluoroéthanol
 THF : tétrahydrofurane
 TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine
 TMG : tétraméthylguanidine
 TMS : triméthylsilyl
 Tol : tolyle
 Trp : tryptophane
 Ts = Tos : tosyle
 Tyr : tyrosine

UE : union européenne

UPLC : ultra performance liquid chromatography

UV : ultraviolet

Val : valine

YTX : yessotoxine

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	13
TABLE DES MATIÈRES	19
INTRODUCTION GÉNÉRALE	25
LES TOXINES DE LA FAMILLE DES SPIROIIMINES : ISOLEMENT, CIBLES BIOLOGIQUES ET APPROCHES SYNTHÉTIQUES	29
I. ISOLEMENT	29
I. INTRODUCTION	29
II. ISOLEMENT, STRUCTURE ET TOXICITÉ DES IMINES CYCLIQUES	32
Les gymnodimines	32
Les spiroolides	35
Autres toxines à imine cyclique	37
II. RÉGLEMENTATION ET MÉTHODE DE DÉTECTION DES TOXINES À IMINE CYCLIQUE	39
I. LÉGISLATION EN VIGUEUR	39
II. BIOESSAIS SUR LES ANIMAUX	40
III. MÉTHODE DE DÉTECTION ALTERNATIVE	41
Les techniques chromatographiques.....	41
Détection par immuno-essais	42
Détection par des tests d'affinité récepteur/ligand	43
IV. DÉTECTION SPÉCIFIQUE DES TOXINES À IMINE CYCLIQUE	43
III. LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES ET LE MODE D'ACTION DES TOXINES À IMINE CYCLIQUE	44
I. CIBLE PRÉSUMÉE	44
II. LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES	45
Découverte des récepteurs de l'acétylcholine	45
Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs).....	46
L'AChBP comme modèle des nAChRs.....	49
Études de co-cristallisation et de binding.....	50
Études de modélisation moléculaire.....	51
Implications thérapeutiques	52
III. CONCLUSIONS	53
IV. APPROCHES SYNTHÉTIQUES DES TOXINES À IMINES CYCLIQUES	54
I. INTRODUCTION	54
II. SYNTHÈSE BASÉE SUR LA RÉACTION DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE	55

Hypothèse biosynthétique	55
Approche bio-inspirée de Kishi.....	56
III. SYNTHÈSE PAR LA RÉACTION DE DIELS-ALDER INTERMOLECULAIRE	60
Exigences structurales du diénophile.....	60
Stratégie utilisant un lactame α -méthylénique : approche de Murai	61
Stratégie utilisant un lactame α -méthylénique : approche de Romo.....	62
Stratégie utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum : approche de White.....	65
IV. SYNTHÈSE PAR RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE	66
Réarrangement d'Ireland-Claisen	66
Réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans.....	67
V. SYNTHÈSE PAR CYCLISATION ANIONIQUE EN CASCADE	69
VI. CONCLUSION SUR LES APPROCHES SYNTHÉTIQUES	69
V. TRAVAUX ANTÉRIEURS DU LABORATOIRE ET OBJECTIFS DU PROJET	70
I. ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE INITIALE	71
II. SYNTHÈSE DU MOTIF SPIROIMINE	73
Réaction de Birch Alkylante Asymétrique.....	73
Réaction d'alkylation allylique asymétrique	75
Conclusions sur l'accès au motif spiroimine.....	77
III. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES SPIROIMINES	78
IV. INTRODUCTION DU MOTIF BUTÉNOLIDE	79
V. OBJECTIFS PERSONNELS	80
SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE SPIROIMINES	85
I. INTRODUCTION	85
II. LA RÉACTION D'ALLYLATION DÉCARBOXYLANTE ASYMÉTRIQUE POUR INTRODUIRE LE CENTRE QUATERNAIRE DU MOTIF SPIROIMINE	86
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	86
Historique de la réaction.....	86
Allylations décarboxylantes asymétriques d'allyles énol carbonates et de β -cétoesters	88
Aspects mécanistiques	92
Applications en synthèse totale	93
II. RÉSULTATS PERSONNELS ET DISCUSSIONS	96
Analyse rétrosynthétique des spiroimines	96
Synthèse des β -cétoesters modèles.....	97
Réaction d'allylation décarboxylante asymétrique	100
III. CONCLUSIONS	105
III. RÉACTION D'ISOMÉRISEMENT PALLADO-CATALYSÉE D'OLÉFINES TERMINALES	105
I. INTRODUCTION	105

II. LES RÉACTIONS D'ISOMÉRISATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE	106
III. RÉSULTATS PERSONNELS	107
Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'isomérisation.....	107
Étendue de la réaction d'isomérisation	108
IV. CONCLUSIONS	111
IV.RÉACTION DE CYCLOADDITION-[3+2] 1,3-DIPOLAIRE	111
I. INTRODUCTION	111
II. GÉNÉRALITÉS	112
Définitions des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires	112
Mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcène	112
Application des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires en synthèse totale	113
III. RÉSULTATS PERSONNELS	114
Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	114
Étendue de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	116
Extension aux spiroimines-6,7	117
IV. CONCLUSIONS	119
SYNTHÈSE DU FRAGMENT D'INTÉRÊT DU SPIROLIDE	123
I. INTRODUCTION ET STÉRÉOCONTRÔLE DE LA CHAÎNE LATÉRALE DU CŒUR SPIROIIMINE DU 13-DESMÉTHYLE SPIROLIDE C 11	123
I. INTRODUCTION	123
II. TRAVAUX ANTÉRIEURS DU LABORATOIRE	124
Voie C : séquence réduction/déshydratation/addition-1,4.....	125
Voie D : séquence addition-1,2/déshydratation/hydrogénation	127
III. RÉSULTATS PERSONNELS	129
Hydrogénation du spirolactame 213	129
Hydrogénation diastéréosélective du lactame 213	130
IV. CONCLUSIONS	132
II. SYNTHÈSE DU FRAGMENT D'INTÉRÊT POUR LE 13-DEM SPX C 11	133
I. RÉVISION DE LA STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DE L'ALDÉHYDE 203	133
II. RÉSULTATS PERSONNELS	135
Voie E : séquence addition-1,2/déshydratation/cyclisation.....	135
Synthèse des chaînes alkyles 230a-b et alkylation du β -cétoester 158g	135
Synthèse de la (<i>R</i>)- <i>t</i> -BuPHOX L3	136
Réaction d'ADc asymétrique et isomérisation sur les composés 120i, 231a-b	138
Voie A : accès aux composés spirocycliques 226	141
Voie B : accès aux composés spirocycliques 226	144
Synthèse de la chaîne alkyle énantipure 249	148
Application de la méthodologie sur le substrat 158g	151

III. CONCLUSIONS	153
EXPERIMENTAL PART	165
I. GENERALITY	165
I. REAGENT AND SOLVENT	165
II. CHROMATOGRAPHY TECHNOLOGIES	165
III. ANALYSIS INSTRUMENTS	166
II. EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 2	168
I. GENERAL PROCEDURE FOR β -KETOESTER SYNTHESIS	168
Method A:	168
Method B:	168
II. GENERAL PROCEDURE FOR AZIDOALKANONE SYNTHESIS :	168
Method C:	168
Method D:	169
Method E:	169
III. GENERAL PROCEDURE FOR ASYMMETRIC DECARBOXYLATIVE ALKYLATION	169
Method F:	169
Method G:	169
IV. GENERAL PROCEDURE FOR ISOMERIZATION	170
Method H:	170
V. GENERAL PROCEDURE FOR [3+2]-CYCLOADDITION	170
Method I:	170
III. EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 3	226

Introduction générale

Introduction générale

Les mers et les océans recouvrent 71% de la surface de notre planète. Ces étendues d'eau contiennent d'immenses richesses qui assurent la survie des populations côtières. Parmi elles, les centaines d'espèces de phytoplanctons constituent le premier maillon de la chaîne alimentaire, en servant de nourriture aux herbivores comme les mollusques filtreurs. D'autres espèces de microalgues, lorsqu'elles sont absorbées par les mollusques, libèrent des substances toxiques, aussi appelées phycotoxines, et les rendent impropres à la consommation humaine. Lorsqu'un tel risque existe, l'administration peut prendre des mesures temporaires d'interdiction de leur commercialisation ce qui met en péril tout un secteur professionnel. La présence de phycotoxines dans les coquillages est un problème de santé publique de plus en plus crucial, puisqu'elles se retrouvent sur une grande partie du globe et que de nouvelles toxines sont régulièrement identifiées.

Des études biologiques complètes, sur les toxines réglementées ainsi que sur les toxines émergentes, ont alors été mises en place afin de résoudre ces problèmes de pollution marine. La caractérisation structurale et la détermination de l'origine des toxines retrouvées dans les coquillages sont alors devenues l'une des priorités scientifiques de ces dernières années.

Une nouvelle famille de phycotoxines a été découverte et nommée «spiroimines». La principale caractéristique structurale de ces molécules est la fonction imine spirocyclique, qui semble conférer à la toxine son activité biologique. Toutefois, le mécanisme d'action n'est pas encore connu avec précision et l'isolement en faibles quantités de ces molécules constitue une limite pour l'étude de leur activité. Pour résoudre ce problème, la synthèse chimique de ces phycotoxines devient un outil indispensable pour les produire en plus grande quantité.

D'autre part, la synthèse d'analogues pourrait être également intéressante pour l'étude du mécanisme d'action et le développement de molécules d'intérêt pharmacologique. Le concept de DTS pour « Diverted Total Synthesis » a permis l'accès à de nombreuses nouvelles molécules actives.¹ Les analogues diffèrent de la cible

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

naturelle en degré d'oxydation, nature des substituants, détails stéréochimiques ou encore par toute une partie de la molécule en ne gardant que le pharmacophore. L'objectif étant de baisser la toxicité et d'améliorer l'activité biologique.

Dans ce contexte, un programme de recherche pluridisciplinaire est né de la collaboration entre plusieurs équipes sur la synthèse et l'étude pharmacologique des phycotoxines de la famille des spiroimines. Le but de ce travail est, d'une part, de réaliser des fragments de molécules judicieusement choisis en suivant la logique « DTS » afin d'étudier leurs activités biologiques et d'autre part, de réaliser *in fine* la synthèse totale de ces molécules. Pour ce faire, deux équipes de chimistes (celle du Dr. Catherine Guillou, ICSN, Gif-sur-Yvette et celle du Pr. Yannick Landais, ISM, Bordeaux 1) travaillent en étroite collaboration avec l'équipe de neurobiologistes dirigée par le Dr. Jordi Molgò (NBCM, Gif-sur-Yvette) avec le support financier de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR).

À travers ce doctorat, une étude approfondie a été réalisée autour de la synthèse du 13-desméthyle spirolide C (13-dem SPX C), toxine de la famille des « spiroimines ». Nous présenterons dans le premier chapitre, les différentes molécules de cette famille de phycotoxines ainsi que leurs isollements et leurs propriétés biologiques. Ensuite nous présenterons l'état de l'art actuel en abordant les différentes approches synthétiques envisagées à ce jour. Par la suite, le chapitre 2 exposera les résultats obtenus au cours d'une étude méthodologique concernant la synthèse énantiosélective de spiroimines simplifiées par des réactions d'allylations décarboxylantes (ADc) asymétriques. Enfin, le dernier chapitre présentera les stratégies mises en œuvre et les avancées en vue de la synthèse du 13-dem SPX C.

*Les toxines de la famille des
spiroimines : isolement, cibles
biologiques et approches synthétiques*

Les toxines de la famille des spiroimines : isolement, cibles biologiques et approches synthétiques

I. Isolement

I. Introduction

Le monde marin, très largement inexploré, recèle l'une des plus vastes biodiversité de la planète. Ceci représente une ressource formidable pour la découverte de nouvelles structures chimiques possédant des activités biologiques intéressantes. L'isolement de métabolites secondaires issus de coraux, de bactéries, d'éponges ou encore de micro-algues connaît un intérêt grandissant aux yeux de la communauté scientifique. En plus du caractère inhabituel de ces structures, ces molécules ont souvent montré des activités biologiques intéressantes, ce qui les a rendues très attractives aux yeux du monde scientifique.²

Les dinoflagellés sont des micro-organismes phytoplanctoniques dont certaines espèces sécrètent des toxines pour des raisons encore mal comprises. L'une d'entre elle pourrait être un rôle de défense et de protection. La genèse de ces toxines serait influencée par des facteurs génétiques et surtout environnementaux.³

Un phénomène bien connu sous le nom d'efflorescence algale est responsable de la présence de ces phycotoxines. Ces épisodes de prolifération d'algues sont de plus en plus fréquents et ils sont omniprésents dans les mers et océans de la planète. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces efflorescences : on peut citer les facteurs naturels comme la circulation, la salinité ainsi que la température des eaux. Mais aussi les facteurs anthropogéniques provenant des effluves des zones littorales. Bien souvent, ce sont ces derniers qui sont considérés comme les facteurs prédominants à la genèse des efflorescences algales.⁴

² (a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 116. (b) Montaser, R.; Luesch, H. *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 1475.

³ Senft-Batoch, C. D.; Dam, H. G.; Shumway, S. E.; Wikfors, G. H.; Schlichting, C. D. *Limnol. Oceanogr.* **2015**, 60, 318.

⁴ Zhang, J.; Huo, Y.; Wu, H.; Yu, K.; Kim, J. K.; Yarish, C.; Qin, Y.; Liu, C.; Xu, R.; He, P. *Mar. Pollut. Bull.* **2014**, 89, 276.

Parmi les 5000 espèces de phytoplancton connues, environ 80 ont la capacité de produire des phycotoxines dangereuses pour l'homme ou la faune marine.⁵ Ces toxines sont bioaccumulées dans les différents maillons de la chaîne alimentaire depuis le zooplancton, les coquillages, les poissons herbivores pour être transmis aux niveaux trophiques supérieurs. Du fait de leur accumulation dans les chairs, ces toxines causent de réels problèmes sanitaires et économiques pour l'homme.⁶

A ce jour, six différentes classes de phycotoxines ont été identifiées en fonction des symptômes observés chez l'homme après avoir été ingérées (Figure 1)⁷ :

- Les toxines diarrhéiques (**DSP = Diarrheic Shellfish Poisoning**)⁸
- Les toxines paralytiques (**PSP = Paralytic Shellfish Poisoning**)⁹
- Les toxines amnésiantes (**ASP = Amnesic Shellfish Poisoning**)¹⁰
- Les toxines neurologiques (**NSP = Neurologic Shellfish Poisoning**)¹¹
- Les toxines azaspiracides (**AZP = Azaspiracid Poisoning**)¹²
- Les toxines de la ciguatera (**CFP = Ciguatera Fish Poisoning**)¹³

⁵ Hallegraeff, G. M.; Anderson, D. M.; Cembella, A. D.; Enevoldsen, H. O. *Manual on Harmful Marine Microalgae*; Unesco, **2003**, 25.

⁶ (a) Oliveira, M. M.; Camanho, A. S.; Gaspar, M. B. *Mar. Policy* **2015**, 52, 45. (b) Wang, D.-Z. *Mar. Drugs* **2008**, 6, 349. (c) Hoagland, P.; Anderson, D. M.; Kaoru, Y.; White, A. W. *Estuaries* **2002**, 25, 819.

⁷ Pour une revue sur les phycotoxines : Silva, M.; Pratheepa, V.; Botana, L.; Vasconcelos, V. *Toxins* **2015**, 7, 859.

⁸ Mafra, L.; Lopes, D.; Bonilauri, V.; Uchida, H.; Suzuki, T. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 3920.

⁹ Kodama, M. *Aqua-Biosci. Monogr.* **2010**, 3, 1.

¹⁰ Tammilehto, A.; Nielsen, T. G.; Krock, B.; Møller, E. F.; Lundholm, N. *Aquat. Toxicol.* **2015**, 159, 52.

¹¹ Abraham, A.; Wang, Y.; El Said, K. R.; Plakas, S. M. *Toxicon* **2012**, 60, 1030.

¹² Jauffrais, T.; Kilcoyne, J.; Séchet, V.; Herrenknecht, C.; Truquet, P.; Hervé, F.; Bérard, J. B.; Nulty, C.; Taylor, S.; Tillmann, U.; Miles, C. O.; Hess, P. *Mar. Drugs* **2012**, 10, 1360.

¹³ Pennotti, R.; Scallan, E.; Backer, L.; Thomas, J.; Angulo, F. J. *Foodborne Pathog. Dis.* **2013**, 10, 1059.

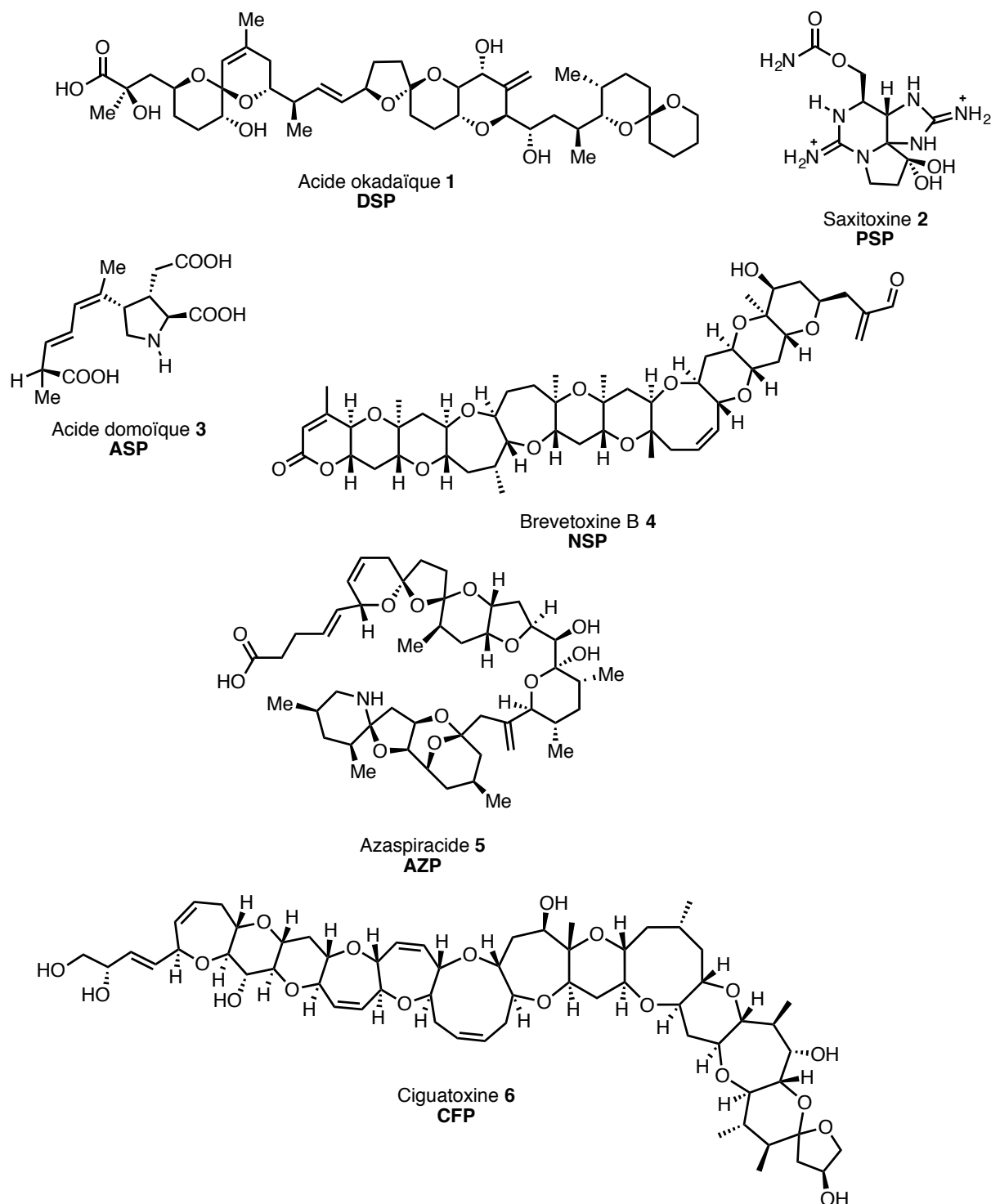


Figure 1 : Exemples de phycotoxines marines

Au fil du temps, d'autres groupes de toxines sont régulièrement observés lors d'épisodes d'efflorescences algales. Depuis leur découverte au milieu des années 1990, les toxines à imines cycliques (**Cyclic Imine Toxins**) forment un nouveau groupe de phycotoxines. Les premières toxines de cette famille à avoir été isolées sont la

(-)-gymnodimine A (GYM A)¹⁴ et la pinnatoxine A (PnTX A).¹⁵ Depuis lors, d'autres composés sont venus enrichir cette famille de toxine tels que les spirolides (SPX),¹⁶ les ptériatoxines (PtTX),¹⁷ les prorocentrolides,¹⁸ la spiro-prorocentrimine,¹⁹ la symbioimine²⁰ et la portimine.²¹ Cependant, bon nombre de ces phycotoxines ont déjà causé de nombreux problèmes sanitaires dans le monde puisqu'elles ont été détectées au large des côtes de nombreux pays (Canada, Norvège, Nouvelle-Zélande, Tunisie, ...). En France, les autorités sanitaires ont interdit à plusieurs reprises la commercialisation des huîtres et des moules du bassin d'Arcachon.²²

La suite de cette partie bibliographique abordera en détail l'isolement et la toxicité des gymnodimines et des spirolides. Les autres toxines à imines cycliques seront plus brièvement abordées.

II. Isolement, structure et toxicité des imines cycliques

Les gymnodimines

En 1993, des extraits d'huîtres de Nouvelle-Zélande, testés dans le cadre du contrôle de la salubrité des coquillages, ont présenté une forte toxicité sur la souris, sans qu'aucune intoxication alimentaire n'ait été signalée. Les travaux d'isolement du principe actif, à partir de ces huîtres, ont conduit à l'identification d'une nouvelle neurotoxine marine, la (-)-gymnodimine A (GYM A) **7a**. L'observation simultanée d'algues du dinoflagellé *Karenia selliformis* puis l'isolement de la GYM A à partir de cette souche a permis d'établir l'origine de cette toxine.¹⁴

La gymnodimine A **7a** possède une structure complexe : elle comporte un motif spiroimine-6,6 intégré dans un macrocycle à 16 carbones, une unité tétrahydrofurane

¹⁴ Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7093.

¹⁵ Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155.

¹⁶ Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. *C. J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *20*, 2159.

¹⁷ Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495.

¹⁸ Torigoe, K.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7876.

¹⁹ Lu, C.-K.; Lee, G.-H.; Huang, R.; Chou, H.-N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1713.

²⁰ Kita, M.; Kondo, M.; Koyama, T.; Yamada, K.; Matsumoto, T.; Lee, K.-H.; Woo, J.-T.; Uemura, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4794.

²¹ Selwood, A. I.; Wilkins, A. L.; Munday, R.; Shi, F.; Rhodes, L. L.; Holland, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4705.

²² *EFSA J.* **2010**, *8*, 1627.

ainsi qu'une oléfine (*E*)-trisubstituée (Schéma 1). La configuration absolue de la GYM A **7a** a pu être déterminée par une analyse par cliché de diffraction des RX sur le dérivé *p*-bromobenzamide **9** de la gymnodamine **8**, obtenue après réduction de la fonction imine par NaBH₃CN.²³

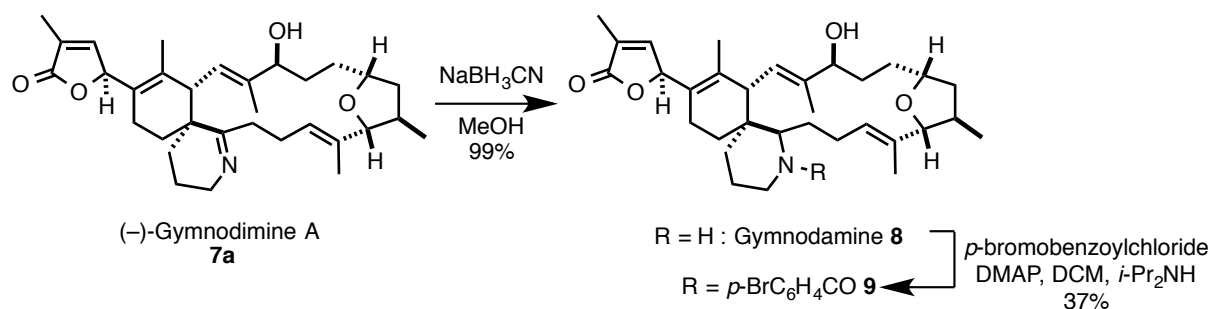


Schéma 1 : Détermination de la configuration absolue de la (-)-gymnodimine A **7a**

Actuellement, la famille des gymnodimines se compose de quatre composés **7a-d** (Figure 2).

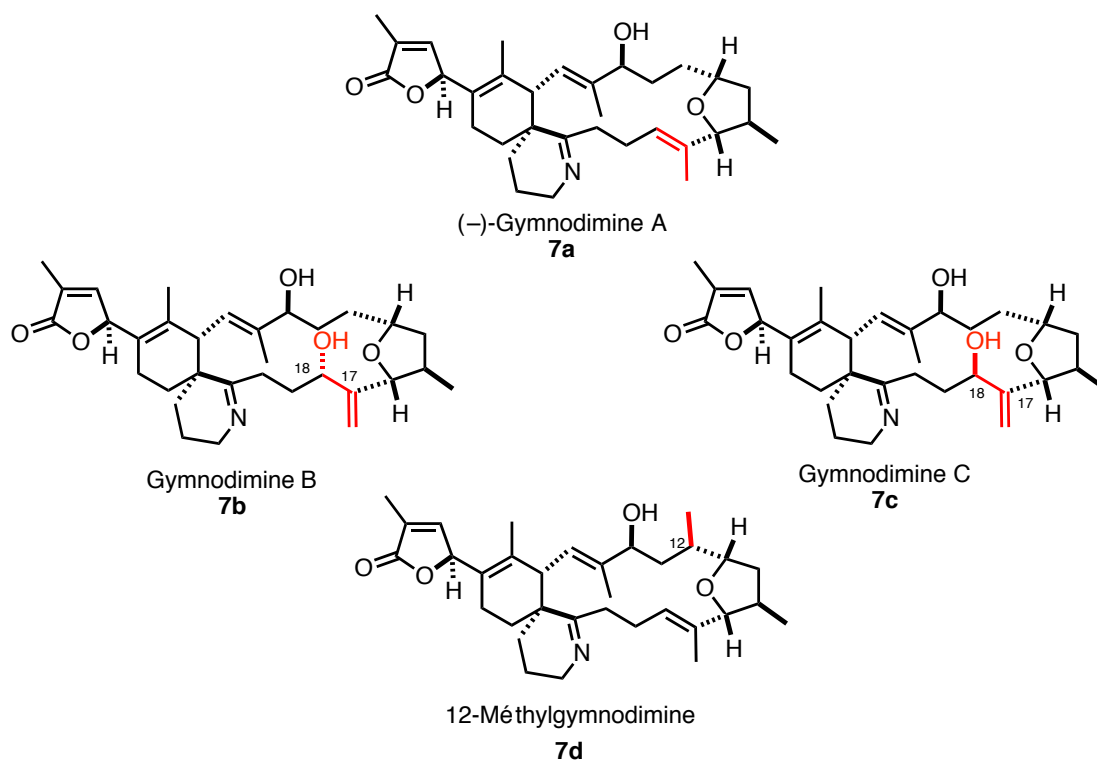


Figure 2 : Structure des gymnodimines isolées

²³ Stewart, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H.; Robinson, W. T.; Hannah, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4889.

Les gymnodimines B **7b** et C **7c** ont également été isolées à partir de cultures de *Karenia selliformis*.²⁴ Ces analogues de la GYM A **7a** présentent une insaturation méthylénique exocyclique en C17 et une fonction alcool en C18. Dernièrement un nouveau membre est venu enrichir cette famille de composés. Cette gymnodimine possède un méthyle supplémentaire en C12 et a été baptisée 12-méthylgymnodimine **7d**.²⁵

Lors de l'isolement de la GYM A **7a**, en 1995, le groupe de Seki a montré que la dose létale 50 (DL₅₀) par injection intrapéritonéale chez la souris était de 450 µg/kg de GYM A **7a** brut (Tableau 1).

Composé	Souris	Sexe de la souris	Toxicité aigüe (µg/kg)	Références
GYM A 7a (extrait brut)	-	-	DL ₅₀ = 450	Seki ¹⁴
GYM A 7a (extrait brut)	-	-	DL _{min} = 700	Stewart ²³
GYM A 7a pure	Swiss albino	Femelle	DL ₅₀ = 96	Munday ²⁶
GYM A 7a pure	-	Femelle	DL ₅₀ = 97-110	Biré ²⁷
GYM A 7a pure	Swiss-Webster	Mâle	DL ₅₀ = 80	Kharrat ²⁸
GYM B 7b	Swiss-Webster	Mâle	DL ₅₀ = 800	Kharrat ²⁸
Gymnodamine 8	-	-	DL _{min} > 4040	Stewart ²³

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

Quelques années plus tard l'équipe de Munday a mesuré une DL₅₀ beaucoup plus faible de 96 µg/kg,²⁶ à partir d'un échantillon très pur de GYM A **7a**. Les équipes de Biré²⁷ et Kharrat²⁸ ont confirmé cette valeur de DL₅₀ soulignant l'importance de la pureté de l'échantillon utilisé. La GYM B **7b**, quant à elle, possède une DL₅₀ 10 fois moins importante. Enfin, la gymnodamine **8**, forme réduite de la GYM A **7a**, n'a montré aucune toxicité avec une DL_{min} supérieure à 4040 µg/kg.

²⁴ (a) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1373. (b) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4838.

²⁵ Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C. R.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4243.

²⁶ Munday, R.; Towers, N. R.; Mackenzie, L.; Beuzenberg, V.; Holland, P. T.; Miles, C. O. *Toxicon* **2004**, *44*, 173.

²⁷ Biré, R. Contribution à l'appréciation du risque pour l'Homme lié à la présence de phycotoxines neurologiques dans les coquillages - Mise en place d'un système de management de la qualité en recherche PhD Thesis, University of Paris VII **2004**, 278.

²⁸ Kharrat, R.; Servent, D.; Girard, E.; Ouanounou, G.; Amar, M.; Marrouchi, R.; Benoit, E.; Molgó, J. J. *Neurochem.* **2008**, *107*, 952.

Les symptômes physiques observés ont été étudiés chez la souris. Ceux-ci apparaissent très rapidement après injection intrapéritonéale, ce qui montre une adsorption rapide dans le péritoine. Après injection de doses létales de GYM A **7a**, les souris deviennent très actives puis après une minute, leurs mouvements deviennent plus lents et les souris marchent avec difficultés. Leurs membres inférieurs se paralysent et elles s'immobilisent. Des problèmes respiratoires apparaissent puis la mort des souris est observée 15 minutes plus tard.

Les spirolides

Les spirolides ont été découverts sur les côtes de la Nouvelle Ecosse, au Canada, en 1991, dans des coquillages (moules, coquilles Saint-Jacques) lors des contrôles de routine pour le dépistage des toxines diarrhéiques. Leur origine a été attribuée au dinoflagellé *Alexandrium ostenfeldii*, algue présente en Manche et en Atlantique, qui produit également des toxines paralysantes.²⁹

Les spirolides constituent la plus grande famille de toxines à imines cycliques avec pas moins de 14 molécules identifiées à ce jour. Ils se distinguent des gymnodimines par la présence d'un motif spiroimine-6,7 et d'un enchaînement d'au moins deux spirocétales (Figure 3).

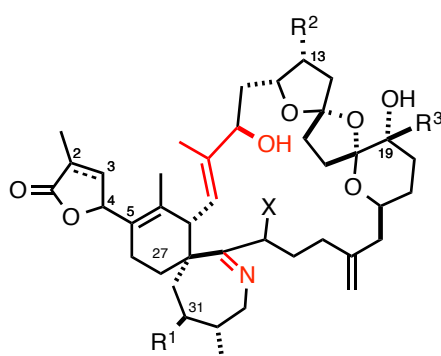
Bien que découverts en 1991, les structures des spirolides **10a-g** n'ont été déterminées qu'en 1995 par l'équipe de Wright.¹⁶ Chaque composé ne diffère des autres que par la substitution d'un hydrogène par un méthyle au niveau des groupements R¹, R², et R³ et par la présence ou non d'une insaturation ($\Delta^{2,3}$) sur le motif γ -butyrolactone.

Des études de RMN combinées à de la modélisation moléculaire ont permis de déterminer la configuration relative des carbones asymétriques de toutes ces toxines, à l'exception de la stéréochimie du carbone C4 pour cause de libre rotation autour de la liaison C4-C5.³⁰ Le voile concernant la configuration absolue du C4 a finalement été levée par Fiorino après une étude approfondie des conformations du 13,19-

²⁹ (a) Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Phycologia* **2000**, 39, 67. (b) Pour une revue sur les toxines à imines cycliques : Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, 24, 1817.

³⁰ Falk, M.; Burton, I. W.; Hu, T.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8659.

didesméthyle spiolide C **12**, découvert quelques années auparavant.^{31,32} Ainsi le carbone C4 est de configuration absolue (*R*).



Spirolide A : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Me$: SPX A **10a**

Spirolide B : $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Me$: SPX B **10b**

Spirolide C : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = R^2 = R^3 = Me$: SPX C **10c**

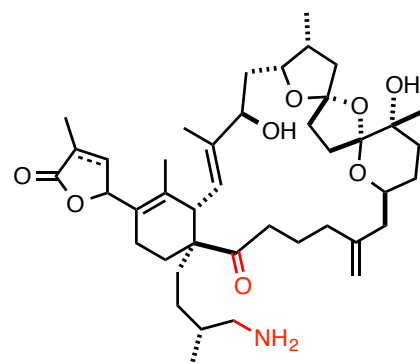
Spirolide D : $R^1 = R^2 = R^3 = Me$: SPX D **10d**

13-Desméthyle spiolide C : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = R^3 = Me$, $R^2 = H$: 13-dem SPX C **11**

13,19-Didesméthyle spiolide C : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$: 13,19-didem SPX C **12**

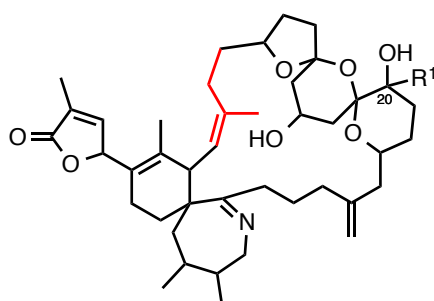
13-Desméthyle spiolide D : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = R^3 = Me$, $R^2 = H$: 13-dem SPX D **13**

27-Hydroxy-13,19-didesméthyle spiolide C : $\Delta^{2,3}$, $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$, $X = OH$ **14**



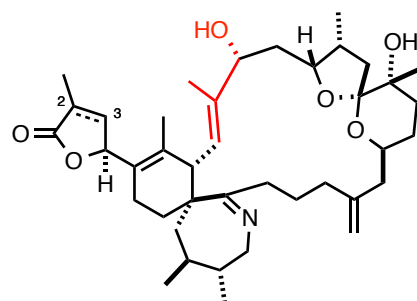
Spirolide E : $\Delta^{2,3}$ SPX E **10e**

Spirolide F : SPX F **10f**



Spirolide G : $R^1 = H$ SPX G **10g**

20-Méthyle spiolide G : $R^1 = Me$ **15**



Spirolide H : $\Delta^{2,3}$ SPX H **10h**

Spirolide I : SPX I **10i**

Figure 3 : Structure des spiolides

Ces molécules sont, elles aussi, des neurotoxines. La toxicité pour l'homme n'est pas démontrée, mais les effets sur les souris utilisées pour les contrôles sanitaires sont bien réels. Les données concernant la toxicité des SPX par injection intrapéritonéale montrent que les SPX **10b** et **10d** ont une toxicité similaire (Tableau 2). En revanche, les SPX **10e** et **10f**, dans lesquels la spiroimine est ouverte, sont beaucoup moins toxiques, voire inactifs. Il en est de même pour le SPX H **10h**.

³¹ Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3674.

³² MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 983.

Composé	Souris	Sexe de la souris	Toxicité aigüe (µg/kg)	Références
SPX A 10a	Swiss albino	Femelle	DL ₅₀ = 37	Munday ³³
SPX B 10b	-	-	DL ₁₀₀ = 250	Wright ¹⁶
SPX C 10c	Swiss albino	Femelle	DL ₅₀ = 8	Munday ³³
SPX D 10d	-	-	DL ₁₀₀ = 250	Wright ¹⁶
13-dem SPX C 11	Swiss albino	Femelle	DL ₅₀ = 6.9	Munday ³³
13,19-didem SPX C 12	-	-	DL ₅₀ = 32.2	Botana ³⁴
SPX E 10e	-	-	DL _{min} > 1000	Quilliam ³⁵
SPX F 10f	-	-	DL _{min} > 1000	Quilliam ³⁵
20-méthyle SPX G 15	Swiss albino	Femelle	DL ₅₀ = 8	Munday ³³
SPX H 10h	-	-	DL _{min} > 2000	MacKinnon ³⁶

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

Les composés les plus toxiques sont ceux de la famille des spirolides C **10c**, **11** et **12** ainsi que le 20-méthyle SPX G **15** dont les valeurs de DL₅₀ sont particulièrement basses et atteignent 6.9 µg/kg pour le 13-dem SPX C **11**. Ces résultats tendent à montrer que la présence de la spiroimine est importante pour l'activité biologique mais que ce motif n'est pas le seul responsable de la toxicité.

Autres toxines à imine cyclique

D'autres toxines comportant une imine cyclique ont pu être isolées et étudiées (Figure 4). En 1988, l'équipe de Yasumoto a isolé le prorocontrolide A **16** à partir du dinoflagellé *Prorocentrum lima*.¹⁸ Cette molécule s'avère être le premier représentant des toxines à imines cycliques. Des études de toxicité menées chez la souris ont montré que la DL₉₉ de cette toxine était de 400 µg/kg après injection intrapéritonéale. Quelques années plus tard une autre toxine produite par des dinoflagellés du genre *Prorocentrum* a été incluse dans cette famille de toxine, la spiro-prorocentrimine **17**.¹⁹ A l'instar du

³³ Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, 4, 1.

³⁴ Otero, P.; Alfonso, A.; Rodríguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermúdez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, 5, 232.

³⁵ Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 509.

³⁶ Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon, S. L. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1237.

prorocentrolide A **16**, la toxine **17** est très faiblement toxique et possède une DL_{99} mesurée de 2500 $\mu\text{g/kg}$.

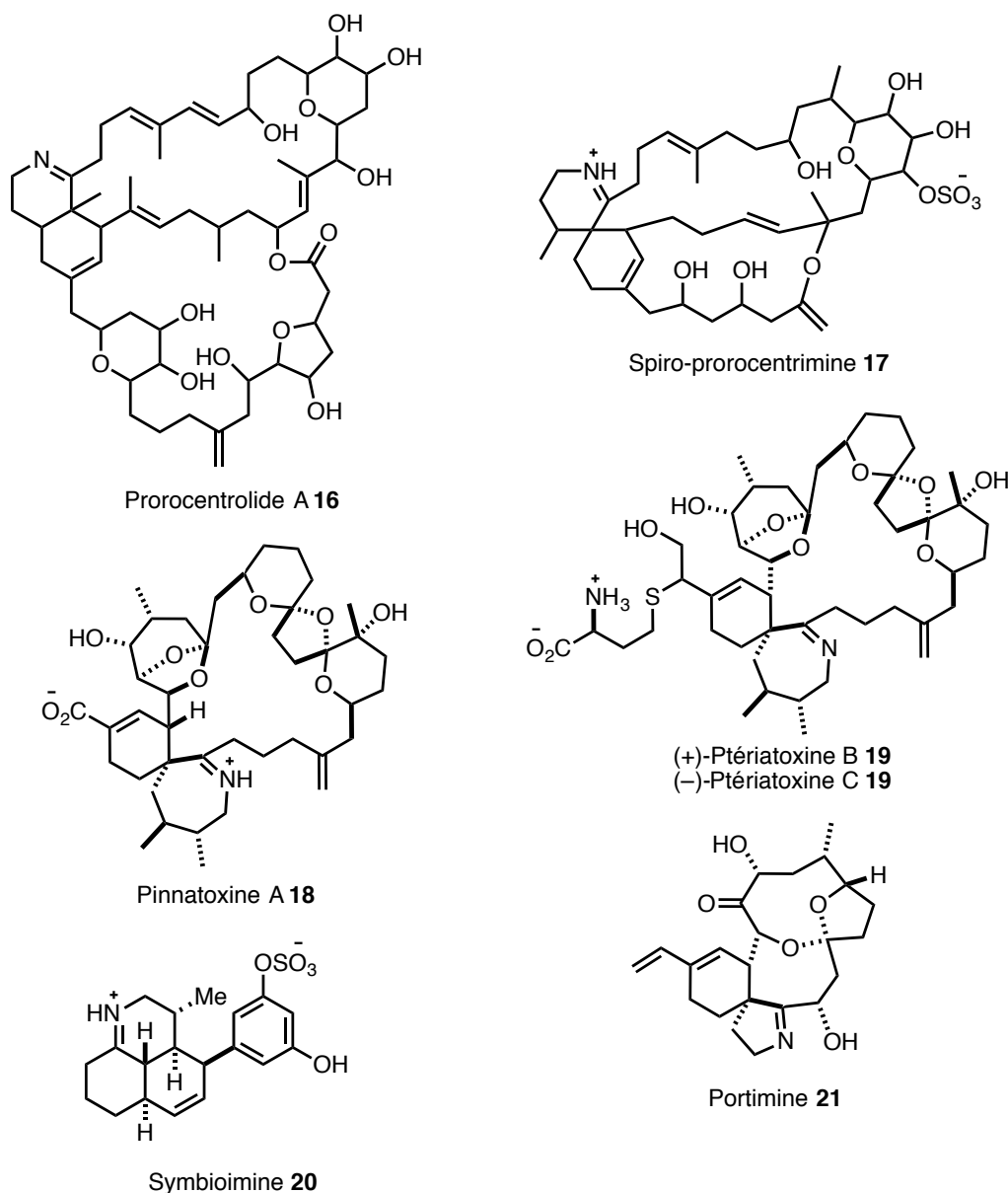


Figure 4 : Autres composés de la famille des toxines à imine cyclique

En 1995, le groupe d'Uemura a découvert la pinnatoxine A **18** à la suite de graves problèmes sanitaires en Chine et au Japon.¹⁵ Cette dernière a été isolée à partir d'extraits de palourdes du genre *Pinna muricata*. Quelques années plus tard les ptériatoxines B et C **19**, énantiomères l'une de l'autre, ont été observées à la suite de travaux d'isolement de toxines issues des viscères d'huîtres du genre *Pteria penguin*.¹⁷ Les configurations absolues des pinnatoxines et des ptériatoxines ont été élucidées grâce aux travaux de

synthèse totale de Kishi sur ces composés.³⁷ D'un point de vue toxicité la pinnatoxine A **18** possède une DL₉₉ de 135 µg/kg.^{37a} Les ptériatoxines B (+)-**19** et C (-)-**19**, quant à elles, sont bien plus actives, et ont montré une DL₉₉ de 8 µg/kg pour un mélange équimolaire des deux toxines, chez la souris.¹⁷

Les dernières toxines possédant une imine cyclique a avoir été isolées à ce jour, sont la symbioimine **20** et la portimine **21**. La symbioimine **20** a été isolée d'un dinoflagellé du genre *Symbiodinium*, en 2004, par l'équipe de Kita.²⁰ Cette espèce amphotère originale, comportant un iminium cyclique, n'a pas montré de toxicité sur la souris. Cependant d'autres études ont montré l'intérêt que pourrait avoir cette molécule pour lutter contre l'ostéoporose.^{38,39} Enfin, en 2011 la portimine **21** a été isolée de la micro-algue *Vulcanodinium rugosum* par l'équipe de Munday.²¹ Cette molécule possède une faible toxicité chez la souris avec une DL₅₀ de 1570 µg/kg après injection intrapéritonéale. Cependant, une activité apoptotique et cytotoxique a été observée sur des lignées cellulaires de mammifères à des concentration de 2.7 nM.

II. Réglementation et méthode de détection des toxines à imine cyclique

I. Législation en vigueur

Bien qu'aucun cas d'intoxication n'ait été fatal pour l'homme à ce jour, la commission européenne a demandé à l'E.F.S.A. (European Food Safety Authority) de définir clairement les teneurs limites en toxine sans risque pour la santé humaine et les méthodes d'analyses associées à leur détection.⁴⁰

³⁷ (a) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647. (b) Matsuura, F.; Hao, J.; Reents, R.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3327. (c) Hao, J.; Matsuura, F.; Kishi, Y.; Kita, M.; Uemura, D.; Asai, N.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7742.

³⁸ Pour une revue sur la modulation de la différenciation des ostéoclastes : Suda, T.; Takahashi, N.; Martin, T. J. *Endocr. Rev.* **1992**, *13*, 66.

³⁹ (a) Yasuda, H.; Shima, N.; Nakagawa, N.; Yamaguchi, K.; Kinoshita, M.; Mochizuki, S.; Tomoyasu, A.; Yano, K.; Goto, M.; Murakami, A.; Tsuda, E.; Morinaga, T.; Higashio, K.; Udagawa, N.; Takahashi, N.; Suda, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 3597. (b) Hsu, H.; Lacey, D. L.; Dunstan, C. R.; Solovyev, I.; Colombero, A.; Timms, E.; Tan, H.-L.; Elliott, G.; Kelley, M. J.; Sarosi, I.; Wang, L.; Xia, X.-Z.; Elliott, R.; Chiu, L.; Black, T.; Scully, S.; Capparelli, C.; Morony, S.; Shimamoto, G.; Bass, M. B.; Boyle, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 3540.

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

L'E.F.S.A. a alors défini les ARfDs (**A**cute **R**eference **D**oses) pour différents groupes de toxines : l'acide okadaïque et ses dérivés (OA), les toxines de type azaspiracides (AZP), de type yessotoxine (YTX), de type saxitoxine (STX), de type pectenotoxine (PTX) et l'acide domoïque (AD). Ces valeurs désignent les quantités maximales de toxines contenues dans la nourriture qui peuvent être ingérées, sur une période de 24 h ou moins, sans risque appréciable pour la santé.

A l'heure actuelle la législation est trop laxiste et loin d'être exhaustive. En effet, les nouvelles familles de toxines comme les toxines à imines cycliques ne sont pas prises en compte. De ce fait, le développement et la validation des méthodes analytiques pour détecter ces toxines sont en plein essor ces dernières années. Cependant le manque d'étalons empêche d'avoir des procédures vraiment efficaces.

II. Bioessais sur les animaux

Face à la menace imminente que représentent ces toxines en terme de risques sanitaires, l'UE a validé différentes méthodes de détection des toxines. Ces dernières prennent en compte les limites de détection (LOD), les limites de quantification et la spécificité des méthodes d'analyses.

Seul le test biologique de la souris (MBA : Mouse BioAssay) est reconnu comme test officiel pour la détection de certaines toxines marines comme les DSP, les PSP ou les AZP, selon une procédure standardisée.⁴¹ Une fois préparés selon le protocole européen, les extraits de coquillages sont injectés par voie intrapéritonéale à trois souris de sexe masculin, pesant moins de 20 g. Si au moins deux souris sur trois meurent en moins de 24 h, l'échantillon est considéré comme positif et le lot de coquillages est interdit à la consommation. Malheureusement, ce test peut provoquer des résultats positifs même en cas d'absence de toxines, ce qui entraîne des fermetures administratives injustifiées. Bien que reconnu en Europe, la France a décidé d'interdire ce test depuis janvier 2010 pour des raisons éthiques.

⁴¹ Version du 1^{er} mars 2014 disponible sur internet, consulté le 9 juillet 2015. (http://aesan.msssi.gob.es/en/CRLMB/web/procedimientos_crlmb/crlmb_standard_operating_procedures.shtml)

III. Méthode de détection alternative

La politique actuelle de la Commission européenne tend à supprimer le plus possible les tests toxicologiques sur les animaux. Pour plusieurs raisons, les bioessais sont souvent controversés. De façon générale, ces techniques manquent de spécificité et de sensibilité : aucune élucidation précise de la toxine incriminée n'est possible et des faux positifs sont souvent générés. Les délais d'analyse sont longs, de l'ordre de plusieurs jours, ce qui limite la réactivité des organismes de contrôle en cas de résultat positif. D'autre part, ces tests sont devenus inacceptables d'un point de vue éthique, ce qui explique les efforts mis en place pour les remplacer. On peut classer les nouvelles méthodes de détection en deux catégories :⁴²

-Les méthodes analytiques, qui permettent d'identifier et de quantifier les toxines mais qui nécessitent des standards afin de valider le procédé.

-Les méthodes non analytiques, qui ne permettent pas nécessairement d'incriminer la toxine responsable de la toxicité mais qui permet d'estimer la teneur globale en toxine, à l'image du MBA.⁴³

Les techniques chromatographiques

Les techniques chromatographiques ont été largement développées pour la détection des phycotoxines car elles offrent à la fois une séparation, une identification et une quantification des différentes toxines présentes dans l'échantillon. Les limites de détection sont souvent plus basses que celles du test de la souris ce qui constitue un point positif pour une réglementation efficace et fiable. De plus, les chromatographies liquides peuvent être couplées à différents moyens de détection (UV, DEDL, fluorescence, masse), elles sont facilement automatisables et fournissent des quantifications précises.

Depuis 2009, les efforts se sont mutualisés pour développer des méthodes de chromatographie liquide permettant la détection de plusieurs classes de toxines en une

⁴² Pour une revue sur la détection des toxines à imines cycliques : Vilariño, N.; Louzao, M. C.; Fraga, M.; Rodríguez, L. P.; Botana, L. M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, 405, 7719.

⁴³ Vilariño, N.; Louzao, M. C.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 397, 1673.

seule expérience.⁴⁴ Dernièrement, le groupe de Vanhaecke a réussi la séparation de 18 toxines lipophiles avec un appareillage UHPCL/HR-Orbitrap-MS,⁴⁵ disposant d'un détecteur de masse orbitrap à haute résolution.

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

Détection par immuno-essais

Une autre méthode de détection des toxines est basée sur la reconnaissance entre un anticorps et un antigène. Les tests ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) en sont un parfait exemple. Des enzymes sont utilisées comme étiquette lors de l'interaction entre la toxine et l'anticorps. Le principal inconvénient de cette méthode de détection est qu'il faut faire un compromis entre spécificité et généralité. En effet, un anticorps hautement spécifique ne détectera qu'une seule toxine, alors qu'un moins spécifique aura la capacité de détecter tous les membres d'une famille de toxine. En 2001, l'équipe de Busby a développé un test ELISA capable de détecter les toxines lipophiles DSP, PSP, ASP et NSP.⁴⁶

Dernièrement un test ELISA sandwich très spécifique de la palytoxine et ses analogues a été mis au point par le groupe de Prato et ses collaborateurs.⁴⁷ Cette méthode de détection a donné de très bons résultats dans diverses matrices biologiques (moules, algues et l'eau de mer). Les limites de détections et de quantifications sont très basses : de l'ordre du ng/mL sans pour autant qu'une dérive liée aux matrices biologiques soit observée.

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

⁴⁵ Orellana, G.; Van Meulebroek, L.; Van Vooren, S.; De Rijcke, M.; Vandeghechuchte, M.; Janssen, C. R.; Vanhaecke, L. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**.

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

⁴⁷ Boscolo, S.; Pelin, M.; De Bortoli, M.; Fontanive, G.; Barreras, A.; Berti, F.; Sosa, S.; Chaloin, O.; Bianco, A.; Yasumoto, T.; Prato, M.; Poli, M.; Tubaro, A. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 2034.

Détection par des tests d'affinité récepteur/ligand

Enfin, des moyens de détection basés sur des tests d'affinité récepteur/ligand ont aussi vu le jour. Ces techniques utilisent les cibles naturelles des toxines afin de détecter leur présence. Pour la plupart des toxines, ces cibles sont des protéines transmembranaires peu stables et difficiles à manipuler. Les cibles biologiques de toutes les toxines ne sont pas forcément connues mais le criblage à haut débit des extraits et la détection de nouvelles toxines sont les principaux avantages de cette méthode.

L'acide okaïdique, par exemple, peut être détecté par inhibition de la protéine phosphatase 2A (PP2A) en utilisant une détection fluorimétrique. Une très bonne corrélation avec les essais sur la souris a, d'ailleurs, été obtenue dans de nombreux laboratoires. Toutefois, il est très difficile de mettre au point des méthodes pouvant détecter plusieurs toxines en même temps et les validations pour uniformiser les essais dans les divers laboratoires manquent encore. Malgré ces limitations, différents tests ont récemment été développés pour les toxines à imines cycliques ciblant les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs).⁴⁸

IV. Détection spécifique des toxines à imine cyclique

En dépit de leurs avantages, les méthodes de détection LC-MS actuelles ne permettent la détection que des toxines ayant déjà été identifiées et caractérisées. En 2004, Munday a postulé que les toxines à imine cyclique avaient pour cible le système cholinergique.²⁶ En effet, lors du test MBA, les symptômes observés chez les souris laissent à penser que les toxines agiraient *via* un blocage des nAChRs à la jonction neuromusculaire.

Les connaissances acquises sur les nAChRs et leur facilité d'accès dans la nature en ont fait un modèle de choix pour les études de détection spécifique des toxines ciblant le système cholinergique. Nous pouvons notamment citer l'équipe de Botana qui a développé une méthode de détection basée sur un test de liaison entre l' α -bungarotoxine (α -BTX), un antagoniste des nAChRs,⁴⁸ et les imines cycliques par

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

mesure de polarisation de fluorescence. Cette technique s'appuie sur la détection de petites molécules grâce à l'inhibition de l'interaction entre une protéine et son ligand.

L'élaboration du test a été réalisée en utilisant comme matrices des membranes enrichies en nAChRs prélevées sur les tissus électriques d'un poisson de l'espèce *Triplophysa marmorata*. Ainsi, ils ont pu détecter et quantifier la GYM A **7a**, le 13-dem SPX C **11** et le 13,19-didem SPX C **12**.⁴⁹ Dans un souci pragmatique, de commodité et de sensibilité, des tests sur support solide ont été mis en place par immobilisation des nAChRs. Cette technique a permis de mesurer des concentrations inhibitrices CI_{50} de 10 nM, ce qui correspond à 3 µg de toxine par kilogramme de coquillage.⁵⁰ Ainsi les spirolides et la GYM A **7a** peuvent être détectés à des taux inférieurs aux normes de toxicité établie par l'E.F.S.A.

III. Les récepteurs nicotiniques et le mode d'action des toxines à imine cyclique

I. Cible présumée

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

⁴⁹ (a) Rodríguez, L. P.; Vilariño, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Botana, L. M. *Toxicon* **2013**, 75, 35. (b) Vilariño, N.; Fonfría, E. S.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2009**, 81, 2708.

⁵⁰ Rodríguez, L. P.; Vilariño, N.; Molgó, J.; Aráoz, R.; Louzao, M. C.; Taylor, P.; Talley, T.; Botana, L. M. *Anal. Chem.* **2013**, 85, 2340. Pour une revue sur les moyens de détections des toxines à imines cycliques : Vilariño, N.; Louzao, M. C.; Fraga, M.; Rodríguez, L. P.; Botana, L. M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, 405, 7719.

Pour tenter d'élucider le mode d'action des spiroïdes, des études histologiques d'organes internes et de cerveau ont été menées conjointement à des techniques d'immunochimie et d'analyses transcriptionnelles utilisant des biomarqueurs de blessures neuronales. Tout ceci a permis à l'équipe de Gill de montrer que ces toxines agissaient différemment selon les espèces animales mais qu'elles ciblaient toujours les mAChRs et nAChRs. Le 13-dem SPX C **11** cause des dommages neuronaux étendus dans le cerveau des souris et un accroissement du taux de transcription des mAChRs et nAChRs chez les rats.⁵¹

Par ailleurs, certains des symptômes observés après l'injection intrapéritonéale de GYM A **7a** ressemblent à ceux produits par des antagonistes des nAChRs, et ne se manifestent pas lorsque les animaux sont préalablement traités avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la néostigmine ou la physostigmine. En effet, en inhibant cette enzyme, on augmente la concentration en acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique. Ainsi, le ligand naturel ACh va entrer en compétition avec la GYM A **7a** et par le jeu des concentrations relatives, la GYM A **7a** ne viendra pas se fixer sur le récepteur.

Des travaux complémentaires ont été réalisés par l'équipe de Molgó sur l'action des pinnatoxines,⁵² de la GYM A **7a** et du 13-dem SPX C **11**⁵³ sur les récepteurs nicotiniques. Avant de détailler ces travaux sur le 13-dem SPX C **11**, la partie suivante rappellera les principales caractéristiques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et leurs fonctionnements.

II. Les récepteurs nicotiniques

Découverte des récepteurs de l'acétylcholine

Au début du 20^e siècle, John Newport Langley a postulé l'existence de récepteurs engagés dans la reconnaissance et la transduction de signaux synaptiques chimiques

⁵¹ Gill, S.; Murphy, M.; Clausen, J.; Richard, D.; Quilliam, M.; MacKinnon, S.; LaBlanc, P.; Mueller, R.; Pulido, O. *Neurotoxicology*, **2003**, *24*, 593.

⁵² Araoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.

⁵³ R. Kharrat, D. Servent, E. Girard, G. Ouanounou, M. Amar, R. Marrouchi, E. Benoit, J. Molgó, *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 952.

appelés neuromédiateurs.⁵⁴ Dans ses études, il a montré que la nicotine produisait une contraction tonique de certains muscles de grenouille et que cette contraction était abolie par le curare.

Quelques années plus tard, Loewi et Dale reconnaissent l'acétylcholine comme neurotransmetteur endogène. Cette découverte leur a d'ailleurs valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1936. Dale distingue l'action de la muscarine et de la nicotine, et parvient ainsi à différencier deux familles de récepteurs à l'acétylcholine, distinctes pharmacologiquement.⁵⁵ Ces deux produits naturels ont donné leur nom aux deux familles de récepteurs cholinergiques : le récepteur muscarinique (mAChR, récepteur métabotrope à sept segments transmembranaires) et le récepteur nicotinique (nAChR, récepteur ionotrope).⁵⁶

La découverte inattendue d'une source animale riche en nAChRs et d'une nouvelle toxine de venin de serpent a permis de grandes avancées sur les nAChRs.⁵⁷ En effet, les organes électriques des raies *Torpedo californica* et des anguilles *Electrophorus electricus* permettent à ces poissons de générer des courants électriques pour tuer leurs proies. Il s'est avéré que 400 g de tissus électrique de poissons frais permettait l'isolement de plusieurs mg de nAChRs. Des modèles ont ainsi pu être développés pour l'étude de ce type de récepteur. C'est en 1952, que des travaux ont mis en évidence la libération d'acétylcholine, à partir de l'activation nerveuse des synapses de *Torpedo marmorata*.⁵⁸ En parallèle, l'équipe de Lee a découvert que le venin de cobra contenait un composé polypeptidique capable de bloquer la neurotransmission au niveau de la jonction neuromusculaire. Ce polypeptide appelé α -bungarotoxine (α -BTX) provoque la paralysie des animaux mordus par le serpent et a montré une très haute affinité, ainsi qu'un pouvoir bloquant irréversible, pour les nAChRs.⁵⁹

Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs)

⁵⁴ Langley, J. N. *J. Physiol.* **1907**, 36, 347.

⁵⁵ Dale, H. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1914**, 6, 147.

⁵⁶ Pour une excellente revue sur les nAChRs : Cecchini, M.; Changeux, J.-P. *Neuropharmacology* **2015**, 96, 137.

⁵⁷ Halliwell, R. F. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 214.

⁵⁸ Feldberg, W.; Fessard, A. *J. Physiol.* **1942**, 101, 200.

⁵⁹ Changeux, J.-P.; Kasai, M.; Lee, C.-Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1970**, 67, 1241.

Les études structurales et conformationnelles des nAChRs ont été possibles grâce à l'avènement des techniques de clonage de ces récepteurs,⁶⁰ et à la microscopie électronique.⁶¹ La plus haute résolution (4 Å) de la structure du récepteur complet a été obtenue, en 2005, par l'équipe d'Unwin par cryomicroscopie électronique.⁶² Ainsi les récepteurs sont constitués de cinq sous unités α , α , β , γ et δ arrangées de manière symétrique autour du canal ionique, le tout perpendiculaire à la membrane (Figure 5). Plus tard, une autre sous-unité a été découverte, remplaçant la sous-unité γ dans le muscle mature des tétrapodes, elle fut appelée ϵ .

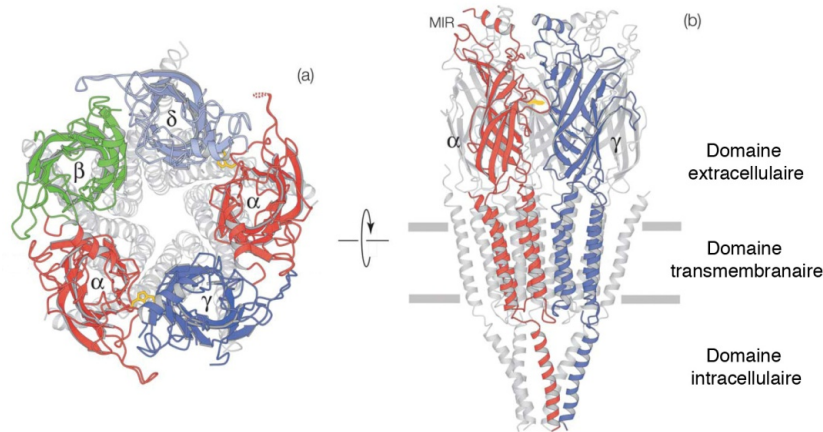


Figure 5 : Structure des nAChRs : (a) Vue de la fente synaptique (b) Coupe transversale perpendiculaire à la membrane

L'équipe de Taylor, en 1981, a mis en évidence que le résidu Trp¹⁴⁹, représenté en jaune, était impliqué dans le site de fixation de l'ACh. Il existe au moins deux sites de fixation distincts localisés au niveau des jonctions des sous-unités α - γ et α - δ .⁶³

On retrouve les nAChRs dans le cerveau, la moelle épinière, les ganglions des systèmes nerveux orthosympathiques et parasymphathiques et aux jonctions neuromusculaires. Il existe plusieurs types de sous-unités α et β , et les récepteurs nicotiques sont classés en deux grandes catégories : les musculaires, qui sont des hétéromères contenant des sous unités $\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ et ϵ , et les neuronaux, qui peuvent

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

⁶¹ Toyoshima, C.; Unwin, N. *Nature* **1988**, 336, 247.

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

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

être des homomères (constitués des sous-unités $\alpha 7$ - $\alpha 10$) ou des hétéromères (constitués de plusieurs combinaisons de $\alpha 2$ - $\alpha 6$ et $\beta 2$ - $\beta 4$).⁶⁴

Les récepteurs nicotiniques sont des protéines allostériques au sens du modèle Monod-Wyman-Changeux. Ces protéines possèdent une structure quaternaire complexe avec des sous-unités agencées de façon symétrique. L'activation de ces sous-unités entraîne des transitions conformationnelles qui affectent l'organisation de la structure quaternaire.⁶⁵ En réalité, ces récepteurs sont des canaux ioniques transmembranaires, dont l'ouverture est modulée par la liaison d'agonistes tels que l'ACh (état actif ouvert, noté A) (Figure 6). Une fois l'agoniste retiré du milieu, le récepteur retourne dans son état de repos initial (état basal ou fermé, noté R). Cependant, l'application prolongée d'un agoniste du récepteur conduit à un état réfractaire à toute stimulation, dit désensibilisé. Le groupe de Changeux distingue deux états désensibilisés différents : un état désensibilisé rapide (noté I, de l'ordre de la milliseconde) et un état désensibilisé lent (noté D, de l'ordre de la seconde) qui correspond à un canal fermé.

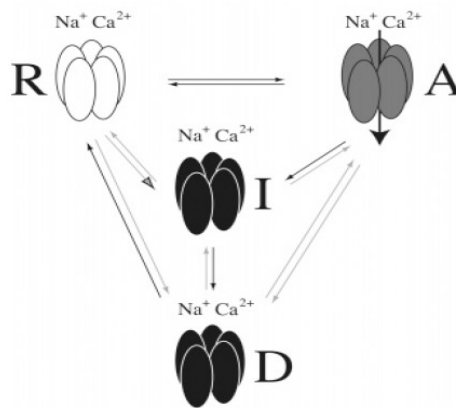


Figure 6 : États structuraux des nAChRs

Les nAChRs possèdent à la fois des sites orthostériques et des sites allostériques ce qui permet la modulation de la réponse. La liaison des agonistes sur les sites orthostériques stabilise l'état ouvert, alors que la liaison des antagonistes stabilise les états fermés ou désensibilisés. Afin d'induire une rotation du domaine transmembranaire se traduisant par l'ouverture du canal ionique, deux agonistes doivent être fixés sur les récepteurs. Tous les récepteurs de la famille possèdent

⁶⁴ Zoli, M.; Pistillo, F.; Gotti, C. *Neuropharmacology* **2015**, 96, 302.

⁶⁵ (a) Changeux, J.-P. *Science* **2005**, 308, 1424. (b) pour une revue récente sur le fonctionnement des nAChRs : Taly, A.; Hénin, J.; Changeux, J.-P.; Cecchini, M. *Channels* **2014**, 8, 350.

plusieurs sites de liaison des agonistes (2 à 5) et la probabilité d'ouverture du canal augmente en fonction du taux d'occupation de ces sites.⁶⁶

L'AChBP comme modèle des nAChRs

En 2001, la publication de la structure cristalline de l'« Acetylcholine Binding Protein » (AChBP) représente un tournant dans la compréhension de la structure et du mode d'action des récepteurs nicotiniques.⁶⁷ L'AChBP est une protéine soluble isolée de l'escargot *Lymnaea stagnalis*.⁶⁸ Elle est produite et stockée dans les cellules gliales et relâchée dans la fente synaptique en présence d'ACh où elle module alors la transmission synaptique.

Cette protéine, formée de 210 résidus, possède une structure pentamérique stable. Presque tous les résidus conservés dans les différents nAChRs sont présents dans l'AChBP, même ceux du site de fixation du ligand. Il s'est également avéré que l'AChBP était capable de lier les agonistes et antagonistes compétitifs connus des nAChRs, comme l'acétylcholine, la nicotine, le D-tubocurarine ou encore l' α -BTX. Tous ces éléments démontrent que l'AChBP peut être utilisée comme mime du domaine N-terminal de la sous-unité α des nAChRs.

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

Malgré tout, cette homologie structurale permet à l'AChBP d'être un modèle fiable pour les études de modélisation.^{69,70} D'autre part, plusieurs structures cristallines de l'AChBP complexées avec différents ligands ont été obtenues, que se soit avec des

⁶⁶ Jackson, M. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1984**, *81*, 3901.

⁶⁷ Brejc, K.; Van Dijk, W. J.; Klaassen, R. V.; Schuurmans, M.; Van Der Oost, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Nature* **2001**, *411*, 269.

⁶⁸ Smit, A. B.; Syed, N. I.; Schapp, D.; van Minnen, J.; Klumperman, J.; Kits, K. S.; Lodder, H.; van der Schors, R. C.; van Elk, R.; Sorgedrager, B.; Brejc, K.; Sixma, T. K.; Geraerts, W. P. *Nature* **2001**, *411*, 261.

⁶⁹ Le Novère, N.; Grutter, T.; Changeux, J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 3210.

⁷⁰ Dutertre, S.; Lewis, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2327.

agonistes comme la nicotine ou le carbachol⁷¹ ou des antagonistes comme l' α -cobratoxine,⁷² mais surtout la GYM A **7a** et le 13-dem SPX C **11**.

Études de co-cristallisation et de binding

En 2010, des structures cristallines des phycotoxines GYM A **7a** et 13-dem SPX C **11** liées à l'AChBP ont pu être obtenues avec une résolution de 2,4-2,5 Å.⁷³ Les deux toxines montrent des orientations similaires dans le site actif de la protéine. Les modes de liaisons des toxines à la protéine sont très proches, c'est pourquoi nous ne développerons, dans cette partie, que le complexe 13-dem SPX C **11** lié à l'AChBP.

Le 13-dem SPX C **11** est doté d'une forme conique et occupe un espace de 13 x 6 x 6 Å³ au sein du site actif de la protéine (Figure 7). D'un point de vue conformationnel, le motif bis-spiroacétal du 13-dem SPX C est en position apicale par rapport au site allostérique et est replié vers l'imine cyclique pour parfaitement épouser la forme de la poche catalytique.

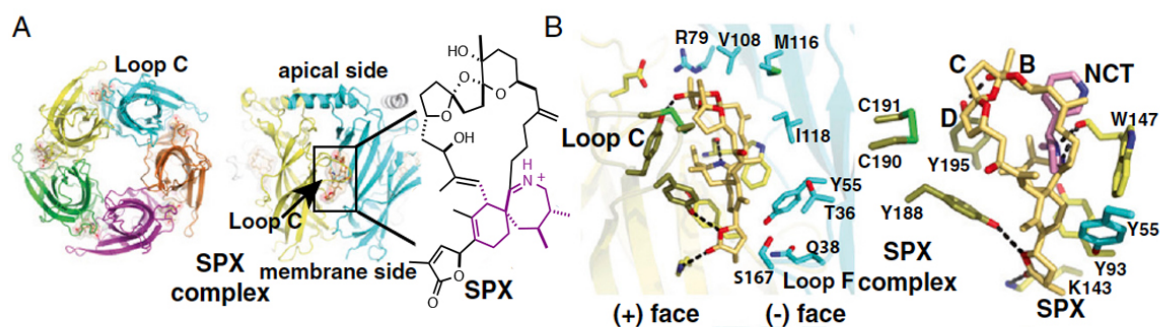


Figure 7 : Vue du complexe AChBP/13-dem SPX C **11** et aperçu des interactions au sein des sous-unités de la protéine

La partie buténolide, quant à elle, est orientée vers la membrane. Dans cette configuration l'imine cyclique est située à une distance optimale du résidu Trp¹⁴⁷ permettant la formation d'une liaison hydrogène avec l'acide aminé. Les deux méthyles

⁷¹ Celie, P. H.; van Rossum-Fikkert, S. E.; van Dijk, W. J.; Brejc, K.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Neuron* **2004**, *41*, 907.

⁷² Nirthanan, S.; Gwee, M. C. E. *J. Pharmacol. Sci.*, **2004**, *94*, 1.

⁷³ Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, 6076.

vicinaux portés par le motif spiroimine-6,7 participent également aux interactions imine cyclique/site catalytique en maintenant cette dernière plaquée contre les phénols des résidus Tyr¹⁸⁸ et Tyr¹⁹⁵ de la boucle C. Le positionnement idéal du spiroolide dans la poche de fixation de l'imine cyclique et le recouvrement du squelette macrocyclique avec la surface hydrophobe de la protéine expliquent alors sa forte affinité pour les nAChRs.

Pour résumer, ces études de co-cristallisation apportent des éléments de réponse essentiels sur les relations entre les structures des toxines et leur toxicité. L'importance des interactions de l'imine cyclique avec le site actif de la protéine rationalise l'activité observée sur les nAChRs et montre que c'est une fonction clé de la toxine. En effet, les SPX E **10e** et F **10f**, ne possédant pas d'imine cyclique, se sont révélés inactifs. Les mêmes observations ont été rapportées avec la gymnodamine **8** dont la fonction imine a été réduite. De fait, la spiroimine serait donc l'un des pharmacophores de la famille des toxines à imines cycliques.

Études de modélisation moléculaire

En complément des études de co-cristallisation, des travaux de modélisation moléculaire ont été effectués avec les nAChRs avec le 13-dem SPX C **11** et la GYM A **7a**.⁷⁴ Les coordonnées initiales de la protéine ont été déduites des travaux de co-cristallisation effectués par Bourne.^{73,75} Les conformations des ligands ont été construites par un docking moléculaire qui a permis de conserver la majorité des centres chiraux des deux molécules.

La difficulté du travail a été de développer un modèle compatible avec des macrocycles flexibles. En effet, les logiciels de modélisation actuels ne permettent pas de travailler avec ce type de molécules. Pour ce faire, il a fallu rechercher tous les conformères possibles des molécules puis tester le docking sur chacune d'elles. Le meilleur modèle a été retenu pour des simulations de dynamiques moléculaires (DM) du complexe protéine/ligand. Plusieurs DM ont été réalisées avec ou sans le ligand, et avec des structures différentes des nAChRs.

⁷⁴ Aráoz, R.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Molgó, J.; Iorga, B. I. *Rencontres en Toxinologie, édition de la SFET*, **2010**, 109.

⁷⁵ Hibbs, R. E.; Sulzenbacher, G.; Shi, J.; Talley, T. T.; Conrod, S.; Kem, W. R.; Taylor, P.; Marchot, P.; Bourne, Y. *EMBO J.* **2009**, *28*, 3040.

Lors de la modélisation du 13-dem SPX C **11**, un léger mouvement de fermeture de la boucle C a été observé de façon à maximiser les interactions avec la toxine. Les liaisons hydrogène entre la fonction hydroxyl portée par le carbone C19 du spirolide et le résidu Tyr¹⁹⁵, et entre la fonction imine et le Trp¹⁴⁷ ont été conservées. Cependant, dans cette simulation de DM, les interactions entre le motif buténolide et les résidus Lys¹⁴³ et Tyr¹⁸⁸ ont été perdues. Ces interactions sont en totale adéquation avec les observations réalisées à l'état solide.

Implications thérapeutiques

Un certain nombre d'indices indiquent que la modulation du système cholinergique influence la progression de la maladie d'Alzheimer. Les études de Mousavi ont montré que des agonistes et antagonistes des nAChRs pouvaient diminuer les agrégats du peptide amyloïde- β .⁷⁶ Ce dernier est, en effet, responsable des troubles neurologiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Une autre façon d'enrayer l'avancée de cette maladie serait de bloquer les mAChRs. Ceci permet de désinhiber le relargage de l'ACh, ce qui se traduit par une augmentation des transmissions dans le système cholinergique.⁷⁷ En outre, des études récentes menées par l'équipe de Botana ont montrées que le 13-dem SPX C **11** était un antagoniste de certains mAChRs.⁷⁸ Ainsi, cette toxine permet la réduction du niveau de peptide amyloïde- β intracellulaire et le niveau de la protéine tau hyper-phosphorylée *in vitro*, autre facteur impliqué dans la maladie d'Alzheimer.⁷⁹ Enfin, le 13-dem SPX C **11** supprime la neurotoxicité induite par le glutamate dans les neurones corticaux.⁸⁰ Des effets remarquables concernant l'augmentation des niveaux de *N*-acétyl aspartate, un biomarqueur de la maladie d'Alzheimer, ont aussi été observés. Ces découvertes récentes laissent potentiellement entrevoir des perspectives optimistes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer à l'aide de ces toxines.

⁷⁶ Mousavi, M.; Hellström-Lindahl, E. *Neurochem. Int.* **2009**, *54*, 237.

⁷⁷ Langmead, C. J.; Watson, J.; Reavill, C. *Pharmacol. Ther.* **2008**, *117*, 232.

⁷⁸ Wandscheer, C. B.; Vilariño, N.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1753.

⁷⁹ Alonso, E.; Vale, C.; Vieytes, M. R.; Laferla, F. M.; Giménez-Llort, L.; Botana, L. M. *Neurochem. Int.* **2011**, *59*, 1056.

⁸⁰ Alonso, E.; Otero, P.; Vale, C.; Alfonso, A.; Antelo, A.; Gimenez-Llort, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; M. Botana, L. *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 279.

III. Conclusions

Le 13-dem SPX C **11** appartient à une classe de phycotoxines émergentes issues d'algues marines. Bien que n'ayant pas encore de preuves de leurs implications dans des problèmes d'intoxications alimentaires, ces toxines dites « à action rapide » ont montré une forte toxicité chez la souris.

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

Les études de co-cristallisation avec l'AChBP associées aux travaux de modélisation moléculaire réalisés sur les nAChRs ont permis d'éclaircir les interactions entre cette famille de toxine et leurs cibles biologiques. L'importance du motif spiroimine dans ces structures complexes a été maintes fois mise en exergue. De plus, les récentes découvertes liées à la maladie d'Alzheimer laissent entrevoir de belles perspectives pour le traitement de cette maladie.

Par conséquent, toutes les molécules de la famille des toxines à imines cycliques présentent un intérêt très important, à la fois pour la mise au point de nouvelles méthodes de détection et pour la découverte de nouvelles propriétés biologiques. Un accès rapide au squelette de ces toxines, ou à des analogues simplifiés représente un intérêt majeur. Ainsi nous allons voir plus en détail les efforts développés par les chimistes organiciens pour synthétiser ces différentes toxines.

IV. Approches synthétiques des toxines à imines cycliques

I. Introduction

A ce jour, de nombreuses toxines à imines cycliques ont fait l'objet de travaux synthétiques, qu'ils soient de synthèse totale, de synthèses formelles, ou encore plus spécifiques avec l'étude de motifs caractéristiques de ces molécules.⁸¹ En particulier, le cœur spiroimine, qui semblerait être le pharmacophore de ces toxines, a attiré l'attention de nombreux chimistes (Figure 8).

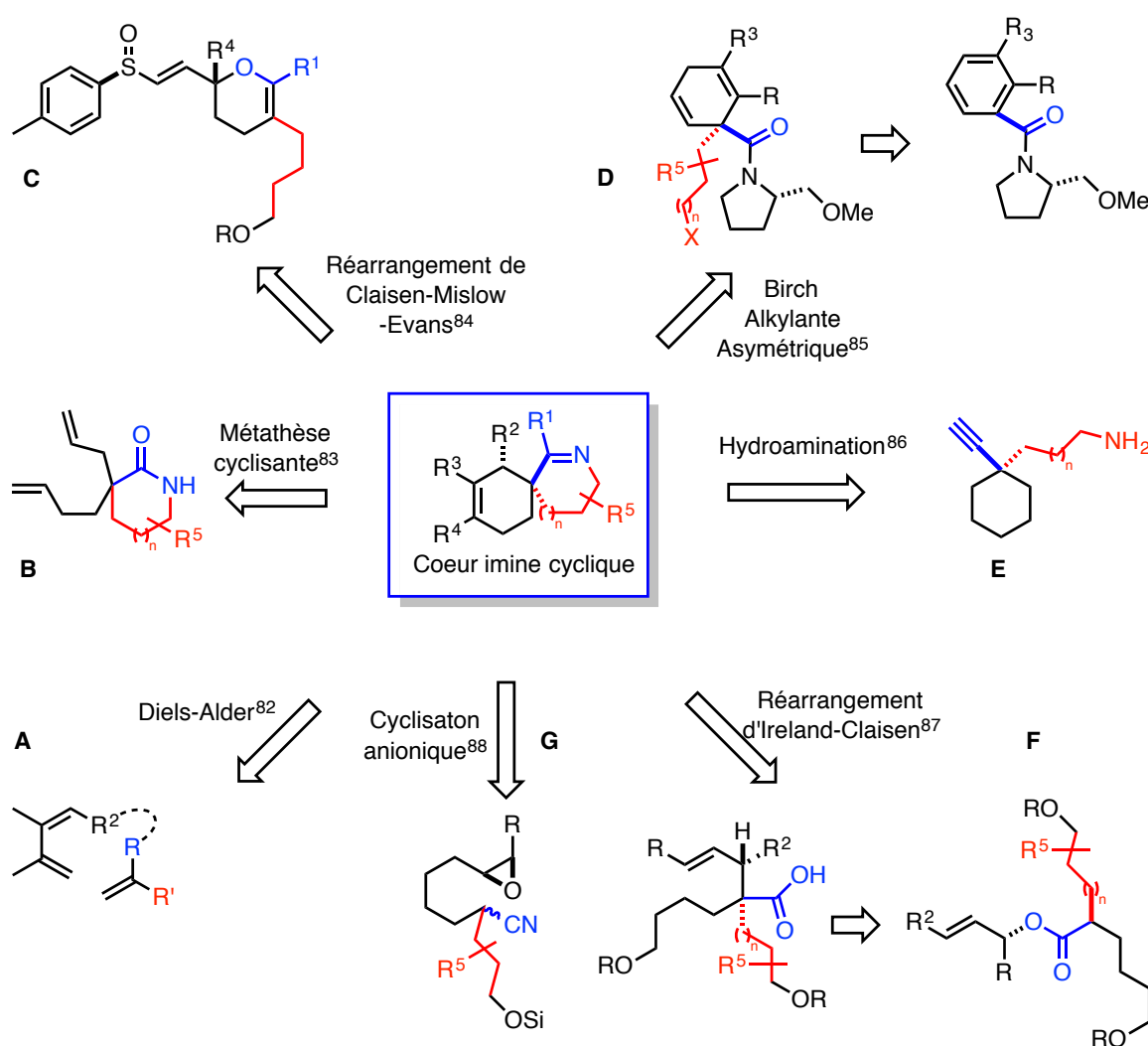


Figure 8 : Voies d'accès au cœur imine cyclique des toxines

⁸¹ Pour une revue récente sur la synthèse des toxines à imines cycliques : Stivala, C. E.; Benoit, E.; Aráoz, R.; Servent, D.; Novikov, A.; Molgó, J.; Zakarian, A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 411.

Ces dernières années, plusieurs méthodologies ont été mises au point afin d'accéder rapidement et spécifiquement à des spiroimines-6,6 et 6,7. Ces méthodes reposent, entre autre, sur des réactions de Diels-Alder (DA) (**A**),⁸² de métathèses cyclisantes (**B**),⁸³ des réarrangements sigmatropiques (**C**),⁸⁴ des réductions de Birch alkylantes asymétriques (**D**),⁸⁵ ou encore des hydroaminations d'alcynes catalysées par l'or (**E**).⁸⁶

En revanche, les approches synthétiques appliquées ou applicables en synthèse totale sont relativement moins nombreuses. La grande majorité de ces approches fait appel à des réactions de Diels-Alder intra- ou intermoléculaires (**A**). Cependant, deux autres voies ont été décrites permettant l'accès aux spiroimines : l'une est basée sur un réarrangement d'Ireland-Claisen (**F**)⁸⁷ et l'autre repose sur une cascade de cyclisations anioniques (**G**).⁸⁸

Dans cette partie nous aborderons plus spécifiquement les travaux de synthèse totale énantiosélective en mettant en avant les stratégies utilisées pour construire les deux centres stéréogènes adjacents du cœur spiroimine. Par la suite, nous ferons une rétrospective des travaux menés au sein de notre laboratoire pour la formation du cœur spiroimine du 13-dem SPX C **11** et de la GYM A **7a**, ainsi que les avancées réalisées concernant leur synthèse totale.

II. Synthèse basée sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Hypothèse biosynthétique

Lors de l'isolement de la PnTX A **18** en 1995, l'équipe de Uemura a émis l'hypothèse que cette toxine pouvait être formée par une réaction de Diels-Alder

⁸² (a) Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 2002, 403. (b) Guéret, S. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5226. (c) Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3758.

⁸³ Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5613.

⁸⁴ Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6845.

⁸⁵ (a) Guéret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 963. (b) Jousseau, T.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1370.

⁸⁶ Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4896.

⁸⁷ Araoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10499.

⁸⁸ Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6505.

intramoléculaire, à partir de l'intermédiaire **22** (Schéma 2).¹⁵ Celle-ci permettrait la création du motif cyclohexène suivie de la formation de l'imine cyclique, ou inversement, pour obtenir le cyclo-adduit **18a**.

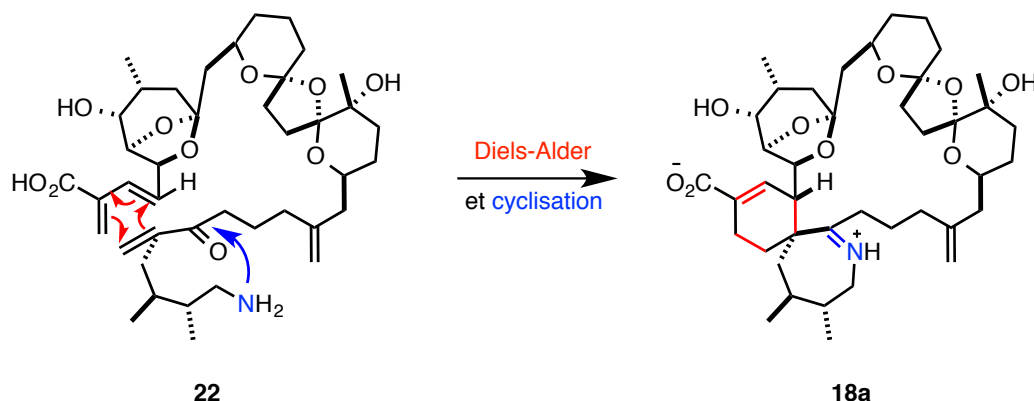


Schéma 2 : Hypothèse biosynthétique du cyclo-adduit **18a** de la PnTx 18

De cette façon, les deux centres asymétriques de la toxine sont formés en une étape. Il a été aussi postulé que ces toxines proviendraient de polycétides, des métabolites secondaires issus de la condensation itérative de sous-unités « acétyles » ou « malonyles » par des enzymes spécialisées appelées polycétides synthases ou PKS.⁸⁹ Cette théorie a été par la suite étayée par l'équipe de Cembella lors de leurs travaux sur le 13-dem SPX C **11**.⁹⁰ Ainsi il a été établi que les toxines à imines cycliques avaient pour origine des polycétides. Les très fortes analogies structurales entre toutes ces toxines laissent à penser qu'elles sont toutes issues de la même biogénèse. Cette hypothèse biomimétique (réaction de Diels-Alder) a inspiré de nombreux groupes de recherche, notamment celui de Kishi, qui a réalisé la synthèse des pinnatoxines A **18** et des ptériatoxines **19**.³⁷ La réaction de Diels-Alder a également été utilisée lors de son étude sur la formation du macrocycle de la GYM A **7a**.⁹¹

Approche bio-inspirée de Kishi

L'équipe de Kishi a réalisé d'impressionnants travaux de synthèse totale sur 6 toxines en accomplissant la macrocyclisation par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre un diène et une cétone α,β -insaturée comme diénophile. Dans

⁸⁹ Kuramoto, M.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 39.

⁹⁰ MacKinnon, S. L.; Cembella, A. D.; Burton, I. W.; Lewis, N.; LeBlanc, P.; Walter, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8724.

⁹¹ Johannes, J. W.; Wenglowsky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3997.

tous les cas la stratégie mise en œuvre est exactement la même, seule la méthode de génération du diène change.

Dans la synthèse de la PnTX A **18** (Schéma 3),^{37a} le diène est formé *in situ* par action du DABCO qui effectue une réaction de type S_N2' sur le mésylate allylique **23**, suivi d'une élimination du proton en C31 (*i.e.* **24**). Dans les conditions optimisées, les produits majoritaires obtenus, *via* l'état de transition **25**, sont les cyclo-adduits *exo*-**26** et *endo*-**26** en proportion 5:1 en faveur de l'*exo*. Cependant aucune sélectivité faciale (1:1) pour le produit *exo* souhaité n'a été observée, et le rendement en produit désiré a seulement été de 33 %.

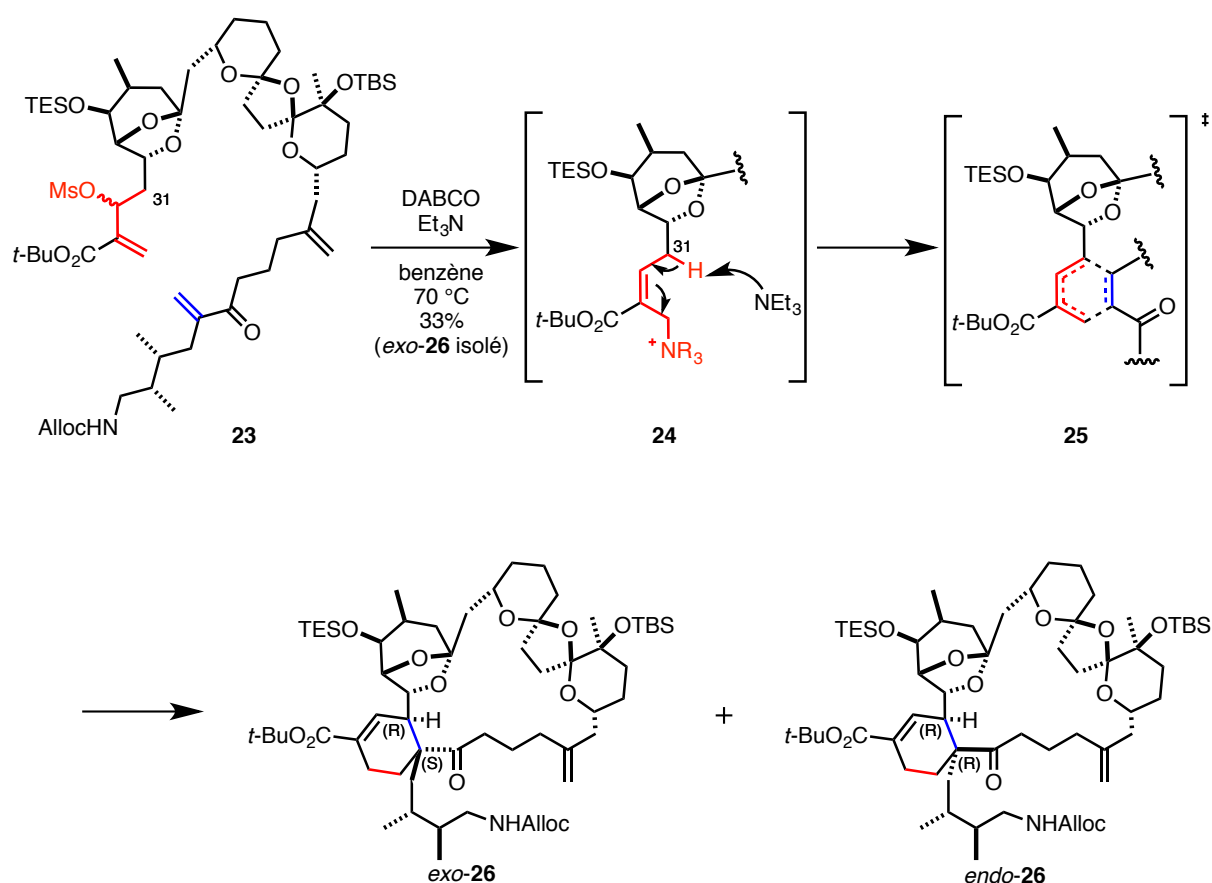


Schéma 3 : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de la pinnatoxine A 18

Finalement, après quelques étapes de déprotection, et formation de la spiroimine par cyclisation de l'amine sur la cétone, dans des conditions thermiques (chauffage à 200°C sous un vide de 1-2 Torr), la (-)-pinnatoxine A **18** a été obtenue pour la première fois. Cette voie de synthèse a conduit à l'énantiomère non naturel ce qui a permis de

confirmer la structure et de déterminer la configuration absolue de la molécule naturelle : la (+)-pinnatoxine A **18**.

Dans la synthèse des ptériatoxines B (+)-**19** et C (-)-**19**, le diène **29** a été formé bien en aval de la macrocyclisation. Le diène **29** a été obtenu par un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) entre l'aldéhyde **27** et le bromure de vinyle **28**. Après une étape d'acylation-élimination pallado-catalysée le composé cible **29** a été atteint (Schéma 4).^{37c} Le couplage des fragments **30** et **31** par une réaction d'alkylation suivi de la création de l'acétal bicyclique a fourni le substrat **32**. Ce précurseur a ensuite été engagé dans la réaction de Diels-Alder pour donner le produit **33** avec un rendement de 51% en faveur du composé désiré.

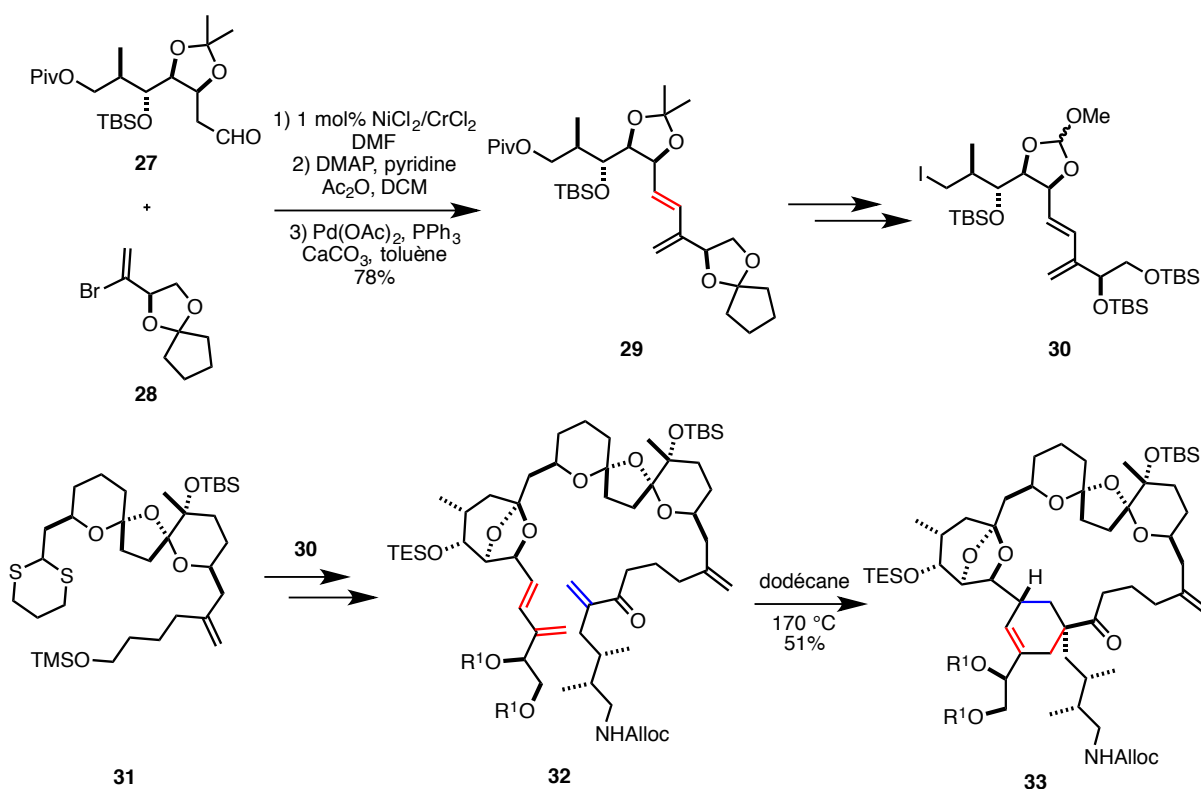


Schéma 4 : Synthèse du précurseur **33** de la réaction de Diels-Alder pour les ptériatoxines B (+)-**19** et C (-)-**19**

Conjointement à ces travaux, ce groupe de recherche a travaillé sur une synthèse biomimétique du squelette de la GYM A **7a**.⁹¹ En effet, les analogies structurales des molécules de la famille des toxines à imine cyclique tendent à conforter la théorie d'une seule et même voie biosynthétique. En revanche dans cette nouvelle approche, les auteurs ont postulé que la formation du macrocycle pourrait être facilitée par la formation d'un iminium α,β -insaturé en tant que diénophile. Ce raisonnement s'inspire

des travaux de MacMillan qui a démontré qu'il était possible de catalyser la réaction de Diels-Alder, entre une cétone α,β -insaturée et un diène, par une amine secondaire.⁹² L'activation de la cétone sous la forme d'un iminium rend le diénophile plus réactif et permet de réaliser la réaction dans des conditions douces.

Dans cette approche, les auteurs ont, dans un premier temps, formé l'imine α,β -insaturée **35** à partir de **34**. Cette dernière a, ensuite, été engagée dans la réaction de Diels-Alder en présence d'une solution tampon pH 6.5 pour former le macrocycle (Schéma 5).

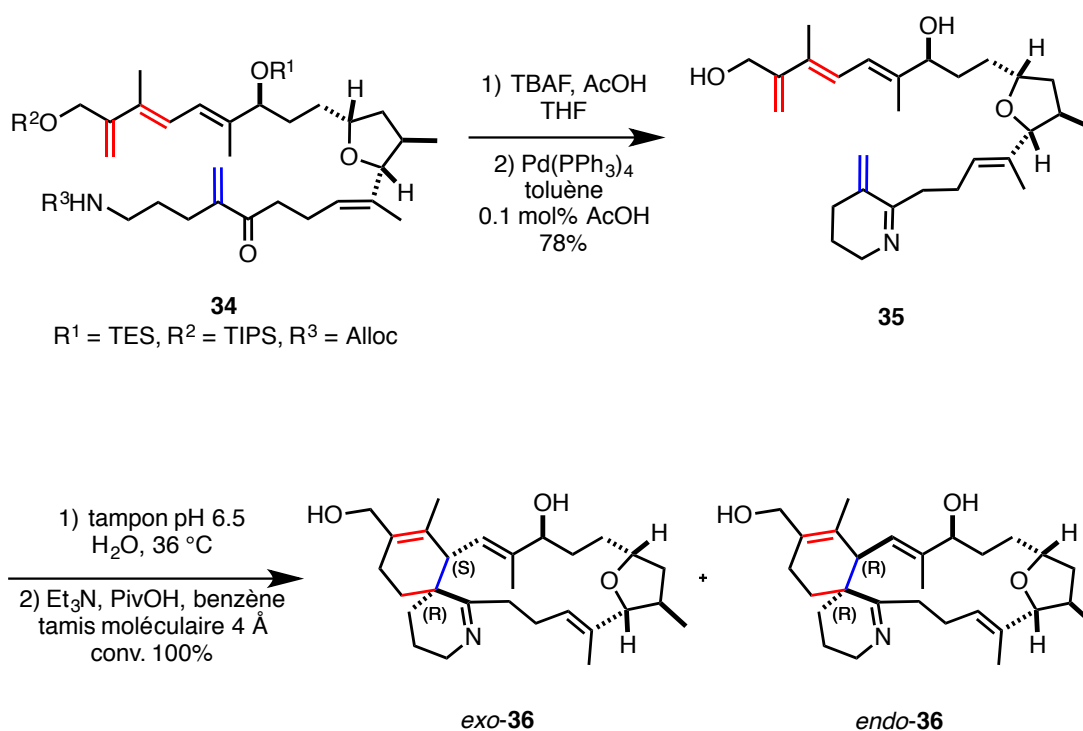


Schéma 5 : Macrocyclisation par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec un iminium

Dans ces conditions, un mélange complexe de trois produits a été obtenu contenant une spiroimine et deux céto-amines diastéréomériques. Pour simplifier les analyses, la spiroimine a été reformée par chauffage du mélange réactionnel dans du benzène en présence de tamis moléculaire. Ces conditions réactionnelles ont conduit à un mélange 1:1 des spiroimines *exo*-**36** et *endo*-**36**. Malgré l'absence de sélectivité *exo:endo*, la sélectivité faciale du produit *exo* est totale en faveur du produit désiré. De façon intéressante, l'isomère non désiré *endo*-**36** n'est pas stable dans l'eau et l'imine

⁹² Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.

cyclique s'ouvre spontanément. En revanche, le produit désiré *exo*-**36**, de même stéréochimie que le produit naturel, garde sa fonction spiroimine intacte en solution aqueuse.

Bien que cette réaction se soit montrée efficace et ait très largement contribué à l'élucidation structurale de ces toxines, il faut tout de même admettre que le contrôle de la stéréosélectivité reste un défi. Dans ce type d'approche, la sélectivité est trop souvent substrat-dépendante, et représente un très gros risque synthétique lorsqu'elle intervient en fin de synthèse.^{93,94} De ce fait, d'autres équipes de chercheurs se sont intéressées à la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, souvent plus facile à contrôler.

III. Synthèse par la réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Exigences structurales du diénophile

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

Selon le principe de Alder-Stein, lors de la réaction de Diels-Alder, le produit *endo* est favorisé dans des conditions cinétiques en raison des interactions orbitales secondaires favorables entre les deux partenaires.⁹⁵ Cependant, cette spécificité mécanistique ne permet pas d'obtenir la stéréochimie souhaitée pour les deux centres stéréogènes contigus des motifs spiroimines. Il a alors fallu faire preuve d'ingéniosité pour contourner ce problème et c'est en s'inspirant des travaux de Roush qu'une issue

⁹³ Pour des revues sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de produits naturels, voir : (a) Heravi, M. M.; Vavsari, V. F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50890. (b) Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.

⁹⁴ Pour une revue sur l'utilisation de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale, voir : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

⁹⁵ Alder, K.; Stein, G. *Angewandte Chemie* **1937**, *50*, 510.

favorable a pu être trouvée.⁹⁶ En effet, il a démontré qu'il était possible de contrôler la sélectivité de la réaction de Diels-Alder en faveur du produit *exo* dans le cas de diénophiles cycliques possédant un α -méthylène *exo*-cyclique. Plusieurs stratégies utilisant des diénophiles de ce type ont alors été employées (Figure 9).

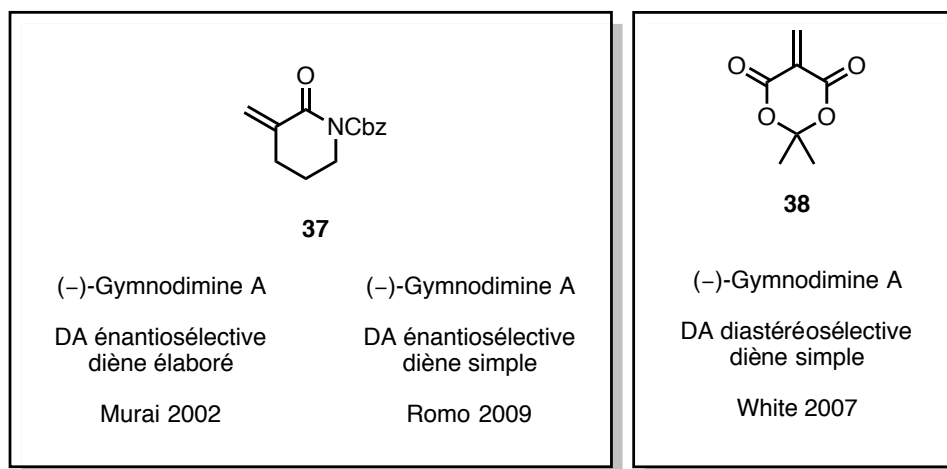


Figure 9 : Diénophiles α -méthyléniques *exo*-cycliques pour la réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Stratégie utilisant un lactame α -méthylénique : approche de Murai

Dans ses travaux sur la synthèse de la (-)-gymnodimine A **7a**, Murai a utilisé une réaction de Diels-Alder intermoléculaire afin de contrôler les deux centres stéréogènes du motif spiroimine de cette molécule. Ainsi, cette réaction a été effectuée entre le lactame **37** et le diène chiral **44** très élaboré, possédant la partie tétrahydrofurane et le motif buténolide réduit de la GYM A **7a** (Schéma 6).⁹⁷

⁹⁶ (a) Roush, W. R.; Essinfeld, A. P.; Warmus, J. S.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7309. (c) Qi, J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2795.

⁹⁷ Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 2002, 399.

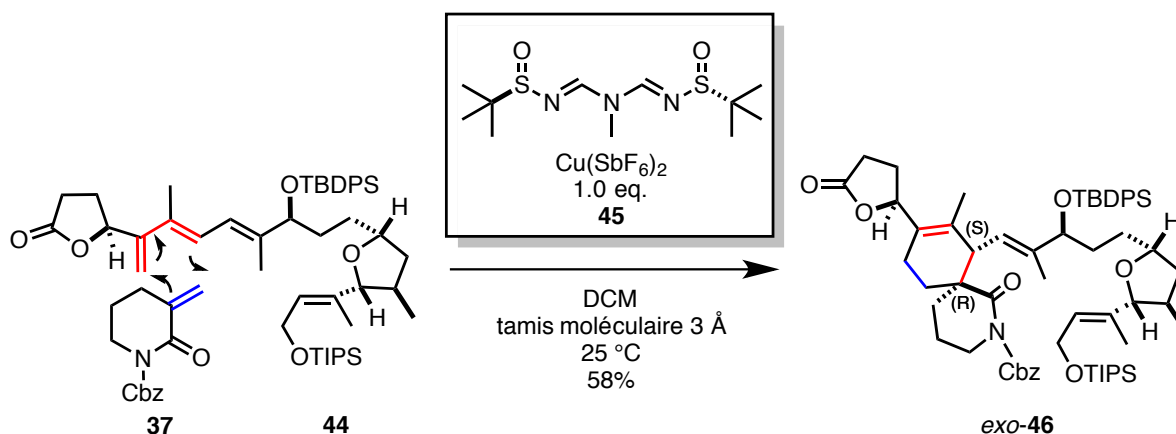


Schéma 6 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire selon la stratégie de Murai

Cette étape clé a été réalisée en présence du complexe de cuivre chiral **45**. Ce catalyseur, développé par l'équipe d'Ellman, permet de réaliser des réactions de Diels-Alder avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivité.⁹⁸ Dans les conditions optimisées, le cyclo-adduit *exo*-**46** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 58%. Toutefois, cette méthode nécessite une quantité stoechiométrique du complexe **45**.

Stratégie utilisant un lactame α-méthylénique : approche de Romo

En parallèle des travaux de Murai, Romo a, lui aussi, développé une approche énantiosélective de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse de la GYM A **7a**. Il a d'ailleurs, en 2009, réussi la première et unique synthèse totale de la (-)-gymnodimine **7a** après 10 années de travail.⁹⁹ La formation du cœur spiroimine a été envisagée par une réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un complexe de cuivre(II) entre le diène (*E*)-**47** et le lactame α-méthylénique **37** (Schéma 7).¹⁰⁰ Après évaluation de plusieurs catalyseurs, c'est le complexe de cuivre(II)-bis(oxazoline) **48**, développé par Evans,¹⁰¹ qui s'est révélé être le plus efficace pour cette transformation. Le cyclo-adduit **49** a été obtenu avec un excellent rendement de 85% et de remarquables diastéréo- et énantiosélectivités.

⁹⁸ Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.

⁹⁹ Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402.

¹⁰⁰ Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5127.

¹⁰¹ (a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, P. von. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (b) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; Matt, P. von; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

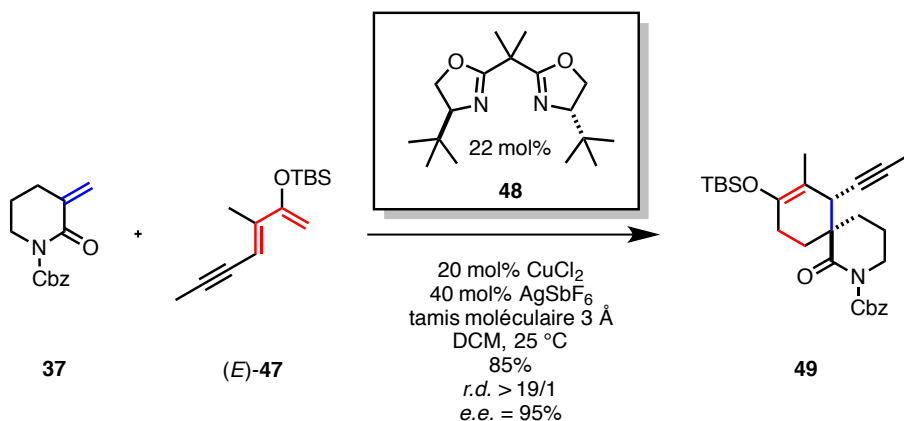


Schéma 7 : Réaction de Diels-Alder asymétrique intermoléculaire catalysée par un complexe de cuivre(II)-bis(oxazoline)

Initialement, le macrocycle devait être assemblé par une réaction de Barbier sur le lactame **49** suivie de la macrocyclisation par couplage de NHK. Cependant, devant l'impossibilité d'obtenir un aldéhyde pour réaliser ce couplage une autre stratégie a été imaginée.¹⁰² Ainsi, l'équipe de Romo a donc effectué les jonctions du macrocycle dans le sens inverse (Schéma 8).

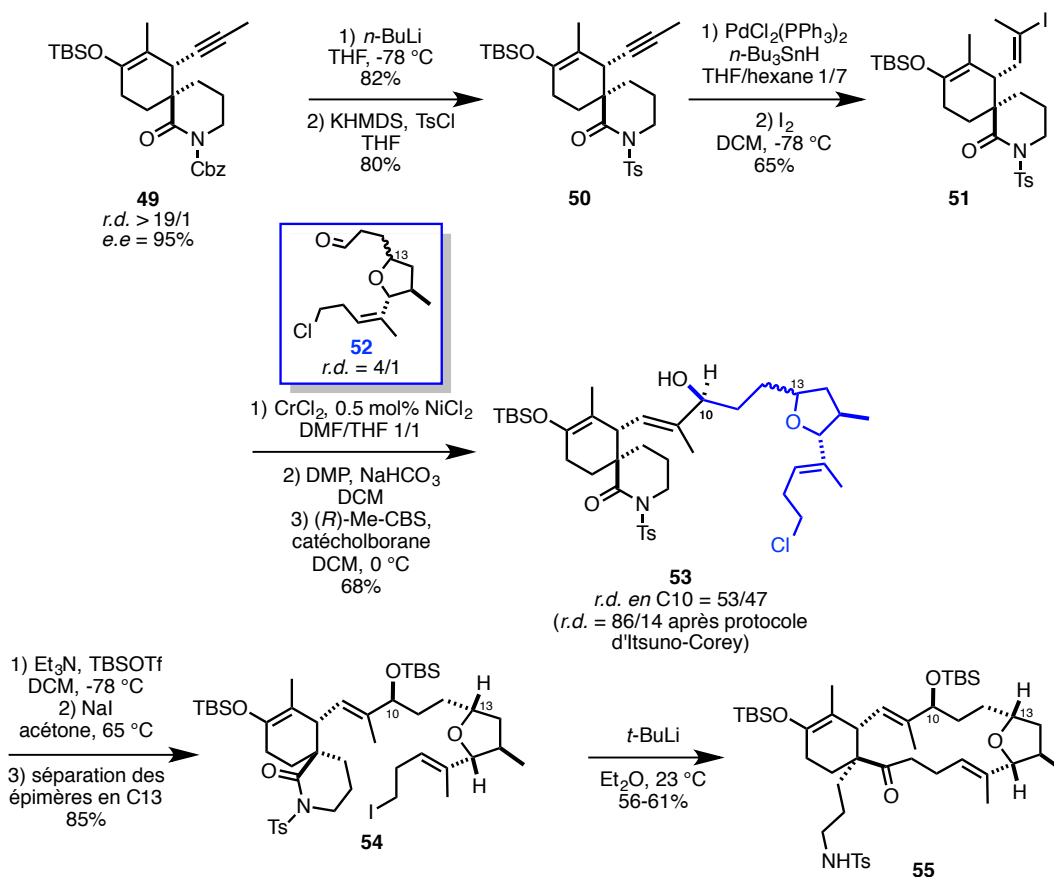


Schéma 8 : Formation du macrocycle de la GYM A 7a par Romo

¹⁰² Kong, K.; Moussa, Z.; Lee, C.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19844.

Malgré de nombreuses difficultés, l'alcyne **50** a pu être transformé en l'iodure de vinyle **51**, un intermédiaire clé de leur synthèse totale. Ce précurseur a ensuite été engagé dans la réaction de NHK avec la partie tétrahydrofurane **52**. Cette réaction a fourni un mélange en proportion 57/43 d'épimères en C10 des alcools allyliques **53**. Toutefois, le mauvais épimère a pu être recyclé en alcool **53** grâce à la séquence d'oxydation/réduction d'Itsuno-Corey (*r.d.* = 86/14).¹⁰³ Après protection de l'alcool puis réaction de Finkelstein, l'iodure d'alkyle **54** a été obtenu, et les épimères en C13 séparés. La macrocyclisation par la réaction de Barbier a, ensuite, été conduite à température ambiante, pour fournir le composé **55** avec des rendements allant de 56 à 61 %.

Après modification du groupement protecteur porté par l'atome d'azote, déprotection de l'alcool et hydrolyse de l'éther d'énol silylé, la cétone **56** a été obtenue.¹⁰⁴ Elle a, par la suite, été engagée dans la réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue en présence de deux équivalents de TiCl_4 et du silyloxyfurane **57**. L'intermédiaire **58** a été obtenu sans aucune diastéréosélectivité pour le produit désiré. A partir de ce buténolide, 5 étapes supplémentaires ont été nécessaires pour obtenir la GYM A **7a**.

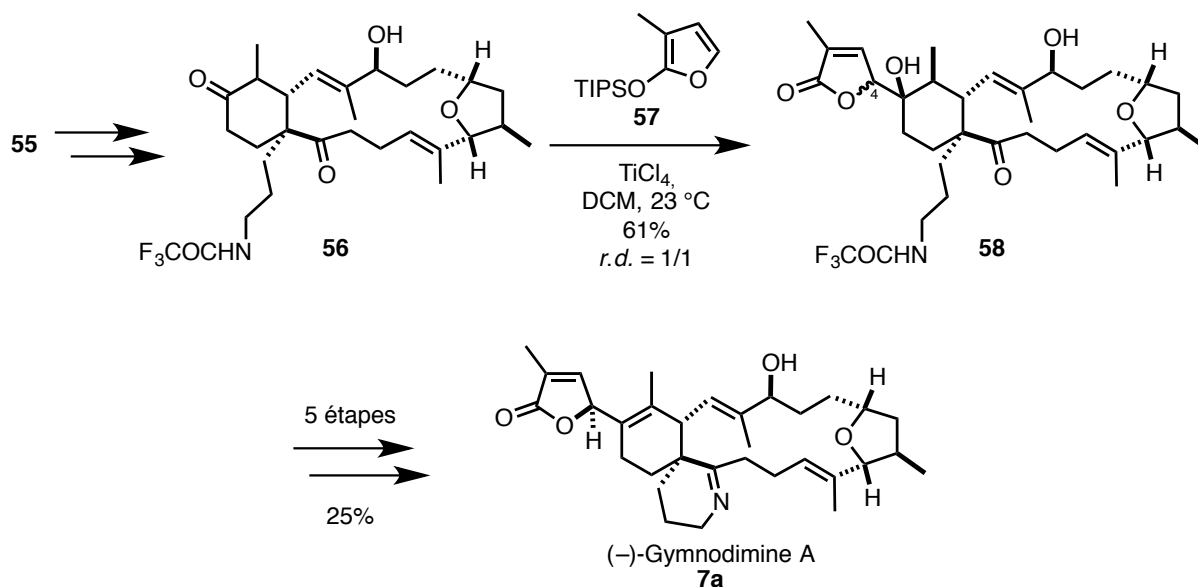


Schéma 9 : Insertion du buténolide **57** par une réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue

¹⁰³ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.

¹⁰⁴ Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2909.

Stratégie utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum : approche de White

La stratégie de White, concernant la synthèse des centres asymétriques du motif spiroimine, est basée sur une réaction de Diels-Alder diastéréosélective, entre le diénophile **38**, issu de l'acide de Meldrum, et le diène chiral **59**, dérivé du (*S*)-glycéraldéhyde (Schéma 10).¹⁰⁵

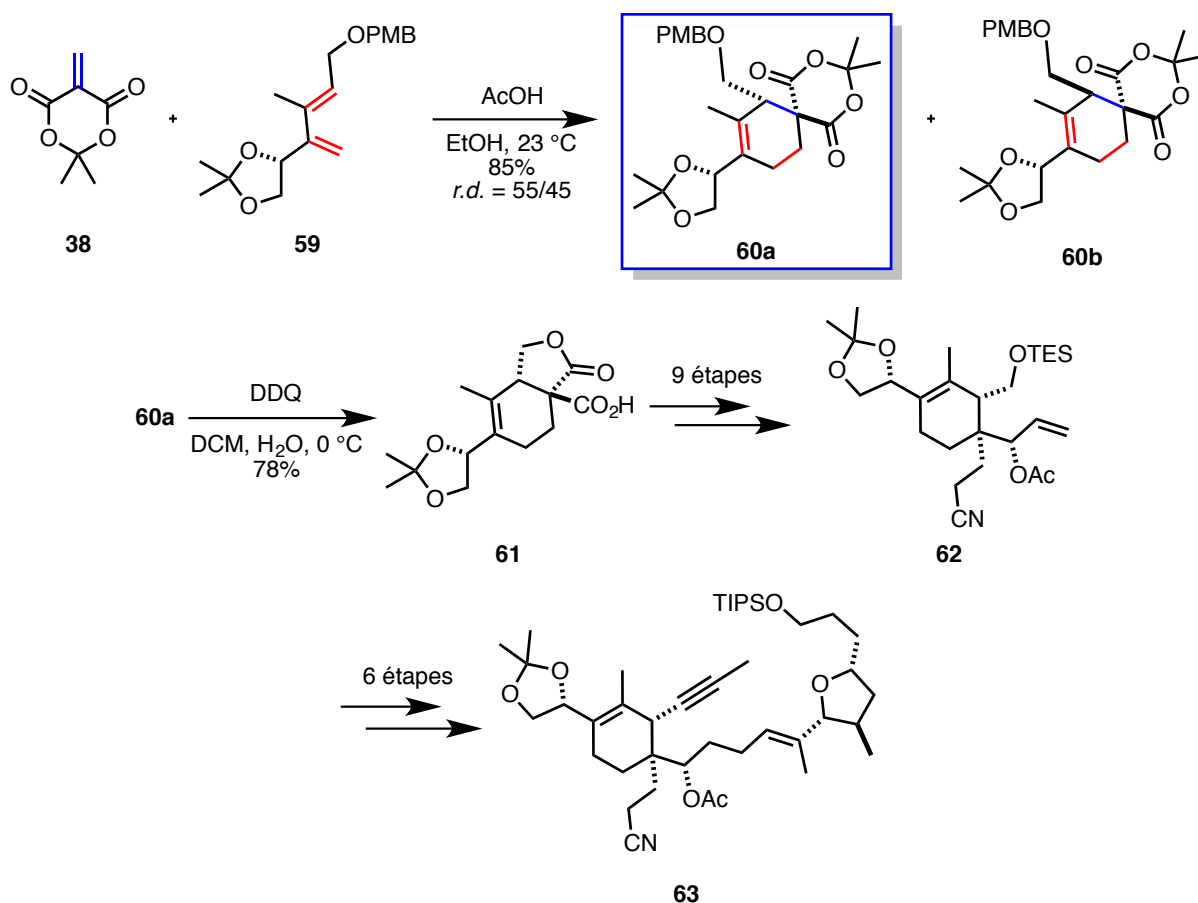


Schéma 10 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec un dérivé de l'acide de Meldrum **38**

Cette étape a eu lieu avec une totale régiosélectivité. Cependant, le dioxolane chiral **59** a conduit à une faible différenciation faciale, contrairement aux résultats obtenus par Brimble lorsque ce dernier est porté par le diénophile.¹⁰⁶ Les diastéréoisomères **60a** et **60b**, facilement séparables, ont été isolés avec une très faible sélectivité de 55/45 en faveur du produit désiré **60a**, mais avec un bon rendement global de 85 %. Après d'intenses travaux de synthèse, le cyclo-adduit **60a** a été converti en lactone bicyclique **61** avec un bon rendement de 78%. Le composé **62**, intermédiaire

¹⁰⁵ White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 1717.

¹⁰⁶ Brimble, M. A.; Crimmins, D.; Trzoss, M. *Arkivoc* **2005**, 1, 39.

clé dans cette synthèse, a finalement été obtenu en 9 étapes supplémentaires. Ce fragment a pu être couplé avec la partie tétrahydrofurane de la GYM A **7a** grâce à une réaction de Suzuki-Miyaura. Après diverses modifications fonctionnelles, l'alcyne **63** a été atteint en 6 étapes. Malgré leur très fort investissement dans cette synthèse, les auteurs n'ont malheureusement pas réussi à transformer cet alcyne **63** en alcène fonctionnalisé. De ce fait, il a été impossible d'effectuer la réaction finale de macrocyclisation par une réaction de NHK.

Pour conclure sur la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, nous avons vu que les travaux de Romo et Murai pour la synthèse de la (-)-gymnodimine A **7a** ont aboutit à d'excellents résultats en terme de stéréosélectivité. En revanche l'approche de White, par des techniques similaires, s'est révélée moins fructueuse. D'autres voies de synthèse ont alors été développées pour générer les centres stéréogènes adjacents des spiroimines.

IV. Synthèse par réarrangement sigmatropique

Réarrangement d'Ireland-Claisen

Le groupe de Zakarian s'est intéressé à l'utilisation du réarrangement d'Ireland-Claisen pour construire les deux centres chiraux adjacents du cœur imine cyclique des spiroolides et des autres toxines de cette famille (Schéma 11).¹⁰⁷ La configuration relative des deux centres stéréogènes créés lors de ce réarrangement peut être prédite de façon fiable, en se basant sur l'état de transition chaise adopté lors du processus.¹⁰⁸ La formation préalable de l'énolate de configuration (*Z*) est essentielle pour garantir un transfert de chiralité efficace au cours du réarrangement afin de former les carbones quaternaire (C29) et tertiaire (C7) adjacents (*i.e.* **67**).

Zakarian a alors développé la première méthode permettant de contrôler la stéréochimie d'énolates d'esters α -branchés grâce à l'emploi de bases lithiées chirales développées par Koga.¹⁰⁹ En appliquant cette méthode, le cœur spiroimine de la

¹⁰⁷ (a) Gu, Z.; Herrmann, A.; Stivala, C.; Zakarian, A. *Synlett* **2010**, 2010, 1717. (b) Qin, Y.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7466.

¹⁰⁸ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.

¹⁰⁹ Shirai, R.; Sato, D.; Aoki, K.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5963.

pinnatoxine A **10a**⁸⁷ et celui des spiroïdes ont pu être construits.¹¹⁰ Après formation stéréosélective de l'éther d'énol silylé à l'aide de la base lithiée chirale **65**, celui-ci subit un réarrangement sigmatropique-[3,3] d'Ireland-Claisen. L'état de transition chaise **66** rationalise la stéréosélectivité observée et le transfert de chiralité.

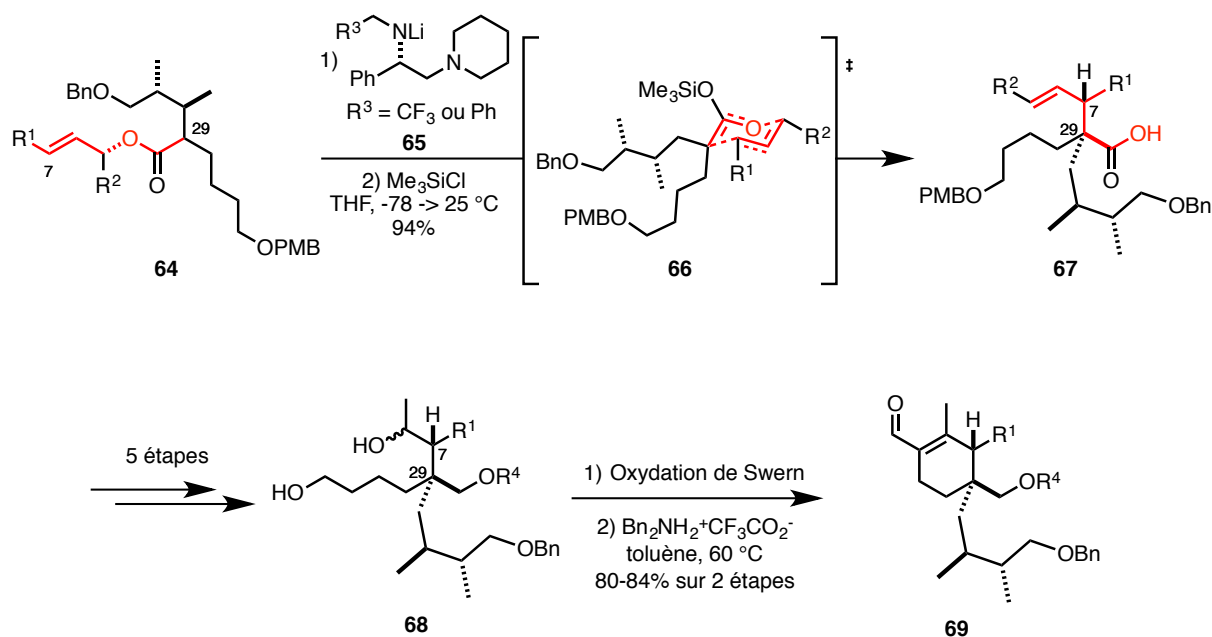


Schéma 11 : Réarrangement d'Ireland-Claisen pour la formation du cœur imine cyclique de la PnTx A 18 et des spiroïdes

L'acide **67** a alors subi quelques étapes d'aménagements fonctionnels pour fournir le diol **68**. La création du cycle à six chaînons du composé **69**, possédant les deux centres stéréogènes, a été réalisée par une réaction d'aldolisation/crotonisation intramoléculaire. Dans toutes les approches étudiées l'acide **67**, issu du réarrangement sigmatropique, a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement, démontrant la puissance de cet outil synthétique.

Réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans

Un autre type de réarrangement a été utilisé par Zakarian lors d'études réalisées sur la synthèse de la PnTX A **18**.¹¹¹ Il a développé une approche pour la synthèse du centre quaternaire du motif spiroimine, basée sur une cascade de réarrangements

¹¹⁰ Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839.

¹¹¹ (a) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519. (b) Qin, Y.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466.

sigmatropiques. Il s'agit d'une réaction tandem combinant un réarrangement de Claisen puis de Mislow-Evans. La réaction de Claisen est un réarrangement sigmatropique-[3,3]¹¹² permettant l'obtention de la cétone γ,δ -insaturée **72** (Schéma 12). La réaction de Mislow-Evans, quant à elle, est un réarrangement sigmatropique-[2,3] qui se fait en présence d'un phosphite afin de piéger le groupement sulfénate de l'intermédiaire **73**. Dans ces conditions, l'alcool allylique **74** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec un excellent rendement de 82 % sur deux étapes. Après quatre transformations fonctionnelles et une réaction d'aza-Wittig, la spiroimine **76** a été synthétisée. Cependant elle se décompose rapidement dans l'eau. La seule présence du carbone quaternaire et des deux méthyles vicinaux ne semble pas suffisante pour assurer sa bonne stabilité.

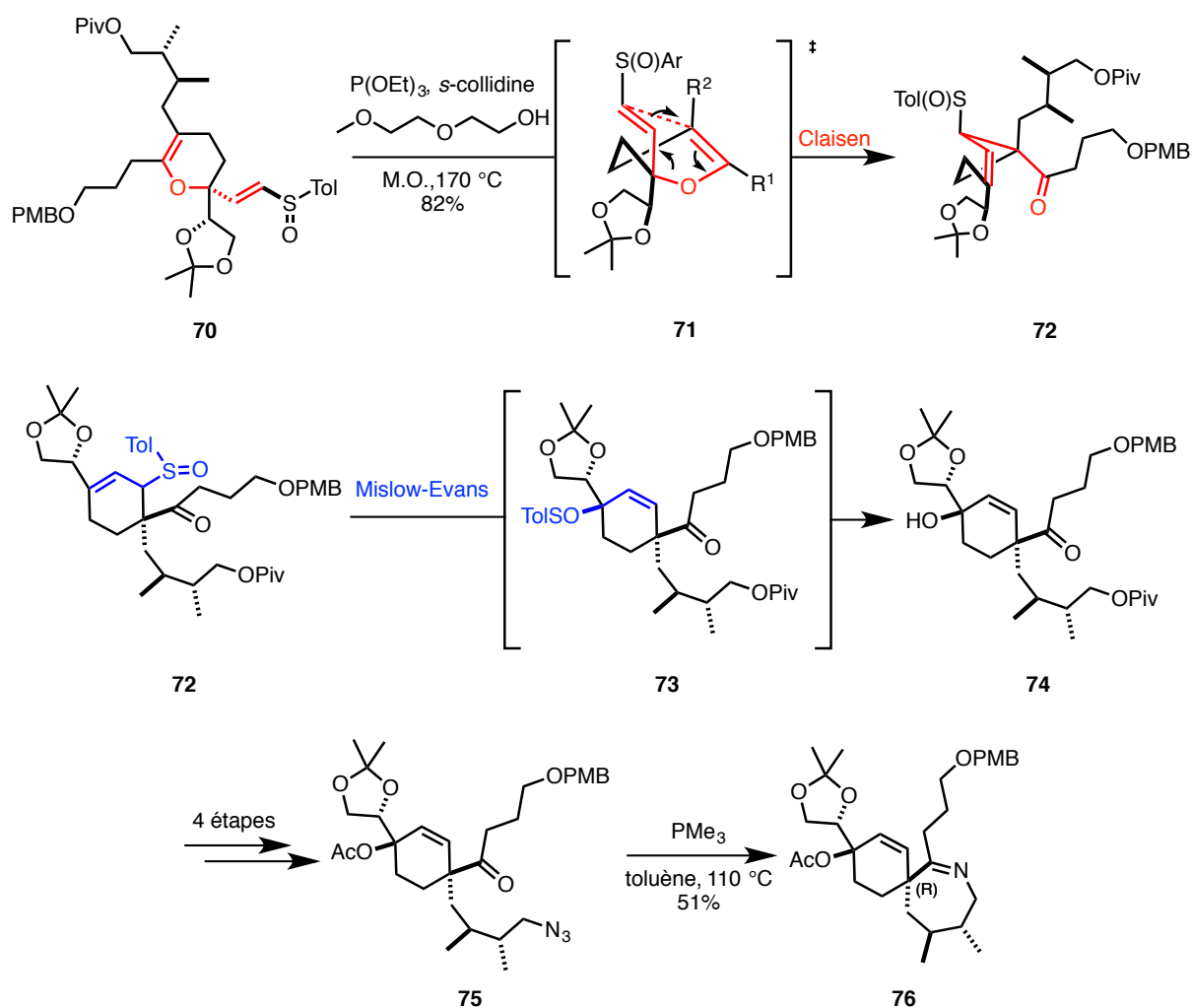


Schéma 12 : Cascade Claisen/Mislow-Evans pour la création et le contrôle du centre quaternaire et formation de l'imine cyclique

¹¹² Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3133.

V. Synthèse par cyclisation anionique en cascade

Le groupe de recherche d'Hirama a proposé une élégante réaction de double substitution nucléophile intramoléculaire diastéréosélective en cascade pour la création du cœur spiroimine de la pinnatoxine A **18**.⁸⁸ Grâce à leurs précédentes études,¹¹³ ils sont parvenus à achever une synthèse formelle très convergente de la pinnatoxine A **18**. Cependant, l'approche synthétique terminale repose sur les mêmes réactions que la voie de synthèse développée par le groupe de Kishi.^{37a} Après avoir préparé le dérivé nitrile **77**, la formation de l'époxyde a lieu en présence de 2.5 équivalents de $\text{KN}(\text{TMS})_2$. Cette étape est suivie par une cyclisation de type 6-*exo-tet* de l'anion **78**, en α du nitrile, sur l'époxyde. Cette cascade réactionnelle a permis de former le cyclohexène **79** avec un bon rendement de 72 % (Schéma 13).

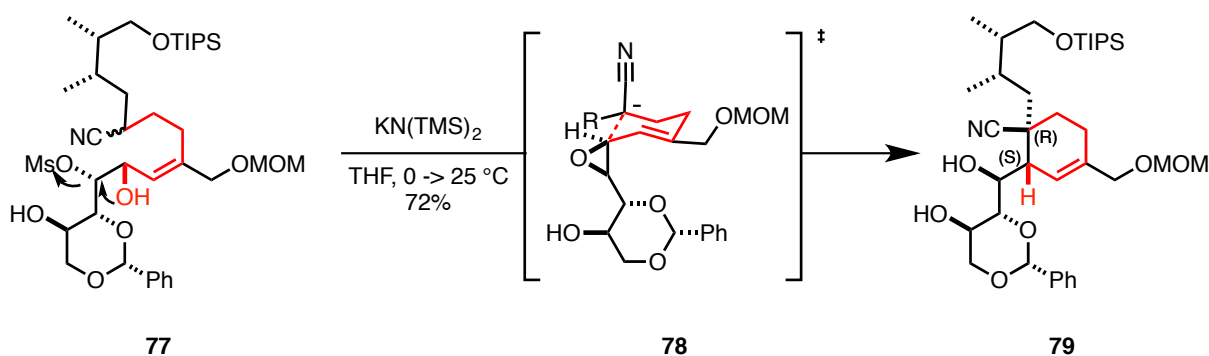


Schéma 13 : Cyclisation anionique en cascade

VI. Conclusion sur les approches synthétiques

Après avoir passé en revue ces travaux, il apparaît nettement que la synthèse stéréocontrôlée du motif imine cyclique est un véritable défi pour les chimistes organiciens. L'hypothèse biomimétique reposant sur une réaction de Diels-Alder pour créer le motif cyclohexène des spiroimines a été largement utilisée par les chimistes. En effet, bien que les réactions de Diels-Alder intramoléculaires semblent difficiles à maîtriser pour obtenir de bonnes stéréosélectivités, elles ont été brillamment employées par le groupe de Kishi. Plus avantageusement, la réaction de Diels-Alder dans sa version intermoléculaire a donné d'excellents résultats pour les approches de Romo

¹¹³ (a) Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hirma, M. *Synlett* **2003**, 6, 891. (b) Nitta, A.; Ishiwata, A.; Noda, T.; Hirma, M. *Synlett* **1999**, 6, 695.

et de Murai qui ont tous deux utilisé un lactame α -méthylénique en tant que diénophile. D'autre part, les réarrangements sigmatropiques employés par Zakarian et la cascade de substitutions nucléophiles intramoléculaires utilisée par Nakamura se sont révélées être des alternatives très efficaces.

La suite de cette partie va aborder les méthodes développées au laboratoire pour accéder à ce motif spiroimine. Les diverses études, synthétiques ou biologiques, réalisées pour fonctionnaliser le cœur spiroimine et évaluer son activité biologique seront aussi présentées. Enfin, le but du programme de recherche entrepris par le groupe sera exposé.

V. Travaux antérieurs du laboratoire et objectifs du projet

Comme nous venons de le voir, de nombreuses méthodes ont été développées par les chimistes pour accéder de façon énantiosélective aux différentes toxines de la famille des spiroimines.

En accord avec les tests de toxicité sur les souris, les études de cristallisation et de modélisation moléculaire, le cœur spiroimine semble être un élément structural clé pour l'activité biologique. En effet, ce motif est présent dans toutes les molécules biologiquement actives de la famille des toxines à imines cycliques : gymnodimines, spiroolides, pinnatoxines et ptériatoxines. Son rôle semble donc crucial, et il pourrait être l'un des pharmacophores de ces molécules. **Nous avons donc entrepris un programme de recherche basé sur la synthèse totale asymétrique du 13-desméthyle spiroolide C 11 dont aucune synthèse totale n'a été publiée à ce jour. L'objectif global étant de développer une voie d'accès courte et convergente à cette toxine ainsi qu'à son cœur à imine cyclique. Ainsi nous pourrions tester l'activité biologique des différents fragments afin de déterminer le ou les pharmacophores de cette molécule.**

I. Analyse rétrosynthétique initiale

Dans le cadre du projet ANR (Spirosyn 2011-2015) sur la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C **11** les partenaires du projet avaient envisagé des déconnexions permettant de fournir deux fragments clés (Schéma 14). L'un possédant la partie bis-spirocétal **83** dont les études pour sa synthèse ont été réalisées par le groupe du Pr. Yannick Landais (ISM, Université de Bordeaux).¹¹⁴ L'autre fragment **82**, précurseur du cœur spiroimine du produit naturel, a fait l'objet de nombreuses recherches dans le laboratoire du Dr C. Guillou (ICSN, Gif-sur-Yvette).

La première déconnection pourrait se faire au niveau de l'alcool allylique faisant appel à une réaction de NHK dans le sens synthétique, stratégie employée avec succès par Romo dans sa synthèse totale de la GYM A **7a**. La seconde déconnection, en position α de l'imine, ferait appel à une réaction de métathèse cyclisante pour fermer le macrocycle.

Il est prévu de générer le motif imine cyclique de **11** en fin de synthèse. Ce dernier serait atteint par une approche originale reposant sur une cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire entre l'alcène 1,2-disubstitué et la fonction azoture du substrat **80**. Dans cette rétrosynthèse le fragment Nord **82**, intermédiaire avancé dans la synthèse du 13-dem SPX C **11**, proviendrait de l'addition conjuguée d'un vinyle métal catalysée par le cuivre(I) sur l'énone **84**. Elle même serait issue d'une réaction d'isomérisation de l'alcène terminal et de l'inversion de l'énone du substrat **85**. Enfin, le stéréocontrôle du carbone quaternaire en C29 serait opéré par une réaction d'ADc asymétrique, catalysée par le palladium(0), sur le β -cétoester **86**.

¹¹⁴ (a) Labarre-Lainé, J.; Beniazza, R.; Desvergues, V.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4706. (b) Labarre-Lainé, J.; Periñan, I.; Desvergues, V.; Landais, Y. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 9336.

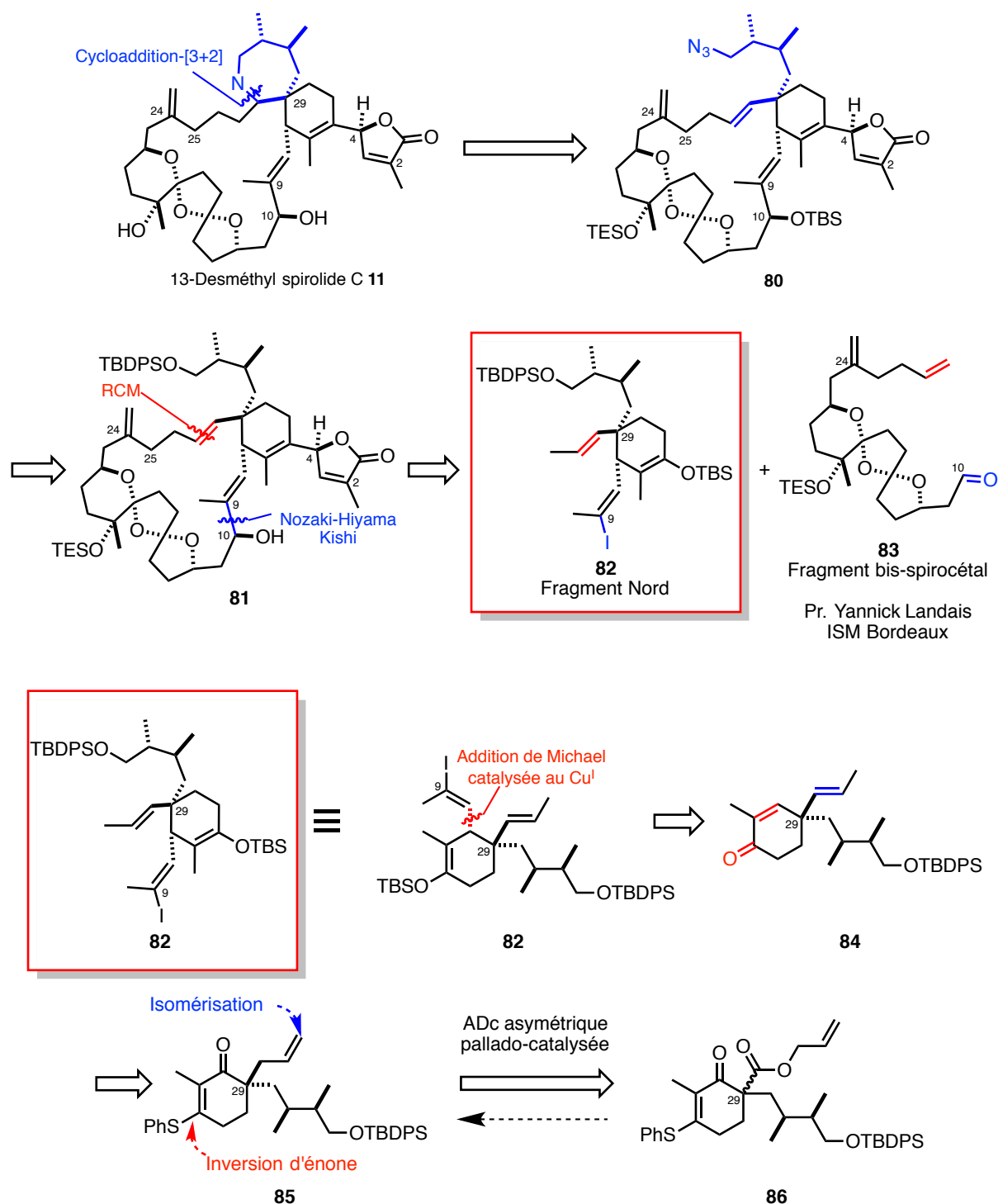


Schéma 14 : Rétrosynthèse initiale du 13-dem SPX C 11

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

II. Synthèse du motif spiroimine

Réaction de Birch Alkylante Asymétrique

Pour former le centre quaternaire du motif spiroimine, la première stratégie du laboratoire a été d'utiliser une réaction de Birch alkylante asymétrique.¹¹⁵ Par cette méthode, il était alors possible d'accéder à des molécules spirocycliques-6,6 et -6,7 hautement fonctionnalisées. Au cours de sa thèse, le Dr Thierry Jousseau a travaillé sur cette stratégie. Regrettablement, le groupe de Brimble l'a précédé et a publié des travaux similaires (Schéma 15).^{85a} Leur méthodologie utilise des benzamides chiraux **87** dérivés du L-prolinol.

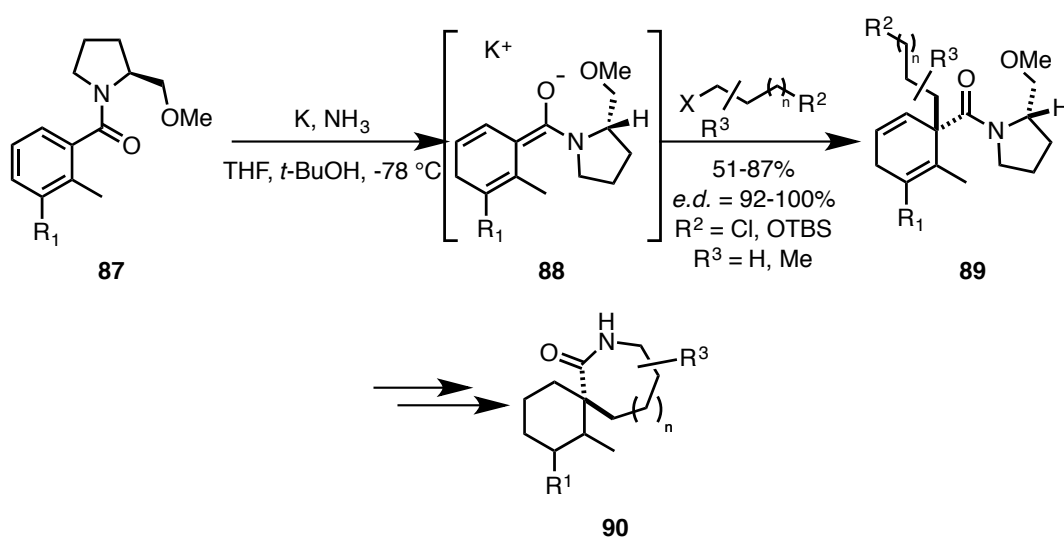


Schéma 15 : Réaction de Birch alkylante asymétrique développée par Brimble

Les produits d'alkylation **89** ont été obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités, et de bons rendements avec des chaînes alkyles de taille et de substitution variées. Ils ont ensuite efficacement transformé ces composés en spiro-lactames **90** énantiopurs.

L'approche qui avait été envisagée au laboratoire était légèrement différente.^{85b} Elle utilisait toujours des auxiliaires chiraux dérivés du L-prolinol, mais cette fois-ci

¹¹⁵ Schultz, A. G. *Chem. Commun.* **1999**,14, 1263.

intégré dans la benzoxazépinone **91** comme précurseur de la réaction de Birch (Schéma 16).¹¹⁶

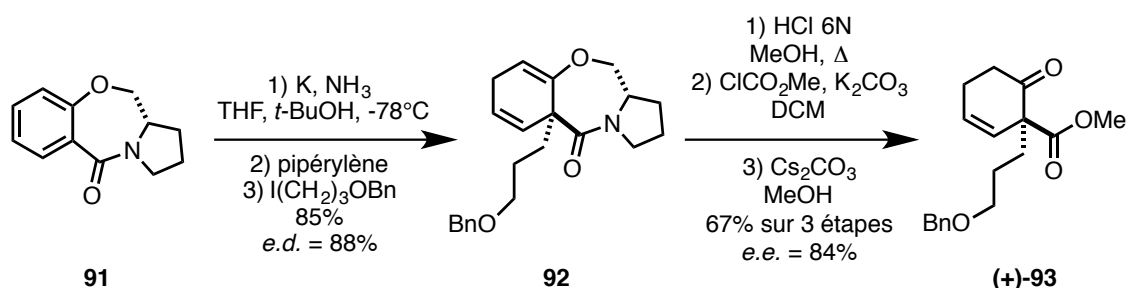


Schéma 16 : Réaction de Birch alkylante asymétrique développée au laboratoire

Grâce à ce substrat chiral, la réaction de Birch alkylante asymétrique a conduit au composé **92** avec un bon rendement de 85 % et un bon excès diastéréoisomérique de 88%. Trois étapes ont été nécessaires pour éliminer la copule chirale et former le β-cétoester **(+)-93** comportant le carbone quaternaire nécessaire à la spiroimine.

Avec ce dérivé **(+)-93** énantioenrichi, une voie d'accès au motif spiroimine **(+)-104** a alors été mise au point (Schéma 17). L'hydrogénation de la double liaison du composé **(+)-93**, en présence du catalyseur de Crabtree **94** a conduit à la cétone **(+)-95**, dont le groupement benzyle a été oxydé en benzoyle **(+)-97** grâce au réactif de Collins **96**. Une oxydation de Saegusa suivie de la réduction de la cétone dans les conditions de Luche ont conduit à l'alcool allylique **(+)-99**. La spirolactone **(+)-100** a ensuite été obtenue par saponification des deux esters de **(+)-99**, et lactonisation en présence du sel de Mukaiyama. La protection de l'alcool secondaire (*i.e.* **101**), l'ouverture de la lactone **(+)-101** puis la transformation de l'alcool primaire en azoture, ont conduit à la méthylcétone **(+)-103**. Celle-ci a pu être engagée dans la réaction de Staudinger finale, pour obtenir la spiroimine **(+)-104**. Il aura fallu 12 étapes, avec un rendement global de 7 %, pour parvenir au but.

¹¹⁶ (a) Schultz, A. G.; Sundararaman, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4591. (b) Schultz, A. G.; Sundararaman, P.; Macielag, M.; Lavieri, F. P.; Welch, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4575.

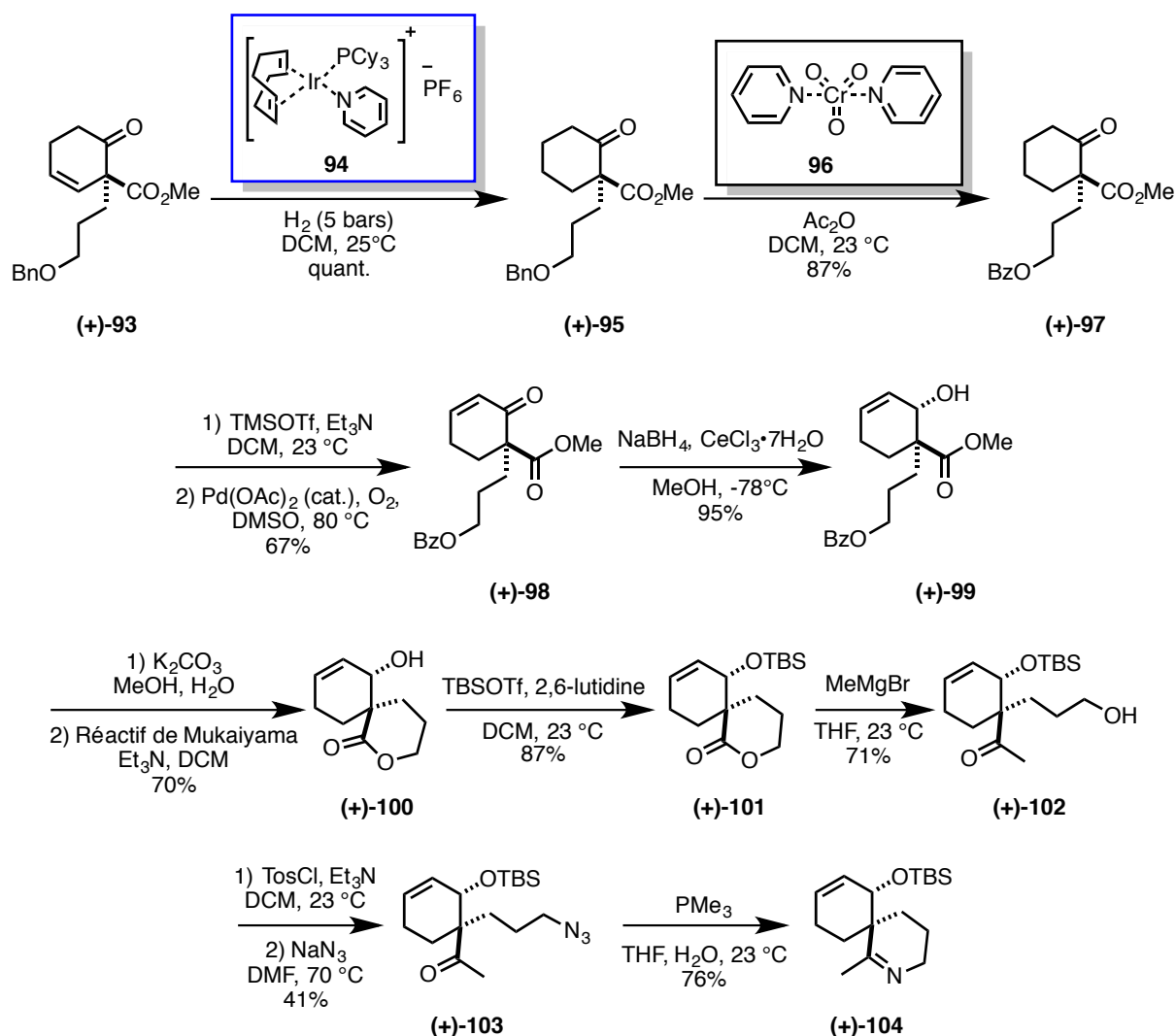


Schéma 17 : Voie d'accès à la spiroimine (+)-103

Bien que la réaction de Birch alkylante asymétrique donne de bons rendements et de bons excès énantiomériques, l'accès au motif spiroimine à partir de l'intermédiaire (+)-93 reste long et fastidieux. Cette voie ne pouvant être envisagée pour un accès rapide à des spiroimines énantiomériquement pures, une seconde approche a alors été envisagée.

Réaction d'alkylation allylique asymétrique

Cette nouvelle approche s'appuie sur une réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) de Tsuji-Trost sur un β -cétoester cyclique afin d'obtenir les produits allylés correspondants. Un travail méthodologique a été entrepris par le Dr Leslie

Duroure lors de sa thèse afin de trouver les meilleures conditions pour former le carbone quaternaire avec un bon excès énantiomérique (Schéma 18).

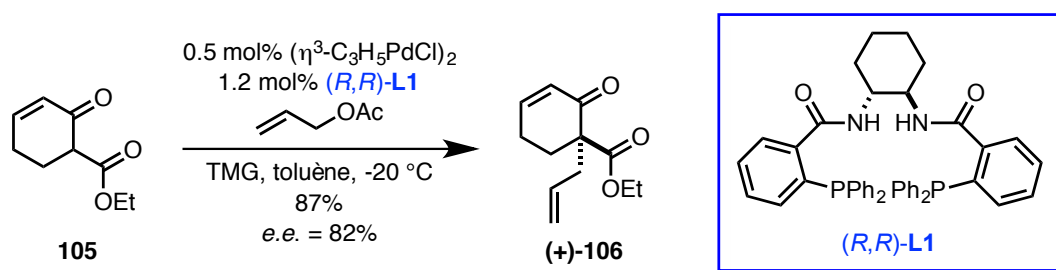


Schéma 18 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique de Tsuji-Trost

Il s'est avéré qu'en utilisant le ligand de Trost (*R,R*)-DACH-phénylène **L1**, le carbone quaternaire de l'intermédiaire **(+)-106** a pu être formé à partir du cétoester **105** avec un excellent rendement de 87% et un bon excès énantiomérique de 82%.¹¹⁷ Grâce à ces résultats, la synthèse de la spiroimine **(+)-111** énantiomériquement enrichie a alors pu être effectuée en 10 étapes à partir de **(+)-106** (Schéma 19).

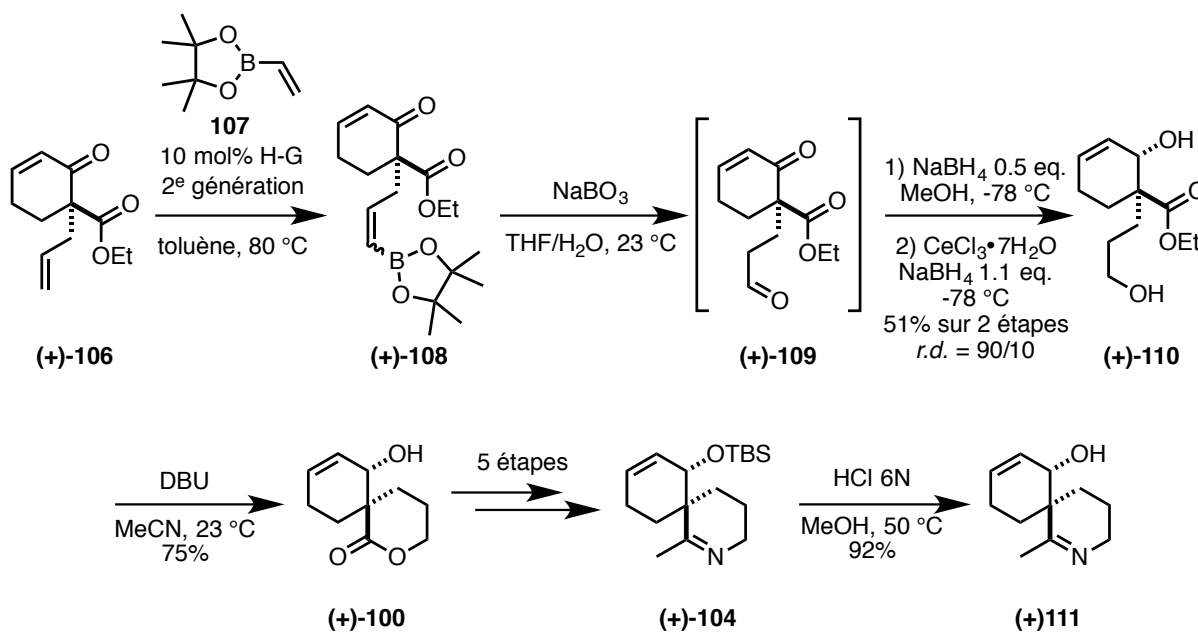


Schéma 19 : Accès aux spiroimines énantiorenrichies **(+)-104** et **(+)-111**

Une réaction de métathèse croisée entre le β -cétoester **(+)-106** et l'ester pinacolique de l'acide vinyl boronique **107** a fourni le substrat **(+)-108**. Celui-ci a,

¹¹⁷ Duroure, L.; Jousseau, T.; Aráoz, R.; Barré, E.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Molgó, J.; Guillou, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 8112.

ensuite, été engagé dans une étape d'oxydation pour donner l'aldéhyde (+)-**109**. Un accès rapide à la spirolactone (+)-**100** a, ensuite, été possible après une double réduction suivie d'une étape de cyclisation en milieu basique. A partir de cette spirolactone (+)-**100** une séquence réactionnelle similaire à celle décrite précédemment (Schéma 17) a été effectuée pour obtenir la spiroimine (+)-**104**. Notons tout de même que la réaction de Staudinger a été réalisée en présence de triphénylphosphine supportée, pour faciliter la purification. De plus, le groupement TBS a pu être enlevé en milieu acide fort, pour conduire à l'alcool (+)-**111**, sans hydrolyse de la spiroimine. Cette approche a permis d'améliorer la synthèse des spiroimines en version asymétrique. En effet, elles sont désormais accessibles en 10 étapes à partir du β -cétoester (+)-**106** avec un rendement global de 8%.

Conclusions sur l'accès au motif spiroimine

Deux approches pour créer le carbone quaternaire du cœur spiroimine des toxines à imine cyclique ont été développées au sein du laboratoire (Schéma 20). Une première repose sur l'utilisation d'une réduction de Birch alkylante asymétrique nécessitant l'introduction d'une copule chirale permettant de créer le centre quaternaire avec une bonne diastéréosélectivité de 94/6. Cependant la voie d'accès au motif spiroimine est relativement longue et fastidieuse, notamment à cause de l'introduction et du clivage de la copule chirale. L'autre méthode, basée sur une réaction d'alkylation allylique de type Tsuji-Trost, a alors été mise au point. Cette réaction d'AAA permet de générer le centre stéréogène avec une bonne énantiosélectivité de 82% afin d'aboutir à des spiroimines énantioenrichies en 9 étapes.

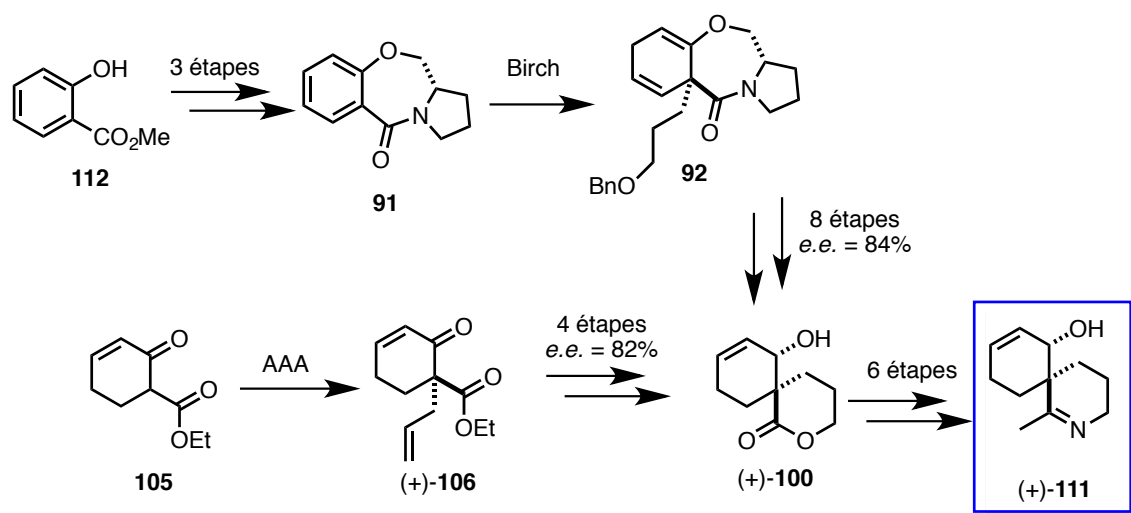


Schéma 20 : Récapitulatif des voies d'accès au motif spiroimine

III. Activités biologiques des spiroimines

Comme nous avons pu le constater dans le chapitre précédent, le cœur spiroimine de cette famille de phycotoxines semble être très important pour l'activité biologique. La spiroimine (+)-**104** protégée et (+)-**111** ayant sa fonction alcool libre, ont alors été évaluées grâce à la technique du patch-clamp sur les récepteurs nicotiniques humains $\alpha 4\beta 2$ et musculaires de torpille $\alpha 1_2\beta\gamma\delta$ (Figure 10).¹¹⁷

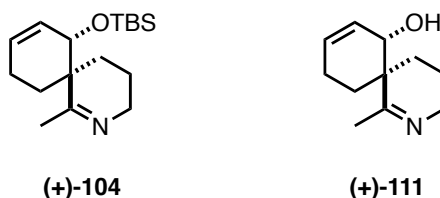


Figure 10 : Spiroimines testées sur les nAChRs

Elles ont respectivement présenté une activité bloquante et antagoniste sur les récepteurs nicotiniques neuronaux $\alpha 4\beta 2$ et musculaires $\alpha 1_2\beta\gamma\delta$, mais aucun effet agoniste. La spiroimine (+)-**104** apparaît même plus antagoniste que son homologue déprotégé (+)-**111** et semble bloquer le canal ionique, contrairement à la molécule (+)-**111**. Dans les deux cas, une baisse d'activité a été observée avec le mélange racémique, comparé au produit optiquement actif. A une concentration de 2 μM , les spiroimines (+)-**104** et (+)-**111** ont montré un pourcentage d'inhibition du courant nicotinique d'environ 95% et 70% sur les récepteurs nicotiniques musculaires, alors que les mélanges racémiques ont présenté un pourcentage d'inhibition d'environ 60%.

Pour la première fois, ces études biologiques ont montré que le motif spiroimine, isolé du reste de la structure de la toxine, avait une activité antagoniste sur les nAChRs, comme la molécule naturelle. Toutefois cette activité est bien inférieure (environ 45 fois moins active) à celle mesurée sur la GYM A **7a**. Néanmoins, ceci confirme l'hypothèse selon laquelle cet élément structural est essentiel pour l'activité biologique. Il a ainsi été établi que le cœur spiroimine de ces composés pouvait être considéré comme l'un des pharmacophores de cette famille de toxines.

IV. Introduction du motif buténolide

En parallèle de la conception du carbone quaternaire, il a été imaginé au laboratoire que l'introduction du motif buténolide sur le fragment cyclohexène des composés à imine cyclique pourrait se faire *via* une réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue (MMV). Ce type de réaction entre un silyloxyfurane **112** et une énone cyclique **113** permet d'accéder, en une seule étape, au motif buténolide en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (Schéma 21). Il a alors été démontré au laboratoire qu'il était possible de former les adduits de Michael **114** avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités.¹¹⁸

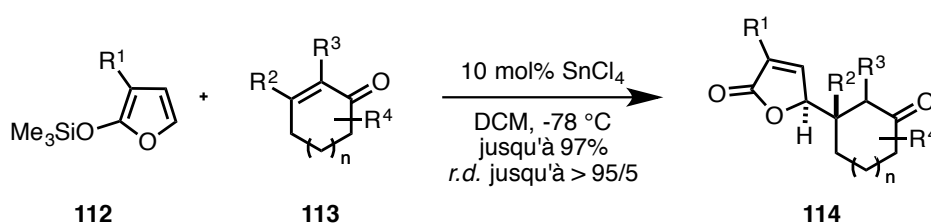


Schéma 21 : Développement de la réaction de MMV sur des accepteurs de Michael cycliques

Dans le but de compléter ces travaux, le Dr Jusseau a développé, durant sa thèse de doctorat, une approche énantiosélective de la réaction de MMV (Schéma 22).¹¹⁹ Pour ce faire, il a utilisé un système catalytique à base de cuivre(II) et d'*iso*-propyle bis-oxazolidine (BOX), un ligand chiral de symétrie C₂. De cette façon il a pu obtenir les adduits de Michael **116** avec des rendements allant jusqu'à 82%, d'excellentes diastéréosélectivités et des excès énantiomériques atteignant 96%.

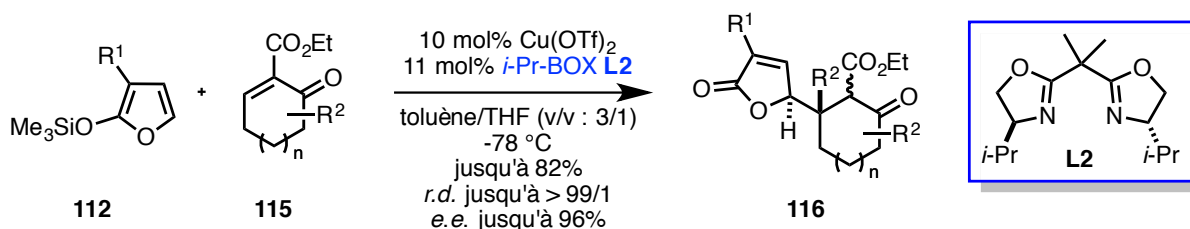


Schéma 22 : Réaction de MMV énantiosélective entre les silyloxyfuranes **112** et les cétones **115**

¹¹⁸ Chabaud, L.; Jousseau, T.; Retailleau, P.; Guillou, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5471.

¹¹⁹ Jusseau, X.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2289.

V. Objectifs personnels

Dans le schéma rétrosynthétique initial du 13-dem SPX C **11** (Schéma 14), il était prévu de former le cœur spiroimine-6,7 par une réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire entre une fonction azoture et un alcène 1,2-disubstitué. Cette réaction doit être la dernière étape de la synthèse de cette toxine. Compte tenu de la complexité de cette molécule nous avons souhaité valider cette approche en réalisant une étude méthodologique sur la synthèse de spiroimines énantioenrichies (Schéma 23). La synthèse de ces composés, analogues simplifiés du cœur spiroimine du 13-dem SPX C **11**, a été imaginée en trois étapes successives à partir de différents β -cétoesters **120**.

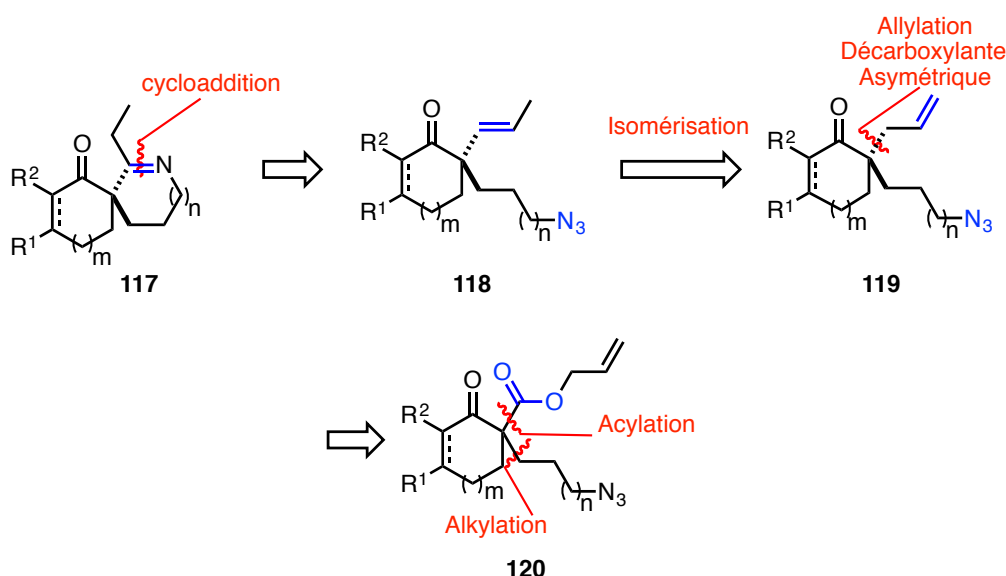


Schéma 23 : Analyse rétrosynthétique des spiroimines **117**

Les spiroimines **117** simplifiées pourraient être obtenues par une réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire sur les substrats **118**. Eux mêmes proviendraient des composés **119** dont la configuration absolue du carbone quaternaire serait contrôlée par une réaction d'ADc asymétrique sur les β -cétoesters **120**. Parvenir aux imines cycliques **117** par cette voie validerait ainsi notre hypothèse synthétique et les étapes clés de la méthodologie.

En parallèle de ces travaux nous avons mené la conception du fragment d'intérêt **82** (Schéma 24). Cet intermédiaire avancé pour la formation du 13-dem SPX C **11** porte sur le carbone quaternaire C29 stéréocontrôlé, une chaîne alkyle énantiopure possédant

un alcool protégé. De plus, une chaîne latérale devra être introduite de manière stéréosélective en C7.

Nous avons vu précédemment que nous étions capable de stéréocontrôler le carbone quaternaire C29 par une réaction d'AAA, avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. Dans notre cas, nous avons pensé parvenir à ce stéréocontrôle par une réaction d'ADc asymétrique sur le composé **86**. Enfin, nous avons imaginé introduire la chaîne latérale diastéréosélectivement en position C7. Celle-ci devra permettre une post fonctionnalisation en iodure de vinyle, en vue de l'assemblage des deux fragments (*i.e.* **82** et **83**) du 13-dem SPX C **11**.

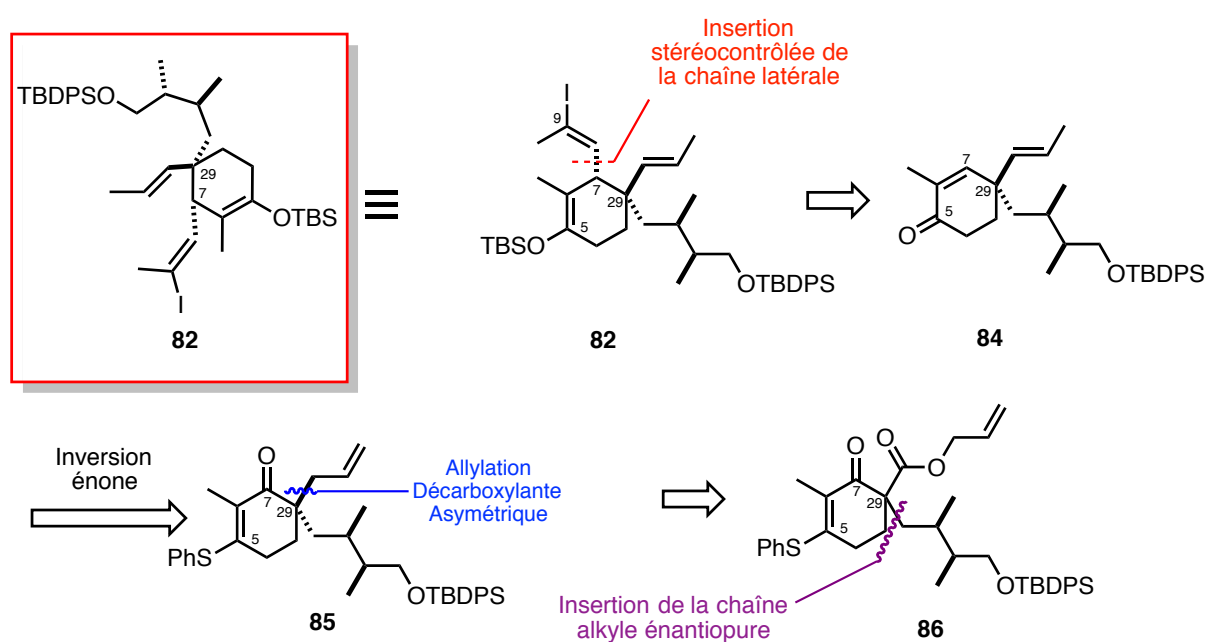


Schéma 24 : Rétrosynthèse du fragment d'intérêt **82** à partir du β -cétoester **86**

Chacune de ces études fera l'objet d'un chapitre à part entière dans ce manuscrit. Dans un premier temps nous présenterons l'étude méthodologique effectuée pour la synthèse de spiroimine énantioenrichies. Dans un second temps nous exposerons les travaux de synthèse totale effectués pour construire le fragment d'intérêt **82**, intermédiaire avancé pour la synthèse du 13-dem SPX C **11**.

Chapitre 2 : Synthèse énantiosélective de spiroimines

Synthèse énantiosélective de spiroimines

I. Introduction

Le laboratoire a intensément travaillé sur le développement d'approches synthétiques permettant de générer et de contrôler la stéréochimie du carbone quaternaire en α d'une cétone cyclique (Schéma 25).^{85b, 117} Nous avons vu précédemment que la réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) du β -cétioester **105** permettait de créer le centre stéréogène de la cétone **121** ($n = 1$; $R^1 = H$) avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Bien que très puissante, cette réaction se limite à l'introduction d'une chaîne allyle et, *in fine*, à la seule synthèse de spiroimines-6,6 comme celles contenues dans la GYM A **7a**.

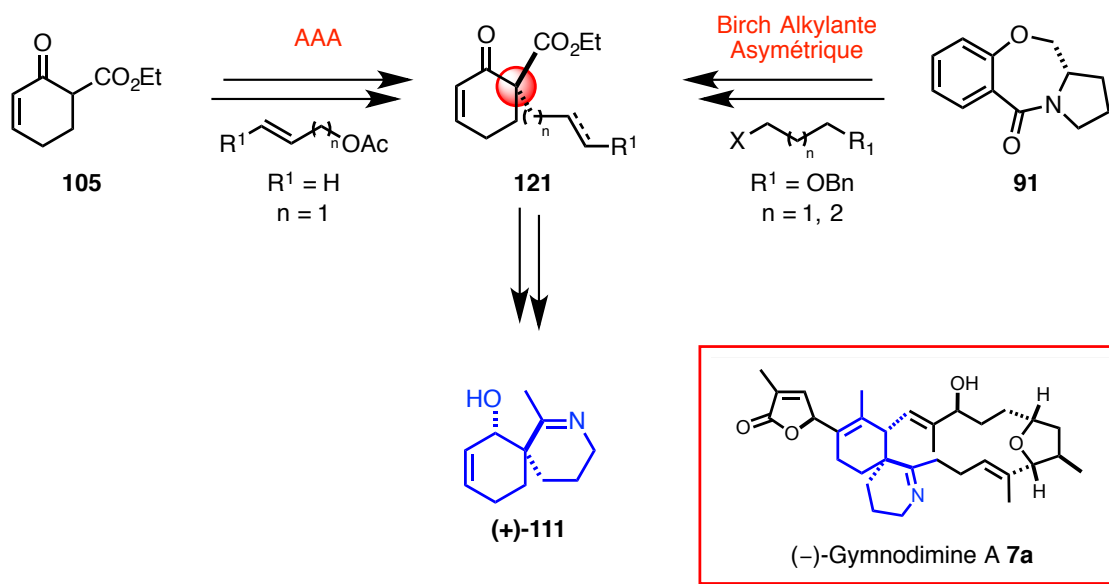


Schéma 25 : Accès stéréocontrôlé à la cétone **121**

La réaction de Birch alkylante asymétrique a aussi été réalisée sur le composé **91** pour générer le carbone quaternaire de la cétone **121** ($n = 1, 2$; $R^1 = OBn$). Bien que plus versatile quant à la longueur de la chaîne alkyle introduite, cette voie de synthèse a montré ses limites lors du clivage de la copule chirale, qui s'est révélé délicat.^{85b}

Pour pallier ces problèmes de synthèse, nous avons envisagé de stéréocontrôler le carbone quaternaire des spiroimines **117** par une réaction d'allylation décarboxylante (ADc) asymétrique sur des β -cétoesters alkylés **120** (Schéma 26). Cette voie de synthèse nous permettrait d'obtenir les précurseurs de spiroimines énantioenrichis **119**, grâce à la réaction d'ADc. Cette réaction permettrait d'accéder à une plus grande diversité structurale au niveau de la chaîne alkyle et de moduler la taille du spirocycle afin d'accéder, notamment, aux spiroimines-6,6 et 6,7.

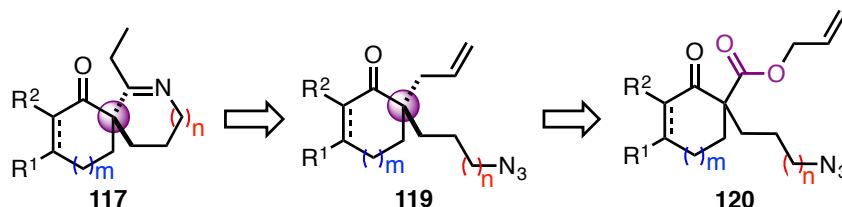


Schéma 26 : Rétrosynthèse de spiroimines énantioenrichies **117** via une réaction d'ADc

II. La réaction d'Allylation Décarboxylante Asymétrique pour introduire le centre quaternaire du motif spiroimine

I. Rappels bibliographiques

Historique de la réaction

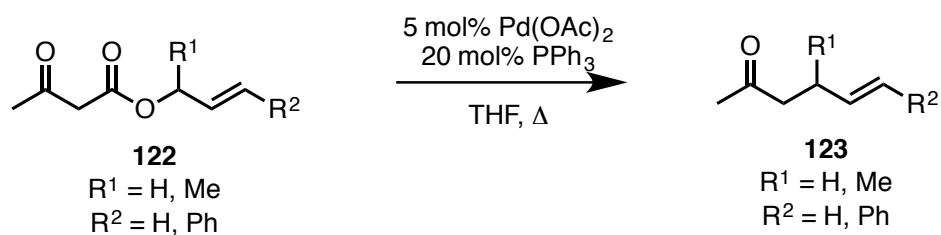
En 1980, Tsuji¹²⁰ et Saegusa¹²¹ décrivent des réactions d'ADc opérées sur des β -cétoesters (Schéma 27). Tsuji a principalement travaillé sur les substrats acycliques **122** alors que Saegusa a majoritairement mené ses investigations sur les composés cycliques **124**. Cette méthode leur a permis d'obtenir les cétones α -allylées **123** et **125** à partir de précurseurs d'énolates en utilisant le palladium comme catalyseur métallique pour ces réactions.¹²²

¹²⁰ Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199.

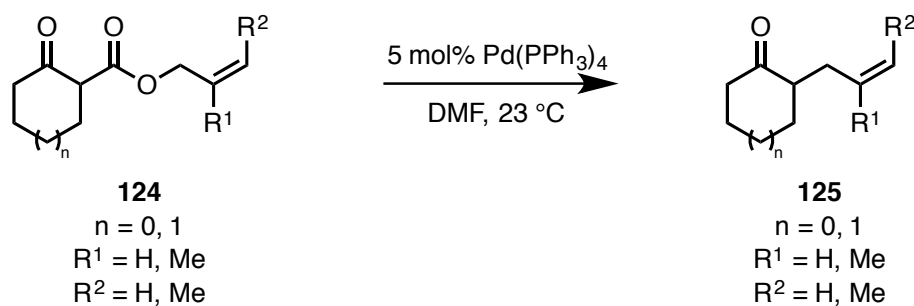
¹²¹ Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6381.

¹²² Pour une revue récente sur les réactions pallado-catalysées : Tsuji, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6330.

Tsuji



Saegusa


 Schéma 27 : Travaux de Tsuji et Saegusa sur les β -étoesters 122 et 124

Tsuji a distingué quatre classes de substrats utilisables pour ces transformations : les β -cétoesters (eq. 1),¹²⁰ les allyles énon carbonates (eq. 2),¹²³ les éthers d'énon silylés (eq. 3)¹²⁴ et les acétates d'énon (eq. 4).¹²⁵ Dans chacun de ces exemples, la réaction d'ADc permet de générer un carbone quaternaire.

¹²³ Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793.

¹²⁴ Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* **1983**, 1325.

¹²⁵ Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4713.

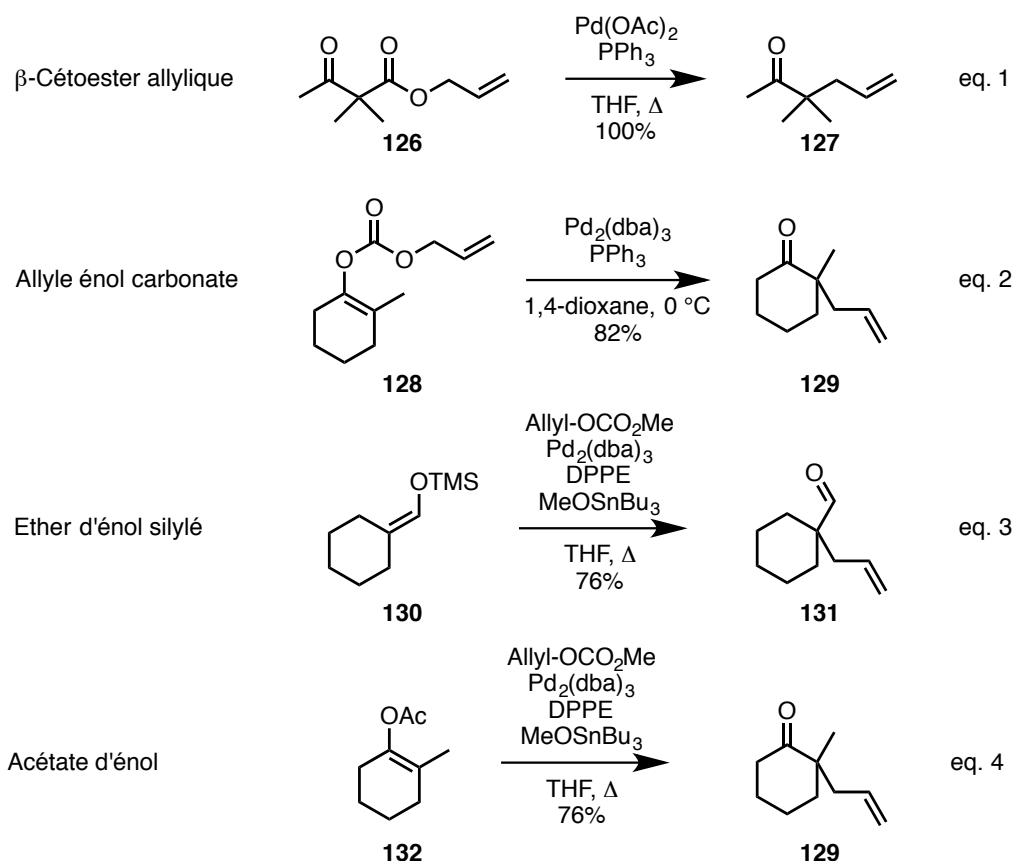


Schéma 28 : Réaction d'allylation décarboxylante de Tsuji

Bien que découverte dans les années 1980 cette réaction a réellement été exploitée une vingtaine d'année plus tard par les groupes de Trost,¹²⁶ Pfaltz,¹²⁷ Tunge¹²⁸ et Stoltz en développant une version asymétrique pallado-catalysée sur des allyles éno! carbonates et des β-cétoesters.¹²⁹ Dès lors cette réaction a été considérée comme une sous-catégorie des réactions de Tsuji-Trost asymétrique et a été très largement utilisée pour la synthèse totale de produits naturels.

Allylations décarboxylantes asymétriques d'allyles éno! carbonates et de β-cétoesters

Contrôler la stéréochimie d'un centre asymétrique quaternaire lors d'une réaction d'alkylation représente un défi scientifique majeur. Pour ce faire, les équipes de Stoltz et Trost ont montré qu'il était possible de contrôler la stéréosélectivité lors des réactions d'ADc. Chaque équipe a élaboré une méthode efficace pour créer des carbones quaternaires à partir d'allyles éno! carbonates et de β-cétoesters.

¹²⁶ Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; Kristensen, J. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3642.

¹²⁷ Koch, G.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 2213.

¹²⁸ Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113.

¹²⁹ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044.

Les carbonates **130a-c** ont été utilisés par Stoltz et Trost pour générer des cétones portant un centre quaternaire stéréocontrôlé en α du carbonyle (Schéma 29). Bien que les réactifs de départ se soient parfois montrés instables, chacune des deux équipes a pu synthétiser les cétones **131a-c**. Le groupe de Stoltz a choisi de travailler avec un ligand bidentate de type P/N : la (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** (Schéma 29, A). Ceci a permis à Stoltz de synthétiser les cétones (+)-**131a-c** énantioenrichies avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

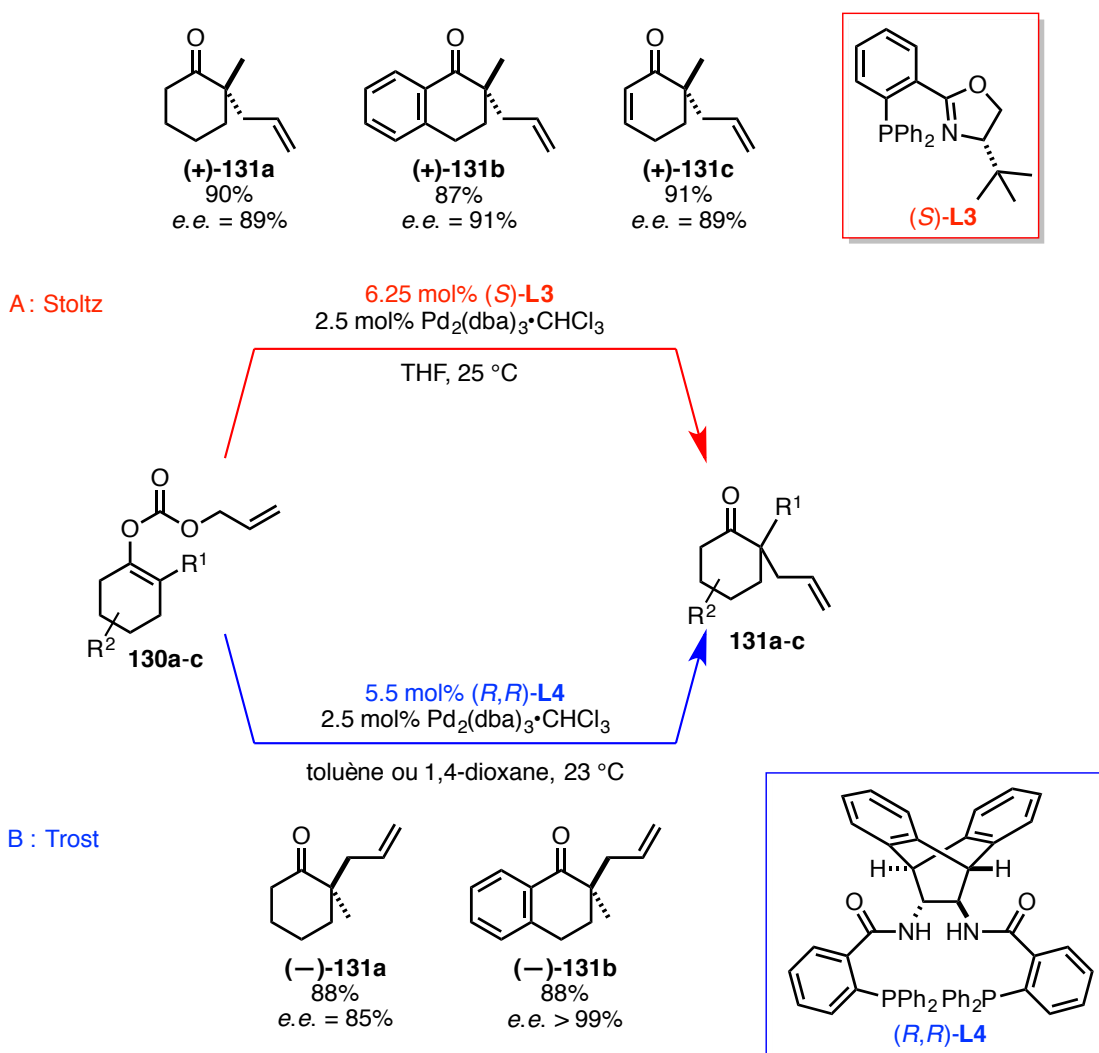


Schéma 29 : Réactions d'ADc sur les allyles énoil carbonates **130a-c**

De son côté, Trost s'est appuyé sur l'utilisation du ligand (*R,R*)-ANDEN **L4**, développé dans son laboratoire, pour réaliser les réactions d'ADc (Schéma 29, B). Ces réactions ont été menées dans le toluène ou le 1,4-dioxane. Les produits d'alkylation

(-)-**131a-b** ont été obtenus avec des rendements similaires à ceux obtenus par Stoltz et des *e.e.* allant jusqu'à 99%.

Afin de rationaliser la stéréoinduction des ADc asymétriques avec ce type de ligand, Trost a proposé un modèle simplifié du système catalytique ligand/ π -allyl palladium/nucléophile (Schéma 30). Le ligand (*R,R*)-ANDEN **L4** se comporte comme une poche catalytique.¹³⁰ Le palladium est coordonné par les atomes de phosphore au centre de cette poche. Suivant la configuration absolue du ligand, seule une face de l'énolate peut attaquer le π -allyle palladium, favorisant la formation d'un énantiomère par rapport à l'autre.

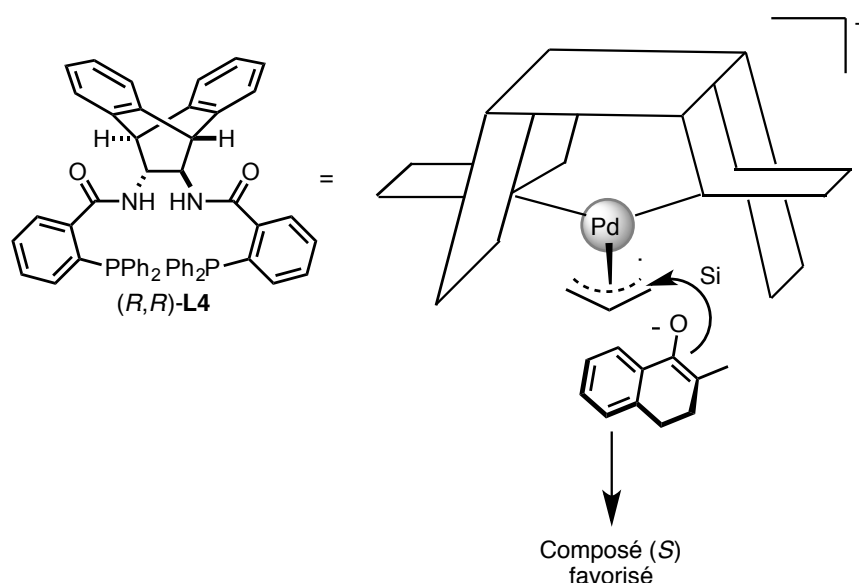
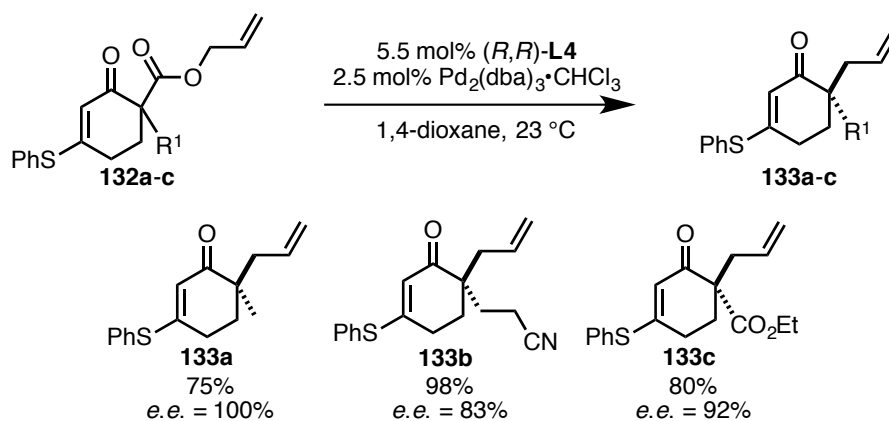


Schéma 30 : Rationalisation de la stéréochimie observée dans la réaction d'ADc asymétrique en utilisant le ligand (*R,R*)-ANDEN **L4**

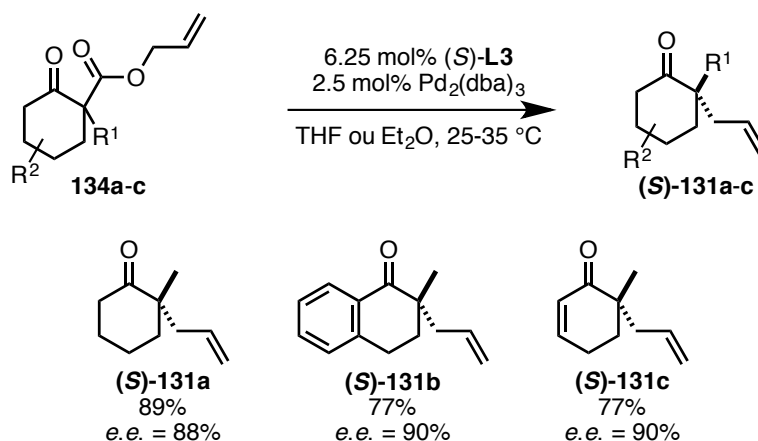
Fort des résultats obtenus avec les allyles énoles carbonates, Trost a ensuite élargi l'application de sa méthode à des β -cétoesters comportant un groupement thiophényle vinylogue (Schéma 31).¹³¹ Cette stratégie de synthèse, menée sur les substrats **132a-c**, a permis d'obtenir les produits d'ADc asymétrique **133a-c** avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités.

¹³⁰ Trost, B. M.; Schäffner, B.; Osipov, M.; Wilton, D. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3548.

¹³¹ Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3109.


 Schéma 31 : Réaction d'ADc sur les β-cétoesters **132a-c** portant un groupement thioéther vinylogue

En parallèle de ces travaux, l'équipe de Stoltz a aussi transposé ses résultats aux β-cétoesters **134a-c** (Schéma 32).¹³² Après allylation décarboxylante asymétrique, les cétones cycliques (*S*)-**131a-c** ont été synthétisées avec des excès énantiomériques similaires à ceux obtenus avec les allyles énoles carbonates **130a-c**.


 Schéma 32 : Travaux de Stoltz sur les β-cétoesters **134a-c**

Dernièrement, le groupe de Stoltz a appliqué, avec succès, cette méthodologie aux pipérazones **135** en utilisant le ligand (*S*)-(p-CF₃C₆H₄)-*t*-BuPHOX **L5** forme électrodéficente du ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** portant des groupements CF₃ sur la partie aromatique des phosphines (Schéma 33).¹³³ Après l'étape d'ADc, les pipérazones **136** énantioenrichies ont été obtenues avec des rendements allant de 56 à 99% et des excès énantiomériques allant de 52 à 98%. Les pipérazones décarboxylées **136** ont facilement pu être transformées pour fournir les pipérazines **137**, en deux étapes.

¹³² Mohr, J. T.; Nishimata, T.; Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348.

¹³³ Korch, K. M.; Eidamshaus, C.; Behenna, D. C.; Nam, S.; Horne, D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 179.

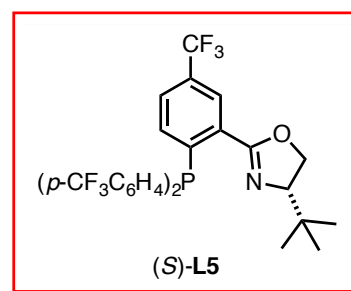
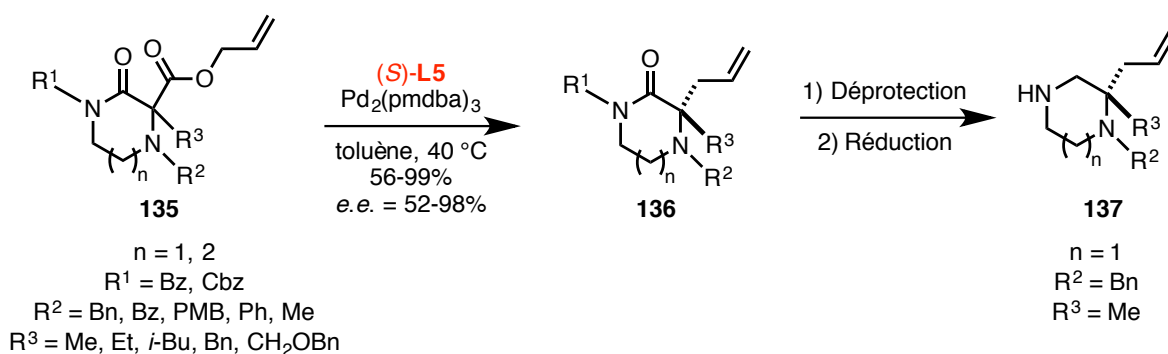


Schéma 33 : Réaction d'ADc sur les pipérazones 135

Aspects mécanistiques

Plusieurs mécanismes plausibles ont été proposés pour les ADc. En effet, il apparaît que le mécanisme des décarboxylations puisse être différent en fonction des conditions réactionnelles.¹³⁴ Nous nous intéresserons dans ce chapitre uniquement au mécanisme d'ADc des β -cétoesters.

Le mécanisme débute par la formation du complexe catalytique **138**, dont la structure a été caractérisée par cliché de diffraction des RX (Schéma 34).¹³⁵ L'étape d'ionisation de l'allylcarboxylate se produit de façon similaire aux réactions de Tsuji-Trost. Une fois le complexe de palladium **139** coordonné au substrat, après échange dba-substrat **134**, il s'ensuit une étape d'addition oxydante fournissant le complexe σ -allyle palladium **140** plan carré. Ce dernier a été isolé et caractérisé par cliché de diffraction des RX.

¹³⁴ Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846.

¹³⁵ Sherden, N. H.; Behenna, D. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6840.

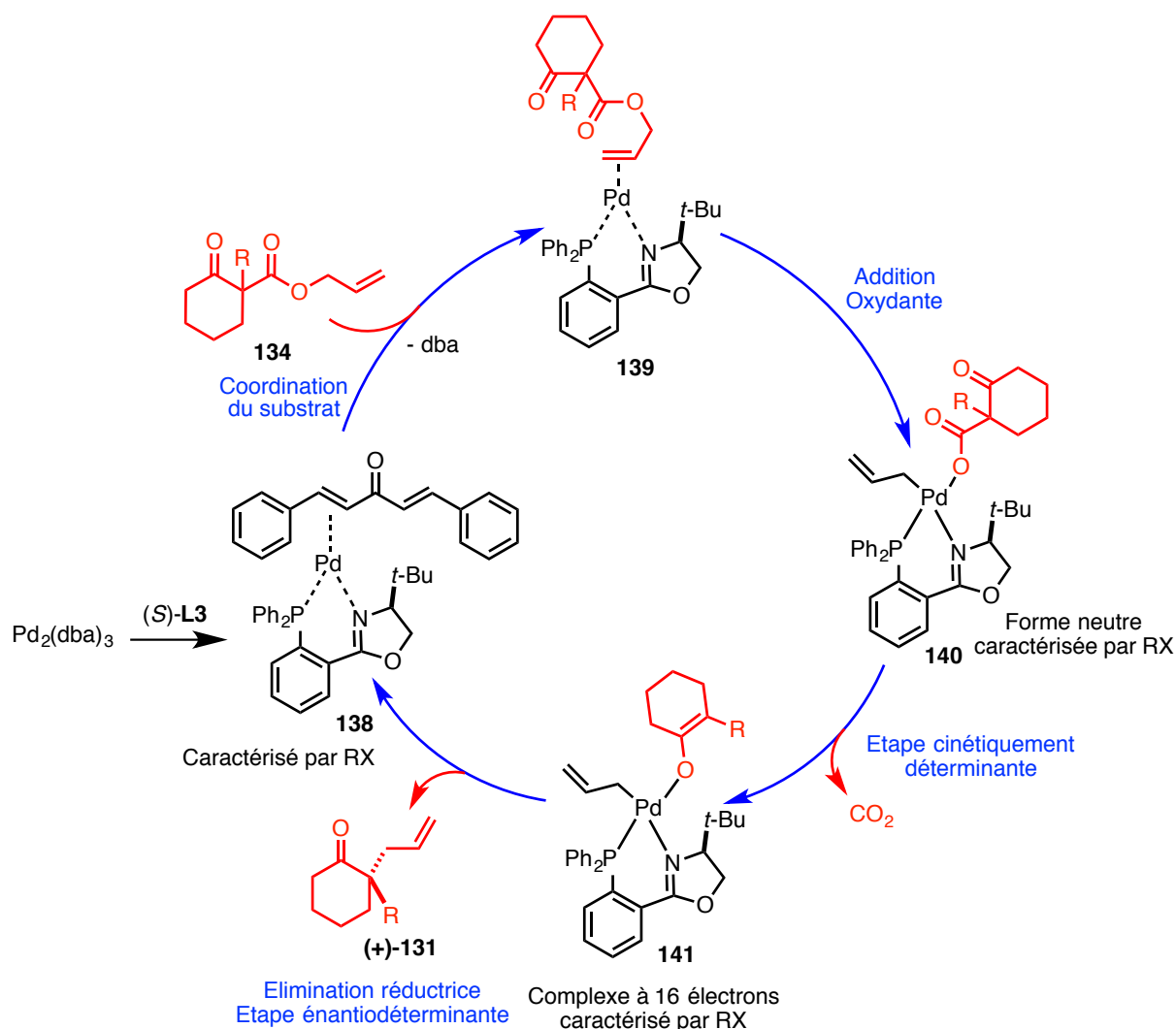


Schéma 34 : Cycle catalytique des ADC

Après dégagement de dioxyde de carbone, force motrice de la réaction et étape cinétiquement déterminante, l'énolate **141** est formé. L'étape d'addition de la chaîne allyle se fait dans la sphère de coordination du métal ce qui, après élimination réductrice du complexe de palladium, fournit la cétone **(+)-131**. Cette dernière étape du cycle catalytique est l'étape énantiodéterminante de cette réaction.

Applications en synthèse totale

De part leur versatilité et leur convergence, les réactions d'ADC ont trouvé de nombreuses applications en synthèse totale de produits naturels. Les exemples disponibles dans la littérature sont légion. Pour la suite de ce chapitre nous nous limiterons à l'étude de cas mettant en jeu des réactions d'ADC à partir d'allyles énoles

carbonates ou de β -cétoesters et permettant d'obtenir des composés polycycliques ou spirocycliques.

Le premier exemple que nous avons choisi est le (+)-élatol **146** (Schéma 35).¹³⁶ C'est un chamigrène qui appartient à la sous-classe des sesquiterpènes, isolé de l'algue marine *Laurencia eletata*. Ce composé se caractérise par un cœur spirocyclique-6,6 et possède des propriétés antibiotiques,¹³⁷ antifongiques et cytotoxiques.^{138,139} L'équipe de Stoltz a développé une méthodologie de synthèse permettant l'accès aux différentes molécules de cette famille de composés.¹⁴⁰ Cette voie de synthèse innovante repose sur une réaction d'ADc asymétrique de l'allyle énoil carbonate **142** pour générer et contrôler la stéréochimie du carbone quaternaire du produit de décarboxylation **143**. Pour cette réaction l'équipe de Stoltz a utilisé le ligand (*R*)-(p-CF₃C₆H₄)-*t*-BuPHOX **L5** (Schéma 33). De cette manière la cétone **143** a été obtenue avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 87%. Une réaction de métathèse cyclisante, catalysée par le complexe de ruthénium **144**, a permis d'obtenir le composé spirocyclique **145** avec un rendement de 97%. Après 4 étapes de fonctionnalisation le (+)-élatol **146** a pu être isolé avec un rendement global de 11%.¹⁴¹

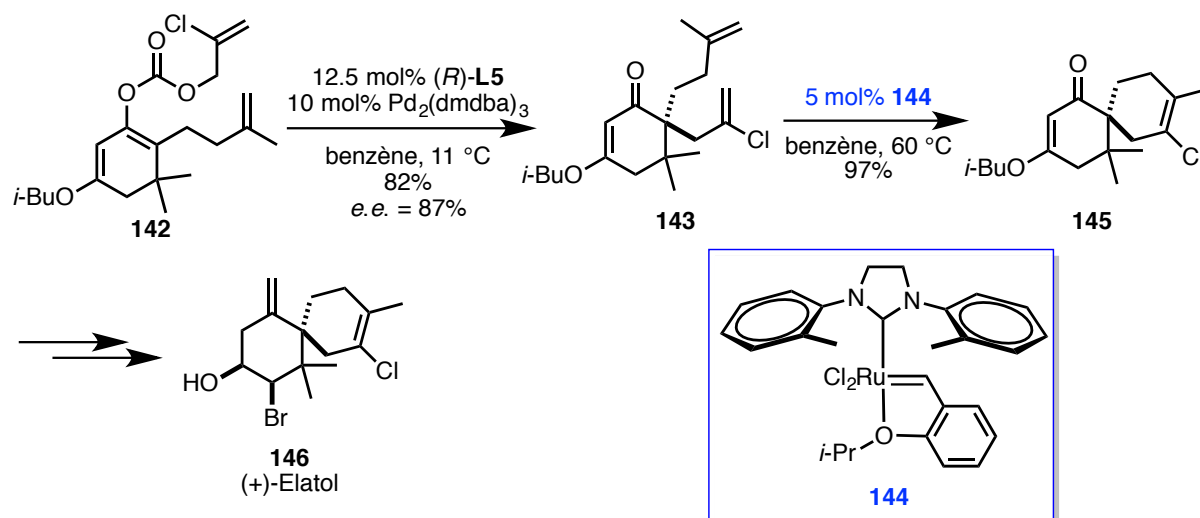


Schéma 35 : Synthèse totale du (+)-élatol **146**

Un autre exemple choisi pour illustrer cette réaction est la synthèse formelle de la (+)-kopsihainanine A **151** (Schéma 36). Cet alcaloïde indolique de type monoterpène est

¹³⁶ Sims, J. J.; Lin, G. H. Y.; Wing, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3487.

¹³⁷ Martin, J. D.; Perez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7801.

¹³⁸ König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 967.

¹³⁹ Dias, T.; Brito, I.; Moujir, L.; Paiz, N.; Darias, J.; Cueto, M. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1677.

¹⁴⁰ White, D. E.; Stewart, I. C.; Seashore-Ludlow, B. A.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4668.

¹⁴¹ White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 810.

extrait des feuilles et des racines de *Kopsia hainanesis*.¹⁴² Ce composé possède des propriétés intéressantes contre l'arthrite rhumatoïde, la pharyngite et l'angine. L'équipe de Lupton a proposé une synthèse formelle de cette molécule reposant sur une réaction d'ADc asymétrique de la carbazolone **147** (Schéma 36, A).¹⁴³ Peu après, le groupe de Mukai a publié une autre synthèse formelle de ce composé, basée sur la même stratégie, à partir du lactame **149** (Schéma 36, B).¹⁴⁴ Dans les deux cas les réactions de décarboxylations asymétriques ont fourni les intermédiaires énantioenrichis **148** et **149** avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques. Cette méthode montre de nouveau sa puissance en étant compatible avec des composés comportant des motifs cycliques azotés.

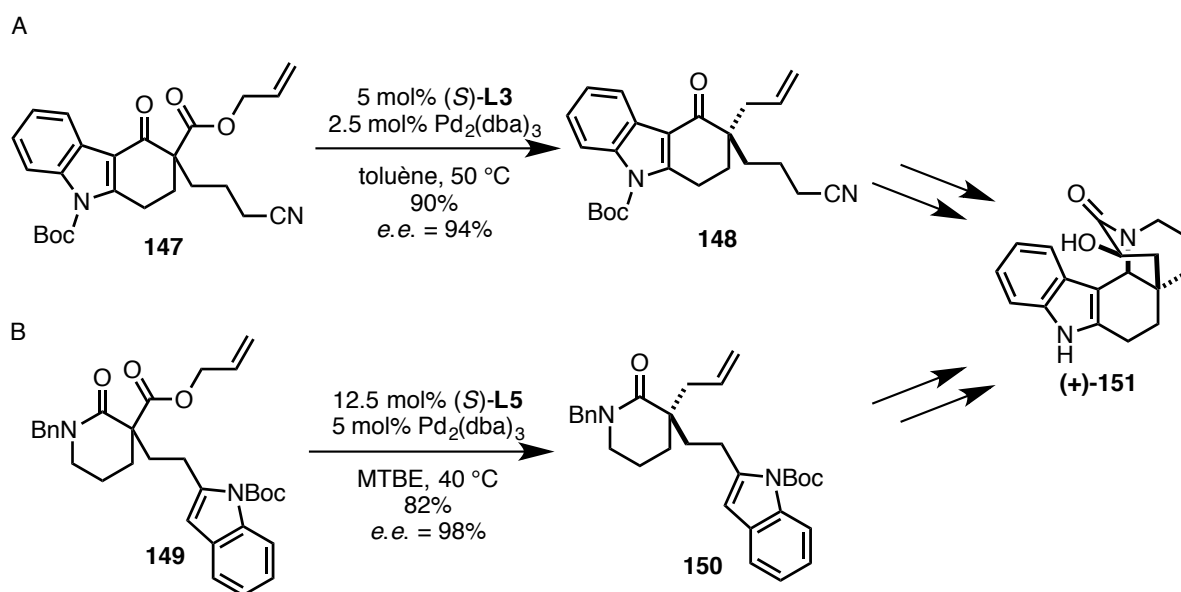


Schéma 36 : Synthèse formelle de la (+)-kopsihainanine A 151 selon Lupton et Mukai

Le prochain exemple étudié présentera les résultats de la réaction d'ADc asymétrique obtenus sur des cétones cycliques, portant une amine protégée, en β du carbonyle. Le seul exemple de formation d'un centre quaternaire de manière énantiosélective, sur ce type de composé, a été décrit par le groupe de Sodeoka, avec des inductions asymétriques modestes (jusqu'à 68%).¹⁴⁵ Dans ce contexte, Stoltz s'est intéressé à la synthèse de la (+)-sibirinine **156** (Schéma 37).¹⁴⁶ Cet alcaloïde tricyclique porte une amine tertiaire *N*-oxydée, ainsi que quatre centres stéréogènes dont un

¹⁴² Chen, J.; Chen, J.-J.; Yao, X.; Gao, K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5334.

¹⁴³ Gartshore, C. J.; Lupton, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4113.

¹⁴⁴ Mizutani, M.; Yasuda, S.; Mukai, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5782.

¹⁴⁵ Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Chem. – Asian J.* **2008**, 3, 1443.

¹⁴⁶ Numajiri, Y.; Pritchett, B. P.; Chiyoda, K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1040.

carbone quaternaire. Le β -cétoester **152** a été engagé dans une réaction d'ADc asymétrique en utilisant le ligand (*S*)-(*p*-CF₃C₆H₄)-*t*-BuPHOX **L5**. Dans ces conditions, la β -amino cétone **153** a été isolée avec un bon énantiocontrôle. Après plusieurs étapes, l'intermédiaire clé **154** a été obtenu. Ce composé a été traité par le chlorure de mésyle puis par de l'hydruide de sodium afin de générer le produit spirocyclique **155** avec un rendement de 89% sur deux étapes. La molécule visée (+)-**156** a finalement été isolée en trois étapes additionnelles à partir de **155**.

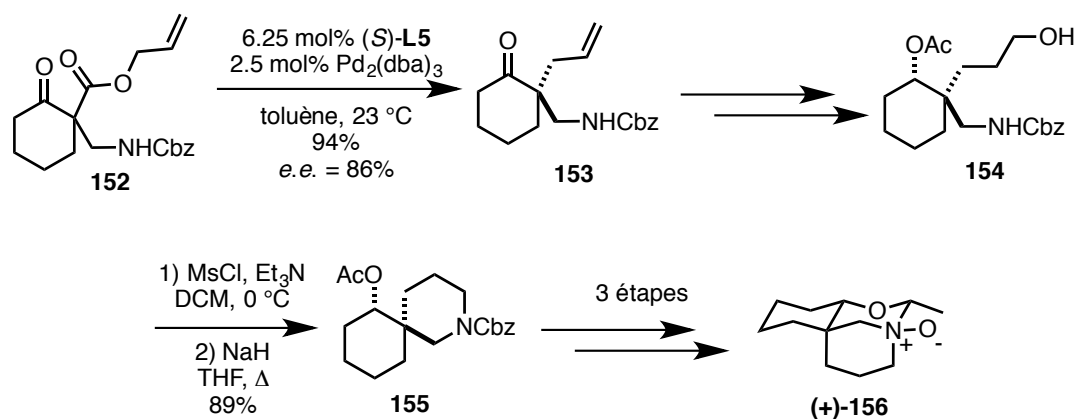


Schéma 37 : Synthèse de la (+)-sibirinine **156**

II. Résultats personnels et discussions

Analyse rétrosynthétique des spiroimines

L'énantioconvergence des réactions d'ADc asymétriques en fait un outil synthétiquement intéressant. Cette voie de synthèse ayant fait ses preuves et étant compatible avec de nombreuses fonctions chimiques nous avons souhaité l'appliquer à la synthèse de spiroimines.

Le schéma rétrosynthétique présenté en fin de premier chapitre montre que la spiroimine **117** pourrait être obtenue par cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire entre la fonction azoture et l'oléfine 1,2-disubstituée des composés **118** (Schéma 38). Eux-mêmes proviendraient de l'isomérisation, catalysée au palladium, des substrats **119** dont le centre quaternaire aurait été préalablement contrôlé par une réaction d'ADc asymétrique sur les β -cétoesters **120**. Ces derniers seraient obtenus après acylation et alkylation de cétones cycliques **157**.

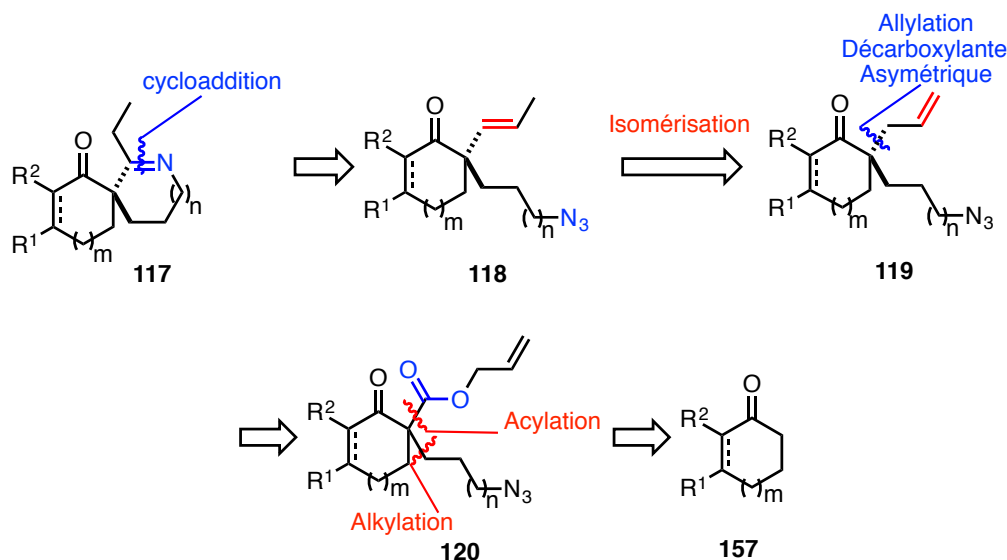
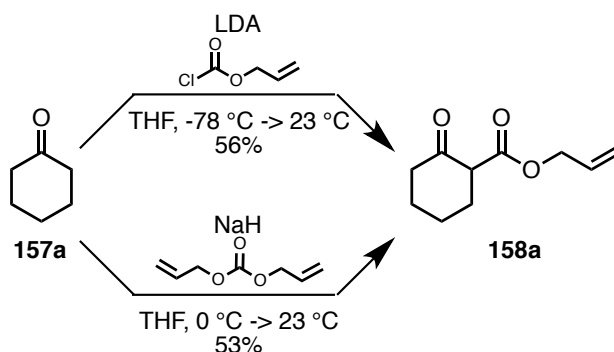


Schéma 38 : Rétrosynthèse de spiroimines basée sur une réaction d'ADc asymétrique

La suite de ce chapitre traitera de l'étude méthodologique développée au laboratoire pour la synthèse asymétrique de spiroimines **117** à partir des β-cétoesters **120**.

Synthèse des β-cétoesters modèles

Afin de synthétiser les β-cétoesters **120**, nous avons envisagé utiliser la cyclohexanone **157a**, commerciale, pour réaliser les travaux préliminaires d'optimisation. Cette dernière a été traitée par le LDA dans le THF à basse température puis l'allylchloroformate a été additionné. D'autres conditions réactionnelles ont aussi été employées mettant en jeu l'hydrure de sodium en présence de diallylcarbonate, dans le THF à 0 °C. Ces conditions réactionnelles qui nous ont permis d'isoler le produit d'acylation **158a** avec de bons rendements de 56% et 53% (Schéma 39).


 Schéma 39 : Acylation de la cyclohexanone **157a**

Ces résultats nous ont conduit à opter pour ces conditions pour l'acylation des substrats testés lors de notre étude de méthodologie de synthèse.

Afin d'obtenir des β -cétoesters prêts à être engagés dans les réactions de décarboxylations asymétriques, des chaînes électrophiles ont été synthétisées à partir de substrats halogénés (Schéma 40). La chaîne iodée **161** a été préparée en deux étapes : formation de l'azoture **160** à partir du 1-bromo-3-chloropropane commercial **159** et de l'azoture de sodium, puis réaction de Finkelstein permettant de substituer le chlore par un iode.¹⁴⁷ L'agent alkylant **161** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 72% sur deux étapes. De la même façon, l'électrophile à quatre carbones **164** a été synthétisé avec un rendement global de 78% à partir du 1-bromo-4-chlorobutane **162**, commercial.

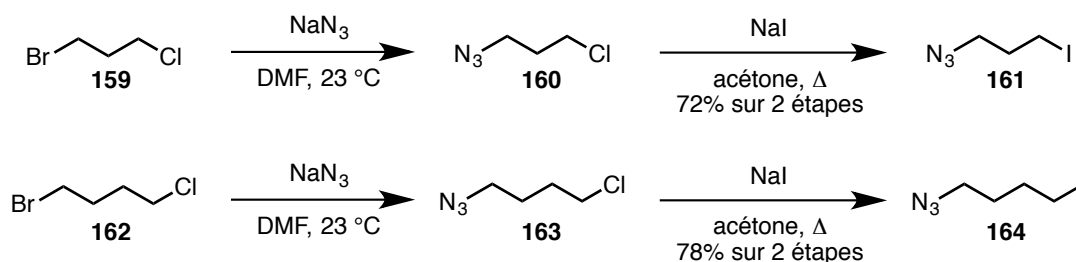
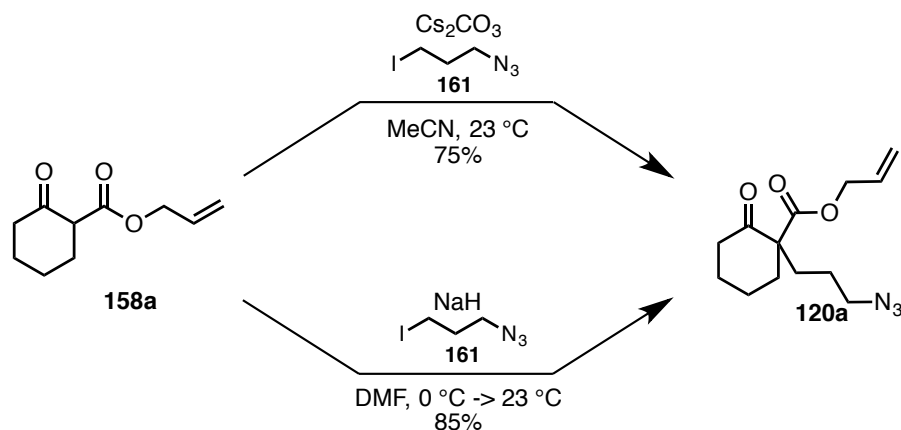


Schéma 40 : Synthèse des chaînes électrophiles **161** et **164**

Avec ces agents alkylants en main, nous avons testé différentes conditions réactionnelles afin de générer le β -cétoester **120a** (Schéma 41). Le composé **158a** a été traité par le carbonate de césium dans l'acétonitrile à 23 °C, puis l'électrophile **161** a été ajouté. Le produit d'alkylation **120a** a été isolé avec un bon rendement de 75%. Cependant, ces résultats se sont montrés non répétables sur ce substrat. Une autre approche a été envisagée reposant sur l'utilisation d'un nucléophile dur.¹⁴⁸ Ainsi l'espèce **120a** a été obtenue avec un rendement de 85% après avoir traité la cétone **158a** par le NaH dans le DMF à 0 °C puis ajouté l'électrophile.

¹⁴⁷ Szostak, M.; Yao, L.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1235.

¹⁴⁸ Imase, H.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1152.


 Schéma 41 : Alkylation du β -cétoester 158a

Avec ce jeu de conditions réactionnelles en main, différents β -cétoesters alkylés ont pu être préparés afin de mener notre étude méthodologique pour la synthèse de spiroimines **117** (Tableau 3). Le travail précédent a pu être reproduit pour les substrats **120a-k**. Face aux rendements parfois disparates observés lors de la synthèse de ces composés, le tableau suivant présentera uniquement les résultats optimisés pour l'obtention des β -cétoesters souhaités.

Entrée	Réactif de départ	Conditions acylation	Rdt. acylation (%)	Condition alkylation	Rdt. Alkylation (%)	Produit
1	 157a	Allylchloroformate, LDA, THF	56	161 NaH, DMF	60	 120a
2	 157a	Allylchloroformate, LDA, THF	56	164 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	48	 120b
3	 157b	Allylchloroformate, LDA, THF	64	161 NaH, DMF	85	 120c

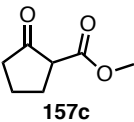
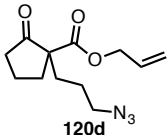
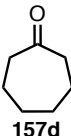
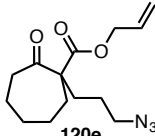
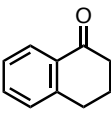
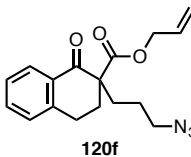
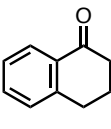
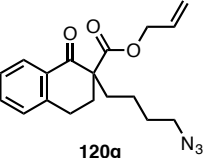
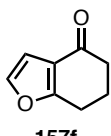
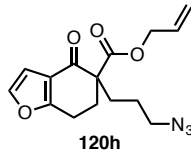
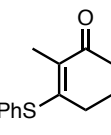
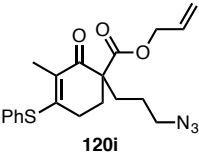
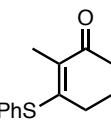
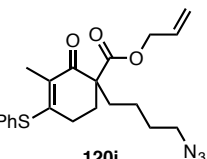
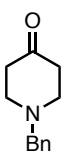
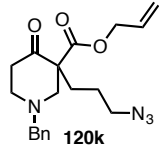
4		Alcool allylique, Zn, toluène	57	161 NaH, DMF	45	
5		Diallylcarbonate, NaH, THF	88	161 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	92	
6		Diallylcarbonate, NaH, THF	93	161 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	75	
7		Diallylcarbonate, NaH, THF	93	164 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	37	
8		Diallylcarbonate, NaH, THF	93	161 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	70	
9		Diallylcarbonate, NaH, THF	72	161 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	92	
10		Diallylcarbonate, NaH, THF	72	164 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	50	
11		Diallylcarbonate, NaH, THF	31	161 Cs ₂ CO ₃ , MeCN	66	

Tableau 3 : Résultats sur la synthèse des β-cétoesters 120a-k

Réaction d'allylation décarboxylante asymétrique

Avec ces substrats à disposition, nous avons pu mener la première tentative de décarboxylation asymétrique sur le β-cétoester alkylé **120c**. Ce premier essai a été réalisé en utilisant le ligand chiral (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** en présence de palladium(0) par le Dr Leslie Durore, lors de sa thèse de doctorat (Schéma 42). La réaction a conduit à un

mélange inséparable entre le produit de décarboxylation **119c** et le dibenzylidèneacétone **165** (dba) et ce, quelque soit le système de solvant utilisé pour purifier le mélange brut de la réaction.

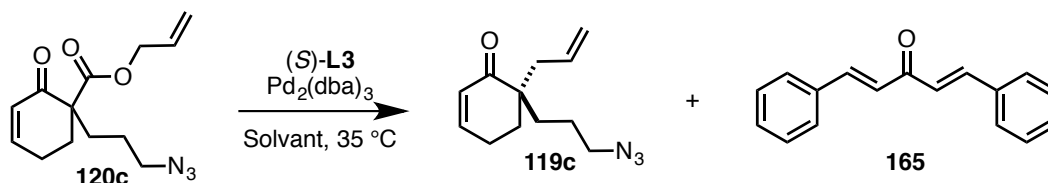


Schéma 42 : Essais d'ADc sur le β-cétoester **120c**

Afin d'éviter ce problème nous avons pensé utiliser un autre ligand labile sur le palladium : le *p*-méthoxydibenzylidèneacétone **168** (pmdba) (Schéma 43).¹⁴⁹ Ce dernier a été préparé en une étape en faisant réagir le *p*-anisaldéhyde **166** avec de l'acétone **167** en présence de soude. Le produit **168** désiré a été obtenu avec un rendement de 85% après recristallisation.¹⁵⁰

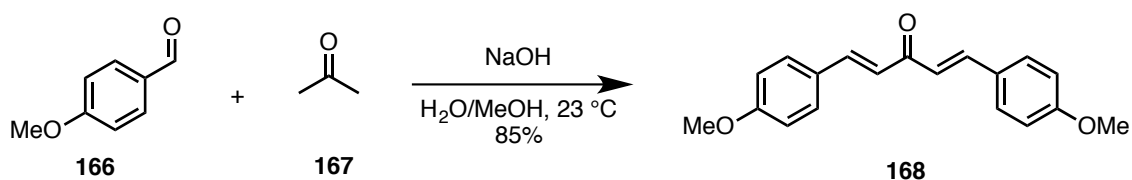


Schéma 43 : Synthèse du pmdba **168**

La formation du complexe $[\text{Pd}_2(\text{pmda})_3]$ a été réalisée à partir du dichlorure de palladium par une approche séquentielle (Schéma 44).¹⁵⁰ De cette manière le catalyseur **169** a été obtenu avec un rendement de 58%. Nous avons ainsi pu réellement débiter nos essais de réactions d'ADc asymétriques.

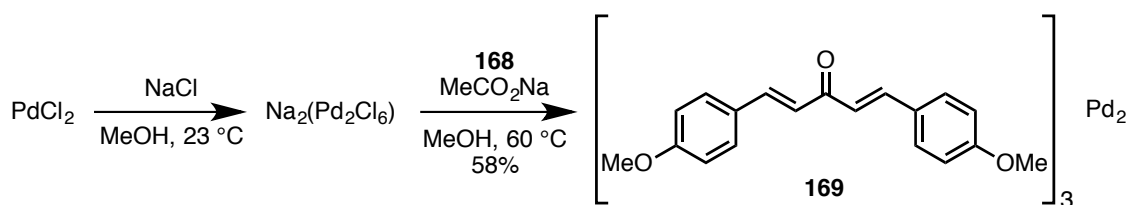


Schéma 44 : Synthèse du $\text{Pd}_2(\text{pmdba})_3$ **169**

¹⁴⁹ Petrova, K. V.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 293.

¹⁵⁰ Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4435.

Avec cette nouvelle source de palladium en main nous avons tout d'abord recherché les conditions catalytiques optimales pour la réaction d'ADc sur le composé **120c** (Tableau 4). En reprenant la méthode développée par l'équipe de Trost et en utilisant les ligands (*R,R*)-DACH **L1** et (*R,R*)-ANDEN **L4** dans le 1,4-dioxane, aucune réactivité a été observée (Entrées 1 et 2). Avec les conditions développées par Stoltz, en utilisant le ligand chiral (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** combiné au catalyseur **169** dans le toluène, nous avons obtenu le produit désiré **119c** avec un rendement de 78% et un *e.e.* de 87% (Entrée 3). L'utilisation de l'éther diéthylique comme solvant a permis d'améliorer nettement le rendement jusqu'à 87% tout en conservant une bonne énantiosélectivité (Entrée 4).

En se fiant aux travaux de Stoltz, le produit synthétisé aurait une configuration absolue (*S*), en utilisant le ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3**.¹⁵¹ Cet énantiomère n'est pas celui désiré pour la synthèse totale du produit naturel, le 13-dem SPX C **11**. Le ligand (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** n'étant pas commercial, nous avons utilisé le ligand (*R*)-*i*-PrPHOX **L6** pour réaliser cette réaction d'ADc. Nous avons ainsi obtenu le composé (*R*)-**119c** avec un bon rendement de 73% mais avec un excès énantiomérique plus modeste de 62% (Entrée 5). Ces résultats n'étant pas aussi bons que souhaité, il nous sera nécessaire de préparer le ligand (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** pour la synthèse totale du 13-demSPX C **11**.

(*R,R*)-**L1**

(*R,R*)-**L4**

(*S*)-**L3**

(*R*)-**L6**

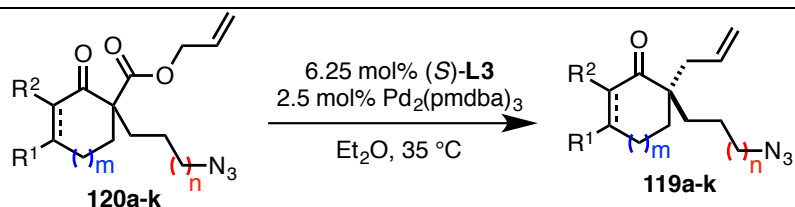
Entrée	Catalyseur	Ligand	Solvant	Rdt. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	L1	1,4-dioxane	-	-
2	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	L4	1,4-dioxane	-	-

¹⁵¹ Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6924.

3	Pd ₂ (pmdba) ₃ 169	L3	Toluène	78	87
4	Pd ₂ (pmdba) ₃ 169	L3	Et ₂ O	87	87
5	Pd ₂ (pmdba) ₃ 169	L6	Et ₂ O	73	-62

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'ADc

Avec ces conditions réactionnelles optimisées pour le substrat **120c**, nous les avons appliquées aux β -cétoesters **120a-k** (Tableau 5). La réaction avec la cyclohexanone **120a** a permis d'obtenir le produit de décarboxylation **119a** avec un rendement de 74% et un *e.e.* de 88%. Des résultats similaires ont été obtenus avec une chaîne latérale butyle : le produit **119b** a été isolé avec un rendement de 74% et une bonne énantiosélectivité. De la même façon la cyclopentanone **119d** et la cycloheptanone **119e**, énantioenrichies, ont été obtenues avec des rendements respectifs de 68% et 80% et de bons excès énantiomériques de 87%. Les dérivés de tétralone **119f-g** ont été synthétisés avec de bons rendements et des *e.e.* de 89% et 90% pour les azotures de propyle et de butyle. Le β -cétoester hétéroaromatique **120h** a fourni l'azoture d'allyle **119h** avec un rendement de 60% et un bon excès énantiomérique de 86%. La réaction d'ADc asymétrique des thioéthers vinylogues **120i-j** a été accomplie en employant le toluène comme solvant, à 50 °C et a fourni les azido-cétones correspondantes **119i-j** avec de bons rendements et excès énantiomériques. Pour finir, ces conditions optimales ont permis la formation du composé *N*-hétérocyclique **119k** avec un rendement de 64% et une bonne énantiosélectivité.



Réactif	Produit	Réactif	Produit
120a	119a 74%, e.e. = 88%	120f	119f 88%, e.e. = 89%
120b	119b 74%, e.e. = 82%	120g	119g 78%, e.e. = 90%
120c	119c 87%, e.e. = 87%	120h	119h 60%, e.e. = 86%
120d	119d 68%, e.e. = 87%	120i	119i Tol, 50 °C 71%, e.e. = 89%
120e	119e 80%, e.e. = 87%	120j	119j 4 mol% Pd, 10 mol% L* 84%, e.e. = 92%
		120k	119k 64%, e.e. = 86%

Tableau 5 : Étendue de la réaction d'ADC sur les β-cétoesters 120a-k

III. Conclusions

Au cours de cette partie, nous avons vu que la réaction d'ADc asymétrique était un outil puissant pour créer des carbones quaternaires de façon stéréocontrôlée, à partir de β -cétoesters racémiques.

Cette approche nous a permis de pallier les limitations associées aux réactions de Birch alkylante et aux AAA. Ainsi, nous avons synthétisé une bibliothèque de cétones énantioenrichies avec de bons rendements et des bons excès énantiomériques. Cette réaction s'est montrée compatible avec de nombreux groupements fonctionnels tels que les azotures, les thiophényles, les cétones possédant une insaturation endocyclique et les pipéridones.

Etant en possession de ces substrats, nous avons pu étudier la réaction d'isomérisation, deuxième étape de la méthodologie envisagée, pour obtenir des spiroimines fonctionnalisées.

III. Réaction d'isomérisation pallado-catalysée d'oléfines terminales

I. Introduction

La synthèse des spiroimines **117**, ayant la fonction imine en α du carbone quaternaire, nécessite un substrat **118** possédant une oléfine 1,2-disubstituée (Schéma 45). Le produit de la réaction d'ADc **119** obtenu précédemment est porteur d'une chaîne allyle terminale. Nous avons dû isomériser ce composé afin d'obtenir le produit adéquat **118** pouvant être engagé dans la réaction de cycloaddition.

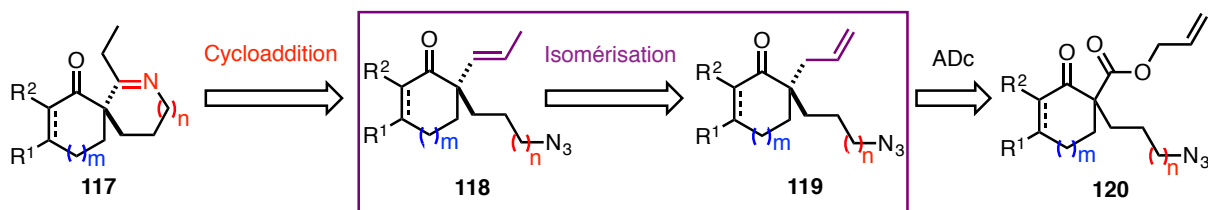


Schéma 45 : Isomérisation des substrats 119

II. Les réactions d'isomérisation en synthèse organique

Les réactions d'isomérisation catalysées par des métaux de transition permettent de transformer les oléfines terminales **170** en leur pendant 1,2-disubstitué **171** (Schéma 46).¹⁵² Différents métaux de transition peuvent être utilisés en quantité catalytique pour ce type de transformation, comme le rhodium(III),¹⁵³ le ruthénium(IV),¹⁵⁴ l'iridium(I)¹⁵⁵ ou le palladium(II).¹⁵⁶ A partir de l'oléfine **171** il est possible, ensuite, d'accéder à divers substrats fonctionnalisés. Par exemple, le diol **172** peut être généré par une réaction de dihydroxylation du composé **171**, l'aldéhyde **173** peut être obtenu par ozonolyse de **171** ou par coupure oxydante de **172**. Enfin, des réactions de métathèse croisées peuvent être menées pour former les produits **174**.

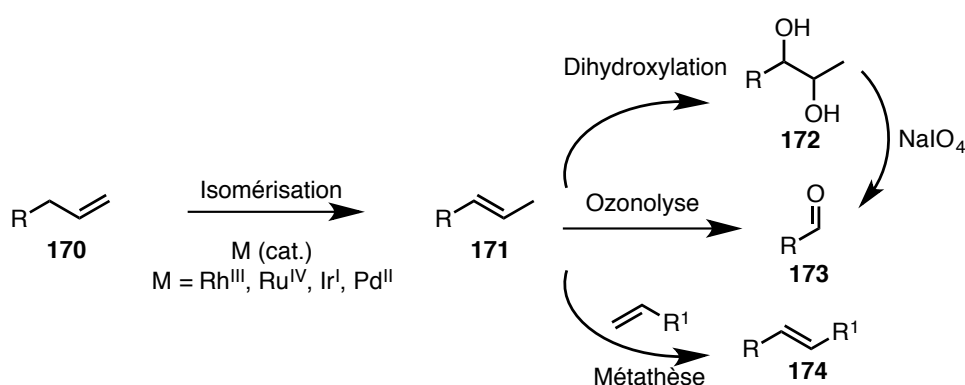


Schéma 46 : Isomérisation d'oléfines terminales **170** et exemple de fonctionnalisation des alcènes **171**

Les réactions d'isomérisation d'alcènes terminaux sont utilisées pour créer des intermédiaires réactionnels avancés pour la synthèse totale de produits naturels. Par exemple, en 2008, le groupe de Stoltz a introduit une réaction d'isomérisation dans son schéma réactionnel, pour achever la synthèse totale du (+)-cassiol **179** (Schéma 47).¹⁴⁹

¹⁵² Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 56.

¹⁵³ Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481.

¹⁵⁴ Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357.

¹⁵⁵ (a) Krel, M.; Lallemand, J.-Y.; Guillou, C. *Synlett* **2005**, *13*, 2043. (b) McLaughlin, M. G.; Cook, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2058.

¹⁵⁶ Zhao, J.; Liu, L.; Xiang, S.; Liu, Q.; Chen, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5613.

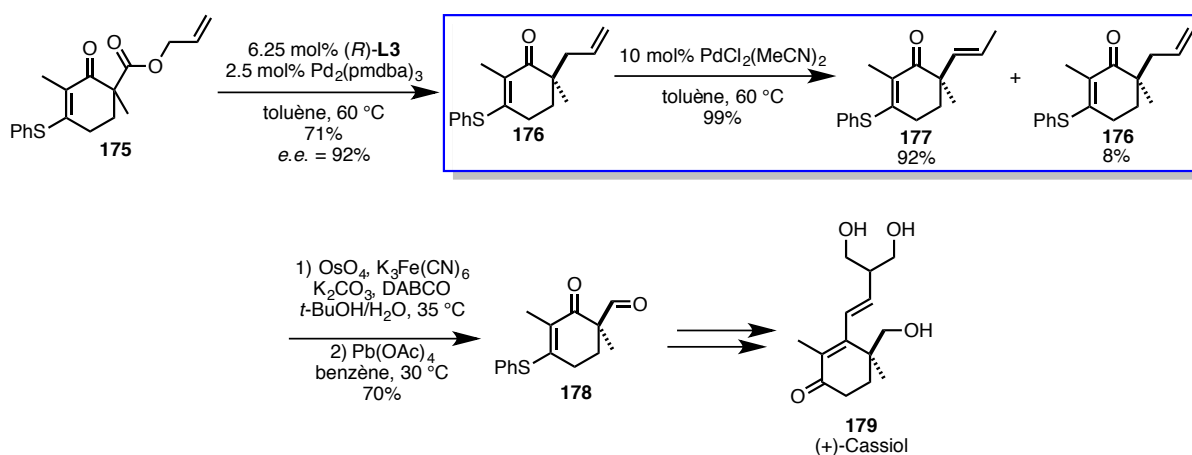


Schéma 47 : Synthèse du (+)-cassiol 179 par Stoltz

Le céto-allyle **176**, obtenu par une réaction d'ADc asymétrique sur le composé **175**, a été isomérisé en présence d'une charge catalytique de Pd^{II} dans le toluène. L'alcène 1,2-disubstitué **177** a été isolé en mélange inséparable avec le réactif de départ **176**, équivalant à une conversion de 92%. Il est à noter que seul l'isomère (*E*) a été synthétisé par cette voie. Cette oléfine a ensuite été fonctionnalisée pour obtenir l'aldéhyde **178** en deux étapes. L'utilisation du tétraoxyde d'osmium lors de la dihydroxylation a permis d'éviter l'oxydation du thioéther vinylogue. Enfin la coupure oxydante a eu lieu en présence de tétracétate de plomb, dans le benzène à 30 °C, pour fournir l'aldéhyde **178** désiré avec un rendement global de 70%. Après quelques étapes supplémentaires Stoltz a pu achever la synthèse totale du (+)-cassiol **179** en 8 étapes, avec un rendement global de 12%.

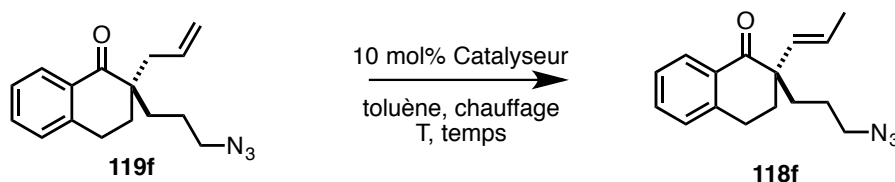
III. Résultats personnels

Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'isomérisation

Au laboratoire, nous nous sommes inspiré des travaux de Stoltz pour isomériser nos substrats décarboxylés. Nous avons, dans un premier temps, recherché les conditions d'isomérisation optimales sur la tétralone **119f** (Tableau 6). Les conditions de Stoltz pour la synthèse du (+)-cassiol **179** ont permis d'obtenir la tétralone **118f** souhaitée, en mélange inséparable avec le réactif de départ **119f**, avec une conversion de 90% et un rendement de 30% (Entrée 1). Ces résultats, bien inférieurs à ceux décrits dans la littérature, nous ont poussés à tester un autre catalyseur au palladium :

[Pd(PhCN)₂Cl₂]. Cet essai n'a pas été concluant, puisqu'aucune réactivité n'a été observée (Entrée 2). De même en utilisant un catalyseur à base de rhodium(III), aucune conversion n'a été observée sous chauffage conventionnel (Entrée 3).

Nous avons donc changé la technique de chauffe en utilisant un chauffage par irradiation micro-ondes (M.O.) (Entrée 4). L'utilisation du [Pd(MeCN)₂Cl₂], dans le toluène, avec un temps de chauffe de 10 min à 80 °C, a permis d'isoler la tétralone **118f** avec un rendement de 70% et une conversion de 90%. En diminuant la température à 60 °C et en augmentant la durée de réaction jusqu'à 30 minutes, une conversion augmentée atteignant 93% a été observée et le composé désiré a été obtenu avec un rendement similaire de 67% (Entrée 5). Enfin, l'utilisation du Pd(PhCN)₂Cl₂ comme catalyseur nous a permis d'isomériser l'alcène **119f** avec un rendement amélioré de 83% et une conversion de 95% (Entrée 6).



Entrée	Catalyseur	Chauffage	T (°C)	Temps	Rdt. (%)	Conversion (%) ^a
1	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	Conventionnel	60	12h	30	90
2	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Conventionnel	60	12h	0	n.d. ^b
3	RhCl ₃ .3H ₂ O ^c	Conventionnel	80	12h	0	n.d. ^b
4	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	Micro-onde	80	10 min	70	90
5	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	Micro-onde	60	30 min	67	93
6	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Micro-onde	60	30 min	83	95

^aDéterminé par RMN ¹H. ^bNon déterminé. ^c 3 mol% de charge catalytique.

Tableau 6 : Optimisation de la réaction d'isomérisation sur la tétralone **119f**

Étendue de la réaction d'isomérisation

Avec ces conditions réactionnelles en main, nous avons étendu cette réaction aux produits décarboxylés **119a-k** (Tableau 7). L'isomérisation du groupement allyle en groupement isoprényle a été réalisée avec une charge catalytique de 10 mol% de Pd(PhCN)₂Cl₂, dans le toluène à 60 °C, sous irradiation micro-onde (M.O.). Dans ces

conditions, une conversion quasi totale du réactif de départ a été observée dans la plupart des cas.

Les substrats **119a**, **119e**, **119h** et **119i** ont pu être isomérisés pour fournir, respectivement, les oléfines **118a**, **118e**, **118h** et **118i** avec de très bonnes conversions et rendements. Les composés **119b**, **119g** et **119j** portant une chaîne latérale butyle ont aussi pu être isomérisés pour donner les composés **118b**, **118g** et **118j** avec une bonne conversion mais avec des rendements isolés plus modestes. La même réactivité a été observée avec la cétone **119c** portant une insaturation endocyclique : les rendements obtenus en produit isolé **118c** étant de 46% pour une conversion de 94%. Avec la cyclopentanone **119d** de meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la réaction a été menée en utilisant le catalyseur de Crabtree, dans le dichlorométhane à 25 °C. Le produit isomérisé **118d** a ainsi été isolé avec une conversion de 96% et un rendement de 94%. Enfin, la cétone cyclique **119k** portant un atome d'azote endocyclique s'est montrée inerte face à ces conditions réactionnelles.

Réactif	Produit	Réactif	Produit
 119a	 118a 94% conv. 91%	 119f	 118f 95% conv. 83%
 119b	 118b 96% conv. 46%	 119g	 118g 86% conv. 63%
 119c	 118c 94% conv. 46%	 119h	 118h 95% conv. 72%
 119d	 118d^a 96% conv. 94%	 119i	 118i 94% conv. 78%
 119e	 118e 96% conv. 86%	 119j	 118j 90% conv. 21%
		 119k	 118k 0% conv. 0%

^a Réaction menée avec le catalyseur de Crabtree (3.75 mol%) dans le DCM à 25 °C.

^b Rendements isolés des produits isomérisés en mélange inséparable avec le réactif de départ.

Tableau 7 : Étendue de la réaction d'isomérisation sur les composés 119a-k

IV. Conclusions

Au cours de cette partie, nous avons vu que la réaction d'isomérisation nous a permis de transformer des alcènes terminaux en oléfines 1,2-disubstituées. Cette étude a montré que le mode de chauffage pour la réaction avait son importance. En effet, une faible réactivité a été observée par chauffage conventionnel alors qu'avec un chauffage par irradiation M.O. les substrats possédant une chaîne propyle ont pu être convertis avec de bons rendements et de très bonnes conversions. Une réactivité moindre a été observée pour les composés portant une chaîne latérale butyle. Ceci s'est traduit par une baisse significative des rendements.

Etant en possession de ces substrats isomérisés, nous avons pu étudier la réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire, dernière étape de la méthodologie envisagée, pour obtenir des spiroimines fonctionnalisées.

IV. Réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire

I. Introduction

La dernière étape de notre méthodologie pour un accès rapide et convergent aux spiroimines **117** a été l'étape de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire (Schéma 48). Cette réaction a été menée sur les substrats isomérisés **118** portant une oléfine 1,2-disubstituée et une fonction azoture sur la chaîne latérale alkyle. De cette façon les spiroimines **117** obtenues portent la fonction imine en α du carbone quaternaire stéréocontrôlé.

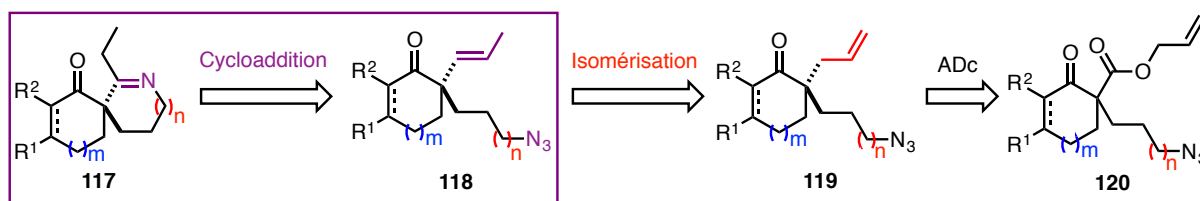


Schéma 48 : Accès aux spiroimines **117** par une réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire des composés **118**

II. Généralités

Définitions des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

D'une manière générale les réactions de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire ont été définies par Huisgen¹⁵⁷ comme étant : « L'union d'un dipôle a-b-c **180** avec un dipolarophile d-e **181**, comportant des liaisons multiples (double ou triple), pour former un produit cyclique **182** à cinq chaînons » (Schéma 49). Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux cycloadditions 1,3-dipolaires entre une fonction azoture et un alcène.

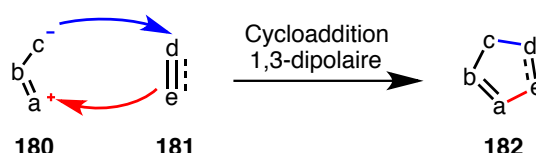


Schéma 49 : Cycloaddition 1,3-dipolaire : aspect général

Mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcène

Les azotures appartiennent à une classe de dipôles très utilisée en chimie organique car ils sont facilement incorporables, par substitution nucléophile par exemple, sur des intermédiaires de synthèse (Schéma 50).¹⁵⁸

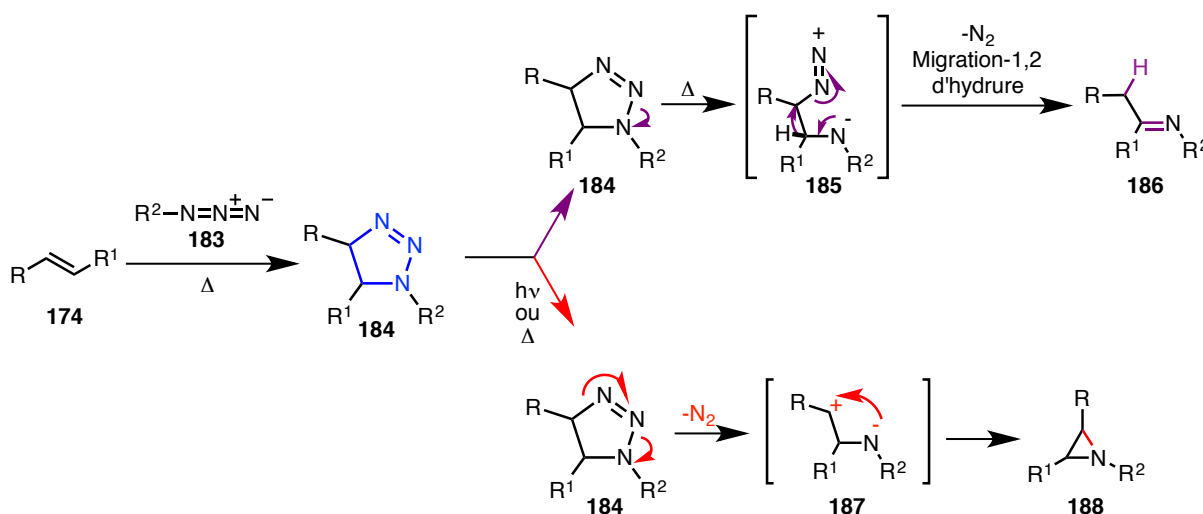


Schéma 50 : Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène 174 et un azoture 183

¹⁵⁷ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 1961, 357.

¹⁵⁸ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.

Les azotures **183** peuvent être engagés dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, en présence d'un alcène **174**. Il est alors possible de former la triazoline **184**.¹⁵⁹ Ce composé peut ensuite évoluer pour former les imines **186** et les aziridines **188**.^{160,161} Le processus de dédiazotation de la triazoline **184** peut avoir lieu soit par irradiation $h\nu$, soit par décomposition thermique lorsque la réaction est menée à haute température.

D'un point de vue mécanistique, l'imine **186** est généralement formée par décomposition thermique du composé **184**, menant à l'espèce zwitterionique **185**. Après dédiazotation et migration-1,2 d'hydrure sur l'intermédiaire zwitterionique, l'imine **186** est obtenue.¹⁶² D'autre part, l'aziridine **188** est générée par la formation d'un intermédiaire zwitterionique **187**. Cette espèce réactionnelle est générée après dédiazotation directe de la triazoline **184**, par chauffage thermique ou par irradiation. Le zwitterion **187** évolue alors pour former l'aziridine **188**.¹⁶³

Application des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires en synthèse totale

Dans ce chapitre nous nous limiterons à l'étude de la synthèse de l'amphorogynine C **192**, réalisée par Mann en 2012, comme exemple d'utilisation des cycloadditions 1,3-dipolaire (Schéma 51).¹⁶⁴ Dans cette synthèse totale Mann a engagé le composé **189** portant une fonction azoture terminale et une insaturation endocyclique. Après une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre ces deux partenaires, l'imine **190** et l'aziridine **191** ont pu être isolées avec des rendements respectifs de 68% et 16%. Après plusieurs étapes de fonctionnalisations, l'amphorogynine C **192** a été isolée avec un rendement global de 2.9% sur 20 étapes.

¹⁵⁹ Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12247.

¹⁶⁰ Ciufolini, M. A.; Chen, M.; Lovett, D. P.; Deaton, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4355.

¹⁶¹ Schkeryantz, J. M.; Pearson, W. H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3107.

¹⁶² Tong, B.; Hui, B.; Chua, S.; Chiba, S. *Synthesis* **2011**, 2011, 3552.

¹⁶³ Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6783.

¹⁶⁴ De Miguel, I.; Velado, M.; Herradón, B.; Mann, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 4347.

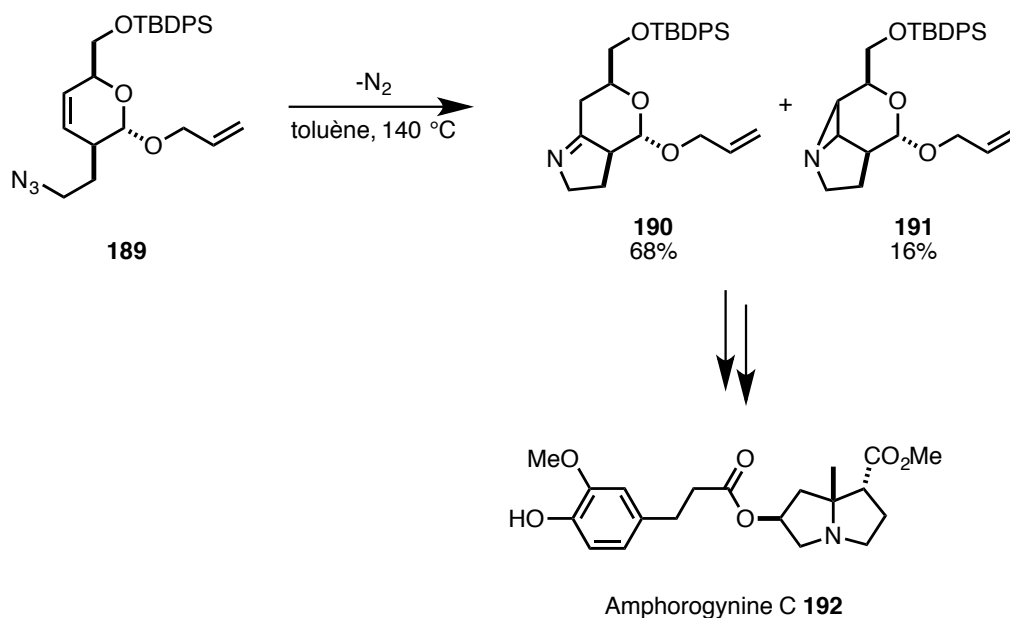


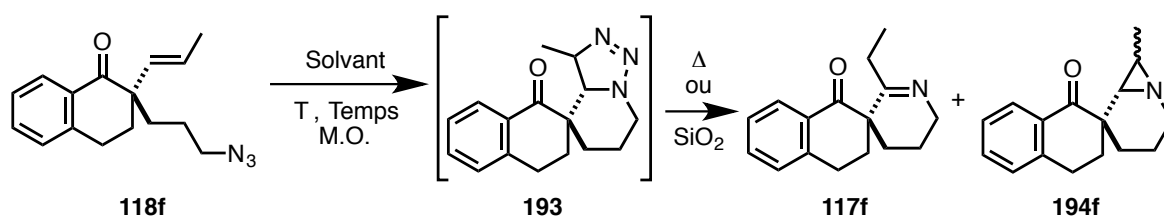
Schéma 51 : Synthèse de l'amphorogynine C 124 par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

III. Résultats personnels

Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

En nous inspirant des travaux de Mann sur la synthèse de l'amphorogynine C **192**, nous avons engagé les azotures d'alcènes **118a-j** précédemment isomérisés dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour former les spiroimines. Nous avons dans un premier temps recherché les conditions réactionnelles optimales sur la tétralone **118f** afin de former la spiroimine **117f** (Tableau 8).

Les premiers essais ont montré que l'utilisation du méthanol, solvant polaire protique, se traduisait par une importante décomposition (Entrée 1). Dans ces conditions, seule la spiroimine **117f** a été isolée avec un faible rendement de 25%. L'utilisation du DMF, solvant polaire aprotique, a conduit à des résultats similaires (Entrée 2). Le produit désiré a cette fois-ci été isolé avec un rendement plus faible de 16%.



Entrée	Solvant	T (°C)	Temps (min)	Ratio ^a 193 : 117f : 194f	Rdt. 117f (%)	Rdt. 194f (%)
1	MeOH	140	210	n.d. ^b	25	- ^c
2	DMF	140	150	n.d. ^b	16	- ^c
3	THF	160	180	33 : 51 : 27	63	- ^d
4	toluène	160	60	16 : 57 : 27	63	21 ^e
5	toluène	160	60	n.d. ^b	17 ^f	- ^c

^a Déterminé par RMN ¹H. ^b Non déterminé. ^c Non observé. ^d Non isolé. ^e *r.d.* = 82:18. ^f Rendement isolé après deux étapes (isomérisation-cycloaddition).

Tableau 8 : Optimisation des conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur la tétralone 99

Nous avons ensuite mené cette réaction dans le THF, à 160 °C pendant 180 minutes (Entrée 3). Pour la première fois nous avons observé dans le brut réactionnel la triazoline **193**, la spiroimine souhaitée **117f** et l'aziridine **194f** en proportions respectives de 33:51:27. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice, seule la spiroimine **117f** a été isolée avec un rendement de 63%. En remplaçant le THF par du toluène, les temps de réaction ont été réduits à 60 minutes (Entrées 4 et 5). Dans ces conditions, le composé **117f** souhaité a été isolé avec un rendement de 63% et l'aziridine **194f** a pu être obtenue, sous la forme de deux diastéréomères en proportion 82:18, avec un rendement de 21%. Le fait que le rendement isolé du composé **117f** soit supérieur à la proportion de ce dernier dans le brut réactionnel, pourrait indiquer que l'acidité du gel de silice favorise la décomposition de la triazoline **193** en spiroimine **117f** et/ou en aziridine **194f**.¹⁶⁵ Un dernier essai a consisté à réaliser l'étape d'isomérisation et de cycloaddition de façon monotope (Entrée 5). L'isomérisation a été menée à 60 °C sous irradiation M.O. en présence de palladium suivie par la cycloaddition, à 160 °C, pendant 60 minutes, sous irradiation M.O.. Cependant, le rendement en spiroimine **117f** n'a été que de 17% sur deux étapes, ce qui est dû à une importante dégradation. Ces résultats se sont révélés bien inférieurs à ceux obtenus lorsque les deux réactions sont menées en deux temps.

¹⁶⁵ Pearson, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 30, 3527.

Étendue de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Ces conditions ont ensuite été appliquées aux composés **118a**, **118c-f**, **118h-i** comportant une chaîne latérale propyle (Tableau 9).

Réactif	Produit	Réactif	Produit
 118a	 117a 50%	 118f	 117f 63%
 118c	 117c^a 62%	 118h	 194f 21% <i>r.d.</i> = 82/18
 118d	 117d 46%	 118i	 194h 22% <i>r.d.</i> = 60/40
 118e	 117e 35%		

^a : Réaction menée dans le 1,2-dichlorobenzène à 120 °C sous micro-onde ou chauffage conventionnel.

Tableau 9 : Étendue de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les substrats isomérisés possédant une chaîne propyle

La cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire a été réalisée dans le toluène à 160 °C, sous irradiation M.O. avec des temps de réaction de 60 minutes. Dans ces conditions le dérivé de la cyclohexanone **117a** a pu être isolé avec un rendement de 50%. Les spiroimines **117d-e** ont pu être obtenues par réaction de cycloaddition à partir des substrats isomérisés **118d-e**, respectivement. Du fait de leur instabilité lors de la purification sur gel de silice, les rendements isolés, en spiroimines **117d-e**, ont été plus modestes que pour la spiroimine **117a**. Aussi, la spiroimine **117i** comportant un groupement thioéther a pu être isolée avec un rendement modeste non optimisé de 35%. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus sur d'autres spiroimines qui se sont révélées remarquablement stables en conditions acides.^{117,166}

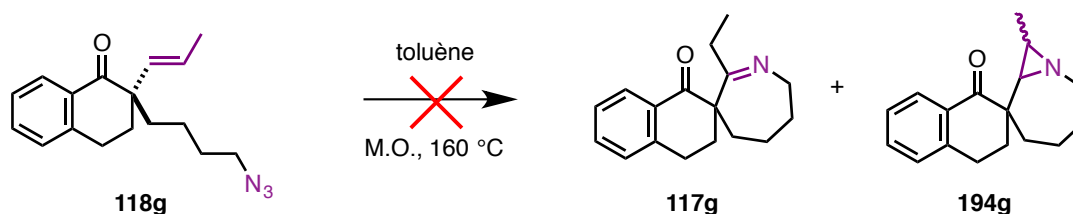
La cycloaddition 1,3-dipolaire menée dans ces conditions réactionnelles, sur la cyclohexénone **118c**, a conduit à un mélange, en proportion 50:50, de la spiroimine **117c** et de la triazoline **195**. Cette réactivité est due à une compétition entre l'insaturation endocyclique et l'oléfine 1,2-disubstituée, lors de la cycloaddition. L'utilisation du 1,2-dichlorobenzène, comme solvant de réaction a amélioré le rendement isolé en imine **117c** pour atteindre 62%. Il est à noter que la triazoline **195** a tout de même été synthétisée dans ces conditions avec un rendement de 20%.

Enfin la cétone cyclique portant un groupement furane **118h** a permis d'obtenir la spiroimine **117h** avec un bon rendement de 54%. Lors de cette réaction l'aziridine **194h** a aussi été isolée avec un rendement de 22% en mélange diastéréomérique de 60/40.

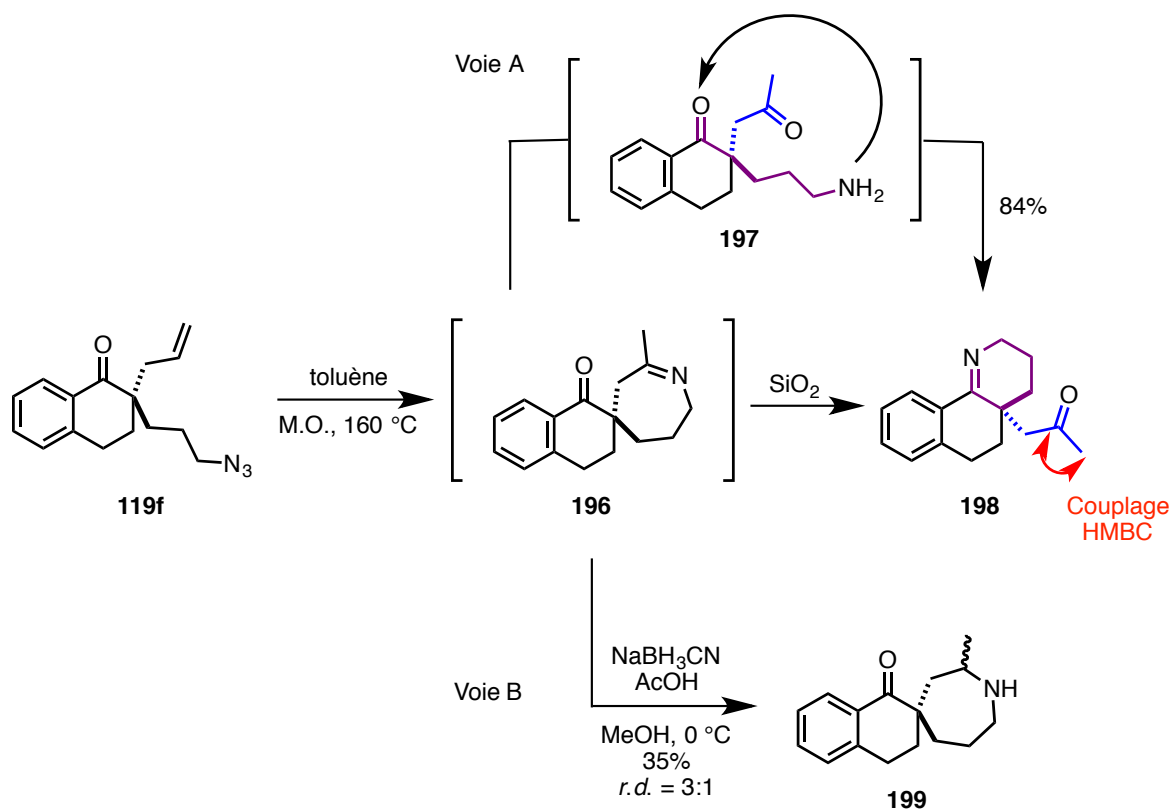
Extension aux spiroimines-6,7

Fort des résultats obtenus avec les substrats possédant une chaîne azido propyle, conduisant aux spiroimines-6,6, nous avons souhaité appliquer cette réaction au composé **118g**, possédant une chaîne latérale butyle (Schéma 52). Au terme de cette réaction, réalisée dans les mêmes conditions, ni la spiroimine **117g** ni l'aziridine **194g** n'ont pu être isolées. Seuls des produits de dégradation ont été observés. Ceci pourrait s'expliquer par la faible stabilité des imines cycliques à 7 chaînons dont l'imine est en α du carbone quaternaire.

¹⁶⁶ Ahn, Y.; Cardenas, G. I.; Yang, J.; Romo, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 751.


 Schéma 52 : Tentative de synthèse de la spiroimine-6,7 **117g** à partir du composé **118g**

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons testé la réaction de cycloaddition sur la tétralone **119f** non isomérisée (Schéma 53, Voie A). La fonction imine du spirocycle se trouverait ainsi en β du carbone quaternaire. La tétralone **119f** a été engagée dans la réaction de cycloaddition, avec nos conditions réactionnelles standard. Après chauffage à 160 °C, dans le toluène, sous irradiation M.O., nous avons pu observer par RMN ^1H la présence de la spiroimine **196** désirée dans le brut réactionnel. Cependant, après purification par chromatographie flash sur gel de silice, nous n'avons pas pu isoler le produit **196**.


 Schéma 53 : Réaction de cycloaddition sur la tétralone non isomérisée **119f**

Une analyse RMN 1D et 2D du composé obtenu, associé à une expérience de masse haute résolution nous ont permis de déterminer la structure du produit isolé. La RMN du ^{13}C a montré un déplacement chimique à 206 ppm, caractéristique d'une

fonction carbonyle. De plus, une expérience HMBC a montré un couplage entre le carbone de la fonction carbonyle et un méthyle, dont le signal en RMN ^1H était un singulet. Nous en avons déduit que le composé **198** avait été obtenu. Sa formation résulterait de l'hydrolyse de la spiroimine **196** en amine **197**. Après cyclisation spontanée de **197**, l'imine cyclique **198** a été obtenue avec un rendement de 84%.

La spiroimine **196** étant instable sur silice et difficilement isolable, nous avons émis l'hypothèse qu'une spiroamine pourrait être plus stable dans les conditions de purification (Schéma 53, Voie B). Afin de valider cette hypothèse, nous avons engagé la spiroimine **196**, observée dans le brut réactionnel, dans une réaction de réduction dans les conditions décrites par Evans.¹⁶⁷ Après traitement de la spiroimine **196** par le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide acétique, dans le méthanol à 0 °C nous avons pu isoler la spiroamine **199** avec un rendement de 35% sur deux étapes et un rapport diastéréomérique de 3:1. L'isolement de cette amine a prouvé que la réaction de cycloaddition permettait de synthétiser la spiroimine-6,7 **196** mais que cette dernière se révèle instable sur silice.

IV. Conclusions

Au cours de ce chapitre nous avons vu qu'il était possible de synthétiser des spiroimines, en trois étapes successives, à partir des β -cétoesters **120**. Cette méthodologie de synthèse reposant sur une séquence de réaction d'ADc asymétrique, isomérisation et cycloaddition 1,3-dipolaire nous a permis d'obtenir les spiroimines-6,6 **117** énantioenrichies avec des rendements globaux allant de 20 à 46% sur trois étapes.

Dans un premier temps nous avons étudié la réaction d'ADc asymétrique sur différents β -cétoesters **120** afin de contrôler la stéréochimie du carbone quaternaire de nos substrats. Cette réaction s'est montrée compatible avec une large variété de cétones cycliques portant une fonction azoture sur une chaîne latérale propyle ou butyle. La même réactivité a été observée avec des substituants hétéroatomiques, aromatiques ou hétéroaromatiques. Les produits de décarboxylation ont pu être obtenus avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

¹⁶⁷ Evans, D. A.; Adams, D. J.; Kwan, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8162.

Nous avons, par la suite, engagé nos produits de décarboxylation **119a-k** dans une réaction pallado-catalysée d'isomérisation de l'oléfine terminale. Après recherche des conditions optimales, cette réaction s'est révélée compatible avec la plupart des composés examinés.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, étape clé de notre séquence réactionnelle, a été opérée sur les composés isomérisés **118a-k**. Cette approche originale et convergente nous a permis de synthétiser les spiroimines-6,6 **117a, c-j, h-i** énantioenrichies. Toutefois la faible stabilité de ces composés a fait que les spiroimines ont été isolées avec des rendements allant de modestes à bons. Malgré tout, cette réaction permet de synthétiser des imines spiraniques originales en une seule étape.

D'autre part, l'accès aux spiroimines-6,7 portant la fonction imine en α du carbone quaternaire n'a pas été possible par cette voie. Seuls des produits de dégradation ont été observés. Enfin les spiroimines-6,7 possédant la fonction imine en β du centre quaternaire ont pu être observées mais non isolées du fait de leur hydrolyse sur silice pour former l'imine bicyclique **198**.

Finalement, ces résultats nous ont permis de valider le concept de synthèse des spiroimines par réaction de cycloaddition-[3+2] entre un azoture et un alcène. Cette approche réactionnelle a pallié à la fois les contraintes des réactions d'AAA et celles imposées par la réaction de Birch alkylante asymétrique. Bien que la spiroimine-6,7 ne soit pas stable dans l'exemple ci-dessus, cette stratégie pourrait néanmoins être envisagée sur un substrat plus complexe pour former des imines spiraniques. Cependant, dans le cadre de la synthèse totale nous avons envisagé une rétrosynthèse qui permettrait tout de même d'avoir une alternative en cas d'échec de la cycloaddition-[3+2].

Chapitre 3 : Synthèse du fragment d'intérêt du spirolide

Synthèse du fragment d'intérêt du spirolide

I. Introduction et stéréocontrôle de la chaîne latérale du cœur spiroimine du 13-desméthyle spirolide C 11

I. Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons vu qu'il était possible d'obtenir des analogues simplifiés de spiroimines-6,6, en trois étapes, à partir de β -cétoesters fonctionnalisés. Cette approche ne nous a, cependant, pas permis de démontrer que la cycloaddition 1,3-dipolaire pouvait être utilisée pour former des spiroimines-6,7 simplifiées. Néanmoins, nous avons vu que les spiroimines comportant un carbone hybridé sp^3 en α du carbone quaternaire étaient relativement stables.¹¹⁷ Nous allons donc conserver cette approche originale pour former le spirocycle du 13-dem SPX C **11** (Voie A) mais nous avons également envisagé une approche synthétique alternative (Voie B) (Schéma 54). De cette façon nous pourrions faire face à d'éventuels problèmes liés à la réaction de cycloaddition.

Cette voie B alternative passerait par l'azido cétone **200**. Ce substrat pourrait être préparé *via* un précurseur **201** commun aux deux voies de synthèse. L'oxydation de l'alcool secondaire **201** fournirait la cétone **200** alors qu'une réaction d'élimination pourrait donner l'alcène **80** (Voie A). Le macrocycle serait fermé par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi et par l'addition d'un alkyle métal (magnésien, lithien, ...) sur l'aldéhyde **203**, portant une chaîne latérale stéréocontrôlée. Celui-ci proviendrait comme précédemment de l'énone **84**, elle même issue de la cétone **85**. Cette dernière serait obtenue par une réaction d'ADc asymétrique sur **86**.

Au cours de ce chapitre, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus concernant l'insertion diastéréosélective de la chaîne latérale en α du carbone quaternaire de l'aldéhyde **203**. Pour ce faire nous souhaitons nous appuyer sur la présence du carbone quaternaire du composé **85** pour introduire diastéréosélectivement un nucléophile. Celui-ci devra être un précurseur de la chaîne latérale, nous permettant d'obtenir le composé **203** souhaité. Nous allons voir dans un premier temps les méthodes développées précédemment au laboratoire qui ont permis d'accéder au diastéréomère souhaité.

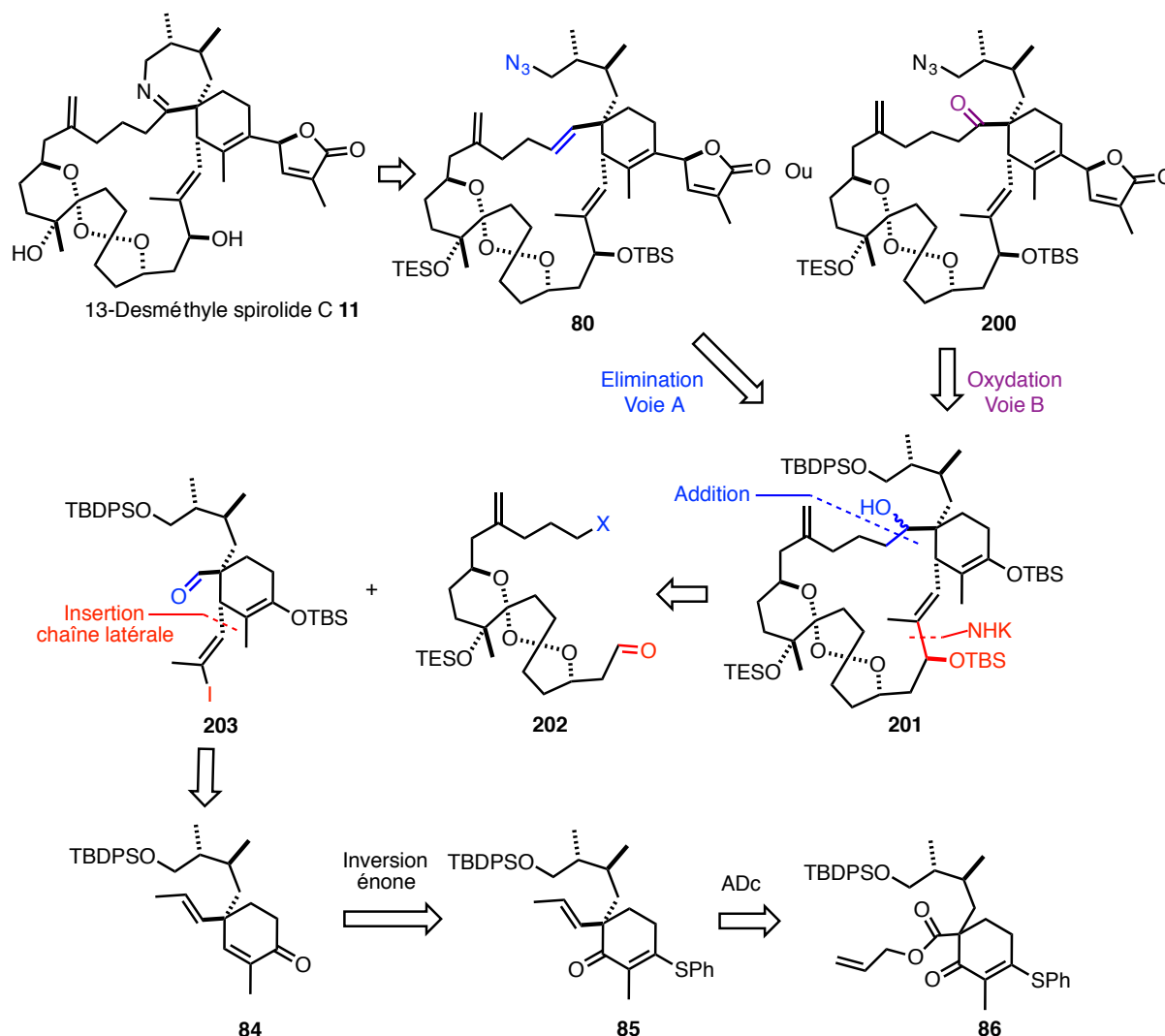


Schéma 54 : Synthèse révisée du 13-dem SPX C 11

II. Travaux antérieurs du laboratoire

Lors de sa thèse de doctorat, le Dr Jusseau a travaillé sur le β -cétoester **106** obtenu par une réaction de Tsuji-Trost (Schéma 55). A partir du composé **106** deux substituants doivent être insérés sur la cétone cyclique : un atome d'hydrogène et un nucléophile carboné en C1. Dans ce contexte deux voies ont été envisagées. La première (Voie C) était basée sur la séquence suivante : réduction du carbonyle/déshydratation et hydrolyse du thioéther pour former l'énone **204**, puis addition de Michael diastéréocontrôlée sur le substrat **204** pour créer le composé **206**. La deuxième approche (Voie D) a été envisagée en insérant le nucléophile carboné par une addition-1,2 pour former le composé **205** après déshydratation. Une hydrogénation diastéréosélective de **205** permettrait d'obtenir le composé **206**.

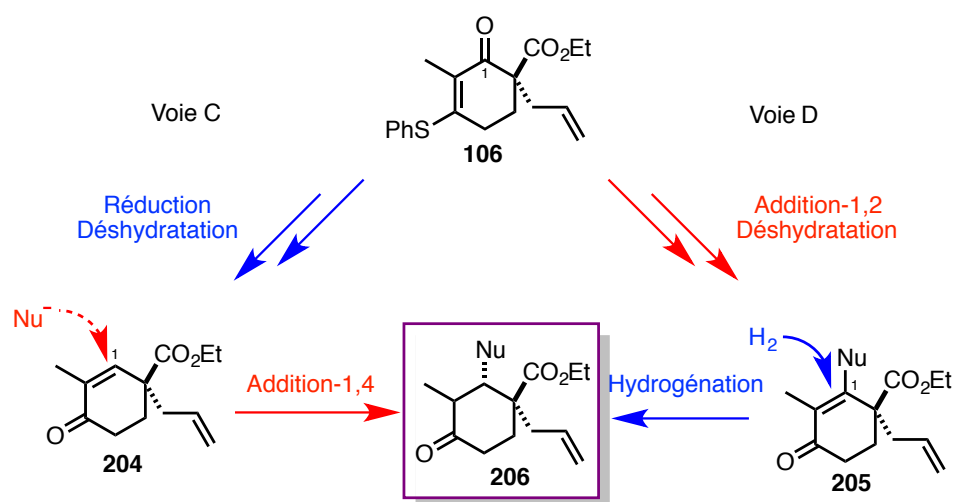


Schéma 55 : Stratégie de synthèse de la cétone 206

Voie C : séquence réduction/déshydratation/addition-1,4

L'énone **204** a facilement été préparée en deux étapes à partir du β-cétoester **106** par une séquence réduction du carbonyle, élimination de l'alcool et hydrolyse du thioéther (Schéma 56).

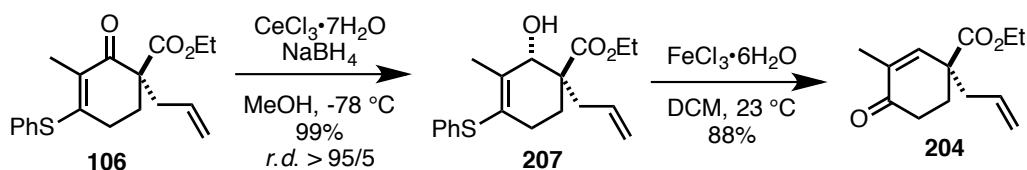


Schéma 56 : Synthèse de l'énone 204 à partir du β-cétoester 106

La fonction cétone a été réduite sélectivement dans les conditions de Luche et a fourni l'alcool **207** correspondant, quantitativement et avec une sélectivité totale.¹⁶⁸ Lors de son stage de fin d'étude, Gilles Thibaut a utilisé une méthode à base de fer(III) pour réaliser l'hydrolyse du thioéther.¹⁶⁹ De cette manière il a pu isoler l'énone **204** avec un très bon rendement de 88%.

¹⁶⁸ Luche, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.

¹⁶⁹ Kamal, A.; Laxman, E.; Reddy, P. S. M. M. *Synlett* **2000**, *2000*, 1476.

L'étape d'addition conjuguée a pu être réalisée sur le substrat **204** (Schéma 57). L'énone **204** a été traitée par le réactif de Gilman en présence de TMSCl,¹⁷⁰ qui est connu pour accélérer les réactions d'additions conjuguées menées à basse température.¹⁷¹ Dans ces conditions la cétone **207a** a été obtenue et isolée avec un rendement de 89% et un rapport diastéréomérique de 83/17 en faveur de l'isomère souhaité.

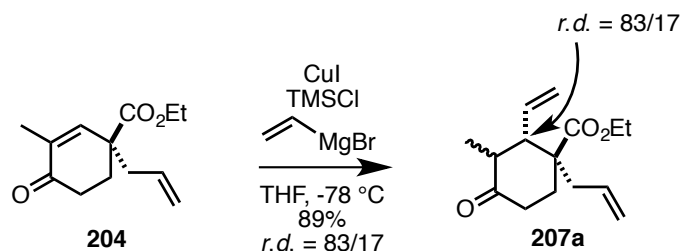


Schéma 57 : Addition conjuguée du vinyle cuprate sur l'énone **204**

Cette voie de synthèse a permis d'isoler le composé **207a** souhaité avec un bon rendement. Cependant, la post-fonctionnalisation de **207a** pourrait se révéler délicate car il serait difficile de discriminer les deux oléfines terminales. C'est pourquoi il a été envisagé d'introduire un groupement vinyle fonctionnalisé sur l'énone **204** (Schéma 58).

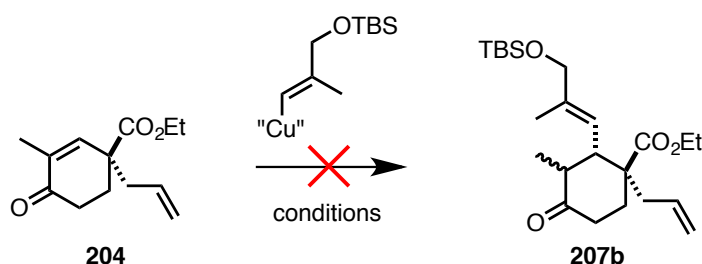


Schéma 58 : Addition d'un vinyle fonctionnalisé sur le composé **204**

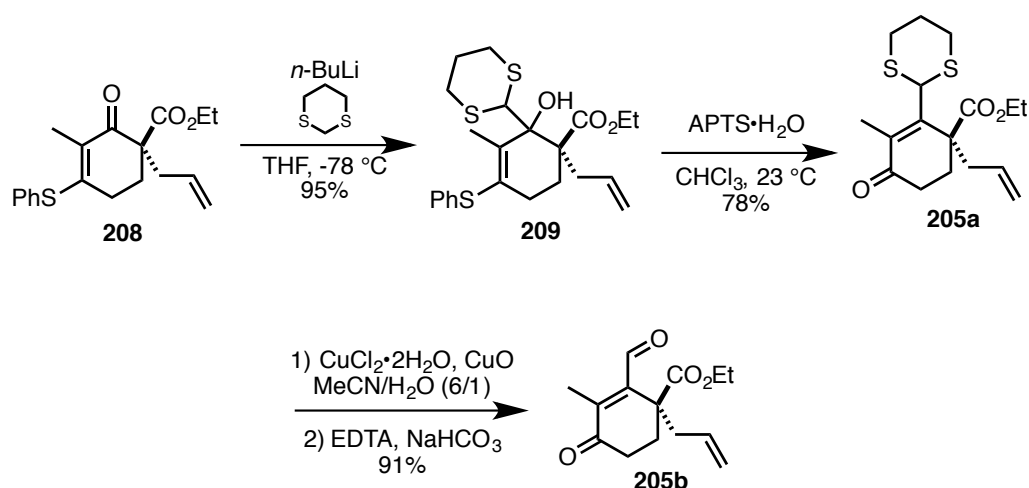
Malgré de nombreux efforts pour introduire ce groupement vinyle fonctionnalisé, aucune réactivité n'a pu être observée. Tous les essais se sont traduits par des échecs et la cétone **207b** n'a pas pu être isolée. Au vu de ces résultats la seconde approche reposant sur la séquence addition-1,2/déshydratation/hydrogénation (Voie D) a été considérée.

¹⁷⁰ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6015. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019.

¹⁷¹ Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1047.

Voie D : séquence addition-1,2/déshydratation/hydrogénation

Afin de préparer le substrat d'intérêt, l'anion lithié du dithiane-1,3 a été additionné sur la cétone **208** conduisant à l'alcool tertiaire **209** avec un très bon rendement de 95% (Schéma 59). Le groupement thiophényle a, ensuite, été hydrolysé en présence d'APTS, dans le chloroforme, pour fournir l'énone **205a** visée. Enfin le groupement protecteur 1,3-dithiane a été clivé dans des conditions douces en présence de sels de cuivre pour fournir l'aldéhyde **205b** avec un excellent rendement de 91%.¹⁷²

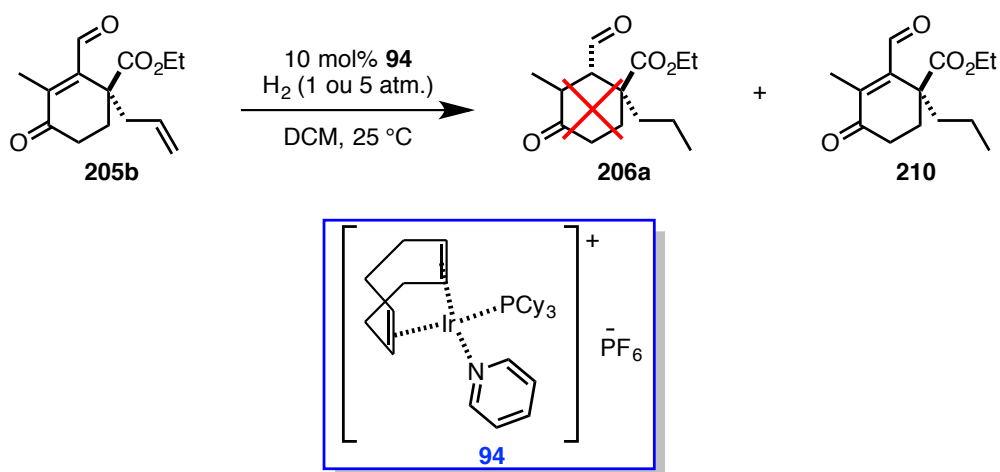
Schéma 59 : Séquence addition-1,2 d'un dithiane, déshydratation du β-cétoester **208**

Il a ensuite été envisagé d'hydrogéner diastéréosélectivement l'insaturation tétrasubstituée de l'aldéhyde **205b** en présence du catalyseur de Crabtree **94** (Schéma 60). En effet ce catalyseur est connu pour se chélater aux hétéroatomes tel que l'oxygène, afin d'orienter la sélectivité des hydrogénations.¹⁷³

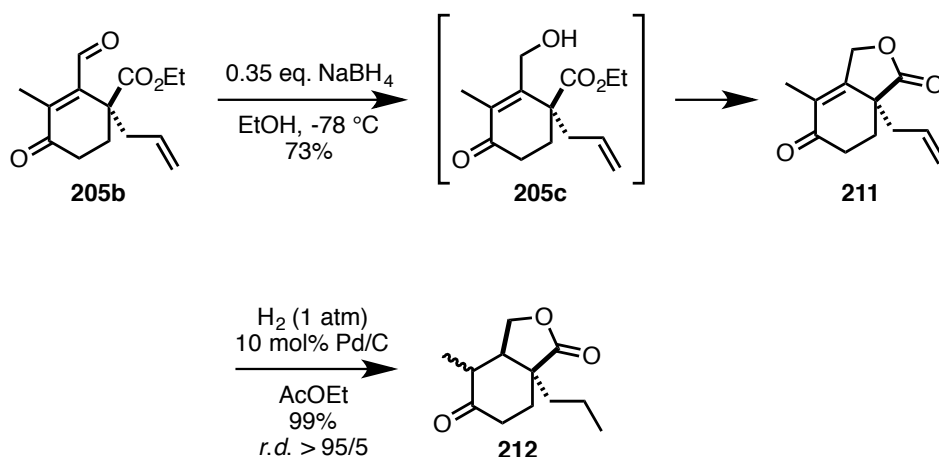
La fonction ester du composé **205b** pourrait diriger l'hydrogénation sur la face supérieure de l'énone et ainsi conduire au composé **206a** possédant la bonne configuration relative. Cependant cet essai n'a pas été concluant, seule la chaîne allyle a été hydrogénée pour fournir le composé **210** dans ces conditions. L'augmentation de la pression d'hydrogène à 5 atm n'a pas donné de meilleurs résultats. De cette façon le produit **206a** cible n'a pas pu être obtenu.

¹⁷² Nagase, H.; Watanabe, A.; Harada, M.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Yoza, K.; Fujii, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 539.

¹⁷³ (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655. (b) Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190.


 Schéma 60 : Essai d'hydrogénation de **205b** avec le catalyseur de Crabtree **94**

La présence de deux groupements électroattracteurs sur l'oléfine (fonction cétone et aldéhyde) pourrait être à l'origine de cette absence de réactivité. L'aldéhyde **205b** a été sélectivement réduit en présence de tétraborohydruure de sodium pour former l'alcool **205c** (Schéma 61).


 Schéma 61 : Réduction de l'aldéhyde **205b**, lactonisation et hydrogénation de la lactone **211**

Cependant, une réaction de lactonisation a eu lieu et seul le composé bicyclique **211** a été isolé. Des essais d'hydrogénation ont, néanmoins, été entrepris sur ce composé **211** en présence de palladium sur charbon. Dans ces conditions, les deux insaturations ont été réduites et la cétone **212** a été obtenue avec une sélectivité totale en faveur du composé *cis* non désiré. Ainsi, la diastéréosélectivité observée résulterait de la sélectivité faciale lors de l'addition de l'hydrogène. Cependant, la réaction n'a pas été conduite en présence du catalyseur de Crabtree car le carbonyle de la fonction ester de la lactone **211** se trouve dans le plan de la molécule et ne permettrait donc pas de diriger l'hydrogénation.

III. Résultats personnels

Hydrogénation du spirolactame **213**

Afin de pallier ces problèmes de sélectivité faciale, nous avons pensé réaliser l'hydrogénation catalytique sur des substrats spirocycliques, connus pour avoir une rigidité conformationnelle,¹⁷⁴ ce qui pourrait favoriser l'hydrogénation préférentiellement sur la face souhaitée.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les travaux de Christoffers qui a récemment travaillé sur l'hydrogénation catalytique de spirolactames **213** (Schéma 62).¹⁷⁵

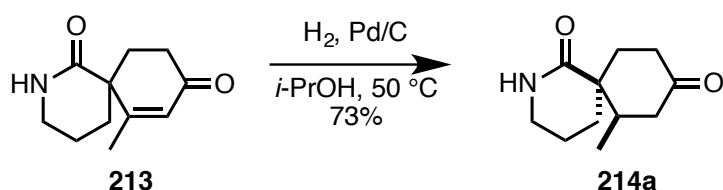


Schéma 62 : Hydrogénation catalytique du spirolactame **213**

En hydrogénant le composé spirocyclique **213**, en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon, dans l'isopropanol à 50 °C, il a obtenu le produit de réduction **214a** avec un rendement de 73%. Après une caractérisation par cliché de diffraction des RX de **214a**, il a pu montrer que seul le diastéréomère possédant la fonction lactame et le groupement méthyle en position *cis* l'un par rapport à l'autre avait été obtenu. Ces observations peuvent s'expliquer, une fois de plus, par la sélection faciale de l'hydrogénation : le dihydrogène étant déposé en *anti* du groupement carbonyle du lactame.

Fort de ces observations nous avons postulé que cette sélectivité pourrait être inversée en utilisant, à bon escient, le carbonyle de la fonction lactame comme groupement directeur. Nous avons alors imaginé qu'en réalisant l'hydrogénation en présence du catalyseur de Crabtree sur ce type de composé le produit *trans* serait

¹⁷⁴ Lin, W.; Gupta, A.; Kim, K. H.; Mendel, D.; Miller, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 449.

¹⁷⁵ Würdemann, M.; Christoffers, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1894.

obtenu. Afin de valider notre hypothèse nous avons reproduit les travaux de Christoffers concernant la synthèse du spirolactame **213** (Schéma 63).¹⁷⁶

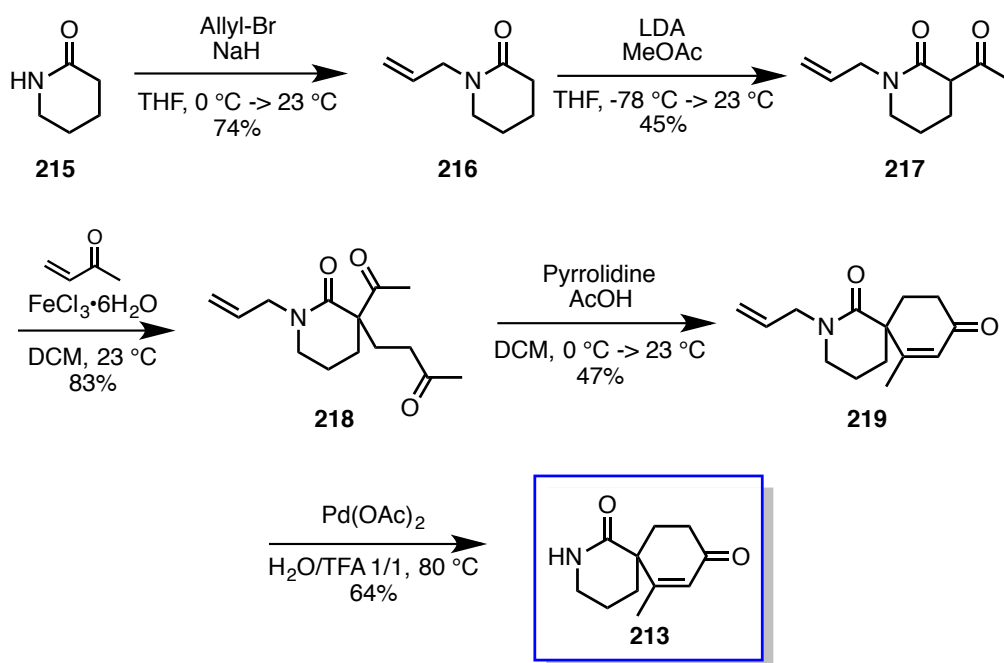


Schéma 63 : Synthèse du spirolactame **213**

Dans un premier temps, le valérolactame **215** a été protégé par un groupement allyle en présence d'hydruure de sodium et de bromure d'allyle. Le composé protégé **216** a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 74%. Après une réaction d'α-acylation réalisée avec de l'acétate de méthyle en présence de LDA, le β-oxolactame **217** a été isolé avec un rendement correct de 45%. Le composé **218** a pu être synthétisé avec un très bon rendement de 83% par une réaction de Michael catalysée par le fer(III) entre le substrat **217** et la méthyle vinylcétone. Le produit spirocyclique **219** a été obtenu par une réaction de type annulation de Robinson catalysée par la pyrrolidine. Enfin, après déprotection du groupement allyle en présence d'une quantité catalytique de palladium, le spirolactame **213** a été obtenu.

Hydrogénation diastéréosélective du lactame **213**

Avec ce composé en main, nous avons pu tester notre hypothèse et réaliser l'hydrogénation de l'alcène endocyclique (Schéma 64). Dans un premier temps, nous avons reproduit les résultats observés par Christoffers. Nous avons donc mené la

¹⁷⁶ Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

réaction d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon. Dans ces conditions, le composé **214a** a été obtenu avec un rendement de 65% et un rapport diastéréomérique supérieur à 95/5 déterminé RMN ^1H .

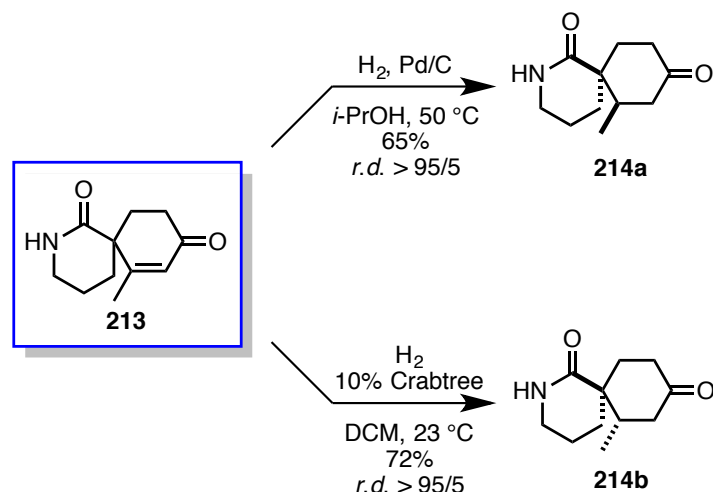


Schéma 64 : Hydrogénation de l'oléfine endocyclique du spirolactame **213**

Nous avons ensuite testé la réaction d'hydrogénation en présence du catalyseur de Crabtree. La réaction a été menée dans le DCM à température ambiante, sous une pression d'un bar de dihydrogène en présence de 10 mol% du catalyseur de Crabtree. Le spirolactame **214b** réduit a pu être isolé avec un très bon rendement de 72% et un rapport diastéréomérique supérieur à 95/5 en faveur du composé souhaité. Cet essai a permis de valider notre hypothèse de départ, et nous a encouragé à poursuivre notre étude.

La réaction d'hydrogénation de la spirolactone **223** a également été réalisée. En nous basant sur les travaux de Christoffers nous avons synthétisé ce composé en quatre étapes à partir de la δ -valérolactone **220** (Schéma 65).¹⁷⁷

¹⁷⁷ Christoffers, J.; Oertling, H.; Fischer, P.; Frey, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3769.

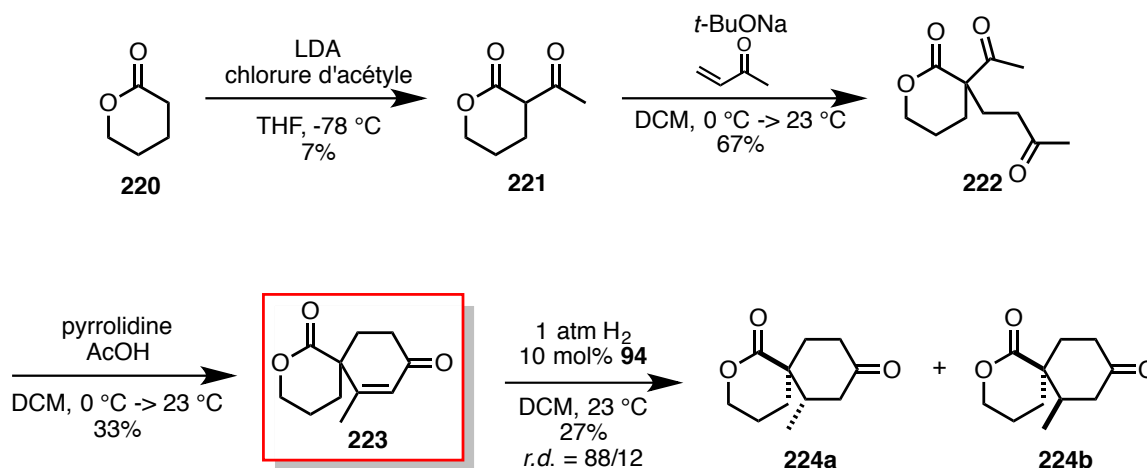


Schéma 65 : Synthèse de la spirolactone 223

Le composé **221** a pu être préparé par une réaction d'acylation de la lactone **220**, commerciale, en utilisant le LDA comme base forte et le chlorure d'acétyle comme agent acétylant. De cette manière le produit visé **221** a été obtenu en une étape avec un faible rendement de 7%. Le fait que la lactone **221** soit très instable pourrait expliquer les faibles rendements observés pour cette réaction d'acylation. L'oxolactone **221** a ensuite été engagée dans une réaction d'addition de Michael avec la méthyle vinylcétone pour former le produit **222**. Enfin, la spirolactone **223** a été isolée avec un rendement de 33% après une réaction de d'aldolisation et de déshydratation sur le composé **222**.

La spirolactone **223** a ensuite été réduite en présence du catalyseur de Crabtree. Ainsi, nous avons obtenu un mélange inséparable des diastéréomères **224a** et **224b**. Le rapport diastéréomérique a été déterminé par intégration des doublets à 1.01 et 0.91 ppm correspondant aux méthyles des composés **224a** et **224b** qui intègrent avec un rapport de 88/12. En nous basant sur la sélectivité observée lors de l'hydrogénation du spirolactame **213** nous avons conclu que le diastéréomère majoritaire synthétisé était le composé **224a** souhaité.

IV. Conclusions

Au cours de cette partie, nous avons pu voir les difficultés qui ont été rencontrées pour introduire une chaîne latérale ayant une configuration relative bien définie. Concernant les précédents travaux du Dr Jusseau, seule l'addition-1,4 diastéréosélective a permis d'introduire une chaîne carbonée avec la stéréochimie souhaitée. Bien que le rendement réactionnel ait été très bon, le rapport diastéréomérique s'est révélé

modeste avec un ratio de 83/17 en faveur du composé désiré. De plus l'introduction d'une chaîne vinyle fonctionnalisée n'a pas été possible.

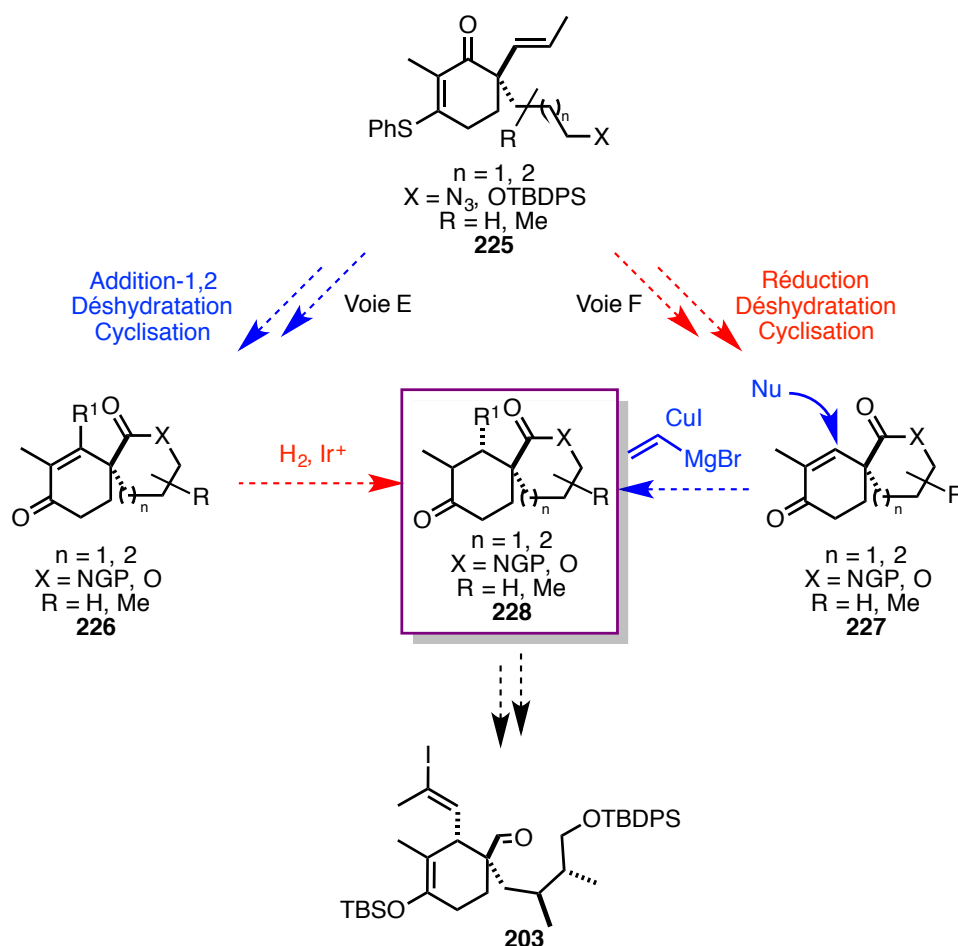
Une autre approche a été alors envisagée reposant sur des hydrogénations par le catalyseur de Crabtree. Ainsi, à partir de composés spirocycliques possédant un carbonyle nous avons réussi à hydrogéner l'oléfine endocyclique et obtenir la configuration relative souhaitée. Dans un premier temps nous avons accompli l'hydrogénation du spirolactame **213** avec une sélectivité totale pour le composé souhaité. Cette réaction a ensuite été appliquée à la spirolactone **223**. Dans ce cas la diastéréosélectivité n'a pas été totale mais les résultats observés sont similaires à ceux obtenus par addition-1,4.

Finalement, ces résultats nous ont permis de valider notre hypothèse de départ quant à la sélectivité des hydrogénations avec le catalyseur de Crabtree. Ainsi nous pouvons envisager une voie de synthèse alternative aux additions-1,4 diastéréosélectives pour introduire la chaîne latérale stéréocontrôlée de l'aldéhyde **203**.

II. Synthèse du fragment d'intérêt pour le 13-dem SPX C 11

I. Révision de la stratégie de synthèse de l'aldéhyde **203**

Les résultats obtenus précédemment nous ont conduit à réviser notre approche synthétique pour parvenir à l'aldéhyde **203** (Schéma 66). Nous avons ainsi envisagé deux voies alternatives complémentaires conduisant à un intermédiaire spirocyclique **228** commun.

Schéma 66 : Synthèse révisée de l'aldéhyde **203**

La première voie mettrait en jeu une réaction d'addition-1,2 sur la cétone **225** afin d'introduire une chaîne R^1 (Voie E). Après quelques fonctionnalisations, le composé spirocyclique **226** serait obtenu. Le contrôle de la stéréochimie de la chaîne R^1 serait réalisé par une hydrogénation catalytique en présence d'iridium cationique. Cette réaction permettrait d'obtenir l'intermédiaire **228** hydrogéné, avec la bonne stéréochimie.

La deuxième voie (Voie F) nécessiterait de réduire la cétone **225** et d'hydrolyser le groupement thioéther vinylogue afin de former le composé **227**, lui aussi spirocyclique. A partir de cette énone spirocyclique nous pourrions introduire diastéréosélectivement une chaîne latérale par une réaction d'addition-1,4 d'un vinyle cuprate. Cette dernière serait ensuite fonctionnalisée pour fournir l'intermédiaire **228**. Enfin, ces voies de synthèse nous permettraient d'accéder au composé d'intérêt **203** après plusieurs fonctionnalisations et déprotections.

II. Résultats personnels

Voie E : séquence addition-1,2/déshydratation/cyclisation

Dans le cadre de ma thèse, je me suis focalisé sur la séquence addition-1,2 puis cyclisation (Voie E) pour obtenir le composé spirocyclique **226** (Schéma 67).¹⁷⁸

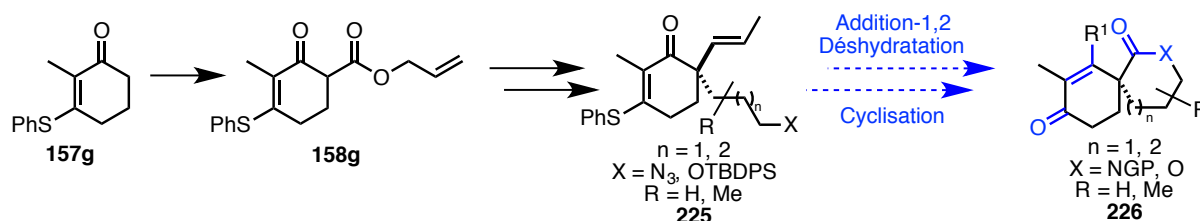


Schéma 67 : Voie d'accès aux composés spirocycliques 226

Synthèse des chaînes alkyles **230a-b** et alkylation du β-cétoester **158g**

Dans l'optique de tester et valider cette approche, nous avons pensé utiliser des substrats modèles possédant des chaînes alkyles simples. Afin d'obtenir les β-cétoesters alkylés **225** pouvant être engagés dans la réaction d'ADc asymétrique et poursuivre nos investigations, nous avons dû préparer les chaînes alkyles **230a-b** possédant une fonction alcool protégée (Schéma 68).

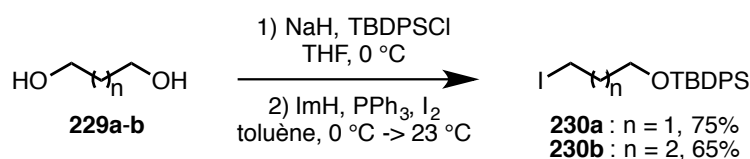


Schéma 68 : Synthèse des chaînes alkyles protégées 230a-b

A partir du 1,3-propanediol et du 1,4-butanediol **229a-b** commerciaux, nous avons synthétisé, en deux étapes, les composés **230a-b** dont nous avons besoin. Ainsi, une des deux fonctions alcool des diols a été protégée par un groupement TBDPS. Puis une réaction d'Appel a permis de substituer la dernière fonction alcool par un atome d'iode.¹⁷⁹ Dans ces conditions les chaînes **230a** et **230b** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 75% et 65% sur deux étapes.

¹⁷⁸ Le composé **158g** a été préparé à partir de **157g** cf. chapitre 2 tableau 3, entrée 8.

¹⁷⁹ Appel, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1975**, 14, 801.

Une fois ces chaînes en notre possession, nous les avons engagées dans la réaction d'alkylation du β -cétoester **158g** (Schéma 69). Après optimisation des conditions réactionnelles nous avons obtenu les produits d'alkylation **231a-b** correspondants.

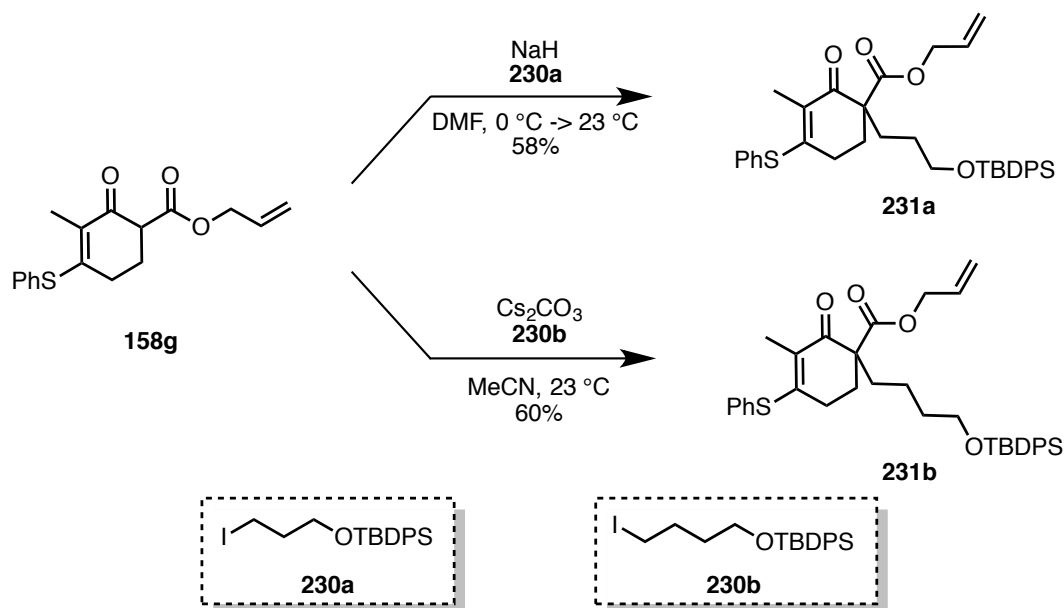


Schéma 69 : Alkylation du β -cétoester **158g**

Afin d'obtenir le substrat possédant une chaîne propyle protégée, le composé **158g** a été traité par l'hydruide de sodium dans le DMF. Le produit d'alkylation **231a** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 58%. L'espèce possédant une chaîne butyle a été synthétisée en traitant le cétoester **158g** par le carbonate de césium, dans l'acétonitrile. De cette façon, la molécule **231b** a été obtenue avec un rendement de 60%.

En nous basant sur les travaux de Stoltz, nous avons supposé que l'utilisation du ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** lors de la réaction d'ADc asymétrique conduirait au mauvais stéréomère. Afin de posséder le produit ayant la bonne stéréochimie lors de l'étape de décarboxylation, nous avons dû synthétiser le ligand (*R*)-*t*-BuPHOX **L3**, non commercial. Celui-ci peut être obtenu à partir de la *D*-*tert*-leucine, un acide aminé non naturel.

Synthèse de la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3**

Nous avons entrepris la synthèse du ligand non commercial afin d'obtenir la bonne configuration absolue sur le carbone quaternaire lors de la réaction d'ADc

asymétrique. Pour ce faire, nous avons suivi le protocole développé par Stoltz pour la synthèse de différentes phosphinooxazolines.¹⁸⁰ Dans ce protocole, Stoltz parvient à synthétiser en quatre étapes le ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** à partir de la *L*-*tert*-leucine naturelle. Dans notre cas, nous avons effectué cette synthèse à partir de l'acide aminé non naturel (*D*-*tert*-leucine).

La première étape de cette synthèse est la réduction de l'acide aminé **232** par le tétraborohydrure de sodium en présence de diiode (Schéma 70).

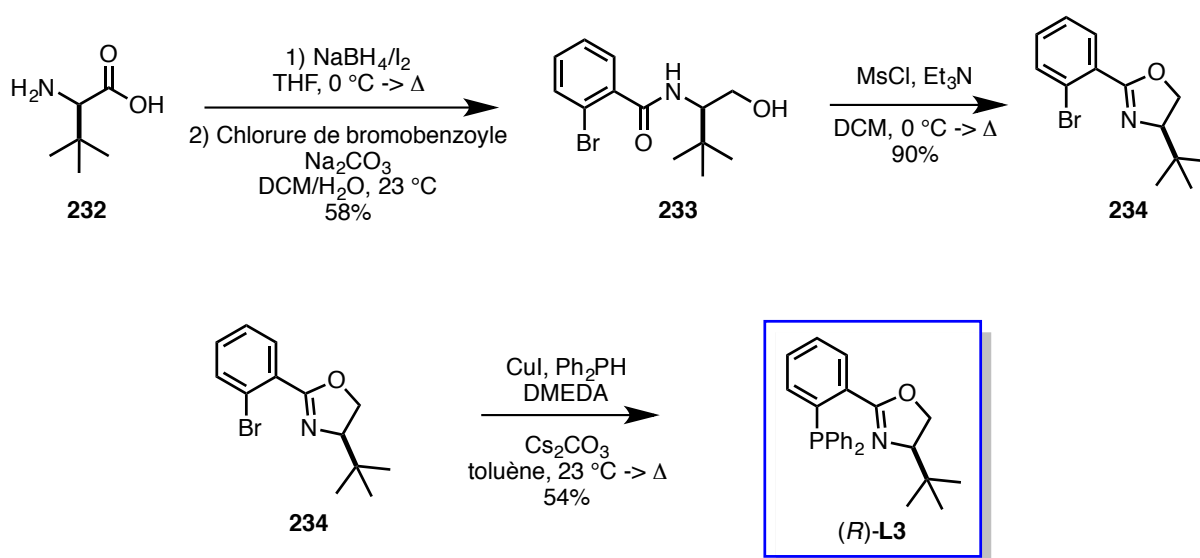


Schéma 70 : Synthèse de la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** à partir de la *D*-*tert*-leucine **232**

Cette association de réactifs, développée par Meyers,¹⁸¹ permet de générer *in situ* du borane, et prévient ainsi la racémisation du centre asymétrique de l'acide aminé, notamment lorsque la réaction est effectuée sur de grandes quantités. Une fois l'acide aminé réduit, l'amino alcool correspondant a été engagé, sans purification, dans la deuxième étape. Après réaction de couplage peptidique avec le chlorure de bromobenzoyl, l'amide **233** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 58% sur deux étapes. L'amide **233** a ensuite été traité par le chlorure de mésyle afin de générer la bromo oxazoline **234** avec un excellent rendement de 90%.

Une étape supplémentaire a été nécessaire afin de disposer de la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3**. Cette dernière a été obtenue à partir de la bromo oxazoline **234** par un couplage de

¹⁸⁰ Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, 86, 181.

¹⁸¹ McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

type Ullman.¹⁸² En utilisant des sels de cuivre associés à la DMEDA, le couplage entre la diphénylphosphine et l'halogénure d'aryle **234** a pu être réalisé pour fournir, avec un rendement de 54%, la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** ciblée.

Cette voie de synthèse nous a permis d'accéder à la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3**, en quatre étapes, à partir de la *D*-*tert*-leucine **232**, acide aminé non naturel commercial, avec un rendement global de 29%. Afin de vérifier l'efficacité du ligand synthétisé nous l'avons engagé dans une réaction d'ADc asymétrique sur la subérone **120e** (Schéma 71).

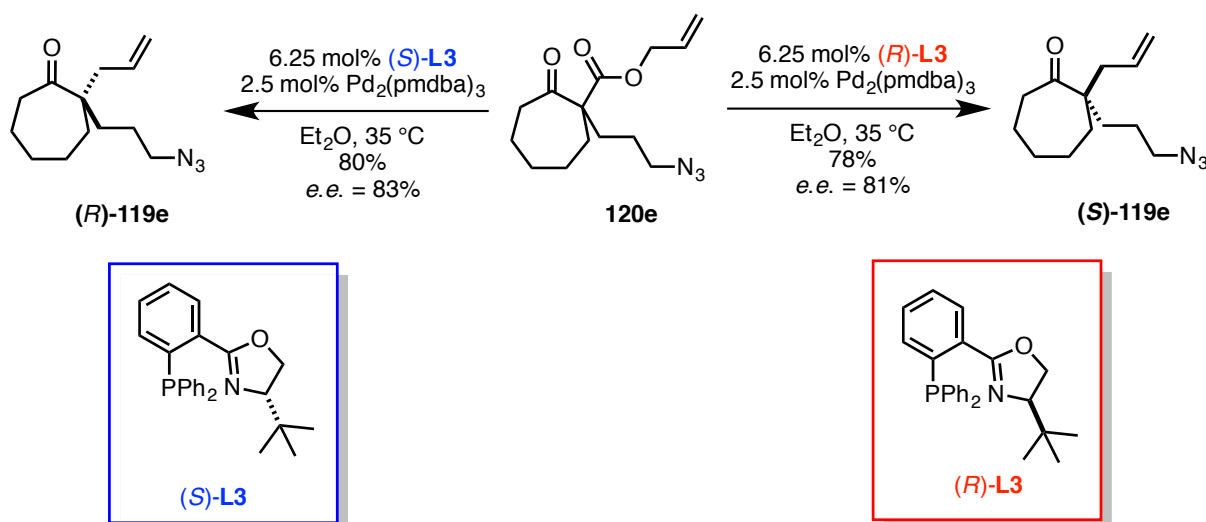


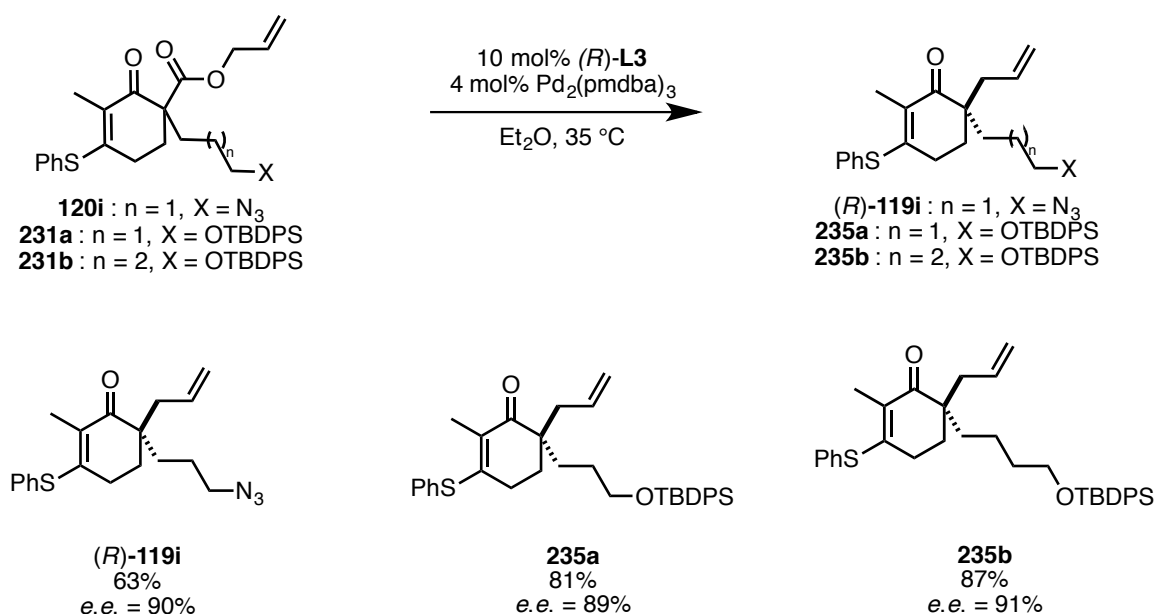
Schéma 71 : Essai du ligand (*R*)-**L3** dans la réaction d'ADc asymétrique de la subérone **120e**

Dans les conditions optimisées, nous avons obtenu le produit de décarboxylation asymétrique (*S*)-**119e**, énantiomère de la cétone (*R*)-**119e**, avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 81%. Ces résultats se sont révélés similaires à ceux observés lorsque la réaction a été conduite en utilisant la (*S*)-*t*-BuPHOX **L3**. Pour la suite de cette partie, les études réalisées lors des réactions d'ADc asymétriques des substrats modèles simplifiés ont été effectuées en utilisant la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** comme ligand chiral.

Réaction d'ADc asymétrique et isomérisation sur les composés **120i**, **231a-b**

Nous avons donc engagé les composés alkylés **120i** et **231a-b** dans la réaction d'ADc asymétrique avec le ligand (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** afin d'obtenir les produits de décarboxylation (Schéma 72).

¹⁸² Ullmann, F.; Bielecki, J. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174.

Schéma 72 : Réaction d'ADc asymétrique sur les substrats simplifiés **120i**, **231a-b**

En traitant les réactifs **120i**, **231a-b** par la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3** en présence de palladium(0), nous avons obtenu les produits décarboxylés (*R*)-**119i**, **235a-b**. Ainsi, le composé (*R*)-**119i** portant une fonction azoture terminale sur la chaîne propyle a été isolé avec un rendement de 63% et un excès énantiomérique de 90%. De la même façon, les substrats **235a-b** portant une chaîne propyle et butyle respectivement, ont été obtenus avec des rendements de 81% et 87%, et des excès énantiomériques de 89% et 91%.

Les molécules (+)-**119i**, **235a-b** ont ensuite été engagées dans la réaction d'isomérisation afin de générer des oléfines 1,2-disubstituées de stéréochimie (*E*) (Schéma 73). Nous avons utilisé des conditions réactionnelles quelque peu différentes de celles établies lors de l'étude méthodologique. En effet, nous avons traité les alcènes (*R*)-**119i**, **235a-b** portant une oléfine terminale par une quantité catalytique de palladium(II) dans le DCM. Le composé (*R*)-**118i** a été obtenu avec une conversion de 95% et un rendement isolé de 73%. De la même façon, les composés **236a-b** ont été isolés avec de très bonnes conversions et des rendements de 80% et 91% respectivement.

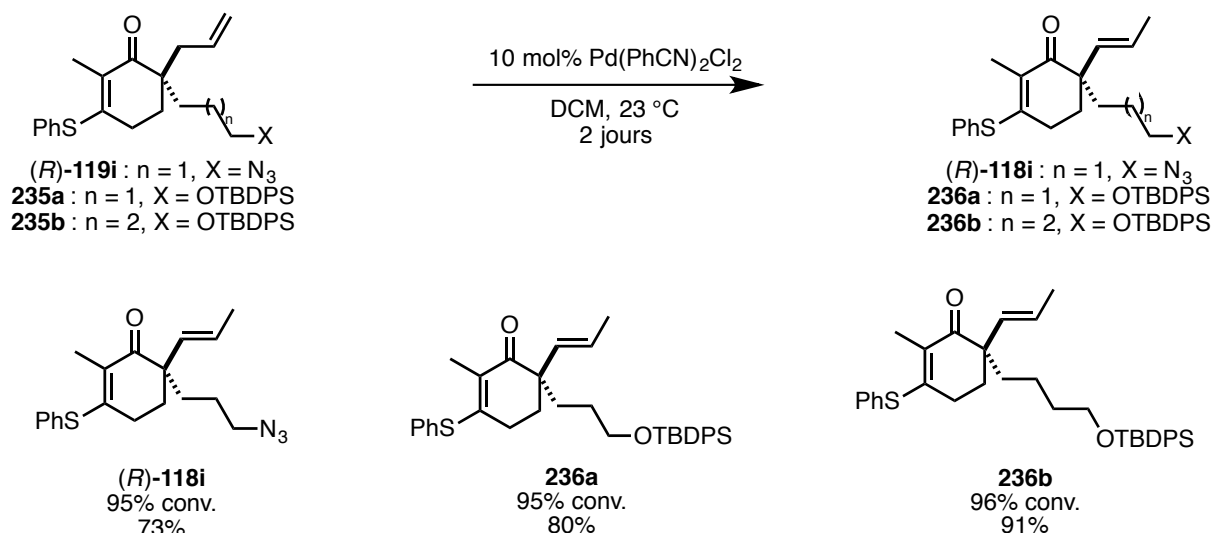
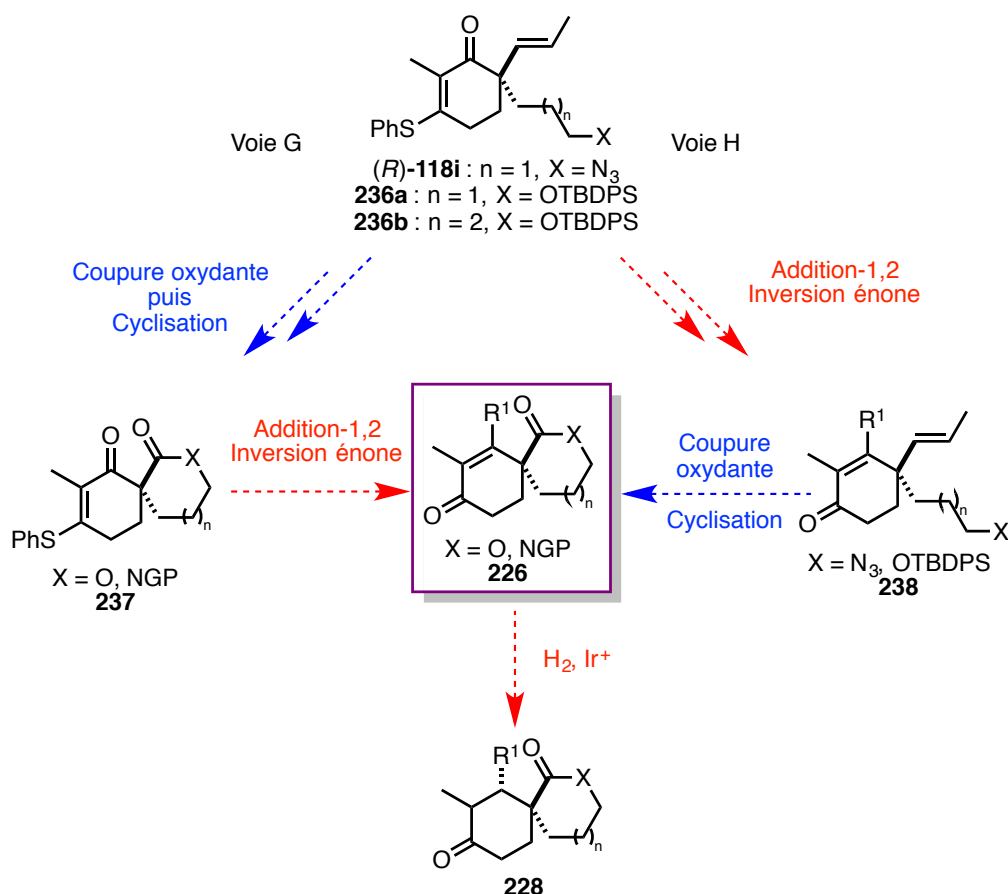


Schéma 73 : Isomérisation des substrats (R)-119i, 235a-b

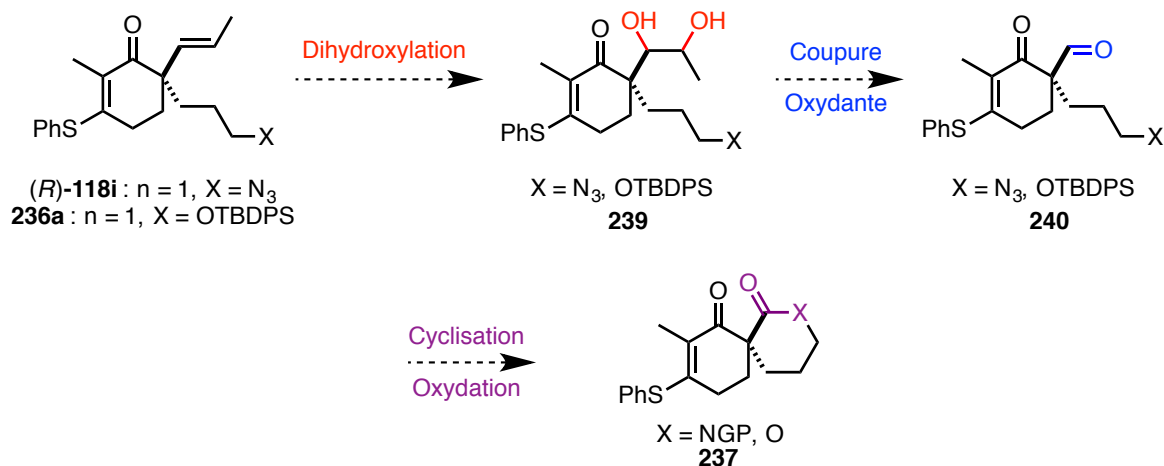
Etant en possession de ces composés isomérisés, nous avons pu poursuivre nos investigations concernant l'introduction de la chaîne latérale (Schéma 74). Deux voies synthétiques, pouvant conduire au substrat **226**, ont été imaginées à partir des produits isomérisés (R)-**118i**, **236a-b**. Dans un premier temps, la double liaison des alcènes (R)-**118i**, **236a-b** pourrait être clivée et une étape de cyclisation permettrait d'obtenir les substrats spirocycliques **237**. Ensuite, l'addition-1,2 d'une espèce nucléophile suivie de l'hydrolyse de l'énone fourniraient le spirocycle désiré **226** (Voie G).

Nous avons également envisagé une voie de synthèse alternative (Voie H) qui reposerait sur l'addition-1,2 d'une espèce nucléophile sur les composés (R)-**118i**, **236a-b**. L'hydrolyse du groupement thioéther fournirait l'énone **238**. Après une coupure oxydante opérée sur l'alcène exocyclique **238**, suivie d'une réaction de cyclisation, le produit **226** pourrait être atteint.


 Schéma 74 : Voies synthétiques envisagées conduisant aux composés **226**

Voie A : accès aux composés spirocycliques **226**

Nous avons souhaité explorer la voie de synthèse A, pour parvenir aux composés **226**. Nous avons, tout d'abord, envisagé de transformer les alcènes (*R*)-**118i**, **236a** en leur pendant dihydroxylé **239** (Schéma 75). Après une coupure oxydante sur ce dernier, l'aldéhyde **240** serait obtenu. Une dernière étape de cyclisation et d'oxydation permettrait d'atteindre les substrats **237** visés.


 Schéma 75 : Voie de synthèse envisagée pour parvenir aux composés spirocycliques **237**

Dans ses travaux sur la synthèse du (+)-cassiol **179**, Stoltz a développé une méthode de dihydroxylation/coupure oxydante permettant de synthétiser des aldéhydes à partir d'oléfines (*E*) 1,2-disubstituées.¹⁴⁹ En nous basant sur son approche nous avons souhaité appliquer ces réactions sur les substrats (*R*)-**118i**, **236a** pour obtenir les diols **239a-b** (Schéma 76).

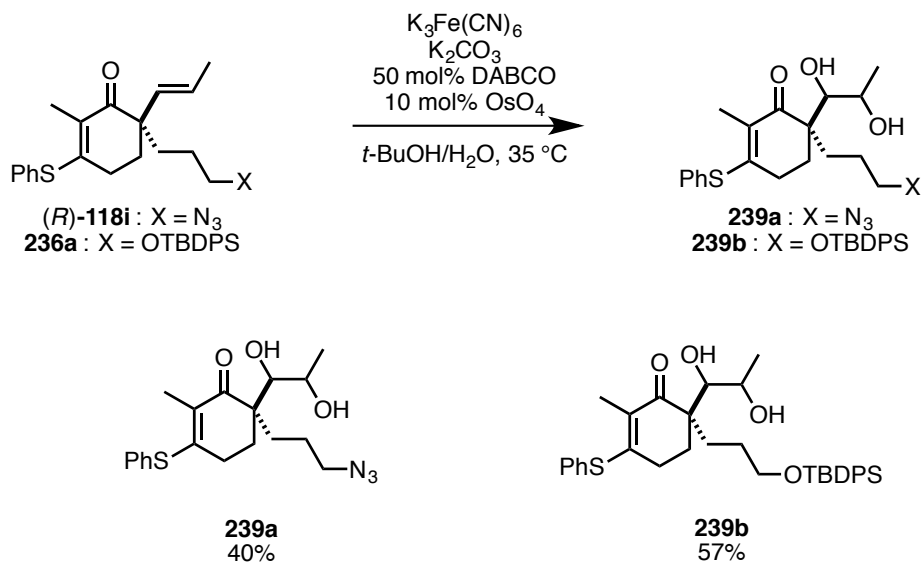


Schéma 76 : Dihydroxylation des oléfines **239a-b**

Afin d'obtenir des composés dihydroxylés uniquement sur l'oléfine exocyclique nous avons utilisé le tétroxyde d'osmium comme agent dihydroxylant. Ce dernier est, en effet, plus tolérant vis-à-vis du thioéther vinylogue et n'entraîne pas d'oxydation du groupement thiophényle tout en restant sélectif de l'oléfine (*E*) 1,2-disubstituée. Le tétroxyde d'osmium a été utilisé en quantité catalytique, avec un système réoxydant à base de fer ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$), et associé à un ligand aminé peu encombrant, non chiral. Ces conditions réactionnelles nous ont permis d'obtenir les produits de dihydroxylation **239a-b** avec des rendements respectifs de 40% et 57%.

Par la suite, nous avons réalisé la coupure oxydante des produits dihydroxylés **239a-b** (Schéma 77). Nous avons, dans un premier temps, engagé le diol **239a** en présence de *méta*-périodate de sodium, mais seule de la dégradation et de la polymérisation ont été observées. Ceci est probablement dû au fait que le thioéther vinylogue de **239a** a été oxydé dans ces conditions réactionnelles.

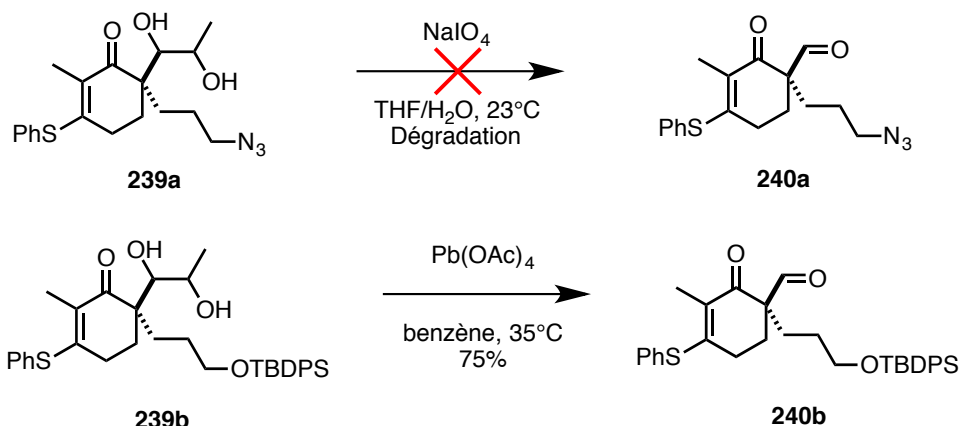


Schéma 77 : Clivage oxydant des diols vicinaux 239a-b

Afin de pallier ces problèmes de réactivité et de suroxydation, nous avons par la suite traité le composé **239b** dans les conditions décrites par Stoltz. Ainsi, l'utilisation du tétracétate de plomb comme agent oxydant, dans le benzène, nous a fourni l'aldéhyde **240b** souhaité avec un bon rendement isolé de 75%.

Avec l'aldéhyde **240b** en notre possession, nous avons pu tester la faisabilité de l'étape de cyclisation afin de former la spirolactone **237a** (Schéma 78). Pour ce faire, nous avons déprotégé l'éther silylé **240b** en présence de fluorure de tétrabutylammonium. Cette réaction a conduit à l'intermédiaire **241**, non isolé, lequel a spontanément évolué pour former le spirolactol **242** qui s'est décarbonylé pour fournir l'alcool **243**. Dans ces conditions réactionnelles le spirolactol visé **242** n'a pas pu être isolé mais a été observé. Il est possible que la présence de la fonction carbonyle en α du carbone quaternaire du spirolactol **242** puisse expliquer la réactivité observée ainsi que la formation du produit **243**.

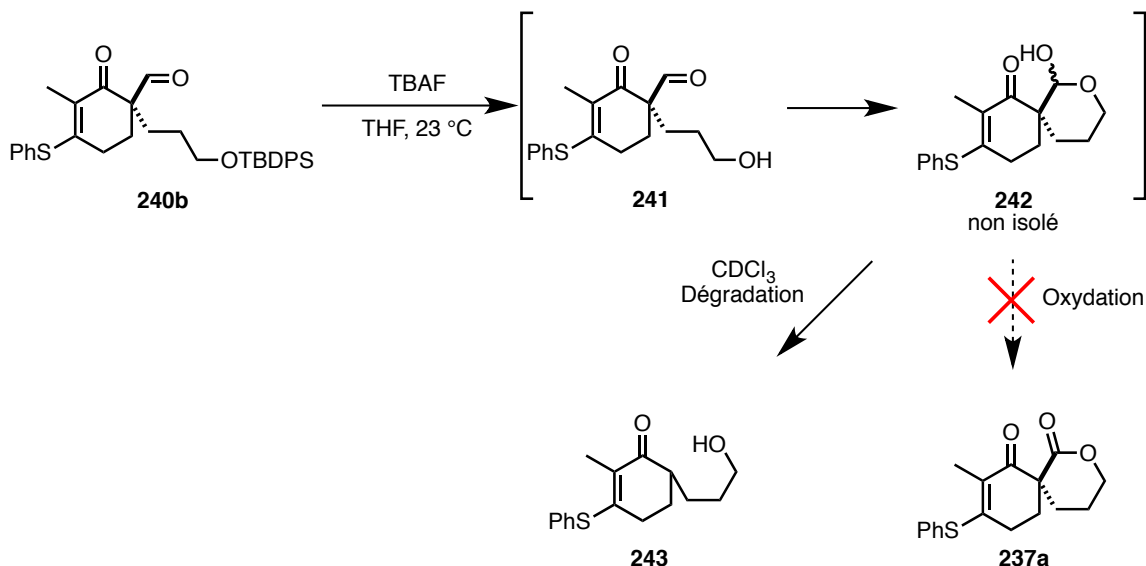
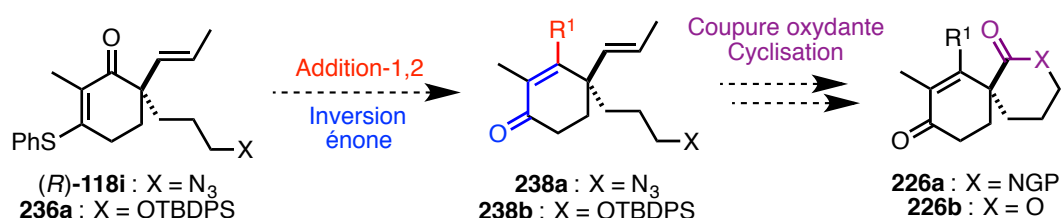


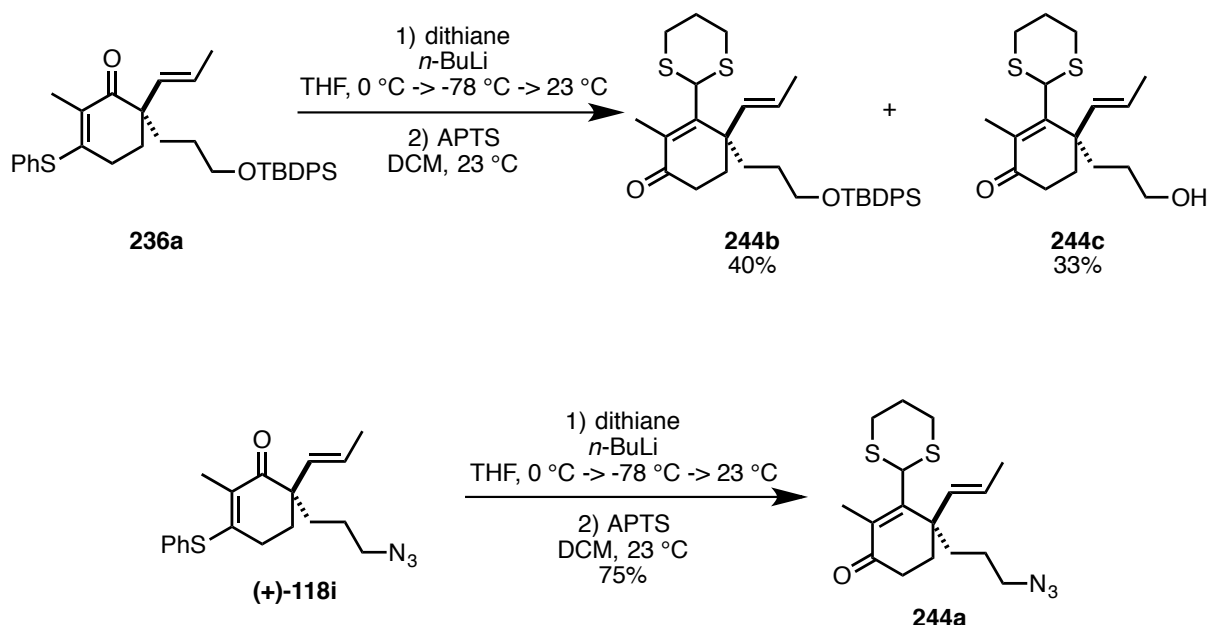
Schéma 78 : Essai de cyclisation sur le composé 240b

Voie B : accès aux composés spirocycliques **226**

Face à cet échec, nous avons considéré la deuxième voie de synthèse imaginée précédemment pour parvenir aux composés spirocycliques **226a-b** (Schéma 79). Cette stratégie reposerait sur l'addition-1,2 d'un nucléophile sur les cétones (*R*)-**118i**, **236a**, ce qui fournirait les alcools correspondants. L'hydrolyse et le clivage du thioéther permettraient d'obtenir les énone **238a-b**. Enfin, le composé spirocyclique **226a-b** pourrait être atteint en suivant le schéma réactionnel développé précédemment.

Schéma 79 : Stratégie d'addition-1,2 et inversion de l'énone sur les cétones (*R*)-**118i**, **236a**

Les travaux du Dr Jusseau ont montré qu'il était possible d'introduire un précurseur d'aldéhyde sous forme de dithiane sur des substrats similaires aux nôtres (Schéma 59). Afin de valider cette voie de synthèse, nous avons donc réalisé l'addition-1,2 d'un dithiane sur les cétones (*R*)-**118i**, **236a** (Schéma 80).

Schéma 80 : Addition-1,2 d'un dithiane et inversion de l'énone de (*R*)-**118i**, **236a**

En reprenant les conditions développées par le Dr Jusseau, nous avons tout d'abord créé l'anion lithié du dithiane, puis la cétone **236a** a été additionnée. Une fois la

réaction complétée, l'énone a été inversée en traitant le brut réactionnel par de l'acide *para*-toluènesulfonique. Cette séquence a fourni l'énone **244b** avec un rendement de 40%. Nous avons aussi isolé le composé **244c** avec un rendement de 33% dont l'éther silylé a été déprotégé dans ces conditions réactionnelles.

De même, nous avons fonctionnalisé la cétone (*R*)-**118i**. L'énone **244a** a ainsi été isolée avec un bon rendement de 75% sur deux étapes. Nous avons ensuite clivé le dithiane afin d'obtenir un aldéhyde, en utilisant les conditions développées par le Dr Jusseau (Schéma 81). La cétone **244c** a donc été traitée par des sels de cuivre(II) dans un mélange acétonitrile/eau. Le mélange réactionnel a ensuite été neutralisé par une solution d'EDTA et de bicarbonate de sodium, afin de chélater le cuivre. Dans ces conditions nous avons obtenu l'aldéhyde **245d** avec un rendement de 48%. La protection de la fonction alcool primaire du composé **245d** est probablement due à l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant. En effet, l'acétonitrile peut être utilisé comme agent acylant, en conditions basiques ou associé à des acides de Lewis.¹⁸³

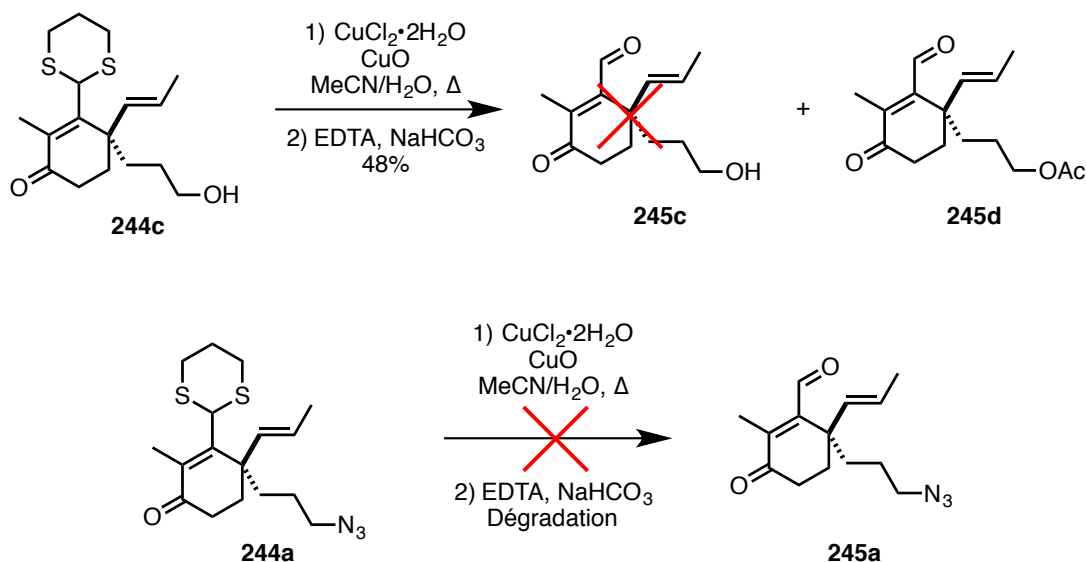


Schéma 81 : Clivage du dithiane des énonés **244a,c**

Compte-tenu de ces résultats, nous avons ensuite soumis le composé **244a** aux mêmes conditions réactionnelles. Cependant, nous ne sommes pas parvenu à isoler l'aldéhyde **245a**. Nous avons observé uniquement de la polymérisation et de la dégradation du réactif de départ. Cette décomposition est probablement due au fait que

¹⁸³ O'Connor, M. J.; Sowa, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 125.

les azotures peuvent être réduits en présence de 1,3-propanedithiol.¹⁸⁴ En effet, lorsque le dithiane a été clivé, du 1,3-propanedithiol a été relargué dans le mélange réactionnel.

Afin de pallier ce problème de réactivité, nous avons cherché une méthode alternative de clivage d'un dithiane qui tolérerait une fonction azoture ou alcool libre. Récemment l'équipe de Liebler a décrit une méthode utilisant un dérivé d'iode hypervalent pour cliver ce groupement protecteur (Schéma 82).¹⁸⁵ Ainsi, les composé **244a-c** ont été traités par le PIFA ($\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$) dans un mélange TFE/eau. Dans ces conditions, le produit **245a** a été obtenu avec un rendement non optimisé de 22% et les aldéhydes **245b-c** ont pu être isolés avec un des bons rendements de 60% et 71%.

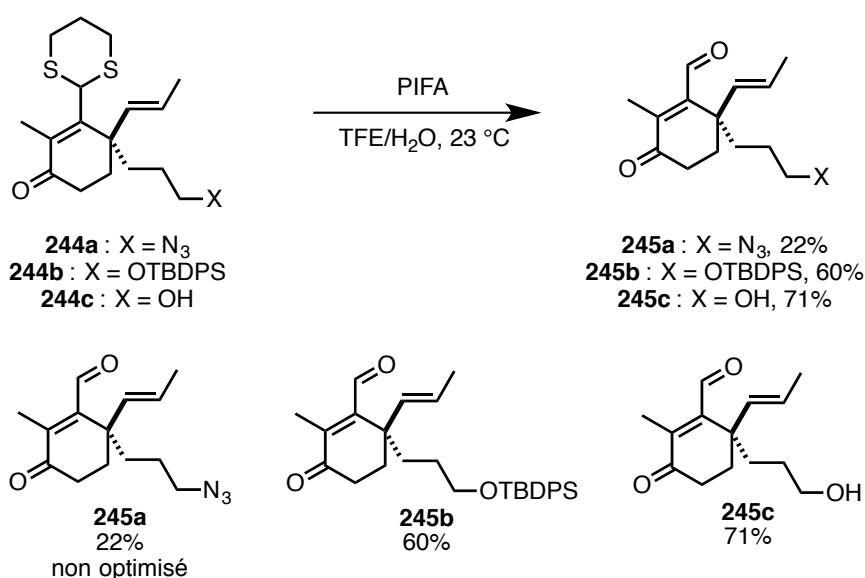


Schéma 82 : Clivage des dithianes **244b-c** par un dérivé d'iode hypervalent

Faute de temps, nous n'avons pas pu examiner la dernière étape de cyclisation conduisant au composé spirocyclique **246**. Toutefois, nous explorerons cette voie pour synthétiser le fragment d'intérêt **247** pour valider nos hypothèses de départ (Schéma 83).

¹⁸⁴ Tadachi, T. ; Yamada, Y. ; Inoue, I. ; Saneyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 1977, 45.

¹⁸⁵ Yang, J.; Tallman, K. A.; Porter, N. A.; Liebler, D. C. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 2535.

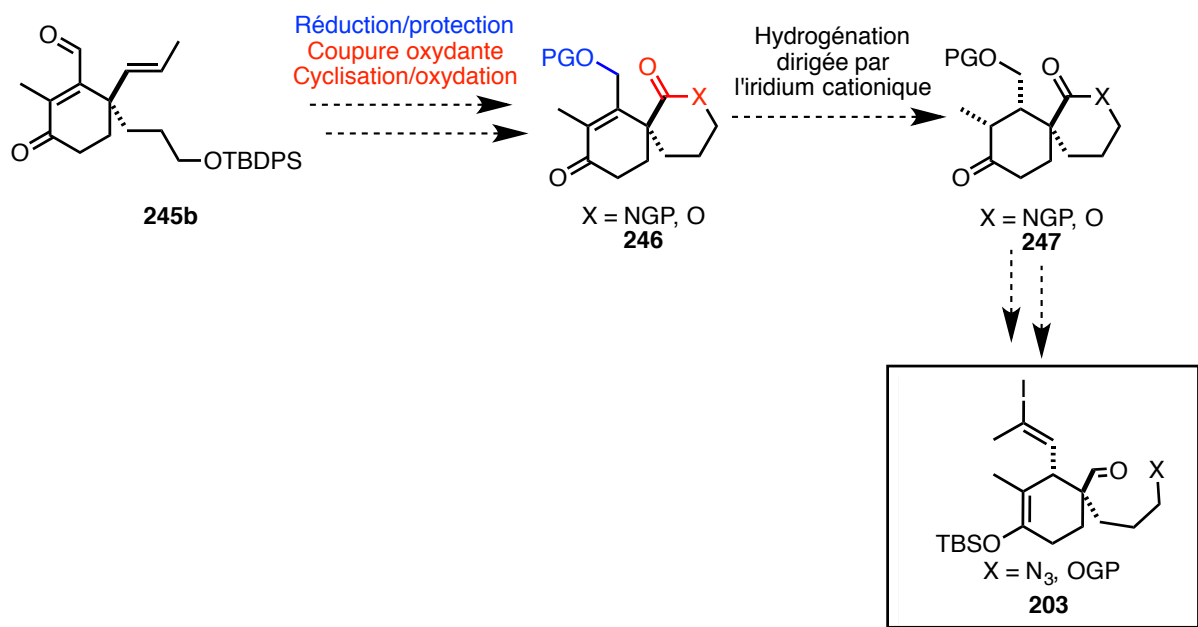


Schéma 83 : Perspectives synthétiques pour la synthèse de l'aldéhyde 203

En parallèle de ces études, nous avons également travaillé sur la synthèse de l'aldéhyde **203a**. La suite de cette partie présentera les avancées réalisées pour parvenir à ce composé. L'aldéhyde **203a** possède un carbone quaternaire stéréocontrôlé. Ce dernier porte une chaîne latérale butyle possédant deux méthyles vicinaux de configuration relative *syn*, de haute valeur ajoutée (Schéma 84).

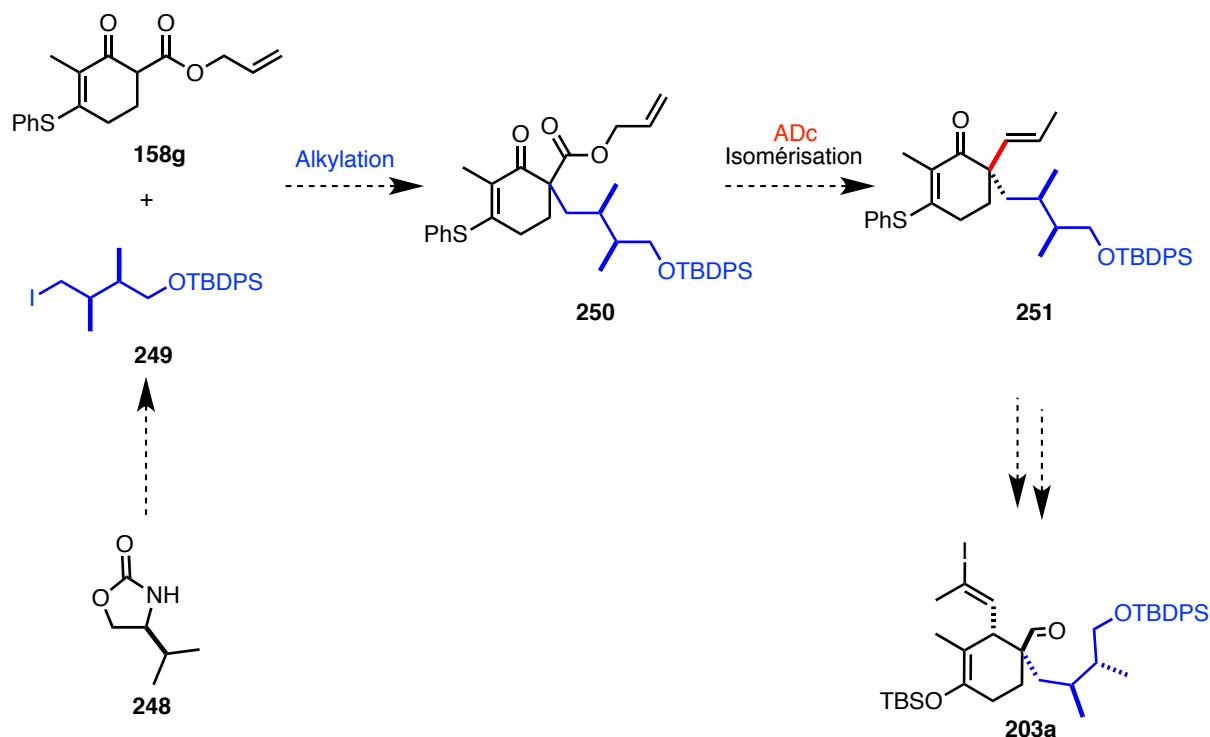


Schéma 84 : Synthèse envisagée de l'aldéhyde 203 portant une chaîne diméthylée énantiopure

Nous avons envisagé appliquer la méthodologie décrite au chapitre précédent pour introduire cette chaîne latérale sur le β -cétoester **158g**. Ensuite, le contrôle de la stéréochimie du carbone quaternaire serait opéré par une réaction d'ADc asymétrique sur le β -cétoester alkylé **250** pour fournir le produit de décarboxylation **251** après isomérisation. Des étapes de fonctionnalisations nous permettraient de parvenir au composé **203a** et atteindre notre objectif synthétique.

Synthèse de la chaîne alkyle énantiopure **249**

Afin de valider cette voie de synthèse, nous avons entrepris la synthèse du composé **249** énantiopur. Pour ce faire, nous nous sommes reportés aux travaux de Kise¹⁸⁶ et de Zakarian¹⁸⁷ concernant la synthèse de chaînes alkyles énantiopures obtenues par homocouplage oxydatif par transfert mono-électronique. Dans leurs études, ils ont montré que l'utilisation d'auxiliaires chiraux de type oxazolidines, développés par Evans,¹⁸⁸ permettait d'obtenir le produit de couplage désiré.

Ainsi, nous avons tout d'abord réalisé la synthèse de la copule chirale **248** donnant les meilleurs résultats en terme de stéréosélectivité (Schéma 85).

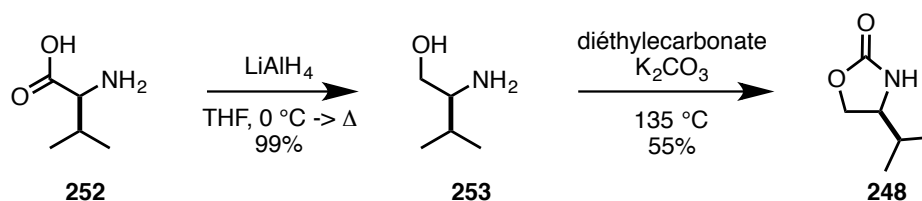


Schéma 85 : Synthèse de la copule chirale **248** à partir de la valine **252**

Cet auxiliaire chiral a été obtenu en deux étapes à partir de la L-valine **252**, acide aminé naturel commercial. Une première étape de réduction a permis d'obtenir le valinol **253** quantitativement. La deuxième étape a été réalisée en traitant l'amino alcool **253** par le diéthylecarbonate en présence de carbonate de potassium. Dans ces conditions l'oxazolidinone chirale **248** a été obtenue avec un rendement de 55%.

¹⁸⁶ Kise, N.; Ueda, T.; Kumada, K.; Terao, Y.; Ueda, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 464.

¹⁸⁷ Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839.

¹⁸⁸ (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. (b) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830.

Avec cette copule chirale, nous avons pu réaliser l'étape d'acylation permettant d'obtenir le composé **254** qui a été engagé dans l'étape d'oxydation par transfert mono-électronique (Schéma 86).

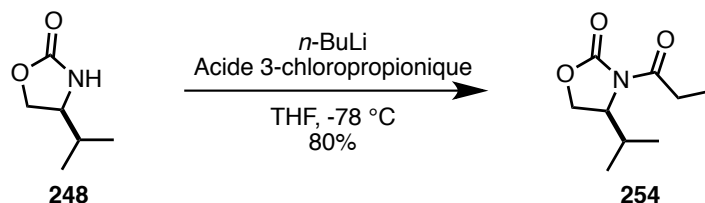


Schéma 86 : Acylation de l'auxiliaire chirale **248**

L'oxazolidinone énantiopure **248** a été traitée par le *n*-butyllithium puis acylée avec de l'acide 3-chloropropionique. De cette façon, le produit d'acylation **254** a été obtenu avec un bon rendement de 80%. Lors de précédents travaux, les groupes de recherche d'Helmchen¹⁸⁹ et de Kise¹⁸⁶ ont montré que le couple LDA/TiCl₄ donnait les meilleurs résultats pour l'homocouplage oxydatif de substrats similaires au notre (Schéma 87). En se fiant à ces observations et en suivant les travaux de Kise, le composé **254** a été traité par le LDA associé au tétrachlorure de titane pour fournir le produit d'homocouplage **258** avec un rendement de 55%.

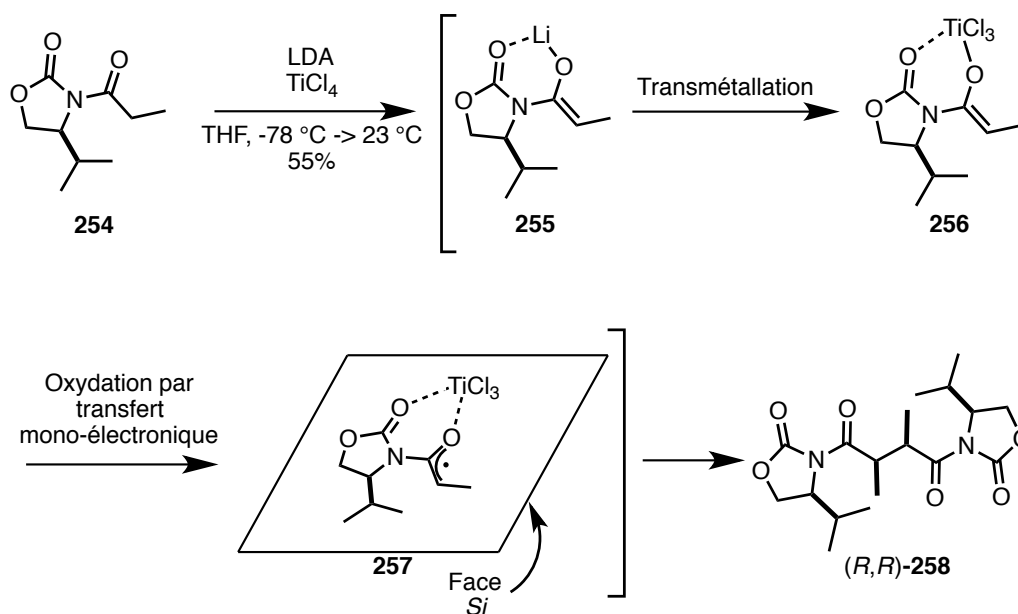
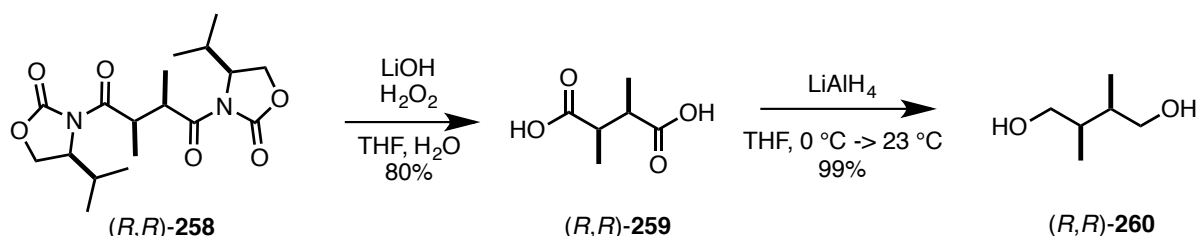


Schéma 87 : Homocouplage de **254** par oxydation par transfert mono-électronique

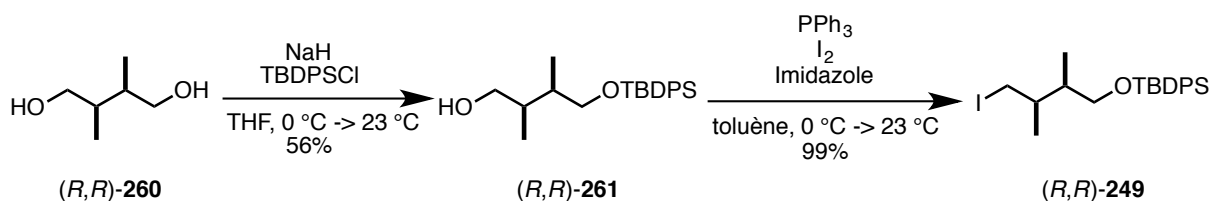
¹⁸⁹ Langer, T.; Illich, M.; Helmchen, G. *Synlett* **1996**, 1996, 1137.

La sélectivité de cet homocouplage oxydatif peut s'expliquer par un mécanisme radicalaire.¹⁹⁰ Il est bien connu que le traitement de la 3-acyl-2-oxazolidinone **254** par le LDA génère l'énolate de lithium **255** de configuration (*Z*).¹⁹¹ Cette espèce réagit ensuite avec le TiCl_4 pour former l'énolate de titane **256** par transmétaallation. Après oxydation par transfert mono-électronique, le radical **257** de configuration (*Z*) est créé. Deux espèces radicalaires **257** vont ensuite se dimériser par la face la moins encombrée (*i. e.* par la face *S_i*) pour fournir le composé **258** de configuration absolue (*2R,2R*).

Le diol énantiopur (*R,R*)-**260** est ensuite accessible en deux étapes à partir du produit d'homocouplage (*R,R*)-**258** (Schéma 88). Après clivage des auxiliaires chiraux par la lithine, en présence de H_2O_2 , le diacide (*R,R*)-**259** est isolé avec un rendement de 80%. Enfin, la réduction des deux fonctions acides par le LiAlH_4 nous a permis d'obtenir quantitativement le diol **260** de configuration (*R,R*).

Schéma 88 : Synthèse du diol (*R,R*)-**260** énantiopur

Ce diol (*R,R*)-**260** a, ensuite, été modifié afin de pouvoir l'introduire sur le β -cétoester **158g** (Schéma 89). Pour ce faire, nous avons besoin de mono protéger le diol par un groupement capable d'être stable dans des conditions réactionnelles acides, basiques ou oxydantes. Ainsi nous avons pensé utiliser un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) pour protéger l'une des fonctions alcool de notre diol (*R,R*)-**260**.

Schéma 89 : Protection et préparation du diol (*R,R*)-**260**

¹⁹⁰ Renaud, P.; Fox, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3745.

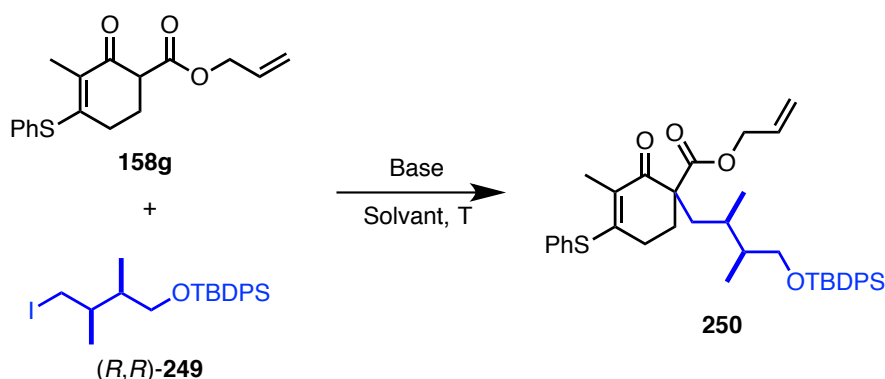
¹⁹¹ Cardillo, G.; D'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2354.

Le diol (*R,R*)-**260** a donc été traité par de l'hydruure de sodium en présence de TBDPSCl pour fournir avec un rendement de 56% l'éther silylé (*R,R*)-**261**. Ce dernier a ensuite été engagé dans une réaction d'Appel afin de substituer la fonction alcool terminale par un atome d'iode.¹⁷⁹ En reprenant les conditions réactionnelles décrites par Brimble,¹⁹² nous avons traité l'alcool (*R,R*)-**261** par la triphénylphosphine et du diiode en présence d'imidazole, dans le toluène. Dans ces conditions le produit halogéné (*R,R*)-**249** a pu être isolé quantitativement.

Par cette voie, nous avons ainsi pu obtenir une chaîne alkyle énantio pure, possédant deux méthyles vicinaux, un alcool protégé et une fonction halogénée, en six étapes à partir de l'oxazolidinone chirale **248**, avec un rendement global de 20%.

Application de la méthodologie sur le substrat **158g**

Avec cet électrophile en main, nous avons pu réaliser l'étape d'alkylation du substrat **158g** (Tableau 10). Nous avons, dans un premier temps, repris les conditions utilisées au cours de notre méthodologie de synthèse de spiroimines. Cependant, ces dernières se sont révélées inefficaces et le produit alkylé **250** n'a pas été isolé (Entrée 1).



Entrée	Base	Solvant	T °C	Rdt. %
1	Cs ₂ CO ₃	MeCN	23	0
2	Cs ₂ CO ₃	Acétone	23	0
3	<i>t</i> -BuONa	MeCN	0 -> 23	17
5	NaH	THF	0 -> 23	0
4	NaH	DMF	0 -> 23	46
6	NaH	MeCN	0 -> 23	55

Tableau 10 : Optimisation des conditions d'alkylation du β -cétoester **158g** avec la chaîne énantio pure (*R,R*)-**249**

¹⁹² Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4896.

Un autre essai a été mené dans l'acétone en conservant le carbonate de césium comme base mais une fois de plus aucune conversion n'a été observée (Entrée 2). Les premiers résultats encourageants ont été obtenus en traitant le β -cétoester **158g** par le *tert*-butanolate de sodium dans l'acétonitrile. Dans ces conditions, le produit **250** a pu être isolé avec un rendement modeste de 17% (Entrée 3). Nous avons par la suite utilisé l'hydruure de sodium comme base (Entrées 4-6). Lorsque la réaction a été menée dans le THF aucune conversion n'a été observée (Entrée 4). L'utilisation de solvants plus polaires comme le DMF ou l'acétonitrile ont permis d'obtenir le produit **250** attendu avec des rendements corrects de 46 et 55% respectivement (Entrées 5 et 6).

Une fois le composé **250** en notre possession, nous avons pu étudier la réaction d'ADc asymétrique en utilisant le ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3** qui était le seul disponible au laboratoire lorsque ces travaux ont été effectués (Schéma 90).

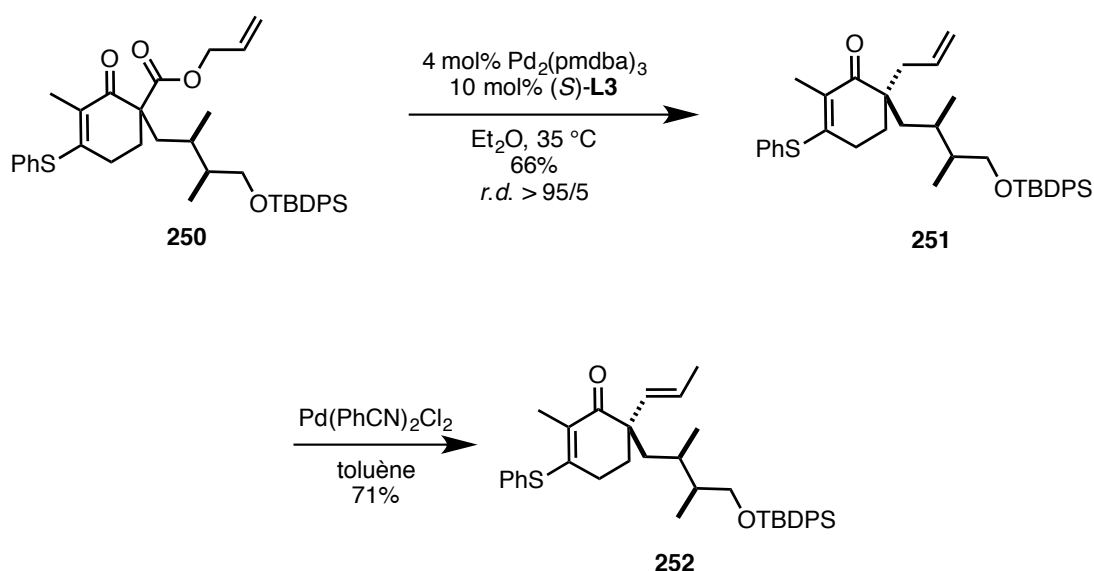


Schéma 90 : Réaction d'ADc asymétrique et isomérisation du composé **250**

Nous avons donc traité le produit d'alkylation **250** par le $\text{Pd}_2(\text{pmdba})_3$ en présence du ligand (*S*)-*t*-BuPHOX **L3**. Dans ces conditions, le produit de décarboxylation **251** a été obtenu avec un rendement de 66% et un rapport diastéréomérique déterminé par RMN ^1H supérieur à 95/5.

La cétone **251** a, ensuite, été engagée dans la réaction d'isomérisation en reprenant les conditions standard déterminées lors de notre méthodologie de synthèse de spiroimines. Le produit isomérisé **252** a ainsi pu être obtenu avec un bon rendement de 71%. Ces résultats ont montré la puissance et la versatilité de la méthodologie de

synthèse développée au laboratoire, ainsi que sa faisabilité sur un substrat plus complexe possédant une chaîne latérale chirale encombrée.

III. Conclusions

Au cours de cette partie nous avons pu voir les avancées réalisées pour obtenir le fragment d'intérêt **203** pour la synthèse totale du 13-dem SPX C **11**. Nous avons, dans un premier temps, créé des substrats modèles simplifiés pour appliquer la méthodologie développée au laboratoire qui a été présentée au chapitre précédent. Afin d'obtenir la bonne configuration absolue sur le carbone quaternaire nous avons effectué la synthèse de la (*R*)-*t*-BuPHOX **L3**. Ce ligand chiral a été obtenu en quatre étapes, avec un rendement global de 29%, à partir de la D-*tert*-leucine **232**, un acide aminé non naturel. Les réactions d'ADc asymétriques et d'isomérisation nous ont permis d'obtenir les substrats (*R*)-**118i**, **236a-b** pouvant être utilisés pour valider les approches imaginées (Schéma 91).

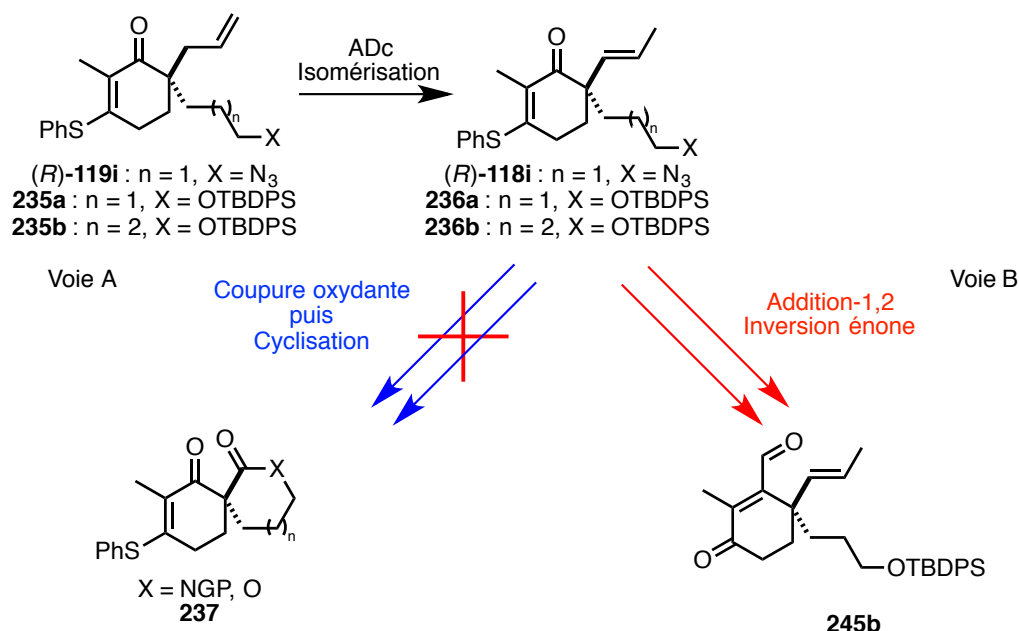
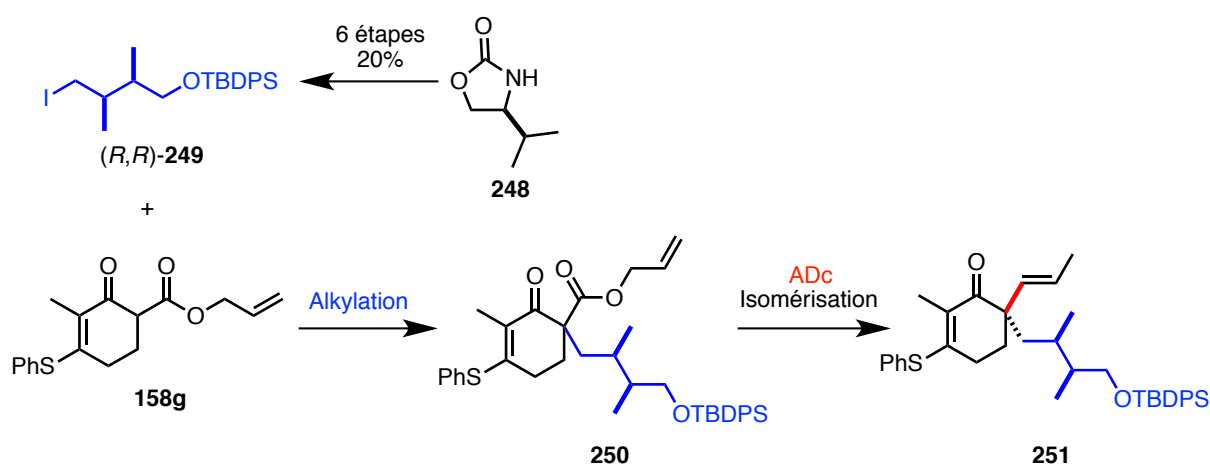


Schéma 91 : Voies d'accès aux composés **237** et **245b** étudiées

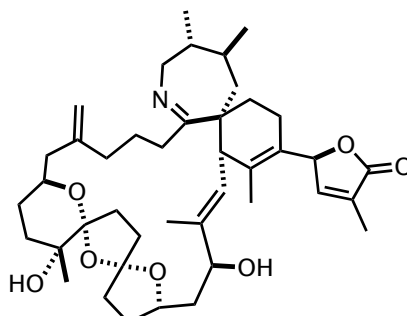
La stratégie basée sur la formation du composé spirocyclique **237** par réaction de dihydroxylation/coupe oxydante (Voie A) n'a pas été fructueuse. La voie B, quant à elle, nous a permis de synthétiser l'aldéhyde **245b** par une réaction d'addition-1,2 d'un dithiane sur la cétone **236b** suivie d'une réaction d'inversion d'énone.

Nous avons, par la suite, synthétisé la chaîne alkyle possédant deux méthyles vicinaux stéréocontrôlés (*R,R*)-**260** (Schéma 92). Pour ce faire, nous avons suivi une stratégie utilisant l'auxiliaire chiral **248** d'Evans et une réaction d'homocouplage oxydatif par transfert mono-électronique. Deux étapes supplémentaires nous ont permis d'obtenir la chaîne alkyle protégée (*R,R*)-**249** dont nous avons besoin avec un rendement global de 20% sur 6 étapes. Cette dernière a été introduite sur le β -cétoester **158g**. Enfin nous avons, une nouvelle fois, appliqué la méthodologie développée au chapitre 2 sur le composé **250** (ADc puis isomérisation). Ces réactions nous ont permis d'obtenir le substrat isomérisé **251**, intermédiaire de haute valeur ajoutée pour la synthèse du 13-dem SPX C **11**.

Schéma 92 : Synthèse de la cétone isomérisée **251**

Conclusions générales et perspectives

Le 13-dem SPX C **11** est une phycotoxine marine de la famille des toxines à imines cycliques. Sa structure complexe présente un cœur à imine cyclique original, un macrocycle possédant un motif bis-spirocétal et un buténolide (Figure 11). Actuellement aucune synthèse totale de ce composé n'a été publiée. L'ensemble du travail présenté dans ce manuscrit a été consacré à des études pour synthétiser, d'une part, le cœur imine spirocyclique qui est l'un des pharmacophores de cette toxine, et d'autre part, à la préparation d'un intermédiaire avancé pour parvenir à la synthèse totale de ce composé.



13-Desméthyle spirolide C **11**

Figure 11 : Structure du 13-desméthyle spirolide C **11**

Le premier chapitre décrit le contexte bibliographique dans lequel s'inscrit ce travail. Les différentes molécules appartenant à la famille des toxines à imines cycliques, leur cible biologique et leur mode d'action ont été présentés. La seconde partie de ce chapitre a fait état de l'art concernant les différentes approches synthétiques envisagées à ce jour pour parvenir à ces toxines.

✓ Étude méthodologique pour la synthèse énantiosélective de spiroimines

Le deuxième chapitre a été consacré à une étude méthodologique pour synthétiser des spiroimines simplifiées optiquement actives. Une approche originale et convergente a été développée reposant sur des réactions d'ADc asymétrique, d'isomérisation et de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire, à partir de substrats facilement accessibles.

La configuration absolue du carbone quaternaire des cétones cycliques **120a-k** a été contrôlée par une réaction d'ADc asymétrique (Schéma 93). Cette réaction s'est montrée versatile et tolérante vis-à-vis des substrats testés. Les produits de décarboxylation **119a-k** ayant été obtenus avec des rendements allant de 60 à 88% et

un excès énantiomérique allant jusqu'à 92%. Une deuxième étape d'isomérisation pallado-catalysée de l'oléfine terminale des composés **119a-k** nous a permis d'accéder aux alcènes 1,2-disubstitués **118a, c-f, h-i** avec des rendements compris entre 21% et 94%. Enfin ces composés ont été engagés dans l'étape de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire. De cette façon, les spiroimines-6,6 **117a, c-f, h-i** ont été obtenues avec des rendements compris entre 35% et 63%. Dans certains cas, les aziridines **194f-g** ont été isolées avec des rendements de 21% et 22%. L'instabilité de la spiroimine-6,7 **117g** dans les conditions réactionnelles n'a pas permis son isolement.

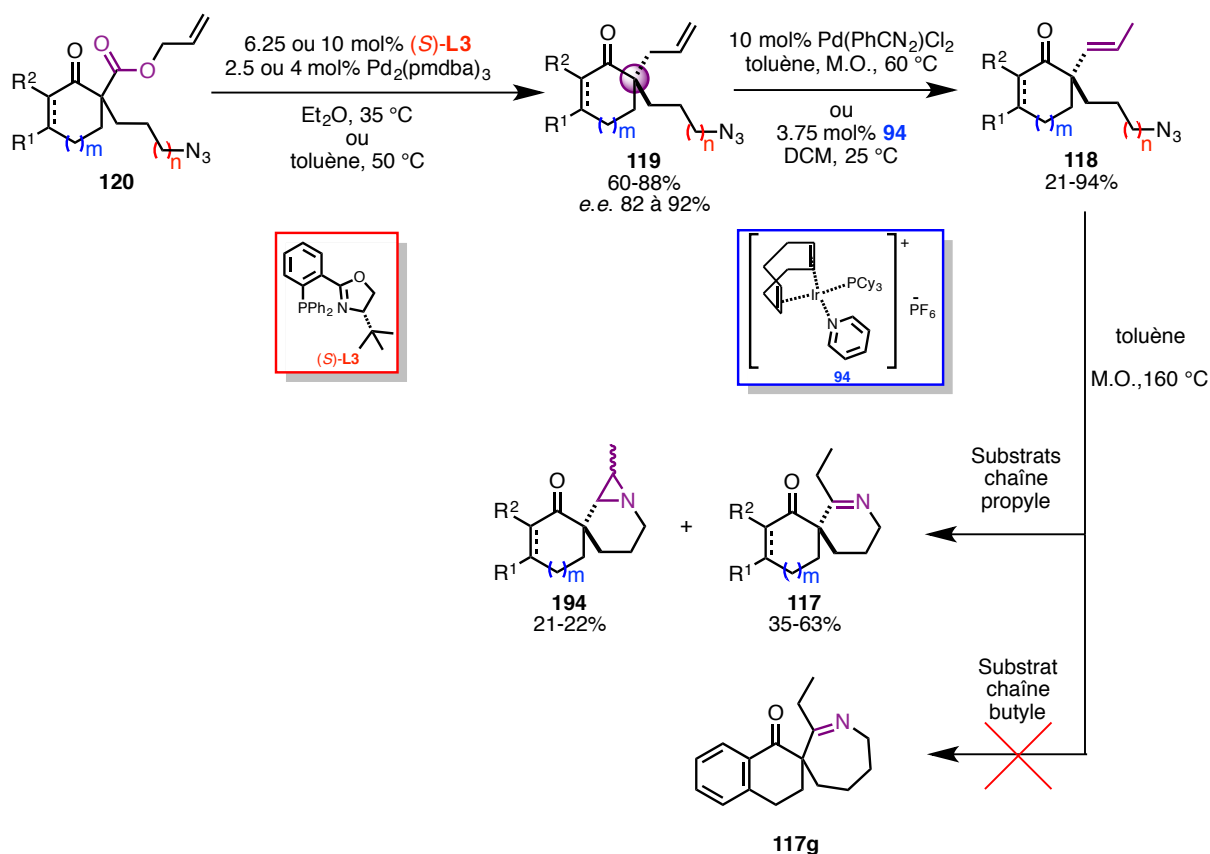


Schéma 93 : Résultats obtenus pour la méthodologie développée

Pour la suite, il serait intéressant d'étudier la réaction de cycloaddition-[3+2] 1,3-dipolaire sur des substrats plus complexes ou sur un intermédiaire avancé du spirolide pour former des imines spiraniques (Schéma 94). Ceci permettrait de valider l'approche originale imaginée au laboratoire pour la formation du cœur imine cyclique présente dans le 13-dem SPX C **11**.

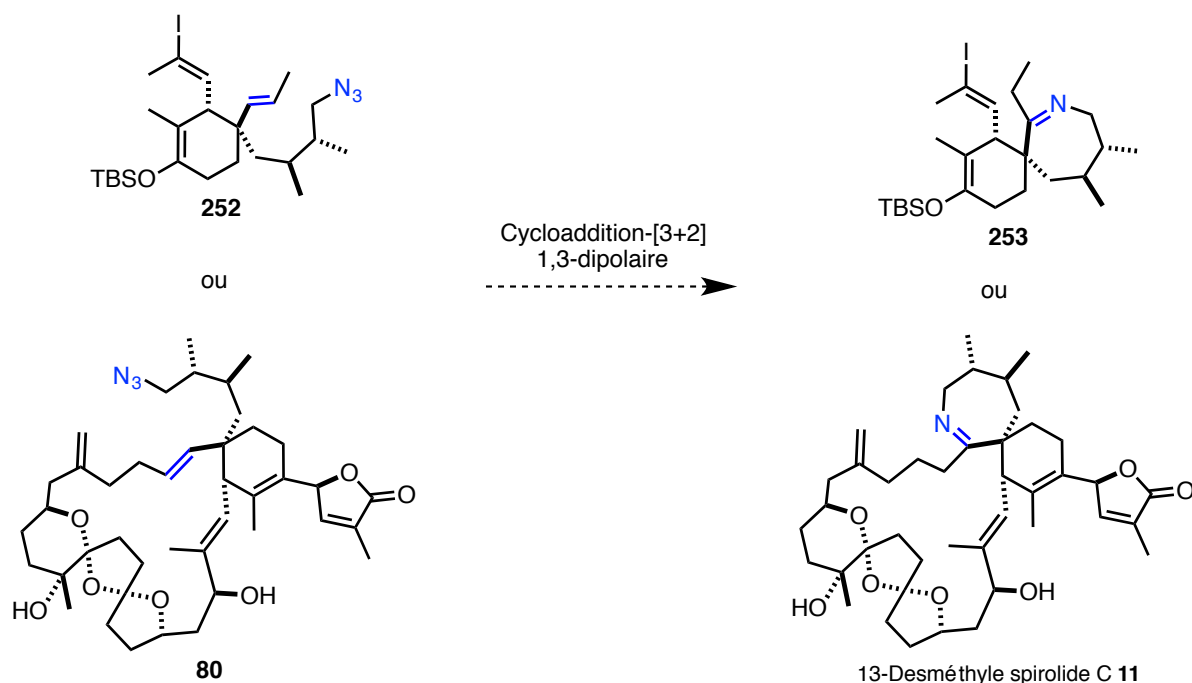


Schéma 94 : Perspectives concernant les réactions de cycloadditions-[3+2] 1,3-dipolaires

✓ Synthèse du fragment d'intérêt du spirolide

Dans le dernier chapitre sont décrits les progrès réalisés au laboratoire pour parvenir à un intermédiaire avancé pour la synthèse du 13-SPX C **11**. Pour ce faire, deux approches ont été envisagées. Seule la stratégie reposant sur des étapes d'addition-1,2 d'un nucléophile, suivie d'une cyclisation pour obtenir les composés spirocycliques **226** puis hydrogénation par l'iridium(I) cationique a été abordée au cours de ces travaux.

Nous avons démontré au cours de cette thèse qu'il était possible d'obtenir les molécules (*R*)-**118i**, **236a-b** par une réaction d'ADc asymétrique suivie d'une isomérisation des β -cétoesters (*R*)-**119i**, **235a-b** (Schéma 95). Des deux voies de synthèses imaginées pouvant conduire aux composés **226**, seule la voie B a donné des résultats encourageants. De cette façon, l'aldéhyde **245b** a été généré avec un rendement global non optimisé de 24% après une séquence d'addition-1,2 d'un dithiane, inversion d'énone et hydrolyse du dithiane à partir de la cétone **236b**. Il reste cependant à s'assurer que la cyclisation sera réalisable sur ces substrats. Dans la mesure où celle-ci s'avère effective nous devrons, ensuite, tenter l'étape d'hydrogénation catalysée à l'iridium(I) cationique et vérifier que le composé **247** obtenu possède la bonne stéréochimie.

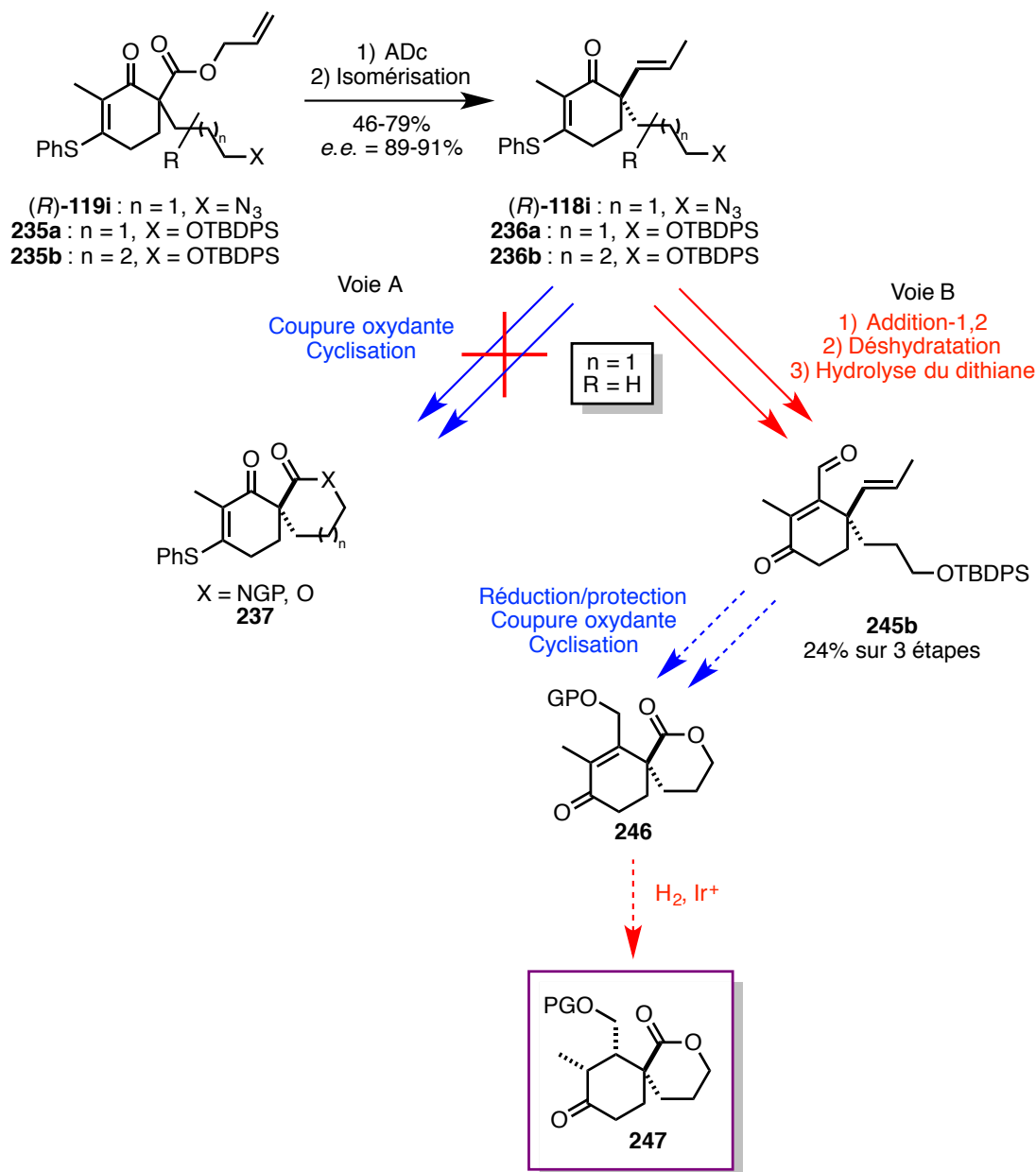


Schéma 95 : Formation de l'aldéhyde 245b par la voie B et perspectives synthétiques

Nous pourrions ainsi valider notre hypothèse de départ concernant la stéréosélectivité de cette réaction pour introduire la chaîne en α du carbone quaternaire. En outre, si cette séquence réactionnelle se révélait infructueuse, une deuxième voie de synthèse, non abordée durant ces travaux de thèse, pourrait aussi être explorée (Schéma 96). Elle reposerait sur l'introduction d'une chaîne latérale par l'addition-1,4 d'un vinyle cuprate sur l'énone **227**, ceci nous conduirait ainsi à la spirolactone **228**.

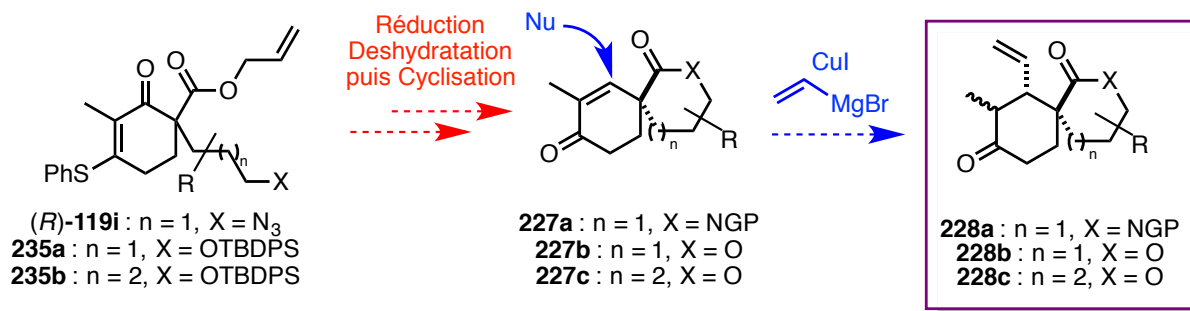


Schéma 96 : Accès aux produits spirocycliques 228 par l'addition-1,4 d'un vinyle cuprate

Nous avons terminé cette étude en synthétisant la chaîne alkyle énantio pure diméthylée (*R,R*)-**249** à partir de l'oxazolidinone **248** (Schéma 97). Cette chaîne électrophile a été générée en 6 étapes avec un rendement global de 20%. Elle a ensuite été introduite sur le β -cétoester **158g** pour fournir le produit alkylé **250**. Nous avons appliqué la méthodologie développée au second chapitre sur ce substrat. Après une réaction d'ADc asymétrique suivie de l'isomérisation de l'oléfine terminale, l'alcène 1,2-disubstitué **251** a été obtenu avec un rendement de 47% sur 2 étapes et un *r.d.* > 95/5.

La suite de la synthèse mettrait en application les réactions présentées dans la partie précédente. L'aldéhyde **254** pourrait être formé en 3 étapes en suivant la voie B (addition-1,2, déshydratation et hydrolyse du dithiane). Après dihydroxylation de l'alcène 1,2-disubstitué, coupure oxydante et cyclisation, la lactone **255** serait générée. Elle serait ensuite engagée dans la réaction d'hydrogénation catalysée par l'iridium(I) cationique afin de fournir l'aldéhyde stéréocontrôlé **256**. S'en suivrait une étape de protection de la cétone sous la forme d'un éther d'énol silylé pour créer l'insaturation endocyclique de la spirolactone **257**. L'iodure de vinyle, quant à lui, serait obtenu par la séquence suivante : réaction de Corey-Fuchs sur l'aldéhyde, méthylation de l'alcyne formé, et hydrozirconation de l'alcyne pour introduire l'atome d'iode. Cette spirolactone **257** fonctionnalisée serait engagée dans le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi avec le bis-spirocétal **202**, suivi de la protection de l'alcool et la réaction de Barbier pour obtenir le macrocycle **258**. Après des étapes de substitution de l'alcool primaire par un azoture, d'élimination de l'alcool secondaire et déprotection des éthers silylés, l'azido-alcène **80** serait formé. Enfin, la réaction de cycloaddition-[3+2] entre l'azoture et l'alcène 1,2-disubstitué permettrait de créer la spiroimine et l'insertion du buténolide achèverait la synthèse totale du 13-dem SPX C **11**.

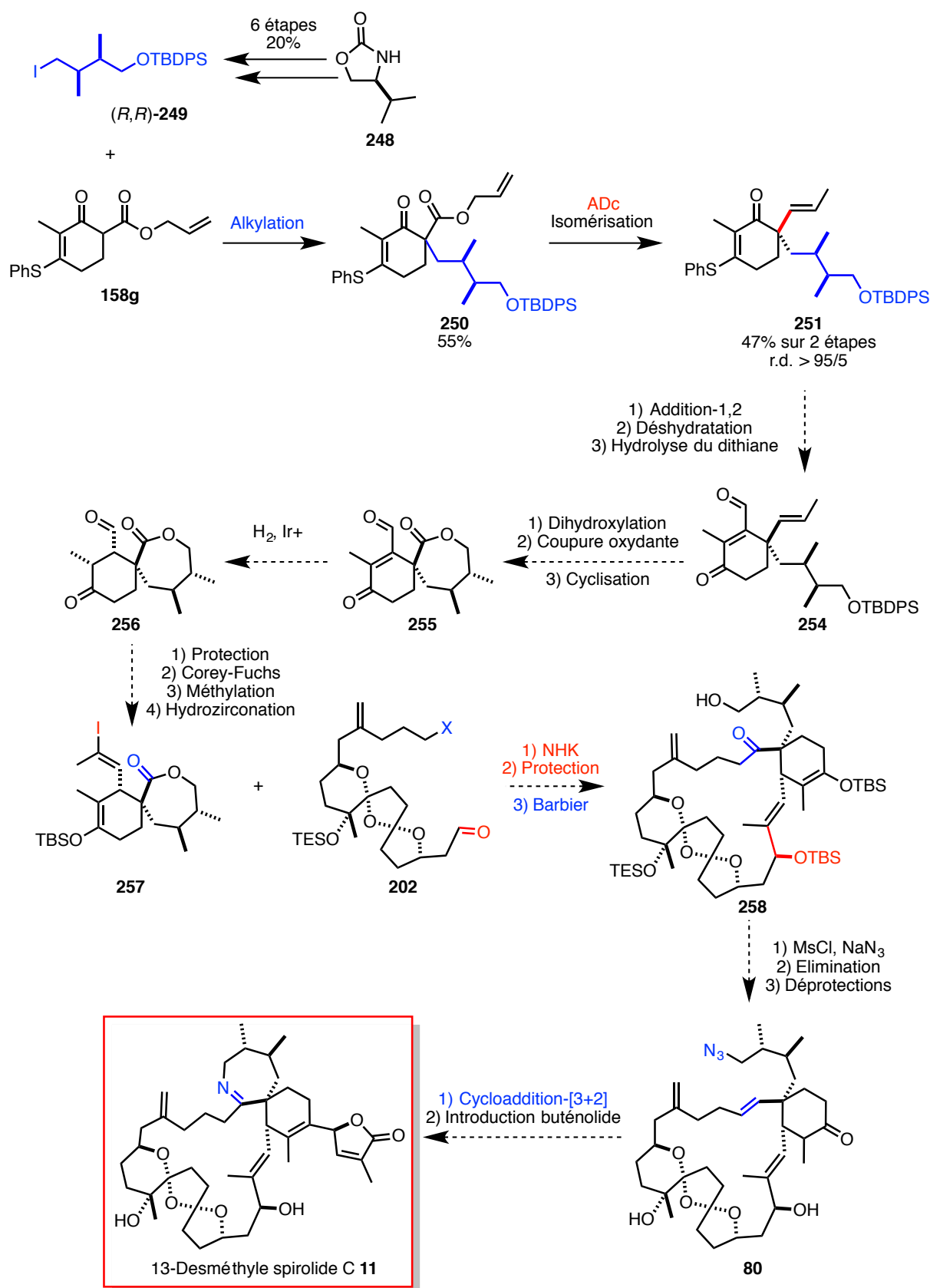


Schéma 97 : Perspectives synthétiques pour le 13-dem SPX C 11

Partie Expérimentale

Experimental part

I. Generality

I. Reagent and solvent

All reactions were performed with anhydrous solvents obtained by purification on a Innovative Technology Inc. PureSolv column, except methanol and ethanol which were distilled over iodine and magnesium. Toluene was directly bought with anhydrous grade from Sigma-Aldrich. Diethyl ether was distilled over sodium/benzophenone until dark blue color persists. THF was distilled over potassium.

Most of the reagents were used without further purification except those mentioned. Triethylamine, and pyridine were distilled over KOH, *p*-toluene sulfonic acid was crystallized from HCl 1N and dried under high vacuum. Molecular sieves 3 Å was activated before use by thermic method: heating at 200°C under high vacuum overnight. For copper and pallado-catalyzed reactions, round bottom flasks were washed with HCl 6N, water and acetone and flame-dried under high vacuum. All sensitive reactions were performed under inert atmosphere. Alkylolithiums were titrated according to Suffert's procedure with *N*-pivaloyl-*o*-toluidine.¹⁹³

II. Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography was performed on an aluminum foil, which was coated with a thin layer of silica gel (60 F₂₅₄). Usual methods for revelation were employed: ultraviolet light (with a wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific color reagents (like potassium permanganate, phosphomolybdic acid, vanillin, draggendorf reagent).

Compounds were purified by flash chromatography on silica gel with Combiflash-companion system (pressure: 50-200 psi). For high resolution and reproducibility, normal-phase packed Redisep or Interchim columns were used.

¹⁹³ Suffert, J. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

III. Analysis instruments

NMR spectra were recorded on Bruker avance-300 or Bruker AC-500 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Usually, compounds were dissolved in chloroform-d (CDCl_3) and sometimes in methanol-d₄ (MeOD), toluene-d₈ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) or DMSO-d₆.

For ^1H NMR, the NMR spectroscopic data are given in parts per million (ppm). Coupling constant, usually denoted J , are given in unit of hertz (Hz). Multiplicity are designed by abbreviation: singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of doublet of doublet of doublet (dddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), sept. (septuplet), multiplet (m).

For ^{13}C NMR, chemical shift are also expressed in parts per million (ppm) and the central signal of CDCl_3 as used as internal standard ($\delta = 77.0$ ppm). Two-dimensional NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC and NOE) provide more information for structure characterization.

Mass data were obtained on an AUTOMASS ThermoFinnigan spectrometer with electrospray or electronebullisation ionisation and quadrupole mass filter. HRMS data were recorded either by LCT spectrometer (Waters) or by LCT Premier XE (Waters) with ESI ionisation and TOF analyzer.

Analytical chiral HPLC was performed with a Waters 2695 HPLC separation module using either a Chiralpak IA, OJ-H or IC column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Analytical chiral SFC was performed with a Thar SFC Analytical-to-prep-oven using AD-H column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd.

LCMS analyses were obtained on a LCT Premier XE apparatus (Waters). The components of the sample are ionized by electrospray (ESI) and ions are separated by a time of flight (TOF) analyzer in W form. Chromatographic system was composed by an Acquity UPLC (Waters) with gradient procedure : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 95/5 to 100% MeCN over 7min. Detection was possible thanks to an ultraviolet detector (UV) and a photodiode array detector (PDA).

Melting points were determined on a B540 Büchi melting point apparatus and were uncorrected.

Optical rotary power was determined in a 10 cm cell on an Anton Parr polarimeter. Samples are solubilized in chloroform and specific optical rotation are

defined by the following equation: $[\alpha]_D^{20} = 100 a / l c$ (a: angle in °, l: path length in dm, c: sample concentration c = 1 = 10 mg/mL).

Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane.

Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.

II. Experimental part of chapter 2

I. General procedure for β -ketoester synthesis

Method A:

To a solution of freshly distilled diisopropylamine (2 equiv.) in dry THF (0.9 mL/mmol) was added dropwise a solution of *n*-BuLi in THF (2 equiv.) at -78 °C. The reaction was warmed to room temperature, stirred for 15 min and cooled to -78°C. A solution of cyclic ketone (1 equiv.) in THF (0.25 mL/mmol) was added dropwise *via* cannula, and the mixture was stirred for 1h. Allyl chloroformate (1.5 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred for 1h at -78°C and then, at room temperature overnight. The mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt) to give the corresponding β -ketoester.

Method B:

To a suspension of sodium hydride 60% with mineral oil (2.5 equiv.) in THF (0.5 mL/mmol) at 0 °C was added a solution of cyclic ketone (1.0 equiv.) in THF (0.3 mL/mmol) in a dropwise fashion. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and diallylcarbonate (1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt) to afford the corresponding β -ketoester.

II. General procedure for azidoalkanone synthesis :

Method C:

To a suspension of sodium hydride 60% with mineral oil (1.5 equiv.) in anhydrous DMF (4.2 mL/mmol) at 0 °C was added β -ketoester (1.0 equiv.). Then halogenoalkane azide (2.0 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt) to afford the corresponding alkylated β -ketoester.

Method D:

To a solution of β -ketoester (1.0 equiv.) in acetonitrile (4.2 mL/mmol) was added Cs_2CO_3 (2.0 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1h and halogenoalkane azide (2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. After completion the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl the aqueous layer was extracted with AcOEt . The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_3 and concentrated under vacuum to give the crude mixture as a brown oil. The crude mixture was purified by flash chromatography (hept. to hept./ AcOEt) to afford the corresponding alkylated β -ketoester.

Method E:

To a solution of β -ketoester (1.0 equiv.) in acetonitrile (4.2 mL/mmol) was added Cs_2CO_3 (2.0 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1h and 1-bromo-4-iodobutane (2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl the aqueous layer was extracted with AcOEt . The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_3 and concentrated under vacuum to give the crude mixture as a brown oil. To a solution of crude the mixture (1.0 equiv.) in anhydrous DMF (1.0 mL/mmol) was added sodium azide (5.0 equiv.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion the reaction was quenched with H_2O the aqueous layer was extracted with MTBE. The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_3 and concentrated under vacuum to give the crude mixture as a brown oil. The crude mixture was purified by flash chromatography (hept. to hept./ AcOEt) to afford the corresponding alkylated β -ketoester.

III. General procedure for asymmetric decarboxylative alkylation

Method F:

A solution of $\text{Pd}_2(\text{pmdba})$ (2.5 mol%) and (*S*)-*t*BuPHOX (6.25 mol%) in freshly distilled and degassed ether (13 mL/mmol) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of allylic ester (1.0 equiv.) in freshly distilled and degassed ether (7 mL/mmol) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./ AcOEt) gave the corresponding enantio-enrich keto-allyl.

Method G:

A solution of $\text{Pd}_2(\text{pmdba})$ (4.0 mol%) and (*S*)-*t*BuPHOX (10.0 mol%) in freshly distilled and degassed ether (33 mL/mmol) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at

room temperature for 30 minutes. A solution of allylic ester (1.0 equiv.) in freshly distilled and degassed ether (17 mL/mmol) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt) gave the corresponding enantio-enrich keto-allyl.

IV. General procedure for isomerization

Method H:

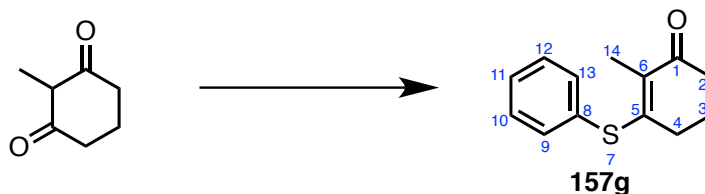
A solution of olefin (1 equiv.) in toluene (2.2 mL/mmol) with Pd(PhCN)₂Cl₂ (10 mol%) was warmed under microwave irradiation at 60 °C during 30 minutes. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt) to afford the corresponding isomerized product.

V. General procedure for [3+2]-cycloaddition

Method I:

A solution of azide (1.0 equiv.) in toluene (25.0 mL/mmol) was heated under microwave irradiation at 160 °C for 60 minutes. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under high vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (DCM to DCM/MeOH) to afford the corresponding title compound.

2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a stirred solution of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (2.00 g, 15.8 mmol) in MeCN (17.6 mL) at 0°C was added Et₃N (2.50 mL). The solution was stirred for 5 min at 0°C. Methanesulfonyl chloride (1.30 mL, 16.7 mmol) was added at 0°C and the reaction was warmed to room temperature over 2h. Stirring was continued for 5h and the reaction was cooled to 0°C. Triethylamine (2.50 mL) was added, followed by benzenethiol (1.70 mL, 16.3 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was quenched with a saturated solution of Na₂CO₃ and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with MTBE. The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 30/70) afforded vinylogous thioester as a white crystalline solid (2.72 g, 80 %).

M.S. (ESI, m/z): 219.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated. for C₁₃H₁₅OS⁺ 219.0838 found: 219.0838.

I.R.: 3046, 2942, 1636, 1571, 1474, 987, 757, 688 cm⁻¹.

M.P.: 85-87 °C

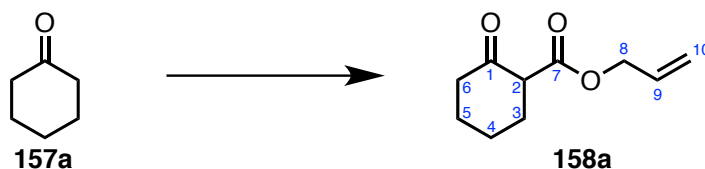
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.53-7.47 (m, 2H, 9-13), 7.44-7.35 (m, 3H, 10-11-12), 2.38 (dd, 2H, *J* = 7.4, 6.1 Hz, 2), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 4), 1.97 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, 14), 1.87 (tt, 2H, *J* = 6.5, 6.3 Hz, 3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

195.3 (Cq, C1), 157.6 (Cq, C5), 135.4 (CH, C9-13), 130.1 (Cq, C6-8), 129.4 (CH, C11), 129.3 (CH, C10-12), 37.1 (CH₂, C2), 30.3 (CH₂, C4), 22.7 (CH₂, C3), 12.2 (CH₃, C14).

allyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (5.15 g, 56%) from cyclohexanone **157a** (5.0 g, 50.9 mmol) using method A. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 203.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₀H₁₄O₃Na⁺ 205.0841 found 205.0835.

I.R.: 2930, 2858, 1743, 1657, 1447, 1392, 1213 cm⁻¹.

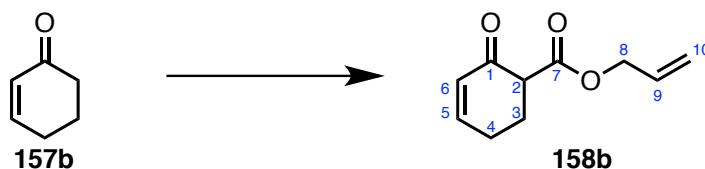
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Ketone form: 5.94 (tdd, 0.3H, *J* = 5.5, 10.4, 17.2 Hz, **9**), 5.33 (dd, 0.3H, *J* = 1.6, 17.2 Hz, **10**), 5.24 (dd, 0.3H, *J* = 1.4, 10.4 Hz, **10**), 4.73-4.54 (m, 0.6H, **8**), 3.41 (ddd, 0.3H, *J* = 1.2, 6.3, 9.3 Hz, **2**), 2.58-2.46 (m, 0.3H, **6**), 2.45-2.34 (m, 0.3H, **6**), 2.22-2.11 (m, 0.6H, **3**), 2.10-1.76 (m, 0.3H, **5**), 1.74-1.55 (m, 0.9H, **4-5**), Enol form: 12.14 (s, 0.7H, **1**), 5.94 (tdd, 0.7H, *J* = 5.5, 10.4, 17.2 Hz, **9**), 5.33 (dd, 0.7H, *J* = 1.6, 17.2 Hz, **10**), 5.24 (dd, 0.7H, *J* = 1.4, 10.4 Hz, **10**), 4.73-4.54 (m, 1.4H, **8**), 2.27 (ddd, 2.8H, *J* = 1.5, 4.9, 6.5 Hz, **3-6**), 2.10-1.76 (m, 1H, **5**), 1.74-1.55 (m, 3H, **4-5**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Ketone form: 206.0 (Cq, **C1**), 169.6 (Cq, **C7**), 131.8 (CH, **C9**), 118.5 (CH₂, **C10**), 65.7 (CH₂, **C8**), 57.2 (CH, **C2**), 41.6 (CH₂, **C6**), 30.0 (CH₂, **C3**), 27.1 (CH₂, **C5**), 23.3 (CH₂, **C4**), Enol form: 172.4 (Cq, **C1**), 172.2 (Cq, **C7**), 132.3 (CH, **C9**), 117.8 (CH₂, **C10**), 97.6 (Cq, **C2**), 64.6 (CH₂, **C8**), 29.1 (CH₂, **C5-6**), 22.4 (CH₂, **C4**), 21.9 (CH₂, **C3**).

allyl 2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (599.0 mg, 64 %) from cyclohexenone **157b** (500.0 mg, 5.20 mmol) using method A. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 203.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₀H₁₂O₃Na⁺ 203.0684 found 203.0674.

I.R.: 3036, 2929, 1735, 1676, 1618, 1454, 992, 934 cm⁻¹.

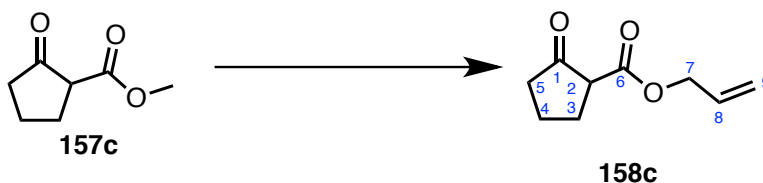
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.00 (dt, 1H, *J* = 3.8, 10.4 Hz, **5**), 6.07 (dt, 1H, *J* = 2.0, 10.0 Hz, **6**), 5.91 (ddt, 1H, *J* = 5.7, 10.5, 17.3 Hz, **9**), 5.34 (dq, 1H, *J* = 1.6, 17.3 Hz, **10**), 5.24 (dq, 1H, *J* = 1.5, 10.4 Hz, **10**), 4.65 (m, 2H, **8**), 3.44 (m, 1H, **2**), 2.57-2.30 (m, 3H, **4-3**), 2.30-2.17 (m, 1H, **3**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

193.7 (Cq, **C1**), 169.6 (Cq, **C7**), 150.6 (CH, **C5**), 131.8 (CH, **C9**), 129.1 (CH, **C6**), 118.5 (CH₂, **C10**), 65.8 (CH₂, **C8**), 53.5 (CH, **C2**), 25.7 (CH₂, **C3**), 24.3 (CH₂, **C4**).

allyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate



Procedure :

To a solution of methyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate (5.73 g, 40.3 mmol) in toluene (48 mL) was added Zn powder (527.0 mg, 8 mmol) and allyl alcohol (11.71 g, 201.6 mmol). The reaction was stirred and warmed to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by distillation (120 °C, 2 torr) to give the keto ester as a colorless oil (3.90 g, 57%).

M.S. (ESI, m/z): 191.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₉H₁₂O₃Na⁺ 191.0684 found 191.0689.

I.R.: 2960, 1753, 1722, 1453, 1110 cm⁻¹.

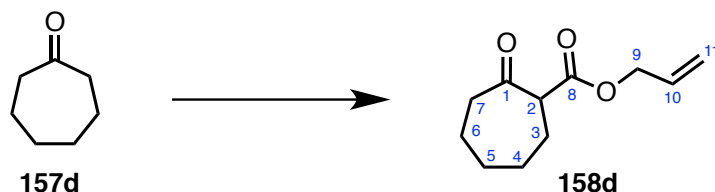
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.92 (ddt, 1H, *J* = 5.7, 10.4, 17.2 Hz, **8**), 5.34 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17.3 Hz, **9**), 5.25 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.5 Hz, **9**), 4.65 (ddd, 2H, *J* = 1.4, 1.9, 5.6 Hz, **7**), 3.19 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, **2**), 2.37-2.26 (m, 4H, **3-5**), 2.21-2.07 (m, 1H, **4**), 1.97-1.78 (m, 1H, **4**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

212.1 (Cq, **C1**), 169.0 (Cq, **C6**), 131.7 (CH, **C8**), 118.5 (CH₂, **C9**), 65.9 (CH₂, **C7**), 54.7 (CH, **C2**), 38.1 (CH₂, **C5**), 27.4 (CH₂, **C3**), 21.0 (CH₂, **C4**).

allyl 2-oxocycloheptane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (768.7 mg, 88%) from cycloheptanone **157d** (500.0 mg, 4.46 mmol) using method B. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 219.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₁₆O₃Na⁺ 219.0997 found 219.0987.

I.R.: 2930, 2854, 1740, 1704, 1454, 1238, 1183 cm⁻¹.

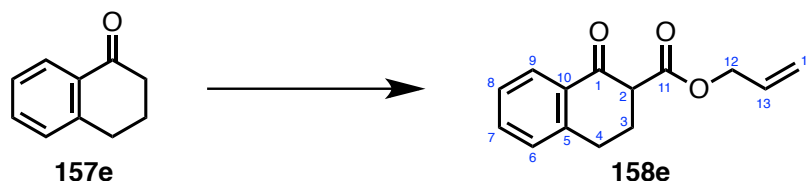
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

12.66 (s, 0.5H, **1**), 5.94 (tdd, 1H, *J* = 5.4, 10.5, 17.1 Hz, **10**), 5.33 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17.1 Hz, **11**), 5.25 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.5 Hz, **11**), 4.65 (dd, 2H, *J* = 1.4, 5.7 Hz, **9**), 3.58 (dd, 0.5H, *J* = 4.0, 10.3 Hz, **2**), 2.68-2.55 (m, 1H, **7**), 2.48-2.40 (m, 2H, **6**), 2.16-2.08 (m, 0.5H, **7**), 2.02-1.80 (m, 2H, **7-3**), 1.79-1.71 (m, 1H, **3**), 1.68-1.56 (m, 2H, **5**), 1.54-1.42 (m, 2H, **4**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

for enol form: 180.0 (Cq, **C1**), 172.6 (Cq, **C8**), 132.4 (CH, **C10**), 117.7 (CH₂, **C11**), 101.5 (Cq, **C2**), 64.8 (CH₂, **C9**), 41.2 (CH₂, **C7**), 35.4 (CH₂, **C4**), 31.2 (CH₂, **C6**), 27.4 (CH₂, **C3**), 24.6 (CH₂, **C5**), for ketone form: 208.8 (Cq, **C1**), 170.2 (Cq, **C8**), 131.8 (CH, **C10**), 118.5 (CH₂, **C11**), 65.6 (CH₂, **C9**), 58.8 (CH, **C2**), 43.1 (CH₂, **C7**), 29.6 (CH₂, **C3**), 28.0 (CH₂, **C4**), 27.6 (CH₂, **C5**), 24.3 (CH₂, **C6**).

allyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (4.41 g, 93%) from tetralone **157e** (3.0 g, 20.52 mmol) using method B. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 229.1 [M-H]⁻

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₄H₁₃O₃⁻ 229.0865 found 229.0875.

I.R.: 2947, 1738, 1685, 1640, 1615, 1453, 1384, 1260, 1209, 1083, 768, 744, 727 cm⁻¹.

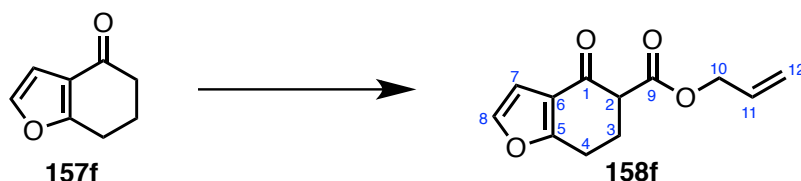
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

For enol form: 12.40 (s, 0.6H, **1**), 7.80 (d, 0.6H, *J* = 7.2 Hz, **9**), 7.38-7.13 (m, 1.8H, **6-7-8**), 6.09-5.80 (m, 0.6H, **13**), 5.43-5.19 (m, 0.6H, **14**), 4.73 (ddd, 0.6H, *J* = 1.3, 1.4, 4.1 Hz, **12**), 2.82 (dd, 1.2H, *J* = 6.9, 8.8 Hz, **4**), 2.66-2.54 (t appt, 1.2H, *J* = 7.8 Hz, **3**), for ketone form: 8.05 (d, 0.4H, *J* = 7.9 Hz, **9**), 7.49 (t appt, 0.4H, *J* = 7.5 Hz, **7**), 7.38-7.13 (m, 0.8H, **6-8**), 6.09-5.80 (m, 0.4H, **13**), 5.43-5.19 (m, 0.4H, **14**), 4.73 (ddd, 0.4H, *J* = 1.3, 1.4, 4.1 Hz, **12**), 3.64 (dd, 0.4H, *J* = 4.8, 10.4 Hz, **2**), 3.13-2.92 (m, 0.8H, **4**), 2.55-2.32 (m, 0.8H, **3**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

For enol form: 172.3 (Cq, **C11**), 165.4 (Cq, **C1**), 139.4 (Cq, **C5**), 130.6 (CH, **C13**), 130.0 (Cq, **C10**), 127.8 (CH, **C7**), 127.4 (CH, **C8**), 126.6 (CH, **C10**), 124.4 (CH, **C6**), 118.1 (CH₂, **C14**), 96.8 (Cq, **C2**), 65.1 (CH₂, **C12**), 27.7 (CH₂, **C4**), 20.5 (CH₂, **C3**), for ketone form: 193.0 (Cq, **C1**), 169.9 (Cq, **C11**), 143.6 (Cq, **C5**), 133.9 (CH, **C7**), 132.2 (CH, **C13**), 131.8 (Cq, **C10**), 128.8 (CH, **C6-C9**), 126.9 (CH, **C8**), 118.5 (CH₂, **C14**), 65.8 (CH₂, **C12**), 54.6 (CH, **C2**), 27.8 (CH₂, **C4**), 26.4 (CH₂, **C3**).

allyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-5-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (1.75 g, 93%) from benzofuranone **157f** (1.0 g, 7.34 mmol) using method B. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 8/2. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 243.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₂O₄Na⁺ 243.0633 found 243.0630.

I.R.: 2939, 1734, 1676, 1455, 1153, 1120, 728 cm⁻¹.

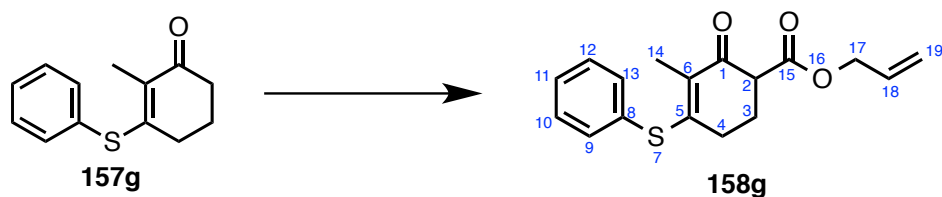
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.33 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **8**), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **7**), 5.90 (ddt, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, **11**), 5.31 (ddd, 1H, *J* = 1.3, 1.6, 17.2 Hz, **12**), 5.22 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 2.2, 10.2 Hz, **12**), 4.65 (ddt, 2H, *J* = 1.4, 2.4, 5.7 Hz, **10**), 3.52 (dd, 1H, *J* = 4.8, 8.7 Hz, **2**), 3.05 (ddd, 1H, *J* = 5.9, 6.1, 17.6 Hz, **4**), 2.88 (ddd, 1H, *J* = 5.5, 7.7, 17.6 Hz, **4**), 2.63-2.47 (m, 1H, **3**), 2.43-2.31 (m, 1H, **3**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

188.5 (Cq, **C1**), 169.5 (Cq, **C9**), 166.5 (Cq, **C5**), 143.1 (CH, **C8**), 131.7 (CH, **C11**), 120.4 (Cq, **C6**), 118.4 (CH₂, **C12**), 106.7 (CH, **C7**), 65.8 (CH₂, **C10**), 53.2 (CH, **C2**), 25.8 (CH₂, **C3**), 21.8 (CH₂, **C4**).

allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (2.50 g, 72%) from 2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **157g** (2.50 g, 11.46 mmol) using method B. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 303.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₇H₁₉O₃S⁺ 303.1055 found 303.1050.

I.R.: 3059, 2940, 1735, 1651, 1575, 1474, 1440, 1373, 1151 cm⁻¹.

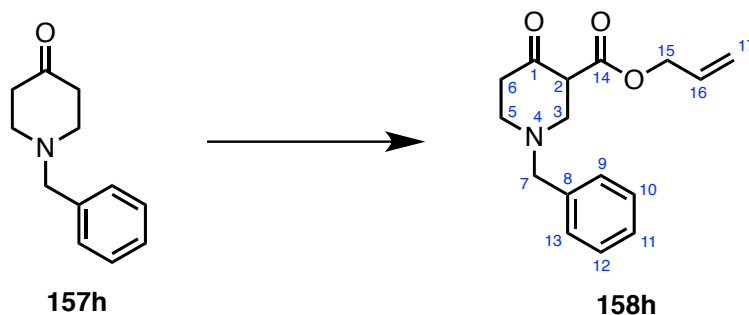
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.51-7.44 (m, 2H, **9-13**), 7.42-7.34 (m, 3H, **11-11-12**), 5.89 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, **17**), 5.30 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17 Hz, **19**), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.4 Hz, **19**), 4.71-4.53 (m, 2H, **8**), 3.35 (dd, 1H, *J* = 4.6, 9.6 Hz, **2**), 2.38-2.00 (m, 4H, **3-4**), 1.95 (s, 3H, **14**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

189.7 (Cq, **C1**), 170.0 (Cq, **C15**), 158.4 (Cq, **C5**), 135.6 (CH, **C9-13**), 131.6 (CH, **C18**), 129.7 (CH, **C11**), 129.5 (Cq, **C6**), 129.3 (CH, **C10-12**), 129.0 (Cq, **C8**), 118.3 (CH₂, **C19**), 65.6 (CH₂, **C17**), 52.4 (CH, **C2**), 28.4 (CH₂, **C3**), 25.5 (CH₂, **C4**), 12.3 (CH₃, **C14**).

allyl 1-benzyl-4-oxopiperidine-3-carboxylate



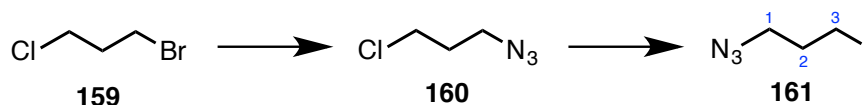
Procedure :

The title compound was prepared (226.9 mg, 31%) from 1-benzylpiperidin-4-one **157h** (500 mg, 2.64 mmol) using method B. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 8/2. Pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

For enol form: 11.96 (s, 0.7H, 1), 7.40-7.33 (m, 4H, 9-10-11-12-13), 5.93-5.83 (m, 1H, 16), 5.39-5.29 (td, 1H, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 17), 5.21-5.17 (td, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 17), 4.63 (td, 2H, $J = 1.2, 5.5$ Hz, 15), 3.62 (brs, 2H, 7), 3.22 (brs, 1.6H, 6), 2.61-2.56 (m, 2H, 5), 2.42-2.33 (m, 2H, 3). For ketone form: 7.28-7.22 (m, 1H, 9-10-11-12-13), 5.93-5.83 (m, 1H, 16), 5.39-5.29 (td, 1H, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 17), 5.21-5.17 (td, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 17), 4.63 (td, 2H, $J = 1.2, 5.5$ Hz, 15), 3.62 (brs, 2H, 7), 3.50-3.44 (m, 0.3H, 2), 3.06 (dd, 0.3H, $J = 8.5, 11.6$ Hz, 6), 2.94 (dd, 0.3H, $J = 9.6, 11.6$ Hz, 6), 2.85-2.69 (m, 0.6H, 5), 2.63-2.60 (m, 0.3H, 3), 2.55-2.47 (m, 0.3H, 3).

All other data were similar to the literature: Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6924.

1-azido-3-iodopropane**Procedure :**

1-bromo-3-chloropropane **159** (20.0 g, 129 mmol) was dissolved in DMF (300 mL) and NaN₃ (8.80 g, 135 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with water and extracted with diethylether. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporation in an ice-bath. Then, the crude **160** was dissolved in acetone (200 mL) and NaI was added (38.6 g, 257 mmol). The reaction mixture was refluxed and stirred for 24h. Water was added, then the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, and solvent was removed by evaporation. The product **161** was purified by flash chromatography on silica gel (heptane 100%) and 1-azido-3-iodopropane **161** was obtained (19.5 g, 72 %) as a colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S and G.C.M.S

H.R.M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S and G.C.M.S

I.R.: 2928, 2086, 1448, 1346, 1220 cm⁻¹.

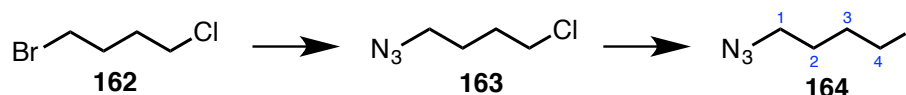
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.43 (t, 2H, *J* = 6.4Hz, **3**), 3.25 (t, 2H, *J* = 6.7Hz, **1**), 2.04 (qt, 2H, *J* = 6.5Hz, **2**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

51.6 (CH₂, **C1**), 32.5 (CH₂, **C2**), 2.5 (CH₂, **C3**)

1-azido-4-iodobutane



Procedure :

1-bromo-4-chlorobutane **162** (10.0 g, 58.3 mmol) was dissolved in DMF (146 mL) and NaN₃ (4.00 g, 61.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with water and extracted with diethylether. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporation in an ice-bath. Then, the crude **163** was dissolved in acetone (117 mL) and NaI was added (17.5 g, 117 mmol). The reaction mixture was refluxed and stirred for 24h. Water was added, then the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, and solvent was removed by evaporation. The product **164** was purified by flash chromatography on silica gel (heptane 100%) and 1-azido-4-iodobutane **164** was obtained (10.2 g, 78 %) as a colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S. and G.C.M.S.

H.R.M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S. and G.C.M.S.

I.R.: 2940, 2087, 1452, 1348, 1250 cm⁻¹.

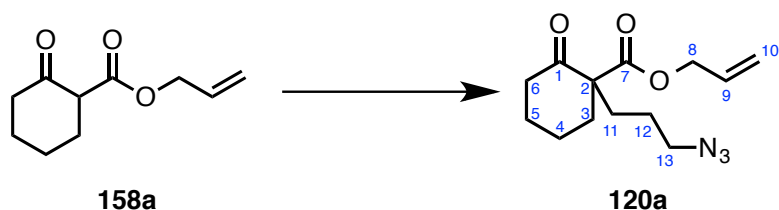
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.33 (t, 2H, *J* = 6.6Hz, **4**), 3.22 (t, 2H, *J* = 6.8Hz, **1**), 1.93 (qt, 2H, *J* = 6.8Hz, **2**), 1.73 (t, 2H, *J* = 6.8Hz, **3**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

50.6 (CH₂, **C1**), 30.6 (CH₂, **C2**), 29.9 (CH₂, **C3**), 5.8 (CH₂, **C4**).

allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (87.4 mg, 60%) from allyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate **158a** (33 mg, 0.82 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (232.0 mg, 1.10 mmol) using method C. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 288.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₁₉N₃O₃Na⁺: 288.1324 found 288.1318.

I.R.: 2940, 2095, 1708, 1450, 1182, 1135, 985 cm⁻¹.

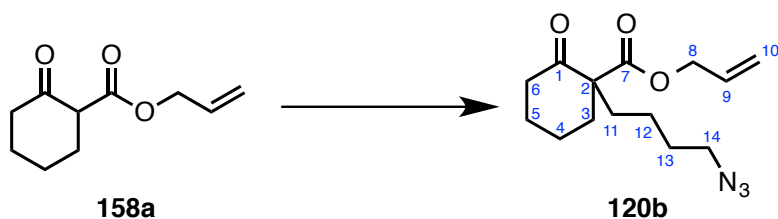
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.90 (tdd, 1H, *J* = 5.9, 10.4, 17.2 Hz, **9**), 5.34 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, 17.2 Hz, **10**), 5.28 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz, **10**), 4.65 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, **8**), 3.27 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, **13**), 2.58-2.22 (m, 3H, **3-6**), 2.15-1.83 (m, 3H, **5-11**), 1.82-1.35 (m, 6H, **3-4-11-12**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

207.5 (Cq, **C1**), 171.5 (Cq, **C7**), 131.3 (CH, **C9**), 119.4 (CH₂, **C10**), 65.9 (CH₂, **C8**), 60.5 (Cq, **C2**), 51.5 (CH₂, **C13**), 41.0 (CH₂, **C6**), 36.3 (CH₂, **C3**), 31.9 (CH₂, **C11**), 27.5 (CH₂, **C5**), 24.0 (CH₂, **C12**), 22.5 (CH₂, **C4**).

allyl 1-(4-azidobutyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (423.7 mg, 1.52 mmol) from allyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate **158a** (574.2 mg, 3.15 mmol) and 1-azido-4-iodobutane **164** (1.42 g, 6.30 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 280.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₄H₂₂N₃O₃⁺: 280.1661 found 280.1655.

I.R.: 2942, 2867, 2093, 1707, 1649, 1204, 1174, 1136, 986, 934 cm⁻¹

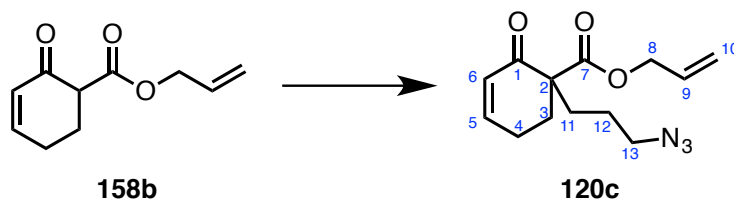
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.90 (tdd, 1H, *J* = 5.9, 10.4, 17.3 Hz, **9**), 5.33 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.2 Hz, **10**), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.1, 10.4 Hz, **10**), 4.64 (dq, 2H, *J* = 1.1, 5.8 Hz, **8**), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, **14**), 2.08-2.38 (m, 3H, **3-6**), 2.80-1.18 (m, 11H, **3-4-5-11-12-13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

207.7 (Cq, **C1**), 171.6 (Cq, **C7**), 131.5 (CH, **C9**), 119.3 (CH₂, **C10**), 65.8 (CH₂, **C8**), 60.8 (Cq, **C2**), 51.1 (CH₂, **C14**), 41.1 (CH₂, **C6**), 36.1 (CH₂, **C3**), 34.2 (CH₂, **C11**), 29.2 (CH₂, **C13**), 27.6 (CH₂, **C5**), 22.6 (CH₂, **C4**), 21.6 (CH₂, **C12**).

allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (621.0 mg, 85%) from allyl 2-oxocyclohex-3-ene-carboxylate **158b** (500.0 mg, 2.77 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (1.17 g, 5.55 mmol) using method C. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Slightly yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 286.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₁₇N₃O₃Na⁺: 286.1168 found 286.1157.

I.R.: 3033, 2933, 2092, 1728, 1666, 1646, 1621, 1450, 1386, 1241, 1183, 989, 932 cm⁻¹.

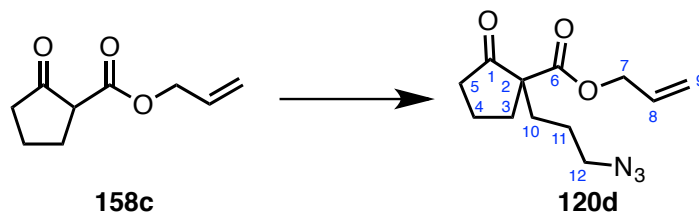
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.85 (ddd, 1H, *J* = 3.1, 4.7, 10.2, Hz, **5**), 5.98 (dt, 1H, *J* = 2.3, 10.2 Hz, **6**), 5.80 (ddt, 1H, *J* = 5.7, 10.5, 17.2 Hz, **9**), 5.22 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17.1 Hz, **10**), 5.16 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz, **10**), 4.54 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, **8**), 3.23 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, **13**), 2.52-2.21 (m, 3H, **4-11**), 1.97-1.68 (m, 3H, **3-11**), 1.68-1.41 (m, 2H, **12**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

195.7 (Cq, **C1**), 171.0 (Cq, **C7**), 149.3 (CH, **C5**), 131.5 (CH, **C9**), 129.1 (CH, **C6**), 118.7 (CH₂, **C10**), 65.8 (CH₂, **C8**), 56.6 (Cq, **C2**), 51.6 (CH₂, **C13**), 30.9 (CH₂, **C3**), 30.3 (CH₂, **C11**), 24.2 (CH₂, **C12**), 23.6 (CH₂, **C4**).

allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (367.3 mg, 45%) from allyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate **158c** (545.0 mg, 3.25 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (1.40 g, 6.50 mmol) using method C. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Slightly yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 274.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₇N₃O₃Na⁺: 274.1168 found 274.1165.

I.R.: 2960, 2093, 1749, 1719, 1452, 1354, 1225, 1149, 931 cm⁻¹.

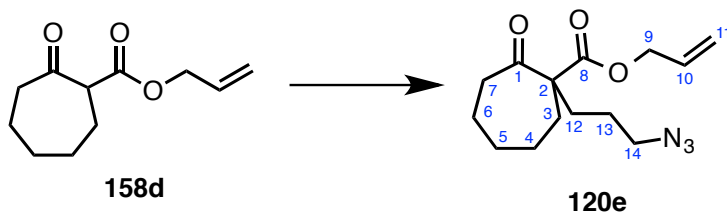
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.88 (ddt, 1H, *J* = 5.7, 10.5, 17.3 Hz, **8**), 5.31 (dd, 1H, *J* = 1.4, 17.2 Hz, **9**), 5.24 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz, **9**), 4.61 (m, 2H, **7**), 3.28 (td, 2H, *J* = 1.7, 6.0 Hz, **12**), 2.55-2.35 (m, 2H, **3-5**), 2.31-2.19 (m, 1H, **5**), 2.05-1.83 (m, 4H, **3-4-10**), 1.70-1.45 (m, 3H, **10-11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

214.3 (Cq, **C1**), 170.6 (Cq, **C6**), 131.5 (CH, **C8**), 118.7 (CH₂, **C9**), 66.0 (CH₂, **C7**), 59.9 (Cq, **C2**), 51.5 (CH₂, **C12**), 37.9 (CH₂, **C5**), 33.2 (CH₂, **C3**), 30.9 (CH₂, **C10**), 24.5 (CH₂, **C11**), 19.6 (CH₂, **C4**).

allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocycloheptane-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (4.97 g, 92%) from allyl 2-oxocycloheptane-1-carboxylate **158d** (3.80 g, 19.40 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (8.19 g, 38.80 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 280.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₄H₂₂N₃O₃⁺: 280.1661 found 288.1659.

I.R.: 2932, 2963, 2091, 1732, 1706, 1455, 1353, 1220, 1149, 983, 939 cm⁻¹.

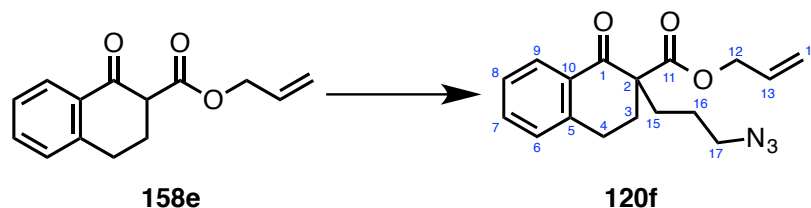
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

5.90 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.4, 5.8 Hz, **10**), 5.33 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.4 Hz, **11**), 5.26 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.2 Hz, **11**), 4.63 (dt, 2H, *J* = 5.9, 1.6 Hz, **9**), 3.27 (td, 2H, *J* = 6.6, 3.0 Hz, **14**), 2.66 (m, 1H, **7**), 2.49 (m, 1H, **7**), 2.14 (m, 1H, **12**), 2.00 (m, 1H, **3**), 1.76-1.37 (m, 10H, **3-4-5-6-13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

209.1 (Cq, **C1**), 172.0 (Cq, **C8**), 131.5 (CH, **C10**), 119.1 (CH₂, **C11**), 65.8 (CH₂, **C9**), 62.5 (Cq, **C2**), 51.6 (CH₂, **C14**), 42.1 (CH₂, **C7**), 33.2 (CH₂, **C3**), 32.7 (CH₂, **C12**), 29.8 (CH₂, **C5**), 25.6 (CH₂, **C6**), 24.9 (CH₂, **C4**), 24.3 (CH₂, **C13**).

allyl 2-(3-azidopropyl)1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (1.02 g, 75%) from allyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate **158e** (1.00 g, 4.34 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (1.83 g, 8.68 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Pale yellow oil

M.S. (ESI, m/z): 314.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₀N₃O⁺: 314.1499 found 314.1508.

I.R.: 2928, 2089, 1676, 1638, 1600, 1453, 1356, 1221, 917 cm⁻¹.

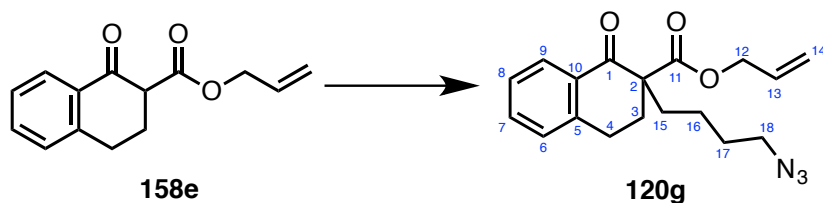
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.03 (dd, 1H, *J* = 1.6, 7.8 Hz, **9**), 7.46 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.4 Hz, **7**), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **8**), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, **6**), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 5.5, 10.6, 17.1 Hz, **13**), 5.21-5.12 (m, 2H, **14**), 4.57 (dq, 2H, *J* = 1.3, 5.6 Hz, **12**), 3.30 (td, 2H, *J* = 1.1, 6.8 Hz, **17**), 3.15-2.86 (m, 2H, **4**), 2.57 (td, 1H, *J* = 5.0, 13.7 Hz, **3**), 2.21-1.87 (m, 3H, **3-15**), 1.84-1.57 (m, 2H, **16**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

195.1 (Cq, **C1**), 171.4 (Cq, **C11**), 142.9 (Cq, **C5**), 133.6 (CH, **C7**), 131.9 (Cq, **C10**), 131.4 (CH, **C13**), 128.7 (CH, **C6**), 128.1 (CH, **C8**), 126.9 (CH, **C9**), 118.5 (CH₂, **C14**), 65.8 (CH₂, **C12**), 57.2 (Cq, **C2**), 51.6 (CH₂, **C17**), 31.2 (CH₂, **C15**), 30.9 (CH₂, **C3**), 25.9 (CH₂, **C4**), 24.4 (CH₂, **C16**).

allyl 2-(4-azidobutyl)1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (521.6 mg, 37%) from allyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate **120g** (1.00 g, 4.32 mmol), 1-bromo-4-iodobutane **164** (2.33 g, 8.64 mmol) and sodium azide (1.40 g, 21.16 mmol) using method E. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 328.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₈H₂₂N₃O₃⁺: 328.1661 found 328.1665.

I.R.: 3073, 2939, 2869, 2092, 1729, 1684, 1601, 1454, 1354, 1293, 1231, 1172, 930 cm⁻¹.

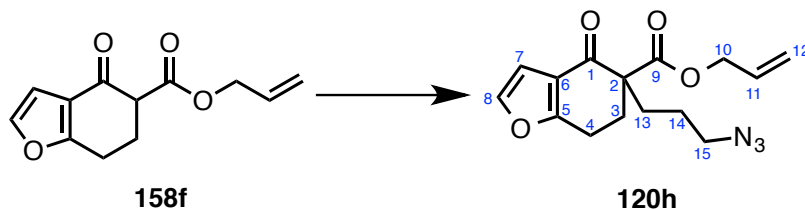
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.03 (dd, 1H, *J* = 1.6, 7.8 Hz, **9**), 7.46 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.4 Hz, **7**), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **8**), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, **6**), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 5.5, 10.6, 17.1 Hz, **13**), 5.17 (qd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz, **14**), 5.13 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, **14**), 4.57 (dq, 2H, *J* = 1.3, 5.6 Hz, **12**), 3.28 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, **18**), 3.15-3.01 (m, 1H, **4**), 2.99-2.86 (m, 1H, **4**), 2.57 (td, 1H, *J* = 5.0, 13.7 Hz, **3**), 2.21-2.09 (m, 1H, **3**), 2.07-1.84 (m, 2H, **15**), 1.69-1.57 (m, 2H, **16**), 1.56-1.32 (m, 2H, **17**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

195.2 (Cq, **C1**), 171.5 (Cq, **C11**), 143.0 (Cq, **C5**), 133.5 (CH, **C7**), 132.0 (Cq, **C10**), 131.5 (CH, **C13**), 128.7 (CH, **C6**), 128.1 (CH, **C8**), 126.8 (CH, **C9**), 118.3 (CH₂, **C14**), 65.7 (CH₂, **C12**), 57.5 (Cq, **C2**), 51.1 (CH₂, **C18**), 33.4 (CH₂, **C15**), 30.6 (CH₂, **C3**), 29.3 (CH₂, **C16**), 25.9 (CH₂, **C4**), 24.4 (CH₂, **C17**).

allyl 5-(3-azidopropyl)4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-5-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (1.44 g, 70%) from allyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-5-carboxylate **158f** (1.51 g, 6.84 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (2.89 g, 13.68 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 304.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₅H₁₈N₃O₄⁺: 304.1297 found 304.1295.

I.R.: 2932, 2095, 1726, 1676, 1600, 1436, 1359, 1230, 1178, 1118, 926, 735 cm⁻¹.

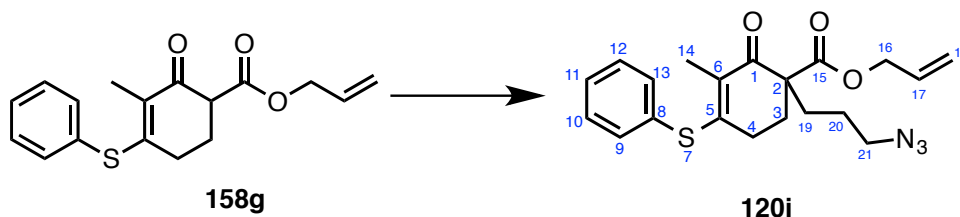
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.33 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **8**), 6.69 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **7**), 5.83 (ddt, 1H, *J* = 5.6, 10.5, 17.2 Hz, **11**), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.7, 17.2 Hz, **12**), 5.19 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.5 Hz, **12**), 4.59 (dt, 2H, *J* = 1.6, 5.6 Hz, **10**), 3.32 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, **15**), 3.14-2.81 (m, 1H, **7**), 2.65 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 5.4, 13.6 Hz, **3**), 2.22-1.84 (m, 3H, **6-13**), 1.72-1.57 (m, 2H, **14**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

190.3 (Cq, **C1**), 170.8 (Cq, **C9**), 165.6 (Cq, **C5**), 143.2 (CH, **C8**), 131.4 (CH, **C11**), 120.5 (Cq, **C6**), 118.6 (CH₂, **C12**), 107.1 (CH, **C7**), 65.9 (CH₂, **C10**), 57.2 (Cq, **C2**), 51.6 (CH₂, **C15**), 31.0 (CH₂, **C13**), 30.5 (CH₂, **C3**), 24.4 (CH₂, **C14**), 21.2 (CH₂, **C4**).

propyl 1-(3-azidopropyl)3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (1.12 g, 92%) from allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **158g** (617.0 mg, 3.15 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (1.33g, 6.30 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Bright yellow oil

M.S. (ESI, m/z): 408.2 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₂₀H₂₃N₃O₃SN⁺: 408.1358 found 408.1367

I.R.: 2930, 2861, 2092, 1729, 1652, 1580, 1475, 1440, 1230, 751, 705, 691 cm⁻¹.

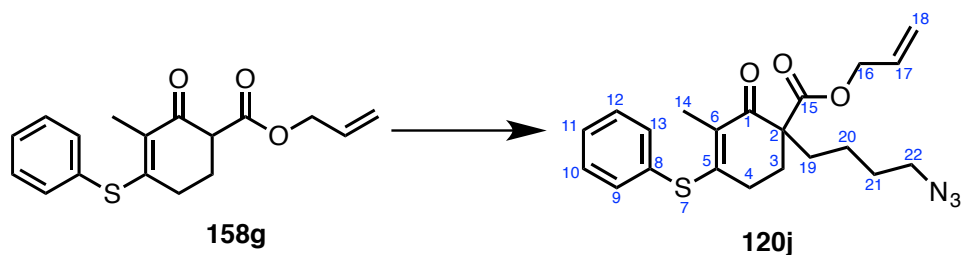
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

7.48 (m, 2H, **9-13**), 7.39 (m, 3H, **10-11-12**), 5.85 (ddt, 1H, *J* = 5.5, 10.5, 17.2 Hz, **17**), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.1 Hz, **18**), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.4 Hz, **18**), 4.60 (qd, 2H, *J* = 5.4, 12.6 Hz, **16**), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, **21**), 2.37-2.24 (m, 2H, **3**), 2.11 (m, 1H, **4**), 1.98 (s, 3H, **14**), 1.96-1.75 (m, 3H, **4-19**), 1.67-1.47 (m, 2H, **20**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

191.8 (Cq, **C1**), 171.3 (Cq, **C15**), 156.7 (Cq, **C5**), 135.6 (2CH, **C9-13**), 131.7 (CH, **C17**), 129.6 (CH, **C11**), 129.5 (Cq, **C6**), 129.4 (2CH, **C10-12**), 129.1 (Cq, **C8**), 118.4 (CH₂, **C18**), 65.7 (CH₂, **C16**), 55.3 (Cq, **C2**), 51.6 (CH₂, **C21**), 31.2 (CH₂, **C19**), 30.0 (CH₂, **C3**), 27.3 (CH₂, **C4**), 24.3 (CH₂, **C20**), 12.8 (CH₃, **C14**).

allyl 1-(4-azidobutyl)3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (574.0 mg, 50%) from allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **158g** (1.00g, 3.30 mmol), 1-bromo-4-iodobutane **164** (1.43 g, 6.60 mmol) and sodium azide (1.07 g, 16.50 mmol) using method E. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 400.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₂₁H₂₆N₃O₃S⁺: 400.1694 found 400.1689.

I.R.: 2937, 2869, 2092, 1728, 1655, 1579, 1474, 1440, 1299, 1228, 1174, 968 cm⁻¹.

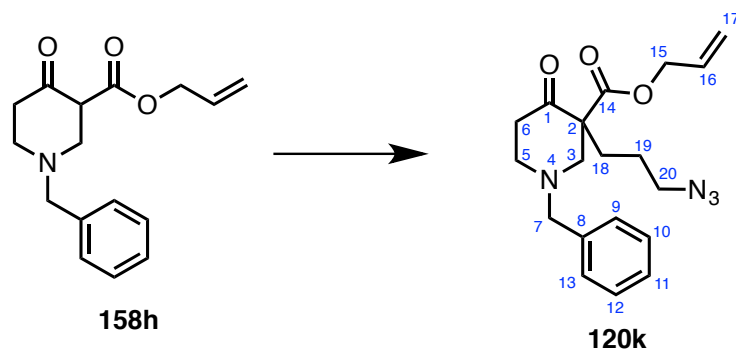
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.47 (m, 2H, **9-13**), 7.43-7.34 (m, 3H, **10-11-12**), 5.86 (tdd, 1H, *J* = 5.5, 10.5, 17.2 Hz, **17**), 5.28 (dd, 1H, *J* = 1.7, 17.2 Hz, **18**), 5.21 (dd, 1H, *J* = 1.7, 10.5 Hz, **18**), 4.59 (qt, 2H, *J* = 1.4, 5.5 Hz, **16**), 3.24 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, **22**), 2.39-2.22 (m, 2H, **3**), 2.16-2.02 (m, 1H, **4**), 1.98 (s, 3H, **14**), 1.92-1.67 (m, 3H, **4-19**), 1.58 (quint., 2H, *J* = 6.9 Hz, **21**), 1.44-1.18 (m, 2H, **20**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

192.0 (Cq, **C1**), 171.4 (Cq, **C15**), 156.8 (Cq, **C5**), 135.6 (CH, **C9-C13**), 131.7 (CH, **C17**), 129.6 (CH, **C11**), 129.5 (Cq, **C6**), 129.4 (CH, **C10-C12**), 129.1 (Cq, **C8**), 118.3 (CH₂, **C18**), 65.6 (CH₂, **C16**), 55.6 (Cq, **C2**), 51.1 (CH₂, **C22**), 33.5 (CH₂, **C19**), 29.7 (CH₂, **C3**), 29.2 (CH₂, **C21**), 27.3 (CH₂, **C4**), 21.9 (CH₂, **C20**), 12.8 (CH₃, **C14**).

allyl 3-(3-azidopropyl)1-benzyl-4-oxopiperidine-3-carboxylate



Procedure :

The title compound was prepared (472.9 mg, 31%) from allyl 1-benzyl-4-oxopiperidine-3-carboxylate **158h** (1.00 g, 5.49 mmol) and 1-azido-3-iodopropane **161** (2.31 g, 10.97 mmol) using method D. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 8/2. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 357.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₅N₄O₃⁺: 357.1921 found 357.1918.

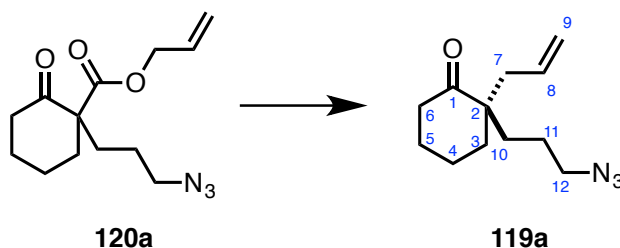
I.R.: 2929, 2809, 2093, 1715, 1649, 1495, 1453, 1349, 1222 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.54-7.24 (m, 5H, **9-10-11-12-13**), 5.89 (m, 1H, **16**), 5.35 (dq, 1H, *J* = 1.6, 17.2 Hz, **17**), 5.26 (dq, 1H, *J* = 1.6, 10.4 Hz, **17**), 4.66 (qt, 2H, *J* = 1.2, 5.8 Hz, **15**), 3.59 (brs, 2H, **7**), 3.42 (dd, 1H, *J* = 3.0, 11.2 Hz, **3**), 3.24 (m, 2H, **20**), 3.01 (m, 1H, **5**), 2.80 (m, 1H, **6**), 2.44 (m, 1H, **5**), 2.37 (m, 1H, **6**), 2.25 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, **3**), 1.91-1.51 (m, 3H, **19-20**), 1.48-1.30 (m, 1H, **20**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

205.9 (Cq, **C1**), 171.1 (Cq, **C14**), 137.7 (Cq, **C8**), 131.5 (CH, **C16**), 128.8 (CH, **C9-13**), 128.3 (CH, **C10-12**), 127.4 (CH, **C11**), 119.1 (CH₂, **C17**), 65.9 (CH₂, **C15**), 61.8 (CH₂, **C7**), 61.3 (CH₂, **C3**), 60.9 (Cq, **C2**), 53.5 (CH₂, **C5**), 51.6 (CH₂, **C20**), 40.5 (CH₂, **C6**), 29.4 (CH₂, **C20**), 24.2 (CH₂, **C19**).

(R)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-cyclohexan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (148 .0 mg, 74%) from allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate **120a** (250.9 mg, 0.91 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 244.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₉N₃ONa⁺: 244.1426 found 244.1436.

I.R.: 2936, 2861, 2087, 1702, 1639, 1453, 914 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.66 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 10.8, 16.2 Hz, **8**), 5.12-5.00 (m, 2H, **9**), 3.26 (td, 2H, *J* = 3.0, 6.4 Hz, **12**), 2.45-2.19 (m, 3H, **6-7**), 2.24 (ddt, 1H, *J* = 1.1, 7.0, 14.4 Hz, **7**), 1.90-1.25 (m, 10H, **3-4-5-10-11**).

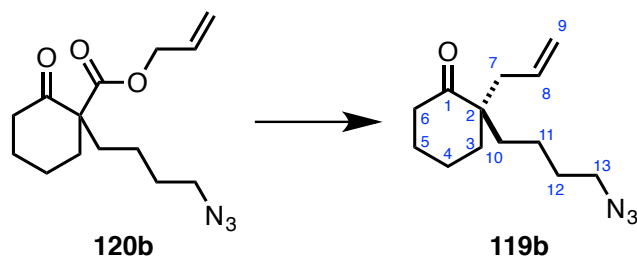
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

214.4 (Cq, **C1**), 133.4 (CH, **C8**), 118.2 (CH₂, **C9**), 51.9 (CH₂, **C12**), 51.2 (Cq, **C2**), 39.2 (CH₂, **C7**), 39.1 (CH₂, **C6**), 36.3 (CH₂, **C3**), 31.8 (CH₂, **C10**), 27.1 (CH₂, **C5**), 23.2 (CH₂, **C11**), 20.7 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: -19.3 (CHCl₃, C = 0.6)

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 0.8 mL/min, eluent: hept./iPrOH (99/1).
e.e. = 88%

(R)-2-allyl-2-(4-azidobutyl)-cyclohexan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (77.3 mg, 74% brsm) from 1-(4-azidobutyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate **120b** (150.0 mg, 0.54 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 258.2 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₂₁N₃ONa⁺: 258.1582 found 258.1592.

I.R.: 2938, 2866, 2082, 1703, 1638, 1455 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.66 (tdd, 1H, *J* = 7.7, 10.9, 16.0 Hz, **8**), 5.09-4.98 (m, 2H, **9**), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, **13**), 2.37 (m, 3H, **6-7**), 2.24 (dd, 1H, *J* = 7.2, 14.4 Hz, **7**), 1.95-1.04 (m, 12H, **3-4-5-10-11-12**).

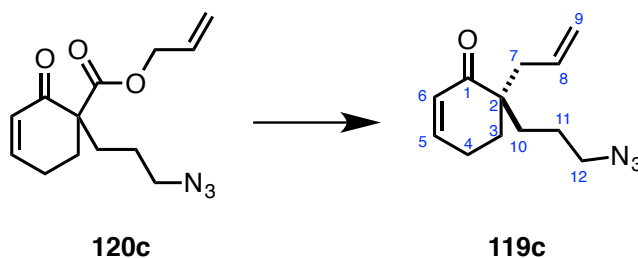
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

214.6 (Cq, **C1**), 133.8 (CH, **C8**), 118.0 (CH₂, **C9**), 51.4 (Cq, **C2**), 51.2 (CH₂, **C13**), 39.2 (CH₂, **C7**), 39.1 (CH₂, **C6**), 36.3 (CH₂, **C10**), 34.2 (CH₂, **C3**), 29.4 (CH₂, **C12**), 27.1 (CH₂, **C5**), 20.8 (CH₂, **C4**), 20.7 (CH₂, **C11**).

[α]_D²⁰: 5.4 (CHCl₃, *c* = 0.5).

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1 mL/min, eluent: hept./iPrOH (99/1).
e.e. = 82%

(R)6-allyl-6-(3-azidopropyl)-cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (72.5 mg, 87%) from allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylate **120c** (100.0 mg, 0.38 mmol) using method G. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 192.1 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₈NO⁺: 192.1388 found 192.1392.

I.R.: 2932, 2089, 1668, 1638, 1449, 913 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.89 (dt, 1H, *J* = 4.0, 10.1 Hz, **5**), 5.94 (dt, 1H, *J* = 2.1, 10.0 Hz, **6**), 5.72 (ddt, 1H, *J* = 7.3, 10.6, 16.6 Hz, **8**), 5.13-5.03 (m, 2H, **9**), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, **12**), 2.46-2.30 (m, 3H, **4-7**), 2.24 (dd, 1H, *J* = 7.6, 14.0 Hz, **7**), 1.91 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, **3**), 1.72-1.44 (m, 4H, **10-11**).

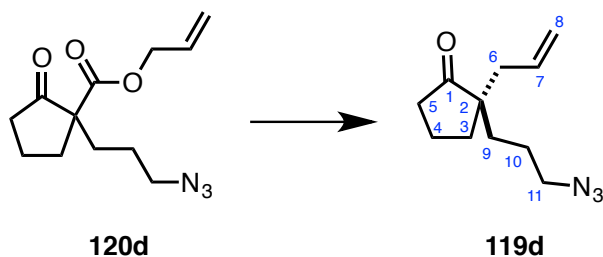
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

202.5 (Cq, **C1**), 148.6 (CH, **C5**), 133.6 (CH, **C8**), 128.8 (CH, **C6**), 118.4 (CH₂, **C9**), 51.9 (CH₂, **C12**), 47.2 (Cq, **C2**), 38.9 (CH₂, **C7**), 31.3 (CH₂, **C10**), 30.7 (CH₂, **C3**), 23.4 (CH₂, **C11**), 22.9 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: 6.6 (CHCl₃, C = 0.515).

H.P.L.C:

column IC 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1 mL/min, eluent: hept./iPrOH (95/5). *e.e.* = 87%

(R)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-cyclopentan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (98.7 mg, 68%) from allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate **120d** (177.0 mg, 0.70 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 180.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₁₈N₃O⁺: 180.1388 found 180.1391.

I.R.: 2930, 2857, 2090, 1730, 1453, 918 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.68 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 10.6, 16.7 Hz, **7**), 5.12-5.02 (m, 2H, **8**), 3.32-3.18 (m, 2H, **11**), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, **5**), 2.17 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, **6**), 1.97-1.75 (m, 4H, **3-4**), 1.70-1.21 (m, 4H, **9-10**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

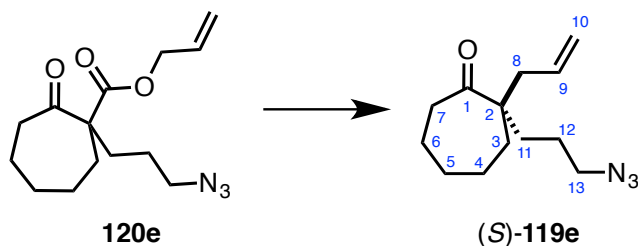
222.2 (Cq, **C1**), 133.4 (CH, **C7**), 118.5 (CH₂, **C8**), 51.8 (CH₂, **C11**), 51.2 (Cq, **C2**), 39.4 (CH₂, **C6**), 38.2 (CH₂, **C5**), 32.9 (CH₂, **C3**), 32.1 (CH₂, **C9**), 23.7 (CH₂, **C10**), 18.6 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: -20.00 (CHCl₃, C = 0.5)

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 0.8 mL/min, eluent: hept./EtOH (99.5/0.5).

e.e. = 87%

(R)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-cycloheptan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (67.8 mg, 80%) from allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocycloheptane-1-carboxylate **120e** (100.0 mg, 0.36 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 208.2 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₂₂NO⁺: 208.1701 found 208.1693.

I.R.: 2929, 2854, 2091, 1696, 1454, 915 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.65 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 10.4, 16.7 Hz, **9**), 5.13-4.94 (m, 2H, **10**), 3.20 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, **13**), 2.64-2.49 (m, 1H, **7**), 2.49-2.30 (m, 2H, **7-8**), 2.16 (dd, 1H, *J* = 7.7, 14.4, Hz, **8**), 1.83-1.27 (m, 12H, **3-4-5-6-11-12**).

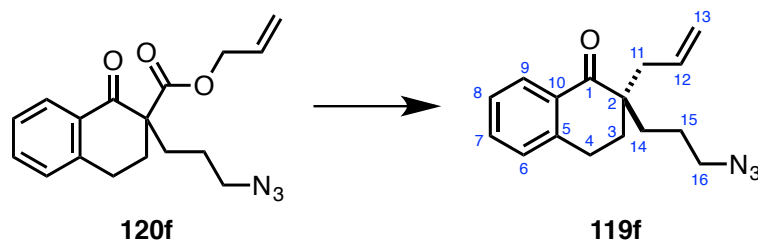
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

216.5 (Cq, **C1**), 133.8 (CH, **C9**), 118.3 (CH₂, **C10**), 53.4 (Cq, **C2**), 51.8 (CH₂, **C13**), 40.7 (CH₂, **C7**), 38.5 (CH₂, **C8**), 34.1 (CH₂, **C11**), 32.8 (CH₂, **C3**), 30.6 (CH₂, **C5**), 26.5 (CH₂, **C12**), 24.2 (CH₂, **C6**), 23.5 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: 22.6 (CHCl₃, C = 0.5).

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1 mL/min, eluent: hept./EtOH (99/1).
e.e. = 87%

(R)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-3,4-dihydronaphthalen-1-(2H)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (378.5 mg, 88%) from allyl 2-(3-azidopropyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate **120f** (500.0 mg, 1.59 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 270.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₀N₃O⁺: 270.1606 found 270.1593.

I.R.: 2928, 2089, 1676, 1638, 1600, 1453, 1356, 1221, 917 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.04 (dd, 1H, *J* = 1.6, 7.8 Hz, **9**), 7.47 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.5 Hz, **7**), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **8**), 7.22 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, **6**), 5.77 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 11.0, 15.9 Hz, **12**), 5.13-5.04 (m, 2H, **13**), 3.25 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, **16**), 3.00 (td, 2H, *J* = 2.9, 6.4 Hz, **4**), 2.47 (dd, 1H, *J* = 7.2, 14.1 Hz, **11**), 2.31 (dd, 1H, *J* = 7.4, 14.1 Hz, **11**), 2.05 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **3**), 1.83-1.51 (m, 4H, **14-15**).

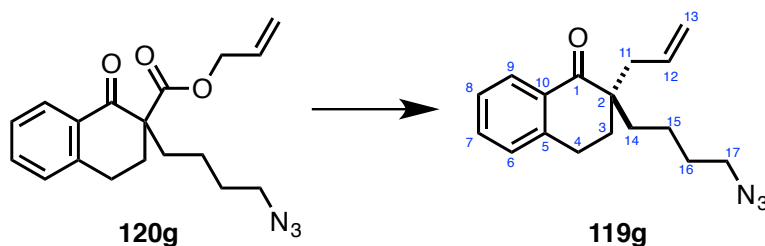
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

200.9 (Cq, **C1**), 143.0 (Cq, **C5**), 133.6 (CH, **C12**), 133.2 (CH, **C7**), 131.7 (Cq, **C10**), 128.7 (CH, **C6**), 128.0 (CH, **C9**), 126.7 (CH, **C8**), 118.5 (CH₂, **C13**), 51.9 (CH₂, **C16**), 47.4 (Cq, **C2**), 39.0 (CH₂, **C11**), 31.5 (CH₂, **C14**), 30.9 (CH₂, **C3**), 25.0 (CH₂, **C4**), 23.5 (CH₂, **C15**).

[α]_D²⁰: 4.00 (CHCl₃, C = 0.5).

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 0.8 mL/min, eluent: hept./iPrOH (99/1).
e.e. = 89%

(R)-2-allyl-2-(4-azidobutyl)-3,4-dihydronaphthalen-1-(2H)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (135.1 mg, 78%) from 2-(4-azidobutyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate **120g** (200.0 mg, 0.61 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 284.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₇H₂₂N₃O⁺: 284.1763 found 284.1771.

I.R.: 3073, 2929, 2863, 2091, 1677, 1600, 1454, 1357, 1280, 1220, 917 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.04 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H, **9**), 7.46 (td, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1H, **7**), 7.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, **8**), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **6**), 5.85-5.65 (m, 1H, **12**), 5.10 (s, 1H, **13**), 5.08-5.02 (m, 1H, **13**), 3.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **17**), 2.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **4**), 2.46 (m, 1H, **11**), 2.30 (m, 1H, **11**), 2.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, **3**), 1.71 (m, 1H, **14**), 1.62-1.45 (m, 3H, **14-15**), 1.41-1.26 (m, 2H, **16**).

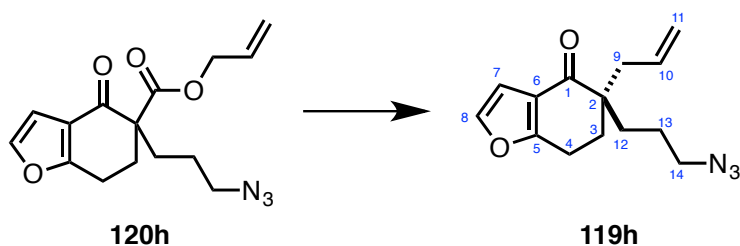
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

201.2 (Cq, **C1**), 143.1 (Cq, **C5**), 133.9 (CH, **C12**), 133.1 (CH, **C7**), 131.8 (Cq, **C10**), 128.7 (CH, **C6**), 128.0 (CH, **C9**), 126.7 (CH, **C8**), 118.3 (CH₂, **C13**), 51.2 (CH, **C17**), 47.6 (Cq, **C2**), 39.1 (CH₂, **C11**), 33.8 (CH₂, **C14**), 30.8 (CH₂, **C3**), 29.4 (CH₂, **C15**), 25.1 (CH₂, **C4**), 21.0 (CH₃, **C16**).

[α]_D²⁰: -5.0 (CHCl₃, *c* = 0.5)

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 0.8 mL/min, eluent: hept./*i*PrOH (99/1). *e.e.* = 90%

(S)-5-allyl-5-(3-azidopropyl)-6,7-dihydrobenzofuran-4-(5H)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (154.9 mg, 60%) from allyl 5-(3-azidopropyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-5-carboxylate **120h** (300.0 mg, 0.99 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 260.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₄H₁₈N₃O₂⁺: 260.1399 found 260.1387.

I.R.: 2937, 2089, 1668, 1602, 1436, 1351, 1119, 916, 736 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.32 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **8**), 6.66 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **7**), 5.74 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 10.9, 16.2 Hz, **10**), 5.13-5.03 (m, 2H, **11**), 3.25 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **14**), 2.91 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **4**), 2.43 (qd, 2H, *J* = 4.6, 7.2 Hz, **9**), 2.08 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **3**), 1.79-1.46 (m, 4H, **12-13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

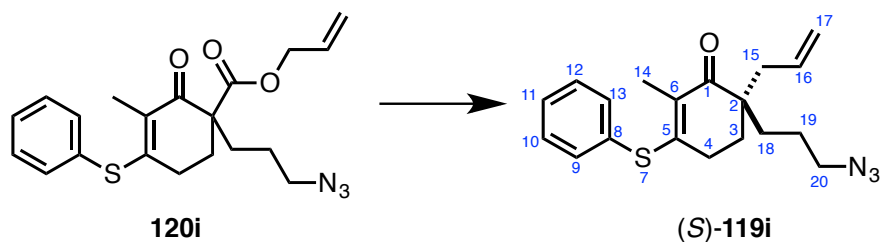
197.2 (Cq, **C1**), 165.1 (Cq, **C5**), 143.0 (CH, **C8**), 133.6 (CH, **C10**), 120.0 (Cq, **C6**), 107.1 (CH, **C7**), 51.4 (CH₂, **C14**), 48.0 (Cq, **C2**), 39.3 (CH₂, **C9**), 31.6 (CH₂, **C12**), 31.2 (CH₂, **C3**), 23.7 (CH₂, **C13**), 20.4 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: -7.3 (CHCl₃, *c* = 0.11).

H.P.L.C:

column IC 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1mL/min, eluent: hept./iPrOH (95/5).

e.e. = 86%

(S)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (257.7 mg, 71% brsm) from propyl 1-(3-azidopropyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **120i** (500.0 mg, 1.29 mmol) and toluene using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 342.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₄N₃OS⁺: 342.1640 found 342.1631.

I.R.: 2924, 2856, 2091, 1649, 1580, 1439 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

7.54-7.46 (m, 2H, **9-13**), 7.44-7.36 (m, 3H, **10-11-12**), 5.66 (ddt, 1H, *J* = 7.3, 10.4, 16.7 Hz, **16**), 5.08-4.98 (m, 2H, **17**), 3.21 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, **20**), 2.32 (m, 1H, **15**), 2.22-2.14 (m, 3H, **4-15**), 1.96 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, **14**), 1.75 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, **3**), 1.60 (m, 1H, **18**), 1.54-1.41 (m, 3H, **18-19**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

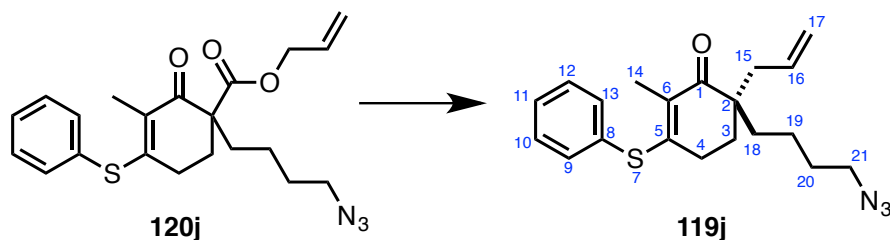
198.1 (Cq, **C1**), 155.6 (Cq, **C5**), 135.6 (Cq, **C8**), 135.5 (CH, **C9-13**), 133.9 (CH, **C16**), 129.5 (CH, **C11**), 129.4 (CH, **C10-12**), 118.2 (CH₂, **C17**), 116.0 (Cq, **C6**), 51.9 (CH₂, **C20**), 45.7 (Cq, **C2**), 39.5 (CH₂, **C15**), 31.8 (CH₂, **C18**), 30.5 (CH₂, **C3**), 26.5 (CH₂, **C4**), 23.5 (CH₂, **C19**), 12.7 (CH₃, **C14**).

[α]_D²⁰: -25.96 (CHCl₃, C = 0.104).

S.F.C:

4 mL/min, AD-H, MeOH 10%, 100 bars, 25 °C.

e.e. = 88%

(S)-6-allyl-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-enone**Procedure :**

The title compound was prepared (115.4 mg, 84%) from propyl 1-(4-azidobutyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **120j** (155.0 mg, 0.39 mmol) using method G. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 356.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₂₀H₂₆N₃OS⁺: 356.1791 found 356.1776.

I.R.: 2921, 2853, 2096, 1655, 1582, 1456, 1375, 1284 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.50 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 2H, **13-9**), 7.44-7.36 (m, 3H, **10-11-12**), 5.66 (tdd, *J* = 7.3, 10.1, 17.3 Hz, 1H, **16**), 5.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **17**), 5.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **17**), 3.23 (td, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 2H, **21**), 2.32 (dd, *J* = 7.2, 13.8 Hz, 1H, **15**), 2.22-2.11 (m, 3H, **15-4**), 1.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H, **14**), 1.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **3**), 1.54 (m, 3H, **20-18**), 1.41 (m, 1H, **18**), 1.25 (m, 2H, **19**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

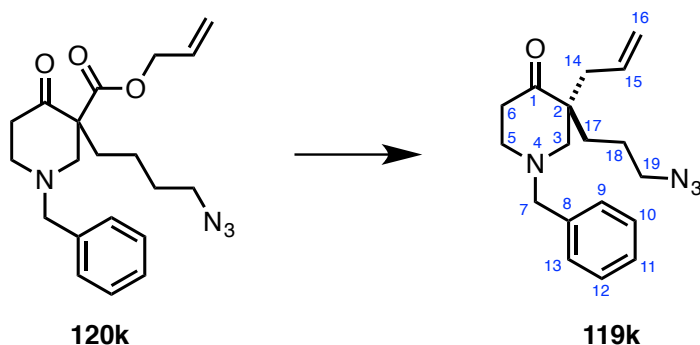
198.3 (Cq, **C1**), 155.3 (Cq, **C5**), 135.5 (2CH, **C9-13**), 134.1 (CH, **C16**), 130.0 (Cq, **C8**), 129.3 (3CH, **C10-11-12**), 128.8 (Cq, **C6**), 118.0 (CH₂, **C17**), 51.3 (CH₂, **C21**), 45.9 (Cq, **C2**), 39.5 (CH₂, **C15**), 34.2 (CH₂, **C18**), 30.4 (CH₂, **C3**), 29.4 (CH₂, **C20**), 26.5 (CH₂, **C4**), 21.1 (CH₂, **C19**), 12.7 (CH₃, **C14**).

[α]_D²⁰: -6.5 (CHCl₃, *C* = 0.5).

S.F.C:

4 mL/min, AD-H, MeOH 5%, 100 bars, 25 °C.

e.e. = 92%

(R)-3-allyl-3-(3-azidopropyl)-1-benzylpiperidin-4-one**Procedure :**

The title compound was prepared (83.9 mg, 64%) from allyl 3-(3-azidopropyl)-1-benzyl-4-oxopiperidine-3-carboxylate **120k** (150.0 mg, 0.42 mmol) using method F. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Colorless oil.¹

M.S. (ESI, m/z): 313.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₈H₂₅N₄O⁺: 313.2023 found 313.2044.

I.R.: 3064, 3028, 2943, 2802, 2091, 1706, 1638, 1494, 1453, 1350, 1256 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.43-7.26 (m, 5H, **9-10-11-12-13**), 5.59 (tdd, 1H, *J* = 7.3, 9.4, 16.9 Hz, **15**), 5.06 (brs, 1H, **16**), 5.03-4.98 (m, 1H, **16**), 3.56 (s, 2H, **7**), 3.23 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, **19**), 2.70 (ddd, 2H, *J* = 6.4, 6.4, 6.4 Hz, **6**), 2.49 (t, 4H, *J* = 6.1 Hz, **5-14**), 2.34-2.21 (m, 1H, **3**), 1.84 (td, 1H, *J* = 4.8, 12.6 Hz, **3**), 1.67-1.21 (m, 4H, **17-18**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

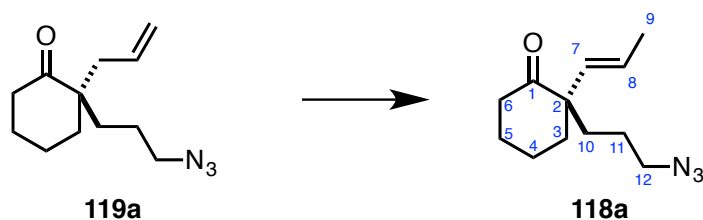
211.1 (Cq, **C1**), 137.4 (Cq, **C8**), 132.1 (CH, **C15**), 127.7 (CH, **C9-C13**), 127.4 (CH, **C11**), 126.3 (CH, **C10-12**), 117.3 (CH₂, **C16**), 61.1 (CH₂, **C7**), 60.6 (CH₂, **C3**), 52.4 (CH₂, **C19**), 50.8 (CH₂, **C5**), 50.7 (Cq, **C2**), 38.1 (CH₂, **C6**), 37.1 (CH₂, **C14**), 29.9 (CH₂, **C17**), 22.1 (CH₂, **C18**).

[α]_D²⁰: 1.4 (CHCl₃, *c* = 0.5)

H.P.L.C:

column OJ-H 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1.0 mL/min, eluent: Hexane/*i*PrOH (99/1).

e.e. = 86%

(*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-cyclohexan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (72.4 mg, 91%) from (*R*)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)cyclohexan-1-one **119a** (80.0 mg, 0.36 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 244.1 [M+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₉N₃ONa⁺ 244.1426 found 244.1420.

I.R.: 2933, 2856, 2087, 1705, 1446, 1392, 968 cm⁻¹.

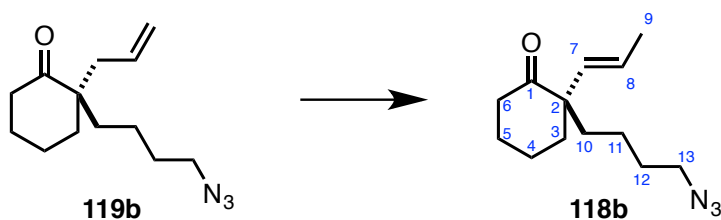
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.52-5.30 (m, 2H, **7-8**), 3.24 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **12**), 2.54 (ddd, 1H, *J* = 5.7, 11.8, 14.2 Hz, **6**), 2.27 (dtd, 1H, *J* = 1.3, 4.3, 14.4 Hz, **6**), 2.02-1.88 (m, 2H, **3-5**), 1.78-1.44 (m, 11H, **3-4-5-9-10-11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

213.2 (Cq, **C1**), 133.8 (CH, **C7**), 127.2 (CH, **C8**), 54.1 (Cq, **C2**), 52.0 (CH₂, **C12**), 39.4 (CH₂, **C6**), 37.0 (CH₂, **C3**), 34.8 (CH₂, **C10**), 27.4 (CH₂, **C5**), 23.5 (CH₂, **C11**), 21.5 (CH₂, **C4**), 18.4 (CH₃, **C9**).

[α]_D²⁰: -109.60 (CHCl₃, C = 0.5).

(*R,E*)-2-(4-azidobutyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-cyclohexan-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (23.1 mg, 46%) from (*R*)-2-allyl-2-(4-azidobutyl)cyclohexan-1-one **119b** (50.0 mg, 0.21 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 236.2 [*M*+*H*]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₃H₂₂N₃O⁺ 236.1763 found 236.1753.

I.R.: 2937, 2863, 2091, 1705, 1667, 1449, 971 cm⁻¹.

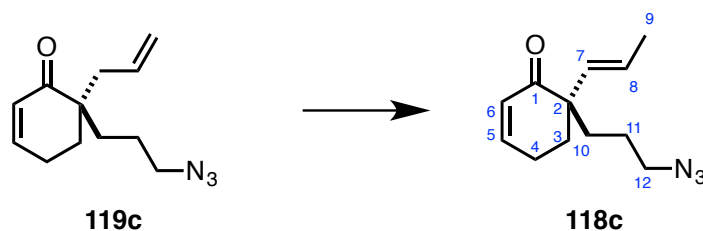
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.41 (dd, 1H, *J* = 1.5, 16.1 Hz, **7**), 5.29 (dq, 1H, *J* = 6.0, 16.2 Hz, **8**), 3.19 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, **13**), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 5.8, 11.5, 14.2 Hz, **6**), 2.19 (dtd, 1H, *J* = 1.4, 4.5, 14.4 Hz, **6**), 1.94-1.79 (m, 2H, **5-3**), 1.75-1.36 (m, 11H, **3-4-5-9-10-12**), 1.26-1.12 (m, 2H, **11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

213.5 (Cq, **C1**), 134.1 (CH, **C7**), 126.7 (CH, **C8**), 54.2 (Cq, **C2**), 51.3 (CH₂, **C13**), 39.4 (CH₂, **C6**), 37.2 (CH₂, **C10**), 36.7 (CH₂, **C3**), 29.5 (CH₂, **C12**), 27.4 (CH₂, **C5**), 21.6 (CH₂, **C4**), 21.0 (CH₂, **C11**), 18.4 (CH₃, **C9**).

[α]_D²⁰: -107.7 (CHCl₃, *C* = 0.65).

(*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (39.7 mg, 46%) from allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylate **119c** (86.0 mg, 0.39 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 242.1 [*M*+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₂H₁₇N₃ONa⁺: 242.1269 found: 242.1262.

I.R.: 3036, 2921, 2089, 1671, 1631, 1448, 1385, 969 cm⁻¹.

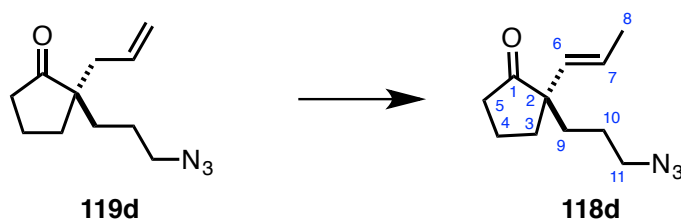
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.78 (ddd, 1H, *J* = 3.3, 4.7, 10.1 Hz, **5**), 5.88 (ddd, 1H, *J* = 1.6, 2.4, 10.0 Hz, **6**), 5.46-5.26 (m, 2H, **7-8**), 3.18 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **12**), 2.41-2.15 (m, 2H, **4**), 1.96-1.78 (m, 2H, **3**), 3.18 (d, 3H, *J* = 5.0 Hz, **9**), 1.66-1.46 (m, 4H, **10-11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

201.3 (Cq, **C1**), 148.9 (CH, **C5**), 131.4 (CH, **C7**), 129.1 (CH, **C6**), 126.2 (CH, **C8**), 51.9 (CH₂, **C12**), 50.3 (Cq, **C2**), 33.9 (CH₂, **C10**), 31.5 (CH₂, **C3**), 23.8 (CH₂, **C4**), 23.4 (CH₂, **C11**), 18.3 (CH₃, **C9**).

[α]_D²⁰: -77.4 (CHCl₃, *C* = 0.42).

(*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-cyclopentan-1-one**Procedure :**

A solution of (*R*)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)cyclopentan-1-one **119d** (50.0 mg, 0.24 mmol) in anhydrous dichloromethane was degassed by the freeze-pump-thaw method. The solution was warmed to room temperature and Crabtree's catalyst **94** was added (7.3 mg, 9.0 μ mol) and the solution was degassed again under *vacuum* and filled with argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and the system was flushed with H₂. After the mixture was completely discolored the system was flushed with argon and stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was then removed under vacuum and the resulting slurry dissolved in Et₂O and filtered through a 2cm pad of silica. The crude mixture was purified by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 90/10) to afford the corresponding isomerized product (46.9 mg, 94%). Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 180.1 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₁₇NO⁺ 180.1360 found 180.1390.

I.R.: 2954, 2095, 1735, 1451, 1263 cm⁻¹.

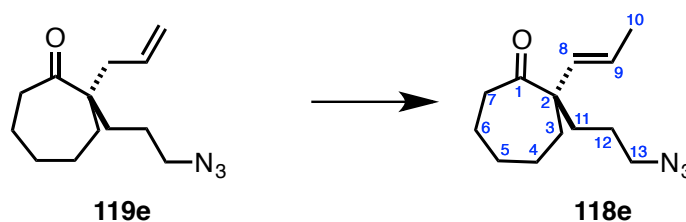
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.49 (qd, *J* = 6.0, 15.7 Hz, 1H, **6**), 5.25 (qd, *J* = 1.6, 15.7 Hz, 1H, **7**), 3.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **11**), 2.38-2.23 (m, 1H, **5**), 2.22-2.00 (m, 2H, **5-4**), 1.94-1.76 (m, 3H, **4-3**), 1.67 (dd, *J* = 1.6, 6.0 Hz, 3H, **8**), 1.64-1.54 (m, 2H, **9**), 1.59-1.34 (m, 2H, **10**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

219.8 (Cq, **C1**), 131.1 (CH, **C7**), 126.8 (CH, **C6**), 54.7 (Cq, **C2**), 51.7 (CH₂, **C11**), 37.3 (CH₂, **C5**), 33.6 (CH₂, **C4**), 33.5 (CH₂, **C9**), 24.0 (CH₂, **C10**), 18.7 (CH₂, **C3**), 18.2 (CH₃, **C8**).

[α]_D²⁰: -51.20 (CHCl₃, *c* = 0.5).

(*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-cycloheptanone**Procedure :**

The title compound was prepared (85.9 mg, 86%) from (*R*)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)cycloheptan-1-one **119e** (100.0 mg, 0.43 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 208.2 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₂₂NO⁺ 208.1696 found 208.1691.

I.R.: 2934, 2858, 2094, 1700, 1449, 1260, 1135 cm⁻¹.

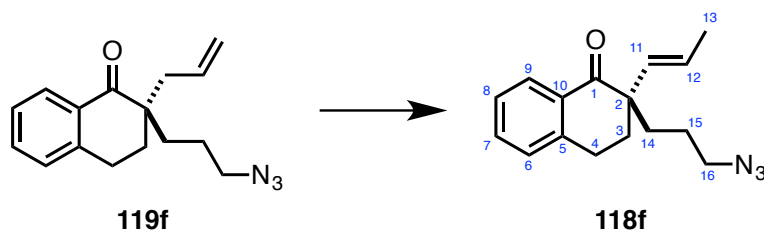
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.44-5.39 (m, 2H, **8-9**), 3.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **13**), 2.58 (m, 1H, **7**), 2.41 (m, 1H, **7**), 1.89-1.71 (m, 3H, **3-12**), 1.69 (dd, *J* = 1.3, 3.6 Hz, 3H, **10**), 1.68-1.58 (m, 3H, **5-6-12**), 1.57-1.29 (m, 6H, **4-5-6-11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

214.9 (Cq, **C1**), 133.2 (CH, **C8**), 126.1 (CH, **C9**), 56.3 (Cq, **C2**), 51.9 (CH₂, **C13**), 40.8 (CH₂, **C7**), 33.7 (CH₂, **C11**), 33.0 (CH₂, **C3**), 30.4 (CH₂, **C5**), 26.3 (CH₂, **C12**), 24.3 (CH₂, **C6**), 23.8 (CH₂, **C4**), 18.4 (CH₃, **C10**).

[α]_D²⁰: -0.48 (CHCl₃, C = 0.5).

(*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (414.3 mg, 83%) from (*R*)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one **119f** (500.0 mg, 1.86 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 270.2 [*M*+*H*]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₆H₂₀N₃O⁺ 270.1601 found 270.1604.

I.R.: 2924, 2855, 2095, 1682, 1601, 1454 cm⁻¹.

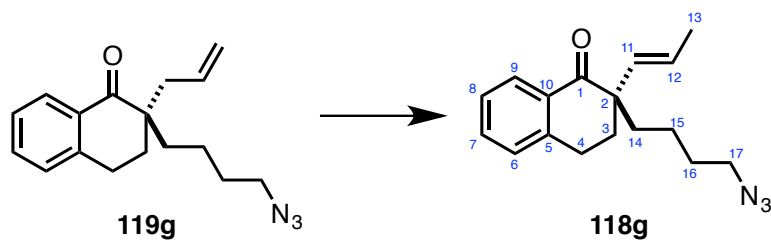
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.06 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H, **9**), 7.45 (td, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H, **7**), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **8**), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **6**), 5.55 (dq, *J* = 1.6, 15.8 Hz, 1H, **11**), 5.37 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **12**), 3.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **16**), 3.13–3.03 (m, 1H, **4**), 2.86 (td, *J* = 4.5, 17 Hz, 1H, **4**), 2.18–1.99 (m, 2H, **3**), 1.88–1.67 (m, 2H, **15**), 1.65 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 3H, **13**), 1.62–1.46 (m, 2H, **14**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

199.8 (Cq, **C1**), 143.4 (Cq, **C10**), 133.1 (CH, **C7**), 132.1 (Cq, **C5**), 131.6 (CH, **C11**), 128.6 (CH, **C6**), 127.9 (CH, **C9**), 126.9 (CH, **C12**), 126.6 (CH, **C8**), 51.9 (CH₂, **C16**), 50.8 (Cq, **C2**), 34.7 (CH₂, **C15**), 32.0 (CH₂, **C3**), 25.7 (CH₂, **C4**), 23.9 (CH₂, **C14**), 18.4 (CH₃, **C13**).

[α]_D²⁰: -80.60 (CHCl₃, *C* = 0.5).

(*S,E*)-2-(4-azidobutyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (41.1 mg, 63%) from (*S*)-2-allyl-2-(4-azidobutyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one **119g** (65.0 mg, 0.23 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 284.2 [*M*+*H*]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₇H₂₂N₃O⁺ 284.1763 found 284.1754.

I.R.: 2937, 2094, 1681, 1601, 1454, 1354, 1280, 1222, 969 cm⁻¹.

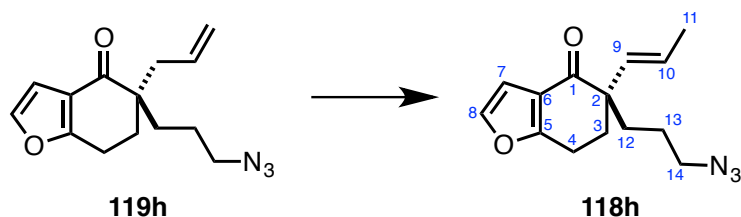
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.06 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H, **9**), 7.44 (td, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1H, **7**), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **8**), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **6**), 5.57 (dq, *J* = 1.6, 15.8 Hz, 1H, **11**), 5.35 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **12**), 3.27 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **17**), 3.12–2.95 (m, 1H, **4**), 2.85 (td, *J* = 4.7, 17.0 Hz, 1H, **4**), 2.19–1.98 (m, 2H, **3**), 1.87–1.74 (m, 1H, **16**), 1.69–1.61 (m, 4H, **13–16**), 1.60–1.56 (m, 2H, **14**), 1.50–1.22 (m, 2H, **15**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

200.1 (Cq, **C1**), 143.4 (Cq, **C10**), 133.1 (CH, **C7**), 132.2 (Cq, **C5**), 132.0 (CH, **C11**), 128.5 (CH, **C6**), 127.9 (CH, **C9**), 126.6 (CH, **C12**), 126.5 (CH, **C8**), 51.3 (CH₂, **C17**), 51.0 (Cq, **C2**), 37.0 (CH₂, **C16**), 31.7 (CH₂, **C3**), 29.4 (CH₂, **C15**), 25.7 (CH₂, **C4**), 21.4 (CH₂, **C14**), 18.4 (CH₃, **C13**).

[α]_D²⁰: -69.4 (CHCl₃, *C* = 0.85).

(*S,E*)-5-(3-azidopropyl)-5-(prop-1-en-1-yl)6,7-dihydrobenzofuran-4(5*H*)-one**Procedure :**

The title compound was prepared (71.5 mg, 72%) from (*S*)-5-allyl-5-(3-azidopropyl)-6,7-dihydrobenzofuran-4(5*H*)-one **119h** (100.0 mg, 0.39 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 80/20. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 258.1 [M-H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): calcd. For: C₁₄H₁₆N₃O₂⁺ 258.1243 found 258.1238.

I.R.: 2938, 2096, 1676, 1439, 1258, 1120 cm⁻¹.

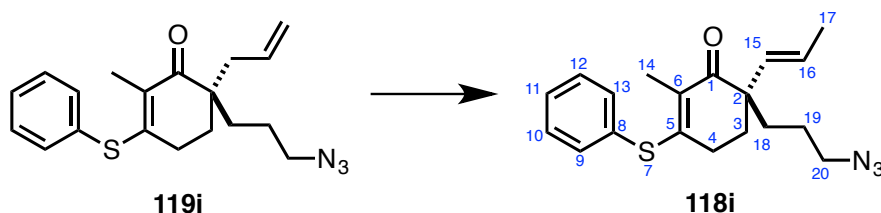
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **8**), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **7**), 5.50 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **9**), 5.41 (dq, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H, **10**), 3.26 (td, *J* = 1.1, 6.7 Hz, 2H, **14**), 2.86 (m, 2H, **4**), 2.21-2.00 (m, 2H, **3**), 1.87-1.67 (m, 2H, **12**), 1.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, **11**), 1.63-1.49 (m, 2H, **13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

196.0 (Cq, **1**), 165.5 (Cq, **5**), 142.8 (CH, **8**), 131.4 (CH, **9**), 126.4 (CH, **10**), 120.5 (Cq, **6**), 107.1 (CH, **7**), 51.9 (CH₂, **14**), 50.9 (Cq, **2**), 33.9 (CH₂, **12**), 31.9 (CH₂, **3**), 24.0 (CH₂, **13**), 20.9 (CH₂, **4**), 18.3 (CH₃, **11**).

[α]_D²⁰: -0.14 (CHCl₃, C = 0.2).

(*S,E*)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-enone**Procedure :**

The title compound was prepared (39.0 mg, 78%) from (*S*)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **119i** (50.0 mg, 0.15 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 342.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₄N₃OS⁺ 342.1640 found 342.1641.

I.R.: 2933, 2094, 1649, 1588, 1440, 1292 cm⁻¹.

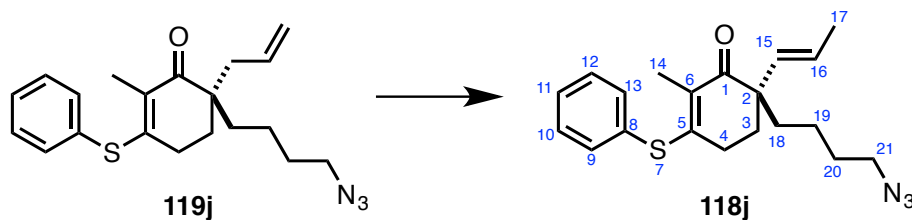
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.48 (m, 2H, **9-13**), 7.40 (m, 3H, **10-11-12**), 5.41 (dq, *J* = 1.1, 15.8 Hz, 1H, **15**), 5.31 (qd, *J* = 7, 15.8 Hz, 1H, **16**), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **20**), 2.30-2.14 (m, 1H, **4**), 2.07 (m, 1H, **4**), 1.97 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, **17**), 1.80 (m, 2H, **3**), 1.67 (dd, *J* = 1.1, 5.8 Hz, 3H, **14**), 1.63-1.39 (m, 4H, **18-19**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

197.0 (Cq, **C1**), 155.8 (Cq, **C5**), 135.2 (Cq and CH, **C8-9-13**), 131.9 (CH, **C15**), 130.0 (Cq, **C6**), 129.2 (CH, **C10-11-12**), 126.0 (CH, **C16**), 51.9 (CH₂, **C20**), 48.9 (Cq, **C2**), 34.5 (CH₂, **C18**), 31.2 (CH₂, **C3**), 26.9 (CH₂, **C4**), 23.8 (CH₂, **C19**), 18.3 (CH₃, **C14**), 12.6 (CH₃, **C17**).

[α]_D²⁰: -20.5 (CHCl₃, C = 1).

(*S,E*)-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (26.1 mg, 21%) from (*S*)-6-allyl-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-enone **119j** (125.0 mg, 0.35 mmol) using method H. Purification: Hept. to Hept./AcOEt 90/10. Colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 356.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₂₀H₂₆N₃OS⁺ 356.1797 found 356.1805.

I.R.: 2935, 2857, 2091, 1646, 1581, 1439, 1340, 1278 cm⁻¹.

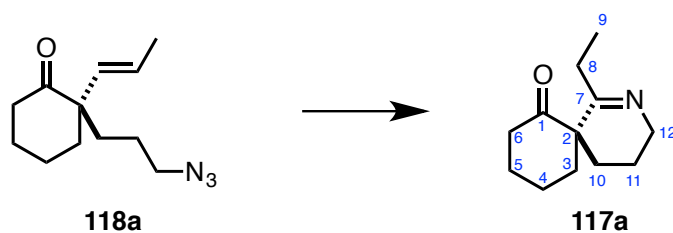
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.53-7.42 (m, 2H, **9-13**), 7.43-7.33 (m, 3H, **10-11-12**), 5.41 (dq, *J* = 1.1, 15.8 Hz, 1H, **15**), 5.28 (qd, *J* = 5.8, 15.8 Hz, 1H, **16**), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, **21**), 2.25-2.00 (m, 2H, **4**), 1.96 (s, 3H, **17**), 1.89-1.70 (m, 2H, **3**), 1.67 (dd, *J* = 1.1, 5.8 Hz, 3H, **14**), 1.63-1.41 (m, 4H, **18-20**), 1.38-1.10 (m, 2H, **19**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

197.3 (Cq, **C1**), 155.8 (Cq, **C5**), 135.3 (Cq and CH, **C8-9-13**), 132.3 (CH, **C15**), 130.1 (Cq, **C6**), 129.3 (CH, **C10-11-12**), 125.6 (CH, **C16**), 51.3 (CH₂, **C21**), 49.1 (Cq, **C2**), 36.9 (CH₂, **C18**), 31.0 (CH₂, **C3**), 29.4 (CH₂, **C19**), 26.9 (CH₂, **C4**), 21.3 (CH₂, **C20**), 18.3 (CH₃, **C14**), 12.6 (CH₃, **C17**).

[α]_D²⁰: -12.3 (CHCl₃, C = 0.913).

(R)-1-ethyl-2-azaspiro[5.5]undec-1-en-7-one**Procedure :**

The title compound was prepared (19.9 mg, 60%) from (*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **118a** (37.0 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichlorobenzene at 120 °C for 150 minutes using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 194.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₂₀NO⁺ 194.1545 found 194.1537.

I.R.: 2928, 2857, 1702, 1654, 1450 cm⁻¹.

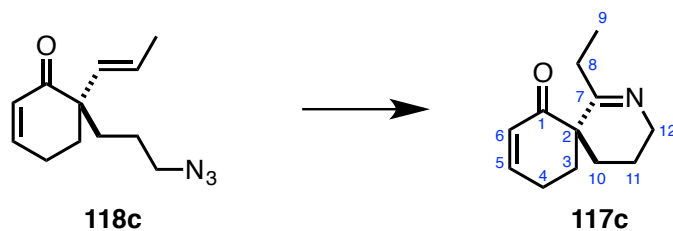
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.68-3.49 (m, 2H, **12**), 2.50-2.43 (m, 2H, **8**), 2.42-2.32 (m, 2H, **6**), 2.21-2.09 (m, 1H, **3**), 1.91-1.77 (m, 2H, **5**), 1.70-1.64 (m, 1H, **3**), 1.56-1.50 (m, 2H, **4**), 1.50-1.37 (m, 4H, **10-11**), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **9**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

211.3 (Cq, **C1**), 171.1 (Cq, **C7**), 56.1 (Cq, **C2**), 49.4 (CH₂, **C12**), 38.9 (CH₂, **C6**), 36.8 (CH₂, **C10**), 32.1 (CH₂, **C11**), 30.5 (CH₂, **C8**), 27.5 (CH₂, **C5**), 23.4 (CH₂, **C3**), 19.1 (CH₂, **C4**), 8.4 (CH₃, **C9**).

[α]_D²⁰: -62.0 (CHCl₃, C = 1).

(R)-1-ethyl-2-azaspiro[5.5]undeca-1,8-dien-7-one**Procedure :**

The title compound was prepared (19.9 mg, 60%) from (*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **118c** (37.0 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichlorobenzene at 120 °C for 150 minutes using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5.

M.S. (ESI, m/z): 192.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₈NO⁺ 192.1388 found 192.1393.

I.R.: 2929, 2856, 1702, 1655, 1455, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

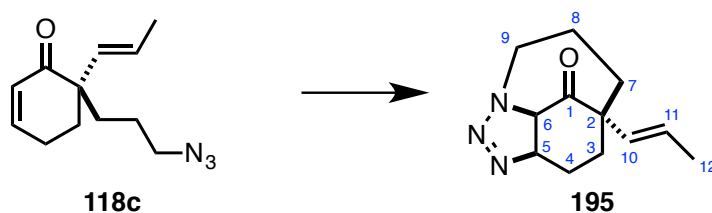
6.87 (ddt, 1H, *J* = 1.8, 3.7, 10.2 Hz, **5**), 5.91 (dd, 1H, *J* = 2.5, 10.1 Hz, **6**), 3.79-3.49 (m, 2H, **12**), 2.55-2.30 (m, 3H, **3-4**), 2.21-2.08 (m, 2H, **8**), 1.94-1.72 (m, 3H, **3-10**), 1.64-1.53 (m, 2H, **11**), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, **9**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

200.1 (Cq, **C1**), 170.8 (Cq, **C7**), 148.8 (CH, **C5**), 128.4 (CH, **C6**), 51.5 (Cq, **C2**), 49.2 (CH₂, **C12**), 30.8 (CH₂, **C3**), 29.5 (CH₂, **C8**), 27.9 (CH₂, **C10**), 22.1 (CH₂, **C4**), 18.0 (CH₂, **C11**), 11.4 (CH₃, **C9**).

[α]_D²⁰: 17.10 (CHCl₃, C = 0.37).

(*E*)-5-(Prop-1-en-1-yl)5,6,7,8-tetrahydro-3*H*-3,5-ethano[1,2,3]triazolo[1,5-*A*]azepin-4(3*AH*)-one



Procedure :

The title compound was prepared (7.5 mg, 20%) from (*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **118c** (37.0 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichlorobenzene at 120 °C for 150 minutes using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 192.1 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₂H₁₈NO⁺ 192.1388 found 192.1387.

I.R.: 2923, 2855, 1712, 1660, 1449, 1489, 971 cm⁻¹.

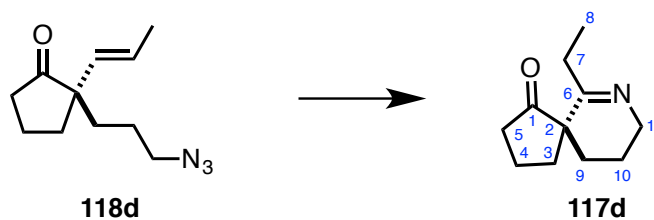
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.78 (dq, 1H, *J* = 1.3, 15.8 Hz, **10**), 5.52 (dq, 1H, *J* = 6.3, 15.8 Hz, **11**), 5.13-4.96 (m, 1H, **5**), 4.43 (dt, 1H, *J* = 3.3, 15.5 Hz, **9**), 3.95 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, **6**), 3.11-2.98 (m, 1H, **9**), 1.86-1.80 (m, 3H, **3-8**), 1.73 (dd, 3H, *J* = 1.7, 6.4 Hz, **12**) 1.63-1.43 (m, 5H, **3-4-7**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

208.0 (Cq, **C1**), 134.4 (CH, **C10**), 123.2 (CH, **C11**), 81.5 (CH, **C5**), 63.3 (CH, **C6**), 52.9 (CH₂, **C9**), 47.8 (Cq, **C2**), 35.8 (CH₂, **C7**), 26.5 (CH₂, **C8**), 23.3 (CH₂, **C3**), 23.1 (CH₂, **C4**), 18.2 (CH₃, **C12**).

[α]_D²⁰: -234.6 (CHCl₃, C = 0.24).

(R)-6-ethyl-7-azaspiro[4.5]dec-6-en-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (15.7 mg, 46%) from (*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)cyclopentan-1-one **118d** (40.0 mg, 0.19 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Light brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 198.1 [M+H₃O]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₂₀NO₂⁺ 198.1494 found 198.1489.

I.R.: 2925, 2855, 1732, 1702, 1655, 1453, 1260, 1096 cm⁻¹.

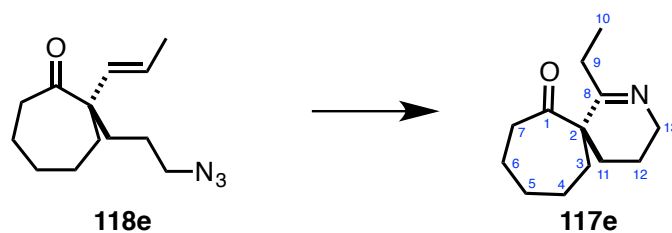
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.76-3.50 (m, 2H, **11**), 2.50-2.17 (m, 4H, **3-5**), 2.15-1.98 (m, 2H, **7**), 1.98-1.85 (m, 2H, **4**), 1.77-1.65 (m, 2H, **9**), 1.65-1.44 (m, 2H, **10**), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **8**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

219.9 (Cq, **C1**), 168.7 (Cq, **C6**), 55.4 (Cq, **C2**), 48.9 (CH₂, **C11**), 38.6 (CH₂, **C5**), 34.7 (CH₂, **C9**), 29.3 (CH₂, **C7**), 29.2 (CH₂, **C4**), 19.4 (CH₂, **C3**), 18.5 (CH₂, **C10**), 10.9 (CH₃, **C8**).

[α]_D²⁰: -5.0 (CHCl₃, C = 0.335).

(R)-1-ethyl-2-azaspiro[5.6]dodec-1-en-7-one**Procedure :**

The title compound was prepared (13.7 mg, 35%) from (*R,E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)cycloheptanone **118e** (44.0 mg, 0.19 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Dark yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 208.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₂₂NO⁺ 208.1696 found 208.1696.

I.R.: 2929, 2858, 1697, 1654, 1455, 1344, 1140, 1092 cm⁻¹.

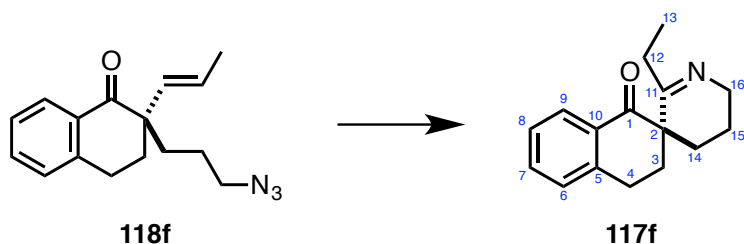
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.71-3.46 (m, 2H, **13**), 2.47 (qd, *J* = 1.3, 7.2 Hz, 2H, **9**), 2.42-2.30 (m, 2H, **7**), 2.22-2.12 (m, 1H, **3**), 1.93-1.81 (m, 2H, **6**), 1.73-1.64 (m, 1H, **3**), 1.59-1.10 (m, 8H, **4-5-11-12**), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **10**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

220.4 (Cq, **C1**), 171.1 (Cq, **C8**), 57.5 (Cq, **C2**), 48.5 (CH₂, **C13**), 38.9 (CH₂, **C7**), 35.5 (CH₂, **C11**), 31.1 (CH₂, **C6**), 30.3 (CH₂, **C9**), 29.9 (CH₂, **C4**), 28.9 (CH₂, **C5**), 24.1 (CH₂, **C3**), 19.3 (CH₂, **C12**), 8.1 (CH₃, **C10**).

[α]_D²⁰: -41.0 (CHCl₃, C = 0.29).

(S)-2'-ethyl-3,4,5',6'-tetrahydro-1*H*,4'*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyridin]-1-one**Procedure :**

The title compound was prepared (14.4 mg, 63%) from (*E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one **118f** (25.0 mg, 0.09 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 242.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₀NO⁺ 242.1539 found 242.1537.

I.R.: 2932, 1674, 1599, 1454, 1220 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

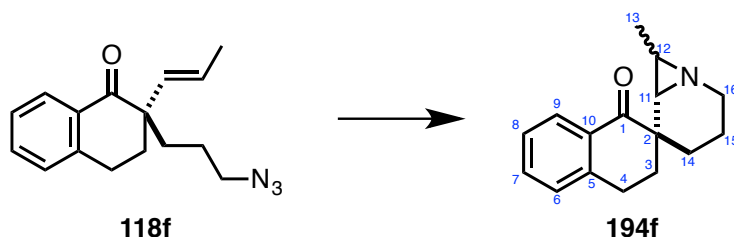
8.06 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H, **9**), 7.50 (td, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H, **7**), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **8**), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **6**), 3.81 (td, *J* = 1.1, 4.6 Hz, 1H, **16**), 3.66–3.50 (m, 1H, **16**), 3.17 (m, 1H, **4**), 2.89 (m, 1H, **4**), 2.62 (td, *J* = 5.5, 13.1 Hz, 1H, **3**), 2.18 (m, 2H, **12**), 1.99 (m, 2H, **14**), 1.85 (m, 1H, **3**), 1.63 (m, 2H, **15**), 1.1 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.5 (Cq, **C1**), 170.8 (Cq, **C11**), 142.5 (Cq, **C10**), 133.7 (CH, **C7**), 130.8 (Cq, **C5**), 128.7 (CH, **C6**), 128.2 (CH, **C9**), 126.8 (CH, **C8**), 51.7 (Cq, **C2**), 49.0 (CH₂, **C16**), 31.3 (CH₂, **C3**), 29.7 (CH₂, **C12**), 27.7 (CH₂, **C14**), 24.3 (CH₂, **C4**), 17.7 (CH₂, **C15**), 11.4 (CH₃, **C13**).

[α]_D²⁰: 64.5 (CHCl₃, C = 1).

(S)-7-methyl-3',4'-dihydro-1'H-6-azaspiro[bicyclo[4.1.0]heptane-2,2'-naphthalen]-1'-one



Procedure :

The title compound was prepared (4.8 mg, 21%) as a mixture of two diastereoisomers (82/18) from (*E*)-2-(3-azidopropyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one **118f** (25.0 mg, 0.09 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Brown oil.

M.S. (ESI, m/z):

242.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z):

Calculated for C₁₆H₂₀NO⁺ 242.1539 found 242.1544.

I.R.:

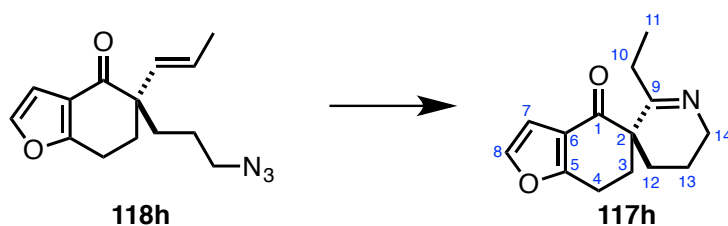
3064, 2926, 2858, 1678, 1600, 1453, 1295, 1220, 739 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (82/18)

8.07 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, **9 maj.**), 7.98 (d, 0.4H, *J* = 7.8 Hz, **9 min.**), 7.45 (td, 1.4H, *J* = 1.3, 7.4 Hz, **7**), 7.30 (t, 1.4H, *J* = 7.7 Hz, **8**), 7.21 (d, 1.4H, *J* = 7.5 Hz, **6**), 3.40 (dt, 1H, *J* = 5.3, 12.6 Hz, **16 maj.**), 3.33-3.17 (m, 0.8H, **4-16 min.**), 3.15-2.88 (m, 2.4H, **4**), 2.85-2.72 (m, 0.4H, **16 min.**), 2.70-2.57 (m, 1H, **16 maj.**), 2.41-2.09 (m, 2.8H, **3**), 2.03-1.89 (m, 2.8H, **14**), 1.87 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, **11 maj.**), 1.78 (m, 0.4H, **11 min.**), 1.63-1.55 (m, 1.4H, **12**), 1.54-1.40 (m, 1.4H, **15**), 1.39-1.25 (m, 1.4H, **15**), 1.16 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, **13 maj.**), 0.95 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, **13 min.**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (82/18)

200.8 (Cq, **C1 maj.**), 200.2 (Cq, **C1 min.**), 142.7 (Cq, **C10 maj.**), 142.3 (Cq, **C10 min.**), 133.4 (CH, **C7 min.**), 133.1 (CH, **C7 maj.**), 132.3 (Cq, **C5 min.**), 131.4 (Cq, **C5 maj.**), 128.8 (CH, **C6 min.**), 128.5 (CH, **C6 maj.**), 128.4 (CH, **C9 maj.**), 127.9 (CH, **C9 min.**), 126.8 (CH, **C8 maj.**), 126.7 (CH, **C8 min.**), 48.6 (CH₂, **C16 maj.**), 47.6 (CH₂, **C16 min.**), 43.1 (CH, **C11 maj.**), 42.8 (Cq, **C2 maj.**), 41.1 (Cq, **C2 min.**), 40.3 (CH, **C11 min.**), 37.2 (CH, **C12 min.**), 36.7 (CH, **C12 maj.**), 36.3 (CH₂, **C3 min.**), 35.3 (CH₂, **C3 maj.**), 26.9 (CH₂, **C14 min.**), 25.7 (CH₂, **C14 maj.**), 25.0 (CH₂, **C4 maj.**), 24.9 (CH₂, **C4 min.**), 19.1 (CH₃, **C13 maj.**), 18.5 (CH₃, **C13 min.**), 17.6 (CH₂, **C15 min.**), 17.5 (CH₂, **15 maj.**).

(S)-2'-ethyl-5',6,6',7-tetrahydro-4*H*,4'*H*-spiro[benzofuran-5,3'-pyridin]-4-one**Procedure :**

The title compound was prepared (12.0 mg, 54%) as a mixture of two diastereoisomers (60/40) from (*S,E*)-5-(3-azidopropyl)-5-(prop-1-en-1-yl)-6,7-dihydrobenzofuran-4(5*H*)-one **118h** (25.0 mg, 0.10 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 232.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₄H₁₈NO₂⁺ 232.1338 found 232.1330.

I.R.: 2932, 2854, 1666, 1599, 1440, 1430, 1222, 1118, 927 cm⁻¹.

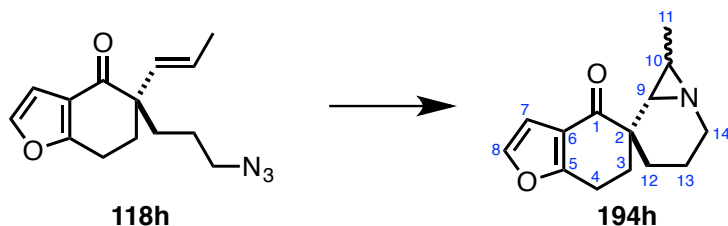
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (60/40)

7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **8**), 6.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **7**), 3.68 (qt, *J* = 5.8, 17.2 Hz, 2H, **14**), 3.07-2.83 (m, 2H, **4**), 2.65-2.50 (m, 1H, **3**), 2.16 (qt, *J* = 1.9, 17.2 Hz, 2H, **10**), 2.09-1.98 (m, 1H, **3**), 1.93-1.75 (m, 2H, **12**), 1.72-1.51 (m, 2H, **13**), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **11**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (60/40)

195.5 (Cq, **C1**), 170.3 (Cq, **C9**), 164.9 (Cq, **C5**), 143.0 (CH, **C8**), 119.5 (Cq, **C6**), 107.2 (CH, **C7**), 52.0 (Cq, **C2**), 49.3 (CH₂, **C14**), 31.0 (CH₂, **C3**), 29.8 (CH₂, **C10**), 28.2 (CH₂, **C12**), 19.8 (CH₂, **C4**), 18.3 (CH₂, **C13**), 11.4 (CH₃, **C11**).

[α]_D²⁰: 24.0 (CHCl₃, C = 0.565).

(S)-7'-methyl-6,7-dihydro-4*H*-6'-azaspiro[benzofuran-5,2'-bicyclo[4.1.0]heptan]-4-one**Procedure :**

The title compound was prepared (5.1 mg, 22%) from (*S,E*)-5-(3-azidopropyl)-5-(prop-1-en-1-yl)-6,7-dihydrobenzofuran-4(5*H*)-one **118h** (25.0 mg, 0.10 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Brown oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 232.1 [*M*+*H*]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₄H₁₈NO₂⁺ 232.1338 found 232.1327.

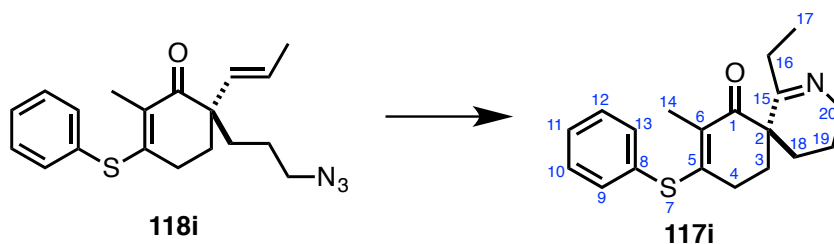
I.R.: 2932, 2863, 1667, 1598, 1598, 1515, 1432, 1118, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (60/40)

7.33 (d, 0.6H, *J* = 2.1 Hz, **8 min.**), 7.32 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **8 maj.**), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **7 maj.**), 6.65 (d, 0.6H, *J* = 2.1 Hz, **7 min.**), 3.44-3.29 (m, 1.6H, **14**), 3.18-3.04 (m, 0.6H, **4 min.**), 2.96-2.91 (m, 2H, **4 maj.**), 2.89-2.83 (m, 0.6H, **4 min.**), 2.80-2.68 (m, 1.6H, **14**), 2.50-2.40 (m, 1.2H, **3 min.**), 2.32-2.15 (m, 2H, **3 maj.**), 2.04-1.91 (m, 3.2H, **12**), 1.90-1.86 (m, 1.6H, **9 maj.-10 min.**), 1.77 (d, 0.6H, *J* = 3.6 Hz, **9 min.**), 1.62-1.58 (m, 1H, **10 maj.**), 1.56-1.44 (m, 1.6H, **13**), 1.36-1.28 (m, 1.6H, **13**), 1.16 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, **11 maj.**), 1.03 (d, 1.6H, *J* = 5.5 Hz, **11 min.**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (60/40)

197.2 (Cq, **C1**), 164.7 (Cq, **C5 maj.**), 164.6 (Cq, **C5 min.**), 143.3 (CH, **C8 min.**), 143.1 (CH, **C8 maj.**), 120.5 (Cq, **C6 min.**), 119.4 (Cq, **C6 maj.**), 107.5 (CH, **C7 maj.**), 107.2 (CH, **C7 min.**), 48.1 (CH₂, **C14 maj.**), 47.4 (CH₂, **C14 min.**), 43.2 (Cq, **C2**), 42.7 (CH, **C9 maj.**), 40.4 (CH, **C9 min.**), 37.8 (CH, **C10 min.**), 36.5 (CH, **C10 maj.**), 35.1 (CH₂, **C3 maj.**), 33.7 (CH₂, **C3 min.**), 26.1 (CH₂, **C12 min.**), 25.8 (CH₂, **C12 maj.**), 20.4 (CH₂, **C4 min.**), 20.3 (CH₂, **C4 maj.**), 18.9 (CH₃, **C11 maj.**), 18.2 (CH₃, **C11 min.**), 17.7 (CH₂, **C13 maj.**), 17.3 (CH₂, **C13 min.**).

(S)-1-ethyl-8-methyl-9-(phenylthio)-2-azaspiro[5.5]undeca-1,8-dien-7-one**Procedure :**

The title compound was prepared (12.6 mg, 35%) from (*S,E*)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **118i** (39.0 mg, 0.11 mmol) using method I. Purification: DCM to DCM/MeOH 95/5. Pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 314.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₄NO₅⁺ 314.1579 found 314.1574.

I.R.: 2932, 1644, 1580, 1440, 1338, 1310, 1269, 994 cm⁻¹.

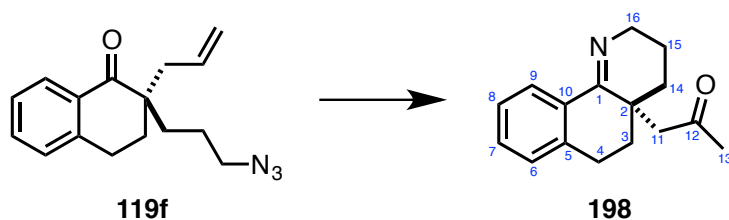
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.57-7.49 (m, 2H, 9-13), 7.46-7.36 (m, 3H, 10-11-12), 3.60 (qt, *J* = 5.0, 17.0 Hz, 2H, 20), 2.35-2.22 (m, 2H, 4), 2.12-2.02 (m, 3H, 3-16), 1.97 (s, 3H, 14), 1.89-1.78 (m, 1H, 3), 1.76-1.67 (m, 2H, 18), 1.62-1.45 (m, 2H, 19), 1.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, 17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

196.0 (Cq, C1), 171.4 (Cq, C15), 156.2 (Cq, C5), 135.7 (CH, C9-13), 129.7 (CH, C10-12), 129.6 (Cq, C8), 129.4 (CH, C11), 128.2 (Cq, C6), 50.1 (Cq, C2), 49.2 (CH₂, C20), 30.6 (CH₂, C4), 29.5 (CH₂, C16), 28.0 (CH₂, C3), 25.8 (CH₂, C18), 18.1 (CH₂, C19), 12.5 (CH₃, C14), 11.4 (CH₃, C17).

[α]_D²⁰: 21 (CHCl₃, C = 0.5).

(R)-1-(3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinolin-4a(2H)yl):propan-2-one**Procedure :**

A solution of azide **119f** (50.0 mg, 0.19 mmol) in toluene (4.6 mL) was heated under microwave irradiation at 160 °C for 60 minutes. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (DCM to DCM/MeOH 95/5) to afford the corresponding imine (38.3 mg, 84%) as a brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 242.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₀NO⁺ 242.1539 found 242.1540.

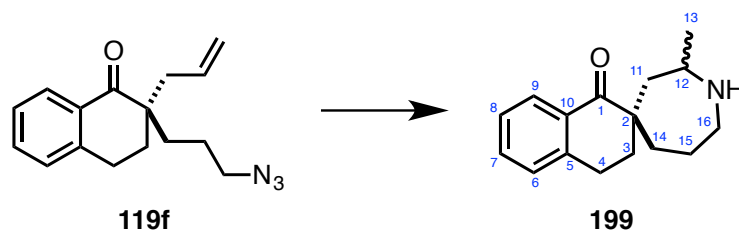
I.R.: 2928, 2855, 1706, 1677, 1634, 1599, 1454, 1356, 1300, 1224 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **9**), 7.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, **7**), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **8**), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **6**), 3.91 (dt, *J* = 4.6, 18.0 Hz, 1H, **16**), 3.83–3.73 (m, 1H, **16**), 2.59 (dd, *J* = 16.8, 62.9 Hz, 2H, **11**), 2.38 (dd, *J* = 1.2, 13.4 Hz, 2H, **4**), 2.18 (td, *J* = 4.3, 13.1 Hz, 2H, **3**), 2.09 (s, 3H, **13**), 1.79 (m, 2H, **14**), 1.73 (m, 2H, **15**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

207.3 (Cq, **C12**), 155.7 (Cq, **C1**), 138.3 (Cq, **C10**), 129.7 (CH, **C7**), 130.8 (Cq, **C5**), 128.7 (CH, **C6**), 127.6 (CH, **C9**), 126.4 (CH, **C8**), 51.7 (Cq, **C2**), 50.1 (CH₂, **C16**), 44.0 (CH₂, **C11**), 33.0 (CH₂, **C3**), 31.2 (CH₃, **C13**), 27.7 (CH₂, **C14**), 25.5 (CH₂, **C4**), 19.0 (CH₂, **C15**).

(4*R*)-2-methyl-3',4'-dihydro-1'*H*-spiro[azepane-4,2'-naphthalen]-1'-one**Procedure :**

A solution of (*R*)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one **119f** (50.0 mg, 0.19 mmol) in toluene (4.6 mL) was heated under microwave irradiation at 160 °C for 60 minutes. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was dissolved in HPLC grade methanol (0.93 mL) and cooled down to 0 °C. Acetic acid was added (13.4 mg, 0.223 mmol) followed by NaBH₃CN (14.0 mg, 0.223 mmol). The mixture was stirred at 0 °C overnight. The mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 98/2) to give the corresponding amine (16 mg, 35%) as a mixture of two diastereoisomers (3/1)

M.S. (ESI, m/z): 242.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z):

Calculated for C₁₆H₂₂NO⁺ 244.1696 found 244.1703.

I.R.:

2921, 2852, 1737, 1675, 1600, 1453, 1221, 1156 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (3/1)

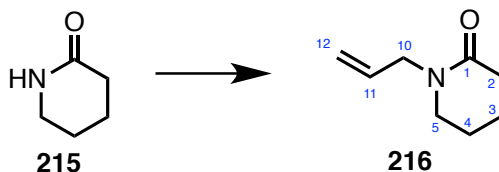
8.0 (dd, 1.5H, *J* = 1.4, 7.8 Hz, **9**), 7.45 (td, 1.4H, *J* = 1.5, 7.4 Hz, **7**), 7.29 (t, 1.5H, *J* = 7.9 Hz, **8**), 7.21 (d, 1.5H, *J* = 7.6 Hz, **6**), 3.16-3.06 (m, 2H, **16** maj.), 3.33-3.17 (m, 0.8H, **4-16** min.), 3.15-2.88 (m, 2.4H, **4**), 2.85-2.72 (m, 0.4H, **14** min.), 2.70-2.57 (m, 1H, **14** maj.), 2.41-2.09 (m, 2.8H, **3**), 2.03-1.89 (m, 2.8H, **14**), 1.87 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, **11** maj.), 1.78 (m, 0.4H, **11** min.), 1.63-1.55 (m, 1.4H, **12**), 1.54-1.40 (m, 1.4H, **15**), 1.39-1.25 (m, 1.4H, **15**), 1.16 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, **13** maj.), 0.95 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, **13** min.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of two diastereoisomers (3/1)

202.4 (Cq, **C1**), 143.2 (Cq, **C10**), 133.1 (CH, **C7**), 132.3 (Cq, **C5**), 128.6 (CH, **C6**), 127.9 (CH, **C9**), 126.6 (CH, **C8**), 62.2 (CH, **C11**), 48.2 (Cq, **C2**), 47.0 (CH₂, **C16**), 30.5 (CH₂, **C3**), 24.8 (2CH₂, **C12-14**), 22.7 (CH₂, **C4**), 21.9 (CH₂, **C15**), 12.1 (CH₃, **C13**).

III. Experimental part of chapter 3

1-allylpiperidin-2-one



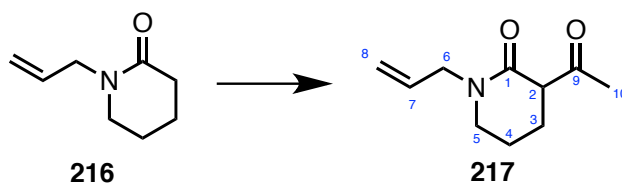
Procedure :

To a solution of sodium hydride 60% in mineral oil (605 mg, 15.13 mmol) in THF (20.0 mL) at 0 °C was added valerolactame **215** in solution in THF (20.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and allyle bromide was added. The reaction mixture was stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified in a 2 cm pad of silica gel: washed with heptane then extracted with a mixture of DCM/MeOH (90/10) to give the title product (1.0 g, 74%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.85-5.69 (m, 1H, **7**), 5.21-5.09 (m, 2H, **8**), 4.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, **6**), 3.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, **5**), 2.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **2**), 1.86–1.76 (m, 4H, **3-4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

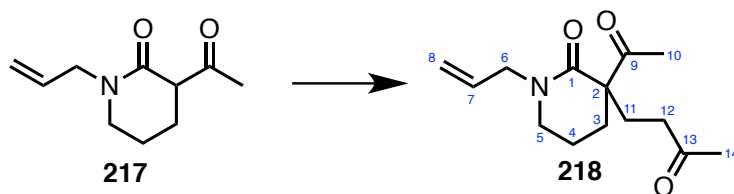
3-acetyl-1-allylpiperidin-2-one**Procedure :**

To a solution of LDA (872.0 mg, 8.62 mmol) in THF (8.6 mL) at -78 °C was added 1-allylpiperidin-2-one **216** in solution in THF (7.2 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and MeOAc was added. The reaction mixture was stirred overnight at this temperature. The reaction mixture was quenched with a solution of HCl 1N. The aqueous layer was extracted with MTBE. The combined organic extracts were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product (588.0 mg, 45%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.86-5.65 (m, 1H, **7**), 5.27-5.09 (m, 2H, **8**), 4.07-3.96 (m, 2H, **6**), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, **2**), 3.37-3.16 (m, 2H, **5**), 2.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **3**), 1.93 (s, 3H, **10**), 1.86-1.79 (m, 2H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

3-acetyl-1-allyl-3-(3-oxobutyl)piperidin-2-one**Procedure :**

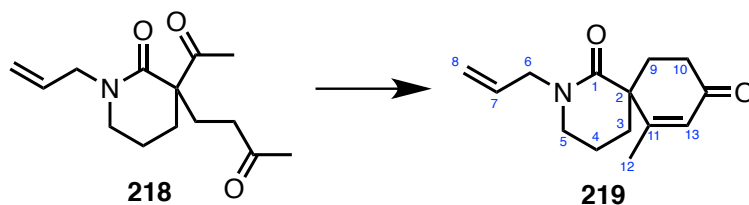
To a solution of 3-acetyl-1-allylpiperidin-2-one **217** (588.0 mg, 3.24 mmol) in solution in DCM (3.24 mL) was added FeCl₃ (87.5 mg, 0.324 mmol) and MVK (454.2 mg, 6.48 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product (678.7 mg, 83%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.82-5.70 (m, 1H, **7**), 5.23-5.13 (m, 2H, **8**), 4.09-4.02 (m, 1H, **6**), 3.95-3.87 (m, 1H, **6**), 3.27 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **5**), 2.61-2.51 (m, 2H, **3**), 2.51-2.41 (m, 2H, **12**), 2.20 (s, 3H, **10**), 2.11 (s, 3H, **14**), 1.95-1.85 (m, 2H, **11**) 1.81-1.71 (m, 2H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

2-allyl-7-methyl-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione



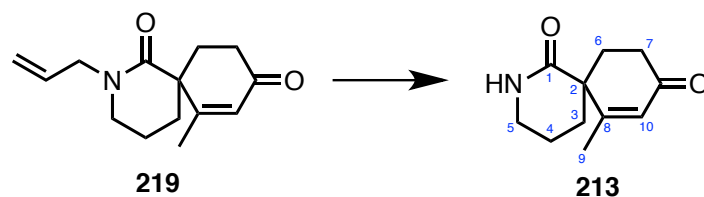
Procedure :

To a solution of 3-acetyl-1-allyl-3-(3-oxobutyl)piperidin-2-one **218** (670.0 mg, 2.67 mmol) in solution in DCM (2.67 mL) at 0 °C was added pyrrolidine (189.6 mg, 2.67 mmol) and AcOH (160.0 mg, 2.67 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product (294.8 mg, 47%) as a light brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.87 (m, 1H, **13**), 5.80-5.67 (m, 1H, **7**), 5.20-5.11 (m, 2H, **8**), 4.00 (qd, *J* = 5.8, 47.6 Hz, 2H, **6**), 3.37 (td, *J* = 5.2, 11.9 Hz, 1H, **5**), 3.29-3.22 (m, 1H, **5**), 2.55-2.46 (td, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H, **10**), 2.42-2.39 (m, 1H, **3**), 2.39-2.33 (m, 1H, **10**), 2.13-2.05 (m, 1H, **3**), 2.03-1.96 (m, 1H, **4**), 1.88 (s, 3H, **12**), 1.87-1.80 (m, 1H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

7-methyl-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione**Procedure :**

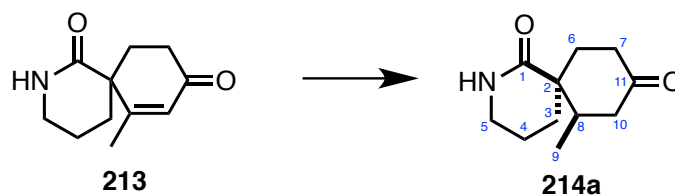
To a solution of 2-allyl-7-methyl-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione **219** (294.0 mg, 1.26 mmol) in solution in H₂O/TFA 1/1 (2.50 mL) at room temperature was added Pd(OAc)₂ (14.2 mg, 0.063 mmol). The reaction mixture was warmed at 80 °C and stirred overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (DCM. to DCM/MeOH 95/5) to give the title product (156.8 mg, 64%) as a light brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.13 (brs, 1H, **NH**), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **10**), 3.41-3.31 (m, 2H, **5**), 2.55-2.45 (m, 1H, **3**), 2.45-2.41 (m, 2H, **7**), 2.41-2.35 (m, 1H, **3**), 2.18-2.09 (m, 1H, **6**), 2.03-1.96 (m, 1H, **6**), 1.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, **9**), 1.88-1.84 (m, 2H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

7-methyl-2-azaspiro[5.5]undecane-1,9-dione



Procedure :

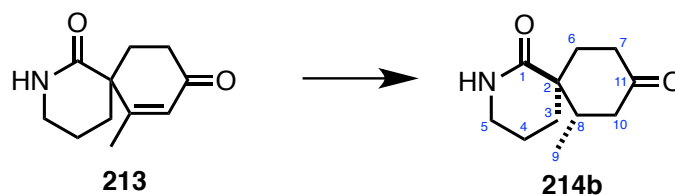
To a solution of 7-methyl-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione **213** (50.0 mg, 0.259 mmol) in solution in degassed *i*-PrOH (2.06 mL) at room temperature was added Pd/C (9.2 mg, 0.0259 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min then the reaction glass was flushed with H₂ (1 atm). The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (DCM. to DCM/MeOH 95/5) to give the title product (33.1 mg, 65%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.03 (brs, 1H, NH), 3.34-3.23 (m, 2H, 7), 3.12 (dd, *J* = 12.4, 15.1 Hz, 1H, 5), 2.89-2.74 (m, 1H, 10), 2.42 (td, *J* = 4.9, 13.9 Hz, 1H, 6), 2.29-2.16 (m, 2H, 5-10), 2.02 (td, *J* = 4.1, 11.7 Hz, 1H, 3), 1.94-1.68 (m, 3H, 4-8), 1.65-1.53 (m, 1H, 6), 1.53-1.42 (m, 1H, 3), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 9).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 2001, 723.

7-methyl-2-azaspiro[5.5]undecane-1,9-dione



Procedure :

To a solution of 7-methyl-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione **213** (100.0 mg, 0.517 mmol) in solution in anhydrous DCM (4.14 mL) at room temperature was added Crabtree's catalyst (41.6 mg, 0.0517 mmol). The reaction mixture was degassed 3 times by freeze-thaw-pump method and stirred for 5 min then the reaction glass was flushed with H₂ (1 atm). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (DCM. to DCM/MeOH 95/5) to give the title product (73.3 mg, 72%) as a light brown solid.

M.S. (ESI, m/z): 196.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₁₈NO₂⁺ 196.1338 found 196.1340.

I.R.: 3287, 2946, 2872, 1710, 1654, 1352 cm⁻¹.

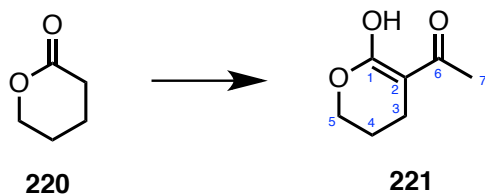
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.48 (brs, 1H, NH), 3.34-3.26 (m, 2H, **7**), 2.73-2.58 (m, 1H, **5**), 2.52-2.40 (m, 1H, **10**), 2.39-2.32 (m, 2H, **5-6**), 2.31-2.23 (m, 1H, **10**), 2.16-2.09 (m, 1H, **3**), 2.07-2.00 (m, 2H, **4-8**), 1.93-1.90 (m, 1H, **6**), 1.83-1.76 (m, 2H, **3-4**), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **9**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

209.6 (Cq, **C11**), 170.6 (Cq, **C1**), 47.6 (CH₂, **C5**), 42.5 (Cq, **C2**), 42.1 (CH₂, **C7**), 40.9 (CH, **C8**), 37.5 (CH₂, **C10**), 36.3 (CH₂, **C6**), 33.2 (CH₂, **C3**), 22.4 (CH₂, **C4**), 17.0 (CH₃, **C9**)

3-acetyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Procedure :

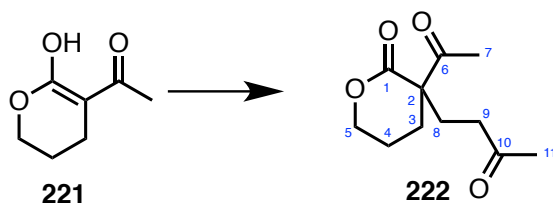
To a solution of LDA (8.2 g, 74.92 mmol) in THF (90.0 mL) at -78 °C was added valerolactone **220**. The reaction mixture was stirred 30 min at -78 °C and acetyl chloride was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with a solution of HCl 1N. The aqueous layer was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 8/2) to give the title product (312.7 mg, 7%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

13.68 (s, 1H, OH), 4.29-4.24 (m, 2H, 5), 2.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 3), 2.00 (s, 3H, 7), 1.96-1.86 (m, 2H, 4).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J.; Oertling, H.; Fischer, P.; Frey, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3769.

3-acetyl-3-(3-oxobutyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one



Procedure :

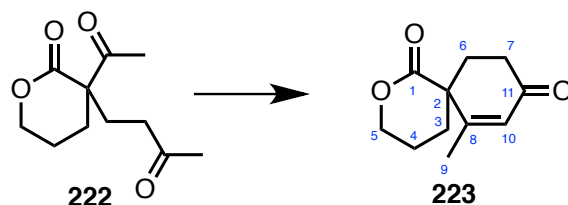
To a solution of 3-acetyltetrahydro-2H-pyran-2-one **221** (140.0 mg, 0.98 mmol) in solution in anhydrous DCM (2.0 mL) was added MVK (275.0 mg, 3.93 mmol) and *t*-BuONa (4.8 mg, 0.050 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (85.2 mg, 67% brsm) as a light yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.41-4.30 (m, 1H, **5**), 4.29-4.19 (m, 1H, **5**), 2.52-2.47 (m, 2H, **9**), 2.47-2.37 (m, 2H, **3**), 2.27 (s, 3H, **11**), 2.14 (s, 3H, **7**) 1.94-1.77 (m, 2H, **8**), 1.69-1.58 (m, 2H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J.; Oertling, H.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1665.

7-methyl-2-oxaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione



Procedure :

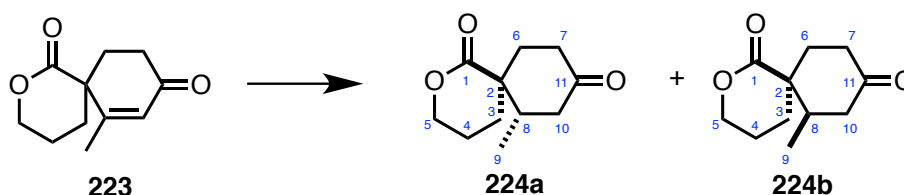
To a solution of 3-acetyl-3-(3-oxobutyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **222** (83.0 mg, 0.391 mmol) in DCM (1.8 mL) at 0 °C was added pyrrolidine (32.0 mg, 0.449 mmol) and AcOH (19.0 mg, 0.313 mmol). The reaction mixture was warmed at room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 2/8) to give the title product (24.9 mg, 33%) as a brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, **10**), 4.55-4.33 (m, 2H, **5**), 2.55-2.47 (m, 1H, **3**), 2.47-2.45 (m, 2H, **7**), 2.45-2.38 (m, 1H, **3**), 2.26-2.19 (m, 1H, **6**), 2.13-2.03 (m, 2H, **4-6**), 1.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, **9**), 1.95-1.88 (m, 1H, **4**).

All other data were similar to the literature: Christoffers, J.; Oertling, H.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1665.

7-methyl-2-oxaspiro[5.5]undecane-1,9-dione



Procedure :

To a solution of 7-methyl-2-oxaspiro[5.5]undec-7-ene-1,9-dione **223** (25.0 mg, 0.129 mmol) in anhydrous DCM (1.93 mL) at room temperature was added Crabtree's catalyst (10.4 mg, 0.0129 mmol). The reaction mixture was degassed 3 times by freeze-thaw-pump method and stirred for 5 min then the reaction glass was flushed with H₂ (1 atm). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 8/2) to give the title product (6.9 mg, 27%) as a mixture of 2 diastereoisomers (88/12) for **224a** as a light brown oil.

M.S. (ESI, m/z): 197.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₁H₁₇O₃⁺ 197.1172 found 197.1181.

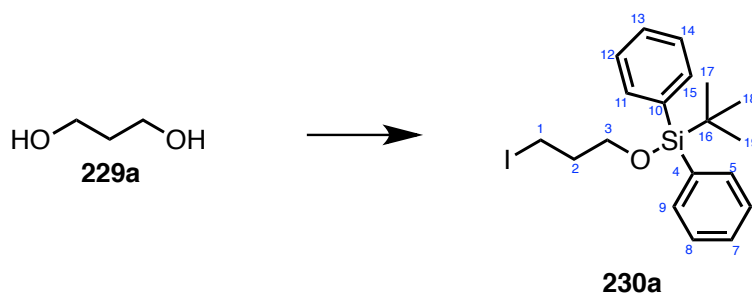
I.R.: 2926, 2854, 1713, 1451, 1261 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of 2 diastereoisomers (88/12)

4.47-4.26 (m, 2H, **5**), 2.77-2.61 (m, 1H, **8**), 2.51-2.43 (m, 1H, **7**), 2.45-2.40 (m, 1H, **7**), 2.40-2.35 (m, 1H, **10**), 2.35-2.30 (m, 1H, **6**), 2.18-2.12 (m, 2H, **3**), 2.12-2.09 (m, 1H, **10**), 1.99-1.93 (m, 3H, **4-6**), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H, **9 min**), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **9 maj**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of 2 diastereoisomers (88/12)

208.8 (Cq, **C11**), 174.3 (Cq, **C1**), 69.8 (CH₂, **C5**), 45.6 (Cq, **C2**), 44.3 (CH₂, **C10**), 38.6 (CH, **C8**), 36.0 (CH₂, **C7**), 34.3 (CH₂, **C3**), 22.5 (CH₂, **C6**), 20.9 (CH₂, **C4**), 17.2 (CH₃, **C9**)

tert-butyl(3-iodopropoxy)diphenylsilane

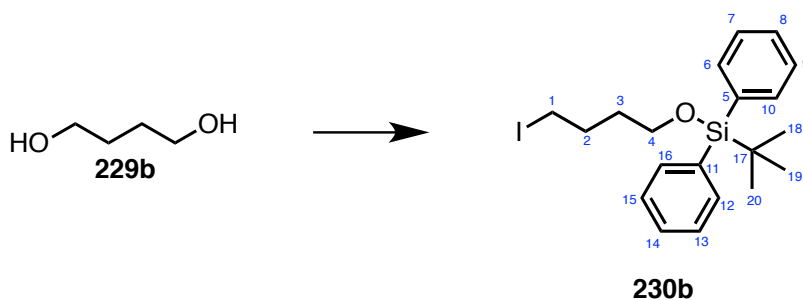
Procedure :

To a suspension of sodium hydride 60% (1.54 g, 38.4 mmol) in anhydrous THF (32.0 mL) at 0 °C was added a 1,3-propanediol **229a** (2.43 g, 32.0 mmol) in a dropwise fashion. The reaction mixture was stirred at this temperature and TBDPSCl (9.67 g, 35.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with diethyl ether. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was used in next step without further purification. To a solution of triphenylphosphine (10.9 g, 41.6 mmol) and imidazole (3.49 g, 51.2 mmol) in toluene (104 mL) was added crude alcohol in toluene (20 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and iodine was added in one portion. The reaction was stirred overnight at this temperature. The reaction was filtered on a 2 cm pad of silica gel and extracted with heptane. The extracts were evaporated under reduced pressure to afford title product (10.18 g, 75%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.72-7.65 (m, 4H, 5-9-11-15), 7.50-7.44 (m, 6H, 6-7-8-12-13-14), 3.73 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 3), 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 1), 2.06 (quint., *J* = 6.0 Hz, 2), 1.08 (s, 9H, 17-18-19).

All other data were similar to the literature: Pérez, M.; Canoa, P.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5207.

tert-butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilane

Procedure :

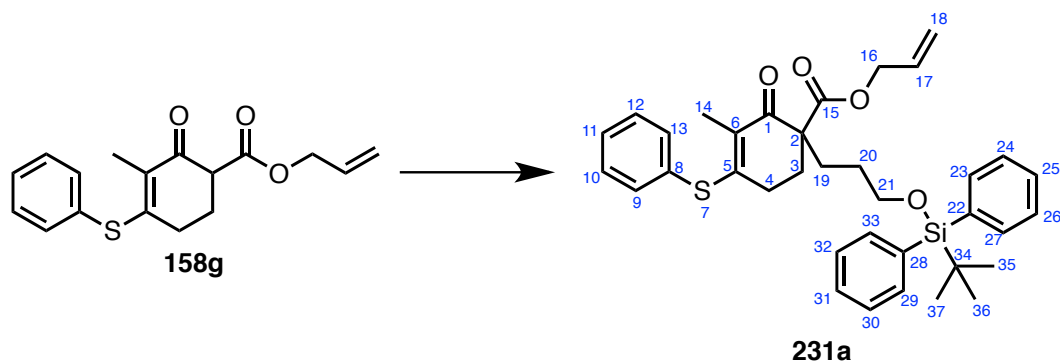
To a suspension of sodium hydride 60% (1.54 g, 38.4 mmol) in anhydrous THF (32.0 mL) at 0 °C was added a 1,3-propanediol **229a** (2.43 g, 32.0 mmol) in a dropwise fashion. The reaction mixture was stirred at this temperature and TBDPSCl (9.67 g, 35.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with diethyl ether. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was used in next step without further purification. To a solution of triphenylphosphine (10.9 g, 41.6 mmol) and imidazole (3.49 g, 51.2 mmol) in toluene (104 mL) was added crude alcohol in toluene (20 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and iodine was added in one portion. The reaction was stirred overnight at this temperature. The reaction was filtered on a 2 cm pad of silica gel and extracted with heptane. The extracts were evaporated under reduced pressure to afford title product (7.75 g, 65%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.71-7.63 (m, 4H, 6-10-12-16), 7.54-7.33 (m, 6H, 7-8-9-13-14-15), 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 4), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 1), 1.97 (quint., *J* = 7.2 Hz, 2H, 3), 1.68 (quint., *J* = 6.0 Hz, 2H, 2), 2.06 (s, 9H, 18-19-20).

All other data were similar to the literature: Pérez, M.; Canoa, P.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5207.

allyl 1-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

To a solution of allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **158g** (300 mg, 0.99 mmol) in anhydrous DMF (4.2 mL) at 0 °C was added sodium hydride 60% (79 mg, 1.98 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min at this temperature and *tert*-butyl(3-iodopropoxy)diphenylsilane **230a** was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with MTBE. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (344.2 mg, 58%) as a yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 599.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₆H₄₃O₄SSI⁺ 599.2846 found. 599.2818

I.R.: 2930, 2857, 1729, 1658, 1580, 1427, 1105, 973 cm⁻¹.

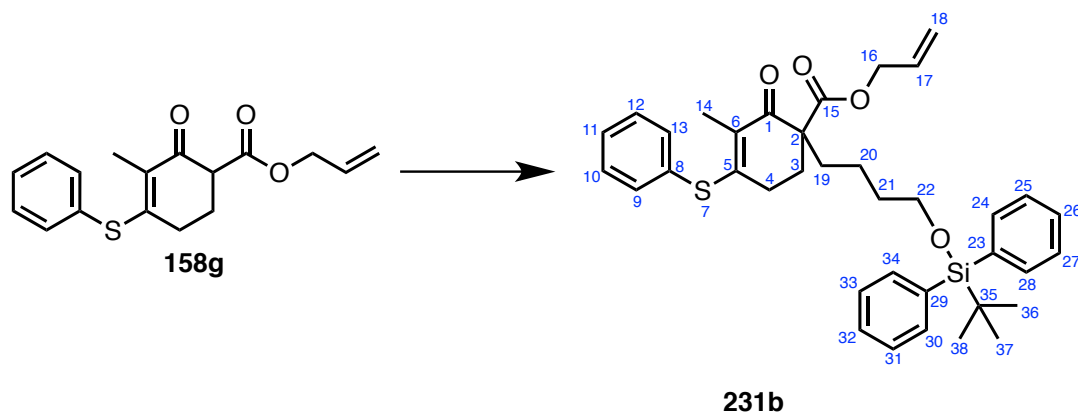
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.77-7.62 (m, 6H, 9-13-23-27-29-33), 7.47-7.35 (m, 9H, 10-11-12-24-25-26-30-31-32), 5.92-5.82 (m, 1H, 17), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.1 Hz, 18), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.4 Hz, 18), 4.60 (qd, 2H, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 16), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, 21), 2.37-2.24 (m, 2H, 3), 2.11 (m, 1H, 4), 1.98 (s, 3H, 14), 1.96-1.75 (m, 3H, 4-19), 1.67-1.47 (m, 2H, 20).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

192.1 (Cq, C1), 170.4 (Cq, C15), 156.3 (Cq, C5), 135.6 (2CH, C9-13), 135.5 (2CH, C23-27), 134.8 (2CH, C29-C33), 134.1 (2Cq, C22-28), 131.9 (CH, C17), 129.6 (Cq, C6), 129.6 (CH, C11), 129.6 (2CH, C25-31), 129.4 (2CH, C10-12), 129.2 (Cq, C8), 127.7 (2CH, C24-26), 127.6 (2CH, C30-32), 118.1 (CH₂, C18), 65.5 (CH₂, C16), 63.6 (CH₂, C21), 55.8 (Cq, C2), 32.9 (CH₂, C19), 29.5 (CH₂, C3), 27.4 (CH₂, C4), 26.9 (CH₃, C35-36-37), 21.0 (CH₂, 20), 19.2 (Cq, C34), 12.9 (CH₃, C14).

allyl 1-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-butyl)3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

To a solution of allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **158g** (1.0 g, 3.31 mmol) in MeCN (14.0 mL) at room temperature was added Cs₂CO₃ (2.16 g, 6.62 mmol). The reaction mixture was stirred for 1h this temperature and *tert*-butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilane **230b** was added. The reaction mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with MTBE. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (1.46 g, 74%) as a yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 613.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₇H₄₅O₄SSi⁺ 613.2808 found. 613.2825

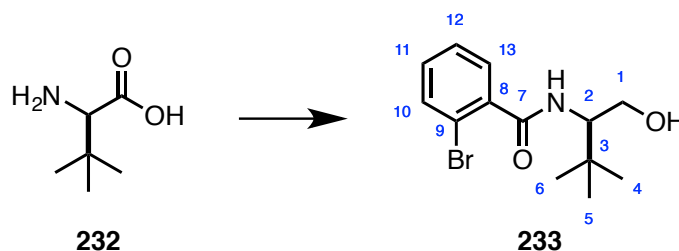
I.R.: 2930, 2857, 1729, 1658, 1580, 1427, 1105, 973 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.69-7.58 (m, 6H, 9-13-24-28-30-34), 7.45-7.31 (m, 9H, 10-11-12-25-26-27-31-32-33), 5.91-5.74 (m, 1H, 17), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.1 Hz, 18), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.4 Hz, 18), 4.58 (qd, 2H, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 16), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, 22), 2.44-2.26 (m, 2H, 3), 2.18-2.04 (m, 1H, 4), 1.99 (s, 3H, 14), 1.96-1.68 (m, 3H, 4-19), 1.63-1.49 (m, 2H, 20), 1.44-1.20 (m, 2H, 21).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

192.3 (Cq, C1), 170.8 (Cq, C15), 156.0 (Cq, C5), 135.5 (2CH, C9-13), 135.5 (2CH, C24-28), 134.8 (2CH, C30-C34), 134.1 (2Cq, C23-29), 131.9 (CH, C17), 129.6 (Cq, C6), 129.6 (CH, C11), 129.6 (2CH, C26-32), 129.4 (2CH, C10-12), 129.2 (Cq, C8), 127.7 (2CH, C25-27), 127.6 (2CH, C31-33), 118.1 (CH₂, C18), 65.5 (CH₂, C16), 63.6 (CH₂, C22), 55.8 (Cq, C2), 33.8 (CH₂, C21), 32.9 (CH₂, C19), 29.5 (CH₂, C3), 27.4 (CH₂, C4), 26.9 (CH₃, C36-37-38), 21.0 (CH₂, 20), 19.2 (Cq, C35), 12.9 (CH₃, C14).

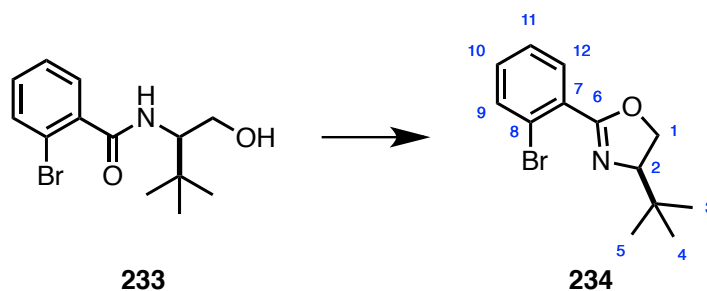
(R)-2-bromo-N-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-benzamide**Procedure :**

To a solution of NaBH_4 (1.07 g, 28.36 mmol) in THF (31.0 mL) at room temperature was added D-*tert*-leucine **232** (1.55 g, 11.81 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and iodine (3.0 g, 11.81 mmol) in solution in THF (11.8 mL) was added in dropwise fashion. After completion of the addition of iodine the reaction mixture was warmed to reflux and stirred overnight. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with MeOH and the mixture was concentrated in vacuo. A solution of aqueous KOH was added (20% w/w, 30 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solution was extracted with DCM. The organic extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford crude D-*tert*-leucinol as white solid. To a solution of crude D-*tert*-leucinol in DCM (39.0 mL) at room temperature was added Na_2CO_3 (3.75 g, 35.4 mmol) in water (28 mL). The reaction mixture was vigorously stirred and bromobenzoyl chloride (2.98 g, 13.58 mmol) was added in dropwise fashion. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was extracted with DCM, shaken with a solution of KOH (10% w/w) in MeOH and neutralized with a solution of HCl 1N. The solution was extracted with DCM. The organic extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the crude product. Title compound was dissolved in hot acetone (3 mL) and hot heptane was added. The mixture was cooled to 0 °C and small white blocks were collected to afford the title compound as white crystals (2.06g, 58% over 2 steps).

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

7.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **10-13**), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **11**), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H, **12**), 6.17 (brs, 1H, **NH**), 4.14-4.04 (m, 1H, **1**), 3.98 (dd, J = 3.8, 10.9 Hz, 1H, **1**), 3.71 (dd, J = 7.5, 11.7 Hz, 1H, **2**), 1.97 (brs, 1H, **OH**), 1.07 (s, 9H, **4-5-6**).

All other data were similar to the literature: Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181.

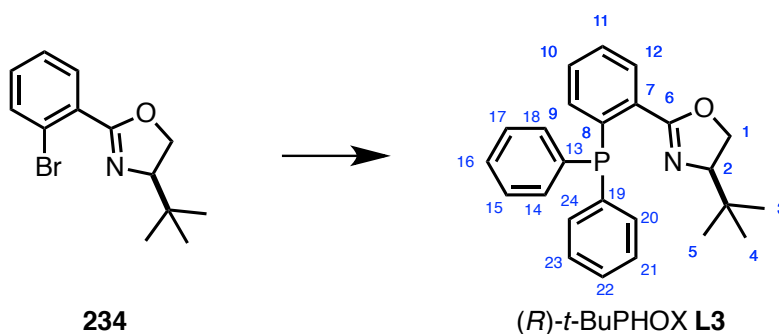
(R)-2-(2-bromophenyl)4-(tert-butyl)4,5-dihydrooxazole**Procedure :**

To a solution of (*R*)-2-bromo-*N*-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)benzamide **233** (2.06 g, 6.85 mmol) in anhydrous DCM (35.0 mL) at 0 °C was added triethylamine (1.66 g, 16.44 mmol) and mesyle chloride (902 mg, 7.88 mmol). The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred overnight. The reaction mixture was cool to room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of Na₂CO₃ and extracted with DCM. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (1.75 g, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.69 (dd, *J* = 1.9, 7.2 Hz, 1H, **9**), 7.64 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, **12**), 7.35 (td, *J* = 1.1, 7.2 Hz, 1H, **10**), 7.28 (td, *J* = 2.3, 7.9 Hz, 1H, **11**), 4.41 (td, *J* = 8.7, 10.2 Hz, 1H, **1**), 4.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, **1**), 4.12 (dd, *J* = 8.3, 10.5 Hz, 1H, **2**), 1.07 (s, 9H, **3-4-5**).

All other data were similar to the literature: Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181.

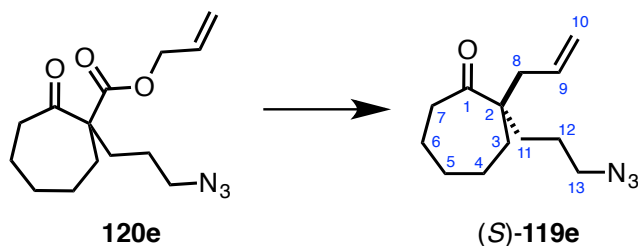
(R)-4-(*tert*-butyl)-2-(2-(diphenylphosphanyl)-phenyl)4,5-dihydrooxazole**Procedure :**

CuI (5.7 mg, 0.03 mmol), distilled diphenylphosphine (1.43 g, 7.66 mmol) and DMEDA (13.2 mg, 0.15 mmol) were poured in toluene (6.13 mL) into a flame dried glass. The reaction mixture was stirred for 20 min at room temperature and (R)-2-(2-bromophenyl)-4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazole **234** (1.73 g, 6.13 mmol) in toluene (6.13 mL) was added followed by Cs₂CO₃ (2.99 g, 9.19 mmol). The reaction mixture was warmed to reflux and stirred overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction was filtered over Celite® and solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (1.29 g, 54%) as white crystals.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.94 (brs, 1H, **9**), 7.41 (td, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H, **12**), 7.33-7.21 (m, 11H, **10-14-15-16-17-18-20-21-22-23-24**), 6.87 (ddd, *J* = 0.8, 4.0, 7.7 Hz, 1H, **11**), 4.01 (dd, *J* = 8.7, 10.2 Hz, 2H, **1**), 3.92 (dd, *J* = 8.2, 10.2 Hz, 1H, **2**), 1.07 (s, 9H, **3-4-5**).

All other data were similar to the literature: Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181.

(S)-2-allyl-2-(3-azidopropyl)-cycloheptan-1-one**Procedure :**

A solution of Pd₂(pmdba) (9.9 mg, 0.009 mmol) and (*R*)-*t*-BuPHOX (8.7 mg, 0.023 mmol) in freshly distilled and degassed ether (4.8 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of allyl 1-(3-azidopropyl)-2-oxocycloheptane-1-carboxylate **120e** (100.0 mg, 0.36 mmol) in freshly distilled and degassed ether (2.4 mL) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 9/1) gave the corresponding title product (66.4 mg, 78%).

M.S. (ESI, m/z): 208.2 [M+H-N₂]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₃H₂₂NO⁺: 208.1701 found 208.1693.

I.R.: 2929, 2854, 2091, 1696, 1454, 915 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.65 (ddt, 1H, *J* = 7.4, 10.4, 16.7 Hz, **9**), 5.13-4.94 (m, 2H, **10**), 3.20 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, **13**), 2.64-2.49 (m, 1H, **7**), 2.49-2.30 (m, 2H, **7-8**), 2.16 (dd, 1H, *J* = 7.7, 14.4, Hz, **8**), 1.83-1.27 (m, 12H, **3-4-5-6-11-12**).

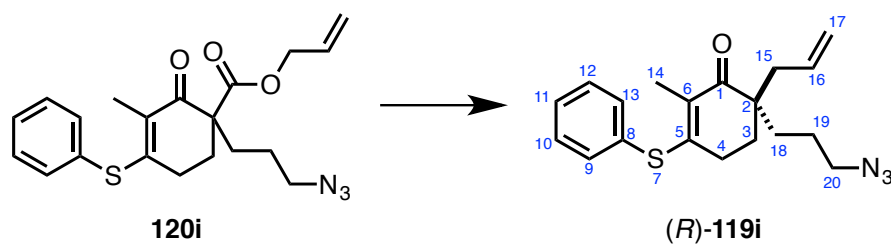
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

216.5 (Cq, **C1**), 133.8 (CH, **C9**), 118.3 (CH₂, **C10**), 53.4 (Cq, **C2**), 51.8 (CH₂, **C13**), 40.7 (CH₂, **C7**), 38.5 (CH₂, **C8**), 34.1 (CH₂, **C11**), 32.8 (CH₂, **C3**), 30.6 (CH₂, **C5**), 26.5 (CH₂, **C12**), 24.2 (CH₂, **C6**), 23.5 (CH₂, **C4**).

[α]_D²⁰: 0 (CHCl₃, *C* = 0.5).

H.P.L.C:

column IA 5 μm (4.6*250 mm), injection volume = 10 μL, flow = 1 mL/min, eluent: hept./EtOH (99/1).
e.e. = 81%

(R)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

A solution of Pd₂(pmdba) (172.0 mg, 0.157 mmol) and (*R*)-*t*-BuPHOX (152.0 mg, 0.392 mmol) in freshly distilled and degassed ether (130 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of 1-(3-azidopropyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **120i** (1.51 g, 3.92 mmol) in freshly distilled and degassed ether (66 mL) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 9/1) gave the corresponding title product (811.3 mg, 61%).

M.S. (ESI, m/z): 342.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₄N₃OS⁺: 342.1640 found 342.1631.

I.R.: 2924, 2856, 2091, 1649, 1580, 1439 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

7.54-7.46 (m, 2H, **9-13**), 7.44-7.36 (m, 3H, **10-11-12**), 5.66 (ddt, 1H, *J* = 7.3, 10.4, 16.7 Hz, **16**), 5.08-4.98 (m, 2H, **17**), 3.21 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, **20**), 2.32 (m, 1H, **15**), 2.22-2.14 (m, 3H, **4-15**), 1.96 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, **14**), 1.75 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, **3**), 1.60 (m, 1H, **18**), 1.54-1.41 (m, 3H, **18-19**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.1 (Cq, **C1**), 155.6 (Cq, **C5**), 135.6 (Cq, **C8**), 135.5 (CH, **C9-13**), 133.9 (CH, **C16**), 129.5 (CH, **C11**), 129.4 (CH, **C10-12**), 118.2 (CH₂, **C17**), 116.0 (Cq, **C6**), 51.9 (CH₂, **C20**), 45.7 (Cq, **C2**), 39.5 (CH₂, **C15**), 31.8 (CH₂, **C18**), 30.5 (CH₂, **C3**), 26.5 (CH₂, **C4**), 23.5 (CH₂, **C19**), 12.7 (CH₃, **C14**).

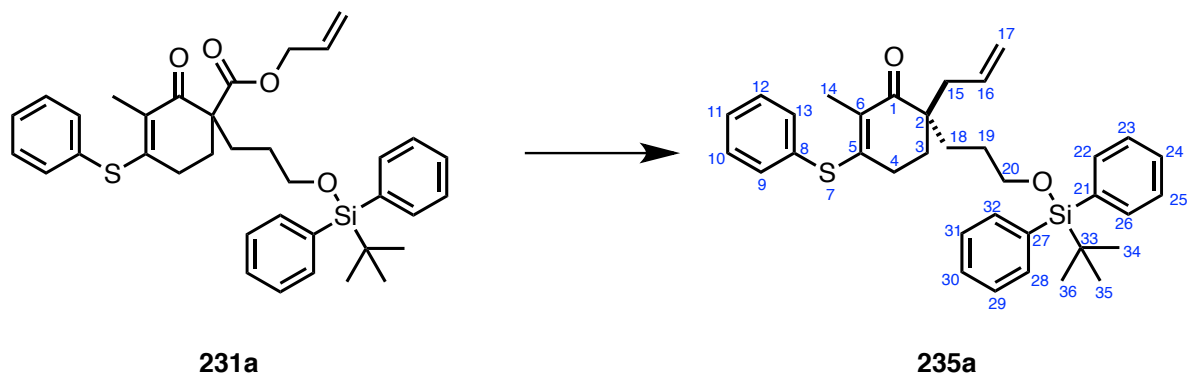
[α]_D²⁰: 0 (CHCl₃, C = 0.075).

S.F.C:

4 mL/min, AD-H, MeOH 10%, 100 bars, 25 °C.

e.e. = 88%

(R)-6-allyl-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

A solution of Pd₂(pmdba) (57.0 mg, 0.052 mmol) and (*R*)-*t*BuPHOX (50.8 mg, 0.131 mmol) in freshly distilled and degassed ether (44 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of allyl 1-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **231a** (785.0 mg, 1.31 mmol) in freshly distilled and degassed ether (22 mL) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 9/1) gave the corresponding title product (590.1 mg, 81%).

M.S. (ESI, m/z): 555.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₅H₄₃O₂SSi⁺: 555.2753 found 555.2768.

I.R.: 3071, 2931, 2857, 1652, 1589, 1428, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.68-7.63 (m, 4H, [22-26-28-32](#)), 7.52-7.48 (m, 2H, [9-13](#)), 7.44-7.35 (m, 9H, [10-11-12-23-24-25-29-30-31](#)), 5.77-5.60 (m, 1H, [16](#)), 5.06-4.96 (dd, 2H, [17](#)), 3.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, [20](#)), 2.40-2.30 (m, 1H, [3](#)), 2.24-2.09 (m, 3H, [3-15](#)), 1.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H, [14](#)), 1.85-1.65 (m, 2H, [18](#)), 1.60-1.37 (m, 4H, [4-19](#)), 1.06 (s, 9H, [34-35-36](#)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.5 (Cq, [C1](#)), 155.1 (Cq, [C5](#)), 135.6 (4CH, [C9-13-22-26](#)), 134.4 (3CH, [C16-28-32](#)), 134.0 (2Cq, [C21-27](#)), 130.0 (Cq, [C6](#)), 129.6 (CH, [C11](#)), 129.4 (4CH, [C10-12-23-25](#)), 128.7 (Cq, [C8](#)), 127.6 (2CH, [C24-30](#)), 118.1 (CH₂, [C17](#)), 64.2 (CH₂, [C20](#)), 45.6 (Cq, [C2](#)), 30.7 (CH₂, [C18](#)), 30.6 (CH₂, [C3](#)), 26.9 (CH₂-CH₃, [C4-34-35-36](#)), 26.6 (CH₂, [C19](#)), 19.2 (Cq, [C33](#)), 12.7 (CH₃, [C14](#)).

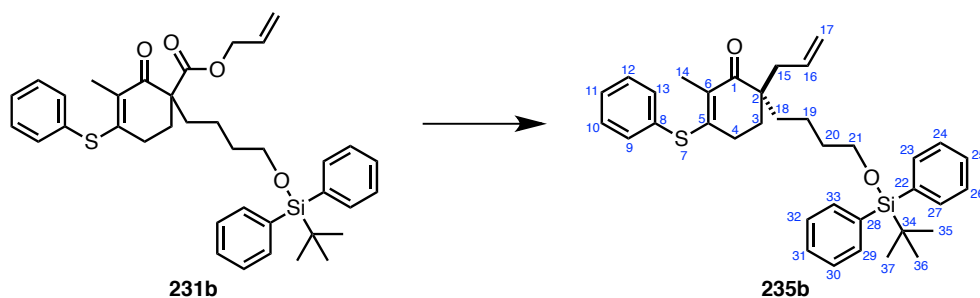
[α]_D²⁰: -5 (CHCl₃, C = 0.06).

S.F.C:

4 mL/min, AD-H, MeOH 20%, 100 bars, 25 °C.

e.e. = 89%, experiment done on the free alcohol

(R)-6-allyl-6-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-butyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

A solution of Pd₂(pmdba) (21.5 mg, 0.0196 mmol) and (*R*)-*t*-BuPHOX (19.0 mg, 0.049 mmol) in freshly distilled and degassed ether (16 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of allyl 1-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)butyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **231b** (300.0 mg, 0.49 mmol) in freshly distilled and degassed ether (8.5 mL) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 98/2) gave the corresponding title product (242.5 mg, 87%).

M.S. (ESI, m/z): 569.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₆H₄₅O₂SSi⁺: 569.2910 found 569.2896.

I.R.: 3071, 2931, 2857, 1652, 1589, 1428, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.70-7.64 (m, 4H, **23-27-29-33**), 7.53-7.49 (m, 2H, **9-13**), 7.44-7.35 (m, 9H, **10-11-12-24-25-26-30-31-32**), 5.77-5.60 (m, 1H, **16**), 5.06-4.96 (m, 2H, **17**), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **21**), 2.46-2.30 (m, 1H, **3**), 2.22-2.11 (m, 3H, **3-15**), 1.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H, **14**), 1.79-1.69 (m, 2H, **18**), 1.58-1.38 (m, 4H, **4-20**), 1.33-1.17 (m, 2H, **19**), 1.06 (s, 9H, **35-36-37**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

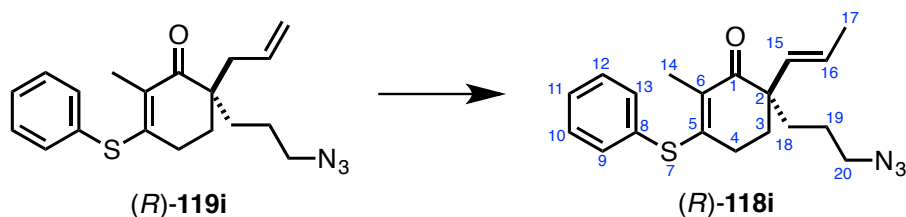
197.6 (Cq, **C1**), 154.0 (Cq, **C5**), 134.5 (2CH, **C9-13**), 134.4 (CH-2Cq, **C16-22-28**), 133.8 (2CH, **C23-27**), 133.5 (2CH, **C33-29**), 130.0 (Cq, **C6**), 129.0 (Cq, **C8**), 128.6 (2CH, **C10-12**), 128.5 (2CH, **C24-26**), 128.3 (2CH, **C30-32**), 127.9 (2Cq, **C22-28**), 126.7 (CH, **C11**), 126.6 (2CH, **C25-31**), 116.7 (CH₂, **C17**), 62.6 (CH₂, **C21**), 45.0 (Cq, **C2**), 38.5 (CH₂, **C18**), 33.4 (CH₂, **C3**), 32.1 (CH₂, **C18**), 29.4 (CH₂, **C4**), 25.9 (3CH₃, **C35-36-37**), 25.5 (CH₂, **20**), 19.2 (Cq, **C34**), 11.7 (CH₃, **C14**).

[α]_D²⁰: -5.2 (CHCl₃, *c* = 0.06).

S.F.C:

4 mL/min, AD-H, MeOH 20%, 100 bars, 25 °C.

e.e. = 91%, experiment done on the free alcohol

(*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one**Procedure :**

To a solution of (*R*)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one (**(R)-119i**) (774.0 mg, 2.26 mmol) in DCM (5 mL) at room temperature was added Pd(PhCN)₂Cl₂ (87.0 mg, 0.226 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 85/15) to give the title product (567.5 mg, 73%) as a yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 342.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₄N₃OS⁺ 342.1640 found 342.1641.

I.R.: 2933, 2094, 1649, 1588, 1440, 1292 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

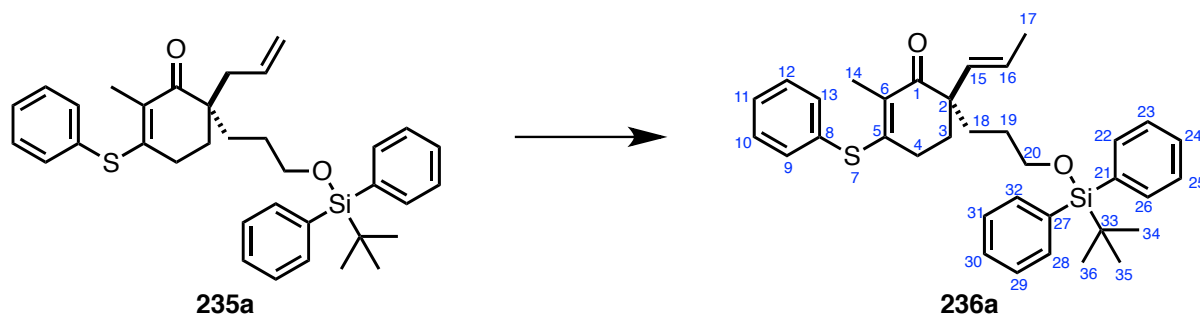
7.48 (m, 2H, 9-13), 7.40 (m, 3H, 10-11-12), 5.41 (dq, *J* = 1.1, 15.8 Hz, 1H, 15), 5.31 (qd, *J* = 7, 15.8 Hz, 1H, 16), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 20), 2.30-2.14 (m, 1H, 4), 2.07 (m, 1H, 4), 1.97 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, 17), 1.80 (m, 2H, 3), 1.67 (dd, *J* = 1.1, 5.8 Hz, 3H, 14), 1.63-1.39 (m, 4H, 18-19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

197.0 (Cq, C1), 155.8 (Cq, C5), 135.2 (Cq and CH, C8-9-13), 131.9 (CH, C15), 130.0 (Cq, C6), 129.2 (CH, C10-11-12), 126.0 (CH, C16), 51.9 (CH₂, C20), 48.9 (Cq, C2), 34.5 (CH₂, C18), 31.2 (CH₂, C3), 26.9 (CH₂, C4), 23.8 (CH₂, C19), 18.3 (CH₃, C17), 12.6 (CH₃, C14).

[α]_D²⁰: 15.4 (CHCl₃, C = 0.37).

(*R,E*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (*R*)-6-allyl-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **235a** (590.0 mg, 1.06 mmol) in DCM (2.3 mL) at room temperature was added Pd(PhCN)₂Cl₂ (40.7 mg, 0.106 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 85/15) to give the title product (473.5 mg, 80%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 555.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₅H₄₂O₂SSi⁺ 555.2748 found 555.2735.

I.R.: 3014, 2931, 2857, 1647, 1588, 1427, 1106, 1089 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

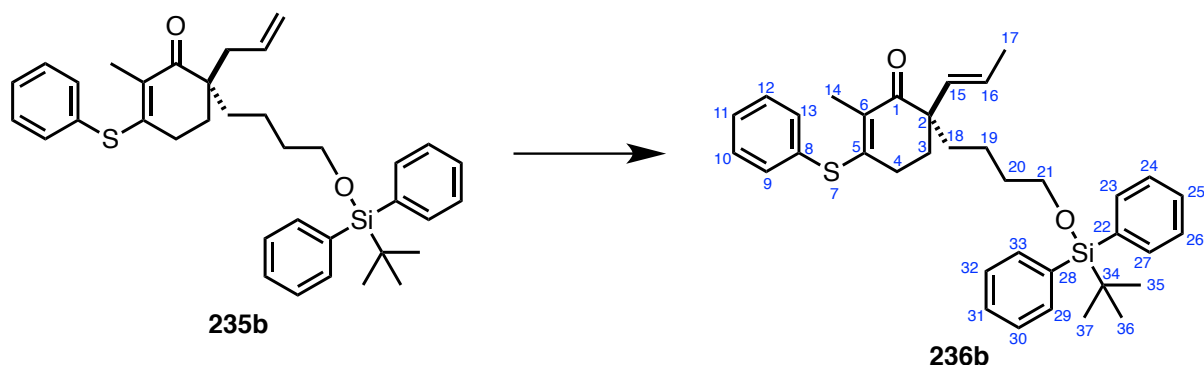
7.64 (dd, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 4H, 22-26-28-32), 7.51-7.46 (m, 2H, 9-13), 7.43-7.32 (m, 9H, 10-11-12-23-24-25-29-30-31), 5.46 (dd, *J* = 1.5, 16.2 Hz, 1H, 15), 5.28 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, 16), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 20), 2.23-2.07 (m, 2H, 3), 1.96 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H, 14), 1.82-1.73 (m, 2H, 18), 1.66 (dd, *J* = 1.5, 6.2 Hz, 3H, 17), 1.64-1.59 (m, 2H, 4), 1.48-1.37 (m, 2H, 19), 1.03 (s, 9H, 34-35-36).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.5 (Cq, C1), 155.1 (Cq, C5), 134.5 (4CH, C9-13-22-26), 134.3 (2CH, C28-32), 133.0 (2Cq, C21-27), 131.5 (CH, C15), 129.2 (Cq, C6), 128.5 (CH, C11), 128.2 (6CH, C10-12-23-25-29-31), 128.1 (Cq, C8), 126.5 (2CH, C24-30), 124.2 (CH, C16), 63.3 (CH₂, C20), 47.7 (Cq, C2), 32.1 (CH₂, C18), 29.9 (CH₂, C3), 26.2 (2CH₂, C4-19), 25.8 (CH₃, C34-35-36), 18.2 (Cq, C33), 17.4 (CH₃, C17), 12.7 (CH₃, C14).

[α]_D²⁰: -0.6 (CHCl₃, C = 0.5).

(*R,E*)-6-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)butyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (*R*)-6-allyl-6-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)butyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **235b** (63.5 mg, 0.111 mmol) in DCM (0.25 mL) at room temperature was added Pd(PhCN)₂Cl₂ (4.3 mg, 0.0111 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 95/5) to give the title product (56.8 mg, 90%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, *m/z*): 591.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for C₁₉H₂₄N₃OS⁺ 342.1640 found 342.1641.

I.R.: 3070, 2930, 2856, 1650, 1588, 1427, 1106 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

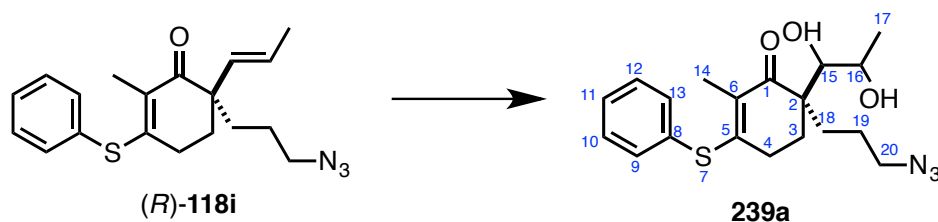
7.70-7.64 (m, 4H, **23-27-29-33**), 7.53-7.49 (m, 2H, **9-13**), 7.44-7.35 (m, 9H, **10-11-12-24-25-26-30-31-32**), 5.52-5.41 (m, 1H, **15**), 5.35-5.21 (m, 1H, **16**), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **21**), 2.46-2.30 (m, 1H, **3**), 2.22-2.11 (m, 3H, **3-15**), 1.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H, **14**), 1.79-1.69 (m, 2H, **18**), 1.58-1.38 (m, 4H, **4-20**), 1.33-1.17 (m, 2H, **19**), 1.06 (s, 9H, **35-36-37**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

197.6 (Cq, **C1**), 155.4 (Cq, **C5**), 135.6 (4CH, **C9-13-23-27**), 135.3 (2CH, **C29-33**), 134.0 (2Cq, **C22-28**), 132.2 (CH, **C15**), 130.2 (Cq, **C6**), 129.5 (4CH, **C10-12-24-26**), 129.4 (Cq, **C8**), 129.3 (2CH, **C30-32**), 127.6 (3CH, **C11-25-31**), 125.2 (2CH, **C16**), 64.3 (CH₂, **C21**), 48.7 (Cq, **C2**), 36.7 (CH₂, **C18**), 33.4 (CH₂, **C3**), 30.9 (CH₂, **C20**), 27.3 (CH₂, **C4**), 26.8 (3CH₃, **C35-36-37**), 20.2 (CH₂, **19**), 19.0 (Cq, **C34**), 18.4 (CH₃, **C17**), 12.7 (CH₃, **C14**).

[α]_D²⁰: 0.89 (CHCl₃, C = 0.925).

(6*R*)-6-(3-azidopropyl)-6-((1*R*)-1,2-dihydroxypropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (*R*)-**118i** (28.0 mg, 0.082 mmol) in a mixture of H₂O (0.5 mL) and *t*-BuOH (0.5 mL) at room temperature was added K₃Fe(CN)₆ (81.0 mg, 0.246 mmol), K₂CO₃ (34.0 mg, 0.246 mmol) and DABCO (4.6 mg, 0.041 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min and OsO₄ was added (2.0 mg, 0.0082 mmol). The reaction mixture was warmed to 35 °C and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of Na₂SO₃, stirred for an additional hour, and extracted with Et₂O. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 6/4) to give the title product (12.3 mg, 40%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 376.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₉H₂₆N₃O₃S⁺ 376.1695 found 376.1689.

I.R.: 3404, 2928, 2093, 1729, 1633, 1578, 1439, 1340, 1295 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

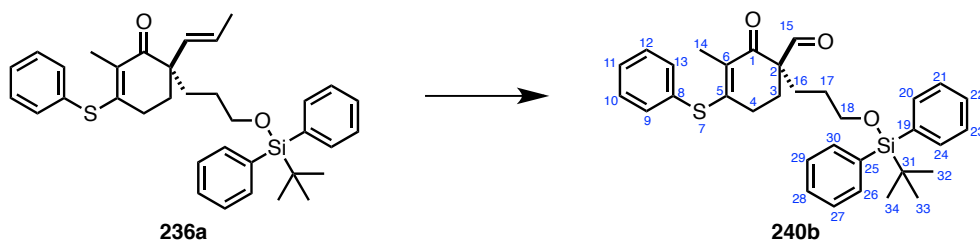
7.56-7.48 (m, 2H, 9-13), 7.46-7.37 (m, 3H, 10-11-12), 3.85 (qd, *J* = 1.7, 6.4 Hz, 1H, 16), 3.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 15), 3.34-3.14 (m, 2H, 20), 2.22-2.15 (m, 2H, 4), 2.11-1.97 (m, 2H, 18), 1.94 (s, 17), 1.80-1.59 (m, 4H, 3-19), 1.25 (dd, *J* = 6.4 Hz, 3H, 17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

201.6 (Cq, C1), 158.2 (Cq, C5), 136.7 (Cq and 2CH, C8-9-13), 129.7 (CH, C11), 129.5 (Cq and 2CH, C6-10-12), 51.7 (CH₂, C20) 48.6 (Cq, C2), 29.2 (CH₂, C3), 27.1 (CH₂, C18), 26.9 (CH₂, C4), 23.8 (CH₂, C19), 21.8 (CH₃, C17), 12.6 (CH₃, C14).

[α]_D²⁰: -8.0 (CHCl₃, C = 0.615).

(6*R*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-6-((1*R*)1,2-dihydroxypropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (*R,E*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **236a** (420.0 mg, 0.754 mmol) in a mixture of H₂O (4.5 mL) and *t*-BuOH (4.5 mL) at room temperature was added K₃Fe(CN)₆ (744.0 mg, 2.26 mmol), K₂CO₃ (312.3 mg, 2.26 mmol) and DABCO (42.5 mg, 0.377 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min and OsO₄ was added (19.2 mg, 0.0754 mmol). The reaction mixture was warmed to 35 °C and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of Na₂SO₃, stirred for an additional hour, and extracted with Et₂O. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 6/4) to give dihydroxylated product **239b** (251.7 mg, 57%) as pale white oil. To a solution of (*R,E*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-6-(1,2-dihydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **239b** (50.0 mg, 0.085 mmol) in benzene (0.63 mL) was added Pb(OAc)₄ (41.2 mg, 0.093 mmol). The reaction mixture was warmed to 35 °C and stirred for 1h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 90/10) to give the title product (34.6 mg, 75%) as a colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): 343.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₃H₃₉O₃SSi⁺ 543.2384 found 543.2404.

I.R.: 2928, 2855, 1725, 1640, 1578, 1427, 1298, 1260, 1105 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

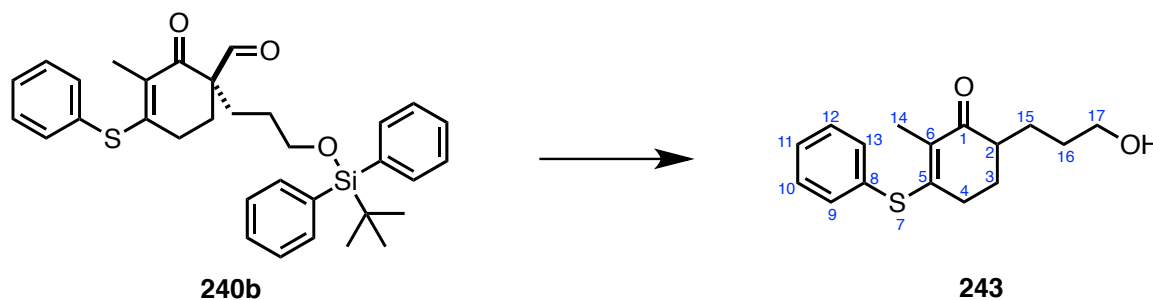
9.58 (s, 1H, 15), 7.66-7.59 (m, 4H, 20-24-26-30), 7.51-7.32 (m, 11H, 9-10-11-12-13-21-22-23-27-28-29), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 18), 2.31-2.20 (m, 1H, 3), 2.20-2.06 (m, 2H, 16), 1.96 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H, 14), 1.94-1.82 (m, 2H, 4), 1.81-1.71 (m, 1H, 3), 1.47-1.22 (m, 2H, 17), 1.03 (s, 9H, 34-35-36).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

201.5 (Cq, C1), 193.0 (CH, C15), 159.0 (Cq, C5), 135.7 (4CH, C9-13-20-24), 135.5 (2CH, C26-30), 133.7 (2Cq, C19-25), 129.8 (CH, C11), 129.6 (2CH, C22-28), 129.5 (2CH, C10-12), 129.2 (Cq, C6), 128.7 (Cq, C8), 127.7 (4CH, C21-23-27-29), 63.3 (CH₂, C18), 59.5 (Cq, C2), 28.7 (CH₂, C16), 26.9 (3CH₃, C32-33-34), 26.3 (CH₂, C3), 26.2 (CH₂, C4), 25.4 (CH₂, C17), 19.2 (Cq, C31), 12.3 (CH₃, C14).

[α]_D²⁰: 5.2 (CHCl₃, C = 0.5).

6-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (6*R*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-6-((1*R*)-1,2-dihydroxypropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **240b** (88.6 mg, 0.163 mmol) in THF (3.26 mL) was added a solution of TBAF 1 M in THF (0.33 mL, 0.326 mmol). The reaction mixture stirred for 1h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O, and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product **243** (27.7 mg, 56%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 277.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₁O₂S⁺ 277.1247 found 277.1244.

I.R.: 3405, 2930, 2857, 1712, 1648, 1582, 1475 cm⁻¹.

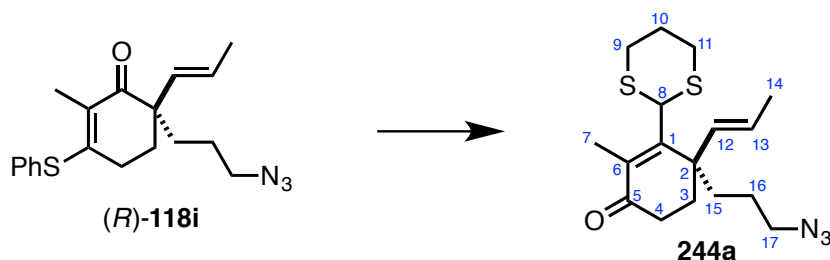
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.54-7.49 (m, 2H, **9-13**), 7.46-7.37 (m, 3H, **10-11-12**), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **17**), 2.25-2.18 (m, 2H, **3**), 2.13-2.05 (m, 1H, **2**), 1.98 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H, **14**), 1.91-1.81 (m, 2H, **15**), 1.71-1.52 (m, 4H, **4-16**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

197.7 (Cq, **C1**), 156.4 (Cq, **C5**), 135.4 (2CH, **C9-13**), 135.5 (2CH, **C26-30**), 130.0 (Cq, C6), 129.4 (CH, **C11**), 129.3 (2CH, **C10-12**), 128.8 (Cq, **C8**), 63.3 (CH₂, **C17**), 44.9 (CH, **C2**), 30.1 (CH₂, **C15**), 29.2 (CH₂, **C3**), 27.9 (CH₂, **C4**), 25.8 (CH₂, **C16**), 12.3 (CH₃, **C14**).

(*R,E*)-4-(3-azidopropyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of dithiane (326.0 mg, 2.71 mmol) in THF (16.3 mL) at 0 °C was added a solution of *n*-BuLi 1.34 M in THF (1.82 mL, 2.46 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature and cooled to -78 °C and (*R,E*)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (*R*)-**118i** (420.0 mg, 1.23 mmol) was added in solution in THF (4.9 mL). The reaction mixture was stirred for 1h30 at this temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was dissolved in chloroform (5.6 mL) at room temperature and APTS (468.0 mg, 2.46 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at this temperature. The reaction was quenched with H₂O and extracted with DCM. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product **244a** (291.3 mg, 75%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 352.5 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₇H₂₆N₃OS₂⁺ 352.1517 found 352.1530.

I.R.: 2934, 2090, 1670, 1448, 1420, 1272, 1092, 968 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

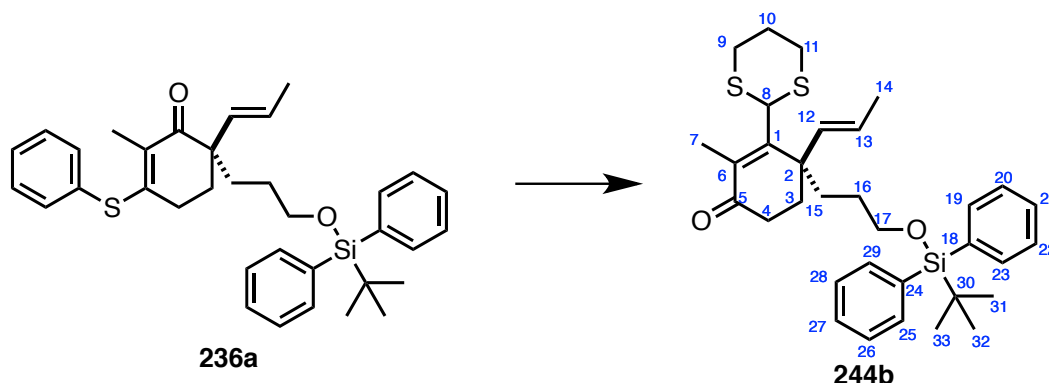
5.65 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **12**), 5.43 (qd, *J* = 1.3, 15.8 Hz, 1H, **13**), 4.66 (s, 1H, **8**), 3.40-3.23 (m, 2H, **17**), 3.02-2.76 (m, 4H, **9-11**), 2.51-2.28 (m, 2H, **4**), 2.22 (s, 3H, **7**), 2.16-2.06 (m, 2H, **10**), 1.98-1.78 (m, 4H, **3-15**), 1.77 (dd, *J* = 1.5, 6.2 Hz, 3H, **14**), 1.72-1.60 (m, 3H, **15-16**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.9 (Cq, **C5**), 154.9 (Cq, **C1**), 138.4 (Cq, **C6**), 132.8 (CH, **C12**), 126.8 (CH, **C13**), 51.9 (CH₂, **C17**), 50.4 (CH, **C8**), 46.1 (Cq, **C2**), 34.1 (CH₂, **C15**), 33.4 (CH₂, **C4**), 32.7 (2CH₂, **C9-11**), 31.4 (CH₂, **C3**), 25.5 (CH₂, **C10**), 24.4 (CH₂, **C16**), 18.2 (CH₃, **C14**), 14.8 (CH₃, **C7**).

[α]_D²⁰: -45.5 (CHCl₃, C = 0.2)

(*R,E*)-4-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of dithiane (296.0 mg, 2.46 mmol) in THF (14.7 mL) at 0 °C was added a solution of *n*-BuLi 1.34 M in THF (1.66 mL, 2.24 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature and cooled to -78 °C and (*R,E*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **236a** (620.0 mg, 1.12 mmol) was added in solution in THF (4.5 mL). The reaction mixture was stirred for 1h30 at this temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was dissolved in chloroform (5.6 mL) at room temperature and APTS (426.0 mg, 2.24 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at this temperature. The reaction was quenched with H₂O and extracted with DCM. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product **244b** (252.3 mg, 40%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 565.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₃H₄₅O₂S₂Si⁺ 565.2639 found 566.2630.

I.R.: 2955, 2929, 2856, 1672, 1427, 1259, 1105, 1088, 700 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

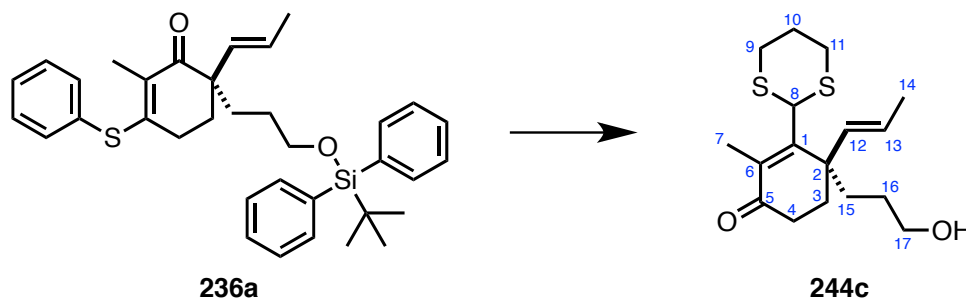
7.74 (td, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 4H, **19-23-25-29**), 7.41 (tt, *J* = 1.9, 6.6 Hz, 6H, **20-21-22-26-27-28**), 5.3 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **12**), 5.43 (qd, *J* = 1.3, 15.8 Hz, 1H, **13**), 4.66 (s, 1H, **8**), 3.82-3.62 (m, 2H, **17**), 2.86-2.74 (m, 4H, **9-11**), 2.68-2.49 (m, 2H, **3**), 2.44-2.31 (m, 2H, **15**), 2.25 (s, 3H, **7**), 2.05-2.01 (m, 1H, **10**), 1.95-1.84 (m, 2H, **4**), 1.79 (dd, *J* = 1.5, 6.2 Hz, 3H, **14**), 1.70-1.54 (m, 3H, **10-16**), 1.12 (s, 9H, **31-32-33**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

199.3 (Cq, **C5**), 156.3 (Cq, **C1**), 137.3 (Cq, **C6**), 135.6 (CH, **C19-23**), 135.4 (2CH, **C25-29**), 134.9 (2CH, **C21-27**), 133.9 (2Cq, **C18-24**), 133.2 (CH, **C13**), 129.6 (2CH, **C20-22**), 127.7 (2CH, **C26-28**), 126.8 (CH, **C12**), 64.1 (CH₂, **C17**), 50.7 (CH, **C8**), 46.0 (Cq, **C2**), 33.4 (CH₂, **C15**), 33.4 (CH₂, **C4**), 32.7 (2CH₂, **C9-11**), 32.4 (CH₂, **C3**), 27.6 (CH₂, **C10**), 26.9 (CH₃, **C31-32-33**), 25.6 (CH₂, **C16**), 19.3 (Cq, **C30**), 18.2 (CH₃, **C14**), 14.8 (CH₃, **C7**).

[α]_D²⁰: -3.9 (CHCl₃, *c* = 0.59)

(*R,E*)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)-cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of dithiane (296.0 mg, 2.46 mmol) in THF (14.7 mL) at 0 °C was added a solution of *n*-BuLi 1.34 M in THF (1.66 mL, 2.24 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature and cooled to -78 °C and (*R,E*)-6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **236a** (620.0 mg, 1.12 mmol) was added in solution in THF (4.5 mL). The reaction mixture was stirred for 1h30 at this temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was dissolved in chloroform (5.6 mL) at room temperature and APTS (426.0 mg, 2.24 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at this temperature. The reaction was quenched with H₂O and extracted with DCM. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product **244c** (122.4 mg, 33%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 527.1 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₇H₂₇O₂S₂⁺ 327.1452 found 327.1446.

I.R.: 3417, 2928, 1667, 1420 cm⁻¹

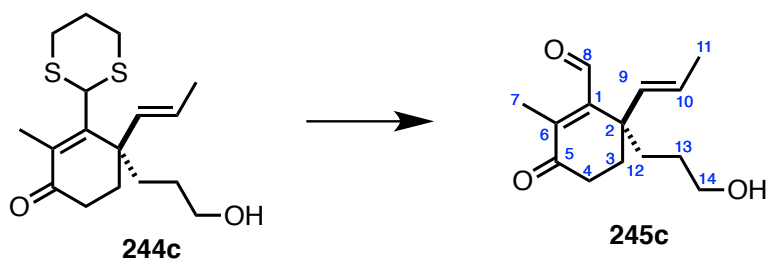
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.65 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **12**), 5.41 (qd, *J* = 1.3, 16.0 Hz, 1H, **13**), 4.66 (s, 1H, **8**), 4.14-3.94 (m, 2H, **17**), 3.07-2.91 (m, 4H, **9-11**), 2.45-2.33 (m, 2H, **4**), 2.20 (s, 3H, **7**), 2.02-1.97 (m, 2H, **10**), 1.93-1.79 (m, 4H, **3-15**), 1.77 (dd, *J* = 1.5, 6.4 Hz, 3H, **14**), 1.72-1.60 (m, 3H, **15-16**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

195.6 (Cq, **C5**), 154.9 (Cq, **C1**), 138.5 (Cq, **C6**), 133.1 (CH, **C12**), 126.8 (CH, **C13**), 64.5 (CH₂, **C17**), 50.5 (CH, **C8**), 46.1 (Cq, **C2**), 34.1 (CH₂, **C15**), 33.4 (CH₂, **C4**), 32.7 (2CH₂, **C9-11**), 32.4 (CH₂, **C3**), 25.5 (CH₂, **C10**), 24.4 (CH₂, **C16**), 18.2 (CH₃, **C14**), 14.8 (CH₃, **C7**).

[α]_D²⁰: -28.5 (CHCl₃, C = 0.165)

(*R,E*)-6-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-3-oxo-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde**Procedure :**

To a solution of (*R,E*)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **244c** (280.9 mg, 0.82 mmol) in TFE (4.8 mL) and H₂O (0.8 mL) at room temperature was added PIFA (709.5 mg, 1.65 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃, and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product **245c** (146.6 mg, 71%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): to be determined

H.R.M.S. (ESI, m/z): to be determined

I.R.: to be determined

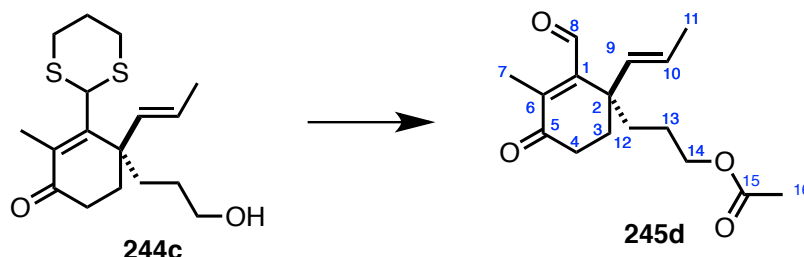
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

10.16 (s, 1H, **8**), 5.51 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **9**), 5.35 (qd, *J* = 1.3, 16.0 Hz, 1H, **10**), 3.61 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, **14**), 2.65-2.38 (m, 2H, **4**), 2.16-2.06 (m, 3H, **3-7**), 2.00-1.90 (m, 1H, **12**), 1.78-1.72 (m, 1H, **3**), 1.69 (dd, *J* = 1.5, 6.4 Hz, 3H, **11**), 1.57-1.39 (m, 2H, **12-13**), 1.16-1.05 (m, 1H, **13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

200.3 (Cq, **5**), 195.3 (CH, **8**), 150.5 (Cq, **1**), 141.4 (Cq, **6**), 133.9 (CH, **9**), 125.9 (CH, **10**), 62.4 (CH₂, **14**), 43.5 (Cq, **2**), 37.9 (CH₂, **12**), 33.9 (CH₂, **4**), 31.3 (CH₂, **3**), 20.5 (CH₂, **13**), 18.1 (CH₃, **11**), 10.9 (CH₃, **7**).

[α]_D²⁰: to be determined

(*R,E*)-3-(2-formyl-3-methyl-4-oxo-1-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)propyl acetate**Procedure :**

To a solution of (*R,E*)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **244c** (30.0 mg, 0.092 mmol) in MeCN (0.78 mL) and H₂O (0.14 mL) at room temperature was added CuCl₂·2H₂O (109.1 mg, 0.64 mmol) and CuO (50.9 mg, 0.64 mmol). The reaction mixture was warmed to reflux and stirred for 3 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and the reaction was filtered over Celite ®. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was diluted in DCM and EDTA (238.2 mg, 0.64 mmol) was added followed by a saturated solution of NaHCO₃. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and extracted with DCM. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 5/5) to give the title product **245d** (12.2 mg, 48%) as a yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 279.2 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₁₆H₂₃O₄⁺ 279.1608 found 279.1595.

I.R.: 2928, 2858, 1735, 1680, 1230 cm⁻¹

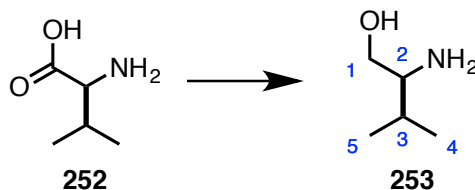
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

10.19 (s, 1H, **8**), 5.51 (qd, *J* = 6.2, 15.8 Hz, 1H, **9**), 5.35 (qd, *J* = 1.3, 16.0 Hz, 1H, **10**), 4.08-3.93 (m, 2H, **14**), 2.65-2.38 (m, 2H, **4**), 2.08 (s, 3H, **7**), 2.07-2.04 (m, 1H, **3**), 2.03 (s, 3H, **16**), 2.00-1.94 (m, 1H, **12**), 1.81-1.72 (m, 1H, **3**), 1.69 (dd, *J* = 1.5, 6.4 Hz, 3H, **11**), 1.66-1.56 (m, 2H, **12-13**), 1.46-1.37 (m, 1H, **13**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

200.1 (Cq, **C5**), 194.9 (CH, **C8**), 171.0 (Cq, **C15**), 150.5 (Cq, **C1**), 142.0 (Cq, **C6**), 133.4 (CH, **C9**), 126.2 (CH, **C10**), 62.4 (CH₂, **C14**), 43.2 (Cq, **C2**), 34.2 (CH₂, **C12**), 33.9 (CH₂, **C4**), 31.3 (CH₂, **C3**), 23.6 (CH₂, **C13**), 20.9 (CH₃, **C16**), 18.1 (CH₃, **C11**), 10.9 (CH₃, **C7**).

[α]_D²⁰: -2.7 (CHCl₃, C = 0.225)

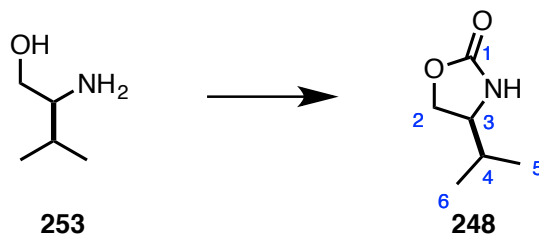
(S)-2-amino-3-methylbutan-1-ol**Procedure :**

To a solution of lithium aluminum hydride (647.0 mg, 17.07 mmol) in 20 mL of dry THF cooled to 0 °C L-valine **252** (1.0 g, 8.54 mmol) was added slowly. After all of the L-valine had been added (about 1 h), the reaction mixture was heated at reflux for 10 hours. The solution was cooled to 0 °C, and excess LiAlH₄ was quenched with 2.5 mL of aqueous sodium hydroxide (2.0 M). The precipitate was filtered off and extracted with boiling THF (100 mL) for an hour and filtered off again. The combined organic filtrates were dried with sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure on a rotary evaporator to give 880 mg of (S)-valinol **253** (103 mmol, 100% yield) as a colorless oil, which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.65-3.62 (dd, *J* = 3.7, 10.6 Hz, 1H, **1**), 3.30-3.26 (dd, *J* = 8.8, 10.6 Hz, 1H, **1**), 2.57-2.53 (m, 1H, **2**), 1.93 (brs, 3H, **NH₂-OH**), 0.92 (d, 7 Hz, **4**), 0.90 (d, 7 Hz, **5**).

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.

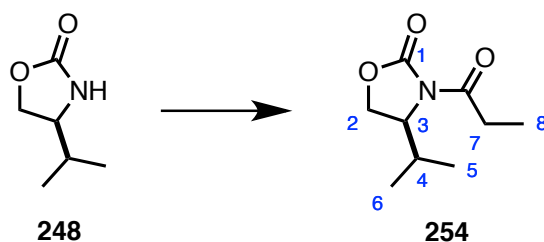
(S)-4-isopropylloxazolidin-2-one**Procedure :**

(S)-valinol **253** (3.71 g, 36.01 mmol), diethyl carbonate (4.8 mL, 39.62 mmol), and anhydrous potassium carbonate (497.7 mg, 3.60 mmol) were heated at 135 °C until no more ethanol distilled. The resultant mixture was cooled to room temperature and dissolved in diethyl ether, and the solution was filtered through a pad of Celite® to remove the potassium carbonate. The filtrate was placed into a 0 °C refrigerator to crystallize. The crystals were collected by filtration. After drying, 2.57 g of (4S)-isopropyl-2-oxazolidinone **248** (19.90 mmol, 55% yield) were recovered as white needles.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.74 (brs, 1H, NH), 4.43 (dd, $J = 8.5, 8.9$ Hz, 1H, 2), 4.08 (dd, $J = 6.4, 8.5$ Hz, 1H, 2), 3.62-3.58 (m, 1H, 3), 1.75-1.68 (m, 1H, 4), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 5), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 6).

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, 85, 158.

(S)-4-isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-one**Procedure :**

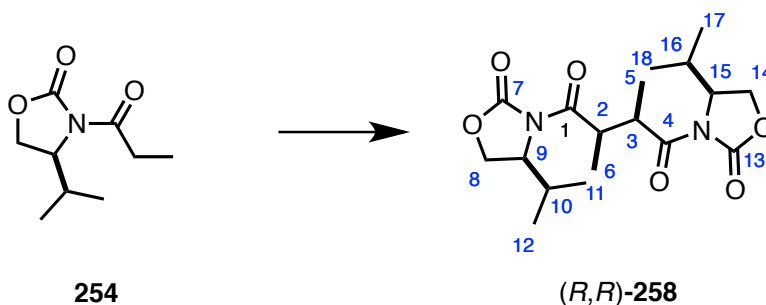
To a solution of (4*S*)-isopropyl-2-oxazolidinone **248** (3.5 g, 27.74 mmol) in 140 mL of anhydrous THF at -78 °C was added dropwise *n*-butyllithium (24.7 mL, 29.12 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 25 min and propionyl chloride (2.42 mL, 27.74 mmol) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, and the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with AcOEt, and the combined organic phases were washed with brine. Drying with anhydrous sodium sulfate, filtration, and removal of the solvent under reduced pressure on a rotary evaporator afford the crude product as a light yellow oil. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept/AcOEt 7/3) to give the title product **254** (4.10 g, 80 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.40-4.37 (m, 1H, **4**), 4.23 (appt. t, *J* = 8.5 Hz, 1H, **2**), 4.16 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H, **2**), 2.86-2.80 (m, 2H, **7**), 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **8**), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, **5**), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, **6**)

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, 85, 158.

(2*R*,3*R*)-1,4-bis((*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,3-dimethylbutane-1,4-dione



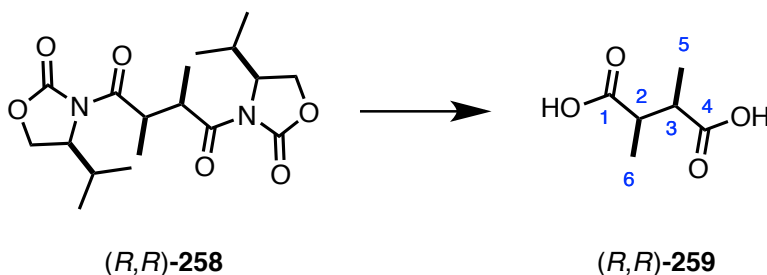
Procedure :

To a solution of diisopropylamine (3.56 mL, 25.22 mmol) in dry THF (79 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise a solution of butyllithium (14.55 mL, 23.28 mol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 60 min and a solution of (4*S*)-isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinone **254** (3.59 g, 19.40 mmol) in THF (19 mL) was added dropwise. The reaction mixture stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 min. Then, titanium(IV) chloride (5.32 mL, 48.5 mmol) was added maintaining an internal temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred for another 60 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the mixture was allowed to warm to ambient temperature. After being stirred overnight, the reaction was quenched at ambient temperature with 1 N HCl, and AcOEt was added. The reaction mixture was transferred to separatory funnel and the organic phase was collected. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine. Drying the extracts with anhydrous sodium sulfate, filtration, and removal of the solvent under reduced pressure on a rotary evaporator afforded the crude product as a light yellow solid. The solid was transferred to a round-bottomed flask. Ethyl acetate (30 mL) was added, and the solution was heated to reflux. Heptane (75 mL) was added slowly through the condenser while maintaining the solution at reflux. The resulting suspension was allowed to cool to room temperature and then placed in a freezer at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. After standing at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight, the crystals were collected by filtration and were rinsed with 40 mL of heptane/AcOEt, 4/1. The product was dried for 24 h. Thus, 1.97 g (55%) of (2*R*,3*R*)-1,4-bis[(4*S*)-4-isopropyl-2-oxo-(1,3-oxazolidine-3-yl)]-2,3-dimethylbutane-1,4-dione (*R,R*)-**258** was obtained as white, cotton-like crystals.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

4.37-4.35 (m, 2H, 9-15), 4.25 (dd, $J = 8.5, 9.0\text{ Hz}$, 2H, 8-14), 4.19 (dd, $J = 2.5, 9.0\text{ Hz}$, 2H, 8-14), 4.07-4.06 (m, 2H, 2-3), 2.30-2.24 (m, 2H, 9-15), 1.22 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 6 H, 5-6), 0.88 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 12H, 11-12-17-18).

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, 85, 158.

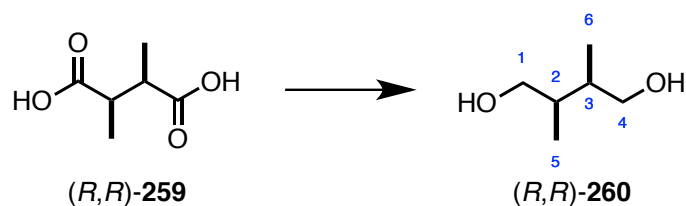
(2*R*,3*R*)-2,3-dimethylsuccinic acid**Procedure :**

To a solution of (*2R,3R*)-1,4-bis[(4*S*)-4-isopropyl-2-oxo-(1,3-oxazolidine-3-yl)]-2,3-dimethylbutane-1,4-dione (*R,R*)-**258** 2.08 g (5.64 mmol) in THF (28 mL), and water (23 mL). After purging the reaction flask with argon, the resulting mixture was cooled to 0 °C. To this solution was added 30% aqueous hydrogen peroxide (2.56 mL, 56.40 mmol), followed by addition of lithium hydroxide monohydrate (540 mg, 22.56 mmol) in one portion. The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C, and the reaction was quenched with 1.5 M aqueous Na₂SO₃ solution. The resulting mixture was extracted with dichloromethane. The aqueous layer was transferred to a round bottomed flask and was cooled to 0 °C. Concentrated HCl (12 M) was added. The resulting solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine. Drying the organic extracts with anhydrous sodium sulfate, filtration, and removal of the solvent under reduced pressure on a rotary evaporator afford the crude product as a white solid. The product was dried for 24 h to afford 659 mg, (80%) of (*2R,3R*)-2,3-dimethylsuccinic acid (*R,R*)-**259** as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.80 (brs, 2H, COOH), 2.74-2.68 (m, 2H, 2-3), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, 5-6).

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, 85, 158.

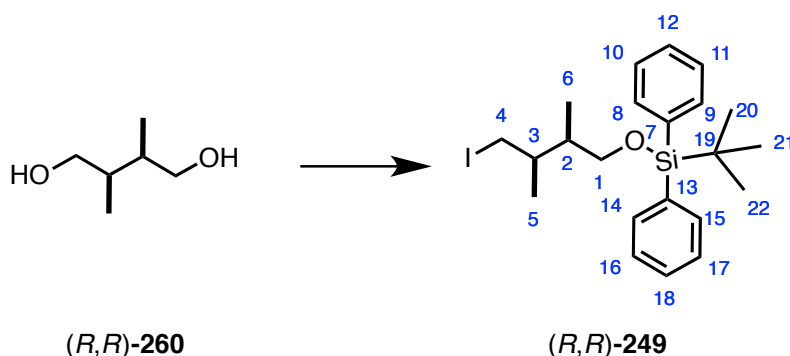
(2*R*,3*R*)-2,3-dimethylbutane-1,4-diol**Procedure :**

A suspension of lithium aluminum hydride (685 mg, 18.06 mmol) in THF (45 mL) was cooled to 0 °C. A solution of (2*R*,3*R*)-2,3-dimethylsuccinic acid (*R,R*)-**259** (800 mg, 6.02 mmol) in THF (19 mL) was added dropwise. The resulting suspension was heated at reflux for 12 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was diluted with ethyl ether (40 mL). Water (1 mL) was added dropwise slowly, followed after 5 min by 3 M aq. sodium hydroxide solution (1 mL) and, after 5 min, more water (2.6 mL). The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred at this temperature for 2 h. The white precipitate was removed by filtration. The white residue was transferred to a round-bottomed flask. After breaking the precipitate into small pieces with a metal spatula, THF (20 mL) was added and then the suspension was heated at reflux with vigorous stirring for 60 min. The precipitate was removed by filtration and was washed with ethyl ether. The combined filtrates were dried with anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure on a rotary evaporator to afford 703 mg (99%) of (2*R*,3*R*)-2,3-dimethylbutane-1,4-diol (*R,R*)-**260** as a viscous as a light yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.59 (dd, *J* = 3.8, 10.8 Hz, 2H, **1**), 3.52 (dd, *J* = 5.8, 10.8 Hz, 2H, **4**), 3.33 (brs, 2H, **OH**), 1.73-1.64 (m, 2H, **2-3**), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **5-6**).

All other data were similar to the literature: Zakarian, A. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.

tert-butyl((2*R*,3*R*)-4-iodo-2,3-dimethylbutoxy)diphenylsilane

Procedure :

To a suspension of sodium hydride 60% (190 mg, 4.75 mmol) in anhydrous THF (4 mL) at 0 °C was added (*R,R*)-**260** (470 mg, 3.96 mmol) in a dropwise fashion. The reaction mixture was stirred at this temperature and TBDPSCl (1.20 g, 4.36 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with diethyl ether. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was used in next step without further purification. To a solution of triphenylphosphine (47.7 mg, 0.182 mmol) and imidazole (15.2 g, 0.224 mmol) in toluene (0.45 mL) was added crude alcohol in toluene (0.1 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and iodine was added in one portion. The reaction was stirred overnight at this temperature. The reaction was filtered on a 2 cm pad of silica gel and extracted with heptane. The extracts were evaporated under reduced pressure to afford title product (50 mg, 56%) as colorless oil.

M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S. and G.C.M.S.

H.R.M.S. (ESI, m/z): Impossible to obtain the result by L.C.M.S. and G.C.M.S.

I.R.: 2959, 2930, 2857, 1471, 1462, 1427, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

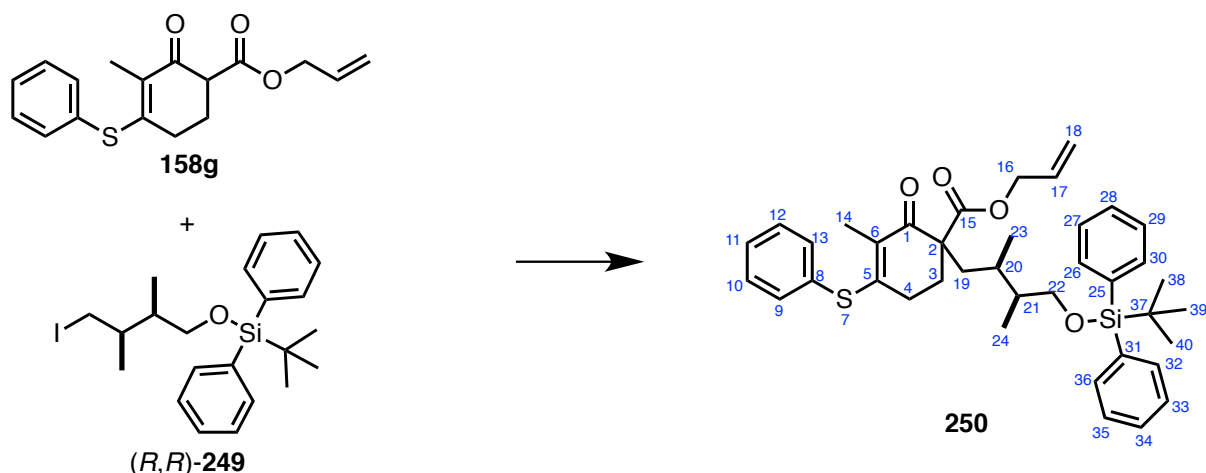
7.67-7.65 (m, 4H, 8-9-14-15), 7.44-7.45 (m, 6H, 10-11-12-16-17-18), 3.59-3.50 (m, 2H, 1), 3.25-3.13 (m, 2H, 4), 1.92-1.64 (m, 2H, 2-3), 1.05 (s, 9H, 20-21-22), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 5), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

135.9 (2CH, 8-9), 135.8 (2CH, 14-15), 134.0 (2Cq, 7-13), 129.8 (2CH, 12-18), 127.9 (2CH, 10-11), 127.8 (2CH, 14-15), 67.0 (CH₂, 1), 39.3 (CH, 2), 36.2 (CH, 3), 27.1 (3CH₃, 20-21-22), 19.5 (Cq, 19), 16.2 (CH₃, 5), 15.8 (CH₃, 6), 12.1 (CH₂, 4).

[α]_D²⁰: 0.74 (CHCl₃, *C* = 0.54)

allyl 1-((2*R*,3*S*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylbutyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



Procedure :

To a solution of sodium hydride 60% (10.0 mg, 0.248 mmol) in anhydrous MeCN (0.7 mL) at 0 °C was added allyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **158g** (50.0 mg, 0.165 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min at this temperature and *tert*-butyl((2*R*,3*R*)-4-iodo-2,3-dimethylbutoxy)diphenylsilane (*R,R*)-**249** was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with MTBE. The extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 95/5) to give the title product (58.5 mg, 55%) as a pale yellow oil.

M.S. (ESI, m/z): 641.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₉H₄₉O₄SSI⁺ 641.3115 found. 619.3124

I.R.: 2930, 2857, 1729, 1658, 1580, 1427, 1105, 973 cm⁻¹.

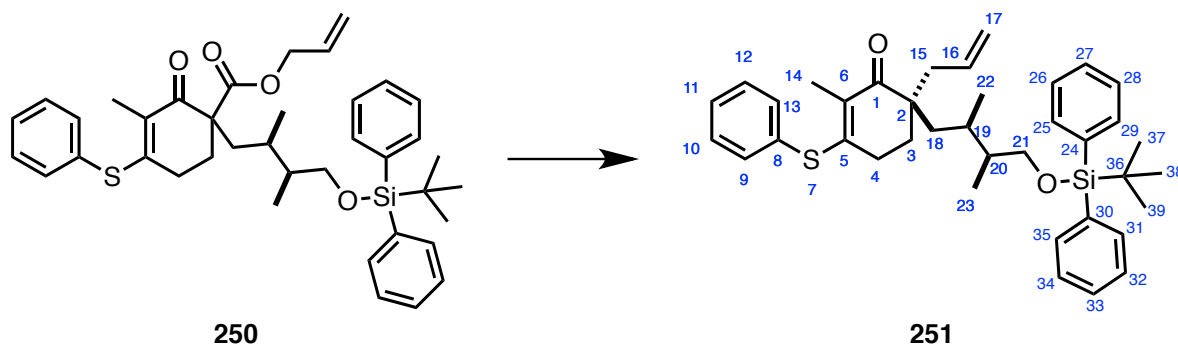
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.69-7.58 (m, 6H, 9-13-26-30-32-36), 7.45-7.31 (m, 9H, 10-11-12-27-28-29-33-34-35), 5.91-5.74 (m, 1H, 17), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.1 Hz, 18), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.4 Hz, 18), 4.58 (qd, 2H, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 16), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, 22), 2.44-2.26 (m, 2H, 3), 2.18-2.04 (m, 1H, 4), 1.99 (s, 3H, 14), 1.96-1.68 (m, 4H, 4-19-21), 1.44-1.20 (m, 1H, 20), 1.07 (s, 9H, 37-38-39), 0.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 24), 0.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 23).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

192.3 (Cq, C1), 170.8 (Cq, C15), 156.0 (Cq, C5), 135.5 (2CH, C9-13), 135.5 (2CH, C26-30), 134.8 (2CH, C32-C36), 134.1 (2Cq, C25-31), 131.9 (CH, C17), 129.6 (Cq, C6), 129.6 (CH, C11), 129.6 (2CH, C28-34), 129.4 (2CH, C10-12), 129.2 (Cq, C8), 127.7 (2CH, C27-29), 127.6 (2CH, C33-35), 118.1 (CH₂, C18), 65.5 (CH₂, C16), 63.6 (CH₂, C22), 55.8 (Cq, C2), 40.1 (CH, C21), 32.9 (CH₂, C19), 29.5 (CH₂, C3), 28.4 (CH, C20), 27.4 (CH₂, C4), 26.9 (CH₃, C38-39-40), 19.2 (Cq, C37), 14.5 (CH₃, C24), 12.9 (CH₃, C14), 9.9 (CH₃, C23).

(S)-6-allyl-6-((2R,3S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylbutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

A solution of $\text{Pd}_2(\text{pmdba})$ (8.2 mg, 0.0075 mmol) and (*S*)-*t*-BuPHOX (7.2 mg, 0.0187 mmol) in freshly distilled and degassed ether (6.0 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of allyl 1-((2*R*,3*S*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylbutyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **250** (120.0 mg, 0.187 mmol) in freshly distilled and degassed ether (3.4 mL) was transferred into the reaction *via* syringe and reaction mixture was heated at 35 °C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (hept. to hept./AcOEt 95/5) gave the corresponding title product (73.2 mg, 66%).

M.S. (ESI, *m/z*): 619.3 [*M*+Na]⁺

H.R.M.S. (ESI, *m/z*): Calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{NaO}_2\text{SSi}^+$ 619.3036 found. 619.3073

I.R.: 3071, 2957, 2929, 2856, 1651, 1589, 1472, 1427, 1111, 701 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3):

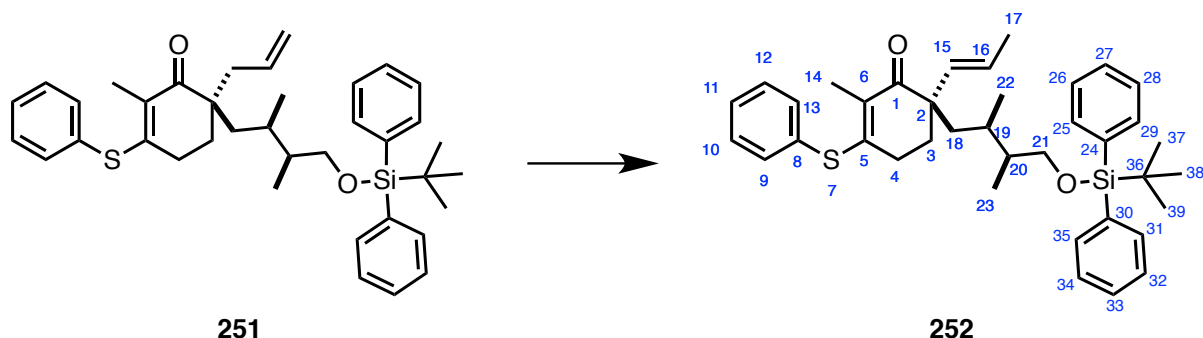
7.66-7.62 (m, 4H, 25-29-31-35), 7.50-7.47 (m, 2H, 9-13), 7.42-7.33 (m, 9H, 10-11-12-26-27-28-32-33-34), 5.74-5.60 (m, 1H, 16), 5.04-4.96 (m, 2H, 17), 3.41 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 2H, 21), 2.40-2.33 (m, 1H, 3), 2.19-2.10 (m, 2H, 15), 1.94 (s, 3H, 14), 1.88-1.80 (m, 2H, 18), 1.74-1.54 (m, 2H, 4), 1.40-1.26 (m, 2H, 19-20), 1.03 (s, 9H, 37-38-39), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 22), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 23).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3):

198.9 (Cq, 1), 154.9 (Cq, 5), 135.8 (2CH, 9-13), 135.7 (2CH, 25-29), 135.6 (2CH, 31-35), 134.6 (CH, 16), 134.2 (Cq, 24), 134.0 (Cq, 30), 130.3 (Cq, 6), 129.7 (CH, 11), 129.4 (4CH, 10-12-27-33), 127.8 (Cq, 8), 127.7 (4CH, 26-28-32-34), 111.7 (CH, 17), 67.2 (CH_2 , 21), 47.0 (Cq, 2), 41.2 (CH_2 , 4), 40.6 (CH_2 , 3), 40.0 (CH, 20), 29.9 (CH, 10), 28.4 (CH_2 , 18), 27.0 (3 CH_3 , 37-38-39), 26.8 (CH_2 , 15), 19.4 (Cq, 36), 15.7 (CH_3 , 23), 13.0 (CH_3 , 14), 11.1 (CH_3 , 22).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1 (CHCl_3 , *C* = 1)

(R)-6-((2R,3S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylbutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-((E)-prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



Procedure :

To a solution of (S)-6-allyl-6-((2R,3S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylbutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **251** (60.0 mg, 0.099 mmol) in DCM (0.22 mL) at room temperature was added Pd(PhCN)₂Cl₂ (4.0 mg, 0.0099 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hept. to hept./AcOEt 9/1) to give the title product (42.6 mg, 71%) as a pale white oil.

M.S. (ESI, m/z): 619.3 [M+H]⁺

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₃₈H₄₉O₂SSI⁺ 597.3217 found. 597.3241

I.R.: 3071, 2931, 2857, 1652, 1589, 1428, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.66-7.56 (m, 4H, [25-29-31-35](#)), 7.50-7.47 (m, 2H, [9-13](#)), 7.42-7.33 (m, 9H, [10-11-12-26-27-28-32-33-34](#)), 5.43 (qd, *J* = 1.3, 17.1 Hz, 1H, [15](#)), 5.27 (qd, *J* = 5.8, 17.0 Hz, 1H, [16](#)), 3.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, [21](#)), 2.40-2.33 (m, 1H, [3](#)), 1.94 (s, 3H, [14](#)), 1.88-1.80 (m, 2H, [18](#)), 1.74-1.54 (m, 2H, [4](#)), 1.64 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, [17](#)), 1.40-1.26 (m, 2H, [19-20](#)), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, [22](#)), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, [23](#)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.9 (Cq, [1](#)), 154.9 (Cq, [5](#)), 135.8 (2CH, [9-13](#)), 135.7 (2CH, [25-29](#)), 135.6 (2CH, [31-35](#)), 134.2 (Cq, [24](#)), 134.0 (Cq, [30](#)), 133.3 (CH, [15](#)), 130.3 (Cq, [6](#)), 129.7 (CH, [11](#)), 129.4 (4CH, [10-12-27-33](#)), 127.8 (Cq, [8](#)), 127.7 (4CH, [26-28-32-34](#)), 125.0 (CH, [16](#)), 67.2 (CH₂, [21](#)), 47.0 (Cq, [2](#)), 41.2 (CH₂, [4](#)), 40.6 (CH₂, [3](#)), 40.0 (CH, [20](#)), 29.9 (CH, [10](#)), 28.4 (CH₂, [18](#)), 27.0 (3CH₃, [37-38-39](#)), 26.8 (CH₂, [15](#)), 19.4 (Cq, [36](#)), 18.24 (CH₃, [17](#)), 15.7 (CH₃, [23](#)), 13.0 (CH₃, [14](#)), 11.1 (CH₃, [22](#)).

[α]_D²⁰: 0 (CHCl₃, C = 1).