



HAL
open science

Synthèse de 14B-hydroxyandrostanes et de systèmes (poly)hétérocycliques au départ d'oléfines activées reliées à des cycloalcanones et à des hétérocycles azotés

Clovis Peter

► **To cite this version:**

Clovis Peter. Synthèse de 14B-hydroxyandrostanes et de systèmes (poly)hétérocycliques au départ d'oléfines activées reliées à des cycloalcanones et à des hétérocycles azotés. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF024 . tel-02003528

HAL Id: tel-02003528

<https://theses.hal.science/tel-02003528>

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7177

THÈSE présentée par :

Clovis PETER

soutenue le : 13 octobre 2017

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

**Synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes
et de systèmes (poly)hétérocycliques
au départ d'oléfines activées reliées à
des cycloalcanones et à des
hétérocycles azotés**

THÈSE dirigée par :

M. MIESCH Michel

M. GEOFFROY Philippe

Dr, université de Strasbourg

Dr, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. ALEXAKIS Alexandre

M. MADDALUNO Jacques

Pr, université de Genève

Dr, université de Rouen

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Synthétique (LCOS) à l'institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction du docteur Michel MIESCH, Directeur de Recherche, et du docteur Philippe Geoffroy, Chargé de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Dans un premier temps, je tiens particulièrement à les remercier pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et pour m'avoir accompagné au cours de nos différents projets en m'inculquant leurs expériences et leurs compétences. En me souvenant, bien entendu, de nos grandes discussions "chimiques", principalement le vendredi, qui, bien souvent, nous ont été fructueuses. Je les remercie également pour le temps qu'ils ont passé à corriger ce manuscrit.

Je remercie également les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse : le professeur Alexandre Alexakis, Professeur à l'université de Genève et le docteur Jacques Maddaluno, Directeur de Recherche à l'université de Rouen. Merci à eux, qu'ils trouvent ici, l'expression de mes sincères remerciements.

Je n'oublierai pas de remercier tous les autres membres du laboratoire :

- Le docteur Laurence Miesch pour ses conseils avisés et les nombreux goûters qu'elle nous a fait partager.
- Le docteur Clément Heinrich que j'ai rencontré au début de ma thèse et qui m'a beaucoup apporté d'un point de vue chimique et humain.
- Frédéric Beltran pour avoir été un très bon compagnon de thèse, pour son ordre et son sens du rangement.
- Lucile Andna (avec un L, svp) pour m'avoir supporté durant sa première année de thèse, je suis sûr que mes affaires de piscine qui sèchent dans le bureau vont te manquer !
- Toutes les personnes qui sont passées au sein du laboratoire : Lénaïc, Bastien, Lou-Anne, David, Marie, Solène, Loïc, Léo, Yann, Romain, Romane, Priscilla, Matthieu, Giovany, Pauline, Polina et Marine.

Que serait la synthèse sans caractérisations ? Ce manuscrit aurait été bien différent sans le travail effectué par les différents services d'analyses communs. Ainsi, je tiens à remercier Maurice Coppe, Bruno Vincent et Lionel Allouche pour les analyses RMN, Corinne Bailly et Lydia Karmazin pour les diffractions des rayons X, Stéphanie Kouao et Hélène Nierengarten pour les analyses par spectroscopie de masse ainsi que Noémie Bourgeois et Martine Heinrich pour les analyses par spectroscopie optique.

Au-delà de cela, je remercie tous mes amis que j'ai rencontré sur Strasbourg :

- Lénaïc Rummler (Lény pour les intimes), assurément une grande amitié et un collègue de sortie avec qui j'ai beaucoup rigolé, qui m'a fait rencontrer énormément de gens et qui a toujours été présent dans les bons (et mauvais) moments. Faut dire que nous avons passé tellement de temps ensemble après nos longues journées sur le campus !
- Mes amis de l'ASPTT, sans vous ma vie strasbourgeoise aurait été bien différente ! Que du bonheur les séances d'entraînements tôt le matin ou tard le soir, sans oublier les soirées et les fameux potins sous les douches ! Sincèrement je vous remercie tous : Julie, Morgane, Léa, Ariane, Hervé, Eva, (tata) Claire, Morgan et Carlos.
- Surement l'un de mes lieux préféré pour se détendre et penser à autre chose en mangeant une pomme de terre (la meilleure de Strasbourg !), je remercie l'équipe du café Stein et tout particulièrement Jean-Marie Steinmetz, le grand patron, capable de mettre une ambiance folle et qui m'a tout de suite accepté tel un vrai strasbourgeois, Merci !
- Morgane Ludma, j'espère que dans les quelques lignes écrites pour Lénaïc tu te retrouveras, je suis ravi de te connaître.
- Pour tous les moments de bonheur, je remercie également mes copines du "RU" : Alice, Guilaine et Agathe, mon duo de covoitureuses : Marion et Marine, mes amis d'entraînements : Pit, Lucie et Gabrielle ainsi que tous mes amis : Jorge, Jeremy, Camille, Nicolas, William et Franck.

Avant mon escale strasbourgeoise, j'ai eu la chance de connaître de nombreuses personnes qui mon énormément apportées, je tiens à remercier :

- Gilles Alm, une rencontre magnifique sur un cours de tennis il y a plus de 12 ans ! Et pourtant il a fallu me supporter, par moments je me demande comment tu as pu faire ! un jour me le diras-tu ? Maintenant, les douleurs dans le dos font que nous voyons régulièrement autour d'un café ou d'un bon plat typiquement alsacien, personnellement ça me convient ! A mon avis, tu as toujours eu une vision des choses extraordinaire. Il faut dire que nos discussions sur mon avenir et mes choix m'ont énormément aidé. Pour ce que tu m'as sportivement et surtout humainement apporté, je te dois un grand MERCI !
- Guillaume Piquot, Jeremy Massonnet, David Level, Thierry David et bien d'autres. Ça fait plusieurs années que nous nous côtoyons et que dire des fous rires que nous avons eu ? En tout cas, cela a donné naissance à des expressions et des surnoms cultes que je n'oserais dévoiler ici mais qui resteront dans mes souvenirs. C'est toujours un réel plaisir de passer du temps avec vous et ça continuera, c'est certain !
- Le Dr. Jean-Michel Becht, mon premier maître de stage, qui m'a toujours consacré beaucoup de temps pour les questions chimiques et mon orientation professionnelle.
- Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au Thann Olympic Natation, au Thur Tennis Club et à l'Amical des Cyclistes de Thann.

Par-dessus tout je tiens à remercier ma famille sans qui je n'aurais pas accompli cela :

- A ma Maman qui a toujours été présente, qui s'est démenée pour moi et qui m'a encouragé et soutenu dans tous mes projets, MERCI.
- A mon Papa qui m'a fait découvrir énormément de choses et qui est toujours disponible quand j'ai besoin de son aide et dont j'aimerais connaître que de la moitié de ses connaissances de "débrouillard".
- A ma Tata Nadine et mes Tontons Bernard et Alain, qui ont toujours trouvé les mots justes en toutes circonstances.
- A mes cousins Ean-Bevoît et Louis qui sont avant tout des frères ! Combien de choses mémorables avons-nous fait ensemble ? Quand j'y pense énormément de souvenirs me viennent. Maintenant, il va falloir reconstruire tous les Lègos avec vos enfants !
- A ma marraine et grande sœur Nathalie qui a toujours pris de mes nouvelles et a passé du temps à mes côtés.
- A mon parrain Frantz (et Heidi) qui malgré la distance me souhaitent le meilleur et pensent bien à moi.
- A Brigitte et Jean-Paul qui m'ont porté beaucoup d'attentions et qui m'ont toujours remonté le moral dans les périodes de doutes. Merci également pour vos accueils chaleureux.
- A Elodie, Silvana, Thiebault, Guillaume, Olivier et Vincent, même si les occasions sont assez rares, le plaisir est quant à lui toujours présent.

A ma Maman qui m'a continuellement soutenue,

Abréviations

$[\alpha]^{20}_D$: pouvoir rotatoire mesuré à 20 °C
Ac ₂ O	: anhydride acétique
AcCl	: chlorure d'acétyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
AcOH	: acide acétique
AL	: acide de Lewis
AlCl ₃	: tétrachlorure d'aluminium
AlMe ₃	: triméthyle aluminium
ANF	: α -alkyloxyamides <i>N</i> -fonctionnalisés par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée
Ar	: aromatique
BF ₃ .Et ₂ O	: trifluorure de bore diéthyléther
Bn	: groupement benzyle
Br ₂	: dibrome
<i>n</i> -BuLi	: <i>n</i> -butyllithium
Bz	: groupement benzoyle
BzCl	: chlorure de benzoyle
° C	: degré Celsius
CCM	: chromatographie sur couche mince
CeCl ₃	: chlorure de cérium
CH ₂ Cl ₂	: dichlorométhane
CHCl ₃	: chloroforme
CDCl ₃	: chloroforme deutéré
CH ₃ CN	: acétonitrile
CN	: groupement cyano
CSA	: acide camphosulfonique
Cs ₂ CO ₃	: carbonate de césium
δ	: déplacement chimique, exprimé en ppm
DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

deg	: degré
DIPEA	: N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	: diméthylaminopyridine
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
ee	: excès énantiomérique
eq	: équivalent
Et	: groupement éthyle
EtAlCl ₂	: dichlorure d'éthyle aluminium
Et ₂ AlCl	: chlorure de diéthyle aluminium
Et ₂ O	: diéthyléther
EtOH	: éthanol
EWG	: groupement électroattracteur
g	: gramme
h	: heure
HCl	: acide chlorhydrique
HCO ₂ H	: acide formique
hν	: photon
H ₂ O	: eau
HBF ₄ .Et ₂ O	: acide tétrafluoroborique d'éthyle
H ₂ SO ₄	: acide sulfurique
HMA	: Halo-Michael-Aldol
HNTf ₂	: triflimide
Hz	: Hertz
Im ₂ C	: carbonyldiimidazole
INF	: imides cycliques <i>N</i> -fonctionnalisés par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée
IPP	: groupement isoprène pyrophosphate
iR	: infrarouge
<i>J</i>	: constante de couplage exprimée en Hertz
kbar	: kilobar

kg	: kilogramme
LiAlH ₄	: hydrure de lithium et d'aluminium
M	: molarité (concentration exprimées en mol.L ⁻¹)
MeAlCl ₂	: dichlorure de méthyle aluminium
MBH	: Morita-Baylis-Hillman
mCPBA	: acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	: groupement méthyle
MeOH	: méthanol
MeONa	: méthanoate de sodium
MSA	: acide méthylsulfonique
Me ₂ S	: diméthylsulfure
min	: minute
mL	: millilitre
MM	: masse molaire (exprimée en g.mol ⁻¹)
mmol	: millimole
NaBH ₄	: borohydrure de sodium
NaH	: hydrure de sodium
NaHCO ₃	: bicarbonate de sodium
NaOH	: hydroxyde de sodium
Na ₂ SO ₄	: sulfate de sodium
<i>n</i> -Bu ₃ P	: tri- <i>n</i> -butylphosphine
NEt ₃	: triéthylamine
NH ₄ Cl	: chlorure d'ammonium
O ₃	: ozone
Pd/C	: palladium sur charbon
<i>p</i> -TsOH	: acide paratoluènesulfonique
PCC	: chlorochromate de pyridinium
Pg	: groupement protecteur
Ph	: groupement phényle
PMB	: groupement paraméthoxybenzyle

PPh ₃	: triphénylphosphine
Ph ₃ P=COOMe	: méthyl(triphénylphosphoranylidène)acétate
ppm	: partie par million
pyr	: pyridine
quant.	: quantitatif
RMN	: résonance magnétique nucléaire
RX	: rayons X
sat.	: solution aqueuse saturée
SiO ₂	: silice
TBAF	: fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBSOTf	: triflate de tertibutyldiméthylsilyle
TESOTf	: triflate de triéthylsilyle
TFA	: acide trifluoroacétique
TIPSOTf	: triflate de triisopropylsilyle
TMSOTf	: triflate de triméthylsilyle
THF	: tétrahydrofurane
TiCl ₄	: tétrachlorure de titane
TBS	: groupement tertibutyldiméthylsilyle
TMS	: groupement triméthylsilyle
TsCl	: chlorure de tosyle

Introduction générale.....	13
Chapitre 1 : Nouvelles voies d'accès diastéréo/énantiosélectives aux 14 β -hydroxyandrostanes	19
I) Nomenclature des stéroïdes.....	19
II) Biosynthèse des stéroïdes.....	19
III) Des stéroïdes vers les 14 β -hydroxyandrostanes.....	21
IV) Travaux de la littérature pour la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes	22
1) Héli-synthèses de 14 β -hydroxyandrostanes précurseurs de produits naturels.....	23
A) Travaux réalisés par E. Yoshii et coll.	23
B) Travaux réalisés par K. Wiesner et coll.	24
C) Travaux réalisés par P. Kocovsky et coll.	25
D) Travaux réalisés par P. S. Baran et coll.....	25
2) Synthèses totales de 14 β -hydroxyandrostanes	26
A) Travaux réalisés par de P. Deslongchamps et coll.	26
B) Travaux réalisés par G. Stork et coll.	30
C) Travaux réalisés par L. E. Overman et coll.....	31
D) Travaux réalisés par M. Nakada et coll.....	32
E) Travaux réalisés par de M. E. Jung et coll.	33
F) Travaux réalisés par M. Inoue et coll.	34
G) Travaux réalisés par B-C. Hong et coll.	35
H) Travaux réalisés par de P. Nagorny et coll.....	36
V) Notre approche des 14 β -hydroxyandrostanes	37
1) Approche synthétique.....	37
2) Réaction de Diels-Alder	39
A) Introduction	39
B) Différentes réactions de Diels-Alder.....	40
C) Approche et stéréochimie	41
D) Théorie des orbitales frontières	42
E) Régiosélectivité de la réaction.....	43
F) Règle endo / exo	44
G) Activation par des acides de Lewis	45
H) Activation par haute pression	46
3) Réactions de Diels-Alder utilisées pour la synthèse de stéroïdes	50

4)	Résultats et méthodologies du laboratoire pour la synthèse de l'hydrindane polyfonctionnalisé (+)-7.....	53
5)	Etudes préliminaires de la réaction de Diels-Alder.....	54
6)	Vers la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes.....	55
A)	Utilisation de la 2-méthyl-2-cyclohexen-1-one comme diénophile.....	56
B)	Utilisation d'un β -cétoester comme diénophile.....	62
C)	Réaction de Diels-Alder dans l'eau avec un β -cétoester.....	64
D)	Utilisation de β -cétoesters fonctionnalisés.....	65
E)	Synthèse d'adduits de Diels-Alder optiquement purs.....	67
VI)	Conclusion sur la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes.....	79
VII)	Projets futurs.....	81
Chapitre 2 : synthèses des 1,3-oxazines, des pyrrolizidinones et des indolizidinones.....		82
I)	Les hétérocycles azotés.....	82
II)	Analyse rétro-synthétique et méthodologies mise en œuvre pour la synthèse d'hétérocycles azotés.....	82
III)	Bibliographie concernant la cyclisation intramoléculaire sur des imides.....	83
1)	Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un carbanion aromatique.....	83
2)	Cyclisations intramoléculaires par des intermédiaires de type Kulinkovich.....	84
3)	Cyclisations intramoléculaires par un couplage électrochimique.....	84
4)	Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un carbanion en α d'un groupement sulfoxyde.....	85
IV)	Etude de réactivité d'INF via une réaction de MBH ou de HMA.....	86
V)	Réactivité des α -alkyloxyamides <i>N</i> -fonctionnalisés.....	87
1)	Synthèse des α -alkyloxyamides <i>N</i> -fonctionnalisés au départ des imides.....	87
2)	Réactivité des α -alkyloxyamides et formation de liaisons C-C.....	88
A)	Formation de liaisons C-C intermoléculaires.....	88
B)	Formation de liaisons C-C intramoléculaires.....	89
VI)	Vers la synthèse d'hétérocycles azotés.....	98
VII)	Synthèse des 1,3-oxazines.....	100
1)	Synthèse des 1,3-oxazines par oxydation électrochimique.....	100
2)	Synthèse des 1,3-oxazines en présence d'acide de Brønsted.....	101
A)	Utilisation d'un groupement énol comme nucléophile interne.....	101
B)	Utilisation d'un groupement hydroxyle comme nucléophile interne.....	101
3)	Synthèse des 1,3-oxazines en présence d'acide de Lewis.....	103
4)	Synthèse des 1,3-oxazines via des réarrangements initiés en présence d'un acide de Brønsted.....	104

5)	Synthèse des 1,3-oxazines via un couplage thermique entre un chlorure d'acide et une imine.....	104
VIII)	Notre voie de synthèse des 1,3-oxazines, des indolizidinones et des pyrrolizidinones	105
1)	Etude de la réactivité de l'ANF 434 en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted	105
2)	Possibilités et limitations de notre méthodologie avec l'utilisation de BF ₃ .Et ₂ O et de <i>p</i> -TsOH.H ₂ O	107
A)	Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant une unité méthylénique	107
B)	Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant deux unités méthyléniques.....	108
C)	Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant trois unités méthylène	112
D)	Propositions mécanistiques	115
3)	Synthèse de pyrrolizidinones et d'indolizidinones promues par l'utilisation de triflimide.....	118
A)	Optimisation des conditions réactionnelles	118
B)	Synthèse d'une pyrrolizidinone et d'une indolizidinone promues pas l'utilisation de triflimide	118
C)	Propositions mécanistiques pour la synthèse de l'indolizidinone (+)-550 et de la pyrrolizidinone (+)-527 promues par l'utilisation de triflimide.....	119
4)	Applications synthétiques et réactivités des 1,3-oxazines et des indolizidinones..	119
A)	Réactivité des 1,3-oxazines	119
B)	Synthèse formelle de la (+)-tashiromine	120
C)	Réactivité des indolizidinones pour la synthèse d'hétérotricycles.....	120
IX)	Conclusion.....	122
X)	Projets futurs	124
Chapitre 3 : Vers la synthèse de systèmes tricycliques pontés.....		125
I)	Etude bibliographique de la famille des cédranoïdes et des quadranes/subérosanes .	125
1)	Famille des quadranes/subérosanes (tricyclo[4.3.2.0 ¹⁻⁵]undecane).....	126
A)	Synthèse par une cyclisation intramoléculaire	126
B)	Synthèse par un réarrangement cationique.....	127
C)	Synthèse par une étape radicalaire intramoléculaire	128
D)	Synthèse par une réaction d'annélation intramoléculaire de Robinson	129
E)	Synthèse par une addition 1,4 de Michael suivie d'une aldolisation intramoléculaire.....	130

F)	Synthèse par une double réaction organocatalysée asymétrique suivie d'une aldolisation intramoléculaire	131
2)	Famille des cédranoides (tricyclo[5.3.1.0 ^{3,7}]undecane)	132
A)	Synthèse par cycloadditions intramoléculaires	132
B)	Synthèse par une réaction d'aldolisation intramoléculaire.....	134
C)	Synthèse par une étape d'agrandissement de cycle.....	135
D)	Synthèse par une réaction de métathèse cyclisante	136
II)	Notre approche de la sous-structure tricyclique des quadranes/subérosanes et des cédranoides.....	137
1)	Accès aux bicycles pontés et formation des tricycles pontés.....	137
2)	Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de Morita-Baylis-Hillman 140	
3)	Nature du groupement électrophile terminal.....	141
A)	Au départ d'un ester α,β -insaturé	141
B)	Au départ d'un aldéhyde α,β -insaturé.....	142
4)	Synthèse d'un système bicyclique fonctionnalisé par un groupement hydroxyle et réactions de MBH.....	142
5)	En route vers la sous-structure tricyclique des cédranoides.....	146
6)	En route vers la sous-structure tricycliques des quadranes/subérosanes.....	151
7)	Extension de la synthèse du système tricyclique des quadranes/subérosanes.....	152
III)	Conclusion.....	153
IV)	Projets futurs	153
	Conclusion générale	155
	Communications et publications	161
	Partie expérimentale	162
	Chapter I.....	164
	Chapter II.....	226
	Chapter III	292

Introduction générale

Parmi les produits naturels, les stéroïdes représentent une famille importante de composés possédant une très large palette d'activités biologiques. Parmi ceux-ci, il existe une classe particulière caractérisée par une jonction de cycle C/D cis β comportant un groupement hydroxyle en position 14. Ces composés naturels sont caractérisés par un squelette 14 β -hydroxyandrostane. Ils peuvent être répartis en trois familles principales, à savoir, les hoodigosides, les cardénolides et les bufadiénolides. Les hoodigosides sont caractérisés par la présence d'un groupement méthyl-cétone en position 17. Les cardénolides et les bufadiénolides possèdent respectivement des dérivés de γ -butyrolactone ou de δ -valérolactone en position 17. Les 14 β -hydroxyandrostanes présentent diverses activités biologiques comme par exemple des effets coupe-faim (*ie* hoodigose **1**)¹, des propriétés cardiotoniques (*ie* ouabaïne **2**)², anti-tumorales et analgésiques (*ie* bufaline **3**)^{3,4,5} (Figure 1).

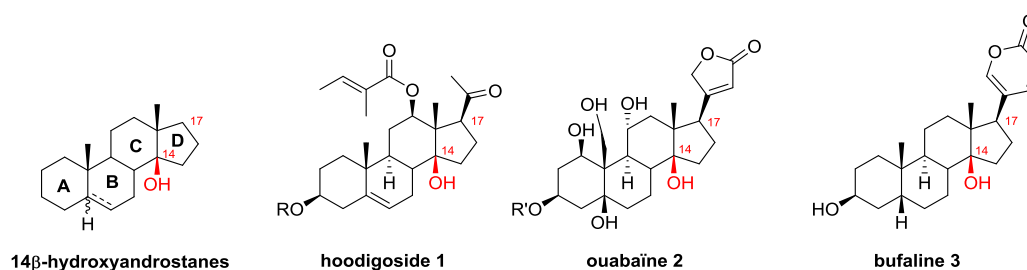


Figure 1 : 14 β -hydroxyandrostanes

Récemment, le Laboratoire de Chimie Organique Synthétique (LCOS) a été impliqué dans la synthèse de tels stéroïdes et a réalisé la première synthèse de l'hoodigogénine A **5**.^{6,7} Ce produit naturel a été obtenu au départ de l'acide désoxycholique **4** en 16 étapes avec un rendement global de 1,4 % (Schéma 1).

¹ Y. J. Shukla, I. A. Khan, P. Geoffroy, M. Miesch, *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, **2013**, 40, 327-358

² B. Heasley, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3092-3120

³ M. Michalak, K. Michalak, J. Wicha, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 361-410

⁴ H. Gao, R. Popescu, B. Kopp, Z. Wang, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 953-969

⁵ A. Kamboj, A. Rathour, M. Kaur, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 20-27

⁶ P. Geoffroy, B. Ressault, E. Marchioni, M. Miesch, *Steroids*, **2011**, 76, 702-708

⁷ P. Geoffroy, B. Ressault, E. Marchioni, M. Miesch, *Steroids*, **2011**, 76, 1166-1175

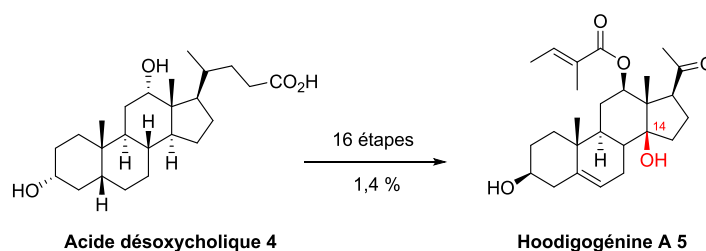


Schéma 1 : synthèse de l'hoodigogénine A

Parallèlement à ces travaux, le LCOS avait développé une méthodologie originale permettant d'accéder de manière concise et efficace à l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7. Ce composé représente un intermédiaire de choix pour la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes car son squelette carboné représente la sous-unité C/D des tétracycles.⁸ De plus, il est important de noter que la jonction de cycle possède la stéréochimie adéquate, c'est-à-dire que le groupement méthyle et le groupement hydroxyle sont en relation cis β . L'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7a été obtenu au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,2-dione **6** par le biais d'une réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH)⁹ ou d'une réaction de Halo-Michael-Aldol (HMA)¹⁰ (Schéma 2).

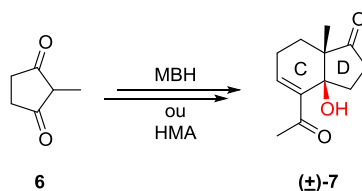


Schéma 2 : synthèse de l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7

La première partie de nos travaux a consisté à développer des méthodologies de synthèse originales hautement diastéréo et énantiosélectives permettant d'accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes. Afin d'accéder à ces composés, nous souhaitons utiliser comme étape clé une réaction de Diels-Alder entre un diénophile **9** possédant le cycle A et le diène (\pm)-**8** possédant les cycles C et D. Ce dernier était à priori facilement accessible au départ de l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-**7** (Schéma 3).

⁸ C. F. Heinrich, C. Peter, L. Miesch, P. Geoffroy, M. Miesch, *Synthesis* **2016**, 48, 1607-1615

⁹ Y. Wang, A. Jaunet, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6198-6201

¹⁰ B. Ressault, A. Jaunet, P. Geoffroy, S. Goueddranche, M. Miesch, *Org. Lett.* **2012**, 14, 366-369

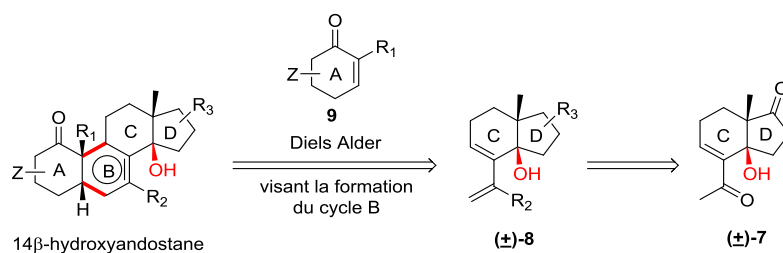


Schéma 3 : rétro-synthèse d'un squelette 14β-hydroxyandrostane

Cette étape visant la formation du cycle B, était tout à fait originale pour la synthèse des 14β-hydroxyandrostanes car elle n'avait jamais été décrite dans la littérature.¹¹ En effet, l'une des raisons probables était que la réaction de Diels-Alder entre le diène et le diénophile pourrait conduire à un mélange complexe de produits. Effectivement, quatre adduits pourraient être obtenus. Deux d'entre eux pourraient résulter d'une approche par la face concave, à savoir, un adduit *concave-endo* et un adduit *concave-exo*. Les deux autres pourraient résulter d'une approche par la face convexe conduisant à l'adduit *convexe-endo* et à l'adduit *convexe-exo*. Afin d'obtenir la configuration relative des produits naturels, la réaction de Diels-Alder devrait se dérouler suivant une approche *convexe-exo*. Or, lors d'une réaction de Diels-Alder, l'approche *endo* devrait être dans la majorité des cas, favorisée par les interactions orbitales secondaires non covalentes entre le diène et le diénophile. Cependant, l'obtention d'analogues des produits naturels pourrait également être envisagée par la réaction de Diels-Alder à condition que cette réaction soit hautement diastéréo/énantiosélective (Schéma 4).

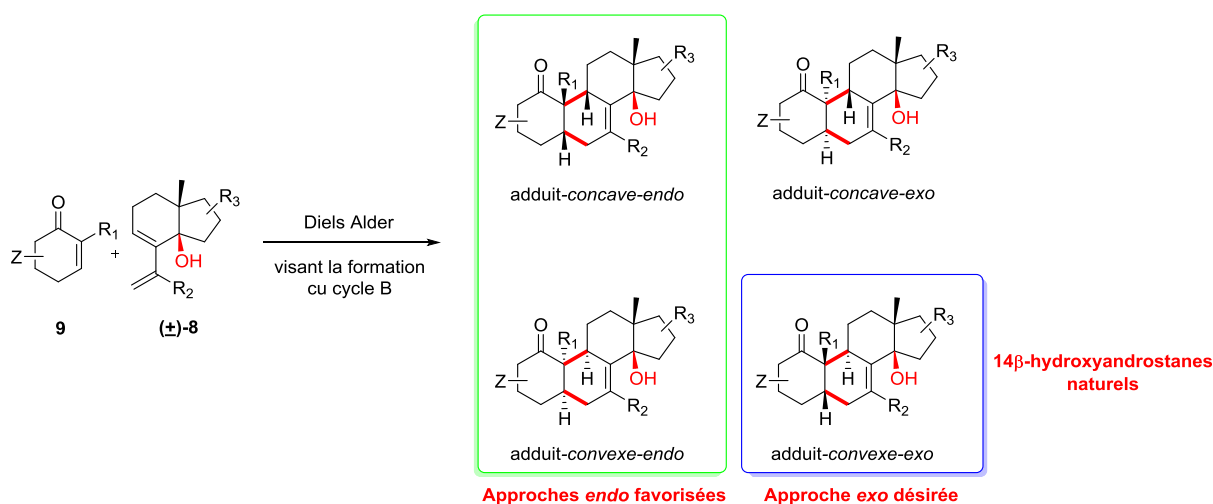


Schéma 4 : différentes approches possibles pour la réaction de Diels-Alder

¹¹ E. G. Mackay, M. S. Sherburn, *Synthesis*, **2015**, 47, 1-21

En résumé, l'obtention de 14 β -hydroxyandrostanes naturels utilisant comme méthodologie une réaction de Diels-Alder était un véritable défi et il nous a fallu mettre au point des réactions hautement diastéro/énantiosélectives pour accéder à ces composés.

L'objectif de la seconde partie de nos travaux a été d'étendre les réactions de MBH et de HMA développées au laboratoire pour la synthèse de systèmes bicycliques carbonés à des indolizidinones et des pyrrolizidinones au départ d' α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée. (Schéma 5).

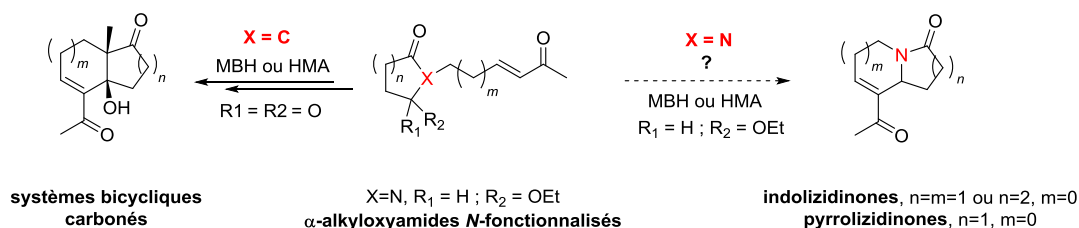


Schéma 5: réaction de MBH ou de HMA en version hétérocyclique

Dans ce contexte, nous avons montré que le traitement des α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés par des acides de Lewis ou de Brønsted, ne conduisait pas à des produits résultant d'une réaction de MBH ou d'une réaction de HMA mais a permis la synthèse des 1,3-oxazines, de pyrrolizidinones et d'indolizidinones (Schéma 6).

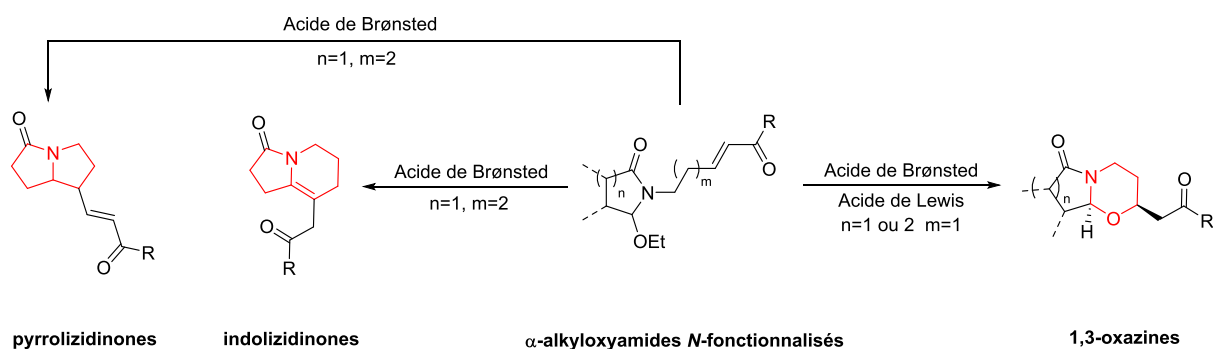


Schéma 6 : synthèse de pyrrolizidinones, d'indolizidinones et d'1,3-oxazines

En plus d'être concise, cette voie d'approche est tout à fait originale. En effet, cette méthodologie n'a été que très peu étudiée au départ de ces composés. Il est important de noter que ces entités bicycliques se retrouvent dans de nombreux produits naturels (*ie* Uniflorine **A 10**, Swainsonine **11**, Xestopongine **C 12** et Sinensilactame **13**). Ces composés hétérocycliques

appartiennent à la famille des alcaloïdes et possèdent une grande diversité d'activités biologiques^{12,13,14} (Figure 2).

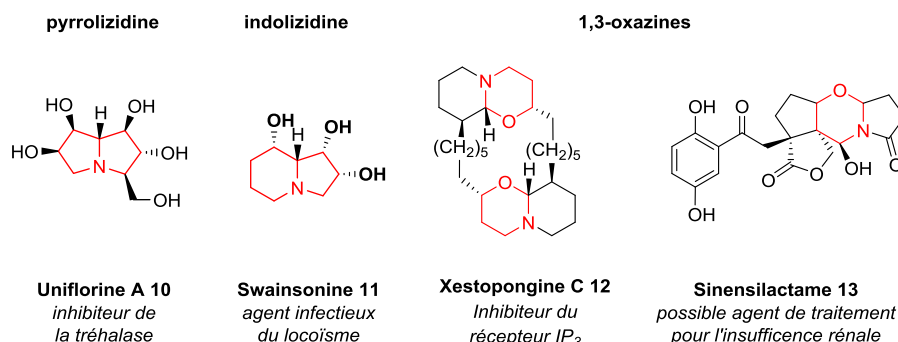
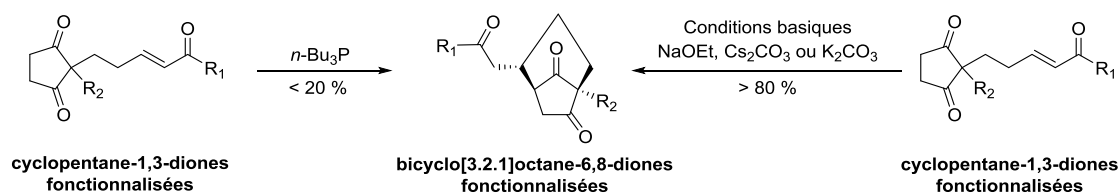


Figure 2 : structures de produits naturels caractérisés par des motifs pyrrolizidine, d'indolizidine et de 1,3-oxazines

Finalement, un chapitre a été consacré à la réactivité de systèmes bicycliques pontés, plus précisément, des bicyclo[3.2.1]octane-6,8-diones fonctionnalisées. Précédemment, des travaux du laboratoire avaient montré que ces dérivés pontés étaient obtenus soit par un traitement avec de la tri-*n*-butylphosphine, soit par traitement en milieu basique au départ de cyclopentane-1,3-diones fonctionnalisées par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée (Schéma 7).¹⁵



Nous nous sommes proposés d'étendre cette étude de réactivité aux adduits précédemment obtenus. Une réaction de métathèse croisée entre le système bicyclique (\pm)-**14** et la méthyl vinyl cétone **15** suivie d'une réaction de MBH nous a permis d'accéder aux systèmes tricycliques (\pm)-**16** et (\pm)-**17**. Remarquons que ces deux composés (\pm)-**16** et (\pm)-**17** représentent des sous-structures de produits naturels appartenant respectivement à la famille des cédranoides (*ie* α -cédrène **18**) ayant des propriétés insecticides^{16,17} et des

¹² (a) G. D'Adamino, A. Sgambato, M. Forcella, S. Caccia, C. Parmeggiani, M. Casartelli, P. Parenti, D. Bini, L. Cipolla, P. Fusi, F. Cardona, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 886-892. (b) N. Asano, in *Modern Alkaloids : Structure, Isolation, Synthesis and Biology* (Eds. : E. Fattorusso, O. Tagliatela-Scafati), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2008**, p. 111-138.

¹³ Q. Luo, L. Tian, L. Di, Y.-M. Yan, X.-Y. Wei, X.-F. Wang, Y.-W. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1565-1568.

¹⁴ T. R. Hoye, J. T. North, L. J. Yao, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6904-6910 (b) T. Oka, K. Sato, M. Hori, H. Ozaki, H. Karaki, *Br. J. Pharmacol.* **2002**, 135, 1959-1966.

¹⁵ R. Boehringer, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6940-6943

¹⁶ J. C. Green, T. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1603-1608

¹⁷ Revue concernant la chimie des cédrènes de 1955-2004 : T. Hudlicky, J. W. Reed. *The Way Of Synthesis ;* Wiley-VCH :Verlag GmbH & Co : KGaA, Weinheim, **2007** p. 229-254

quadrans/subérosanes ayant des propriétés anti-tumorales et cytotoxiques ^{18, 19, 20} (*ie* (-)-(1*S*)-subérosane **19**, *ie* (+)-quadrone **20**). Au cours de cette étude, afin de contrôler les sélectivités permettant d'obtenir les deux châssis moléculaires, les conditions réactionnelles ainsi que la fonctionnalisation des systèmes bicycliques pontés ont été étudiées (Schéma 8).

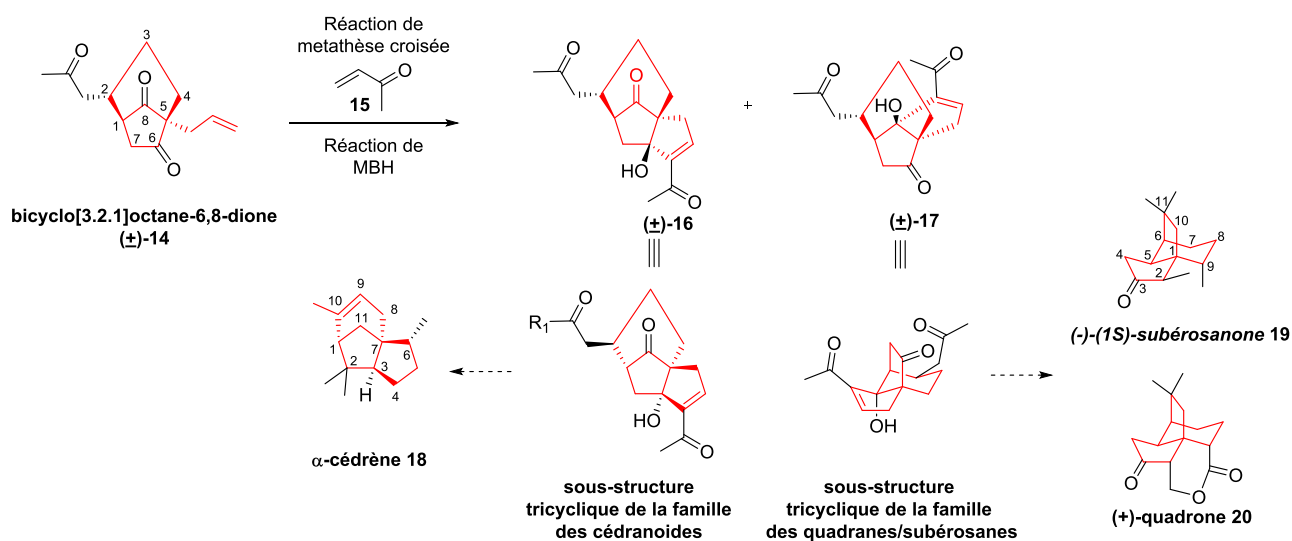


Schéma 8 : synthèse de polycycles pontés par réaction de Morita-Baylis-Hillman

Nos travaux seront donc décrits dans les trois chapitres suivants :

- Chapitre 1 : nouvelles voies d'accès diastéréo/énantiosélectives aux 14β-hydroxyandrostanes.
- Chapitre 2 : synthèse de 1,3-oxazines, de pyrrolizidinones et d'indolizidinones.
- Chapitre 3 : vers la synthèse de systèmes tricycliques pontés

¹⁸ M. Kousara, F. Le Bideau, R. Ibrahim, A. Ferry, P-E. Venot, C. Dejean, J. Raingeaud, J. Dubois, P. Retailleau, F. Dumas, *Synthesis* **2016**, 48, 1637-1646

¹⁹ F. Le Bideau, M. Kousara, L. Chen, L. Wei, F. Dumas, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 6110-6159

²⁰ M. Pisset, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2247-2260

Chapitre 1 : Nouvelles voies d'accès diastéréo/énantiosélectives aux 14 β -hydroxyandrostanes

I) Nomenclature des stéroïdes

En préambule et pour une meilleure compréhension, il est nécessaire de détailler les règles de nomenclature utilisées pour les stéroïdes. Il s'agit de tétracycles composés d'un enchaînement de trois cycles coulés à six atomes de carbones où le dernier cycle est fusionné à un cycle à cinq atomes de carbones. Ces quatre cycles condensés sont désignés par les lettres A, B, C et D. Ils possèdent trois jonctions de cycles, à savoir A/B, B/C et C/D. La stéréochimie des substituants des carbones asymétriques peut être soit α , soit β . La première signifie que le groupement est dirigé vers l'arrière du plan, tandis que la seconde représente le substituant vers l'avant du plan. Selon l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), les carbones sont numérotés en commençant par le cycle A (Figure 3).²¹

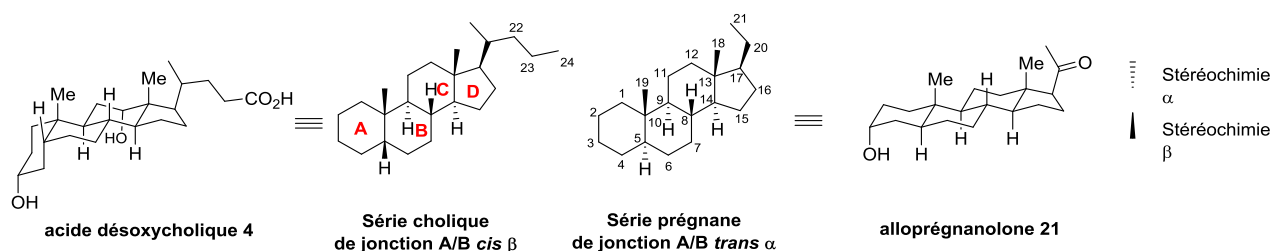


Figure 3 : Nomenclature des stéroïdes en série cholique et prégnane

II) Biosynthèse des stéroïdes

Dans la famille des produits naturels, les stéroïdes occupent une place particulière. Ces composés représentent une classe importante de molécules caractérisées par une très grande diversité d'activités biologiques. Les stéroïdes proviennent naturellement d'une unité triterpène possédant 30 carbones, synthétisée au départ d'isoprène pyrophosphate **28** (IPP).

La synthèse du motif IPP **27** débute par l'addition d'acide acétique **23** sur l'acétoacétyl-CoA **22** de manière à former le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA **24**.²² Ce dernier est réduit par l'enzyme hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase) pour former l'acide mévalonique **25**. Les groupements hydroxyles sont phosphatés par des enzymes phosphorylantes (mévalonate kinase et phosphomévalonate kinase) pour donner l'intermédiaire **26**. A ce niveau, une décarboxylation entraînant l'élimination du groupement phosphate tertiaire conduit à l'unité IPP **27**. Cette dernière est en équilibre avec son isomère de position **28** par le biais de l'enzyme isopentényle diphosphate delta-isomérase (Schéma 9).

²¹ International Union of Pure and Applied Chemistry « The Nomenclature of Steroids » [en ligne] <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/steroid/>

²² D. Lednicer, *Steroid Chemistry at a glance*, Edition Wiley, 2011

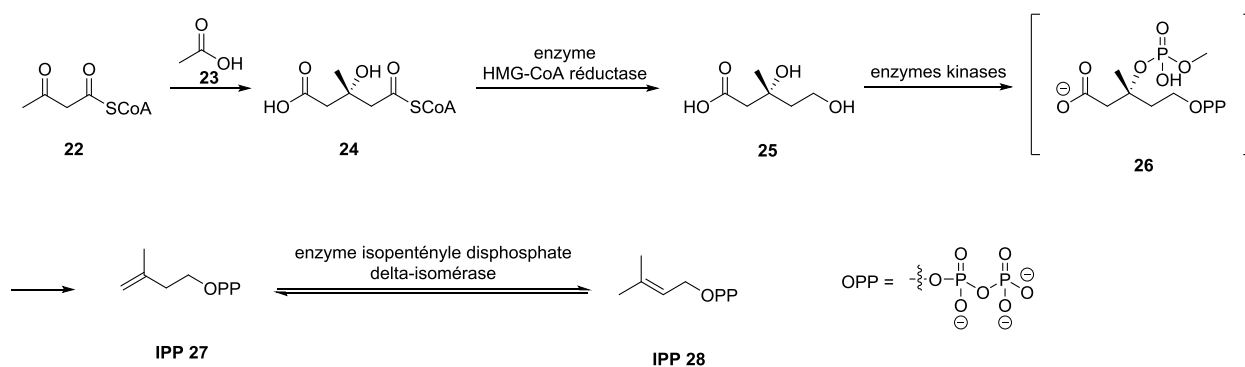
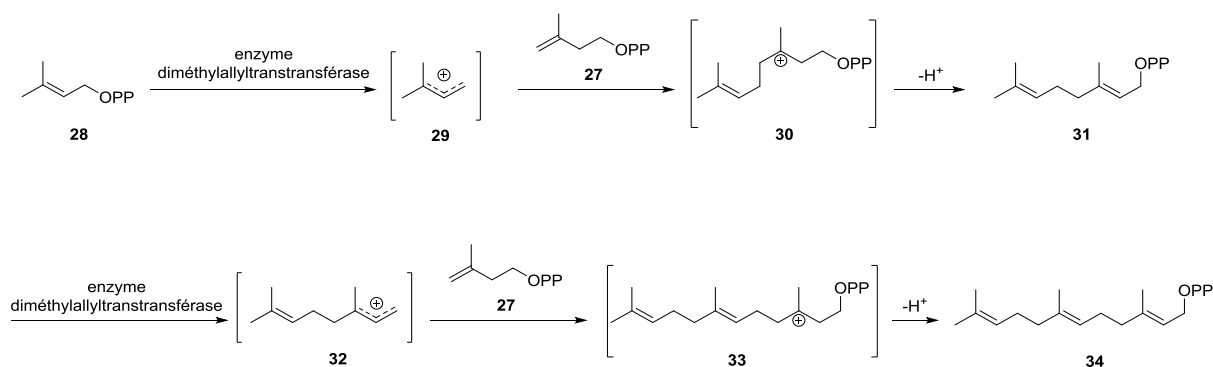


Schéma 9 : synthèse du motif IPP

Les intermédiaires IPP se couplent entre eux de manière à produire des dimères appelés terpènes possédant 10 carbones. Ces derniers peuvent soit se coupler entre eux afin de donner une unité diterpène, 20 carbones soit se coupler avec une autre unité IPP de manière à synthétiser un motif sesquiterpène, 15 carbones.

Le traitement de l'IPP **28** par l'enzyme diméthylallyltranstransférase conduit à l'intermédiaire **29** qui en présence de l'IPP **27** donne le terpène **31** via le carbocation **30**. Une seconde action de l'enzyme diméthylallyltranstransférase permet d'obtenir l'espèce réactive **32**. Cette dernière se condense avec l'IPP **27** pour donner le sesquiterpène **34** via l'intermédiaire **33** (Schéma 10).²³



Par la suite, deux sesquiterpènes **34** vont réagir entre eux (auto-condensation) sous l'action de l'enzyme appelée squalène synthase pour conduire au squalène **35**. On retrouve ce dernier en abondance dans l'huile de foie des squalés, d'où l'origine de son appellation. Puis, l'une des doubles liaisons terminales du squalène **35** est époxydée par l'enzyme squalène cyclooxygénase pour donner l'époxy-squalène **36**. Ce dérivé est l'intermédiaire commun à la synthèse des stéroïdes dans le monde animal et végétal. Une ouverture de l'époxyde suivie d'une réaction cationique en cascades va conduire à la synthèse du carbocation **37**. Celui-ci peut se réarranger suivant deux manières différentes (Schéma 11).

²³ W. D. Nes, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6423-6451

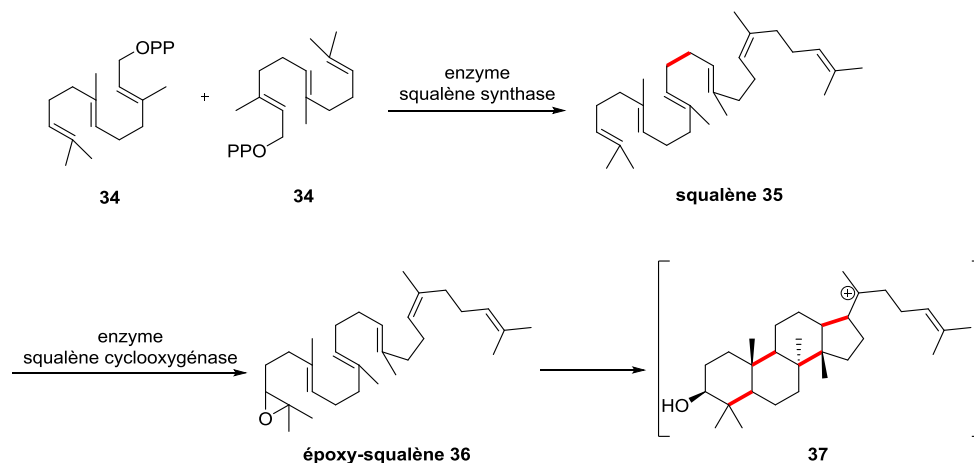


Schéma 11 : synthèse de l'époxy-squalène et formation d'un tétracycle

Dans le monde animal, le réarrangement de l'intermédiaire **37** va conduire à la formation du lanostérol **38** précurseur du cholestérol **39**.²⁴ Ce stéroïde est un composé important car il permet le maintien et la stabilité des membranes cellulaires en s'intercalant entre les phospholipides formant la double couche lipidique (Schéma 12).

Dans le monde végétal, un autre réarrangement se produit et conduit à la synthèse du cycloarténol **40** qui par la suite, donne accès au stigmastérol **41** appartenant à la famille des phytostérols (Schéma 12).^{25,26}

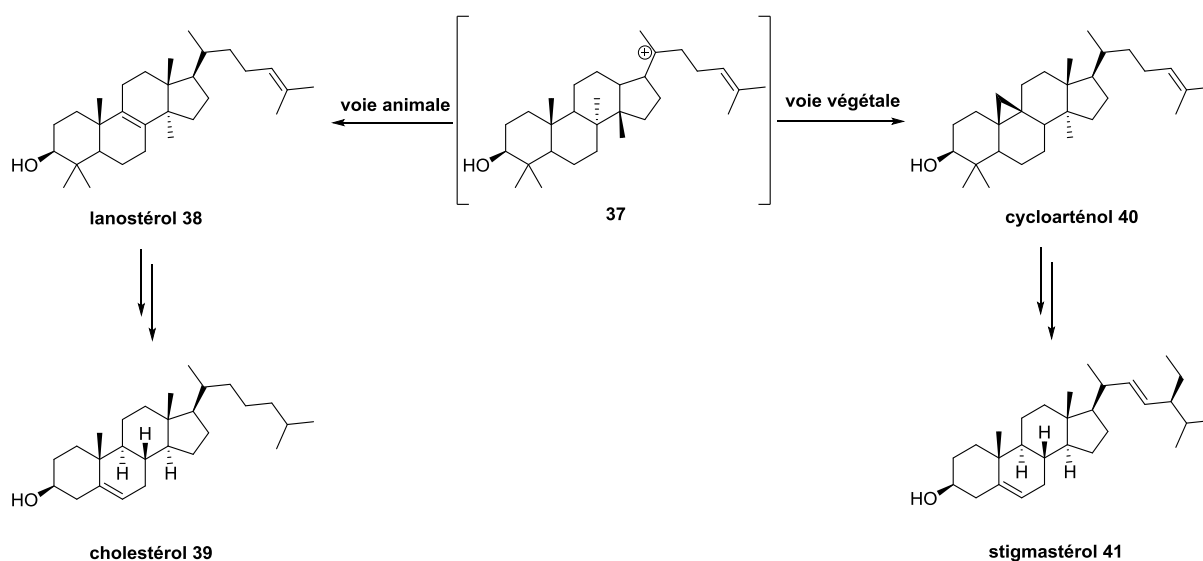


Schéma 12 : biosynthèse animal et végétal du cholestérol et du stigmastérol

III) Des stéroïdes vers les 14 β -hydroxyandrostanes

²⁴ D. Lednicer, *Steroid Chemistry at a glance*, Edition Wiley, 2011

²⁵ H. Schaller, *Prog. Lipid. Res.* **2003**, 42, 163-175

²⁶ H. Schaller, *Plant. Physiol. Bioch.* **2004**, 42, 465-476

De nombreux stéroïdes sont d'origine naturelle. Ils diffèrent essentiellement par la fonctionnalisation du tétracycle de base. Ces familles de produits naturels se retrouvent chez les animaux, les plantes et les humains. Toutes ces classes de molécules jouent un rôle essentiel dans le processus de la vie et dans différents métabolismes. Citons par exemple, les estranes (*ie* estrone **42**), les androstanes (*ie* testostérone **43**), les prégnanes (*ie* progestérone **44**) et les cholestanes (*ie* cholestérol **45**) (Figure 4).

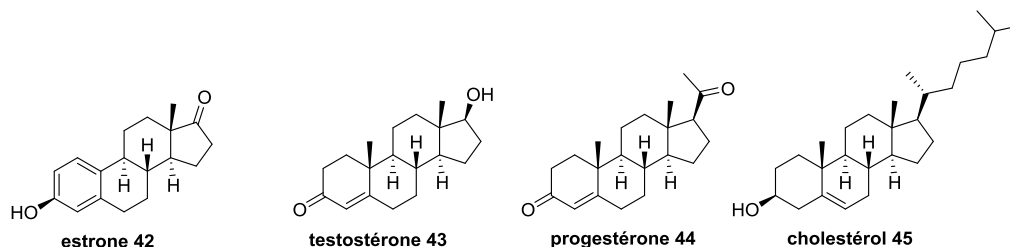


Figure 4 : stéroïdes naturels

Au cours de nos travaux, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au développement de méthodologies de synthèses originales hautement diastéréo et énantiosélectives permettant d'accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes. Il s'agit d'une version oxydée des stéroïdes qui sont présents dans le milieu naturel. Ces derniers peuvent avoir diverses activités biologiques comme par exemple des effets coupe-faim (*ie* hoodigosite **1**)²⁷ et des propriétés cardiotoniques (*ie* ouabaine **2**)²⁸, anti-tumorales et analgésique (*ie* bufaline **3**)^{29,30,31} (Figure 5).

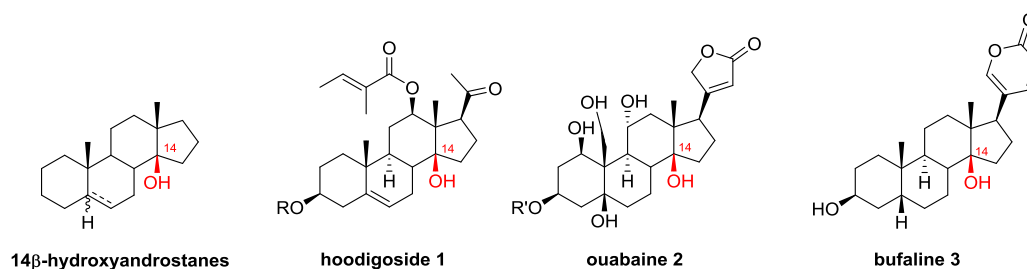


Figure 5 : 14 β -hydroxyandrostanes naturels

IV) Travaux de la littérature pour la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes

Avant de décrire les résultats obtenus dans le cadre de ce projet, nous allons présenter les principales méthodologies décrites dans la littérature qui permettent d'introduire un groupement 14 β -hydroxyle. Pour ce faire, deux classes de méthodologies seront décrites : celles faisant appel à l'hémi-synthèse et celles faisant appel à la synthèse totale.

²⁷ Y. J. Shukla, I. A. Khan, P. Geoffroy, M. Miesch. *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, **2013**, 40, 327-358

²⁸ B. Heasley, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3092-3120

²⁹ M. Michalak, K. Michalak, J. Wicha, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 361-410

³⁰ H. Gao, R. Popescu, B. Kopp, Z. Wang, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 953-969

³¹ A. Kamboj, A. Rathour, M. Kaur, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 20-27

En général, la mise au point de ces différents méthodologies a permis d'effectuer la synthèse totale de 14 β -hydroxystéroïdes naturels que nous n'explicitons pas en détails.

1) Héli-synthèses de 14 β -hydroxyandrostanes précurseurs de produits naturels

A) Travaux réalisés par E. Yoshii et coll.

Yoshii et coll. s'étaient intéressés à l'héli-synthèse de la résibufogénine **49** et de la bufaline **3** qui appartiennent à la famille des bufadiénolides.³² L'introduction du groupement hydroxyle en position C₁₄ a été réalisée par l'oxydation de l'oléfine en position C₁₄-C₁₅. Un traitement de l'oléfine **46** par du *N*-bromoacétamide (AcNHBr) a conduit à la formation hautement diastérosélective d'un bromonium **47**. Par la suite, l'eau présente dans le milieu réactionnel a permis une attaque nucléophile anti-périplanaire sur le bromonium conduisant à la formation diastérosélective de la bromhydrine **48**. A partir de cette intermédiaire la résibufogénine **49** et la bufaline **3** ont respectivement été obtenues en 2 et 3 étapes³³ (Schéma 13).

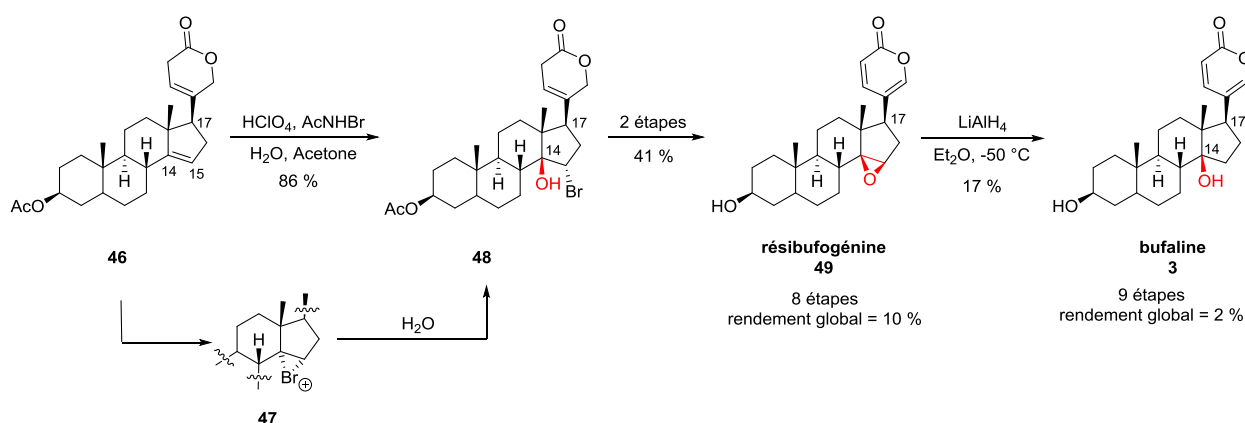


Schéma 13 : héli-synthèse de la résibufogénine et de la bufaline par E. Yoshii et coll.

L'héli-synthèse de la strophanthidine **53** a été réalisée par ce même groupe.³⁴ L'objectif de cette synthèse était de partir de l'acétate de prégnénolone **50**. Au départ de l'intermédiaire **51**, le groupement 14 β -hydroxyle a à nouveau été introduit par la formation d'une bromhydrine suivie d'une étape de réduction au nickel de Raney afin de conduire au 14 β -hydroxyandrostane **52**. Finalement, la strophanthidine **53** a été synthétisée en 7 étapes avec un rendement de 3 % (Schéma 14).

³² E. Yoshii, T. Oribe, T. Koizumi, I. Hayashi, K. Tumura, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 2249-2256

³³ G. R. Pettit, L. E. Houghton, J. C. Knight, F. Bruschiweiler, *J. Org. Chem.* **1970**, 9, 2895-2898

³⁴ E. Yoshii, T. Oribe, K. Tumura, T. Koizumi, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3946-3950

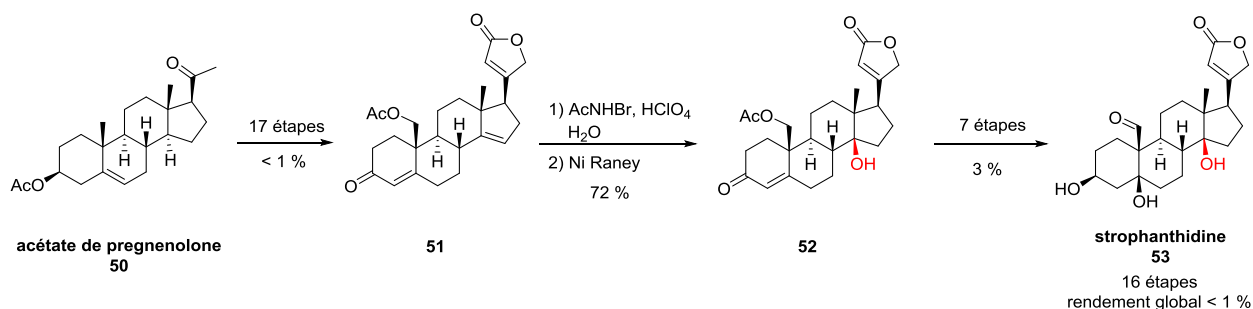


Schéma 14 : synthèse de la strophanthidine

B) Travaux réalisés par K. Wiesner et coll.

Les travaux présentés ci-dessous ont décrit l'hémi-synthèse de la digitoxigénine **56** et de la bufaline **3** à partir de la testostérone **43**.^{35,36} Au départ de cette dernière, le tétracycle insaturé **54** a été obtenu en 8 étapes. La double liaison en position C₁₄-C₁₅ a été utilisée pour introduire le groupement 14β-hydroxyle via la formation d'une bromhydrine puis la réduction du groupement bromé a conduit au précurseur **55** de la digitoxigénine. Finalement, la déprotection du groupement benzyle a permis d'obtenir la digitoxigénine **56** (Schéma 15).

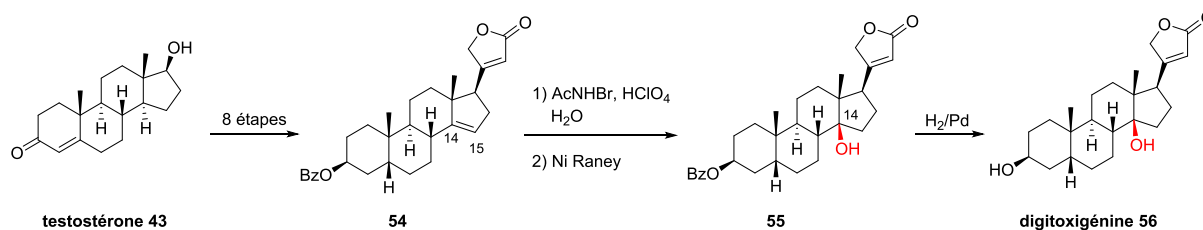


Schéma 15 : hémi-synthèse de la digitoxigénine

La bufaline **3** a également été obtenue au départ de la testostérone **43** par le biais de l'intermédiaire **57**. L'introduction du groupement 14β-hydroxyle a été réalisée en fin de synthèse via une étape d'oxydation suivie d'une étape de réduction de l'oléfine en position C₁₄-C₁₅ afin d'obtenir le 14β-hydroxyandrostane **58**. La déprotection du groupement benzyle en position 3 a permis d'obtenir la bufaline **3** (Schéma 16).

³⁵ R. Marini-Bettolo, P. Flecker, T. Y. R. Tsai, K. Wiesner, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1403-1404 (les rendements ne sont pas donnés car ils ne sont pas accessibles dans cette publication)

³⁶ K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, 58, 799-810 (les rendements ne sont pas donnés car ils ne sont pas accessibles dans cette publication)

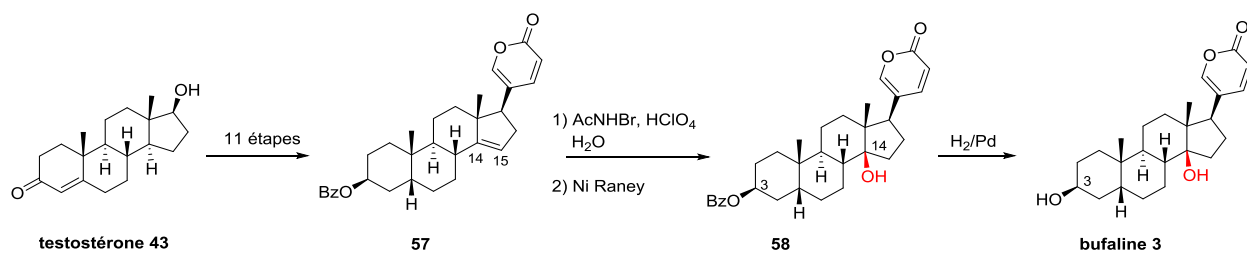


Schéma 16 : synthèse de la bufaline

C) Travaux réalisés par P. Kocovsky et coll.

P. Kocovsky et coll. s'étaient également intéressés à l'hémi-synthèse de la strophanthidine **53**.³⁷ Cette approche a été réalisée au départ d'un stéroïde commercialement disponible, à savoir, un dérivé de l'acétate de prégénolone **59**. A partir de ce dernier, le tétracycle **60** comportant les oléfines en position C₅-C₆ et C₁₄-C₁₅ a été synthétisé en 10 étapes. L'introduction des groupements hydroxyles en position 5 et 14 a été réalisée par l'oxydation des oléfines correspondantes sous forme de bromhydrine comme précédemment. A partir de cet intermédiaire **61**, 4 étapes ont été nécessaires pour accéder à la strophanthidine **53** (Schéma 17).

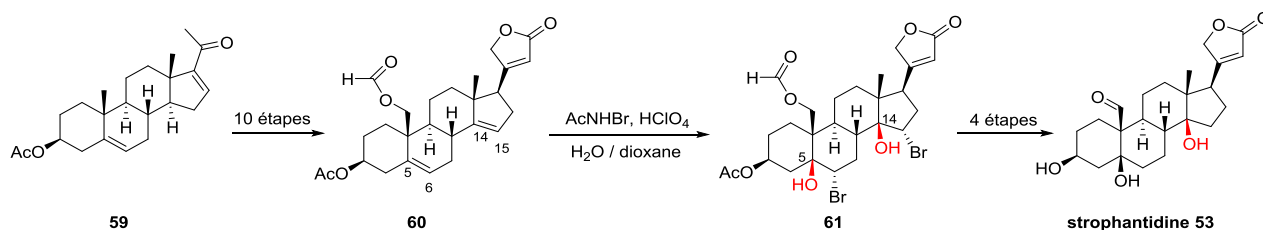


Schéma 17 : synthèse de la strophanthidine par P. Kocovsky et coll.

D) Travaux réalisés par P. S. Baran et coll.

Une hémi-synthèse à l'échelle du demi-gramme de l'ouabagéine **65** a été décrite par P. S. Baran et coll..^{38,39} Cette synthèse a été réalisée via des étapes d'oxydo-réduction permettant un très bon contrôle stéréochimique et l'introduction des fonctions dans les positions désirées. La synthèse de l'ouabagéine **65** a été réalisée au départ d'un stéroïde naturel, à savoir, l'adrénostérone **62**. Le groupement 14 β -hydroxyle a été introduit quelques étapes avant la fin

³⁷ P. Kocovsky, I. Stieborova, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4295-4298 (les rendements ne sont pas donnés car ils ne sont pas accessibles dans cette publication)

³⁸ H. Renata, Q. Zhou, P. S. Baran, *Science*. **2013**, 339, 59-63

³⁹ H. Renata, Q. Zhou, G. Dünstl, J. Felding, R R. Merchant, C-H. Yeh, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1330-1340

de la synthèse par une réaction d'oxydation du cycle D. A partir de l'adrénostérone **62**, l'intermédiaire **63** a été préparé en 14 étapes avec un rendement de 2 %. Par l'oxydation de l'oléfine en position C₁₄-C₁₅, le 14 β -hydroxyandrostane **64** a été obtenu de manière diastéréospécifique. Finalement, 5 étapes ont été nécessaires pour aboutir à l'ouabagéine **65** (Schéma 18).

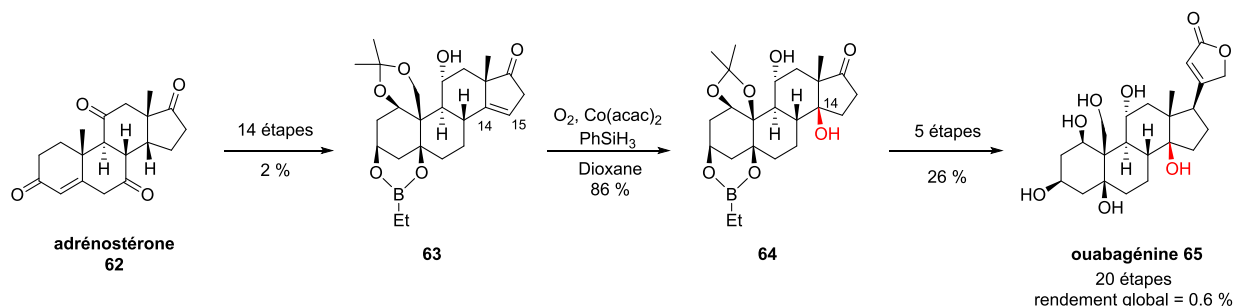


Schéma 18 : synthèse de l'ouabagéine au départ de l'adrénostérone

2) Synthèses totales de 14 β -hydroxyandrostanes

A) Travaux réalisés par de P. Deslongchamps et coll.

Le groupe de P. Deslongchamps et coll. fut l'un des pionniers dans la synthèse de 14 β -hydroxystéroïdes. Pour former la structure tétracyclique désirée, la méthodologie a été basée sur une double réaction de Michael suivie d'une réaction de condensation aldolique intramoléculaire.⁴⁰ Le synthon **66** a été obtenu en 4 étapes à partir d'un produit commercial et achiral, la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6**. La réaction de polycyclisation anionique en milieu basique entre le β -cétoester **66** et l'énone **67** a permis à l'intermédiaire **68** qui a évolué vers la formation du tétracycle **69**. Une étape de décarboxylation de ce dernier a conduit au produit **70** qui a été obtenu avec un rendement de 47 % au départ du composé **66**. Cependant, le tétracycle **70** présentait une jonction de cycle C/D cis α donc de configuration relative non naturelle. Il ne s'agissait pas d'un 14 β -hydroxystéroïde mais d'un 14 α -hydroxystéroïde (Schéma 19).

⁴⁰ J-F. Lavallée, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 47, 6033-6036

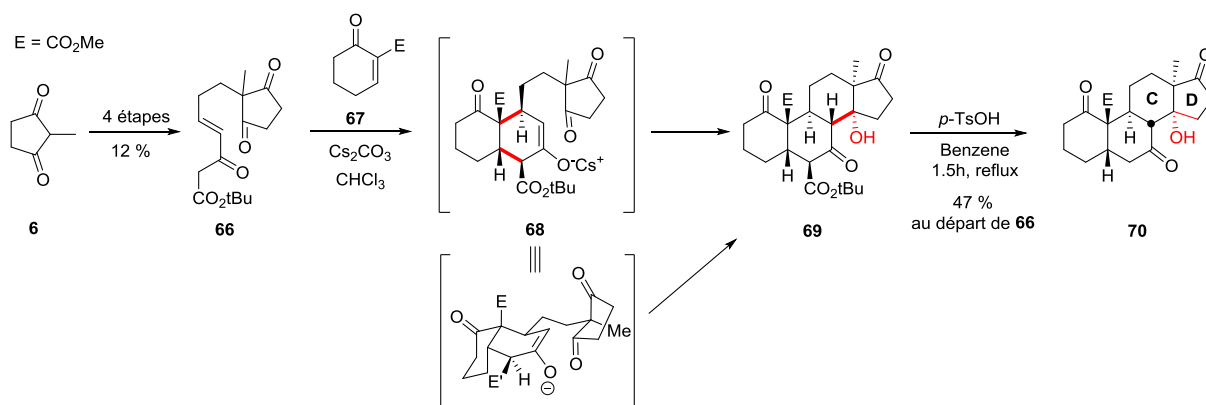


Schéma 19 : synthèse d'un 14 α -hydroxystéroïde

Par une approche différente, les auteurs précédents ont synthétisé des 14 β -hydroxyandrostanes possédant les jonctions de cycle A/B et C/D cis β .⁴¹ Par une addition 1-6 de Michael de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6** sur la décaline **71** il a été possible d'obtenir l'adduit **72**. Une cis- β hydrogénation de ce dernier puis une réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu basique (*t*-BuOK / *t*-BuOH) a conduit au tétracycle **74** via la formation du cycle C. Ici, les jonctions de cycles A/B et C/D présentaient les configurations relatives des produits naturels. Cependant, il n'en a pas été de même des centres carbonés situés en position 8 et 9 qui sont de configurations relatives opposés à celles des produits naturels (Schéma 20).

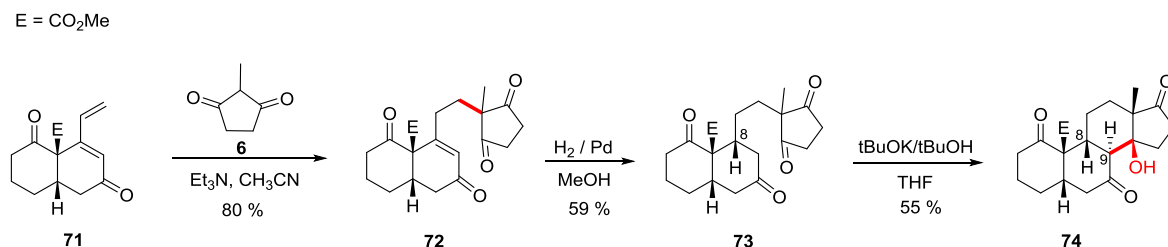


Schéma 20 : approche d'un 14 β -hydroxystéroïde non naturel

Dans une autre approche reprenant la condensation anionique du β -cétoester **66** avec une énone optiquement pure **75** et en se limitant uniquement à la double réaction de Michael, les auteurs ont obtenu le synthon **76**.⁴² La réaction d'aldolisation intramoléculaire réalisée en milieu basique a permis d'isoler le 14 β -hydroxyandrostane **77**. Ce dernier possédait des jonctions de cycle A/B et C/D cis- β mais la substitution du centre carboné situé en position 8 était α . Cette dernière a été inversée en milieu basique pour conduire au tétracycle **78** présentant la configuration des produits naturels. De plus, la formation des cycles B et C n'a pas été réalisé de façon monotope. La cascade anionique s'est limitée à la double réaction de Michael car une

⁴¹ R. Ruel, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1917-1922

⁴² R. Ruel, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1939-1949

étape de décarboxylation a été nécessaire avant de réaliser la réaction d'aldolisation intramoléculaire (Schéma 21).

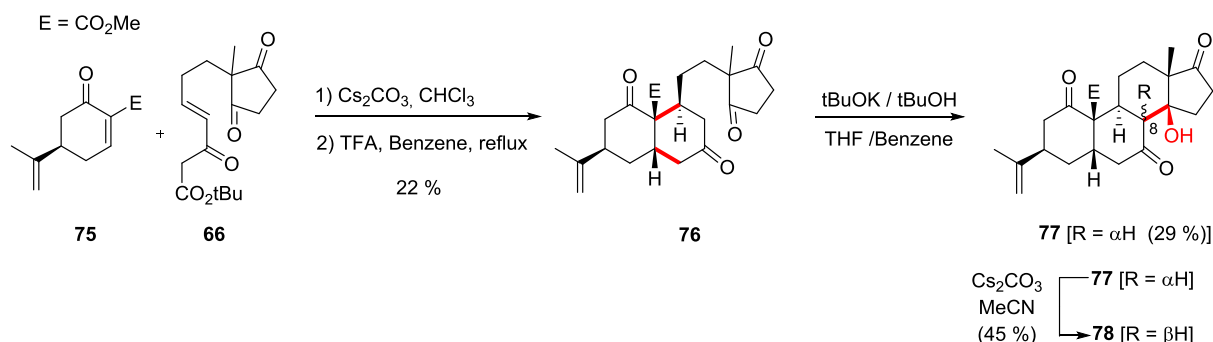


Schéma 21 : synthèse d'un 14 β -hydroxyandrostane

En partant de l'accepteur de Michael **79** optiquement pur lié cette fois-ci à un dérivé de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione et de la même énone **75**, une réaction de polycyclisation anionique suivie d'une étape décarboxylation en milieu acide a conduit à l'adduit **80**.⁴³ Une réaction de condensation aldolique intramoléculaire en milieu basique avec un solvant polaire a permis la synthèse du 14 β -hydroxyandrostane **81** présentant cette fois-ci la configuration des produits naturels (Schéma 22).

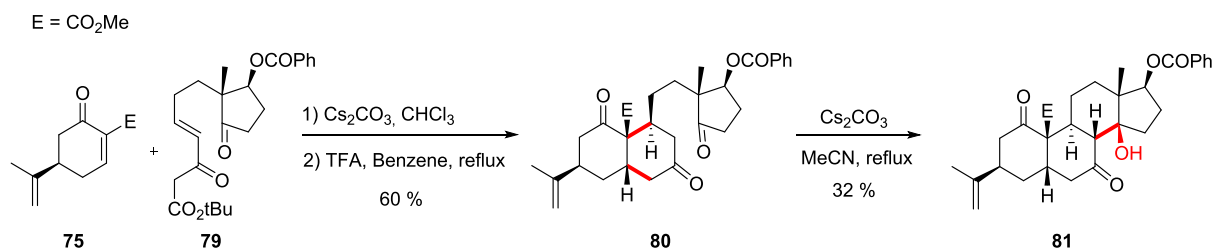


Schéma 22 : synthèse d'un 14 β -hydroxyandrostane naturel

Par la suite, une stratégie différente a été développée. Il s'agissait d'une méthode couplant à la fois la double réaction de Michael visant à la formation du cycle B et une réaction radicalaire pour la formation du cycle C.⁴⁴ A cette fin, le composé **83** possédant une α -bromocétone a été synthétisé. Dans un premier temps, une réaction de polycyclisation anionique avec l'énone optiquement pure **82** a permis d'obtenir le bicyclic **84** avec lequel une étape de réduction radicalaire initiée par du SmI_2 a conduit au 14 β -hydroxyandrostane **85** avec un rendement de 63 %. Cependant, la substitution du centre carboné en position 8 était de configuration α . Néanmoins, une isomérisation avec de l'acide chlorhydrique anhydre a conduit au composé **86** avec un rendement de 90 %. L'inconvénient majeur de cette voie d'accès était

⁴³ R. Ruel, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3961-3964

⁴⁴ D. Chapdelaine, J. Belzile, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, 5669-5672

que la réduction radicalaire devait être parfaitement contrôlée du point de vue thermique pour ne pas générer le composé **87** provenant d'une réaction de rétro-Michael (Schéma 23).

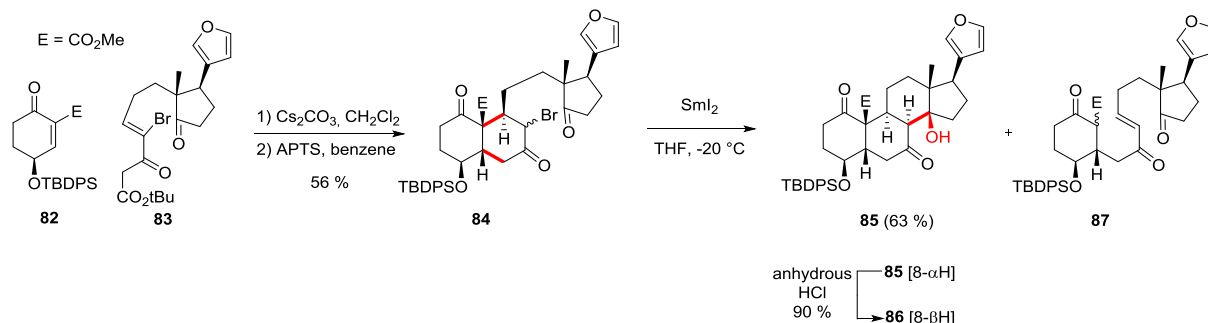


Schéma 23 : synthèse d'un 14β-hydroxyandrostane via une réduction radicalaire

Par touche successive, ces auteurs ont progressé vers la synthèse totale de l'ouabaïne **2**.⁴⁵ Au départ de la même énone **82** mais en partant d'un accepteur de Michael **88** possédant une fonctionnalisation en position 11, la réaction de polycyclisation anionique en cascade a permis d'obtenir le bicyclic **89**. Puis l'étape de décarboxylation et la réaction d'aldolisation intramoléculaire a conduit à la formation du cycle C et donc du tétracyclic **90**. Les configurations absolues obtenues correspondaient à celle de l'ouabaïne **2** (Schéma 24).

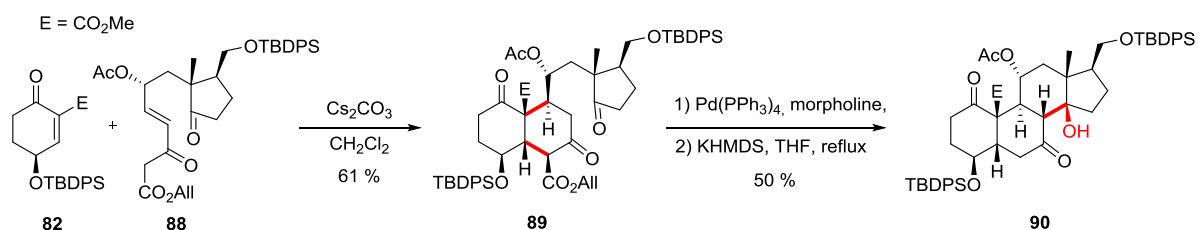


Schéma 24 : synthèse d'un 14β-hydroxyandrostane polyfonctionnalisés

Dans la nouvelle voie de synthèse menant à l'ouabaïne **2**, l'énone **91** possédait le groupement diméthylphénylsilyl en position 3.⁴⁶ Il est à noter que le substrat **92** présentait des fonctionnalités différentes de **88**, mais l'objectif était de mettre en valeur l'énone **91**. La réaction de polycyclisation anionique en cascade entre les composés **91** et **92** suivie d'une réaction de décarboxylation, d'une étape de réduction de l'aldéhyde et d'une protection de l'alcool ainsi obtenu a permis d'isoler le composé **93**. Par la suite, une réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu basique a donné accès au 14β-hydroxyandrostane **94** avec un contrôle total de la stéréochimie (Schéma 25).

⁴⁵ Z. Yang, D. Shannon, V-L. Truong, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4693-4696

⁴⁶ S. Trudeau, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.*, **2004**, 832-838

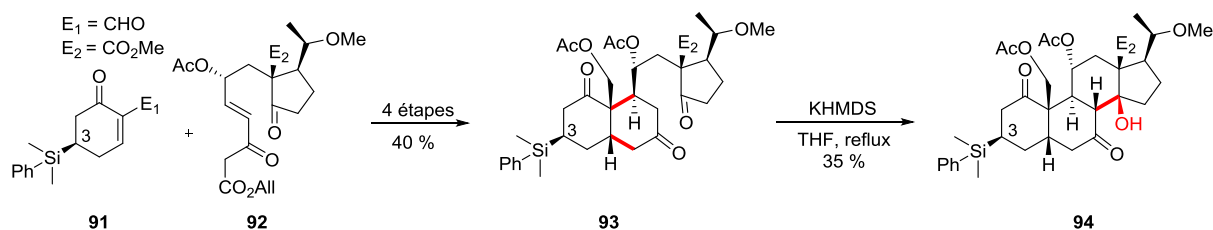


Schéma 25 : synthèse du 14β-hydroxyandrostane

Les approches développées ci-dessus ont permis de valider les réactions à mettre en œuvre pour la synthèse de l'ouabagéanine **65** et de l'ouabaïne **2**.^{47,48} Ainsi, la réaction de polycyclisation anionique entre l'énone **91** et l'accepteur de Michael **88** suivie d'une étape de décarboxylation a conduit au tétracycle **95**. La formation du précurseur de l'ouabaïne **3**, à savoir, le 14β-hydroxyandrostane **96** n'intervenait qu'après la réduction de l'aldéhyde et protection de l'alcool formé, suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire visant à la formation du cycle C. Après 22 étapes, l'ouabagéanine **65** a été obtenu avec un rendement de 2 %. Puis, le (*L*)-rhamnose a été ajouté en 6 étapes avec un rendement de 31 % permettant d'isoler l'ouabaïne **2** (Schéma 26).

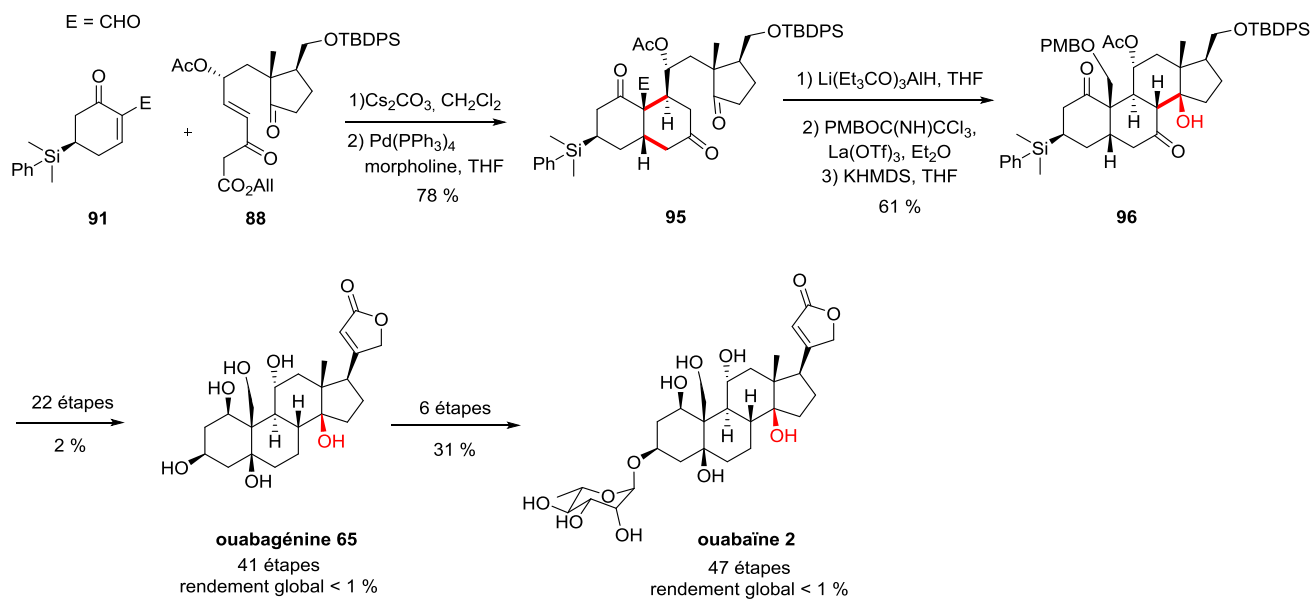


Schéma 26 : synthèse de l'ouabagéanine et de l'ouabaïne

B) Travaux réalisés par G. Stork et coll.

⁴⁷ H. Zhang, M. D. Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1272-1275

⁴⁸ M. S. Reddy, H. Zhang, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Chem. Asian. J.* **2009**, 4, 725-741

G. Stork et coll. ont été les premiers à proposer la synthèse totale de la (+)-digitoxigénine **56**.⁴⁹ Cette synthèse énantiosélective a été réalisée au départ de la (+)-cétone de Wieland-Miescher **97** et a permis d'obtenir le synthon **98** en 19 étapes. L'addition du réactif de Grignard **99** a permis d'introduire de manière diastéréospécifique le groupement 14 β -hydroxyle et d'obtenir l'intermédiaire **100**. Dix étapes ont été nécessaires pour former la (+)-digitoxigénine **56** avec un rendement de 10 % (Schéma 27).

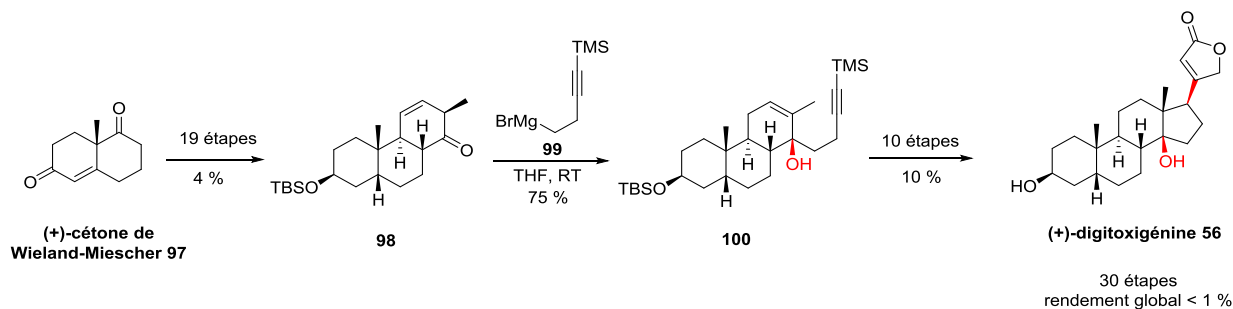


Schéma 27 : synthèse totale de la (+)-digitoxigénine selon G. Stork et coll.

C) Travaux réalisés par L. E. Overman et coll.

L. E. Overman et coll. avaient développé une méthodologie originale permettant l'accès à des 14 β -hydroxyandrostanes. L'étape clé était une réaction intramoléculaire de Heck visant à la formation du cycle B.^{50,51} Au départ de la (+)-cétone de Hajos-Parrish **101**, l'intermédiaire **102** a été obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 33 %. Une réaction radicalaire initiée par du SmI₂ a permis la formation du bicyclic **103** de type hydrindane comprenant les cycles C et D des stéroïdes avec l'introduction du groupement 14 β -hydroxyle. Une épimérisation de la position 8 puis la formation d'un triflate vinylique avec introduction d'un groupement soufré en position 11 a donné accès à l'entité **104**. La formation d'une liaison carbone-carbone visant à la création du cycle B par une réaction intramoléculaire pallado-catalysée de Heck a finalisé la synthèse du 14 β -hydroxyandrostane **105** (Schéma 28).

⁴⁹ G. Stork, F. West, H. Y. Lee, R. C. A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118,10660-10661

⁵⁰ L. E. Overman, P. V. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4643-4646

⁵¹ J. Hynes Jr, L. E. Overman, T. Nasser, P. V. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4647-4650

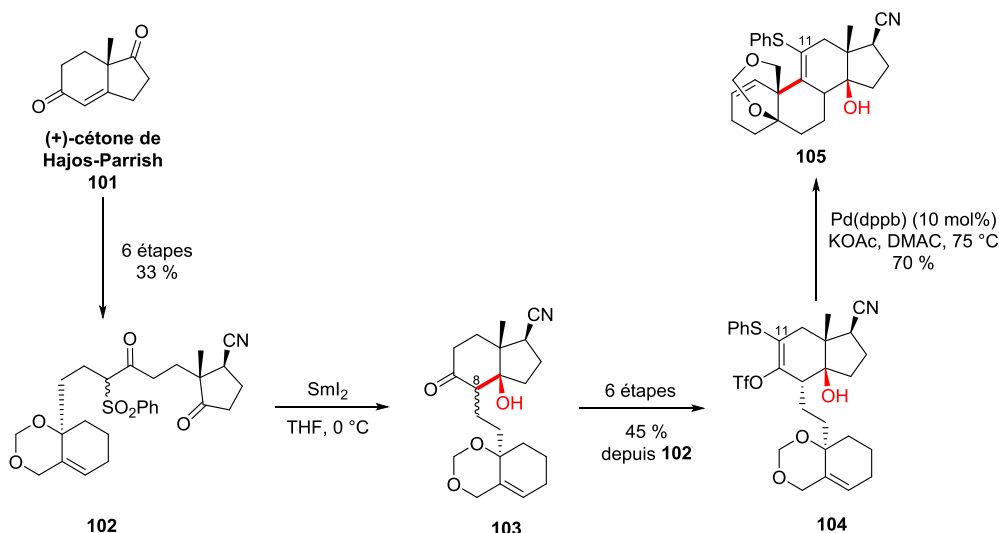


Schéma 28 : synthèse d'un 14 β -hydroxyandrostane par réaction intramoléculaire de Heck

D) Travaux réalisés par M. Nakada et coll

M. Nakada et coll. avaient également proposé une synthèse convergente et énantiosélective de la (+)-digitoxigénine **56** basée sur une réaction d'aldolisation intramoléculaire visant à la formation du cycle C.⁵² Cette approche asymétrique a été réalisée au départ du composé optiquement pur **106** ce qui a permis d'obtenir le synthon **107** en 17 étapes avec un rendement global de 36 %. Puis, une réaction de condensation aldolique intramoléculaire en milieu basique a conduit au 14 β -hydroxyandrostane **108**. Les conditions mises en œuvre ont permis d'obtenir la jonction de cycle C/D cis β et les configurations absolues du produit naturel **56**. Ce dernier a été obtenu à partir du tétracycle **108** en 6 étapes via une transformation du groupement furane en position 17 en un dérivé de la γ -butyrolactone, réduction du carbonyle en position 7 et déprotection du groupement hydroxyle en position 3 (Schéma 29).

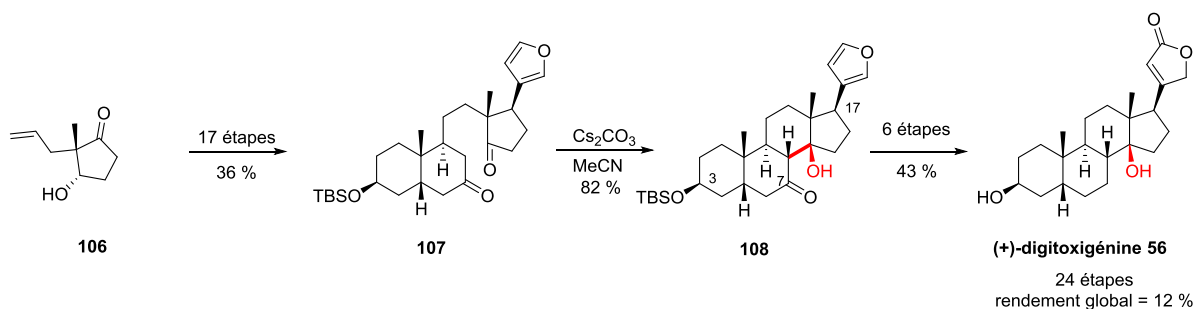
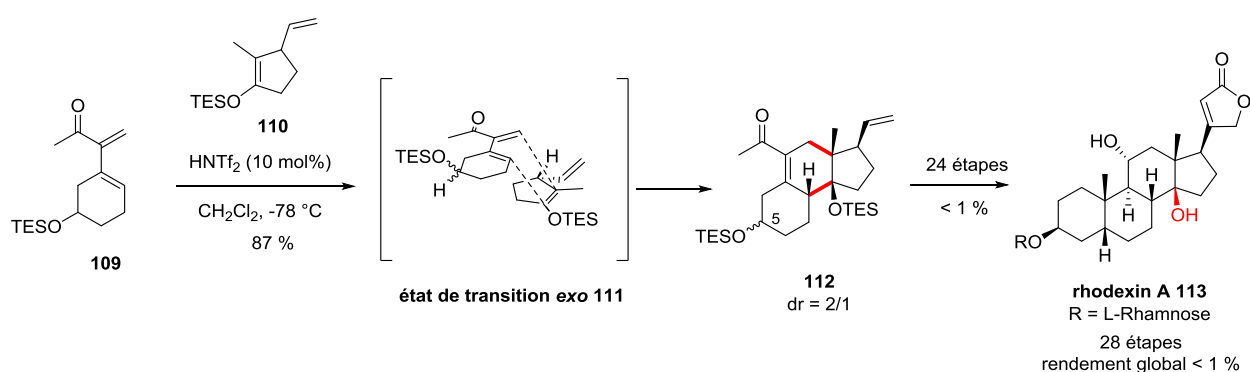


Schéma 29 : synthèse totale de la (+)-digitoxigénine elon M. Nakada et coll.

⁵² M. Honma, M. Nakada, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 1541-1544

E) Travaux réalisés par de M. E. Jung et coll.

M. E. Jung et coll. avaient également été impliqués dans la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes lors de la synthèse totale de la rhodexine A **113**. L'étape clé de cette approche a été une réaction de Diels-Alder à demande inverse visant à la formation du cycle C et permettant l'introduction du groupement 14 β -hydroxyle protégé.⁵³ La réaction de Diels-Alder catalysée par du triflimide entre le diène **109** et le diénophile **110** a exclusivement conduit à l'adduit-*exo* **112**. L'état de transition *exo* **111** où les groupements vinyle, OTES, et le groupement méthyle se retrouvent à l'opposé du diène a été le plus favorable. Ainsi, le tricycle **112** a été obtenu avec un très bon rendement de 87 % mais sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (dr = 2/1) en position 5. Finalement, 24 étapes ont été nécessaires pour obtenir la rhodexine A **113** (Schéma 30).



Ce même groupe a également développé une méthodologie visant à la formation du cycle C par le biais d'une réaction de Mukaiyama-Michael permettant d'introduire un groupement précurseur du groupement 14 β -hydroxyle.⁵⁴ Par le biais du diène **114** formé à partir de la cétone de Wieland-Miescher **97**, le tétracycle **115** a été obtenu en une étape. Néanmoins, la réaction de Mukaiyama-Michael entre le diénophile racémique **110** et le diène **114** a conduit à l'adduit **115** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Pour une synthèse diastéréosélective, le diénophile optiquement pur **116** a été préparé. En présence d'acide de Lewis et du diène **114**, la réaction de Mukaiyama-Michael a conduit à la formation du tétracycle **117** de manière hautement diastéréosélective. Il faut remarquer que la stéréochimie en position 8 était l'inverse de celle des produits naturels. La cyclisation s'était réalisée selon l'état de transition **119**, mais, afin d'obtenir la stéréochimie désirée en position 8, la cyclisation aurait dû s'effectuer en passant par l'état de transition **118** (Schéma 31).

⁵³ M. E. Jung, D. Yoo, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2698-2701

⁵⁴ M. E. Jung, M. Guzaev, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7518-7526

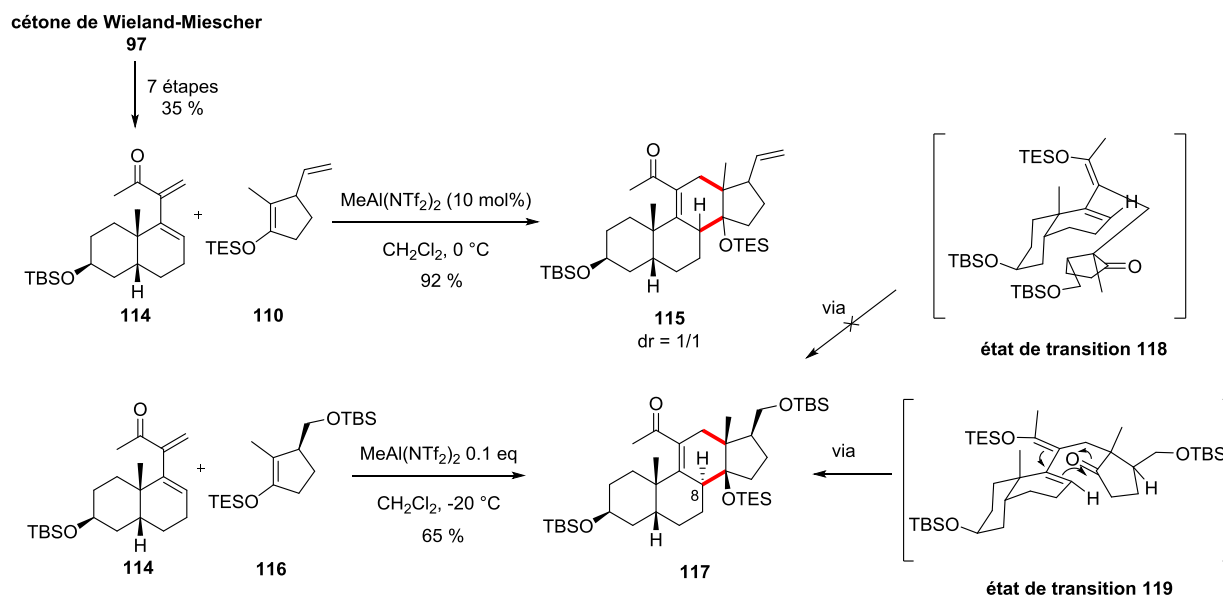


Schéma 31 : synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes via une réaction de Mukaiyama-Michael

F) Travaux réalisés par M. Inoue et coll.

M. Inoue et coll. s'étaient intéressés à la synthèse totale de la (+)-19-hydroxysarmentogénine **124**.⁵⁵ L'étape clé a été l'introduction du groupement 14 β -hydroxyle par une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Le synthon **121** a été obtenu au départ du (*L*)-périllaldéhyde **120** en 15 étapes avec un rendement de 16 %. Ainsi, au départ du composé **121**, une réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu basique a conduit aux tétracycles **122** et **123** dans un ratio 8.6/1. La jonction de cycle C/D cis α majoritaire a été inversée en cis β par un traitement avec une base aminée (KN(TMS)₂). Par la suite, au départ du tétracycle **123**, 12 étapes ont été nécessaires pour obtenir la (+)-19-hydroxysarmentogénine **124** avec un rendement de 10 % (Schéma 32).

⁵⁵ K. Mukai, D. Urabe, S. Kasuya, N. Aoki, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5300-5304

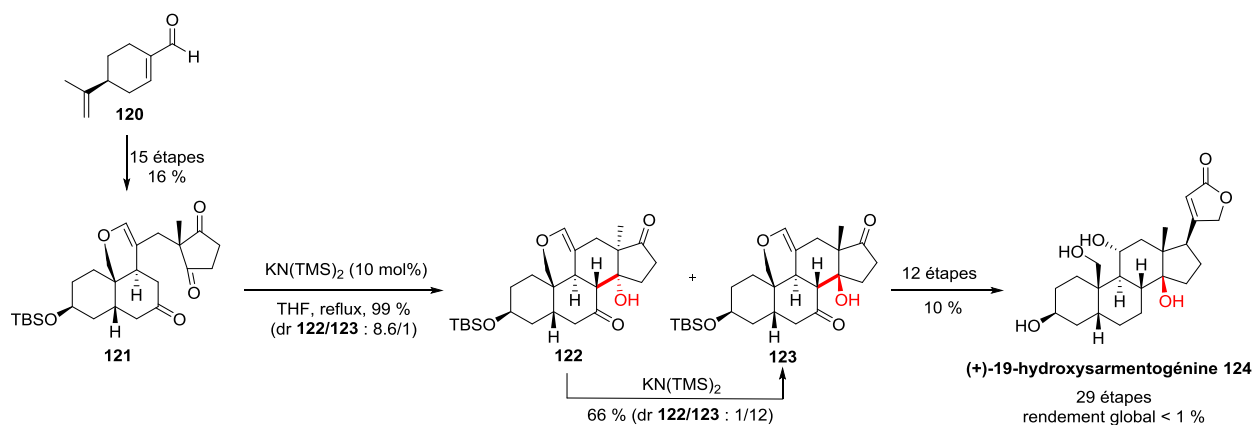


Schéma 32 : synthèse totale de la (+)-19-hydroxysarmentogénine par M. Inoue et coll.

Ce même groupe s'était aussi intéressé à la synthèse totale de l'ouabagéine **65**.⁵⁶ La même stratégie de synthèse a été développée, à savoir, une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Le synthon **125** a été obtenu en 19 étapes au départ du (*L*)-périllaldéhyde **120** avec un rendement global de 1 %. A ce niveau, une réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu basique a permis la formation du 14 β -hydroxyandrostane **126**. A partir de ce dernier, 13 étapes ont été nécessaires pour la synthèse de l'ouabagéine **65** (Schéma 33).

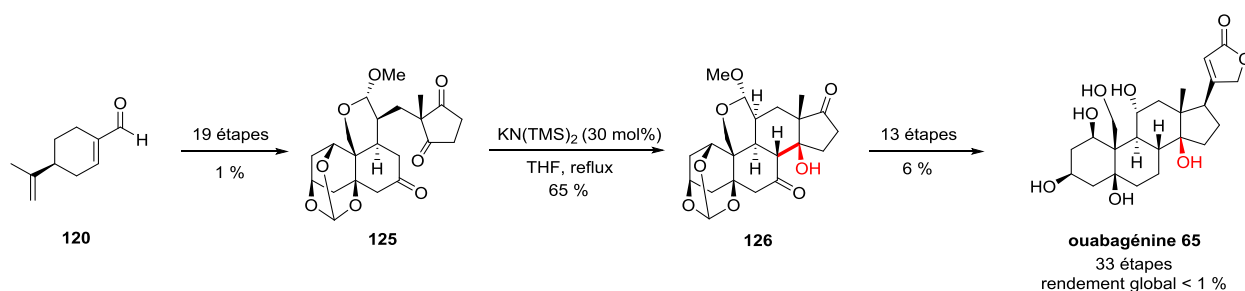


Schéma 33 : synthèse totale de l'ouabagéine par M. Inoue et coll.

G) Travaux réalisés par B-C. Hong et coll.

La stratégie de synthèse mise en œuvre par B-C. Hong et coll. a été basée sur une réaction organocatalysée monotope énantiosélective de type Michael-Michael-Aldol-Henry.⁵⁷ Tout d'abord, une réaction de Michael organocatalysée par un dérivé de la (*L*)-proline **129a** entre **127** et **128** a permis d'obtenir *in-situ* l'adduit **130**. Par la suite l'ajout de *p*-TsOH dans le milieu réactionnel a permis de réaliser une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour conduire au bicyclic **131**. Pour compléter la synthèse, une réaction de Henry initiée par du TBAF a conduit au 14 β -hydroxyandrostane **132** avec un rendement global de 25 % (Schéma 34).

⁵⁶ K. Mukai, S. Kasuya, Y. Nakagawa, D. Urabe, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 3383-3387

⁵⁷ D-H. Jhuo, B-C. Hong, C-W. Chang, G-H. Lee, *Org. Lett.* **2014**, 16,2724-2727

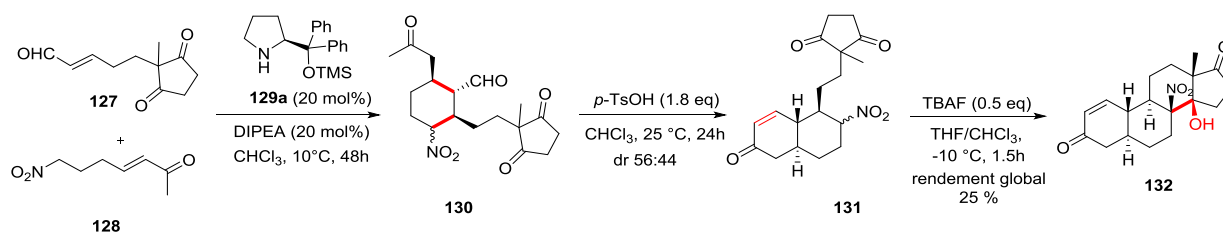


Schéma 34 : synthèse monotope d'un 14β-hydroxyandrostane

H) Travaux réalisés par de P. Nagorny et coll.

De très récents travaux sur la synthèse de 14β-hydroxyandrostanes ont été publiés par P. Nagorny et coll.⁵⁸ L'approche proposée réside dans la formation des cycles B et C par le biais d'une double réaction d'aldolisation intramoléculaire. Une réaction de Michael intermoléculaire catalysée par le complexe de cuivre **135** a été réalisée entre le β-cétoester **133** et la cétone-α,β-insaturée **134** afin d'obtenir l'adduit **136** énantiomériquement enrichi. Par la suite, en traitant le composé **136** dans des conditions basiques (Cs₂CO₃), le 14β-hydroxyandrostane **138** a été obtenu avec un très bon rendement de 89 % et avec un excès énantiomérique de 90 % via l'état de transition **137**. Il s'agissait d'une approche concise pour la formation de 14β-hydroxyandrostanes (Schéma 35).

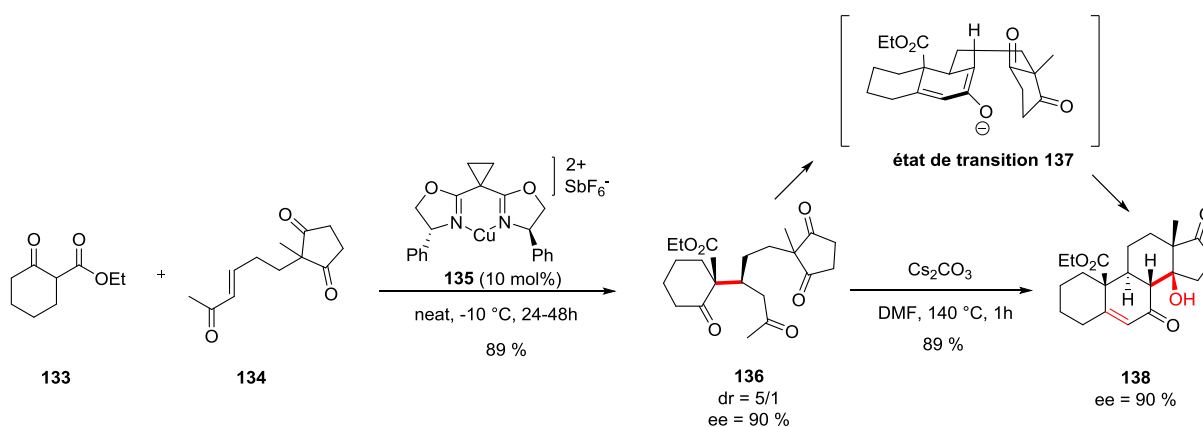


Schéma 35 : synthèse énantiosélective d'un 14β-hydroxyandrostane

En modifiant les composés mis en jeu, les synthèses totales de la (+)-19-hydroxysarmentogénine **124** et de la (+)-trewianine **144** ont été réalisées.⁵⁹ La réaction de Michael entre le β-cétoester **139** et l'énone **140**, catalysée par du Cu(OTf)₂ a conduit au composé **141** qui subit une double réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu acide pour donner le tétracycle **142**. Néanmoins, dans ces conditions, la jonction de cycle C/D n'était pas

⁵⁸ N. Cichowicz, W. Kaplan, I. Khomutnik, B. Bhattarai, Z. Sun, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14341-14348

⁵⁹ W. Kaplan, H.R. Khatri, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7194-7198

cis β mais *cis* α . Cependant, un traitement par une base (NaHMDS) a permis d'obtenir le composé **143** caractérisé par une jonction du cycle C/D *cis* β . Finalement, la (+)-19-hydroxysarmentogénine **124** a été synthétisée en 13 étapes avec un rendement de 5 % et la (+)-trewianine **144** a été obtenue en 13 étapes avec un rendement de 10 % (Schéma 36).

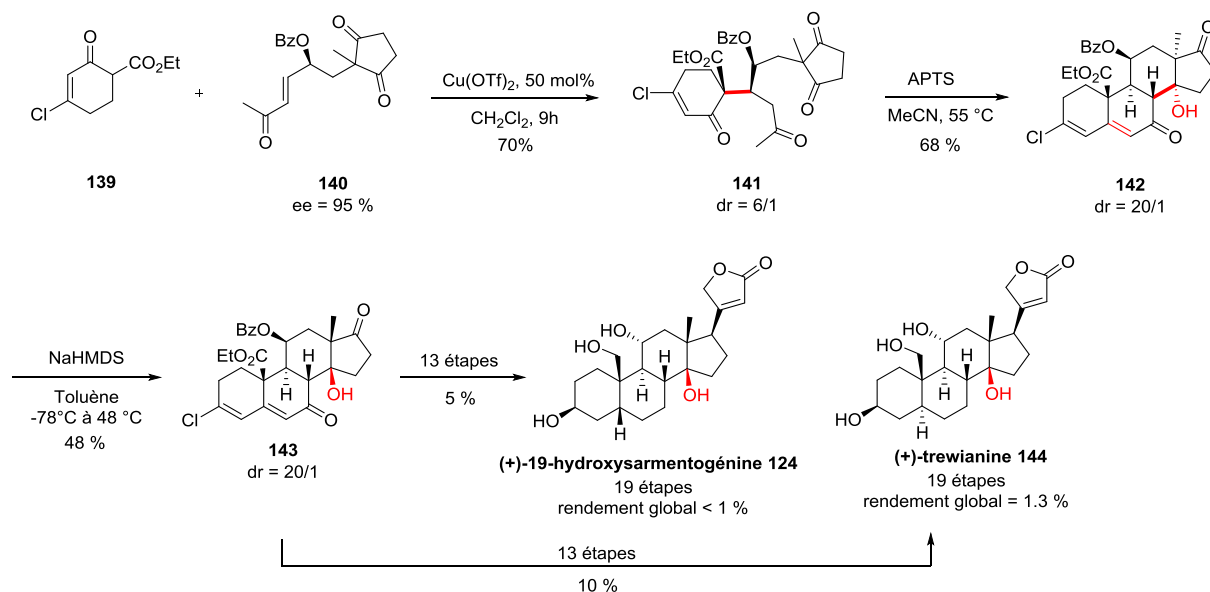


Schéma 36 : synthèse de la (+)-19-hydroxysarmentogénine et de la (+)-trewianine

V) Notre approche des 14 β -hydroxyandrostanes

1) Approche synthétique

Pour accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes, nous avons voulu développer une approche originale faisant appel à une réaction de Diels-Alder comme étape clé. Cette cycloaddition [4+2] entre un diéophile **9** et un diène bicyclique (\pm)-**8** portant un groupement 14 β -hydroxyle devrait permettre la formation du cycle B.⁶⁰ Ce choix a été motivé par plusieurs raisons : 1) à notre connaissance, une telle approche n'avait jamais été décrite dans la littérature ; 2) l'accès au diène de type II (\pm)-**8** aurait lieu au départ du composé (\pm)-**7** dont l'accès aisé à l'échelle multi-gramme avait été développé au laboratoire ; 3) notre voie d'approche permettrait d'accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes en un minimum d'étapes (Schéma 37).

⁶⁰ Numérotation des stéroïdes

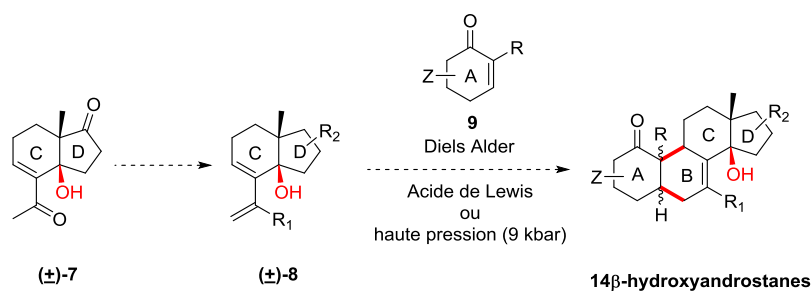


Schéma 37 : synthèse d'un 14 β -hydroxyandrostane

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction générale, notre approche de la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes n'était pas évidente. En effet, plusieurs challenges étaient à relever : 1) obtenir des adduits-*exo* ce qui était contraire aux règles généralement admises pour les réactions de Diels-Alder qui favorisent la formation des adduits-*endo* ; 2) l'approche du diénophile **9** devrait se faire par la face convexe et non pas par la face concave du diène $(\pm)\text{-8}$; 3) effectuer des réactions de Diels-Alder hautement diastéréospécifiques ce qui devrait permettre d'accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes « naturels » en série racémique ; 4) étendre nos réactions de Diels-Alder en série énantiomériquement pure. Les 14 β -hydroxyandrostanes naturels résulteraient donc d'une approche *convexe-exo* tandis que les trois autres approches conduiraient à des 14 β -hydroxyandrostanes non-naturels (Schéma 38).

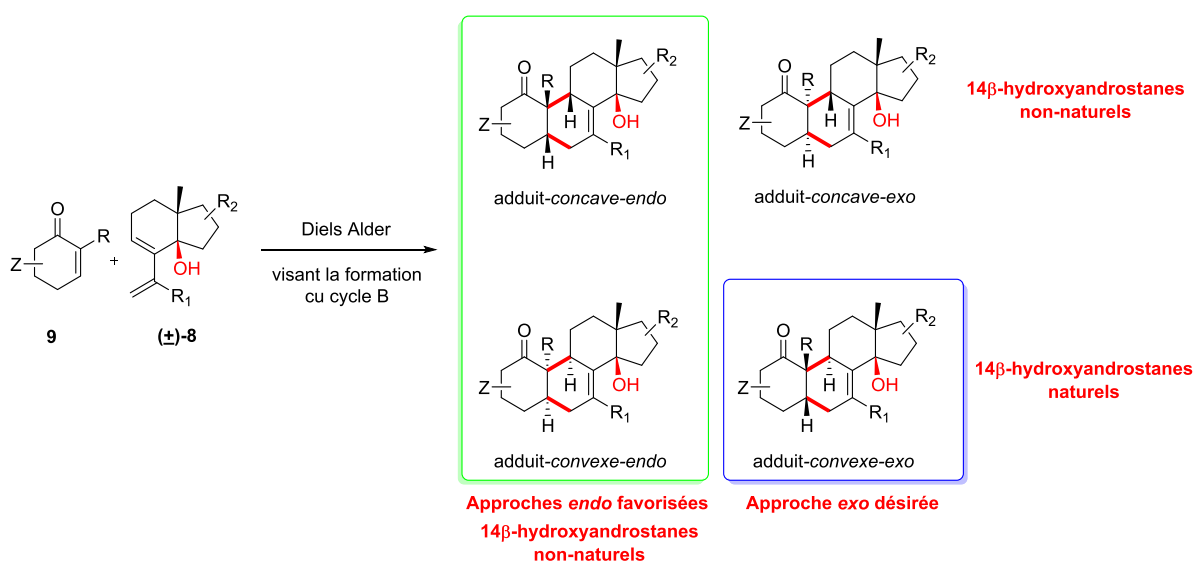


Schéma 38 : différentes approches possible pour la réaction de Diels-Alder

Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous allons commencer par décrire quelques généralités sur les réactions de Diels-Alder et sur les deux méthodes d'activation que nous avons utilisé à savoir l'activation par les acides de Lewis et l'activation par les hautes pressions.

2) Réaction de Diels-Alder

La stratégie que nous avons développée est basée sur une réaction de Diels-Alder, dont l'étape clé est la formation d'un cycle à 6 atomes de carbones par la création de deux liaisons sigma. Avant de décrire nos résultats, un rappel des notions générales concernant cette réaction est nécessaire.

A) Introduction

Il s'agit d'une réaction péricyclique mettant en œuvre un diène conjugué et un diénophile pouvant comporter une double liaison ou une triple liaison, conduisant à la formation d'un cycle à six atomes, appelé aussi adduit de Diels-Alder. Ce type de réaction est une cycloaddition [4+2], car quatre électrons π du diène et deux électrons π du diénophile sont mis en jeu. Deux liaisons π sont remplacées par deux liaisons σ , les électrons passant des orbitales π aux orbitales σ (Schéma 39).

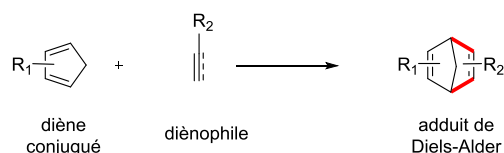


Schéma 39 : cycloaddition [4+2]

Cette réaction a été décrite pour la première fois en 1928 par Otto Diels et son étudiant, Kurt Alder.⁶¹ Le cyclopentadiène **145** a réagi avec la benzoquinone **146** en passant par l'état de transition *endo* **147** pour conduire à l'adduit **148**. Une seconde cycloaddition avec le cyclopentadiène **145** a conduit à l'adduit **149** (Schéma 40).

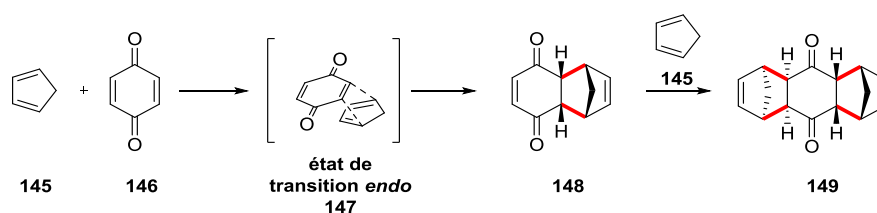


Schéma 40 : découverte de la réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder a été une découverte majeure en chimie organique. Il s'agit d'une méthode incontournable pour la synthèse de cycles à six chaînons. Au cours de cette réaction deux liaisons carbone-carbone, carbone-hétéroatome ou hétéroatome-hétéroatome peuvent être

⁶¹ O. Diels, K. Alder, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122

créées. Cela permet d'accéder à diverses molécules complexes avec la formation de plusieurs centres asymétriques.^{62,63, 64}

B) Différentes réactions de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder peut être intermoléculaire mais également intramoléculaire. D'après la connexion entre le diène et le diénophile, il existe deux types de réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA). Les réactions de type 1 caractérisent une chaîne attachée à une des extrémités du diène (position 1 ou 4) et conduiraient à la formation de cycles condensés. Alors que les réactions de type 2 impliquent une connexion sur la position 2 (ou 3) du diène et conduiraient à la formation de systèmes pontés. Si le diène et le diénophile font partie d'un macrocycle, une réaction de Diels-Alder trans-annulaire (TADA) pourrait avoir lieu pour donner des systèmes polycycliques (Figure 6).

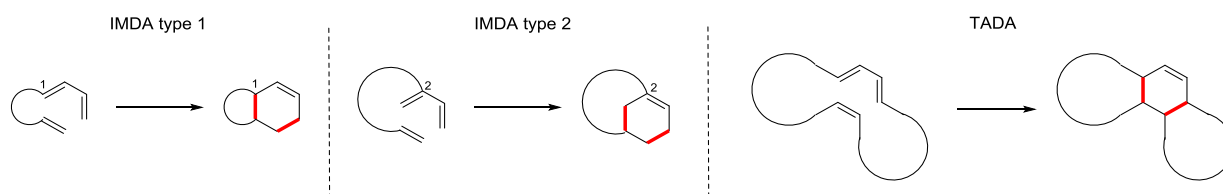


Figure 6 : réactions de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA type 1 et 2 & TADA)

Généralement, la réaction de Diels-Alder a été décrite pour entraîner la formation de deux liaisons carbone-carbone. Cependant, il existe également des réactions d'hétéro-Diels-Alder, où l'un des systèmes π (diène ou diénophile) comporte un hétéroatome.⁶⁵ Le plus souvent, il s'agit d'un atome d'oxygène ou d'azote, ce qui conduit à la formation de composés hétérocycliques (Figure 7).

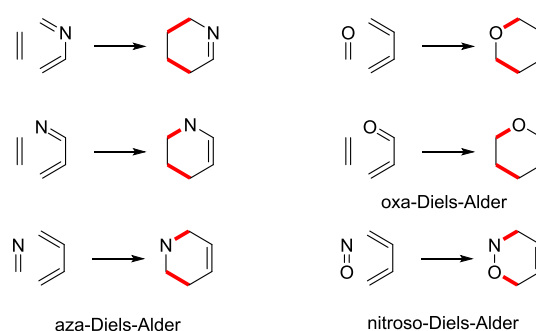


Figure 7 : réaction d'hétéro-Diels-Alder

⁶² K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698

⁶³ K-I. Takao, R. Munakata, K-I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807

⁶⁴ C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056-2077

⁶⁵ M-H. Cao, N. J. Green, S-Z. Xu. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3105-3129

C) Approche et stéréochimie

Cette réaction péricyclique est basée sur la conservation de la symétrie des orbitales impliquées suivant les règles de Woodward Hofmann.⁶⁶ La cycloaddition se déroule suivant un mécanisme concerté qui induit la rupture simultanée de deux liaisons π et la formation de deux liaisons σ . Un mécanisme concerté signifie que tout se passe en même temps (Schéma 41).

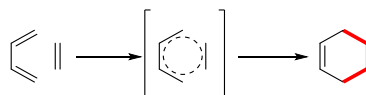


Schéma 41 : état de transition de la réaction de Diels-Alder

Lors d'une cycloaddition [4+2], le diène et le diénophile s'approchent suivant deux plans parallèles permettant un recouvrement axial des orbitales. Une sélectivité faciale pour l'une des deux faces peut être induite par les substituants d'une des deux entités (Figure 8).

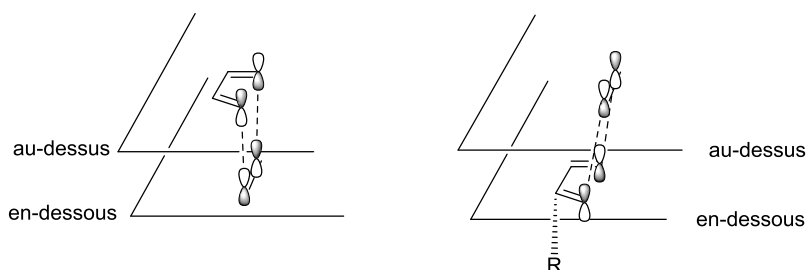


Figure 8 : approche faciale entre un diène et un diénophile

Pour intervenir dans une réaction de Diels-Alder, la conformation du diène doit être de configuration *s-cis* et non *s-trans*. La cycloaddition [4+2] est stéréospécifique, c'est-à-dire que les stéréochimies du diène et du diénophile sont fidèlement reproduit dans le produit final.⁶⁷ Dans le cas où le diène possède une configuration *E, E* les groupements R_1 et R_2 seront en relation *cis*. Cependant, si le diène est de configuration *E, Z* les substituants R_1 et R_2 seront en relation *trans* (Schéma 42).

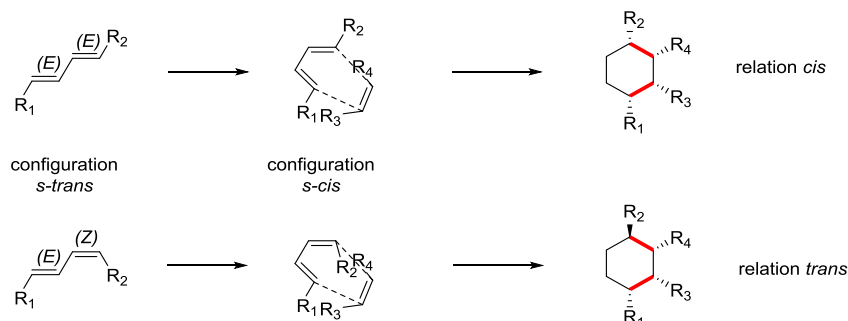


Schéma 42 : stéréochimie lors de la réaction de Diels-Alder

⁶⁶ R. B. Woodward, R. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395-397

⁶⁷ K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510-519

De la même manière, si le diénophile est de configuration Z, les groupements de l'adduit seront en relation *cis*. Et inversement, si le diénophile est de configuration E, les substituants de l'adduit seront en relation *trans*. Ainsi, les diénophiles *cis* et *trans* donnent des diastéréoisomères différents (Schéma 43).

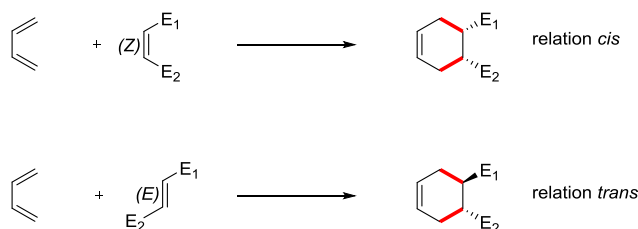


Schéma 43 : stéréochimie lors de la réaction de Diels-Alder

D) Théorie des orbitales frontières

La sélectivité de la cycloaddition [4+2] est rationalisée par la théorie des orbitales moléculaires frontières.⁶⁸ Cette théorie permet de prédire la réactivité de la réaction en se basant sur l'énergie des orbitales frontières du diène et du diénophile. La HOMO « Highest Occupied Molecular Orbital » réagit avec la LUMO « Lowest Unoccupied Molecular Orbital » du second partenaire. Ainsi, la réactivité de la réaction de Diels-Alder est contrôlée par la différence énergétique du système HOMO-LUMO. Plus cette différence d'énergie est faible, plus l'état de transition est bas en énergie et plus la réaction est facilitée. Par conséquent, le couple HOMO-LUMO ayant le gap énergétique de plus basse énergie est celui mis en œuvre. Dans la figure ci-dessous, la différence d'énergie E_1 est plus faible que E_2 . Par conséquent, la HOMO du diène va donc réagir avec la LUMO du diénophile (Figure 9).

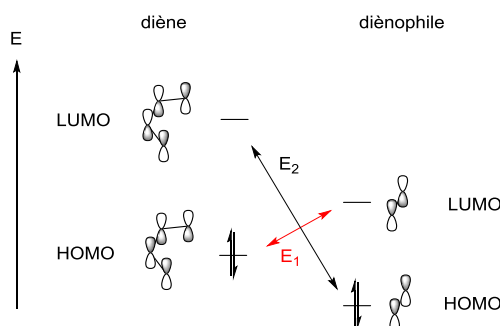


Figure 9 : diagramme orbitalaire

Le niveau énergétique des orbitales frontières est augmenté ou diminué en fonction des substituants présents sur le diène et le diénophile. Si le diène est substitué par un groupement électrodonneur, le niveau énergétique de la HOMO augmente. De plus, si le diénophile est substitué par un groupement électroattracteur, le niveau énergétique de la LUMO diminue. Cela permet de diminuer le gap énergétique entre les deux orbitales frontières et de favoriser la cycloaddition [4+2]. Dans ce cas, il s'agit d'une réaction de Diels-Alder à demande normale.

⁶⁸ K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 722.

Néanmoins, si le diène est substitué par un groupement électroattracteur (cela diminue le niveau énergétique de la LUMO) et le diénophile par un groupement électrodonneur (le niveau énergétique de la HOMO augmente), la réactivité des orbitales frontières est différente. C'est ce que l'on appelle une réaction de Diels-Alder à demande inverse (interaction de la LUMO du diène avec la HOMO du diénophile) (Figure 10).

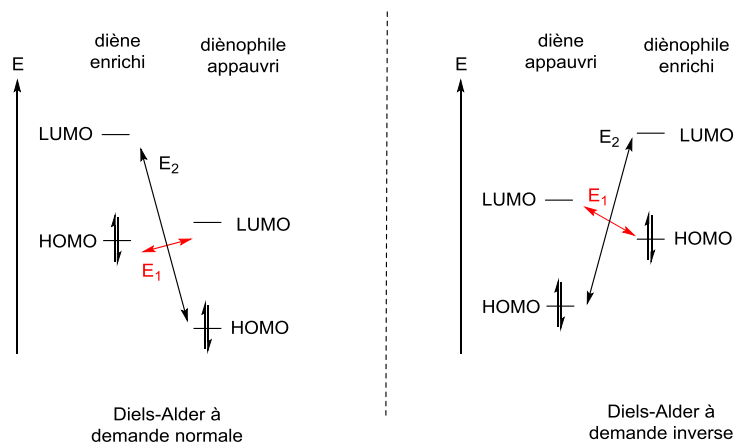


Figure 10 : réaction de Diels-Alder à demande normale ou inverse

E) Régiosélectivité de la réaction

Si le diénophile et le diène sont substitués par différents groupements, plusieurs régioisomères peuvent être obtenus. Cependant, la régiosélectivité peut être anticipée en prenant en compte le coefficient des orbitales frontières.⁶⁹ L'interaction la plus forte se fera entre les centres orbitaux ayant les plus forts coefficients. Ainsi, en tenant compte de l'énergie des orbitales frontières et de leurs coefficients orbitaux, la régiochimie de la réaction de Diels-Alder peut être prédite (Figure 11).

⁶⁹ N. Rabasso. *Chimie organique : hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique*, Edition De boeck, 2006

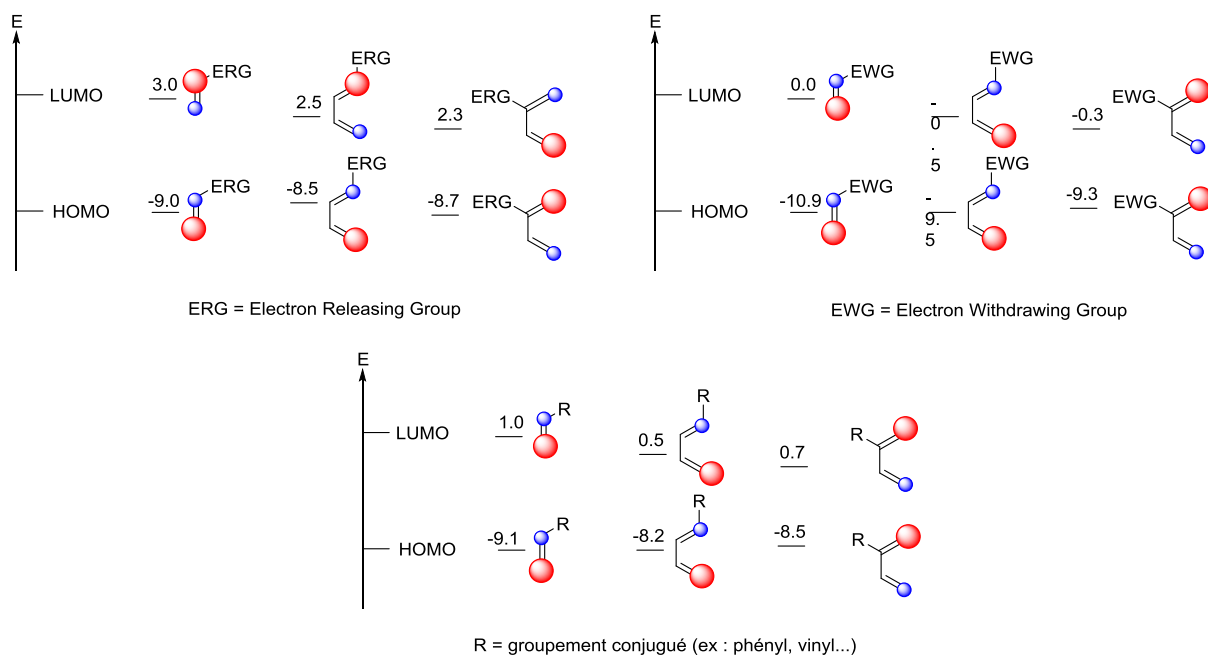


Figure 11 : coefficients orbitales des orbitales frontières

Par exemple, pour une réaction de Diels-Alder entre le diène substitué **150** et le diénophile substitué **151**. Le gap énergétique le plus faible est celui entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile. De plus, les centres orbitaux ayant les plus forts coefficients sont en C₄ et en C₂', cela conduirait à l'adduit ortho **152** (Schéma 44).

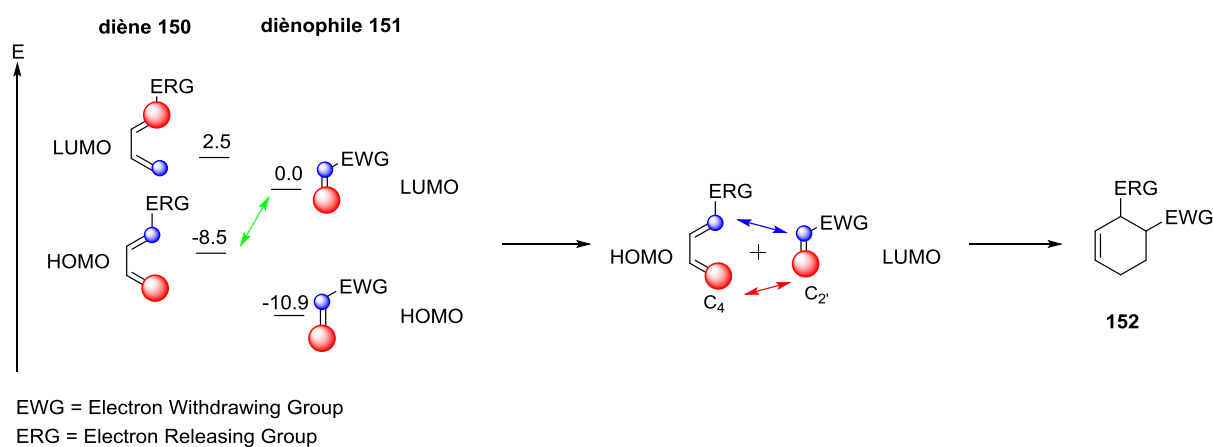


Schéma 44 : régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder

F) Règle *endo* / *exo*

Lors de réactions de Diels-Alder, l'adduit majoritaire est bien souvent celui résultant d'une approche *endo*.⁷⁰ Néanmoins, d'un point de vue stérique l'approche *endo* est la moins favorisée car le substituant du diénophile pointe en direction du diène et induit un gêne stérique. Cependant, cette approche résulte d'un état de transition plus stable par des interactions

⁷⁰ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie organique*, Edition De Boeck, 2003

orbitales secondaires non covalentes. Ainsi, le produit *endo* est favorisé par cette interaction favorable entre les orbitales de même symétrie. Pour cela, il faut que le substituant du diénophile soit capable de créer ces interactions secondaires. Cela nécessite une insaturation comme par exemple un groupement carbonyle ou une oléfine. Alors que lors d'une approche *exo*, aucune interaction orbitale secondaire n'est possible (Figure 12).

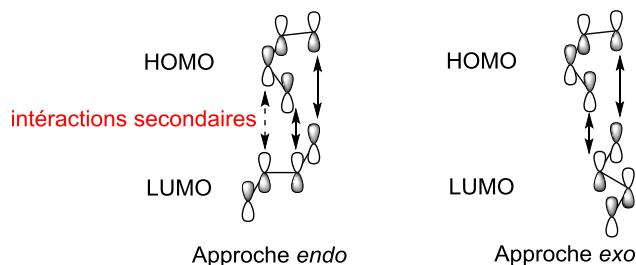


Figure 12 : interaction secondaire lors d'une approche endo

G) Activation par des acides de Lewis

Les acides de Lewis catalysent la réaction de Diels-Alder en se liant au groupement électroattracteur du diénophile. Cette interaction diminue l'énergie de la LUMO du diénophile, ce qui décroît le gap énergétique entre les orbitales frontières des deux partenaires. De plus, un acide de Lewis change également les coefficients orbitaux du diénophile, ce qui augmente la régiosélectivité (Figure 13).

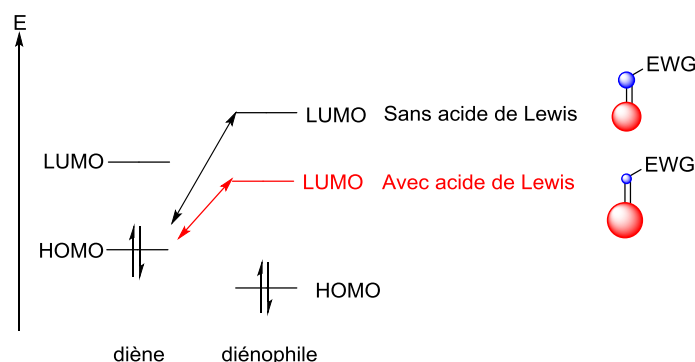


Figure 13 : utilisation d'un acide de Lewis lors d'une réaction de Diels-Alder à demande normale

Par exemple, la réaction de Diels-Alder entre le 2-méthylbutadiène **153** et la méthyl vinyl cétone **15** a été réalisée à 120 °C dans le toluène en tube scellé.⁷¹ Cela conduit à la formation d'un mélange des composés para **154** et ortho **155** (respectivement 71/29). Cependant, lorsqu'un acide de Lewis a été utilisé ($\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), la réaction a été réalisée à 0 °C sans tube scellé et la régiosélectivité a été augmentée à 93:7 (Schéma 45).

⁷¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie organique*, Edition De boeck, 2003

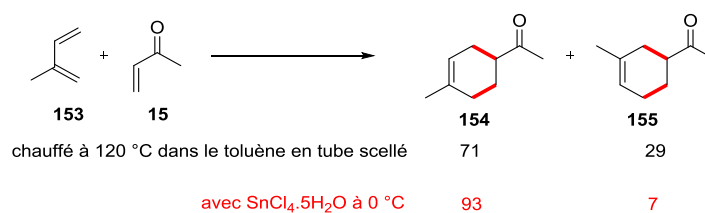


Schéma 45 : réaction de Diels-Alder avec ou sans acide de Lewis

H) Activation par haute pression

Outre l'utilisation d'acides de Lewis, l'emploi de haute pression est également une méthode d'activation pour la réaction de Diels-Alder.^{72,73,74} L'emploi des hautes pressions en synthèse organique ($0.2\text{ GPa} < \text{Pression} < 20\text{ GPa}$) est qualifié de catalyse physique. Cela permet de rendre possible des réactions parfois impossible du fait d'encombrement stériques important et réaliser des réactions dans des conditions douces. De plus, l'utilisation de la haute pression présente bien des avantages. En effet, l'absence de catalyseur et la réduction de la température peut grandement réduire la dégradation du milieu réactionnel permettant ainsi de faciliter la purification. De plus, l'utilisation de hautes pressions permet d'améliorer grandement la cinétique ainsi que la régio/chimio/stéréosélectivité des réactions.

Différents appareillages sont utilisés pour générer des hautes pressions, à savoir, l'enceinte haute pression, l'autoclave, les instruments à enclume et le système piston-cylindre. Disposant d'un tel système au laboratoire, nous avons choisi de n'explicitier que ce dernier. En synthèse organique, la pression générée par de tels systèmes ne dépasse que très rarement les 20 kbar. Le réacteur contenant le milieu réactionnel est dans de nombreux cas une cellule en téflon à minces parois. Par conséquent, sous l'effet d'une pression ce réacteur s'écrase et comprime son contenu. Afin de générer la pression, la cellule est immergée dans un liquide piézo-porteur. Ce dernier ne fait que transmettre la pression au milieu réactionnel et doit ainsi posséder différentes propriétés d'inertie chimique pour ne pas altérer la cellule et son contenu. Le liquide utilisé est un alcane léger, du méthanol, de l'éthanol ou de l'eau (Figure 14).

⁷² I. Chataigner, J. Maddaluno, «*Synthèse organique sous haute pression*», *Techniques de l'ingénieur production de médicaments*, **2010**

⁷³ J-C. Chervin, J. Peyronneau, Wothers, *La pression : un outil pour les sciences*, Paris, CNRS Editions Edition, **2003**

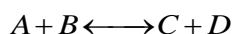
⁷⁴ R. Van Eldik, F-G. Klärner, *High Pressure Chemistry*, Weinheim, Wiley edition, **2002**



Figure 14: dispositif de haute pression du LCOS

Au-delà du liquide piézo-porteur, le solvant de réaction est crucial car sous l'influence d'une haute pression, ses caractéristiques physico-chimiques changent. Avec l'augmentation de la pression, la température de fusion augmente, par exemple, la température de fusion du toluène passe de -95 °C à pression atmosphérique à $+30\text{ °C}$ pour une pression de 10 kbar. Ainsi, un léger apport thermique permet de conserver un milieu fluide. Les réactions sans solvants et milieu liquide/liquide sont une alternative au choix d'un solvant et à la variation de son point de fusion.

Une activation par haute pression est une alternative à une activation thermique. L'équilibre d'une réaction chimique est tout autant influencé par la pression que par la température. Les liquides peuvent être considérés comme incompressibles alors que sous une pression de 1.2 GPa, les composés organiques sont comprimés de 20 à 30 %. La conséquence directe de cette diminution de volume est une réorganisation profonde des molécules au sein du mélange. Les modifications des cinétiques de réactions observées sous pression sont déterminées par le mécanisme réactionnel au travers du volume d'activation ΔV^\ddagger . Ce dernier est relié à la constante de vitesse de la réaction par l'équation d'Evans-Polanyi (Équation 1).



$$\left. \frac{\partial \log(k)}{\partial P} \right) = - \frac{1}{RT} \left. \frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial P} \right) = - \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$$

Équation 1 : équation d'Evans-Polanyi

Par conséquent, c'est le volume d'activation ΔV^\ddagger qui détermine l'influence de la pression sur la réaction. Lors de la réaction chimique suivante où deux réactifs (A et B) conduisent à un produit (A-B), le volume d'activation ΔV^\ddagger est défini comme la différence entre le volume occupé par le produit (A-B) et la somme des volumes occupés par les réactifs (A et

B). Deux cas peuvent être possibles, soit le volume d'activation est une grandeur positive, soit il s'agit d'une grandeur négative (Schéma 46).

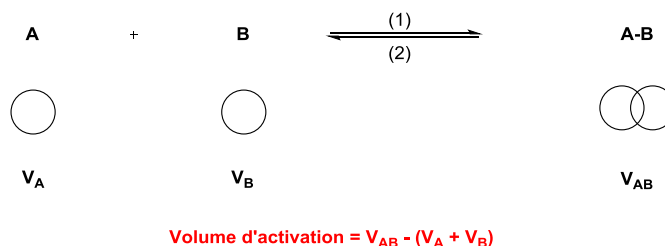


Schéma 46 : définition du volume d'activation

Si la réaction évolue dans le sens (1), la formation du produit A-B induit une contraction du volume, le volume d'activation étant négatif, l'utilisation de hautes pressions facilite la synthèse du produit A-B, ainsi, la cinétique de la réaction est accélérée et le système évolue vers l'état le plus compact.

Si la réaction évolue dans le sens (2), la formation des produits A et B s'accompagne d'un accroissement de volume, le volume d'activation étant positif, l'utilisation de hautes pressions entravera l'augmentation du volume. Ainsi, la réaction n'évolue pas et l'équilibre est déplacé vers le réactif A-B.

De part ces considérations, de nombreuses familles de réactions chimiques sont sensibles aux hautes pressions. Plusieurs mesures des volumes d'activation ont été réalisées sur plus de 2 000 réactions. Typiquement, les valeurs de ΔV^\ddagger sont comprises entre -70 et +20 mL/mol. Les réactions de Diels-Alder intermoléculaires en sont le parfait exemple. En effet, ces réactions sont associées à une décroissance du nombre de molécules dans le milieu réactionnel et le volume d'activation a une valeur comprise entre -40 et -30 mL/mol. Cela entraîne l'augmentation de la cinétique et la formation favorable de l'adduit de Diels-Alder sous haute pression.

W. Dauben et coll. avaient réalisé une synthèse totale de la cantharidine **160** en utilisant une réaction de Diels-Alder sous haute pression.⁷⁵ La cycloaddition [4+2] a été réalisée entre le furane **157** et l'anhydride maléique **156**. Sous une pression de 15 kbar, un mélange 85/15 des deux adduits **159** et **158** a été quantitativement obtenu. L'adduit-*exo* **159** a été isolé, puis, par une étape de réduction, la cantharidine **160** a été obtenu avec un rendement global de 51 %. Il est à noter qu'à pression atmosphérique et avec l'utilisation d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou ZnCl_2) aucune réaction n'avait lieu (Schéma 47).

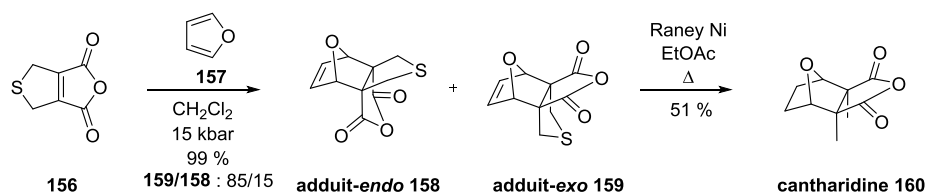


Schéma 47 : synthèse de la cantharidine

⁷⁵ W. Dauben, C. R. Kessel, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6893-6894

G. Jenner et coll. avaient décrit la synthèse sous haute pression d'adduits provenant d'une cycloaddition [4+2] au départ du cycloheptatriène **161**.⁷⁶ Il a été montré que sous des conditions thermiques, la cycloaddition [4+2] entre le triène **161** et le méthyl propiolate **162** n'a pas permis d'obtenir le composé désiré **163**. Cependant, en utilisant la haute pression comme méthode d'activation, sous 9 kbar, la cycloaddition [4+2] a conduit au composé ponté **164** avec un rendement de 41 % (Schéma 48).

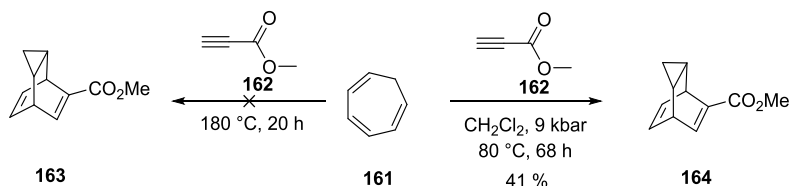


Schéma 48 : cycloaddition sous haute pression au départ du cycloheptatriène

Des réactions de Diels-Alder sous haute pression ont été réalisées au départ d'un diène hautement encombré.⁷⁷ En effet au départ du diène **165**, encombré en position 1 par un groupement phényle, une activation thermique dans le toluène en présence de *N*-phénylmaléimide **166**, n'a pas permis d'obtenir un adduit **167** résultant d'une réaction de Diels-Alder. De plus, une activation par un acide de Lewis n'a pas conduit aux composés désirés. Cependant, avec une activation sous haute pression (16 kbar), un mélange de l'adduit-*endo* **168** et de l'adduit-*exo* **169** (dr =4/1) a été obtenu. Cela a confirmé que l'utilisation d'une activation sous haute pression permet de réaliser des cycloadditions [4+2] qui ne sont pas possibles à pression atmosphérique avec une activation thermique ou par un acide de Lewis (Schéma 49).

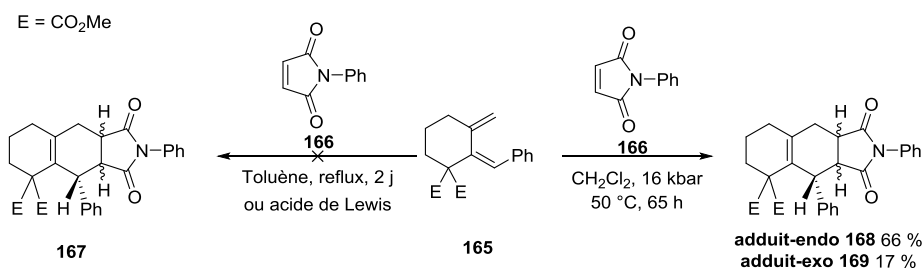


Schéma 49 : réaction de Diels-Alder sous une pression de 16 kbar

J. Maddaluno et coll. avaient montré que la sélectivité *endo/exo* était influencée par la méthode d'activation utilisée. Dans des conditions thermiques, la cycloaddition [4+2] impliquant le diène **170** et le diénophile **171** a majoritairement conduit à l'adduit-*exo* **173** (*endo/exo* = 1/1.7). Cependant, la même cycloaddition entre le diène **170** et le diénophile **171**, mais effectuée par le biais d'une activation par haute pression (12 kbar), a majoritairement donné l'adduit-*endo* **172** (*endo/exo* = 2.5/1). Cela a été rationalisé en tenant compte de l'état de transition. En effet, sous haute pression, l'état de transition *endo* **174** était le plus compact,

⁷⁶ M. Papadopoulos, G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3335-3338

⁷⁷ T. Lomberget, I. Chataigner, D. Bouyssi, J. Maddaluno, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3437-3441

donc celui où le volume d'activation était le plus faible. Par conséquent, dans ces conditions, il s'agissait de l'état de transition le plus favorisé (Schéma 50).

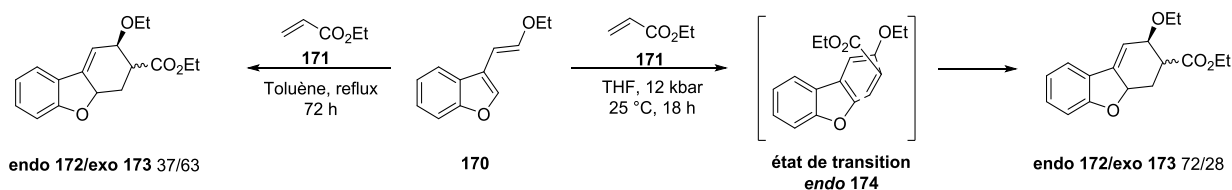


Schéma 50 : différence de sélectivités entre une activation thermique ou sous haute pression

L. Minuti et coll. avaient également utilisé une activation par haute pression dans le cas de réaction de Diels-Alder.⁷⁸ Sous pression atmosphérique et à température ambiante, la réaction de Diels-Alder entre le diène **175** et le diénoophile **15** a conduit à un mélange de diastéréoisomères **176** (*endo/exo* = 4/1) avec un rendement global de 75 %. Cependant, pour la même réaction de Diels-Alder, l'utilisation de la haute pression comme méthode d'activation (9 kbar) a permis d'augmenter la sélectivité en faveur de l'adduit *endo* (*endo/exo* = 9/1). Cette méthode d'activation a également permis de diminuer le temps de réaction et d'augmenter le rendement global (Schéma 51).

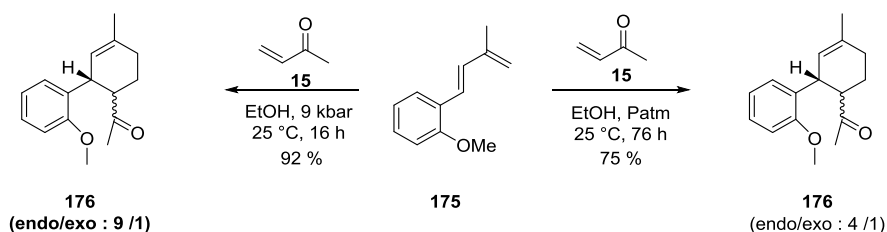


Schéma 51 : réaction de Diels-Alder sous haute pression

3) Réactions de Diels-Alder utilisées pour la synthèse de stéroïdes

Le groupe de M. S. Sherburn et E. G. Mackay a récemment publié une revue détaillant les différentes réactions de Diels-Alder permettant d'accéder au motif stéroïde.⁷⁹ Comme nous l'avions mentionné auparavant, aucune réaction de Diels-Alder donnant accès aux 14 β -hydroxyandrostanes n'a été décrite dans cet article. Cependant, nous allons détailler quelques voies d'accès aux stéroïdes ne possédant pas de groupement 14 β -hydroxyle afin d'illustrer le fait que ces réactions sont extrêmement sensibles à la nature des substituants portés par le diène et le diénoophile. Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux travaux de E. J. Corey et coll. qui avaient montré que les approches *endo* ne représentaient pas l'unique règle pour la construction de motifs stéroïdes. Nous avons ciblé les travaux de ces auteurs parce que leurs réactions de cyclisation ont également fait appel à une énone comme diénoophile et un diénoxysilane comme diène pour la construction du cycle B.

⁷⁸ L. Minuti, E. Ballerini. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5392-5403

⁷⁹ E. G. Mackay, M. S. Sherburn, *Synthesis*, **2015**, 47, 1.

Ce groupe a montré qu'une réaction de Diels-Alder utilisant la 2-méthyl-2-cyclohexen-1-one **177** comme diénophile et une activation par un acide de Lewis conduisait à un adduit-*endo* **179** ou un adduit-*exo* **181** en fonction de la structure et de la géométrie du diène.⁸⁰ En effet, une réaction de Diels-Alder entre la 2-méthyl-2-cyclohexen-1-one **177** comme diénophile et le cyclopentadiène **178** a majoritairement conduit à la formation de l'adduit-*endo* **179**. Cependant, si la réaction de Diels-Alder était réalisée avec le diène aromatique **180** et le même diénophile **177** que précédemment, l'adduit-*exo* **181** a majoritairement été obtenu (Schéma 52).

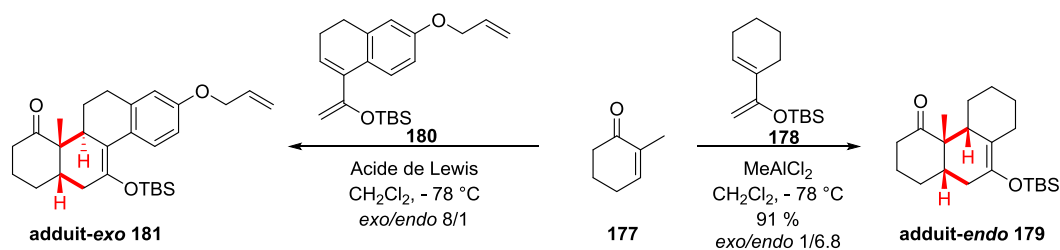


Schéma 52 : Réaction de Diels-Alder activée par un acide de Lewis

Ces auteurs ont expliqué cette différence de réactivité par la structure et notamment la différence de géométrie entre les deux diènes. Dans le cas du cyclopentadiène **182**, la conformation la plus stable a été calculée pour un angle dièdre de 0 ° ou de 180 °. Il en résulte que le diène **182** possède une géométrie plane. Par conséquent, l'approche entre le diène **182** et le diénophile **177** s'est réalisée suivant deux plans parallèles. Ainsi, l'approche *endo* **184** ne subissant aucune gêne stérique et étant favorisée par les interactions secondaires non covalente entre le diène et le groupement carbonyle du diénophile a conduit à l'adduit-*endo* **185**. Dans le cas du diène aromatique **186**, la conformation la plus stable a été calculée pour un angle dièdre de 45 °. Ainsi, l'approche du diène **186** et du diénophile **177** ne s'est pas effectuée suivant deux plans parallèles. Par conséquent, une approche *exo* **187** ou *endo* **188** entre les deux molécules a conduit à des interactions défavorables. Cependant, ces interactions ont été moindre lors d'une approche *exo*, ainsi cette approche a été considérée comme étant la moins défavorisée et a conduit à l'adduit-*exo* **189** (Schéma 53).

⁸⁰ M. Ge, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1927-1929

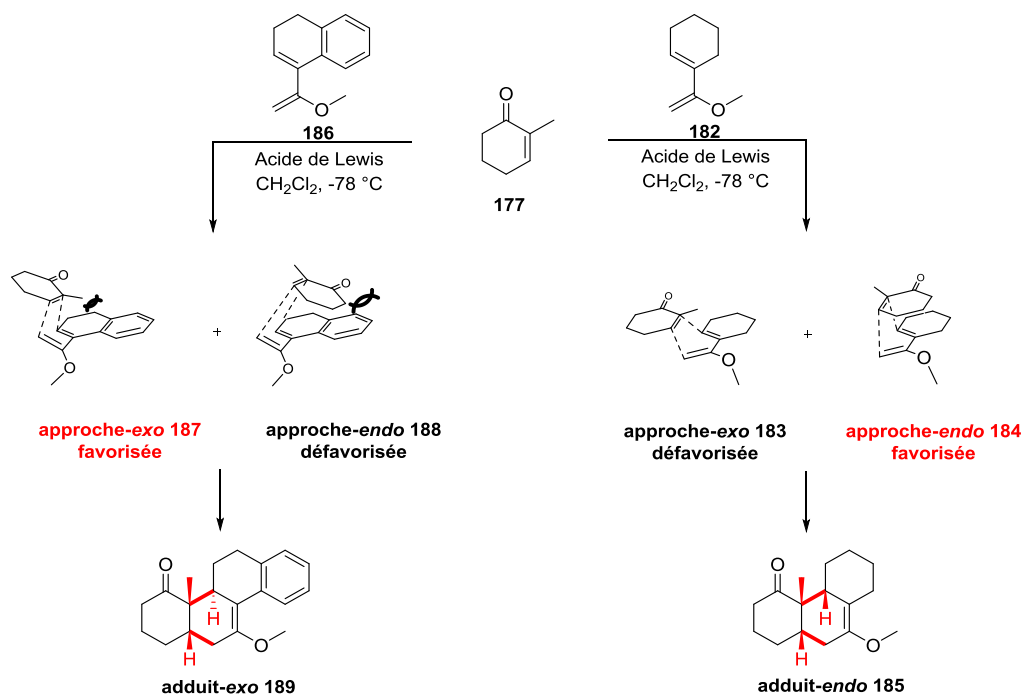


Schéma 53 : Approches endo et exo conduisant aux adduits 185 et 189

Ces mêmes auteurs ont utilisé l'approche décrite ci-dessus pour la synthèse totale de la (+)-nicandronone **194**.⁸¹ Le diène aromatique **191** a été obtenu au départ de 6-méthoxy-1-tétralone **190** en 6 étapes avec un rendement de 45 %. Puis, une réaction de Diels-Alder activée par du MeAlCl₂ entre le diène aromatique **191** et l'énone optiquement pure **192** a permis la synthèse du tétracycle optiquement pur **193** avec un rendement de 85 %. Remarquons ici que l'énone **192**, possédant un groupement encombrant diméthylphénylsilyle, a permis d'augmenter fortement la sélectivité en faveur de l'adduit-*exo* **193**. Finalement, 28 étapes ont été nécessaires pour synthétiser la (+)-nicandronone **194** avec un rendement global de 7 % (Schéma 54).

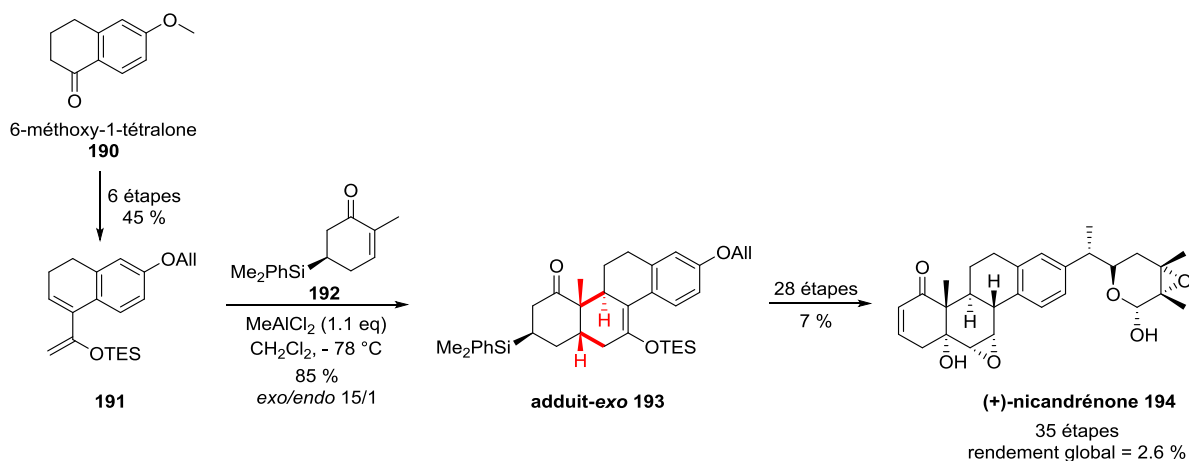


Schéma 54 : synthèse de la (+)-nicandronone

⁸¹ B. M. Stolz, T. Kano, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044-9045

4) Résultats et méthodologies du laboratoire pour la synthèse de l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7

La voie d'accès aux 14 β -hydroxyandrostanes, à savoir, une réaction de Diels-Alder avec un diénophile et un diène bicyclique portant un groupement 14 β -hydroxyle⁸² n'a pas été envisagée au hasard. Comme présenté dans l'introduction générale, ce choix a été motivé par les travaux antérieurs du laboratoire, à savoir, le développement de méthodes hautement diastéréosélectives donnant accès à l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7, soit par une réaction de MBH, soit par une réaction de HMA.

Grâce à ces deux méthodologies, l'accès à l'hydrindane (\pm)-7 a été réalisé manière concise et très efficace au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6**. L'addition de l'acroléine sur ce composé puis l'élongation de la chaîne par une réaction de Wittig nous a permis d'isoler la tricétone **134**. Puis par une réaction de MBH ou par une réaction de HMA suivie d'une réaction de déshydrohalogénéation, l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7 a été obtenu de manière hautement diastéréosélective. Il est important de noter que cette voie synthétique a été réalisée à l'échelle multi-gramme (Schéma 55).

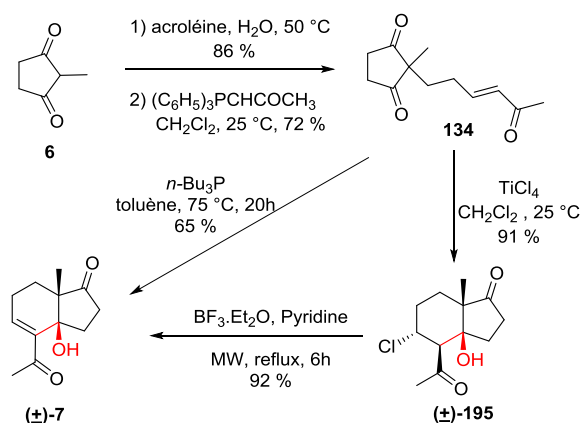


Schéma 55 : synthèse de l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7 suivant une réaction de MBH ou de HMA

Disposant de l'hydrindane polyfonctionnalisé (\pm)-7, l'obtention du diène (\pm)-196 s'est fait de manière aisée. En effet, un traitement de (\pm)-7 par du TBSOTf en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane nous a permis d'isoler le diène (\pm)-196 avec un rendement quantitatif (Schéma 56).

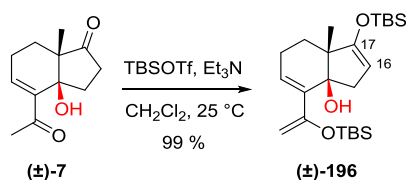
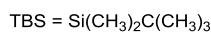


Schéma 56 : synthèse du diène (\pm)-196

⁸² Numérotation des stéroïdes

Les résultats n'étaient pas tout à fait satisfaisants car deux éthers d'énols silylés se formaient ce qui pourrait entraîner par la suite diverses réactions parasites. Pour remédier à cela, nous avons tenté d'accéder au seul éther d'énol silylé (\pm)-**197**-(\pm)-**199**. Dans ce but, il a été judicieux de s'affranchir de l'éther d'énol silylé en position C₁₆-C₁₇. Pour cela, nous avons essayé différents groupements protecteurs. Cependant, malgré l'utilisation de TMSOTf, de TIPSOTf ou de TESOTf, nous n'avons pas été en mesure d'isoler les diènes (\pm)-**197**-(\pm)-**199** comportant un groupement carbonyle en position 17. Dans ces conditions, uniquement les diènes (\pm)-**197b**, (\pm)-**200** et (\pm)-**201** possédant également un groupement éther d'énol silylé en position C₁₆-C₁₇ ont été obtenus (Schéma 57).

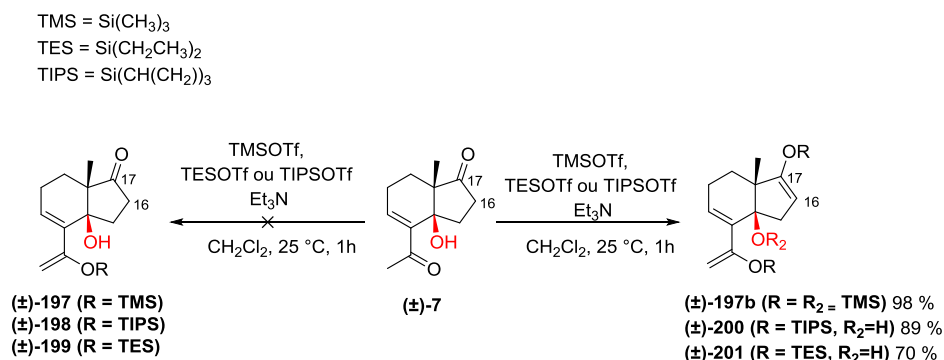


Schéma 57 : synthèse de différents diènes

Par conséquent, nous avons décidé de réaliser notre réaction de Diels-Alder au départ du diène (\pm)-**196** comportant deux groupements énoxysilanes, l'un en position C₈-C₉ et l'autre en position C₁₆-C₁₇.⁸³

5) Etudes préliminaires de la réaction de Diels-Alder

Pour nos études préliminaires de la réaction de Diels-Alder avec le diène (\pm)-**196**, nous avons choisi d'utiliser les diénophiles suivants : le *N*-phénylmaléimide **166**, la 1,4-benzoquinone **202**, le diéthyl-acétylènedicarboxylate **203** et la 2-méthyl-2-cyclopenten-1-one **204**. D'autre part, les réactions de Diels-Alder ont été réalisées dans différentes conditions. Tout d'abord, nous avons constaté que si la réaction de Diels-Alder entre les différents diénophiles et le diène (\pm)-**196** était effectuée dans des conditions thermiques (toluène ou dichlorobenzène), les produits de départ étaient récupérés.

C'est pourquoi, deux autres méthodes d'activations ont été utilisées, à savoir, l'utilisation d'un acide de Lewis ou l'utilisation de la haute pression (9 kbar). En utilisant le *N*-phénylmaléimide **166** comme diénophile, un mélange des adduits-*endo/exo* **204/205** (4/1) a été obtenu avec un rendement de 82 %. Un échantillon analytiquement pur de l'adduit-*endo* **204** a été obtenu et une étude par diffraction des rayons X⁸⁴ a permis de confirmer la jonction de cycle A/B *cis* α . Avec l'utilisation de la 1,4-benzoquinone **146** comme diénophile, l'adduit **206**, caractérisé par la présence d'un cycle aromatique a été obtenu avec un rendement de 73 %. D'autre part, en utilisant le diéthyl-acétylènedicarboxylate **202** comme diénophile, deux adduits **207** et **208** résultants respectivement d'une approche convexe et d'une approche concave ont

⁸³ Numérotation stéroïdes

⁸⁴ CCDC 1413745

été isolés avec un rendement global de 90 %. Cependant, si le diénophile ne comportait pas deux groupements électroattracteurs en α de l'oléfine, l'activation par haute pression ne nous permettait pas d'effectuer la réaction de Diels-Alder. Nous avons donc fait appel à une activation par un acide de Lewis. Ainsi, En effectuant la réaction de Diels-Alder à basse température entre le diène (\pm)-**196** et le diénophile **203** en présence de EtAlCl₂, seul l'adduit-*endo* **209** possédant une jonction de cycle A/B cis α et une jonction de cycle C/D cis β a été isolé avec un rendement de 41 % (Schéma 58).

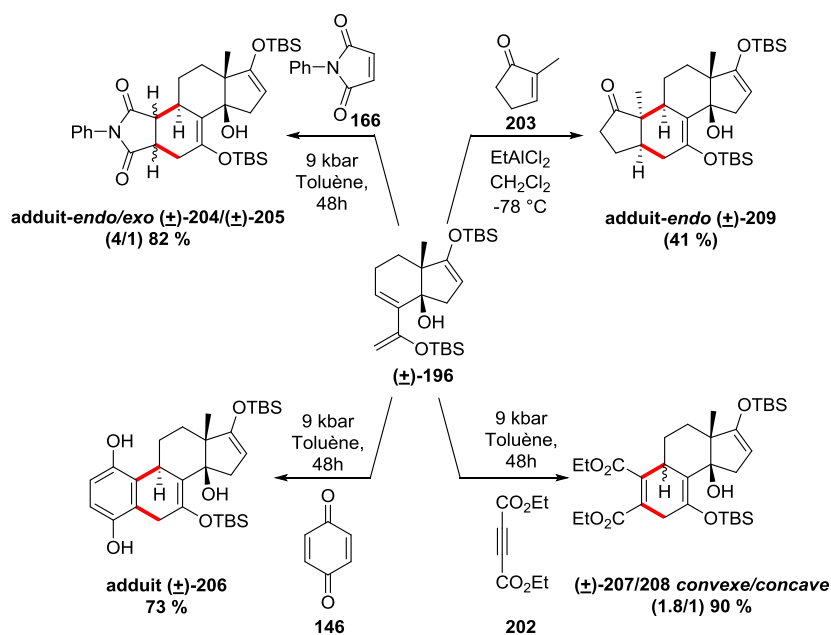


Schéma 58 : études de la réaction de Diels-Alder

Cette première étude nous a permis de constater qu'une activation sous haute pression ou par un acide de Lewis entre les différents diénophiles **146**, **166**, **202** et **203** et le diène (\pm)-**196** conduisait quasi-exclusivement aux adduits-*endo*. Ces premiers résultats ont été à l'opposé des objectifs que nous nous étions fixés, à savoir, la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes naturels caractérisés par une jonction de cycle A/B cis β . Cela prouve que la synthèse de ces composés via la formation du cycle B par une réaction de Diels-Alder était un véritable défi.

6) Vers la synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes

Néanmoins, pour continuer dans cette démarche et afin d'accéder au squelette des 14 β -hydroxyandrostanes naturels, un diénophile comprenant un cycle à six atomes de carbones et possédant un groupement méthyle ou ester comme substituant de la double liaison activée a été utilisé.

A) Utilisation de la 2-méthyl-2-cyclohexen-1-one comme diénophile

Dans un premier temps, notre choix s'était porté sur l'utilisation de la 2-méthyl-2-cyclohexen-1-one **177** comme diénophile. Avec ce dérivé carbonyle α,β insaturé, une activation par un acide de Lewis a été nécessaire. Pour mettre au point cette réaction de Diels-Alder, une optimisation des conditions réactionnelles a tout d'abord été réalisée en faisant varier différents paramètres : la nature du catalyseur, les quantités et les rapports diène/diénophile ainsi que le solvant utilisé.

En nous basant sur les résultats de M. E. Jung et coll, nous avons commencé par utiliser des catalyseurs générés *in-situ* tels que $\text{MeAl}(\text{NTf}_2)_2$ et $\text{Me}_2\text{Al}(\text{NTf}_2)$.⁸⁵ Cependant, nous n'avons pas été en mesure de reproduire les résultats obtenus avec ces derniers. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à l'utilisation de catalyseurs à base d'aluminium. Ces derniers avaient déjà été utilisés par le groupe de E. J. Corey lors de la synthèse de la (+)-nicandrénone **194**.⁸⁶

En premier lieu, en utilisant Me_3Al comme acide de Lewis, seul le produit de départ a été récupéré (entrée 1). Avec l'utilisation de Et_2AlCl (20 mol%), l'adduit-A (\pm)-**210** et l'adduit-B (\pm)-**211** ont été isolés ainsi que l'éther d'énol silylé (\pm)-**212** (23 %) et le diène (\pm)-**196** (49 %) (entrée 2)⁸⁷. En utilisant 40 mol% d'acide de Lewis et un excès de diénophile (2.2 eq), le diène (\pm)-**196** a réagi quantitativement, ce qui a permis d'augmenter les rendements des adduit-A (\pm)-**210** et B (\pm)-**211** mais le composé (\pm)-**212** a encore été isolé avec un rendement de 17 % (entrée 3). Par la suite, en utilisant EtAlCl_2 (20 mol%) comme catalyseur, le rendement pour la formation de l'adduit-A (\pm)-**210** et de l'adduit-B (\pm)-**211** a augmenté, cependant, l'éther d'énol silylé (\pm)-**212** a à nouveau été obtenu (25 %) (entrée 4). Dans les mêmes conditions mais en ajoutant 40 mol % d' EtAlCl_2 et un excès de diénophile (2.2 eq), il a été possible d'isoler 8 % d'adduit-A (\pm)-**210** et 65 % d'adduit-B (\pm)-**211** (entrée 5). Suite à ces premiers résultats, l'augmentation ou la diminution de la quantité d'acide de Lewis a diminué le rendement des adduits-A (\pm)-**210** et B (\pm)-**211** (entrées 6 et 7). Avec l'utilisation d' AlCl_3 , le rendement de l'adduit-B (\pm)-**211** a été légèrement inférieur et l'éther d'énol silylé (\pm)-**212** a à nouveau été obtenu (18 %) (entrée 8). Si la réaction était effectuée dans un solvant autre que le dichlorométhane, la formation des adduits résultant d'une réaction de Diels-Alder était quasiment inexistante, soit l'adduit-B (\pm)-**211** (15 %) était obtenu en présence de l'éther d'énol silylé (\pm)-**212** (26 %) et du diène (\pm)-**196** (27 %) (entrée 9), soit l'hydrindane (\pm)-**7** était obtenu (entrée 10), soit le diène (\pm)-**196** était quantitativement récupéré (entrées 11-12) (Tableau 1).

⁸⁵ M. E. Jung, M. Guzaev, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7518-1526

⁸⁶ B. M. Stolz, T. Kano, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044-9045

⁸⁷ Les rendements des adduits-A et B ont été calculés après avoir déterminé la masse de ces derniers par spectrométrie de masse. La masse molaire de l'adduit-A était égale à 432.26 g/mol dont la formule chimique correspondrait à $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$. La masse molaire de l'adduit-B était égale à 656.49 g/mol dont la formule chimique correspondrait à $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2$.

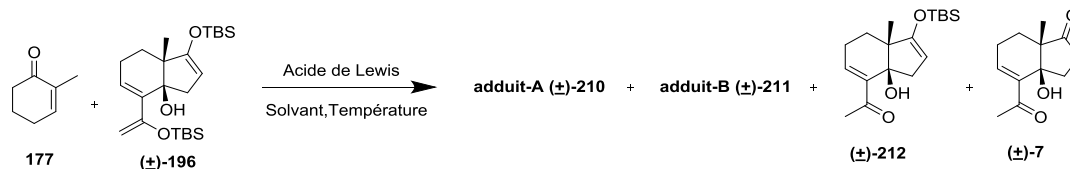


Tableau 1 : optimisation de la réaction de Diels-Alder

Entrée	Diénophile (eq)	Diène (eq)	Catalyseur	Solvant Température	A (%)	B (%)	212 (%)	7 (%)	196 (%)
1	1	1	Me ₃ Al (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C					99
2	1	1	Et ₂ AlCl (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	7	5	23		49
3	2.2	1	Et ₂ AlCl (40 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	18	36	17		
4	1	1	EtAlCl ₂ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	21	31	25		
5	2.2	1	EtAlCl ₂ (40 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	8	65			
6	2.2	1	EtAlCl ₂ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	11	38			
7	2.2	1	EtAlCl ₂ (80 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	7	53	12		
8	2.2	1	AlCl ₃ (40 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	10	51	18		
9	2.2	1	EtAlCl ₂ (40 mol%)	Toluène, -78°C		15	26		27
10	2.2	1	EtAlCl ₂ (40 mol%)	MeCN, -40°C				99	
11	2.2	1	EtAlCl ₂ (40 mol%)	EtOH, -78°C					99
12	2.2	1	EtAlCl ₂ (40 mol%)	DMF, -40°C					99

De l'ensemble des résultats obtenus, nous avons conclu qu'en travaillant dans le dichlorométhane avec un excès de diénophile (2.2 eq), à basse température (-78 °C), et en utilisant EtAlCl₂ (40 mol%) comme acide de Lewis, nous avons mis au point les conditions optimales pour générer de façon diastéréospécifique l'adduit-A (**(±)-210**) avec un rendement de 8% et l'adduit-B (**(±)-211**) à 65 %.

A ce stade, les spectres RMN ¹H et ¹³C ne nous ont pas permis de déterminer avec certitude la structure des adduits A et B. Heureusement, ces composés étaient solides et la recristallisation des produits obtenus après chromatographie sur colonne de silice a permis d'obtenir des mono-cristaux adéquats pour une étude de diffraction des rayons X.

Ainsi, la structure et les configurations relatives de l'adduit-A (**(±)-210**) ont été déterminées par cette étude⁸⁸. Il ressortait de cette analyse que cet adduit était caractérisé par

⁸⁸ CCDC 957680

une jonction de cycle C/D cis β et d'une jonction de cycle A/B cis α . Cet adduit de Diels-Alder résultait donc d'une approche *endo* entre le diène (\pm)-**196** et le diénophile **177** (Schéma 59).

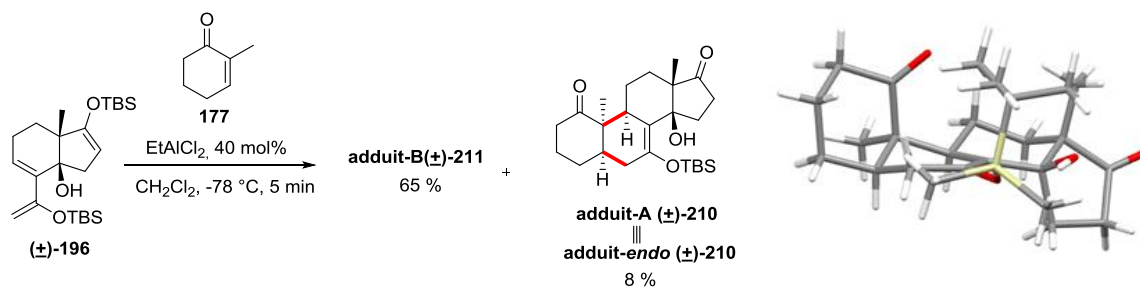


Schéma 59 : Conditions optimales pour la synthèse des adduits (\pm)-210 et (\pm)-211

En ce qui concerne l'adduit-B (\pm)-**211**, il est important de préciser que nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des monocristaux de ce dernier. L'étude du spectre de masse avait indiqué la présence de deux atomes de silicium et nous avons donc postulé la présence de deux groupements éthers d'énols silylés. Cette hypothèse a été confirmée après traitement de l'adduit-B (\pm)-**211** par une solution de TBAF dans le THF. En effet, ceci a conduit à la formation d'un produit solide, à savoir, l'adduit-B₂ (\pm)-**213** dont la recrystallisation a permis d'obtenir des monocristaux qui ont été analysés par diffraction des rayons X. Il ressortait de cette analyse que l'adduit-B₂ (\pm)-**213** était un adduit *endo* (jonction de cycle A/B cis α) substitué en position 16 par une méthyl-2-cyclohexanone (Schéma 60).⁸⁹

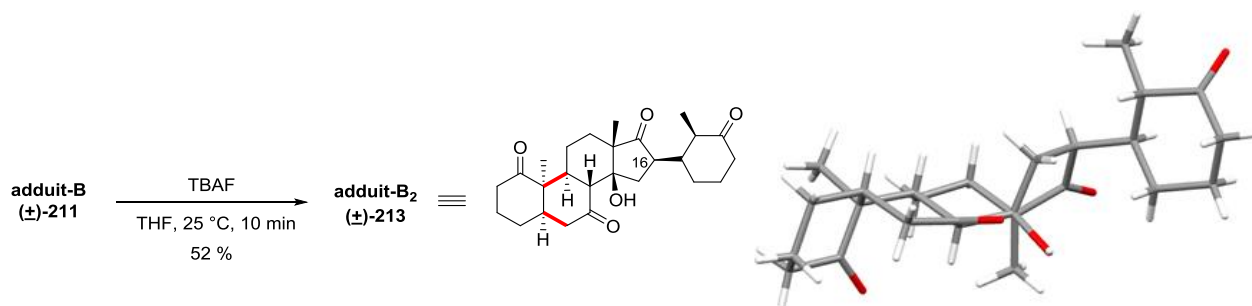


Schéma 60 : déprotection de l'adduit-B (\pm)-211

Par conséquent, notre réaction de Diels-Alder entre la 2-méthyl-2-cyclohexénone **177** et le diène (\pm)-**196** a conduit à la formation de deux adduits : l'adduit-*endo* (\pm)-**210** et l'adduit (\pm)-**211** que nous avons qualifié d'adduit-*endo*-Michael (\pm)-**211** et dont la configuration et les stéréochimies relatives ont été déterminées par déduction à partir de l'adduit-B₂ (\pm)-**213**. Au cours de cette réaction, uniquement des adduits-*endo* résultant d'une approche par la face convexe du diène (\pm)-**196** ont été obtenus. Notre réaction de Diels-Alder est donc hautement diastéréosélective (Schéma 61).

⁸⁹ CCDC 1400288

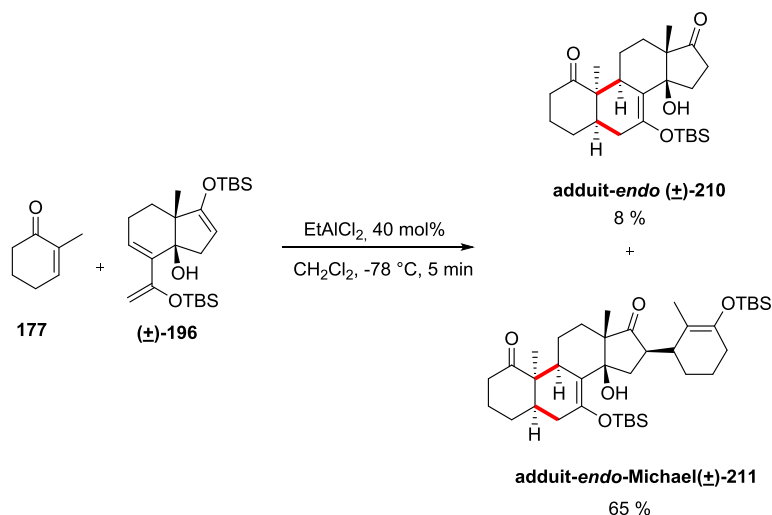


Schéma 61 : Conditions optimales pour la synthèse des adduits (±)-210 et (±)-211

Pour expliquer la formation de ces deux adduits, il était raisonnable d'invoquer la formation de l'adduit-endo-primaire (±)-214 qui a évolué de deux façons : soit par hydrolyse pour donner l'adduit-endo (±)-210 soit par addition de Michael avec le diénophile en excès pour donner l'adduit-endo-Michael (±)-211 (Schéma 62).

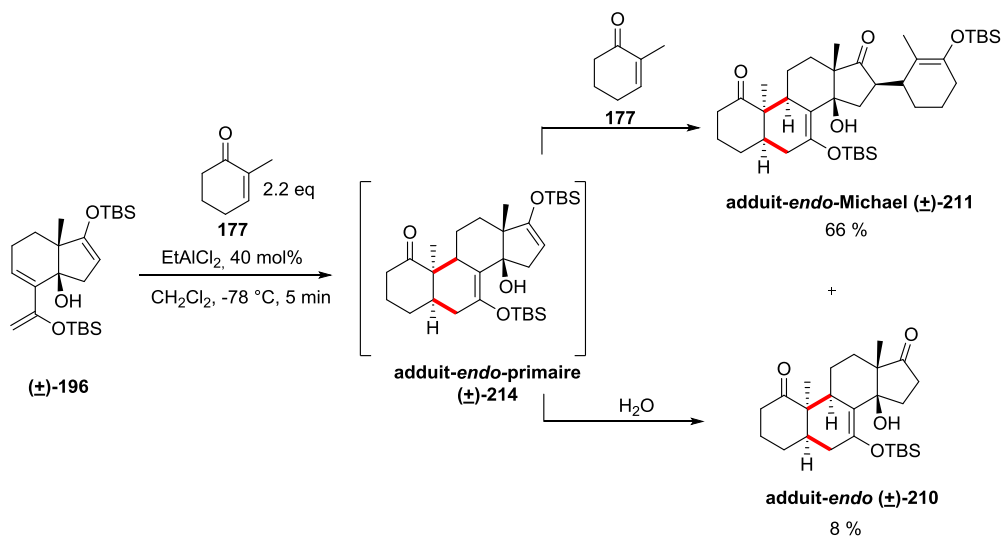


Schéma 62 : synthèse des adduits (±)-210 et (±)-211 via l'adduit-endo-primaire (±)-214

Dans notre réaction de cycloaddition [4+2] faisant appel à une activation par un acide de Lewis, l'utilisation du terme Diels-Alder pourrait être considérée comme un abus de langage. En effet, l'activation du diénophile par un acide de Lewis devrait introduire une réaction passant par un intermédiaire de type Mukaiyama-Michael (±)-215 pour donner l'adduit-endo (±)-214. Nous n'avons pas été en mesure d'isoler cet adduit qui a évolué de deux manières différentes : soit par l'hydrolyse de l'énoxysilane en position C₁₆-C₁₇ pour conduire à l'adduit-endo (±)-210, soit par une addition 1,4 avec l'excès de diénophile **177** pour conduire à l'adduit-endo-Michael (±)-211 (Schéma 63).

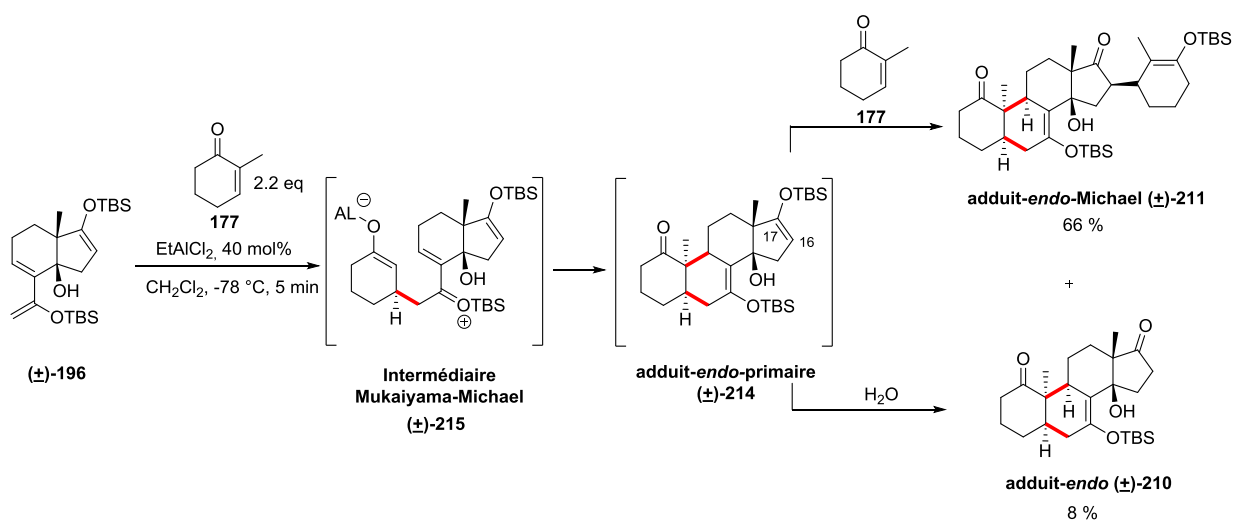


Schéma 63 : passage par l'intermédiaire de type Mukaiyama-Michael

Afin de comprendre la formation des adduits résultant uniquement d'une approche *endo*-convexe, il a été nécessaire d'expliciter les différentes approches possibles. Nous avons postulé les états de transitions **216** et **217**. Le premier correspond à un état de transition par une approche *exo* et le second par une approche *endo*. Le diène **(±)-196** pouvait réagir, soit par la face convexe, soit par la face concave. Or, lors de nos travaux, aucun adduit provenant d'une approche par la face concave n'a été isolé. Il est donc raisonnable de penser que les approches par la face convexe étaient les seules favorisées.

D'un point de vue stérique, lors d'une approche *exo*, il pourrait y avoir des interactions défavorables entre le groupement méthyle du diénophile **177** et les substituants de la jonction de cycle du diène **(±)-196**. Cependant, lors d'une approche *endo*, le groupement méthyle du diénophile **177** se retrouvait à l'opposé du diène **(±)-196**. Il n'y aurait donc pas d'interactions défavorables entre les différents groupements. Par conséquent, l'approche *endo* était la plus favorable, ce qui était en accord avec l'obtention et la stéréochimie de l'adduit-*endo* **(±)-210** et de l'adduit-*endo*-Michael **(±)-211** (Schéma 64).

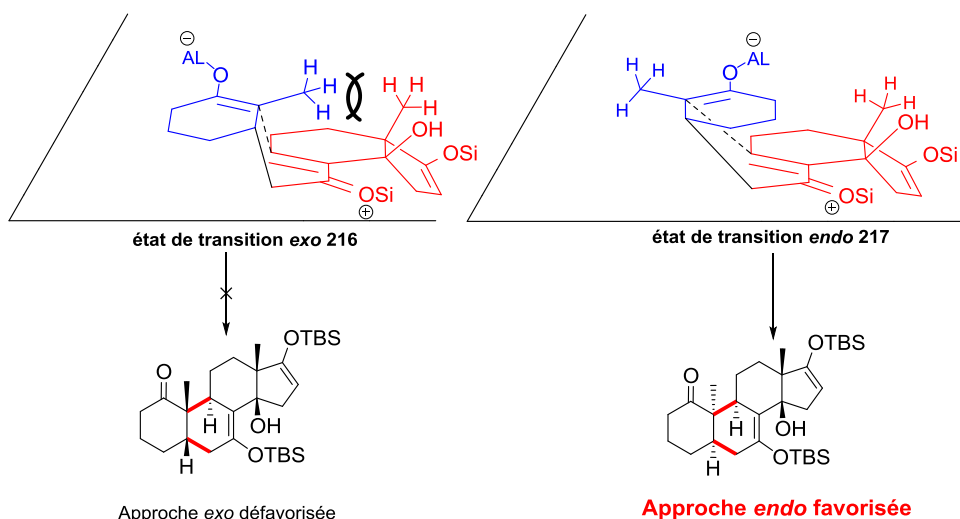


Schéma 64 : proposition des états de transitions conduisant aux adduits-*endo*

L'adduit-*endo* (\pm)-**210** étant isolé de manière mineure, nous avons voulu savoir si la réaction de Diels-Alder a lieu entre le diène (\pm)-**196** et le diénophile **177** (voie A) ou entre le diène (\pm)-**218** ayant subi une addition 1,4 de Michael et le diénophile **177** (voie B). Cela revenait donc à déterminer quelle réaction avait lieu en premier, à savoir, la formation du tétracycle (\pm)-**214** ou la formation du composé (\pm)-**218**. Pour ce faire, nous avons traité le diène (\pm)-**196** dans les conditions réactionnelles optimales utilisées pour la réaction de Diels-Alder (CH_2Cl_2 , -78°C , EtAlCl_2 (40 mol %)). Ceci nous a permis d'isoler après hydrolyse le composé (\pm)-**212**. Cela signifie que dans ces conditions, le diénoxysilane était plus réactif que l'énoxysilane situé sur le cycle D. Par conséquent, la formation du tétracycle (\pm)-**214** aurait lieu dans un premier temps, ce dernier évoluant soit par hydrolyse (formation de l'adduit-*endo* (\pm)-**210**) soit par addition de Michael avec le diénophile **177** (formation de l'adduit-*endo*-Michael (\pm)-**211**) (Schéma 65).

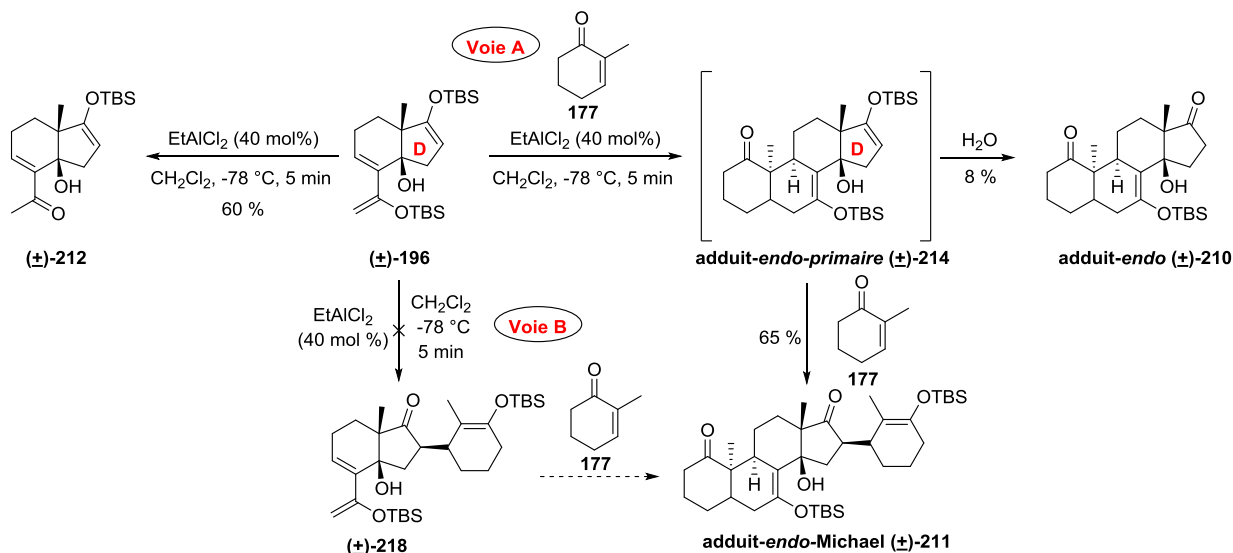


Schéma 65 : Détermination de la priorité des réactions

Nos premières réactions de Diels-Alder ont montré que dans le cas d'une activation par un acide de Lewis, seuls les adduits-*endo* caractérisés par une jonction de cycle A/B cis

α étaient formés. Or, les 14 β -hydroxyandrostanes naturels sont caractérisés par une jonction de cycle A/B cis β . Par conséquent, si nous voulions utiliser notre méthodologie de Diels-Alder pour accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes naturels, il nous fallait impérativement développer une nouvelle stratégie permettant d'obtenir exclusivement des adduits de Diels-Alder résultant d'une approche *exo* entre le diène et le diénophile.

B) Utilisation d'un β -cétoester comme diénophile

Pour répondre à cette problématique, nous nous sommes inspirés des travaux de M. E. Jung et coll. qui avait montré que lorsque la réaction de Diels-Alder était réalisée entre le diène **219** et la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **177** comme diénophile, le ratio des adduits-*endo/exo* était de 2.5/1.⁹⁰ Cependant, si la réaction était réalisée avec le β -cétoester **67** que l'on peut considérer comme un diénophile activé, le ratio des adduits *endo/exo* était de 1.3/1. Ceci traduit une proportion plus importante de l'adduit résultant d'une approche *exo*. Remarquons qu'une activation de la réaction de Diels-Alder par un acide de Lewis était nécessaire dans les deux cas (Schéma 66).

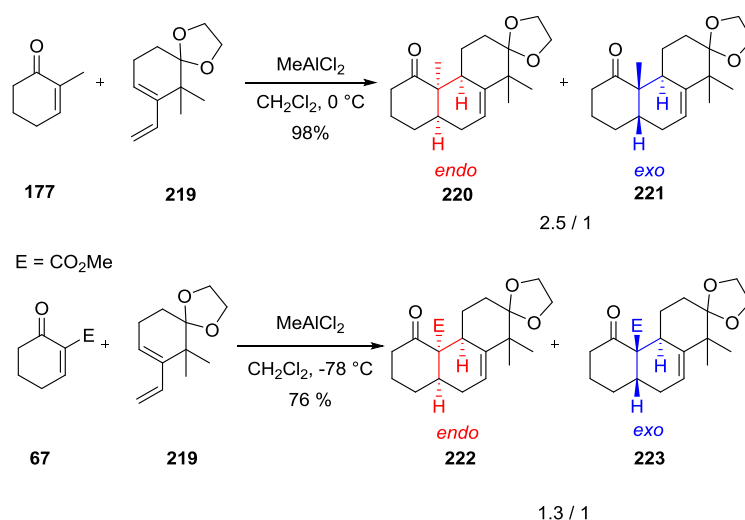


Schéma 66 : utilisation d'un β -cétoester visant à la formation des adduits *endo*

Par conséquent, nous avons décidé d'utiliser le β -cétoester **224** comme diénophile.

Avec ce diénophile activé, nous avons commencé par l'utilisation des conditions réactionnelles décrites par M. E. Jung et coll. à savoir, une activation par un acide de Lewis. Dans notre cas, une activation par EtAlCl₂ a conduit à une décomposition du milieu réactionnel. Par la suite, nous avons utilisé une activation thermique, en chauffant le milieu réactionnel à reflux dans le toluène pendant 24 h. Dans ces conditions, un seul adduit-C (\pm)-**225** résultant d'une réaction de Diels-Alder a été obtenu. Nous avons à nouveau été confrontés à la détermination de la stéréochimie de cet adduit. Une nouvelle déprotection des éthers d'énols silylés initiée par une solution de TBAF dans le THF a été nécessaire pour obtenir les

⁹⁰ M. E. Jung, R. M. Lui, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7146-7158

monocristaux de l'adduit-C₂ (\pm)-**226** requis pour une analyse par diffraction des rayons X. Cette dernière a permis d'attribuer la structure du tétracycle (\pm)-**226** caractérisé par une jonction de cycle A/B et C/D cis β .⁹¹ Comme précédemment et par déduction, la structure et la stéréochimie de l'adduit-C (\pm)-**225** ont été déterminées. Cet adduit résultant d'une approche *exo* entre le diène (\pm)-**196** et le diénophile **224** a été isolé avec un rendement de 14 % (Schéma 67).

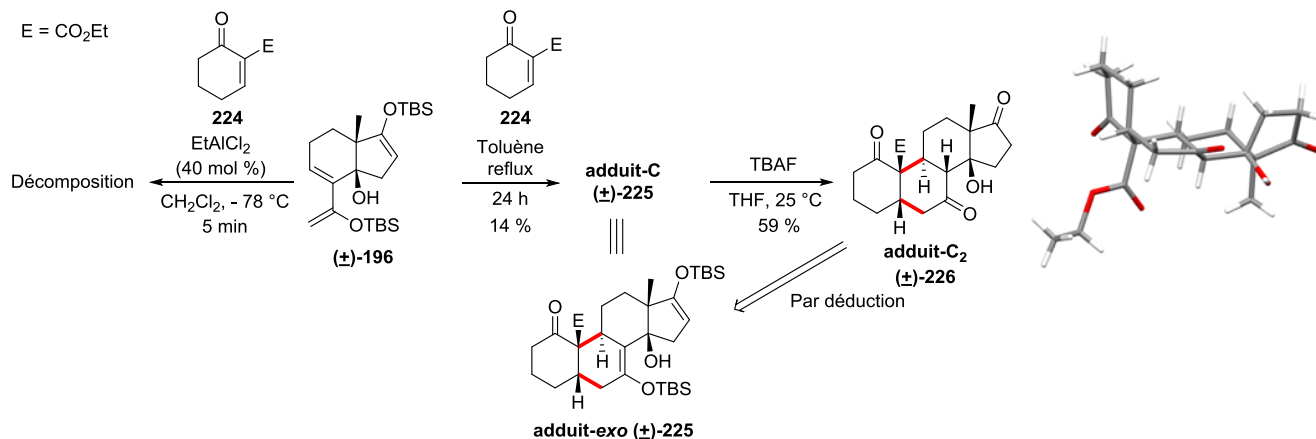


Schéma 67: réaction de Diels-Alder entre le diène (\pm)-**196** et le diénophile **224**

Ce dernier résultat nous a incité à utiliser une activation par haute pression. Ainsi, en réalisant la réaction de Diels-Alder sous une pression de 9 kbar, nous avons isolé l'adduit-*exo* (\pm)-**225** avec un rendement de 82 %. Nous avons également isolé un second adduit-(\pm)-**227** avec un rendement de 12 % dont nous n'avons pas été en mesure de déterminer la stéréochimie. Notre réaction de Diels-Alder est donc hautement diastéréosélective (Schéma 68).

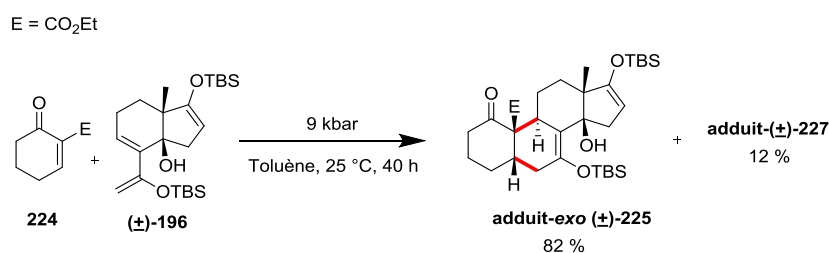


Schéma 68 : synthèse des adduits (\pm)-**225** et (\pm)-**227** sous haute pression en utilisant le β -cétocœster **224** comme diénophile

A ce stade, nous avons établi un premier constat : un 14 β -hydroxyandrostane a été synthétisé de manière hautement diastéréospécifique avec une jonction de cycle A/B cis β , correspondant à la configuration relative des produits naturels. De plus, nous avons obtenu l'adduit-*exo* (\pm)-**225** de façon très efficace : seulement cinq étapes ont été nécessaires au départ d'un réactif achiral, à savoir, la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6** ; cinq centres stéréogéniques ont été générés de manière tout à fait contrôlée ; le rendement global est de 33

⁹¹ CCDC 1405081

%. Par ailleurs, l'utilisation d'un β -cétoester comme diéophile présentait également l'avantage d'introduire un groupement précurseur potentiel de groupement hydroxyle en position 19. Ce dernier est présent dans plusieurs produits naturels comme par exemple l'ouabaïne **2** (Schéma 69).

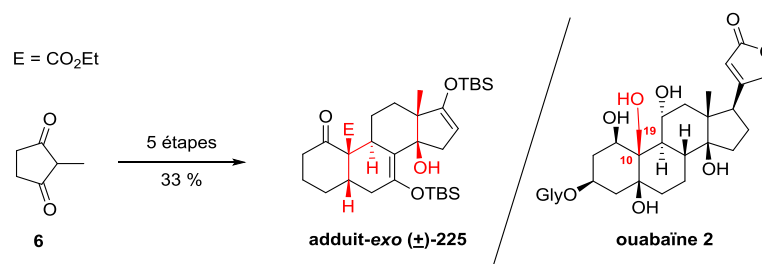


Schéma 69 : synthèse du 14 β -hydroxyandrostane à partir du réactif achiral **6**

Notre résultat était à mettre en parallèle avec celui obtenu par P. Deslongchamps et coll. qui avaient décrit l'obtention du tétracycle **70** par polycyclisation anionique du composé **66** obtenu en quatre étapes au départ de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **6** avec un rendement global de 5.6 %. Cette voie synthétique se rapprochait le plus de notre démarche. Cependant, le produit obtenu par ces auteurs a été caractérisé par une jonction de cycle C/D cis α correspondant à des configurations relatives opposées à celles des produits naturels.⁹² Par conséquent, notre voie de synthèse est bien plus efficace pour accéder à des 14 β -hydroxyandrostanes naturels. En effet, nous avons obtenu l'adduit-*exo* (\pm)-**225**, caractérisé par les configurations relatives des produits naturels, en six étapes au départ de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **6** avec un rendement global de 20 % (Schéma 70).



Schéma 70 : parallèle avec les travaux de P. Deslongchamps et coll.

C) Réaction de Diels-Alder dans l'eau avec un β -cétoester

Nous avons également étudié notre réaction de Diels Alder entre le diène (\pm)-**196** et le diéophile **224** en utilisant l'eau comme solvant. En effet, l'utilisation de l'eau peut permettre une augmentation de la vitesse et de la sélectivité de la réaction par les effets hydrophobiques et les effets de liaison H.⁹³ Dans ces conditions, notre réaction de Diels-Alder effectuée en

⁹² J-F. Lavallée, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 47, 6033-6036

⁹³ P. A. Grieco, *Organic synthesis in water*. Cleveland, **1998**. 1-46

milieu aqueux a conduit à la formation de l'adduit-*exo* (**±**)-**225** avec un rendement de 22 % accompagné du composé (**±**)-**212** correspondant à une hydrolyse du groupement diénoxsilane (Schéma 71).

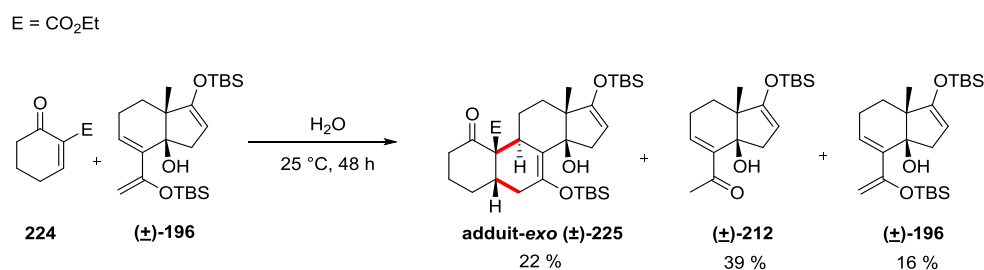


Schéma 71 : réaction de Diels-Alder dans l'eau

D) Utilisation de β -cétoesters fonctionnalisés

L'ensemble des 14 β -hydroxyandrostanes, comme tous les stéroïdes, outre les jonctions de cycles A/B et C/D *cis* β possèdent en position 3 un groupement hydroxyle caractéristique. Pour le moment, les premiers adduits que nous avons synthétisés ne contiennent aucune fonction dans cette position. Pour se rapprocher le plus d'une synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes naturels, une synthèse de deux diénophiles, **230** et **235**, fonctionnalisés en position 3 ou 4 par un précurseur potentiel de groupement hydroxyle a été entreprise.

La synthèse du diénophile **230**, possédant en position 4⁹⁴ un acétal, a été réalisée en trois étapes à partir du composé **228**.⁹⁵ Tout d'abord, une réaction de carbéthoxylation nous a permis d'obtenir le β -cétoester **229**. Dans un second temps, l'insaturation a été introduite par une élimination du sélénoxyde généré *in-situ*. Ainsi, nous avons synthétisé le diénophile **230** en 3 étapes avec un rendement global de 48 % (Schéma 72).

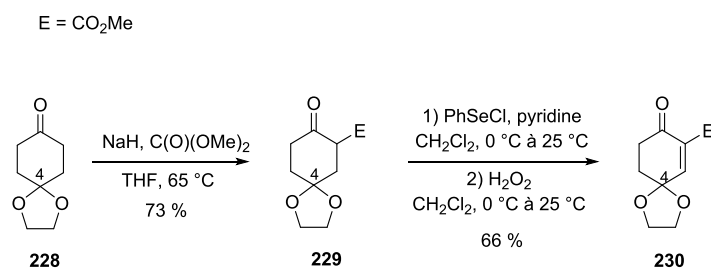


Schéma 72 : synthèse du diénophile 230

Le β -cétoester **235** possédant en position 3 un acétal a été, quant à lui, synthétisé en 4 étapes au départ de la méthyl vinyl cétone **15** et de diéthylmalonate **231**. Dans des conditions

⁹⁴ Numérotation des stéroïdes

⁹⁵ F-D. Boyer, C. L. Descoins, G. V. Thanh, C. Descoins, T. Prangé, P-H. Ducrot, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1172-1183

basiques, une addition de Michael entre le diéthylmalonate **231** et la méthylvinylcétone **15** nous a conduit à l'adduit **232**. Ce dernier traité en milieu basique, a réagi selon une condensation de Knoevenagel pour former la cyclohexadione **233**. L'étape de protection par de l'éthylène glycol nous a permis d'obtenir le dérivé **234** avec un rendement de 36 %.⁹⁶ La dernière étape a consisté en l'introduction de la double liaison par une élimination de sélénioxyde généré *in-situ* pour former le diénophile **235**. Nous avons effectué cette synthèse en 4 étapes avec un rendement global de 17 % (Schéma 73).

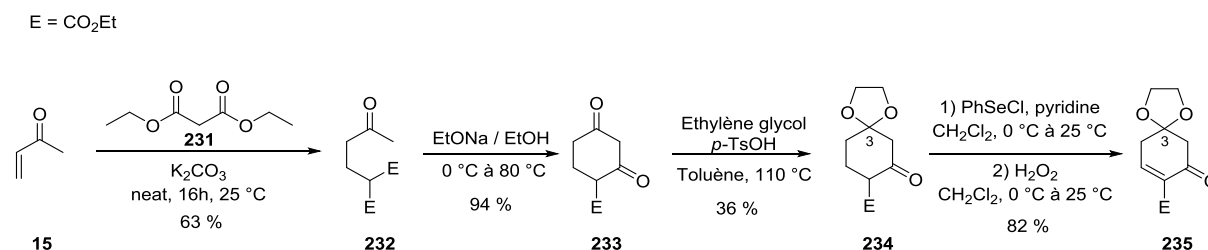


Schéma 73 : synthèse du diénophile 235

Disposant des deux diénophiles **230** et **235**, les réactions de Diels-Alder ont été réalisées sous haute pression (9 kbar) en présence du diène (\pm)-**196**. Dans les deux cas, nous avons obtenus les seuls adduits-*exo* (\pm)-**236** et (\pm)-**237** avec de très bons rendements respectifs de 78 et 85 % et de manière diastéréospécifique. La configuration relative de l'adduit (\pm)-**236** a été établie sur la base d'une analyse par diffraction des rayons X.⁹⁷ Cette dernière a permis de confirmer la jonction de cycle A/B *cis* β (Schéma 74).

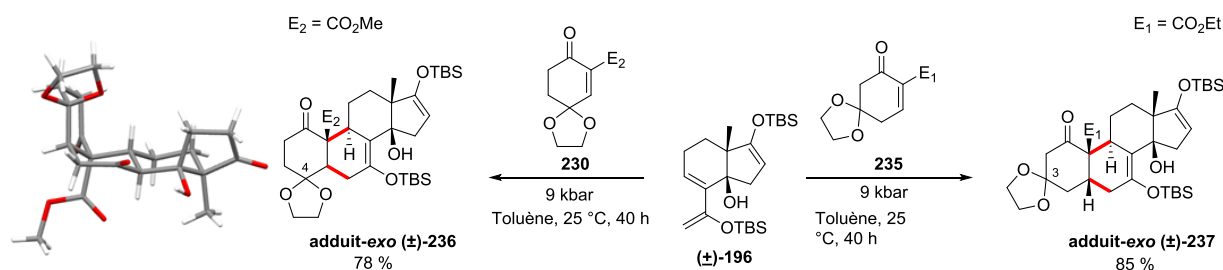


Schéma 74 : synthèse d'adduits-*exo* respectivement fonctionnalisés en position 4 et 3

Nous avons donc obtenu des adduits de Diels-Alder fonctionnalisés en position 3 et 4 par un groupement acétal, précurseur potentiel d'un groupement hydroxyle.

Par conséquent, nous avons montré qu'il était possible de former le squelette carboné de 14 β -hydroxyandrostanes possédant des jonctions de cycle A/B et C/D *cis* β de manière diastéréospécifique. De plus, en présence de diénophiles fonctionnalisés, nous avons introduit un groupement hydroxyle potentiel en position 3.

⁹⁶ K. Sparrow, D. Barker, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2012**, 68, 1017-1028

⁹⁷ CCDC 1571350 Une déprotection au TBAF des groupements éthers silylés du composé (\pm)-**236** a été nécessaire

E) Synthèse d'adduits de Diels-Alder optiquement purs

Jusqu'à présent, toutes les synthèses des adduits de Diels-Alder effectuée au départ du diène (\pm)-**196** ont été réalisées en série racémique. Désormais, notre objectif était d'obtenir des 14 β -hydroxyandrostanes énantiomériquement purs. Plusieurs possibilités s'offraient à nous : utiliser soit un acide de Lewis chiral, soit un diène chiral, soit un diénophile chiral.

a) Utilisation d'un diénophile optiquement pur : la (*R*)-carvone

Notre choix s'était tout d'abord porté sur l'utilisation d'un diénophile optiquement pur, à savoir, la (*R*)-carvone **238**. Cette dernière est commercialement disponible, financièrement très accessible (\approx 50 €/100 mL) et est issue du pool chiral. De plus, par rapport à la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **177**, la (*R*)-carvone **238** possède un groupement isopropényle précurseur potentiel d'un groupement hydroxyle en position 3.⁹⁸

La réaction de Diels-Alder a été réalisée comme précédemment par une activation avec un acide de Lewis entre les composés (\pm)-**196** et **238**. En reprenant les conditions optimales, à savoir, l'utilisation d'EtAlCl₂ (40 mol%) et la présence d'un excès de diénophile (2,2 eq) dans le dichlorométhane à basse température, nous avons isolé deux adduits (-)-**239** et (-)-**240** avec des rendements respectifs de 37 et 39 % et avec des excès énantiomériques supérieurs à 98 %. Une analyse par diffraction des rayons X⁹⁹ de l'adduit-*exo* (-)-**239** nous a permis de confirmer sa structure et a révélé que les jonctions de cycle A/B et C/D étaient *cis* β . Il s'agissait donc d'un adduit-*exo* énantiopur. Le second adduit (-)-**240** présentait les caractéristiques d'un adduit de Diels-Alder ayant subi d'une addition 1,4 de Michael avec la (*R*)-carvone **238**. Il nous a été nécessaire de traiter cet adduit avec une solution de TBAF dans le THF afin de déprotéger les éthers d'énols silylés. Par chance, nous avons obtenu des monocristaux permettant de confirmer la structure et la stéréochimie par diffraction des rayons X.¹⁰⁰ L'analyse de cette dernière a révélé que la jonction de cycle A/B était *cis* β mais que la jonction de cycle C/D était *cis* α (Schéma 75).

⁹⁸ J.-P. Feng, Z.-F. Shi, Y. Li, J.-T. Zhang, X.-L. Qi, J. Chen, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6873-6876

⁹⁹ CCDC 1038730

¹⁰⁰ CCDC 1409432 obtenu après déprotection au TBAF des groupements éthers silylés du composé (-)-**240**

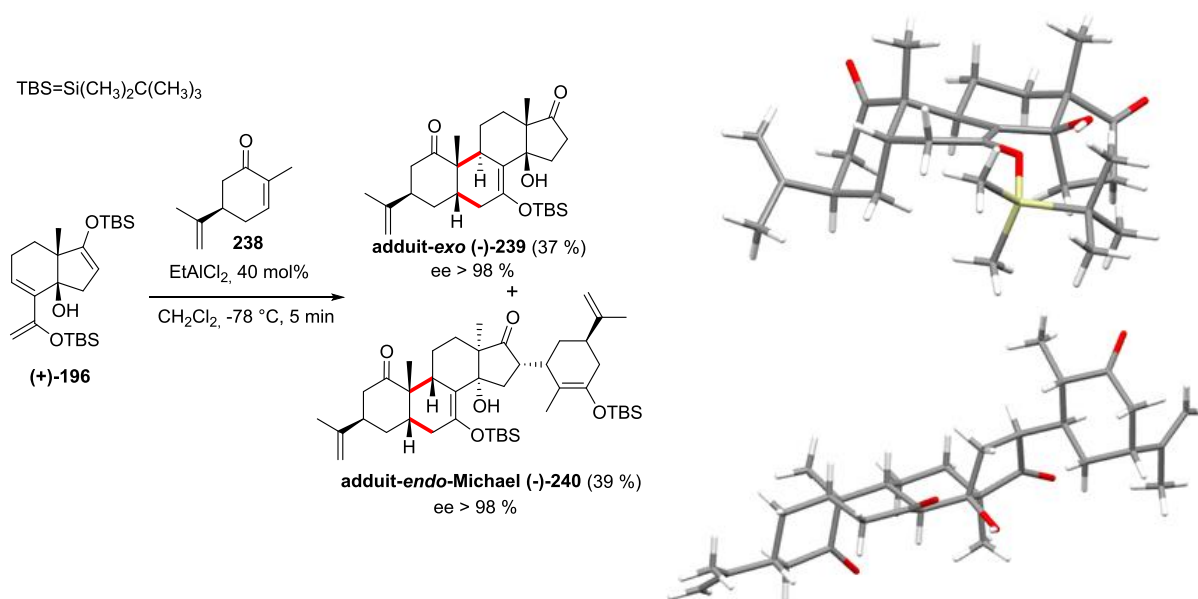


Schéma 75 : réaction de Diels-Alder entre le diène (\pm)-196 et le diénophile 238

Ce résultat était surprenant et a clairement indiqué que les deux énantiomères du diène racémique (\pm)-196 ont réagi de manière différente avec la (*R*)-carvone **238**. Au regard de la stéréochimie de la jonction de cycle C/D, l'adduit-*exo* (-)-239 provenait de l'énantiomère **A** du diène (\pm)-196 et l'adduit-*endo*-Michael (-)-240 provenait de l'énantiomère **B** du diène (\pm)-196 (Schéma 76).

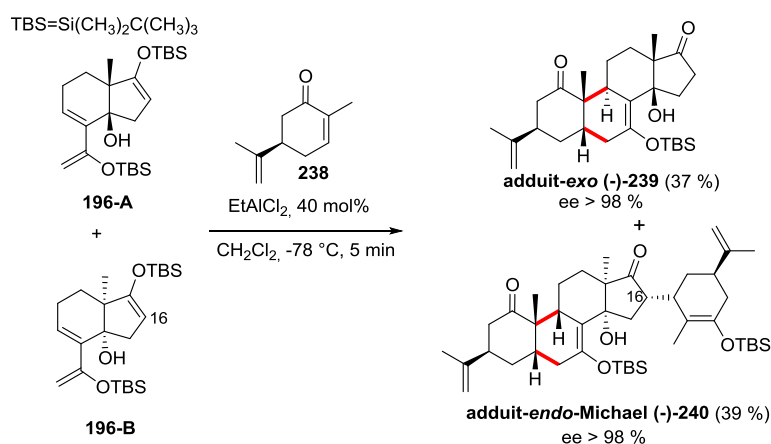


Schéma 76 : réaction de Diels-Alder entre les deux énantiomères du diène (\pm)-196 et la (*R*)-carvone 238

Pour tenter d'expliquer nos résultats, nous avons postulé que lors d'une approche *endo* le groupement isopropényle en position 3¹⁰¹ induisait une gêne stérique entre le diène et le diénophile (ceci était contraire au cas précédent avec la 2-méthyl-2-cyclohexén-2-one **177**). Par conséquent l'approche *endo* serait défavorisée. Lors d'une approche *exo*, le groupement

¹⁰¹ Numérotation des stéroïdes

méthyle induirait toujours une gêne défavorable mais le groupement isopropényle du diénophile pointerait à l'extérieur et à l'opposé du diène. Cette approche *exo* devrait par conséquent être la moins défavorable des deux. Ainsi la réaction de Diels-Alder entre l'énantiomère A du diène (\pm)-**196** et la (*R*)-carvone **238** comme diénophile devrait avoir lieu selon l'état de transition *exo* **241** (Schéma 77).

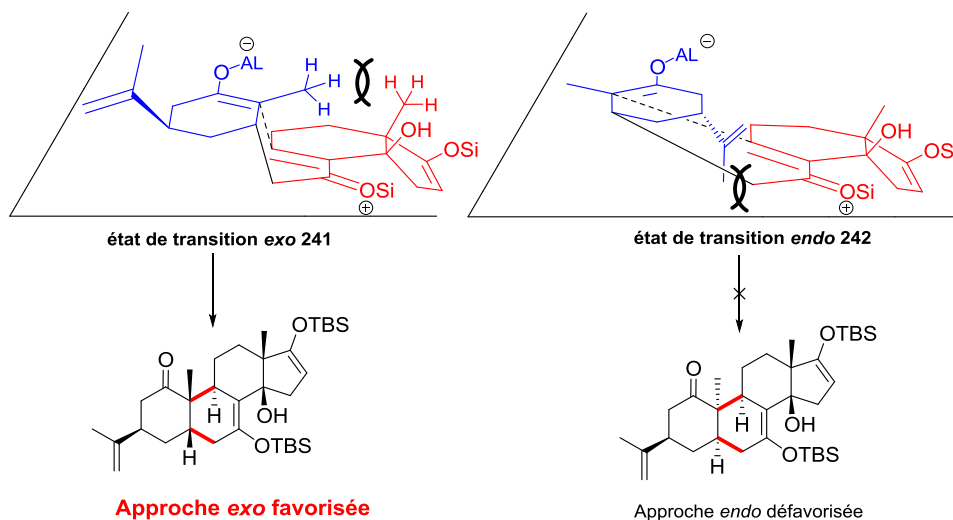


Schéma 77 : proposition des états de transition entre l'énantiomère A du diène (\pm)-**196** et le diénophile **238**

Par contre, en considérant les états de transitions entre l'énantiomère B du diène (\pm)-**196** et la (*R*)-carvone **238**, lors d'une approche *exo*, le groupement méthyle pourrait générer une gêne stérique avec les groupements en jonction de cycle du diène. Lors d'une approche *endo*, le groupement méthyle pointerait à l'opposé du diène comme le groupement isopropényle, entraînant des interactions stériques faibles. Il ressortait donc de ces états de transitions qu'avec l'énantiomère B du diène (\pm)-**196**, l'approche *endo* **244**, était la plus favorable et était celle qui conduisait à la formation de l'adduit-*endo*-Michael (*-*)-**240** (Schéma 78).

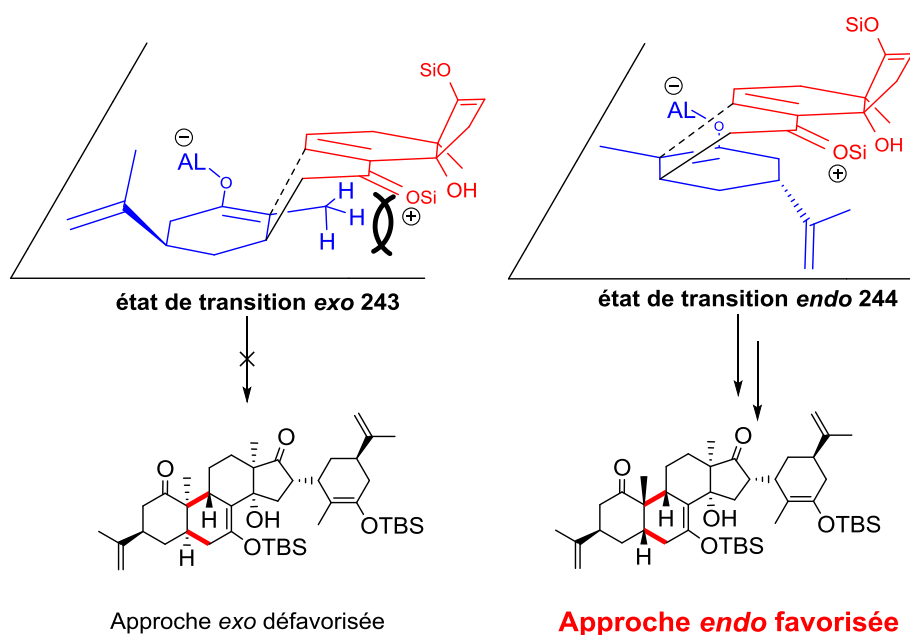


Schéma 78 : proposition d'états de transition entre l'énantiomère B du diène (\pm)-**196** et le diénophile **238**

En présence de (*R*)-carvone **238** comme diénophile et du diène racémique (\pm)-**196**, nous avons synthétisé les adduits optiquement purs (-)-**239** et (-)-**240**. De plus, au départ de chaque énantiomère du diène (\pm)-**196**, notre réaction de Diels-Alder est diastéréospécifique et nous a permis d'isoler les différents adduits avec de très bons rendements de 37 et 39 %. En effet, dans ce cas particulier, le rendement maximum pour chaque adduit ne pouvait pas dépasser 50 %.

b) Utilisation de la (S)-carvone et synthèse d'un ent-14 β -hydroxystéroïde énantiopur

Toutes choses égales par ailleurs, la (*S*)-carvone **245**, également commercialement disponible, devrait conduire aux énantiomères des adduits obtenus avec la (*R*)-carvone **238**. Pour le vérifier, notre réaction de Diels-Alder a été réalisée dans les mêmes conditions avec la (*S*)-carvone **245** comme diénophile. Effectivement, nous avons obtenu les énantiomères des adduits précédents avec des rendements identiques, de manière diastéréo et énantiospécifique et avec un excès énantiomérique supérieur à 98 %. De plus, la structure de l'adduit-*exo* (+)-**239**¹⁰², confirmée par diffraction des rayons X, représentait bien l'énantiomère d'un 14 β -hydroxyandrostane naturel. Il s'agissait donc d'un *ent*-14 β -hydroxystéroïde. Ces derniers n'étant pas naturels, ils ne sont accessibles que par synthèse totale. Notre approche représente donc une méthode de choix pour la synthèse des *ent*-14 β -hydroxyandrostanes (Schéma 79).

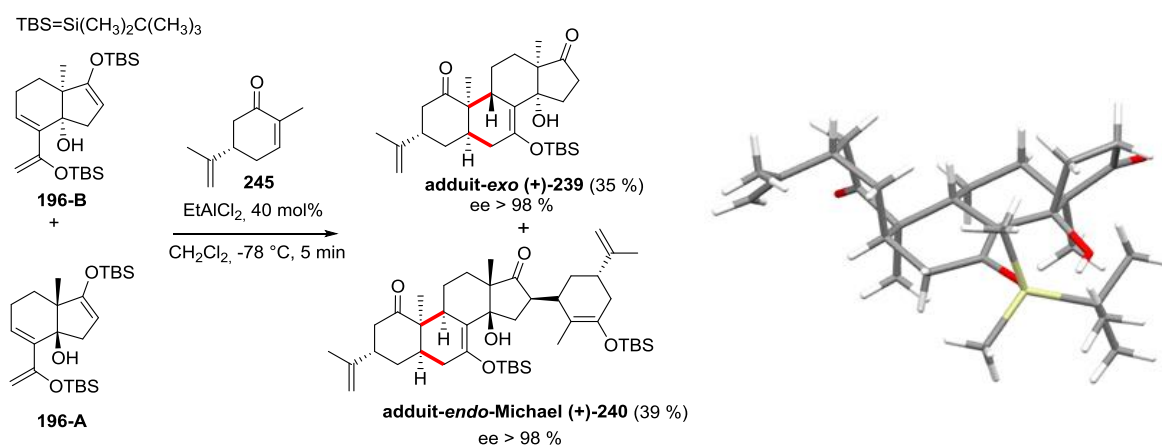


Schéma 79 : réaction de Diels-Alder entre le diène (\pm)-**196** et la (*S*)-carvone **245**

A ce stade, nous avons montré qu'avec la (*R*)-carvone **238** ou la (*S*)-carvone **245**, les deux énantiomères du diène (\pm)-**196** ont été convertis en deux produits distincts énantio-purs avec des rendements identiques. Dans chaque cas, les adduits obtenus n'étaient pas des isomères l'un de l'autre. Ainsi, nous pouvons affirmer que notre réaction de Diels-Alder répond aux critères requis pour confirmer le fait qu'elle se déroule sous le contrôle d'une résolution cinétique parallèle chemodivergente.^{103,104}

¹⁰² CCDC 1043760

¹⁰³ P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*. University Science Books, Sausalito, California. **2008**.

¹⁰⁴ J. R. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 365-370

c) Synthèse et utilisation d'autres diénophiles énantiopurs

Etant donné les résultats encourageants obtenus avec la (*R*)-carvone **238** et la (*S*)-carvone **245**, nous avons synthétisé d'autres diénophiles optiquement purs et fonctionnalisés afin d'introduire un groupement précurseur d'un groupement hydroxyle en position 3 des adduits de Diels-Alder.

En se basant sur les travaux de la littérature, nous avons synthétisé les composés **246**¹⁰⁵ et **247**¹⁰⁶. Ces deux composés ont subi une réaction d'organocatalyse en présence du catalyseur optiquement pur **129b** pour donner l'énone (-)-**248** énantiopure (ee > 99 %) isolée avec un rendement de 40 %.¹⁰⁷ Une réaction de Tamao-Fleming suivie d'une protection de l'alcool secondaire a permis d'accéder au diénophile (-)-**249** avec un rendement de 8 % (Schéma 80).

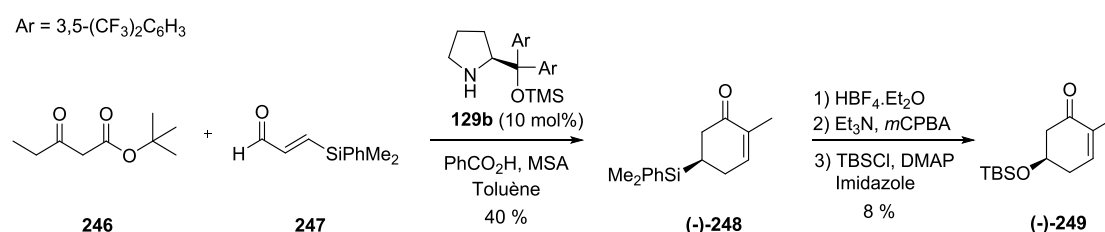


Schéma 80 : synthèse des diénophiles (-)-248 et (-)-249

Le diénophile (-)-**259** a été synthétisé en 9 étapes avec un rendement de 35 %.¹⁰⁸ Au départ de l'époxyde **250**, une réduction de Luche diastéréospécifique nous a conduit à l'alcool **251** qui a été directement protégé pour donner le composé **252**. Une coupure oxydante de l'oléfine suivie d'une réaction régiosélective de Baeyer-Villiger a permis la synthèse de l'acétate **254**. Une réaction de déprotection de ce dernier en milieu basique a conduit à l'alcool **255** qui a été protégé avec du bromure d'allyle. Dans des conditions oxydantes, le groupement *para*-méthoxybenzyle a été déprotégé et a conduit à l'alcool **257** qui a directement été oxydé avec le réactif de Dess-Martin donnant accès au carbonyle **258**. Finalement, un traitement avec de l'iodure de sodium en présence d'acide trifluoroacétique nous a conduit à l'énone (-)-**259** (Schéma 81).

¹⁰⁵ Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2087-2088

¹⁰⁶ R. Ostwald, P-Y. Chavant, H. Stadtmüller, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4143-4153

¹⁰⁷ P. Bolze, G. Dickmeiss, K. A. Jorgensen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3753-3756

¹⁰⁸ J-P. Feng, Z-F. Shi, Y. Li, J-T. Zhang, X-L. Qi, J. Chen, X-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6873-6876

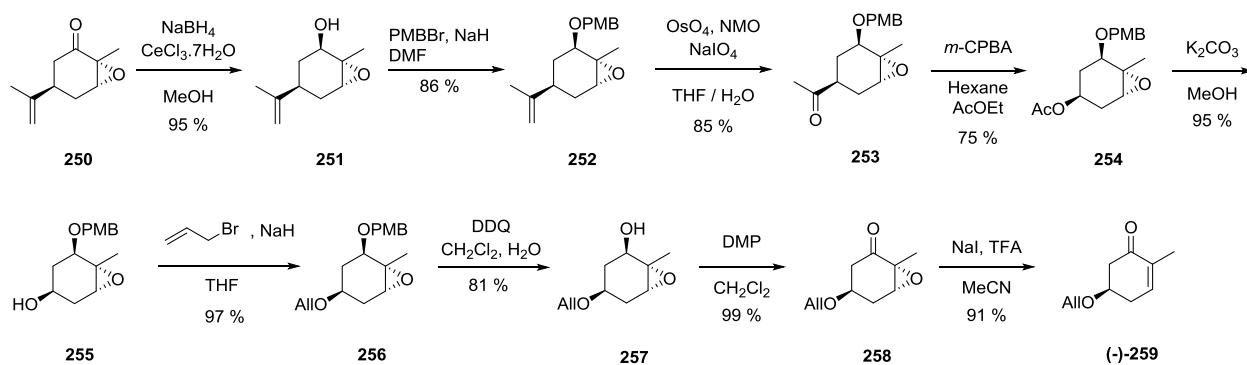


Schéma 81 : synthèse du diénophile (-)-259

Disposant de ces trois diénophiles (-)-248, (-)-249 et (-)-259, les réactions de Diels-Alder avec le diène (+)-196 ont été réalisées en activant la réaction par un acide de Lewis. Cependant, dans les trois cas, aucun adduit de Diels-Alder n'a été isolé étant donné que seul un mélange complexe de produits non identifiés a été obtenu. Ainsi ces réactions de Diels-Alder étaient hautement substrats dépendantes comme indiqué par E. J. Corey et coll. (Schéma 82).

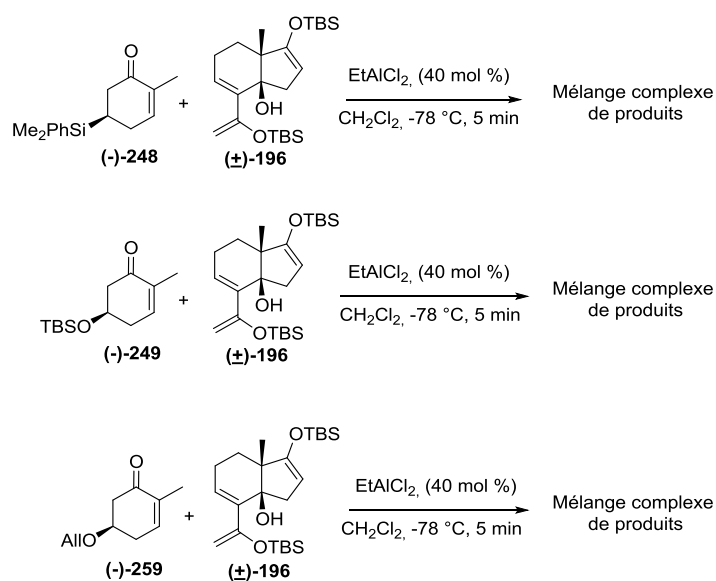


Schéma 82 : réaction de Diels-Alder avec les diénophiles (-)-248, (-)-249 et (-)-259

Par conséquent au vu de nos résultats précédents, la haute pression s'était avérée être la méthode de choix pour obtenir des 14 β -hydroxyandrostanes polyfonctionnalisés. Pour ce faire, nous avons décidé d'utiliser un diénophile activé afin d'utiliser la haute pression comme méthode d'activation. Nous avons synthétisé le β -cétoster 75 énantiopur et fonctionnalisé en position 3 au départ de la (*R*)-carvone 238 en 8 étapes avec un rendement global de 11%.¹⁰⁹ En premier lieu, une réaction d'époxydation diastéréosélective nous a conduit à l'époxyde 250. Une ouverture de ce dernier en milieu acide nous a permis d'obtenir le diol 260. Une coupure

¹⁰⁹ J-F. Lavalée, C. Spino, R. Ruel, K. T. Hogan, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1992**, 72, 1406-1426

oxydante de ce dernier initiée par du NaIO_4 , une protection de l'aldéhyde obtenu en acétal puis une transestérification a conduit à l'ester **261**. Une étape de saponification suivie de l'utilisation de carbonyldiimidazole, de monométhylmalonate et d'une base nous a permis l'obtention du β -cétoester **262**. Finalement, une déprotection de l'acétal en milieu acide et une réaction de Knoevenagel intramoléculaire nous a permis de synthétiser le diénophile **75** (Schéma 83).

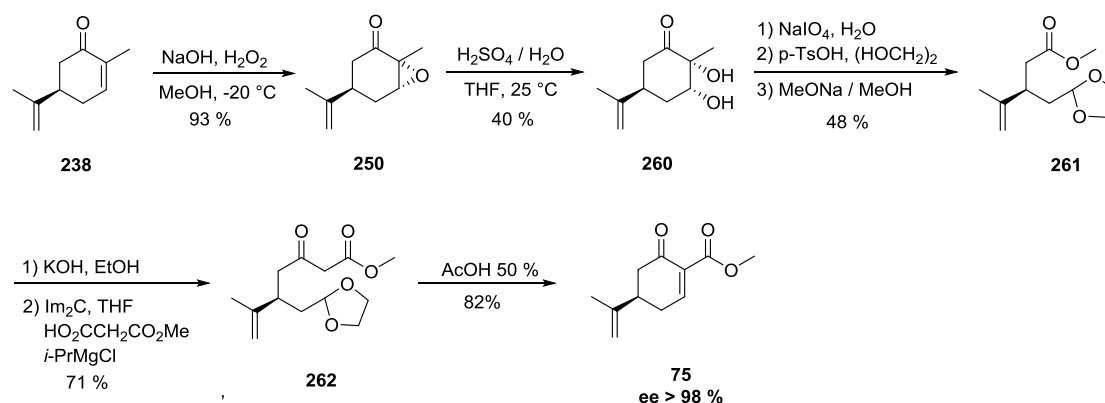


Schéma 83 : synthèse du diénophile **75**

Disposant du β -cétoester **75** énantiopur, une réaction de Diels-Alder sous haute pression a été réalisée avec le diène **(+)-196**. Cette réaction a conduit à la formation de quatre adduits dans un rapport 9.7/6.7/3/1 avec un rendement global de 82 %. L'adduit-*exo* **(-)-263** a été isolé et sa structure confirmée par diffraction des rayons X¹¹⁰ ce qui a permis de confirmer les jonctions de cycle A/B et C/D *cis* β . Deux autres adduits **265** et **266** ont également été isolés. Un quatrième adduit a également été détecté, mais nous n'avons pas été en mesure de l'isoler de façon pure. Les structures de ces trois composés n'ont pas été confirmées par diffraction des rayons X et l'analyse RMN ne nous a pas permis d'effectuer une attribution fiable de leur structure ainsi que de leur stéréochimie. Il s'avérait donc que dans le cas de l'utilisation du diénophile **(+)-196**, l'utilisation de la haute pression ne nous a pas permis d'effectuer une réaction de Diels-Alder hautement diastéréosélective étant probablement dû à la présence du groupement isopropényle (Schéma 84).

¹¹⁰ CCDC 1405082 obtenu après déprotection au TBAF des éthers silylés de **(-)-263**

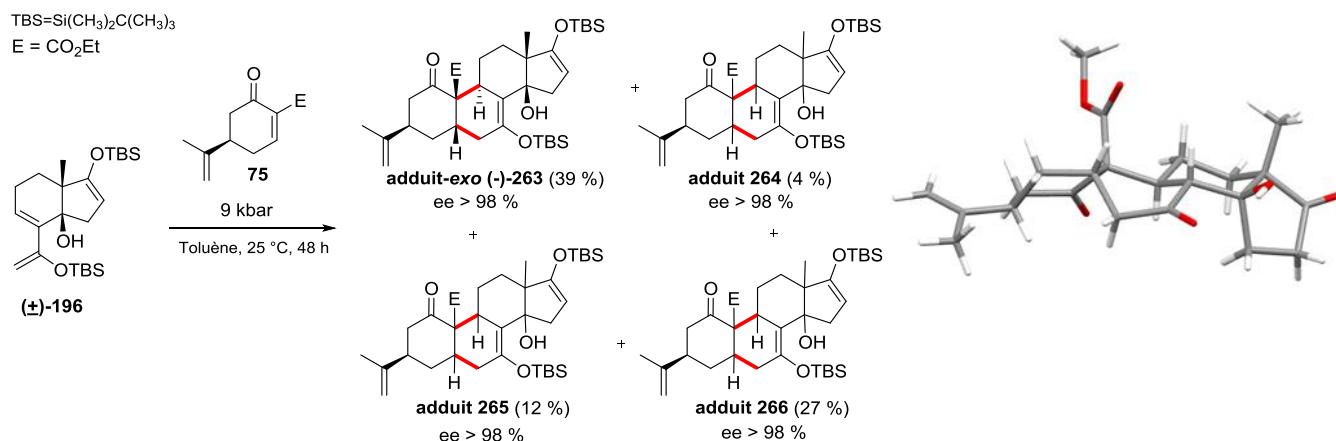


Schéma 84 : réaction de Diels-Alder avec le diénophile 75

Jusqu'à présent, nous avons privilégié l'utilisation de diénophiles optiquement purs. Dans le cas de la (*R*) et (*S*)-carvone, cela nous a permis de synthétiser des 14 β -hydroxyandrostanes optiquement purs sous le contrôle d'une résolution cinétique parallèle chemodivergente. Cependant, en utilisant les diénophiles fonctionnalisés **75**, (**-**)-**248**, (**-**)-**249**, et (**-**)-**259** nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des adduits de Diels-Alder optiquement purs et fonctionnalisés en position 3 par un précurseur potentiel de groupement hydroxyle autre qu'un groupement isopropényle.

d) Synthèse de nouveaux hydrindanes polyfonctionnalisés optiquement purs

d.1) synthèse des diènes en série racémique et en série optiquement pure

Afin d'étendre les possibilités de notre méthode, nous nous sommes intéressés à une réaction de Diels-Alder mettant en œuvre de nouveaux diènes polyfonctionnalisés. Nos objectifs consisteront à s'affranchir du bis éther d'énol silylé et à introduire une chaîne fonctionnalisée en position 17. Ceci devrait nous permettre de diversifier notre méthodologie pour accéder à différents 14 β -hydroxyprégnanes polyfonctionnalisés.

Pour obtenir des adduits de Diels-Alder avec de très bons rendements et fonctionnalisés en position 3 par un précurseur de groupement hydroxyle, il ressortait des résultats obtenus ci-dessus que la méthode de choix serait une activation de la réaction de Diels-Alder par haute pression et l'utilisation de diénophiles hautement activés.

Dans un premier temps, afin d'optimiser la synthèse de chaque diène, nous avons travaillé en série racémique.

Tout d'abord, nous avons synthétisé le nouveau diène polyfonctionnalisé (**±**)-**269**. En comparaison avec le précédent diène (**±**)-**196**, le groupement carbonyle en position 17 a été réduit et protégé sous forme de groupement benzoyle. La voie d'accès à ce dernier était basée sur les travaux de P. Deslongchamps et coll. qui avait décrit la synthèse de l'aldéhyde (**±**)-**267**¹¹¹

¹¹¹ R. Ruel, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3961-3964

à partir de la (\pm)-cétone de Hajos-Parrish (\pm)-**101**¹¹². L'élargissement de la chaîne nous a donné accès à l'oléfine activée (\pm)-**268**. Cependant, les deux méthodes de cyclisation développées au laboratoire, à savoir, les réactions de MBH et de HMA, ne nous avaient pas permis d'isoler l'hydrindane polyfonctionné (\pm)-**269** à pression atmosphérique (Schéma 85).

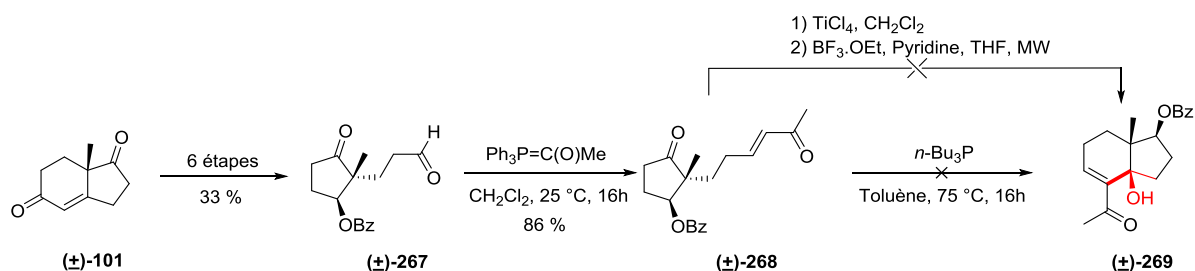


Schéma 85 : synthèse du précurseur (\pm)-268 de l'hydrindane polyfonctionné (\pm)-269

Cependant, lorsque notre réaction de MBH a été réalisée sous haute pression (9 kbar), nous avons isolé l'hydrindane polyfonctionné (\pm)-**269** avec un rendement de 65 % de manière diastéréospécifique. Puis, en une étape le diène (\pm)-**270** a été obtenu en traitant l'hydrindane polyfonctionné (\pm)-**269** par du TBSOTf en présence de triéthylamine (Schéma 86).

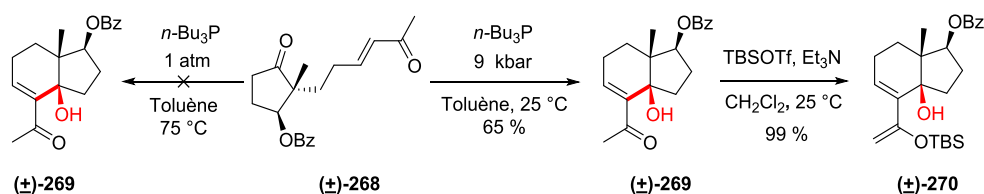


Schéma 86 : synthèse racémique du diène (\pm)-270

Ayant optimisé la voie d'accès au diène polyfonctionné (\pm)-**270**, nous avons réalisé la synthèse de ce dernier en voie asymétrique. Au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6**, de la méthylvinylcétone **15** et sous une catalyse acide, la tricétone **271** a été synthétisée. Puis, en présence d'un catalyseur chiral, à savoir, la (*L*)-proline **272**, nous avons obtenu l'hydrindane (\pm)-**273**. En traitant *in-situ* le milieu réactionnel par une solution de H₂SO₄, une dernière étape de déshydratation a conduit à la (+)-cétone de Hajos-Parrish (+)-**101** présentant un excès énantiomérique supérieur à 98 %.^{113, 114, 115, 116} Finalement, nous avons synthétisé le diène (+)-**270** en 9 étapes et avec un rendement global de 16 % au départ de la (+)-cétone de Hajos-Parrish (+)-**101**. Comme aucune étape d'isomérisation n'a été mise en jeu, il était raisonnable de penser que le diène (+)-**270** présentait le même excès énantiomérique (Schéma 87).

¹¹² Z. G. Hajos, D. R. Parrish, E. P. Oliveto, *Tetrahedron* **1967**, 24, 2039-2046

¹¹³ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Org. Synth.* **1985**, 63, 26

¹¹⁴ S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273

¹¹⁵ B. Bradshaw, J. Bonjoch, *Synlett* **2012**, 23, 337-356

¹¹⁶ Y. Tang, J-T. Liu, P. Chen, M-C. Lv, Z-Z. Wang, Y-K. Huang. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11729-11734

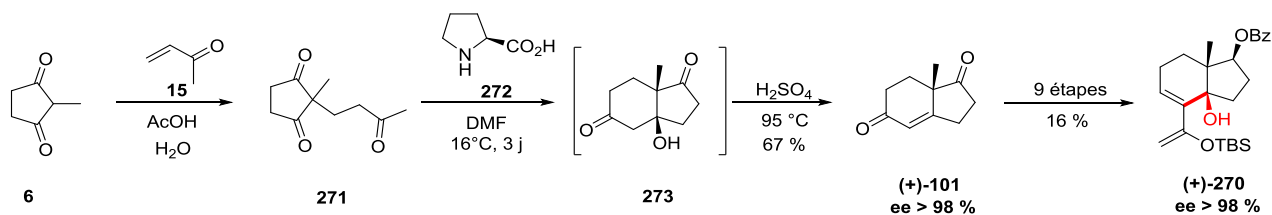


Schéma 87 : synthèse asymétrique du diène (+)-270

Un autre diène (\pm)-280, possédant une chaîne fonctionnalisée en position 17, a également été préparé en voie racémique. La synthèse s'est également fait à partir de la (\pm)-cétone de Hajos-Parrish (\pm)-101. Au départ de cette dernière, une réduction diastéréospécifique effectuée à l'aide de NaBH_4 , suivie de l'introduction d'un groupement tosylate et d'une substitution nucléophile par du NaCN a donné accès au composé (\pm)-274. Puis en 4 étapes, nous avons obtenu l'alcool primaire (\pm)-275 avec un très bon rendement de 78 %.¹¹⁷ Une protection de ce dernier a donné le composé (\pm)-276. La coupure oxydante de l'alcène, la réduction de l'acide obtenu et l'oxydation de ce dernier a permis l'accès à l'aldéhyde (\pm)-277. Une élongation de la chaîne par une réaction de Wittig a conduit au composé (\pm)-278. La réaction de MBH a à nouveau été réalisée sous haute-pression (9 kbar) et a permis la synthèse diastéréospécifique de l'hydrindane polyfonctionné (\pm)-279. Puis, nous avons obtenu le diène (\pm)-280 en une étape avec un rendement quantitative (Schéma 88).

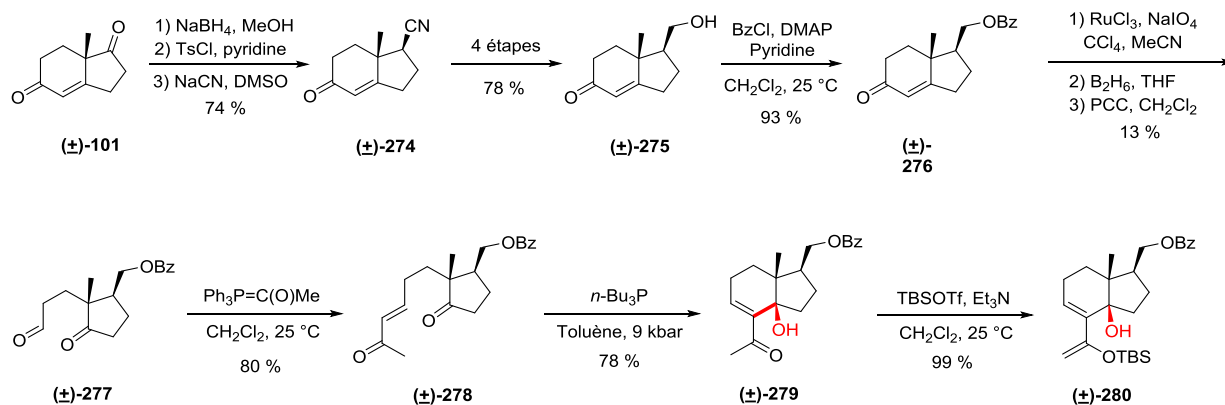


Schéma 88 : synthèse du diène racémique (\pm)-280

Enfin, il est tout à fait raisonnable de dire que le diène énantiopur (+)-280 pourrait également être obtenu au départ (+)-cétone de Hajos-Parrish (+)-101 en utilisant la route synthétique décrite précédemment. Toutefois, par un manque de temps, nous n'avons pas réalisé cette synthèse asymétrique (Schéma 89).

¹¹⁷ Z. Yang, D. Shannon, V-L. Truong, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4693-4696

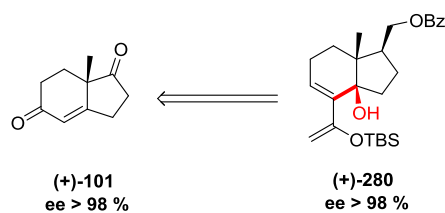


Schéma 89 : rétro-synthèse asymétrique du diène (+)-280

d.2) Synthèse de 14 β -hydroxy(prégnanes)androstanes à partir de nos nouveaux diènes racémiques et énantio-purs

Avec le diène racémique (\pm)-280, des réactions de Diels-Alder ont été réalisées. En présence de la (*R*)-carvone **238** et en utilisant une activation par un acide de Lewis, nous n'avons isolé aucun adduit résultant d'une réaction de Diels-Alder. Cependant, notre réaction de Diels-Alder réalisée sous haute pression (9 kbar) en présence du β -cétoester **224** nous a conduit à l'adduit-*exo* (\pm)-281 qui a été obtenu avec un très bon rendement de 84 % (Schéma 90).

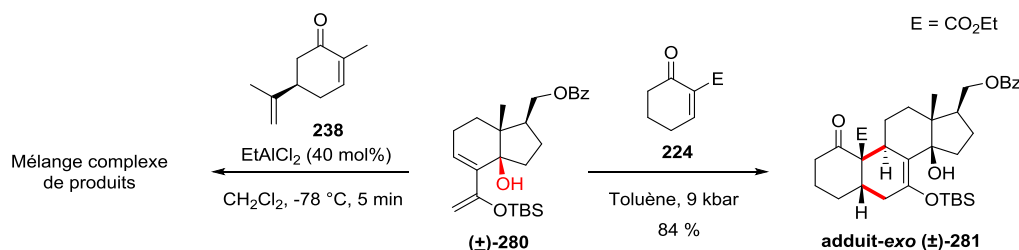


Schéma 90 : réactions de Diels-Alder au départ du diène racémique (\pm)-280

Au départ du diène racémique (\pm)-270, nous avons synthétisé plusieurs 14 β -hydroxyandrostanes. Dans un premier temps, une réaction Diels-Alder avec la (*R*)-carvone **238** nécessitant une activation par un acide de Lewis a été réalisée. Cependant, dans ces conditions, nous avons isolé l'unique adduit-*exo* (-)-282 avec un faible rendement de 12 % mais avec un excès énantiomérique supérieur à 98 %. Néanmoins, en présence d'un diénophile activé, à savoir, le β -cétoester **224**, l'utilisation de la haute pression comme méthode d'activation a conduit diastéropécifiquement à l'adduit-*exo* (\pm)-283 avec un rendement de 70 %. Ceci prouve que les réactions de Diels-Alder sous haute pression étaient tout à fait compatibles avec le diène (\pm)-270. Dans ces deux cas, des monocristaux ont été obtenus et une diffraction des rayons X a été réalisée.^{118, 119} Cette analyse a permis de confirmer la configuration relatives des deux adduits qui ont été caractérisés par des jonctions de cycles A/B et C/D cis β (Schéma 91).

¹¹⁸ CCDC 1414620 obtenu après déprotection au TBAF du groupement énoxysilane de (-)-282

¹¹⁹ CCDC 1413746 obtenu après déprotection au TBAF du groupement énoxysilane de (\pm)-283

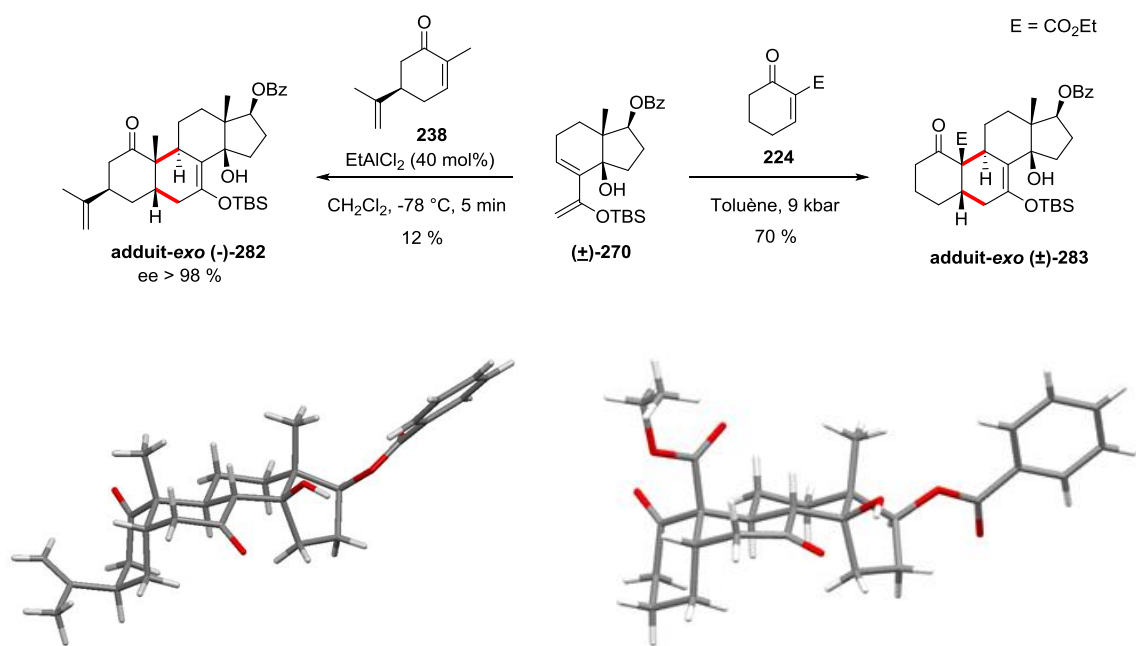


Schéma 91 : réactions de Diels-Alder au départ du diène racémique (±)-270

Par la suite, disposant du diène optiquement pur (+)-270, nous avons synthétisé différents 14β-hydroxyandrostanes optiquement purs. Les travaux réalisés avec ce diène sont résumés dans le schéma ci-dessous. Nous avons obtenu de façon diastéréospécifique les adduits-*exo* (+)-283-(+)-286 avec de très bons rendements. De plus, chaque adduit a été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 98 % (Schéma 92).

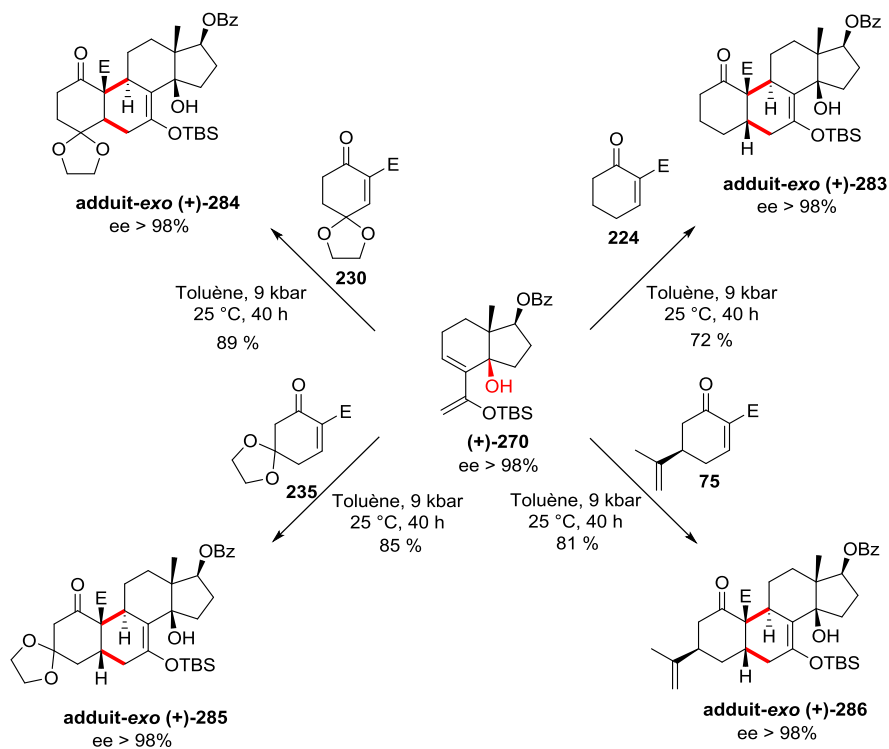


Schéma 92 : synthèse d'adduits-*exo* à partir du diène optiquement pur (+)-270

En outre, tous les groupements fonctionnels des adduits-*exo* (+)-**283**-(+)-**286** ont été parfaitement différenciés. C'est pourquoi, des réactions régiosélectives pourraient être envisagées afin de poursuivre vers la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes naturels.

VI) Conclusion sur la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes

Au cours de ces travaux, nous avons mis au point une méthode originale et concise (6 étapes) de synthèse des 14 β -hydroxyandrostanes par une réaction de Diels-Alder conduisant à la formation du cycle B. Cette démarche nous a permis de synthétiser une large palette de composés naturels ou non-naturels en série racémique ou énantiomériquement pure. Ainsi, au départ de la méthyl-2-cyclopentane-1,3-dione **6**, qui est un composé achiral, nous avons accédé à divers 14 β -hydroxyandrostanes polyfonctionnalisés possédant 5 à 7 centres stéréogéniques, en faisant appel à deux méthodes d'activation de la réaction de Diels-Alder : les acides de Lewis et la haute pression. Plus particulièrement, l'utilisation de la (*R*) ou de la (*S*)-carvone comme diénophile, nous a permis de mettre en évidence une réaction de Diels-Alder se déroulant sous le contrôle d'une résolution cinétique parallèle chemodivergente. Ainsi, nous avons non seulement accédé aux 14 β -hydroxyandrostanes naturels mais également aux *ent*-14 β -hydroxyandrostanes correspondants. Cette voie d'accès est, à notre connaissance, la plus rapide pour accéder à des *ent*-14 β -hydroxyandrostanes : en effet, rappelons que seule la synthèse totale peut donner accès à ce type de composés.^{120, 121, 122, 123} Cependant, la synthèse des produits naturels peut s'effectuer plus « facilement » par héli-synthèse c'est-à-dire en faisant appel au stéroïde pool (prégnénolone, testostérone ou adrénostérone) (Schéma 93).

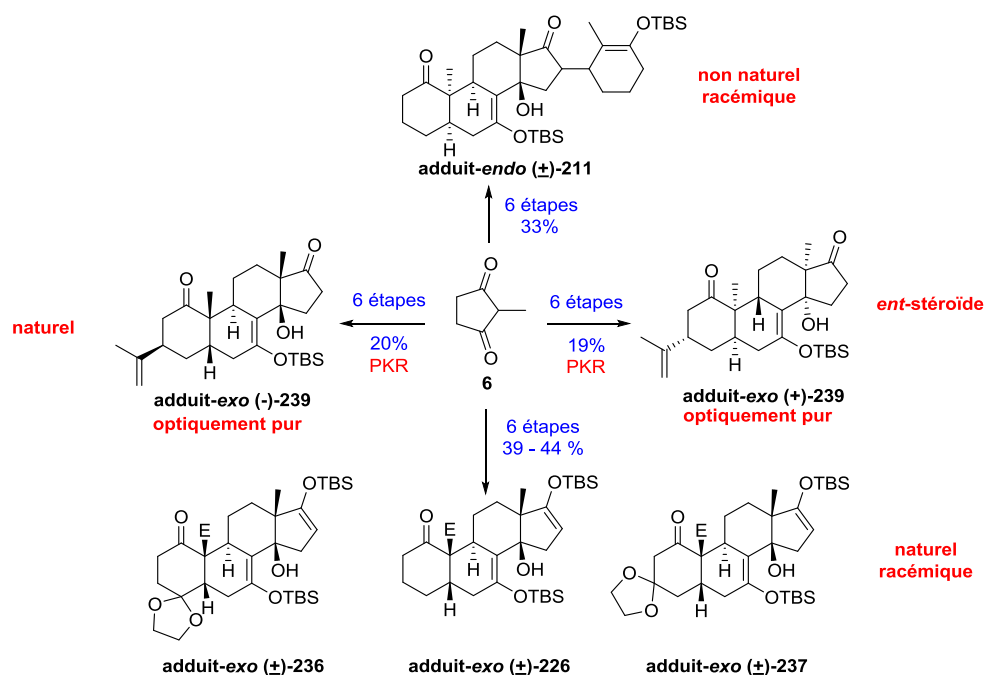


Schéma 93 : synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes

¹²⁰ J-F. Biellmann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2019-2033

¹²¹ B. W. Katona, N. P. Rath, S. Anant, W. F. Stenson, D. F. Covey, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9298-9307

¹²² J. D. Belani, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2768-2773

¹²³ D. F. Covey, *steroids* **2009**, 74, 577-585

Par ailleurs, en utilisant un diène optiquement pur (+)-**270** obtenu à partir de la (+)-cétone de Hajos-Parrish (+)-**101**, nous avons synthétisé des 14 β -hydroxyandrostanes optiquement purs (+)-**283**-(+)-**286**, de façon hautement diastéroselective. Ces derniers ont été hautement fonctionnalisés et sont par conséquent des candidats potentiels pour la synthèse totale de produits naturels (Schéma 94).

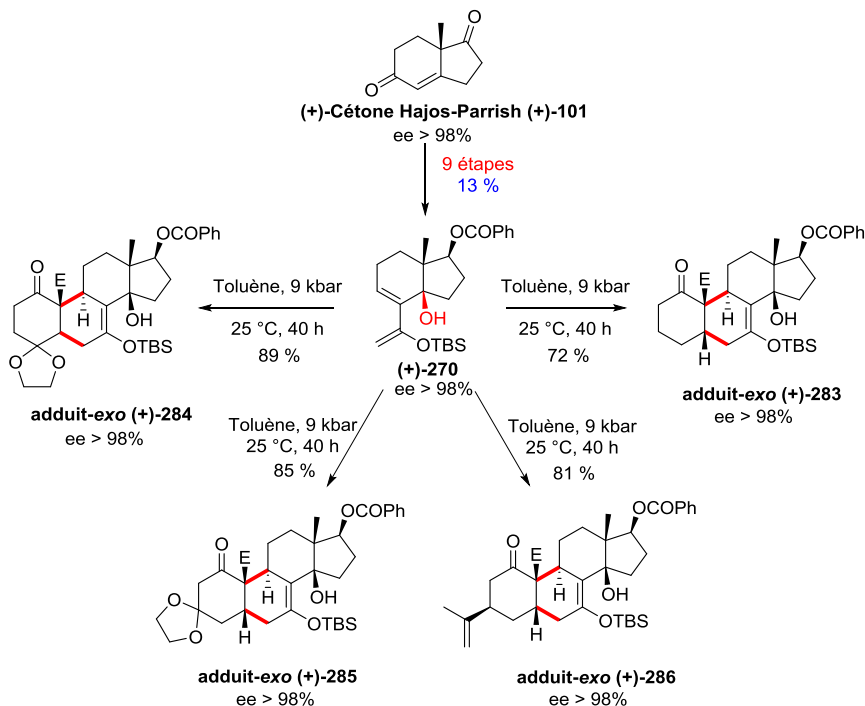


Schéma 94: synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes optiquement purs

VII) Projets futurs

Ayant développé une synthèse efficace de 14 β -hydroxyandrostanes, la synthèse totale de produits naturels pourrait être à notre portée. D'après les travaux de P. Nagorny et coll.¹²⁴ il a été possible d'obtenir l'énone optiquement pure **140** caractérisée par la présence d'un groupement hydroxyle protégé en position 11¹²⁵. Il nous serait donc envisageable de synthétiser l'hydrindane polyfonctionnalisé **287** par le biais d'une réaction de MBH ou de HMA. Par la suite, la méthodologie développée pourrait être appliquée pour l'obtention de 14 β -hydroxyandrostanes optiquement purs **288** possédant de nombreux groupements fonctionnels en position 1, 3, 7, 10, 11, 13, 14 et 17. Ainsi, il pourrait être raisonnable d'envisager l'accès, par exemple, à l'ouabaïne **2** (Schéma 95).

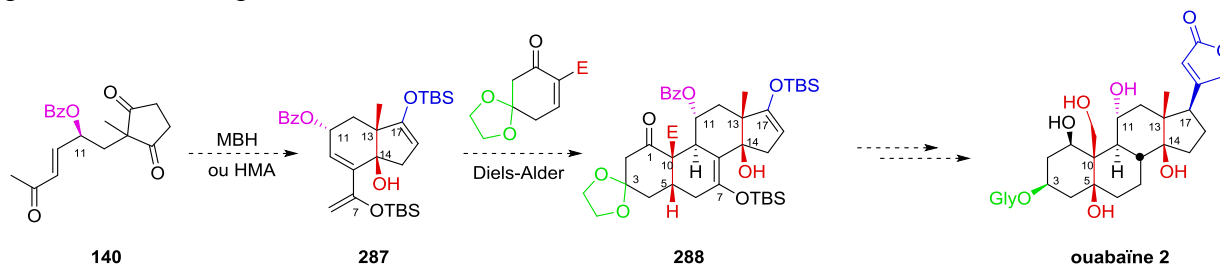


Schéma 95: synthèse envisagée de l'ouabaïne 2

¹²⁴ W. Kaplan, H.R. Khatri, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7194-7198

¹²⁵ Numérotation des stéroïdes

Chapitre 2 : synthèses des 1,3-oxazines, des pyrrolizidines et des indolizidines

I) Les hétérocycles azotés

De nombreux composés organiques se distinguent par la présence de un ou plusieurs hétéroéléments (N, O, S, P ou Se) dans leur structure. Les motifs hétérocycliques comportant un atome d'azote sont des sous-structures se retrouvant dans de nombreuses familles de produits naturels. Parmi ces dernières, les pyrrolizidines (*ie* uniflorine A **10**), les indolizidines (*ie* swainsonine **11**) et les 1,3-oxazines (*ie* xestopongine C **12**, *ie* sinensilactame **13**), appartenant aux alcaloïdes, possèdent une grande diversité d'activités biologiques (Schéma 96).

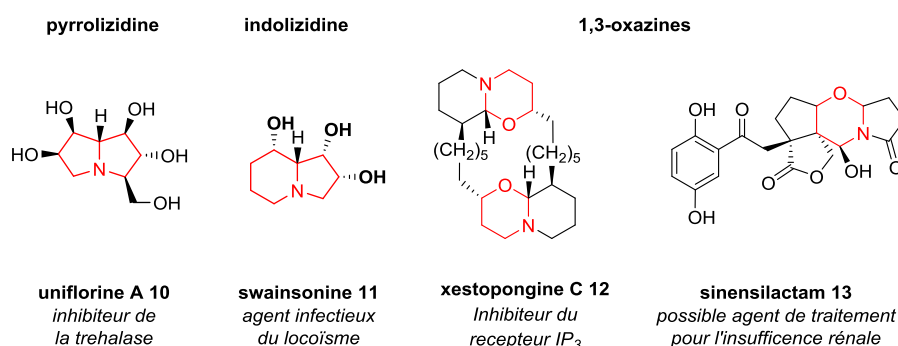


Schéma 96 : structures de pyrrolizidines, d'indolizidines et de 1,3-oxazines

II) Analyse rétro-synthétique et méthodologies mise en œuvre pour la synthèse d'hétérocycles azotés

Au LCOS des méthodologies hautement diastéréosélectives de MBH ou de HMA avaient été développées afin d'accéder à des diquinanes, des hydrindanes ou des décalines polyfonctionnalisés. Ces deux voies ont respectivement nécessité l'utilisation de tri-*n*-butylphosphine ou de tétrachlorure de titane (Schéma 97).

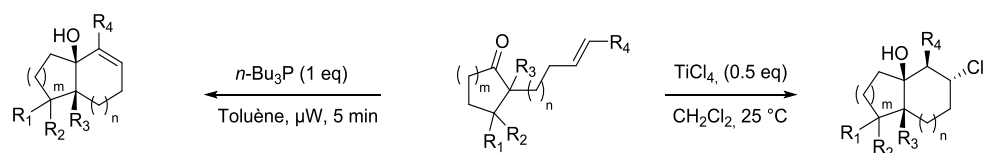


Schéma 97: synthèse de bicycles carbonés via une réaction de MBH ou de HMA

Suite à cela, nous avons envisagé d'étendre ces méthodologies à la synthèse d'hétérocycles azotés tels que des pyrrolizidinones et des indolizidinones. Ainsi, au départ d'imides cycliques *N*-fonctionnalisés par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée (nous utiliserons pour la suite l'abréviation INF afin de nommer ces produits), des réactions de MBH ou de HMA pourraient-elles permettre la formation de ces produits ? (Schéma 98).

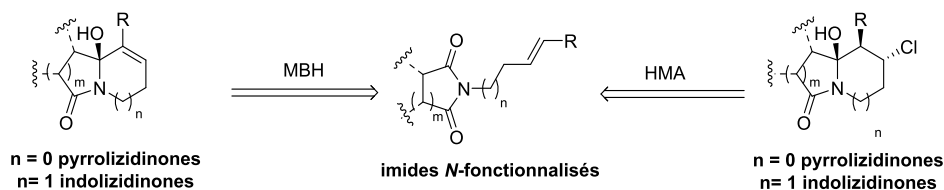


Schéma 98 synthèse d'hétérocycles au départ du succinimide

Dans un premier temps, une étude bibliographique concernant les cyclisations intramoléculaires au départ des imides sera exposée.

III) Bibliographie concernant la cyclisation intramoléculaire sur des imides

1) Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un carbanion aromatique

Des cyclisations intramoléculaires sur des imides *N*-fonctionnalisés par un groupement aryle **289** avaient été décrites par M. Shibasaki et coll.¹²⁶ Dans ce cas, il s'agissait d'une attaque intramoléculaire du carbanion aromatique **290** généré *in-situ* par échange avec un anion stannique. Cette réaction de cyclisation intramoléculaire a conduit à l'hétérocycle **291** avec un rendement de 81 % (Schéma 99).

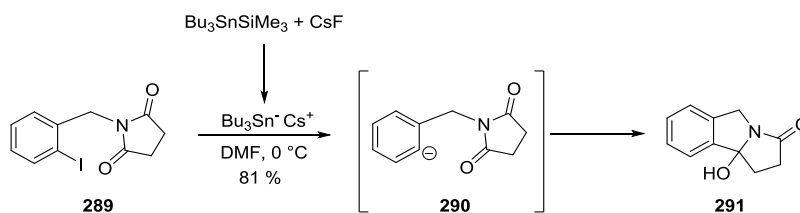


Schéma 99 : formation d'azacycles par une cyclisation anionique

¹²⁶ M. Mori, A. Hashimoto, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6503-6504

2) Cyclisations intramoléculaires par des intermédiaires de type Kulinkovich

Des cyclisations intramoléculaires sur des imides *N*-fonctionnalisés avaient été réalisées par le biais de réactions de Kulinkovich^{127,128} initiée par du $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ et du bromure de cyclopentylmagnésium.¹²⁹ Le traitement des imides **292** et **293** par un excès du réactif de Grignard en présence du complexe de titane a permis de générer les intermédiaires titanacycles **294-295**. Ces derniers ont évolué pour conduire aux intermédiaires bicycliques **296-297**. Finalement, un traitement en milieu aqueux a permis d'isoler la pyrrolizidinone **298** et la l'indolizidinone **299** avec des rendements respectifs de 55 et 44 % (Schéma 100).

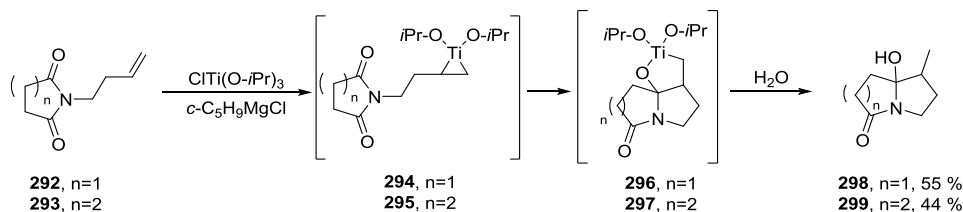


Schéma 100 : synthèse d'azabicycles par une réaction de type Kulinkovich

3) Cyclisations intramoléculaires par un couplage électrochimique

N. Kise et coll. avaient effectué la synthèse de pyrrolizidinones et d'indolizidinones par voie électrochimique.¹³⁰ Ainsi, en traitant l'imide *N*-fonctionnalisé **300** par une chaîne butanone dans de l'isopropanol en présence de Et_4NOTs comme électrolyte, d'une cathode au plomb et d'une anode au platine, un mélange des pyrrolizidinones **301a** et **301b** a été obtenu avec un rendement global de 86%. Au départ de l'imide *N*-fonctionnalisé homologue **302**, la même méthodologie a également permis d'accéder aux indolizidinones **303a** et **303b** avec un rendement de 79 % (Schéma 101).

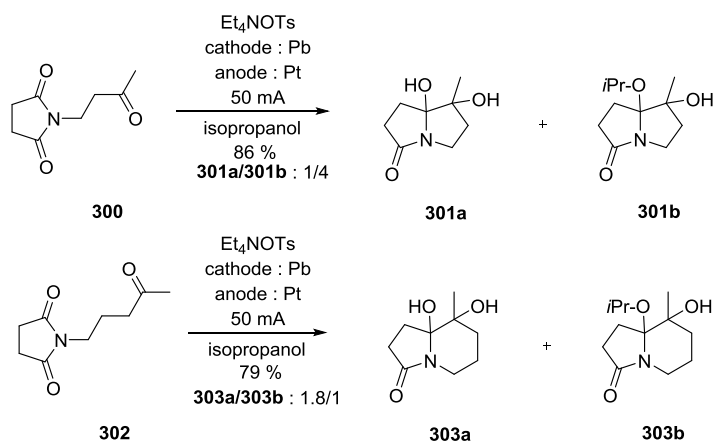


Schéma 101 : synthèse de pyrrolizidinones et d'indolizidinones par réactions électrochimiques

¹²⁷ O. G. Kulinkovich, D. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, T. S. Pritytskaya, *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 2244-2245

¹²⁸ O. G. Kulinkovich, D. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, *Synthesis* **1991**, 234

¹²⁹ J. Lee, J. D. Ha, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8127-8128

¹³⁰ N. Kise, K. Fukazawa, T. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5767-5770

Ces auteurs ont encore montré que des pyrrolizidinones et d'indolizidinones étaient formées au départ des INF.¹³¹ Partant de l'imide **304**, le carbanion **305** a été formé par transfert électronique et a réagi de manière intramoléculaire pour conduire à la pyrrolizidinone **306** avec un rendement de 58 %. A partir des INF **304** et **307**, le couplage électrochimique intramoléculaire suivi d'une déprotection du groupement triméthylsilyle par du TBAF a donné accès aux azacycles **308** et **309** avec des rendements respectifs de 55 et 62 %. Finalement, 4 étapes ont été nécessaires pour la synthèse en série racémique des deux produits naturels, à savoir, la (±)-tashiromine **310** et la (±)-epilupine **311** (Schéma 102).

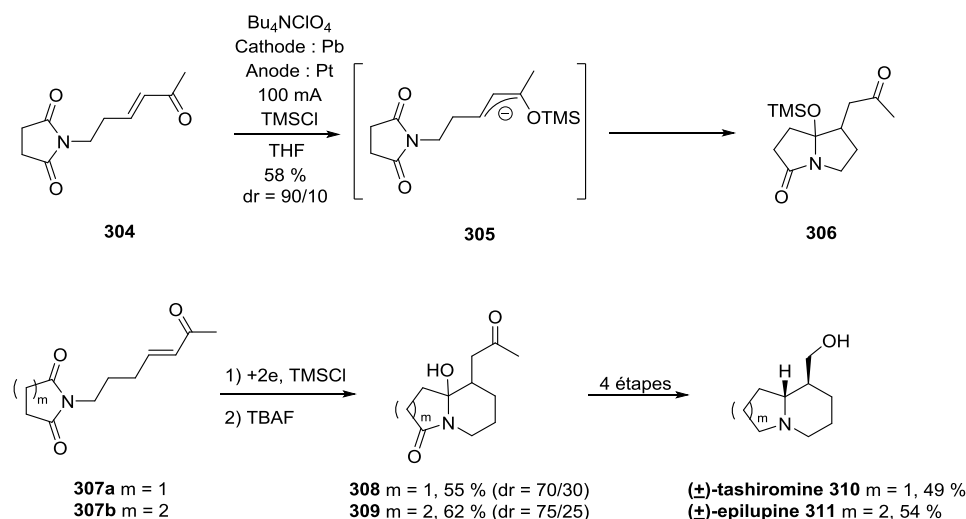


Schéma 102 : réactions électrochimiques à partir d'INF

4) Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un carbanion en α d'un groupement sulfoxyde

Des composés azabicycliques ont été obtenus par condensation intramoléculaire d'un anion généré directement en α d'un groupement sulfoxyde.¹³² Ainsi, au départ d'acide tartrique **312a**, les composés **313** et **314** ont été obtenus en 3 étapes avec des rendements respectifs de 58 et 53 %. En traitant ces derniers en milieu basique (LiHMDS), les carbanions **315** et **316** générés *in-situ* ont permis de réaliser cette cyclisation intramoléculaire donnant accès à l'indolizidinone **317** et la pyrrolizidinone **318** avec des rendements respectifs de 81 et 79 % (Schéma 103).

¹³¹ N. Kise, Y. Inoue, T. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3281-3285

¹³² S. Du-a-man, D. Soorukram, C. Kuhaharn, P. Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1708-1715

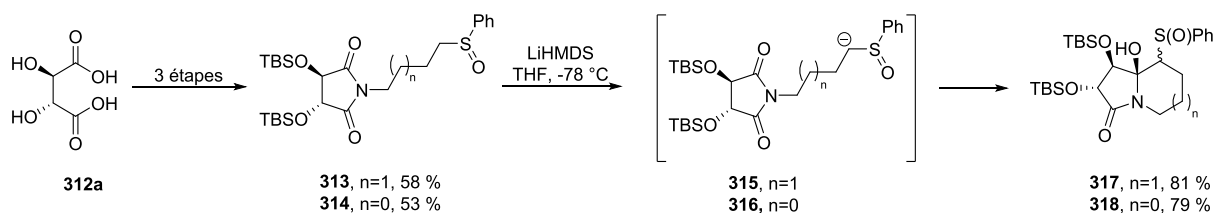


Schéma 103 : cyclisation intramoléculaire au départ d'INF

A ce stade nous avons constaté qu'aucune référence traitant de cyclisations intramoléculaires de type MBH ou HMA sur des INF a été décrite dans la littérature. Par conséquent, nous avons voulu étendre les méthodologies développées au laboratoire pour la synthèse de systèmes bicycliques carbonés à des systèmes hétérocycliques au départ d'INF.

IV) Etude de réactivité d'INF via une réaction de MBH ou de HMA

Nous avons commencé par synthétiser l'INF **304** à partir du succinimide **319**. Une première étape de *N*-alkylation en présence de 1-bromo-4-butène a conduit à l'imide **292** avec un rendement de 92 %. Puis une fonctionnalisation de l'oléfine terminale par une réaction de métathèse croisée en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération et de méthyl vinyl cétone (MVK) a permis d'isoler le composé **304** avec un rendement de 85 % (Schéma 104).

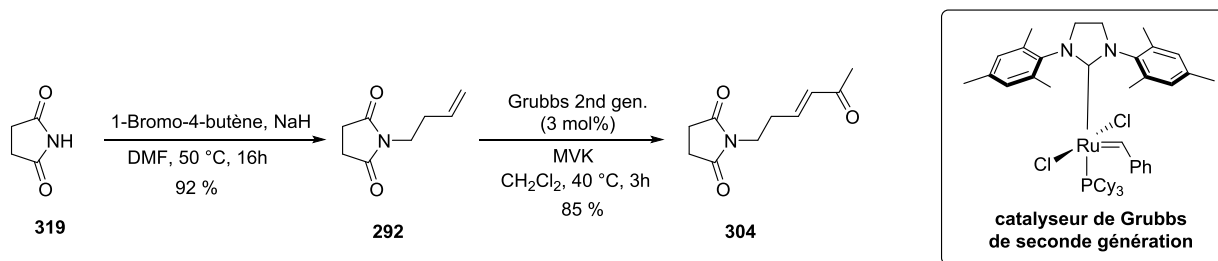


Schéma 104 : synthèse du composé 304

Avec le composé **304**, nous avons mis en œuvre différentes réactions de MBH sous pression atmosphérique ou sous haute pression (9 kbar). A pression atmosphérique, le produit de départ **304** est resté inchangé alors que sous haute pression, le milieu réactionnel se décompose. Nous avons également tenté une réaction de HMA initiée par du TiCl_4 , mais dans nos conditions, le milieu réactionnel s'est décomposé (Schéma 105).

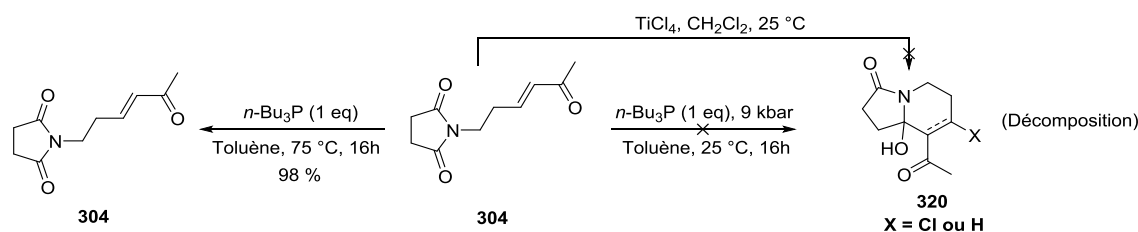


Schéma 105 : réaction de MBH et de HMA au départ du composé 304

Suite à ces résultats, un constat s'imposait : l'obtention de composés hétérocycliques par le biais de réactions de MBH ou de HMA semblait compromise. Pour la poursuite de nos travaux, nous avons abandonné la réactivité des INF pour étudier celle des α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés comportant un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée (nous utiliserons pour la suite l'abréviation ANF afin de nommer ces produits). Rappelons que pour les α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés, le traitement par un acide de Lewis ou de Brønsted, conduit à des intermédiaires de type *N*-acyliminiums qui permettent la formation de liaisons C-C ou C-X (X = O, N, S, Se) de manière inter ou intramoléculaire (Schéma 106).^{133,134}

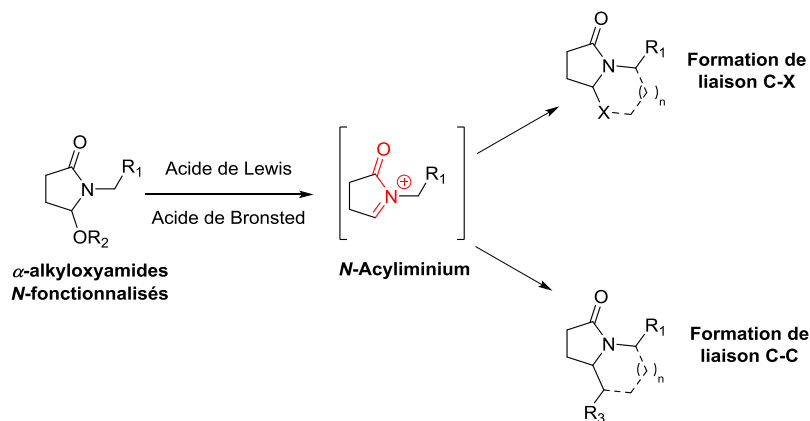


Schéma 106 : formation de liaisons C-C et C-X via un *N*-acyliminium

Avant de décrire nos résultats, une revue bibliographique sur la réactivité des α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés vis-à-vis des acides de Lewis et des acides de Brønsted sera exposée.

V) Réactivité des α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés

1) Synthèse des α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés au départ des imides

Pour obtenir ces derniers, une étape de mono-réduction des imides correspondants est nécessaire.¹³⁵ Dans le cas des imides **321** et **322**, un traitement par NaBH₄ dans l'éthanol à basse température a permis l'accès aux α -hydroxyamides cycliques **323** et **324**. Un traitement en

¹³³ A. Daïch, A. Ghinet, B. Rigo, "Addition to *N*-Acyliminium Ions of Heteroatoms such as Oxygen, Nitrogen, Sulfur, and Selenium as Internal Nucleophiles", *Comprehensive Organic Synthesis II, Volume 2*, Elsevier, **2014**

¹³⁴ P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 7811-7856

¹³⁵ J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1437-1441

milieu acide de ces derniers a généré *in-situ* les *N*-acyliminiums **325-326** qui ont été piégés par l'éthanol qui jouait le rôle de solvant et de nucléophile. Les α -alkyloxyamides **327** et **328** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 80 et 95 % (Schéma 107).

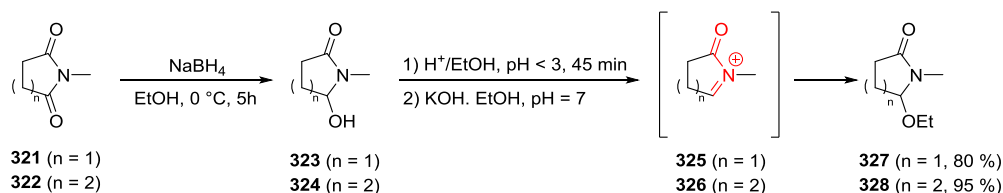


Schéma 107 : formation des α -alkyloxyamides

2) Réactivité des α -alkyloxyamides et formation de liaisons C-C

A) Formation de liaisons C-C intermoléculaires

H. Hiemstra et coll. avaient proposé d'utiliser comme nucléophile externe un allenylsilane.¹³⁶ Le traitement d' α -alkyloxyamides par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a conduit à la formation *in-situ* d'un *N*-acyliminium **329** intermédiaire qui a été piégé par l'allenylsilane **330**. Cette manière d'opérer a donné accès à différents diènes et cette méthodologie a été étendue à la synthèse de quinze substrats différents (Schéma 108).

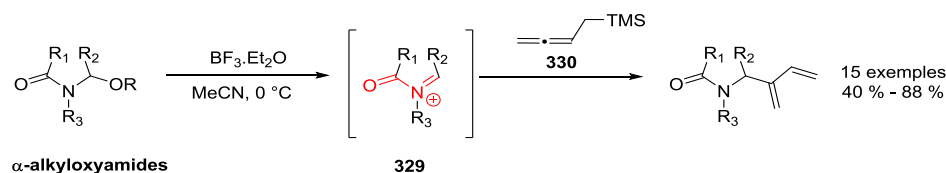


Schéma 108 : formation de diènes

De manière identique, la formation de liaison C-C intermoléculaire par le biais d'une réaction de Sakurai a été mise en évidence.¹³⁷ Au départ des isoxazolidines **331-333**, la réaction de Sakurai a conduit aux produits **334-337** obtenus sous forme de diastéréoisomères où la relation *trans* est majoritaire. Il faut remarquer que ces derniers ont été décrits comme des précurseurs directs du 1,3-*trans*-aminoalcool **337**. Cependant, au départ des azacycles **338-340**, uniquement les 1,2-oxazines **341-343** ont été obtenues. (Schéma 109).

¹³⁶ G. Mentink, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3497-3500

¹³⁷ R. W. Bates, C. H. Tang, Y. Tan, S. N. B. Buang, *Synlett*, **2012**, 23, 2266-2268

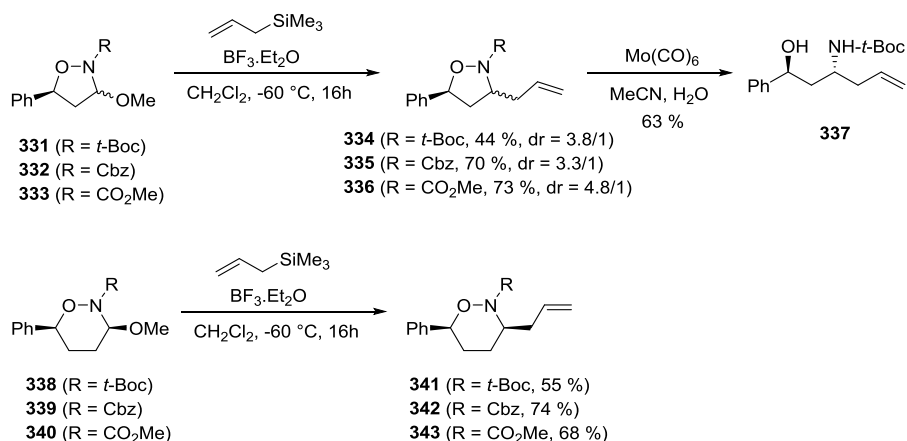


Schéma 109 : formation d'une liaison C-C intermoléculaire via une réaction de Sakurai

B) Formation de liaisons C-C intramoléculaires

a) Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un *N*-acyliminium en présence d'un système π non activé

L'hémi-synthèse de la (\pm)-perhydrohistrionicotoxine **349** décrite par W. N. Speckamp et coll. a mis en avant la formation du dérivé spiro **348** par le biais d'une cyclisation intramoléculaire entre une *N*-acyliminium et une oléfine non activée.^{138,139} Lorsque la chaîne latérale contient une double liaison, celle-ci joue le rôle de nucléophile dans le processus de cyclisation. Le traitement du glutarimide **344** par un réactif de Grignard **345** a conduit à l'intermédiaire **346**. Ce dernier, soumis à un milieu acide, a généré intermédiairement le *N*-acyliminium **347**. Cela a permis la formation hautement diastéréosélective du bicyclic **348** avec un rendement de 23 %. Cette cyclisation a résulté de l'attaque du système π sur le *N*-acyliminium par le biais d'un état de transition à six centres de type chaise. Finalement, 4 étapes ont été nécessaires pour la synthèse de la (\pm)-perhydrohistrionicotoxine **349** (Schéma 110).¹⁴⁰

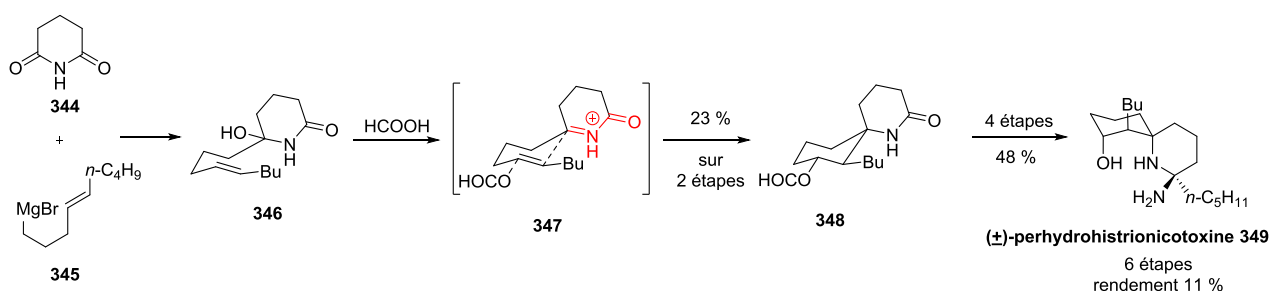


Schéma 110 : hémi-synthèse de la (\pm)-perhydrohistrionicotoxine

¹³⁸ H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 48, 4841-4844

¹³⁹ H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 951-958

¹⁴⁰ M. Aratani, L. V. Dunkerton, T. Fukuyama, Y. Kishi, H. Kakoi, S. Sugiura, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2009-2011

Le groupe de R. T. Martin avait montré que des cyclisations intramoléculaires entre une oléfine terminale et un *N*-acyliminium généré par le biais d'un acide de Brønsted avaient lieu. Des dérivés de la morpholine **350** ou de la thiomorpholine **351** ont été utilisés.¹⁴¹ En traitant ces α -hydroxylactames par de l'acide formique, le *N*-acyliminium **352** formé a conduit au cation **353** par une cyclisation intramoléculaire. Ce dernier a été piégé par l'acide formique pour donner l'azacycle **354**. Les deux adduits **355** et **356** ont été obtenus via une cyclisation 6-*endo*-trig et non 5-*exo*-trig (Schéma 111).

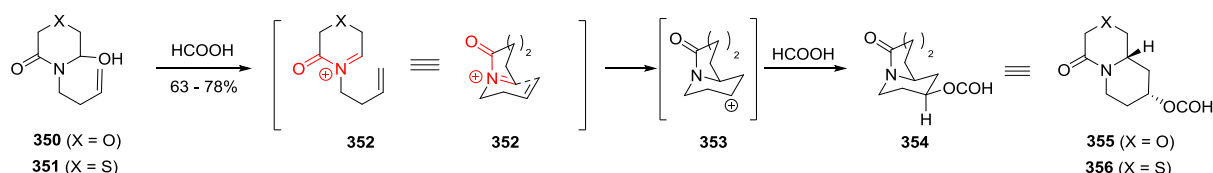


Schéma 111 : formation de bicycles dérivant de la morpholine et de la thiomorpholine

A partir d' α -hydroxyamides possédant une chaîne polyfonctionnalisée, la synthèse de tétracycles azotés par le biais d'une polycyclisation asymétrique cationique en cascade a été décrite par N. Jacobsen et coll.¹⁴² Le traitement en milieu acide de l' α -hydroxylactame **357** en présence du catalyseur chiral **360** a permis cette polycyclisation cationique conduisant au tétracycle **359** via le *N*-acyliminium **358**. Cette démarche a été appliquée à la synthèse de sept tétracycles polyfonctionnalisés qui ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 112).

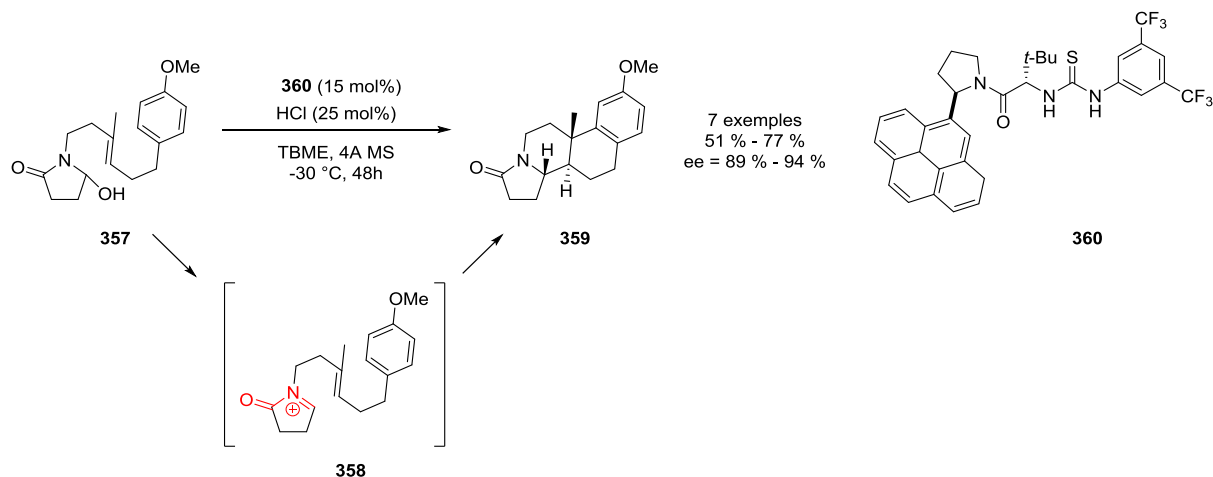


Schéma 112 : synthèse de tétracycles azotés par une cascade cationique

Dans une démarche similaire, K. Saika et coll. avaient également décrit la synthèse d'azacycles en utilisant un *N*-acyliminium lié à un alcène terminal comme nucléophile

¹⁴¹ M. S. Hadley, F. D. King, R. T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 91-94

¹⁴² R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Soc. Chem.* **2010**, 12, 5030-5032

interne.¹⁴³ En traitant l' α -hydroxyamide **361** par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, le *N*-acyliminium **362** intermédiaire a piégé *in-situ* l'oléfine terminale pour donner le cation **363**. Ce dernier, stabilisé par le solvant, a conduit après hydrolyse à l'indolizidinone **364** de manière hautement diastéréosélective. Remarquons que lorsqu'une réaction de compétition a lieu entre deux nucléophiles, à savoir un alcène terminal et un groupement phényle, seul le produit **368** résultant d'une cyclisation à partir de l'alcène terminal a été obtenu. La méthodologie a été étendue à une série de 14 exemples avec d'excellents rendements (69 % - 92 %) (Schéma 113).

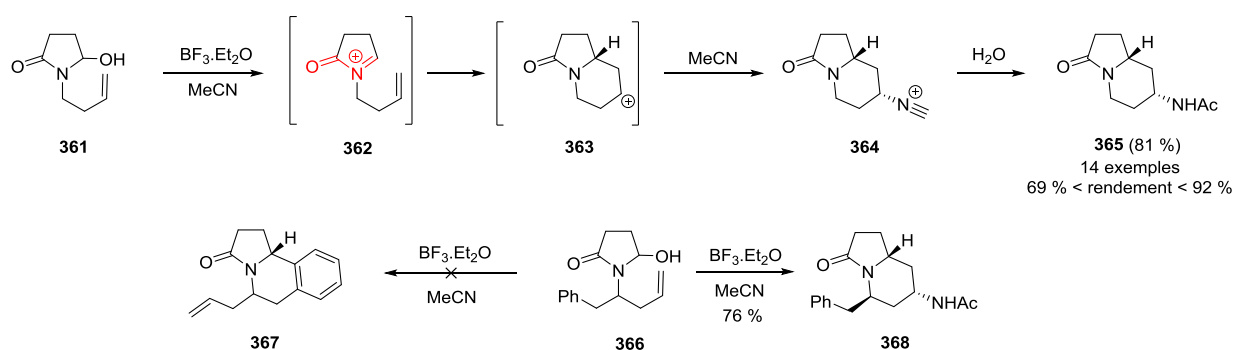


Schéma 113 : formation d'indolizidinones polyfonctionnalisées

La formation hautement diastéréosélective de ces indolizidinones a été rationalisée via un état de transition à six centres de type chaise. L'état de transition **371** est défavorisé à cause de la gêne stérique entre l'amide et le groupement R. C'est pourquoi l'état de transition **372** était favorisé même si le groupement R se retrouvait en position axiale. Finalement, le cation **373** généré *in-situ* a été piégé par le solvant, le groupement entrant étant en position équatoriale et le proton en jonction de cycle en position axiale (Schéma 114).

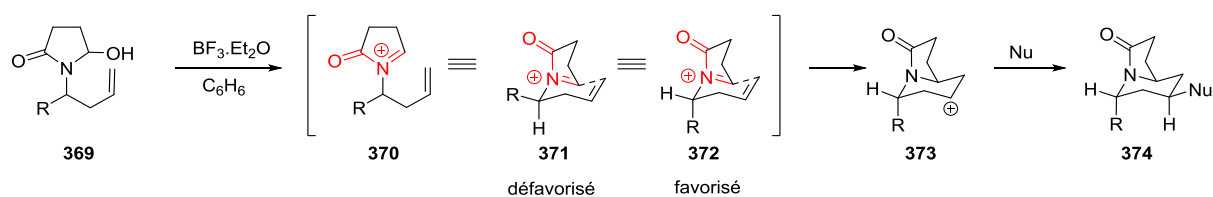


Schéma 114 : synthèse hautement diastéréosélective via les états de transitions 371 et 372

X. Xie et coll. avaient utilisé un groupement phényle comme nucléophile interne lors de la synthèse totale de la crispine A **378**. L'étape clé de cette cyclisation intramoléculaire de type Friedel et Crafts en présence d'un *N*-acyliminium a été initiée par l'acide trifluoroacétique.¹⁴⁴ L' α -hydroxyamide **375** a été obtenu au départ du succinimide **319** en 3 étapes avec un rendement de 72 %. Par un traitement en milieu acide, le *N*-acyliminium **376** a été généré et

¹⁴³ K. Indukuri, R. Unnava, M. J. Deka, A. K. Saika, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10629-10641

¹⁴⁴ G. Ding, Y. Li, J. Wan, Z. Zhang, X. Xie, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1013-1021

subit une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire pour donner l'azacycle **377**. Finalement, la réduction de l'amide a conduit à la crispine A **378**. La synthèse totale a été réalisée en 5 étapes avec un rendement global de 38 % (Schéma 115).

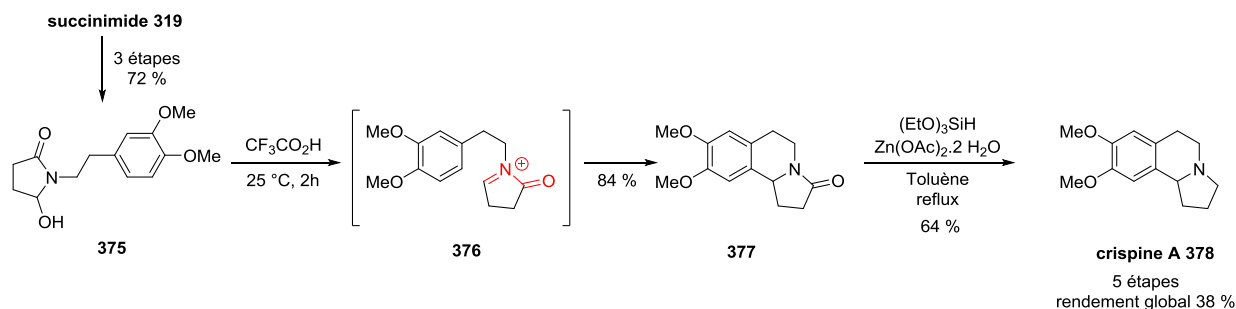


Schéma 115 : synthèse de la (±)-crispine A

b) Cyclisations intramoléculaires par le biais d'un N-acyliminium en présence d'un groupement énoles terminal

J. Bosch et coll. avaient décrit une cyclisation intramoléculaire entre un groupement énoles et un N-acyliminium.¹⁴⁵ L'énamine **380** a été obtenue en 6 étapes au départ du diéthyl-3-acétylglutarate **379**. Par un traitement acide, l'intermédiaire réactionnel **381** était un N-acyliminium portant une chaîne latérale énoles agissant comme nucléophile interne. Par conséquent, une réaction de cyclisation intramoléculaire a conduit à la formation du bicyclic ponté **382**. (Schéma 116).

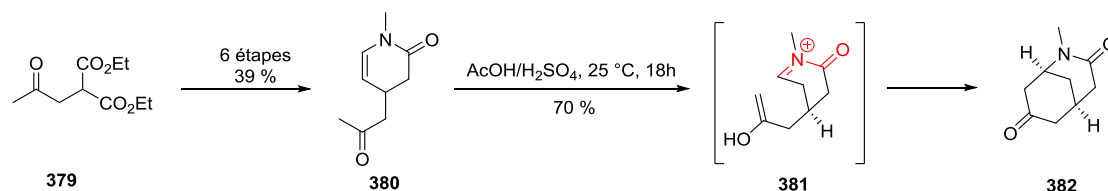


Schéma 116 : formation du composé bicyclic 382

c) Cyclisations intramoléculaires initiées par un système hétérocyclique en présence d'un N-acyliminium

La synthèse totale de la (+)-harmicine **388** a été réalisée par E. N. Jacobsen et coll. via une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective passant par un N-acyliminium.¹⁴⁶ L' α -hydroxyamide **384** a été obtenu en 2 étapes au départ de l'indole **383** et a été traité par un acide de Lewis générant *in-situ* le N-acyliminium **387**. En présence d'une thio-urée chirale **385**, le composé **386** a été obtenu de manière énantio pure. Finalement, une réduction du lactame a conduit à la (+)-harmicine **388** (Schéma 117).

¹⁴⁵ M. Amat, E. Sanfeliu, J. Bonjoch, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3841-3844

¹⁴⁶ I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13404-13405

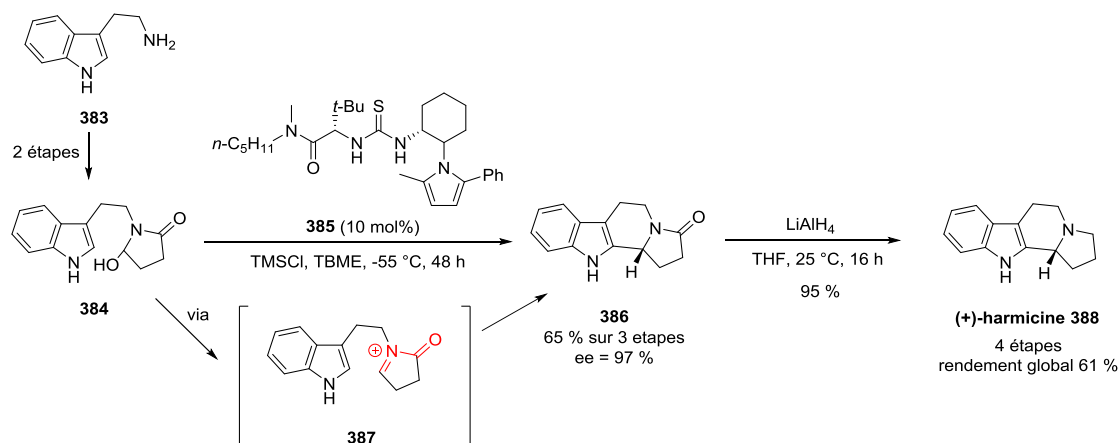


Schéma 117 : synthèse de la (+)-harmicine

Ces mêmes auteurs avaient montré qu'à partir d' α -alkyloxyamides **389-390** *N*-fonctionnalisés liés par un bras espaceur à un groupement pyrrole, les *N*-acyliminiums générés *in-situ* cyclisaient selon deux voies différentes.¹⁴⁷ Au départ des α -hydroxylactames **389** ou **390**, en présence du catalyseur chiral **385** et d'un acide, les dérivés **393** et **394** ont été obtenus via les *N*-acyliminiums **391** et **392**. Les dérivés tricycliques ont été synthétisés suivant une cyclisation intramoléculaire en position C₂ ou C₄. La régiochimie de la cyclisation a été dirigée selon la nature du groupement protecteur R₁. En effet, si l'azote n'était pas protégé (R₁ = H), la cyclisation intramoléculaire se faisait en position C₂. Cependant, si l'azote était substitué par un groupement protecteur (R₁ = TIPS), cela induisait une gêne stérique en position C₂ et C₅ et conduisait à une cyclisation en position C₄ (Schéma 118).

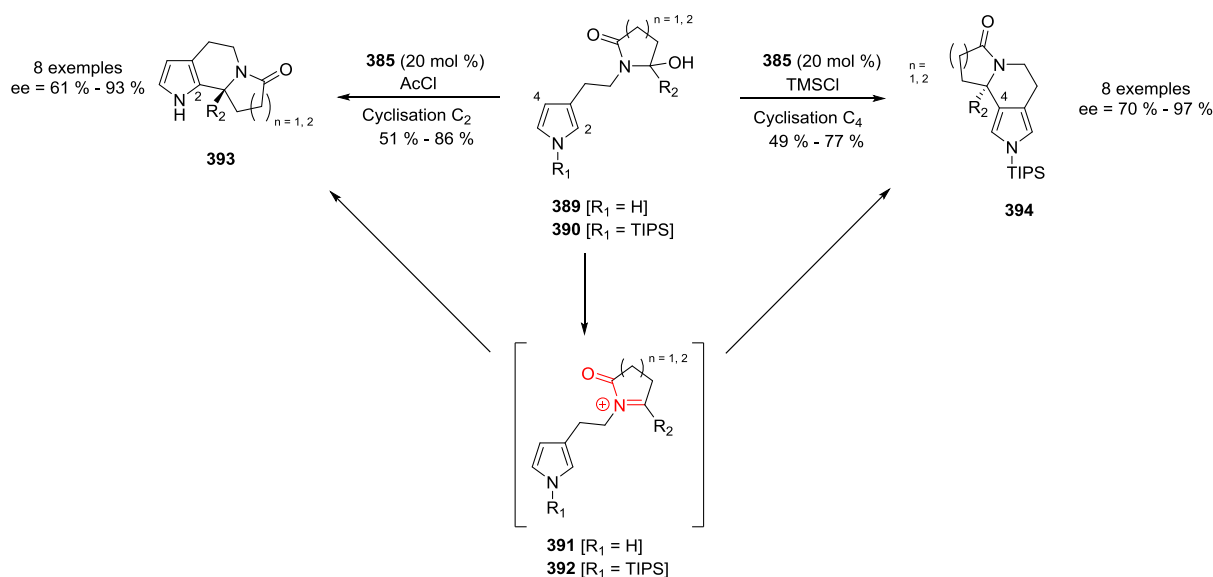


Schéma 118 : synthèse de dérivés du pyrrole

¹⁴⁷ I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1577-1580

d) Cyclisations intramoléculaires de type Mannich en présence d'un *N*-acyliminium

D. Koley et coll. avaient utilisé une cyclisation intramoléculaire asymétrique de Mannich passant par un *N*-acyliminium comme intermédiaire clé dans la synthèse de bicycles hétérocycliques énantio-purs.^{148,149} Ces derniers ont été obtenus en traitant les α -hydroxyamides en milieu acide et en présence d'une amine chirale **396**. La déprotection de l'acétal **395** a conduit à l'aldéhyde **397**, qui en présence de l'amine chirale **396** a permis la formation de l'énamine **398**. En milieu acide le *N*-acyliminium **399** était généré *in-situ* et a conduit à l'azacycle énantio-pur **400** par le biais d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 119).

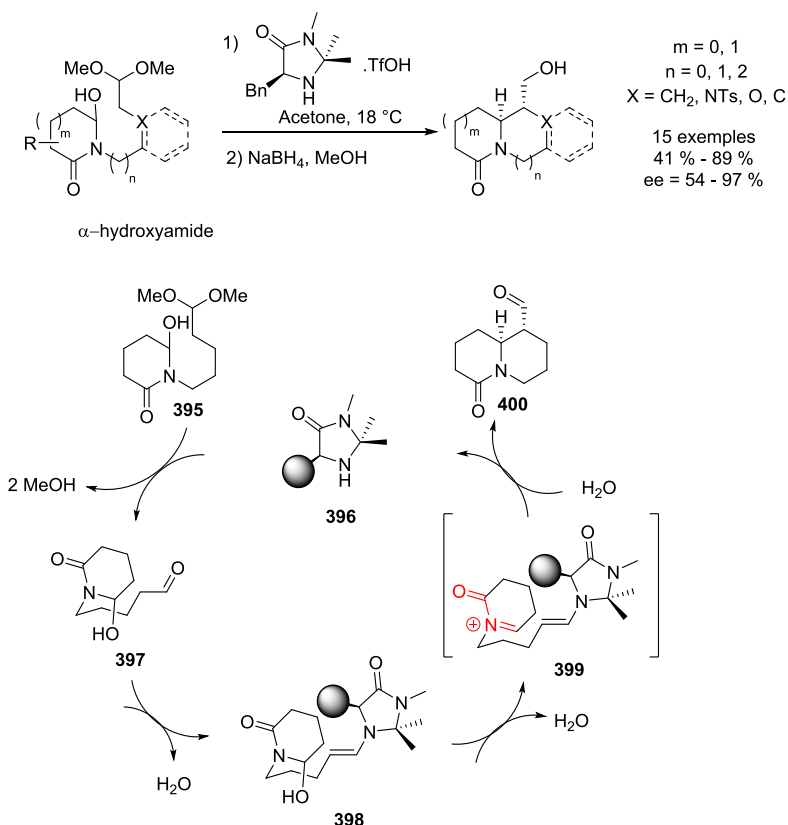


Schéma 119 : formation des azacycles via une réaction de Mannich intramoléculaire

Cette méthodologie avait permis la synthèse des composés optiquement purs **401** et **404**, précurseurs respectifs de la (-)-tashiromine (-)-**310** et de la (-)-epilupinine (-)-**311**. De plus, la pyrrolizidinone **402** optiquement pure a également été le précurseur direct pour la synthèse totale de la (-)-trachelenthamidine (-)-**403** (Schéma 120).

¹⁴⁸ D. Koley, Y. Krishna, K. Srinivas, A. A. Khan, R. Kant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13196-13200

¹⁴⁹ D. Koley, K. Srinivas, Y. Krishna, A. Gupta, *RSC Adv.* **2014**, 4, 3934-3937

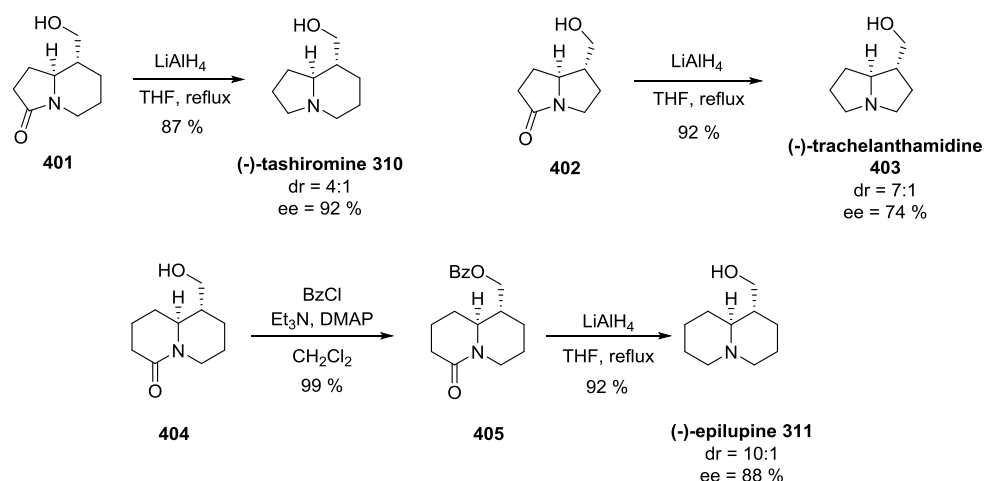


Schéma 120 : synthèses totales de la (-)-tashiromine, la (-)-trachelanthamidine et de la (-)-epilupine

e) Cyclisations intramoléculaires de type HMA par le biais d'un *N*-acyliminium

W. N. Speckamp et coll. avaient réalisé la synthèse totale de l'élaeokanine B **409** par le biais d'une réaction de Halo-Michael-Aldol passant par un *N*-acyliminium généré *in-situ*.¹⁵⁰ L' α -hydroxyamide **406** a été obtenu en 4 étapes au départ du succinimide **319**. Puis, un traitement par de l'acide chlorhydrique dans le méthanol a conduit quantitativement à l'azacycle **407**. Une déshydrohalogénéation initiée par une base azotée a permis d'isoler quantitativement le composé **408**. Finalement, deux étapes de réduction ont permis d'obtenir l'élaeokanine B **409** de façon quantitative (Schéma 121).

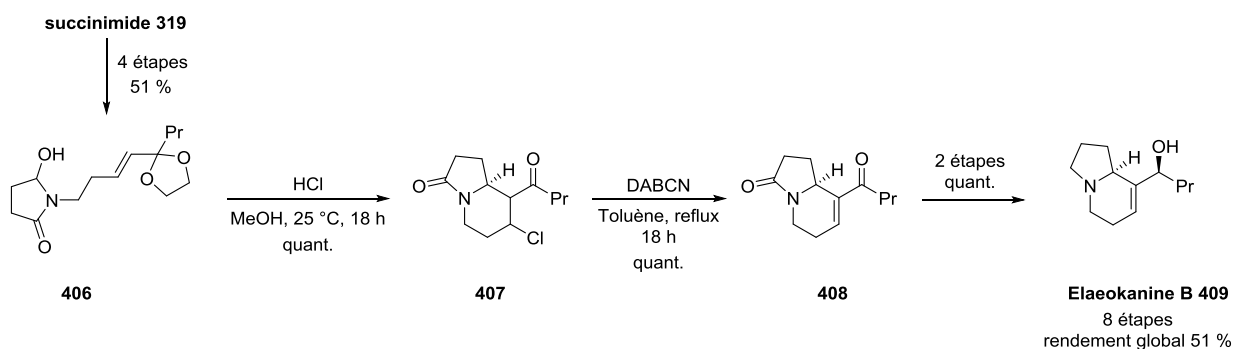


Schéma 121 : synthèse de l'élaeokanine B

Une démarche similaire avait été adoptée par ce même groupe pour réaliser la synthèse de l'anatoxine-A **413**.¹⁵¹ Le composé **410** a été obtenu en six étapes au départ du succinimide **319**. Un traitement par de l'acide chlorhydrique a donné lieu à une réaction de HMA intramoléculaire conduisant à un mélange des composés pontés **411** et **412**. Un traitement du mélange par du

¹⁵⁰ B. P. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 50, 5079-5082

¹⁵¹ K. H. Melching, H. Hiemstra, W.J. Klaver, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4799-4802

DBN a conduit à l'azacycle ponté **412** avec un rendement de 60 %. Finalement, la déprotection de l'atome d'azote a permis la synthèse de l'anatoxine-A **413** (Schéma 122).

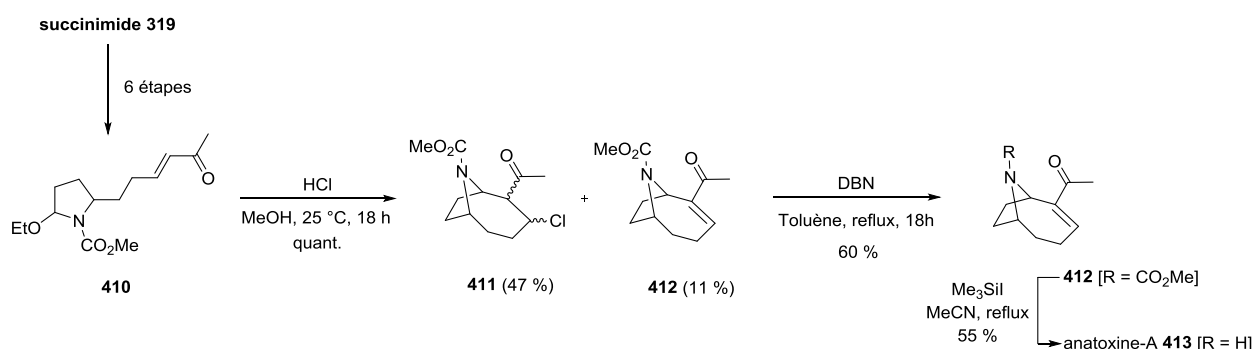


Schéma 122 : synthèse de l'anatoxine-a

Une réaction de HMA au départ d'un α -alkyloxyamide *N*-fonctionnalisé par un ester α,β -insaturé en utilisant un *N*-acyliminium comme intermédiaire avait été décrite pour la synthèse de l'élaeokanine A **418** par D. F. Taber et coll.¹⁵² Au départ du succinimide **319**, l'ester α,β -insaturé **414** a été obtenu en 4 étapes avec un rendement de 49 %. Une réaction de HMA initiée par du SnCl_4 a permis de former l'intermédiaire chloré **416** via le zwitterion **415**. Une étape de déshydrohalogénéation a conduit au composé **417**. Finalement, l'élaeokanine A **418** a été obtenue en 4 étapes avec un rendement global de 16 % (Schéma 123).

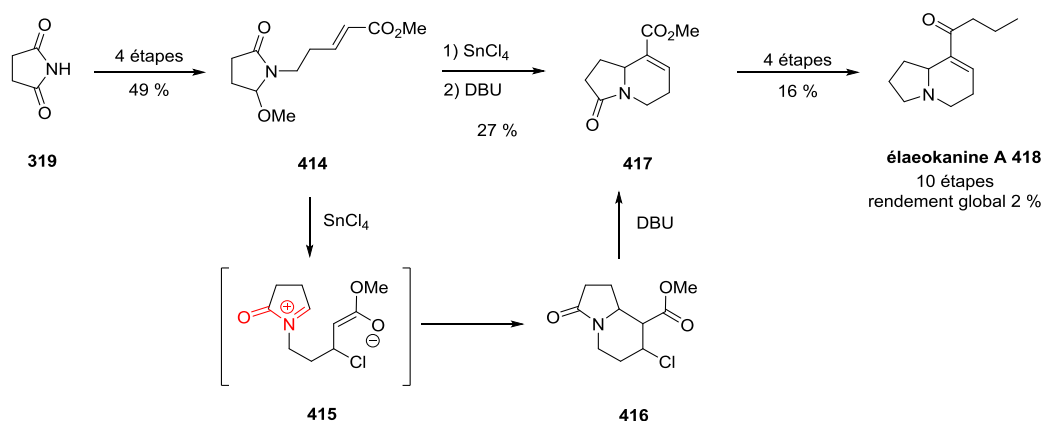


Schéma 123 : synthèse de l'élaeokanine A

f) Cyclisations intramoléculaires de type MBH par le biais d'un *N*-Acyliminium

Au départ d' α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés par une chaîne latérale comportant un aldéhyde α,β -insaturé, des réactions de MBH ont été développées pour la synthèse totale de la

¹⁵² D. F. Taber, R. S. Hoerrner, M. D. Hagen, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1287-1289

(+)-héliotridine **421** et de la (-)-rétronécine **422** par V. K. Aggarwal et coll.¹⁵³ Ici, au départ du composé **419** les conditions mises en œuvre ont nécessité l'utilisation de TMSOTf, de Me₂S et de BF₃.Et₂O et ont conduit à l'azacycle **420** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères en faveur de la relation *cis* entre le groupement acétate et le proton en jonction de cycle (dr = 3/1). Une réduction du lactame **420** par du LiAlH₄ a permis la synthèse de la (+)-héliotridine **421** et de la (-)-rétronécine **422** avec des rendements respectifs de 38 et 12 % (Schéma 124).

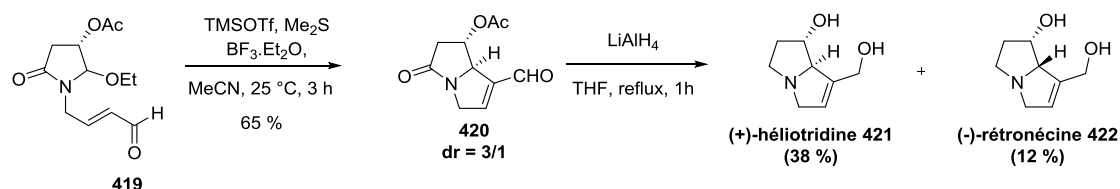


Schéma 124 : synthèses totales de la (+)-héliotridine et de la (-)-rétronécine

De manière identique, la synthèse totale de la grandisine D **426** a été réalisée par O. Tamura et coll.¹⁵⁴ Au départ de l' α -alkyloxyamide **424** préparé à partir de l'acide malique **423** en 4 étapes avec un rendement de 71 %¹⁵⁵, une réaction de MBH intramoléculaire initiée par Me₂S en présence d'un acide de Brønsted a permis d'accéder à l'indolizidinone **425** de manière hautement diastéréosélective. Finalement, 11 étapes ont été nécessaires pour synthétiser la grandisine D **426** avec un rendement de 25 %. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de la grandisine B **427**, de la 9-*epi-ent*-grandisine B **428** et de la grandisine F **429**¹⁵⁶ (Schéma 125).

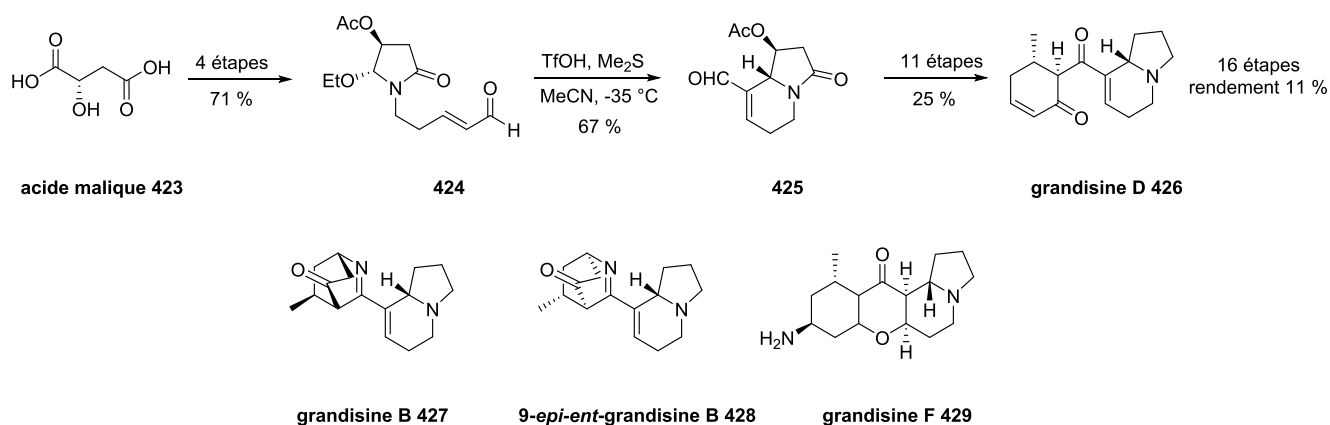


Schéma 125 : synthèse totale des grandisine D, B, F et de la 9-*epi-ent*-grandisine B

¹⁵³ E. L. Myers, J. G. De Vries, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1893-1896

¹⁵⁴ H. Kurasaki, I. Okamoto, N. Morita, O. Tamura, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1179-1181

¹⁵⁵ Y. S. Lee, J. Y. Lee, D. W. Kim, H. Park, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4631-4636

¹⁵⁶ H. Kurasaki, I. Okamoto, N. Morita, O. Tamura, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12754-12763

Alors que nos travaux étaient en cours, un exemple de cyclisation de type MBH au départ d'ANF avait été décrite par M. Figueredo et coll.¹⁵⁷. Dans le cas où un groupement acétate était présent sur le lactame cyclique **430** en position 3, l'adduit **431** a été obtenu avec un rendement de 41 %. Néanmoins, en l'absence du groupement acétate sur l' α -alkyloxyamide **430**, la réaction de MBH intramoléculaire a conduit à l'azacycle **432** avec un rendement inférieur à 10 %. En utilisant cette méthodologie, le but initial de la synthèse, à savoir, la synthèse du squelette carboné des sessilifoliamides, n'a pas été atteint (Schéma 126).

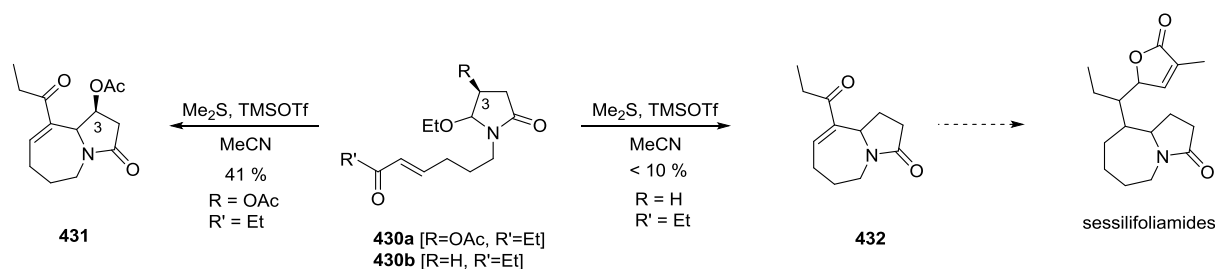


Schéma 126 : réaction de MBH sur une cétone α,β insaturée

A travers cette revue de littérature, nous avons constaté que les travaux de W. N. Speckamp, de D. F. Taber, de V. K. Aggerwal, O. Tamura et M. Figueredo avaient mis en évidence des réactions de MBH et de HMA au départ d' α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés. Les produits de départ utilisés portaient soit des esters ou soit des aldéhydes α,β -insaturés. Seul le groupe de M. Figueredo avait utilisé des ANF comme produit de départ. Il est important de constater que dans tous les cas les composés obtenus appartenaient à la famille des pyrro/indo-lizidinones et pour M. Figueredo à celle des pyrroloazépinone. Nous nous sommes donc proposés d'étendre nos réactions de MBH et de HMA à la synthèse de divers composés hétérocyclique au départ d'ANF.

VI) Vers la synthèse d'hétérocycles azotés

L'accès à l' α -alkyloxyamide **433** a été réalisé en 2 étapes à partir de l'imide **292**. En premier lieu, une mono-réduction d'une fonction carbonyle nous a permis d'obtenir l' α -hydroxyamide **361**. Nous avons directement traité ce dernier par du *p*-TsOH·H₂O dans l'éthanol pour obtenir à l' α -alkyloxyamide **433** avec un rendement de 60 % sur 2 étapes. Finalement, nous avons réalisé la fonctionnalisation de l'insaturation terminale par réaction de métathèse croisée d'oléfines en présence de la méthyl vinyle cétone et du catalyseur de Grubbs seconde génération nous permettant d'obtenir l'ANF **434** avec un très bon rendement de 88 % (Schéma 127).

¹⁵⁷ J. Alonso-fernandez, C. Benaiges, E. Casas, R. Alibés, P. Bayon, F. Busqué, A. Alvarez-Larena, M. Figueredo, *Tetrahedron* **2016**, 72, 3500-3524

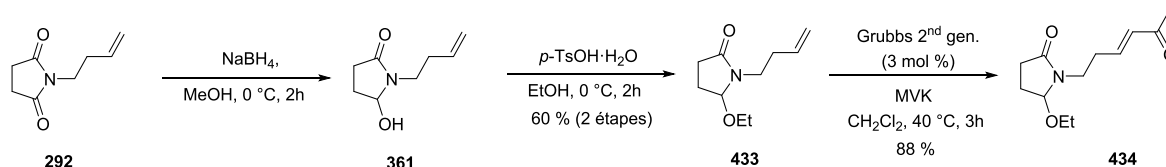


Schéma 127 : synthèse de l'ANF 434

Dans un premier temps, pour confirmer les résultats de la littérature et les faibles rendements obtenus lors de réactions de MBH sur ce type de composés, nous avons reproduit les conditions réactionnelles décrites par M. Figueredo et coll.¹⁵⁸ Ainsi, au départ de l'ANF **434**, selon les mêmes conditions, nous avons obtenu une indolizidinone **435** avec un très faible rendement de 9 %, en accord avec les travaux de la littérature. Par conséquent, les cyclisations intramoléculaires visant à la formation d'azacycles au départ d'ANF constituent un véritable challenge (Schéma 128).

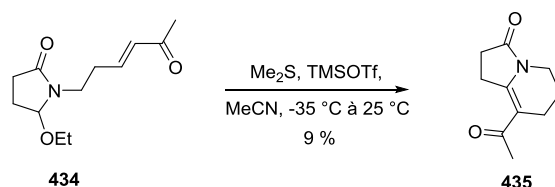


Schéma 128 : cyclisation intramoléculaire du composé 434

Par la suite, nous avons réalisé des réactions de MBH initiées par de la tri-*n*-butylphosphine dans les conditions réactionnelles mises au point au laboratoire. En faisant réagir à pression atmosphérique le composé **434** avec de la tri-*n*-butylphosphine, nous avons intégralement récupéré le produit de départ **434** alors que sous haute pression le milieu réactionnel s'est dégradé. D'un autre côté, une réaction de HMA initiée par du tétrachlorure de titane ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré **436** mais nous avons constaté la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 129).

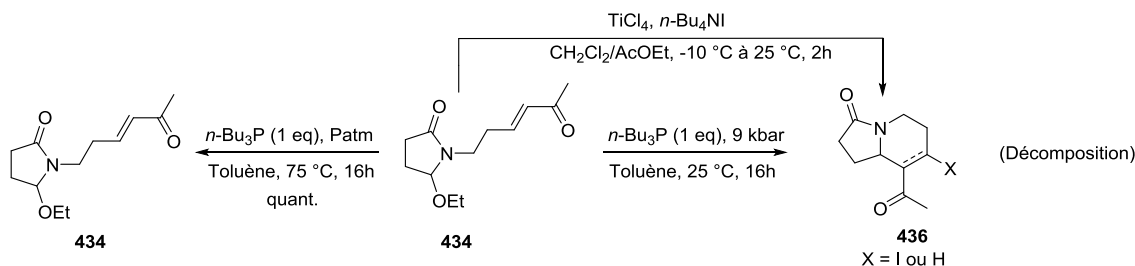


Schéma 129 : réaction de MBH ou de HMA sur le composé 434

Cependant, suite à nos travaux précédents, nous avons postulé que l'addition 1-4 de la tri-*n*-butylphosphine conduisant au zwitterion **437** se réalisait. Par la suite, afin de générer *in-situ* un *N*-acyliminium, nous avons ajouté un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) dans le milieu

¹⁵⁸ J. Alonso-fernandez, C. Benaiges, E. Casas, R. Alibés, P. Bayon, F. Busqué, A. Alvarez-Larena, M. Figueredo, *Tetrahedron* **2016**, 72, 3500-3524

réactionnel. Par conséquent, une cyclisation intramoléculaire devait conduire à l'azacycle **435** par le biais de l'intermédiaire **438**. Cependant, dans ces conditions, le produit désiré **435** n'a pas été isolé mais nous avons obtenu une nouvelle 1,3-oxazine (\pm)-**439** avec un rendement de 7 %. La structure et les stéréochimies relatives de ce composé ont été confirmées par diffraction des rayons X.¹⁵⁹

La démarche inverse a également été réalisée, c'est-à-dire, ajouter dans un premier temps l'acide de Lewis. Avec du BF₃.Et₂O, nous avons à nouveau obtenu la 1,3-oxazine (\pm)-**439** qui se forme directement à température ambiante sans ajout de tri-*n*-butylphosphine et avec un faible rendement de 16 %. (Schéma 130).

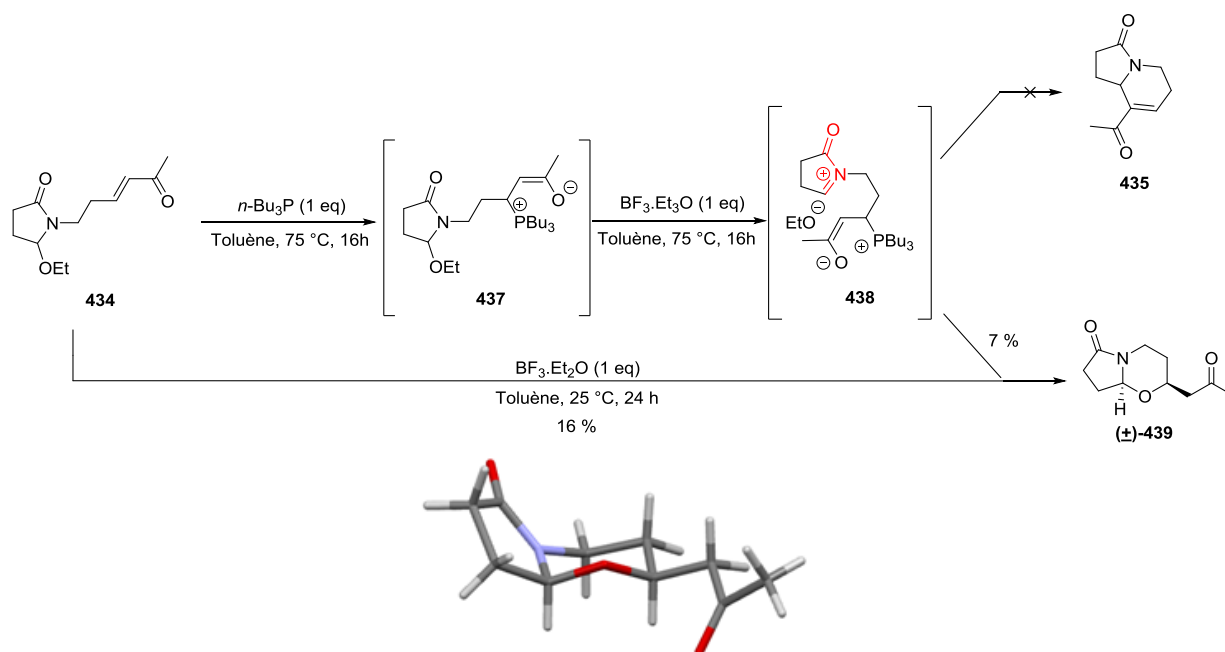


Schéma 130 : synthèse de la 1,3-oxazine (\pm)-439

Suite à ces résultats surprenants, nous avons entrepris une étude de réactivité du composé **434** vis à vis de différents acides de Lewis ou de Brønsted. Avant cela, une étude bibliographique concernant l'accès aux 1,3-oxazines sera exposée.

VII) Synthèse des 1,3-oxazines

1) Synthèse des 1,3-oxazines par oxydation électrochimique

La synthèse de 1,3-oxazines a été décrite par le biais d'une étape clé d'oxydation électrochimique.¹⁶⁰ Une oxydation du composé **440** via un mécanisme à deux électrons a permis de générer *in-situ* le *N*-acyliminium **441**. Ce dernier a été piégé par le groupement hydroxyle

¹⁵⁹ CCDC 1469808

¹⁶⁰ U. Slomczynska, D. K. Chalmers, F. Cornille, M. L. Smythe, D. D. Beusen, K.D. Moeller, G. R. Marshall, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1198-1204

interne et a conduit à la formation d'une 1,3-oxazine **442**. Cependant, il faut noter que le produit a été obtenu avec un faible rendement de 15 % (Schéma 131).

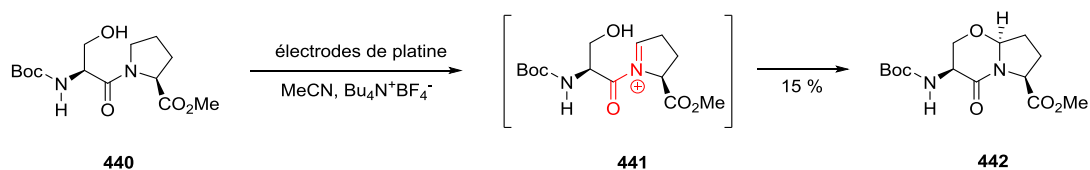


Schéma 131 : synthèse d'une 1,3-oxazine de manière électrochimique

2) Synthèse des 1,3-oxazines en présence d'acide de Brønsted

A) Utilisation d'un groupement énol comme nucléophile interne

Une synthèse de 1,3-oxazines a été développée en utilisant comme intermédiaire clé un *N*-acyliminium et comme nucléophile interne un énol.¹⁶¹ Lors du traitement de l' α -alkyloxyamide *N*-fonctionnalisé **443** par de l'acide camphosulfonique, le *N*-acyliminium **444** a été généré puis piégé *in-situ* par l'énol de la chaîne latérale afin d'obtenir une 1,3-oxazine **445** avec un rendement de 81 % (Schéma 132).

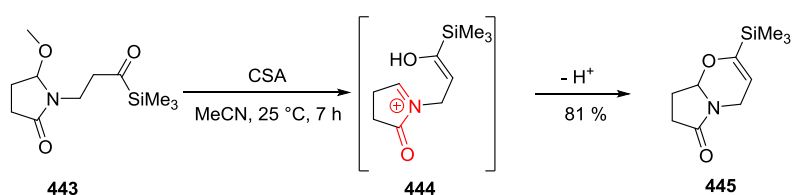


Schéma 132 : synthèse d'une 1,3-oxazine en utilisant un groupement énol interne

B) Utilisation d'un groupement hydroxyle comme nucléophile interne

Une synthèse en milieu acide d'une 1,3-oxazine utilisant un groupement hydroxyle interne comme nucléophile a été décrite par R. Hunter et coll.¹⁶² Au départ de (*D*)-ribose **446**, l' α -hydroxyamide *N*-fonctionnalisé **447** a été synthétisé en 8 étapes avec un rendement global de 18 %. Puis, par un traitement en milieu acide, la déprotection du groupement 1,3-diol a eu lieu et le *N*-acyliminium **448** a été généré *in-situ*. Ce dernier a été piégé par l'un des groupements hydroxyles préalablement déprotégé pour conduire de manière diastéréospécifique à une 1,3-oxazine **449** (Schéma 133).

¹⁶¹ Y-M. Tsai, H-C. Nieh, C-D. Cherng, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7010-7012

¹⁶² R. Clauss, R. Hunter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 71-76

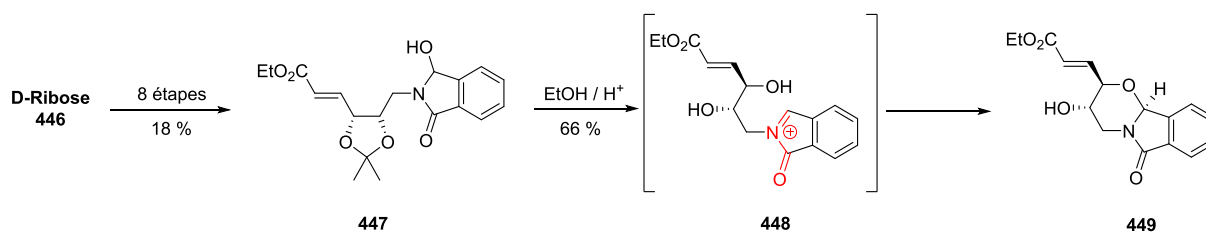


Schéma 133 : formation d'une 1,3-oxazine en milieu acide

La formation des 1,3-oxazines, via la création d'une liaison C-O intramoléculaire a également été décrite par B. Decroix et coll.¹⁶³. Au départ de l'anhydride phtalique **450**, l' α -hydroxyamide *N*-fonctionnalisé **451** a été obtenu en deux étapes. En traitant ce dernier par un acide de Brønsted, le *N*-acyliminium **452** a été généré *in-situ* et a conduit à une cyclisation intramoléculaire permettant l'obtention de la 1,3-oxazine **453** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (dr = 2/1) avec un rendement quantitatif. Le produit majoritaire était celui où le groupement phényle est en position β , c'est-à-dire en relation *trans* avec le proton situé en jonction de cycle (Schéma 134).

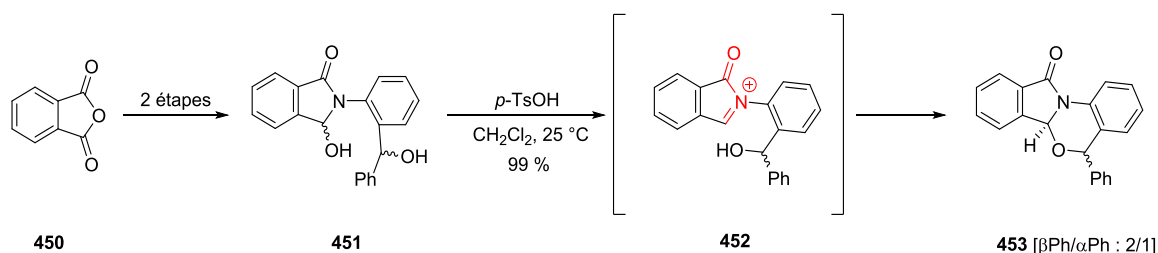


Schéma 134 : synthèse des 1,3-oxazines

Ces mêmes auteurs ont étendu cette méthodologie à la synthèse des oxazinoisoindolinones.¹⁶⁴ Lorsque la chaîne latérale contient un groupement oxygéné, une stabilisation du *N*-acyliminium a été possible. En effet, si un groupement acide était en α du groupement hydroxyle ce dernier stabilisait le *N*-acyliminium via l'état de transition **456** pour conduire à une 1,3-oxazine **457**. Si un groupement hydroxyle était présent en position β , l'état de transition **458** était le plus favorable et permettait d'obtenir une 1,3-oxazine **459** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (Schéma 135).

¹⁶³ P. Pigeon, J. Sikoraiova, S. Marchalin, B. Decroix, *Heterocycles*, **2002**, 56, 129-138

¹⁶⁴ J. Sikoraiova, S. Marchalin, A. Daïch, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4747-4751

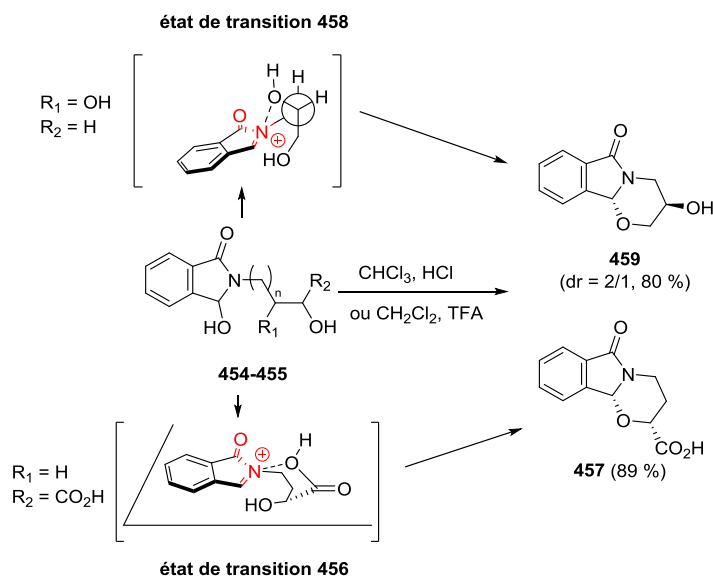


Schéma 135 : synthèse d'oxazinoisoindolidinones via un *N*-acyliminium

3) Synthèse des 1,3-oxazines en présence d'acide de Lewis

Des réactions en cascades de types cyclisation/désacétalisation/cyclisation avaient permis de synthétiser un composé tricyclique comportant une 1,3-oxazine.¹⁶⁵ Au départ du *meso*-anhydride **460**, le composé **461** a été obtenu en 17 étapes avec un rendement global de 34 %. En présence de dichlorure d'étain, une première étape de cyclisation entre le groupement aldéhyde et le groupement amide a conduit à l' α -hydroxylactame **462**. Toujours, en présence de l'acide de Lewis et de manière monotope, le *N*-acyliminium **463** a été généré. Finalement, une *O*-cyclisation initiée par l'un des groupements hydroxyles provenant de la déprotection du groupement 1,3-diol a permis de piéger le *N*-acyliminium et d'obtenir le tricycle **464** comportant une 1,3-oxazine (Schéma 136).

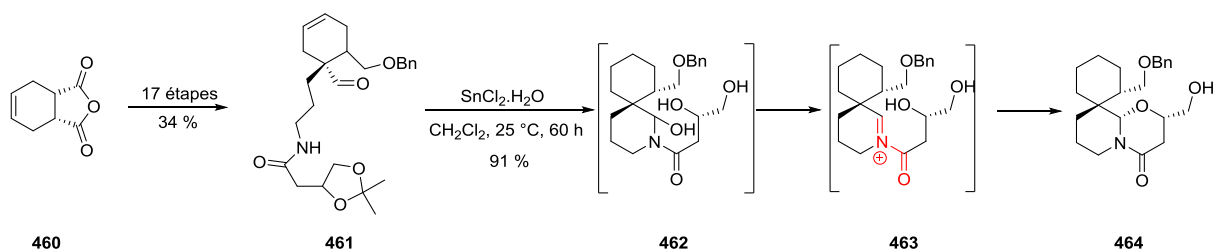


Schéma 136 : réactions dominos conduisant à une 1,3-oxazine

Une synthèse asymétrique des 1,3-oxazines a été développée par le biais d'une cyclisation intramoléculaire en présence du catalyseur chiral **466**.¹⁶⁶ En traitant l'azétidinone

¹⁶⁵ J. P. Schmidt, S. Beltran-Rodil, R. J. Cox, G. D. McAllister, M. Reid, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4041-4044

¹⁶⁶ A. Koziol, J. Frelek, M. Woznica, B. Furman, M. Chmielewski, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 338-341

fonctionnalisée **465** par SnCl₄ en présence du catalyseur chiral **466**, le *N*-acyliminium **467** généré *in-situ* a réagi avec le groupement hydroxyle permettant d'accéder à une 1,3-oxazine **468**. Cette méthodologie a été étendue à sept exemples avec des rendements compris entre 39 et 52 %. Ces composés hétérocycliques ont été obtenus avec un excellent excès énantiomérique (Schéma 137).

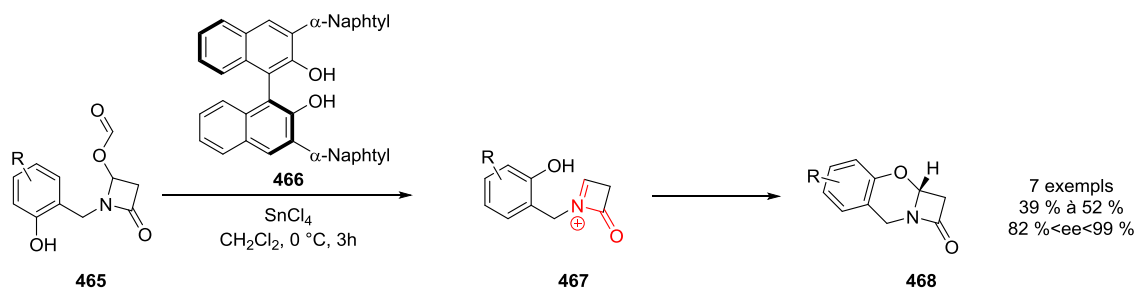


Schéma 137 : synthèse asymétrique d'1,3-oxazines

4) Synthèse des 1,3-oxazines via des réarrangements initiés en présence d'un acide de Brønsted

Des 1,3-oxazines ont également été obtenues par le biais de réarrangements intramoléculaires.¹⁶⁷ Ainsi, en traitant le composé **469** en milieu acide, l'intermédiaire *N*-acyliminium **470** se réarrangeait par une cyclisation intramoléculaire pour donner l'oxonium **471**. A ce stade, un deuxième réarrangement de l'azaonium **471** avait lieu pour conduire intermédiairement au *N*-acyliminium **472**. Finalement, une cyclisation de type Friedel et Crafts a conduit au composé tricyclique **473** (Schéma 138).

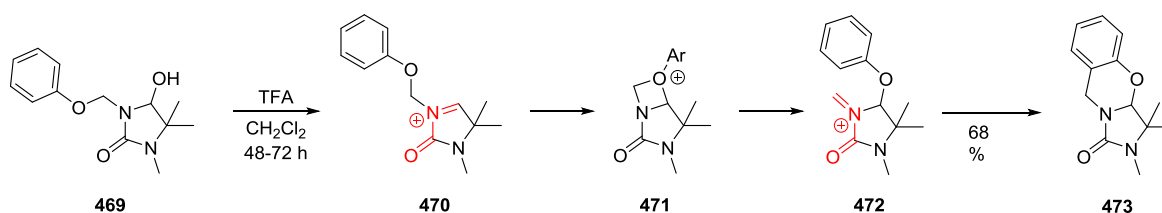


Schéma 138: synthèse d'1,3-oxazines par réarrangement intramoléculaire

5) Synthèse des 1,3-oxazines via un couplage thermique entre un chlorure d'acide et une imine

Dans ce dernier exemple, la synthèse des 1,3-oxazines a été décrite par J. Martens et coll.¹⁶⁸ Dans des conditions thermiques, un couplage entre l'imine cyclique **474** et le chlorure d'acide **475** a conduit *in-situ* à l'obtention du *N*-acyliminium **476**. Le groupement hydroxyle interne a permis de réaliser une *O*-cyclisation et a conduit à l'obtention d'une 1,3-oxazine **477**. Cette

¹⁶⁷ A. Pesquet, L. Van Hijfte, A. Daïch, *ARKIVOC*, **2010**, viii, 27-40

¹⁶⁸ K. Johannes, J. Martens, *Tetrahedron* **2010**, 66, 242-250

méthodologie a été étendue à 6 substrats avec des rendements compris entre 25 et 60 % (Schéma 139).

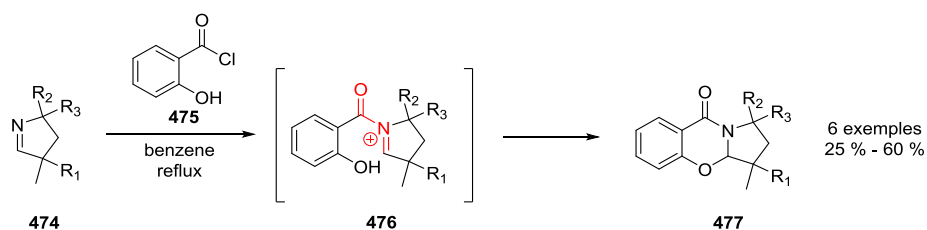


Schéma 139 : synthèse de valérolactame

Après un examen de la littérature un constat d'imposait : il n'existait pas d'exemples identiques au nôtre permettant d'effectuer la synthèse d'1,3-oxazines au départ d'ANF¹⁶⁹. Par conséquent, nous allons exposer les possibilités et limitations de notre méthodologie donnant accès à ces composés originaux.

VIII) Notre voie de synthèse des 1,3-oxazines, des indolizidinones et des pyrrolizidinones

1) Etude de la réactivité de l'ANF 434 en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted

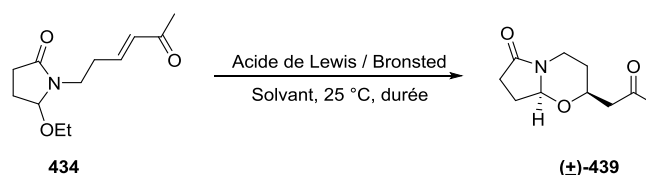
Rappelons brièvement que nos résultats préliminaires ont montré qu'en traitant l'ANF **434** en présence d'un acide de Lewis dans un solvant aromatique tel que le toluène, une 1,3-oxazine (\pm)-**439** était obtenu avec un rendement de 16 % (entrée 1 du tableau ci-dessous). Nous avons donc réalisé une optimisation des conditions réactionnelles en faisant varier différents paramètres, à savoir, la nature du solvant, la quantité et la nature des acides de Lewis ainsi que l'utilisation d'acides de Brønsted.

Le premier paramètre qui a été étudié était le solvant. Dans un solvant aprotique polaire, le rendement a légèrement augmenté (29 %) (entrée 2). Cependant, dans un solvant oxygéné comme le THF, nous avons constaté une décomposition du milieu réactionnel (entrée 3). Néanmoins, en utilisant le dichlorométhane comme solvant, le produit désiré a été obtenu avec un excellent rendement de 85 % (entrée 4). Soucieux de diminuer la quantité d'acide de Lewis, nous avons montré qu'en utilisant 50 mol% d'acide de Lewis le rendement de la réaction était maximal (95 %) (entrée 5). Cependant, le rendement a chuté si la charge catalytique était plus faible (75 %) (entrée 6). En changeant la nature des acides de Lewis, nous avons constaté que le rendement était soit inférieur (entrées 7-10), soit très faible (entrées 11-12). Avec l'utilisation de TiCl_4 ou TBSOTf, nous avons constaté une décomposition du milieu réactionnel (entrée 13), Avec d'autres acides de Lewis (Me_3Al , MgCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ou $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), nous avons intégralement récupéré le produit de départ (entrées 14-15).

¹⁶⁹ ANF : α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés comportant un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée

Nous avons également étudié l'influence d'acides de Brønsted. L'utilisation du *p*-TsOH·H₂O commercialement disponible (F = 104 °C) nous a permis d'obtenir le composé **(±)-439** avec un très bon rendement de 80 % (entrée 16). En cherchant à réduire la quantité de *p*-TsOH·H₂O, nous avons montré que l'utilisation de 50 mol % de *p*-TsOH·H₂O était suffisante et améliorait le rendement (83 %) (entrée 17). Cependant, une quantité moindre d'acide (20 mol%) diminuait le rendement (entrée 18). Nous avons également réalisé la réaction avec du *p*-TsOH anhydre (F = 41 °C ; litt = 38°C)¹⁷⁰ et cela nous a conduit à l'obtention d'une 1,3-oxazine **(+)-439** avec un excellent rendement (entrée 19). En changeant la nature des acides de Brønsted (CSA, HNTf₂, CF₃CO₂H), nous remarquons que les rendements tendaient à diminuer (entrées 20-22) (Tableau 2).

Tableau 2 : études réactionnelles de l'ANF 434



entrées	Solvant	Acide (eq)	durée (h)	(±)-439 (%) (434 (%))
1	Toluene	BF ₃ .Et ₂ O (1.0)	24	16
2	MeCN	BF ₃ .Et ₂ O (1.0)	24	29
3	THF	BF ₃ .Et ₂ O (1.0)	8	Décomposition
4	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ .Et ₂ O (1.0)	24	85
5	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ .Et ₂ O (0.5)	24	95
6	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ .Et ₂ O (0.2)	24	75
7	CH ₂ Cl ₂	SnCl ₂ (1.0)	24	62
8	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂ (1.0)	24	49 (9)
9	CH ₂ Cl ₂	AgOTf (1.0)	24	43 (20)
10	CH ₂ Cl ₂	Fe ₃ Cl (1.0)	24	41
11	CH ₂ Cl ₂	InCl ₃ (1.0)	24	11 (3)
12	CH ₂ Cl ₂	Sc(OTf) ₃ (1.0)	24	11
13	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄ (1.0) ou TBSOTf (1.0)	24	Décomposition
14	CH ₂ Cl ₂	Me ₃ Al (1.0), MgCl ₂ (1.0), Yb(OTf) ₃ (1.0) ou Cu(OAc) ₂	24	Récupération de 434
15	CH ₂ Cl ₂	CeCl ₃ .7H ₂ O (1.0)	24	Récupération de 434
16	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (1.0)	7	80
17	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	7	83
18	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.2)	24	69 (17)
19	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH anhydre (0.5)	7	82
20	CH ₂ Cl ₂	CSA (1.0)	7	41 (28)
21	CH ₂ Cl ₂	HNTf ₂ (1.0)	7	39 (56)
22	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ COOH (1.0)	7	25 (39)

¹⁷⁰ Obtenu par sublimation du *p*-TsOH·H₂O commercialement disponible (100 °C / 0.1 mmHg), W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals : fifth edition*, Edition Elsevier Science, 2003

Avec cette étude, nous avons déterminé deux conditions réactionnelles optimales permettant la synthèse diastéréospécifique d'une 1,3-oxazine (**±**)-**439**. Il s'agit de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 mol %) ou de $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mol %) dans le dichlorométhane à température ambiante (entrées 5 et 16). Par la suite, afin de déterminer les possibilités et limitation de notre réaction, nous avons décidé d'utiliser ces deux conditions réactionnelles. D'un autre côté, l'influence de la longueur de la chaîne ainsi que la nature du groupement électroattracteur seront également étudiées.

2) Possibilités et limitations de notre méthodologie avec l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

A) Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant une unité méthylénique

Pour poursuivre l'étude de la réactivité des ANF, nous avons synthétisé le composé **481** possédant un bras espaceur comportant une unité méthylène. Pour cela, nous avons réalisé une réaction de *N*-alkylation du succinimide **319** pour obtenir le composé **478**. Puis une mono-réduction et une substitution du groupement hydroxyle en présence de $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ a donné accès à l' α -alkoxyamide **480** via le composé **479**. Finalement, une réaction de métathèse croisée d'oléfines en présence de méthyl vinyl cétone et du catalyseur de Grubbs seconde génération nous a permis d'obtenir le composé **481** (Schéma 140).

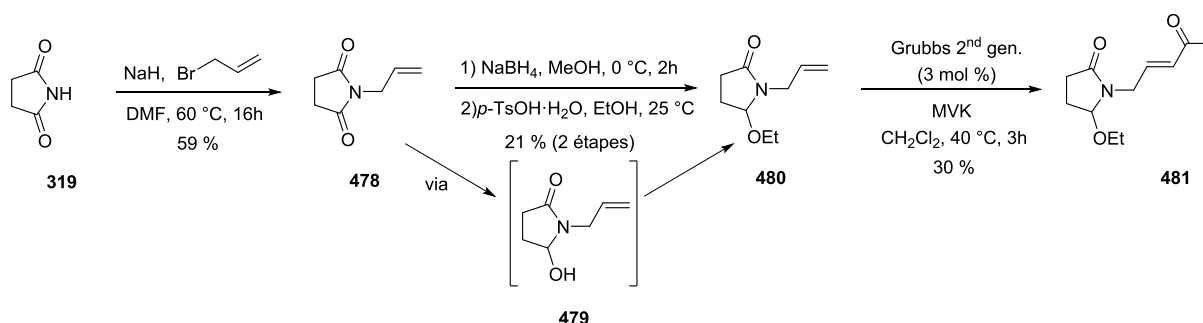


Schéma 140 : synthèse de l'ANF **481**

Cependant, en traitant le composé **481** dans les conditions optimales mises au point précédemment, nous avons uniquement obtenu des produits de décomposition. Par conséquent, l'étude de la réactivité n'a pas été étendue à ce type de produits (Schéma 141).

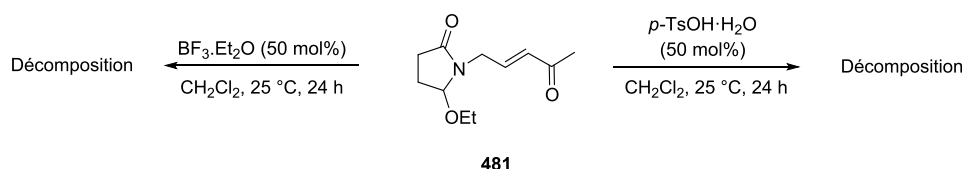


Schéma 141 : traitement par un acide de Lewis ou de Brønsted

Pour poursuivre cette étude, nous nous étions intéressés à la réactivité de différents ANF possédant un bras espaceur comportant deux unités méthyléniques.

B) Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant deux unités méthyléniques

a) Synthèse de nouveaux ANF

Nous avons synthétisé les différents ANF au départ du succinimide **319**, du phthalimide **482** ou du glutarimide **344**. Nous avons obtenu les alcènes terminaux **433**, **483-484** comme précédemment, en trois étapes, à savoir, une *N*-alkylation suivie d'une mono-réduction puis un traitement en milieu acide. Finalement, une réaction de métathèse croisée avec la cétone α,β -insaturée correspondante en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération nous a permis de faire varier la nature des groupements électroattracteurs des différents ANF **434**, **485-492**. Il s'agit donc d'une méthode concise et efficace. De plus, nous avons été en mesure d'étendre nos synthèses à l'échelle multi-gramme (Schéma 142).

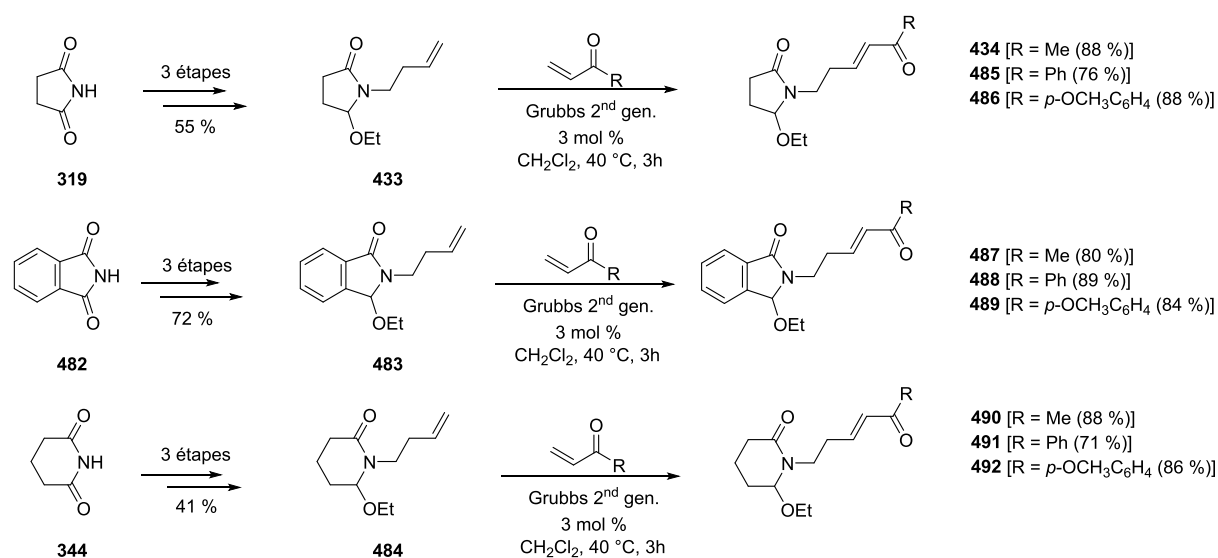


Schéma 142 : synthèse des différentes cétones α,β insaturées

*b) Synthèses de nouvelles 1,3-oxazines via l'utilisation de *p*-TsOH·H₂O et de BF₃·Et₂O*

Disposant de ces différents ANF, nous avons entrepris la synthèse de nouvelles 1,3-oxazines (+)-**493**-(+)-**500**. Comme précédemment, nous avons effectué les réactions en présence de BF₃·Et₂O et de *p*-TsOH·H₂O. Nous avons constaté qu'avec l'utilisation de BF₃·Et₂O les rendements tendaient à diminuer et le temps de réaction nécessaire était plus important. Néanmoins, l'utilisation de *p*-TsOH·H₂O, nous a permis d'obtenir, dans chaque cas, le produit désiré avec un excellent rendement et de manière hautement diastéréospécifique. Par conséquent, nous avons synthétisé de nombreuses 1,3-oxazines de manière hautement diastéréosélective au départ de différents ANF par le biais d'un traitement avec un acide de

Lewis ou de Brønsted. L'ensemble des composés préparés par cette méthode a été regroupé dans le schéma ci-dessous (Schéma 143).

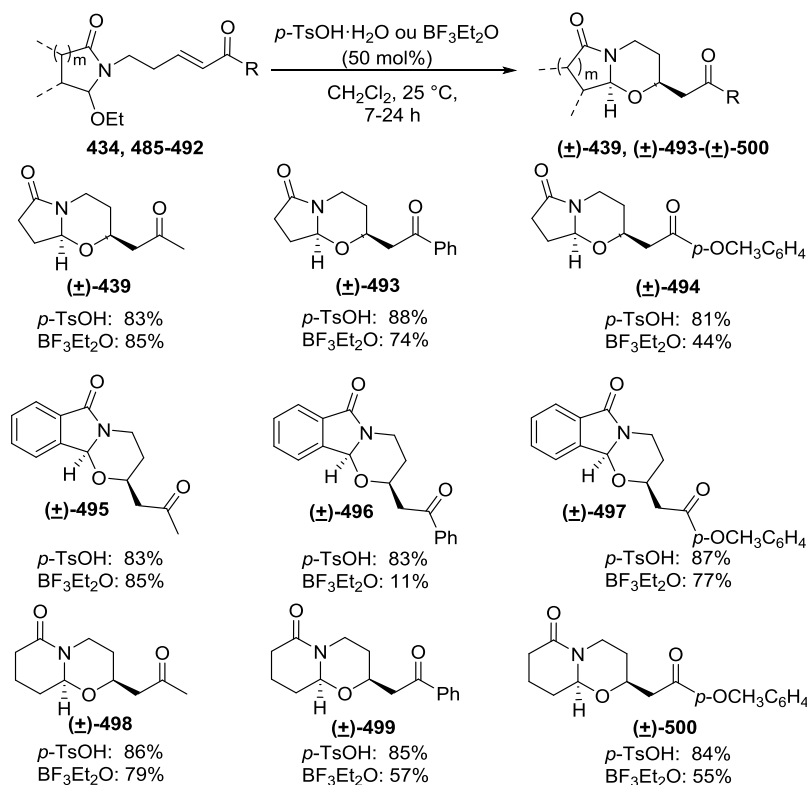


Schéma 143 : synthèse des nouvelles 1,3-oxazines

c) Au départ d'un aldéhyde α,β -insaturé

Notre voie de synthèse des composés de départ nous a permis de cibler des α -alkyloxyamides différemment substitués. En effet, il a également été possible d'utiliser comme groupement électroattracteur un aldéhyde α,β insaturé **501**. Nous avons synthétisé ce dernier par une réaction de métathèse croisée entre le composé **433** et l'acroléine en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération. En traitant le composé obtenu avec du $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mol %), nous avons obtenu une 1,3-oxazine $(\pm)\text{-502}$ de manière hautement diastéréosélective et avec un remarquable rendement de 83 %. Cependant, l'utilisation de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ a conduit à la décomposition du milieu réactionnel (Schéma 144).

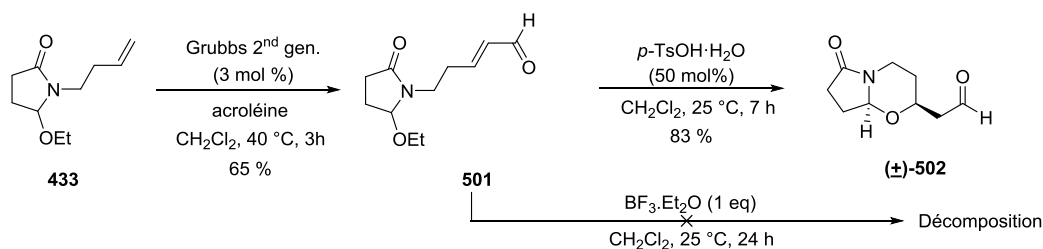


Schéma 144 : synthèse de l'aldéhyde $(\pm)\text{-502}$

d) Au départ d'un ester α,β -insaturé

Par ailleurs, nous avons également utilisé un groupement électroattracteur de type ester α,β -insaturé. Une métathèse croisée d'oléfines entre l'alcène **433** et l'acrylate de méthyle en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération nous a permis d'obtenir l' α -alkoxyamide *N*-fonctionnalisé **503**. Soumis à nos conditions réactionnelles, ce dernier n'a pas évolué selon une cyclisation intramoléculaire. Nous avons isolé différents composés qui ne présentaient pas la structure bicyclique attendue mais résultaient soit d'une hydrolyse d'un *N*-acyliminium intermédiaire conduisant au composé **504**, soit d'une réaction d'élimination du groupement alkoxy conduisant au composé **505**. (Schéma 145).

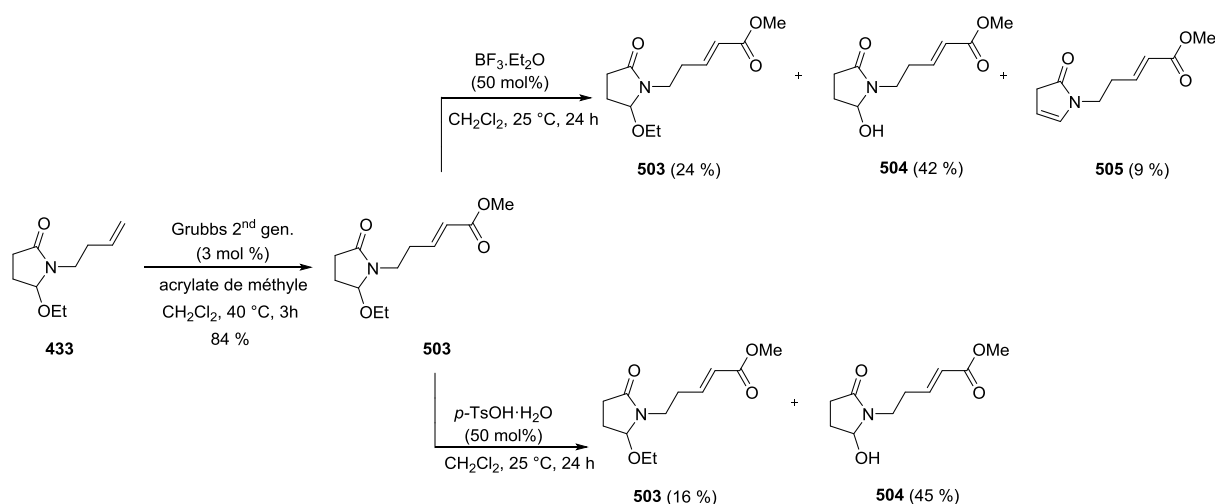


Schéma 145 : réaction au départ d'un ester α,β insaturé

e) Au départ d'un α -silyloxyamide

Lors de la synthèse du composé **507**, après une étape de mono-réduction de l'imide **292**, nous avons effectué une protection du groupement hydroxyle **361** par un groupement tertibutyldiméthylsilyle. Au départ de l'imide **292**, une mono-réduction suivie d'une protection du groupement hydroxyle en présence de TBSCl et d'imidazole a conduit à l' α -silyloxyamide **506**. Une réaction de métathèse croisée d'oléfines nous a permis d'obtenir le composé **507**. Ce dernier traité soit par une solution de TBAF dans le THF soit par du *p*-TsOH·H₂O a donné accès à la 1,3-oxazine (\pm)-**439** avec des rendements respectifs de 69 et 81 % (Schéma 146).

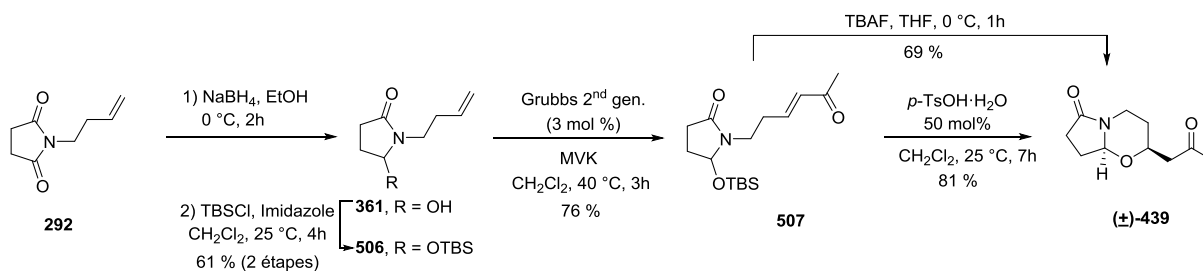


Schéma 146 : synthèse du composé 507

f) Synthèse asymétrique des 1,3-oxazines

Afin de réaliser la synthèse des 1,3-oxazines en série optiquement pure, nous avons synthétisé des α -silyloxyamides *N*-fonctionnalisés énantiomériquement purs. Cette opération a été réalisée au départ du (+)-diéthyl tartrate **312**, en se basant sur les travaux de W. Thaharn et coll.¹⁷¹ Nous avons réalisé une protection des groupements hydroxyles secondaires du (+)-diéthyl tartrate **312b**, ce qui nous a conduit à l'ester (+)-**508**. Ce dernier a été saponifié pour obtenir le diacide (+)-**509** qui par une condensation avec l'amine primaire **510** a permis d'isoler l'imide (+)-**511**. Le groupement *para*-méthoxybenzyle a été déprotégé par oxydation avec du CAN, pour conduire à l'imide fonctionnalisé (+)-**512**. Celui-ci a été *N*-alkylé puis réduit à basse température avec du NaBH₄ pour donner de manière hautement diastéréosélective l' α -hydroxyamide *N*-fonctionnalisé (+)-**514** (Schéma 147).

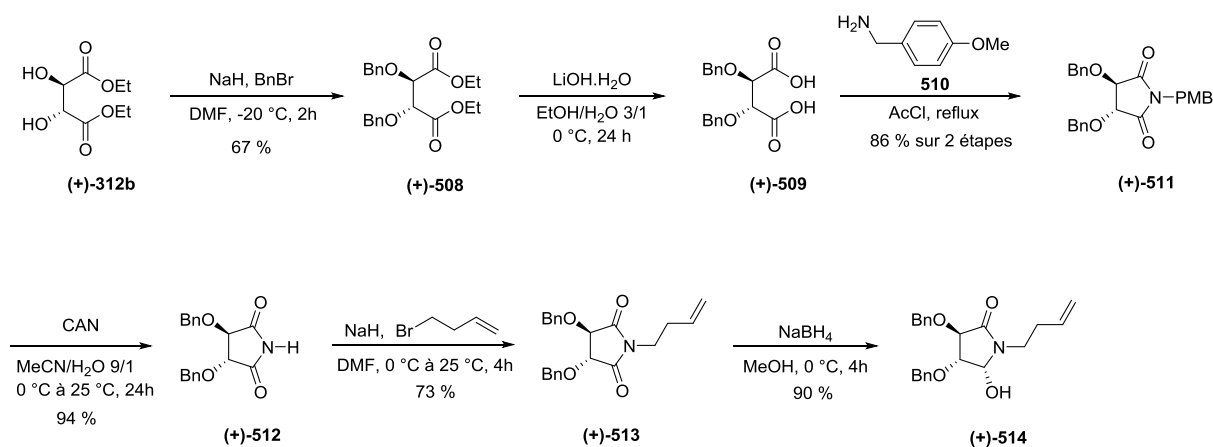


Schéma 147 : synthèse du composé optiquement pur (±)-514

Rencontrant des difficultés lors de l'étape de substitution du groupement hydroxyle par un groupement éthoxyle afin d'obtenir l' α -alkyloxyamide **515**, nous avons opté pour une approche différente. Ainsi, nous avons synthétisé le dérivé silylé (+)-**516** dans des conditions basiques en présence de TBSCl. Puis, une métathèse croisée d'oléfinés avec les alcènes

¹⁷¹ W. Thaharn, T. Bootwisha, D. Sookuram, C. Kuhakarn, S. Prabpai, P. Kongsaree, P. Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8465-8479

correspondant en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération a donné accès aux composés optiquement purs (+)-**517**-(+)-**519** (Schéma 148).

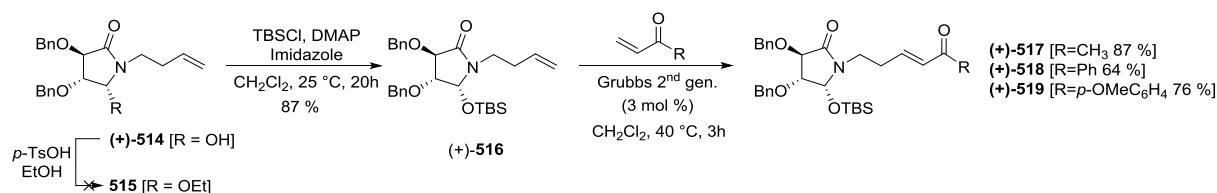


Schéma 148 : synthèse des ANFs optiquement purs (+)-**517**-(+)-**519**

Le traitement des composés (+)-**517**-(+)-**519** en présence de *p*-TsOH·H₂O (50 mol %) nous a bien conduit aux 1,3-oxazines (+)-**520**-(+)-**522** voulus mais sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Une analyse par résonance magnétique nucléaire sur ce mélange a révélé l'existence de deux constantes de couplages différentes entre les protons H₁-H₂ ($J_{H_1-H_2} = 3.0$ Hz) et H_{1'}-H_{2'} ($J_{H_1'-H_2'} = 5.1$ Hz). Néanmoins, nous avons traité les composés optiquement purs (±)-**517**-(±)-**519** par une solution de TBAF dans le THF ce qui a donné lieu à une réaction diastéréospécifique intramoléculaire d'*oxa*-Michael et nous a conduit aux 1,3-oxazines optiquement pures (+)-**520a**-(+)-**522a**. Remarquons ici, que le traitement des ANF (+)-**517**-(+)-**519** par une solution de TBAF a généré un alcoolate et que les 1,3-oxazines ne résultaient pas d'un passage par un *N*-acyliminium mais d'une réaction 1,4 d'*oxa*-Michael (Schéma 149).

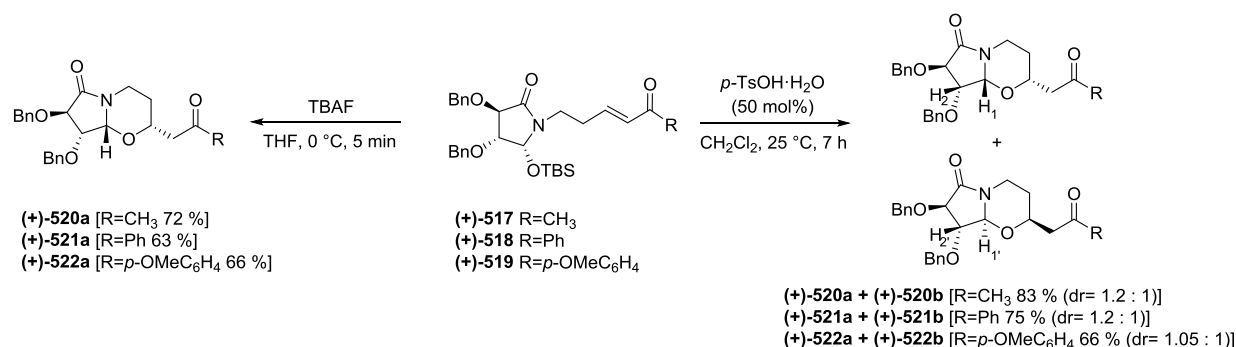


Schéma 149 : synthèse des 1,3-oxazines optiquement pures

Jusqu'à présent, nous avons synthétisé différentes 1,3-oxazines au départ d'ANF possédant un bras espaceur à deux unités méthyléniques. Afin d'étendre cette réactivité, nous avons réalisé des études concernant la variation de la taille du cycle, la substitution du groupement électroattracteur ainsi que le type d'acides de Brønsted au départ d'ANF comportant un bras espaceur à trois unités méthyléniques.

C) Extension de la réactivité dans le cas d'un bras espaceur comportant trois unités méthylène

a) Synthèse et étude de la réactivité de l'ANF 525

L'accès à l'ANF **525** a été basé sur le même principe que pour les composés précédents. Une étape de *N*-alkylation du succinimide **319** en présence de 5-bromo-1-pentène a donné accès à l'imide **523**. Puis, une mono-réduction et un traitement en milieu acide nous a conduit à l' α -alkoxyamide **524** avec un rendement de 63 %. Finalement, la réaction de métathèse croisée en présence de méthyl vinyl cétone et du catalyseur de Grubbs de seconde génération nous a permis de fonctionnaliser l'oléfine terminale et d'obtenir l'ANF **525** (Schéma 150).

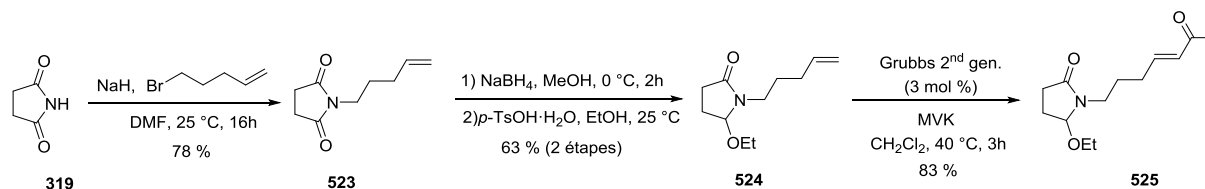


Schéma 150 : synthèse de l'ANF **525**

En soumettant cet ANF **525** aux conditions réactionnelles optimales que nous avons développée précédemment, nous avons observé une réactivité totalement différente. Ainsi, en traitant l'ANF **525** par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, nous avons isolé deux composés : une indolizidinone **526** (6 %) possédant une double liaison dans le cycle à six chaînons et une pyrrolizidinone (\pm)-**527** (19 %) possédant une double liaison sur la chaîne latérale. Par contre, un traitement avec du *p*-TsOH·H₂O nous a conduit à la formation de deux produits : l'indolizidinone **526** (58 %) obtenue précédemment et le 1,3-oxazépane **528** obtenue sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (dr = 2.3/1, 33 %). Nous avons confirmé la structure et les configurations relatives de la pyrrolizidinone (\pm)-**527** par une analyse par diffraction des rayons X¹⁷² (Schéma 151).

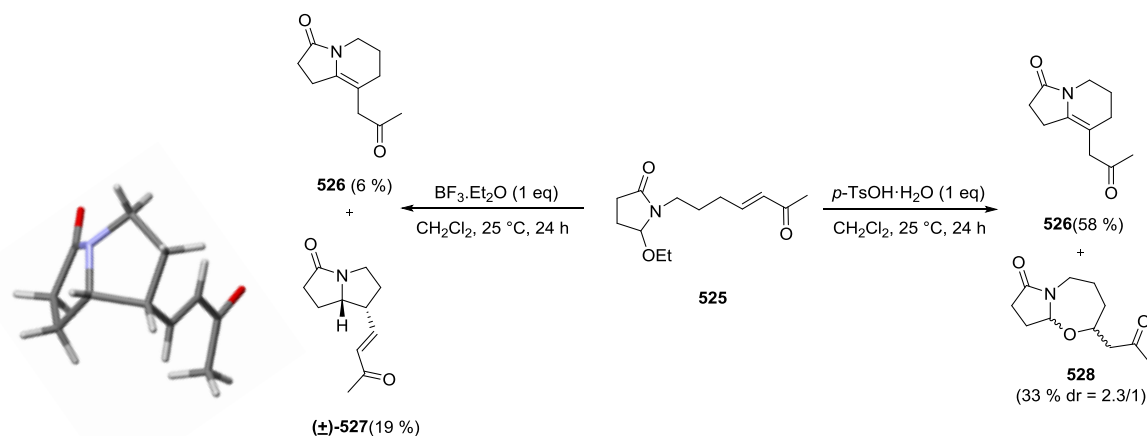


Schéma 151 : réactivité de l'ANF **525** en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted

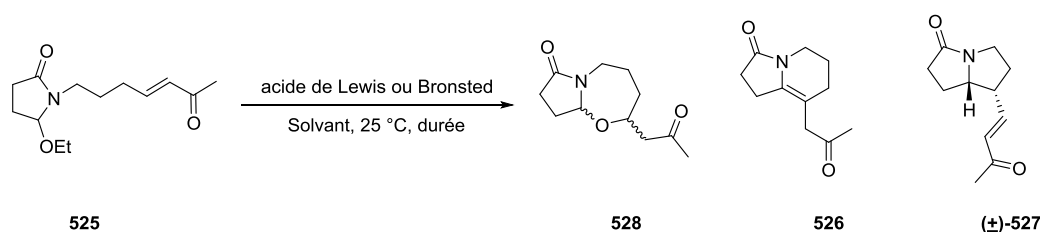
Suite à ces premiers résultats, une étude des conditions réactionnelles afin de contrôler la sélectivité de la réaction a été nécessaire.

¹⁷² CCDC 1475448

b) Optimisation de la réaction

Dans un premier temps, sur la base des résultats précédents (entrées 1 et 2), nous avons décidé de diminuer la quantité de *p*-TsOH·H₂O utilisée, ainsi l'oxazépane **528** et l'indolizidinone **526** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 34 et 56 % (entrée 3). Avec le toluène ou le diéthyl éther comme solvant, les rendements ont chuté (entrées 4 et 5). Cependant, en réalisant la réaction dans l'acétonitrile, l'indolizidinone **526** a été exclusivement formée (63 %) (entrée 6). Nous avons donc postulé que l'utilisation d'un solvant polaire stabilise les intermédiaires ioniques (*N*-acyliminium) et par conséquent favorise la formation de l'indolizidinone **526**. Le rendement maximum a été obtenu en réduisant le temps de réaction. En effet, en 5 h, nous avons isolé l'indolizidinone **526** avec un rendement de 92 % (entrée 7). Néanmoins, la diminution de la quantité d'acide de Brønsted (25 mol%) a fait chuter le rendement (entrée 8) (Tableau 3).

Tableau 3 : études réactionnelles de l'ANF 525



entrées	Solvant	Acide (eq)	durée	528 (%)	526 (%)	(±)- 527 (%)
1	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	24 h		6	19
2	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (1.0)	24 h	33	58	
3	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	24 h	34	56	
4	Toluène	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	24 h	19	42	
5	Et ₂ O	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	24 h	10	35	
6	MeCN	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	24 h		63	
7	MeCN	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	5 h		92	
8	MeCN	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.25)	5 h		67	

Il ressort de l'ensemble des conditions décrites dans le tableau ci-dessus qu'en modifiant la nature de l'acide et du solvant, nous avons fait évoluer la réaction vers la formation exclusive de l'indolizidinone **526** par l'utilisation de *p*-TsOH·H₂O (50 mol %) dans l'acétonitrile (entrée 7). Cependant, nous n'avons pas été en mesure de synthétiser exclusivement et diastéréospécifiquement le 1,3-oxazépane **528**.

c) Synthèses d'indolizidinones promues par l'utilisation de *p*-TsOH·H₂O

Nous avons étendu cette étude de réactivité à l'ANF **530** dérivant du phtalimide **482**. Nous avons obtenu l'ANF **530** en trois étapes, tout d'abord une étape de *N*-alkylation du phtalimide **482** puis une mono-réduction et un traitement en milieu acide nous a conduit à l' α -alkoxyamide **529**. Une réaction de métathèse croisée avec la méthyl vinyl cétone nous a permis

de fonctionnaliser l'oléfine terminale et d'obtenir l'ANF **530**. Cependant, en traitant de ce dernier par du *p*-TsOH·H₂O (50 mol %) dans l'acétonitrile, nous avons constaté une décomposition du milieu réactionnel (Schéma 152).

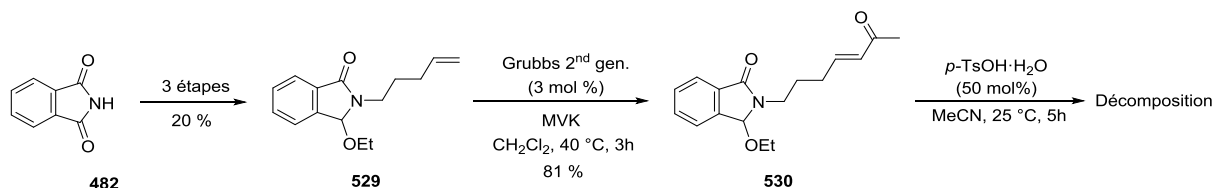


Schéma 152 : synthèse et réactivité de l'ANF 530

Néanmoins, au départ des ANFs **525**, **531** et **430b** obtenus par une réaction de métathèse croisée d'oléfines entre l'alcène correspondant et l' α -alkoxyamide **524** en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération, nous avons exclusivement obtenu les indolizidinones **526**, **532-533** avec d'excellents rendements (Schéma 153).

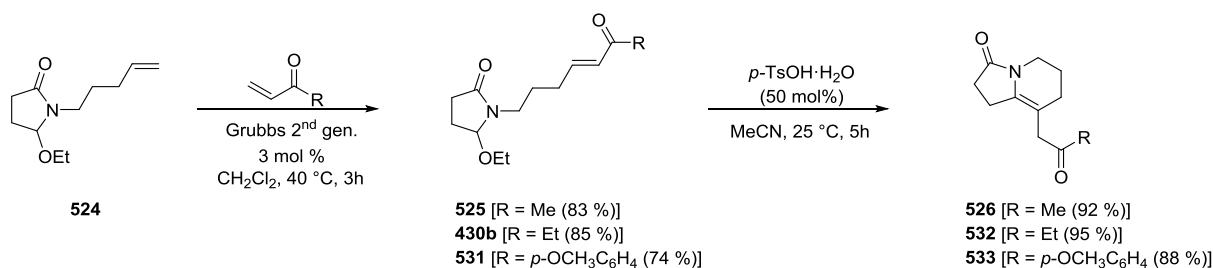


Schéma 153 : synthèse d'indolizidinones fonctionnalisées

D) Propositions mécanistiques

a) Propositions mécanistiques pour la synthèse des 1,3-oxazines

Pour expliquer la formation des 1,3-oxazines, nous avons proposé les mécanismes suivants : en milieu acide l'ANF **434** pourrait évoluer vers la formation du *N*-acyliminium **534** avec la libération *in situ* d'éthanol. Ce dernier pourrait réagir par une addition 1,4 d'*oxa*-Michael pour former l'oxonium **536** via l'intermédiaire **535**. Après une étape d'hydrolyse, l'oxonium **536** conduirait à la 1,3-oxazine (\pm)-**439**. Cependant, nous ne pouvons pas exclure le fait qu'une addition 1,4 d'*oxa*-Michael ait lieu au départ de l'ANF **434** pour donner l'oxonium **536**. Ce dernier, après hydrolyse, devrait évoluer de la même manière que précédemment pour conduire à la 1,3-oxazine (\pm)-**439** (Schéma 154).

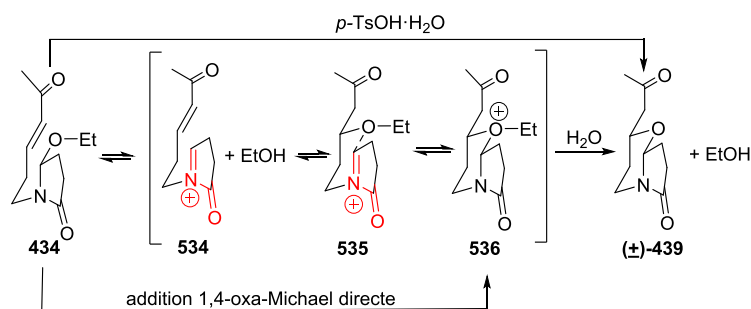


Schéma 154 : proposition de mécanisme pour la formation de (+)-439

A ce stade, nous n'avons pas été en mesure de prouver la formation *in situ* d'éthanol et le passage par l'oxonium **536**. Pour tenter de confirmer cela, nous avons synthétisé le composé **538** possédant un groupement OBn. Si notre hypothèse s'avérait exacte, il serait alors possible d'isoler l'alcool benzylique lors de cette cyclisation.

Nous avons synthétisé le composé **538** à partir de l' α -alkoxyamide **433**. Celui-ci a été traité en milieu acide en présence d'alcool benzylique et a conduit au composé **537**. Puis, une métathèse croisée d'oléfines en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération a fourni l' α -alkoxyamide *N*-fonctionnalisé **538**. Dans nos conditions réactionnelles (traitement par du *p*-TsOH·H₂O), nous avons obtenu la 1,3-oxazine (±)-**439** attendue avec un rendement de 87 %. De plus, nous avons isolé l'alcool benzylique formé *in-situ* avec un rendement de 96 %. Il en a été de même avec l'utilisation de BF₃·Et₂O. Ces réactions ne nous ont pas indiqué par quelle voie cette 1,3-oxazine (±)-**439** s'était formée, mais nous a permis de postuler que la formation d'alcool benzylique résulterait de l'étape d'hydrolyse. Il est alors raisonnable de penser que le mécanisme réactionnel impliquerait le passage par l'oxonium (±)-**539** (Schéma 155).

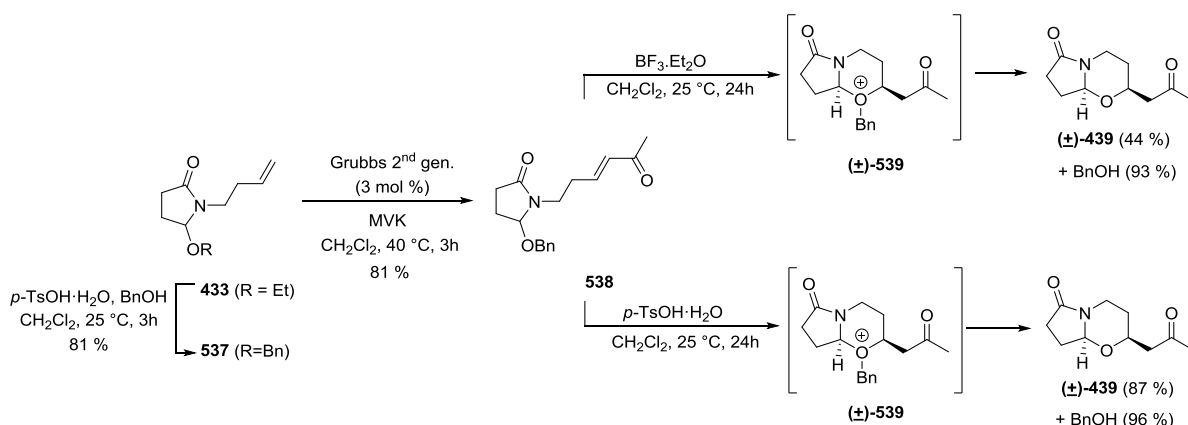


Schéma 155 : synthèse de l'ANF 538

Finalement, nous avons confirmé la formation d'un *N*-acyliminium lors de la synthèse asymétrique des 1,3-oxazines. En effet, au départ des ANF (+)-**517**-(+)-**519**, nous avons obtenu un mélange de diastéréoisomères (+)-**520a** et (+)-**520b** quand la cyclisation était initiée par du *p*-TsOH·H₂O (50 mol%). Comme indiqué précédemment, pour observer une inversion de la stéréochimie en position α de l'atome d'azote, au départ du composé optiquement pur (+)-**517**, le *N*-acyliminium (+)-**540** devait être formé. Celui-ci est en équilibre, soit avec le composé (+)-

541, soit avec le composé (+)-**517** qui sont des diastéréoisomères. Ainsi, dans ces conditions, ces derniers ont conduit à la formation de l'oxonium (+)-**542** donnant après hydrolyse un mélange des diastéréoisomères (+)-**520a** et (+)-**520b** (dr 1.2/1). Cependant, comme décrit précédemment, au départ du mélange des ANF (+)-**517** et (+)-**519**, la formation de l'oxonium (+)-**542** pourrait résulter soit d'une addition 1,4 d'oxa-Michael directe, soit d'une addition 1,4-d'oxa-Michael par le silanol libéré *in situ* suivie d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 156).

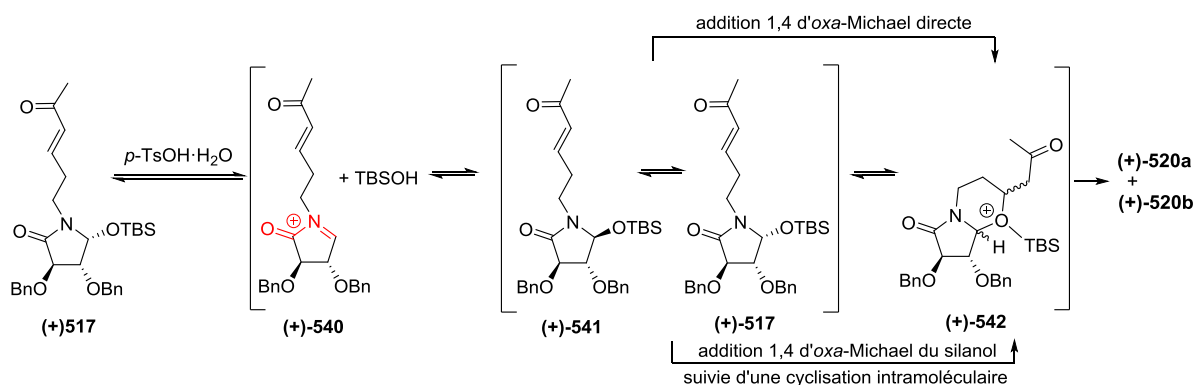


Schéma 156 : proposition de mécanisme pour la formation de (+)-**520a** et (+)-**520b**

b) Propositions mécanistiques pour la formation des indolizidinones et de l'oxazépane **528**

Pour expliquer la formation des différents composés obtenus au départ de l'ANF **525** comportant un bras espaceur à trois unités méthyléniques, nous proposons différents intermédiaires. Ainsi, mis à part la réaction d'oxa-Michael directe conduisant à une oxazépane **528**, les acides de Brønsted ou de Lewis devraient conduire à la formation du *N*-acyliminium **543**. Cet intermédiaire évoluerait via une 1,4-alkoxylation afin d'obtenir l'oxazépane **528** par le biais de l'intermédiaire **544**. Pour la formation de l'indolizidinone **526**, une 1,2-alkoxylation conduirait au composé **545** permettant la formation de l'azacycle **526** via les intermédiaires **546** et **547** (Schéma 157).

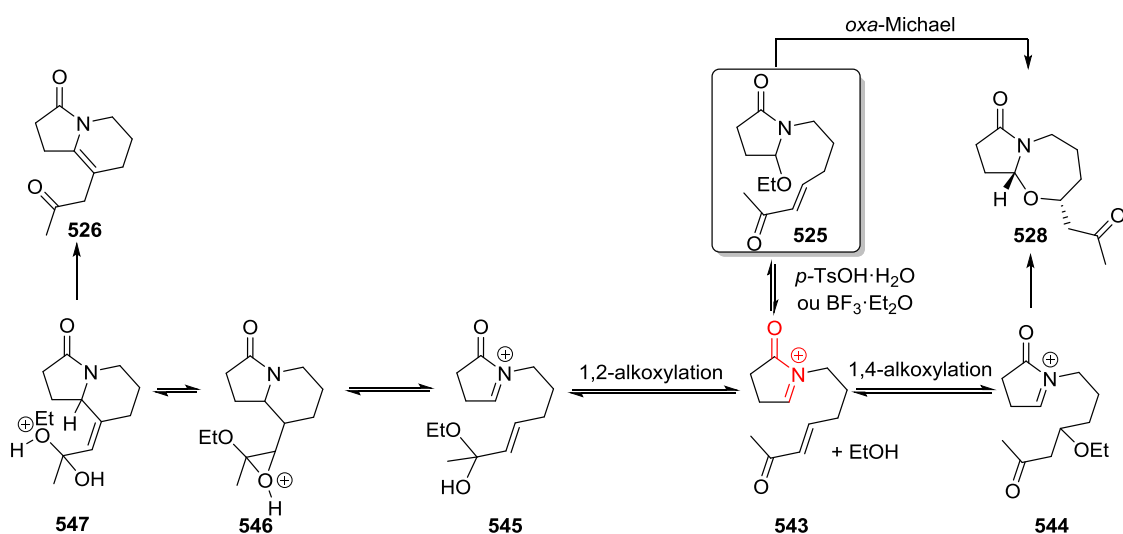


Schéma 157 : mécanismes postulés pour la formation des composés **526** et **528**

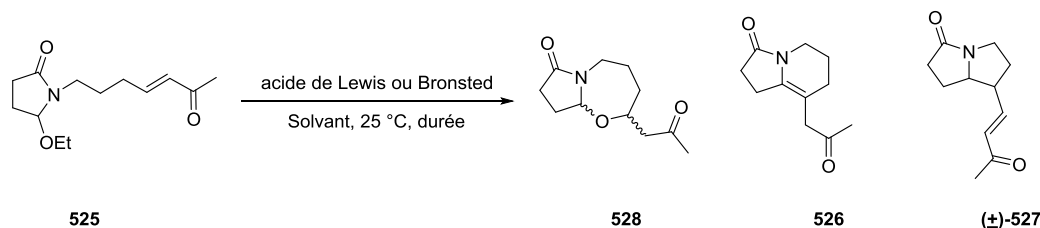
3) Synthèse de pyrrolizidinones et d'indolizidinones promues par l'utilisation de triflimide

Lors de la synthèse des indolizidinones polyfonctionnalisées au départ d'ANF possédant un bras espaceur comportant 3 unités méthyléniques, nous avons mis en évidence la formation de la pyrrolizidinone (\pm)-**527** par l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis. Par la suite, nous avons voulu optimiser la formation de cette pyrrolizidinone (\pm)-**527** en faisant varier les conditions réactionnelles.

A) Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, sur la base des résultats précédents (entrée 1), nous avons utilisé le triflimide comme acide de Brønsted. L'utilisation du dichlorométhane comme solvant nous a permis l'obtention exclusive de la pyrrolizidinone (\pm)-**527** (50 %) (entrée 2). Une augmentation de la concentration en acide nous a conduit à une décomposition du milieu réactionnel (entrée 3). Cependant, en réalisant la réaction dans le dichloroéthane, le rendement a été augmenté (entrée 4). Mais en diminuant la quantité d'acide de Brønsted le rendement a chuté (46 %) (entrée 5). Le toluène, l'acétonitrile, le diéthyl éther ou le diméthylformamide ne nous ont pas permis d'améliorer la sélectivité et le rendement de la réaction mais nous ont conduit à des mélanges de produits (entrées 6 à 9) (Tableau 4).

Tableau 4 : études réactionnelles de l'ANF 525



entrées	Solvant	Acide (eq)	durée	528 (%)	526 (%)	(\pm)- 527 (%)
1	CH_2Cl_2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0)	24h		6	19
2	CH_2Cl_2	HNTf ₂ (1.0)	24h			50
3	CH_2Cl_2	HNTf ₂ (1.5)	24h	Décomposition		
4	DCE	HNTf ₂ (1.0)	7h			63
5	DCE	HNTf ₂ (0.5)	7h			46
6	Toluène	HNTf ₂ (1.0)	24h	23		30
7	MeCN	HNTf ₂ (1.0)	24h	10	38	27
8	Et_2O	HNTf ₂ (1.0)	24h	5	4	6
9	DMF	HNTf ₂ (1.0)	24h	5	22	6

Il ressort de l'ensemble des conditions décrites dans le tableau ci-dessus qu'en modifiant la nature de l'acide de Brønsted et la nature du solvant, nous avons obtenu de manière exclusive la pyrrolizidinone (\pm)-**527** avec un rendement de 63 % (entrée 4).

B) Synthèse d'une pyrrolizidinone et d'une indolizidinone promues pas l'utilisation de triflimide

Nous avons étendu les conditions réactionnelles mises au point précédemment pour la synthèse de l'indolizidinone (\pm)-**550**. Comme décrit dans le tableau précédent nous avons obtenu la pyrrolizidinone (\pm)-**527** avec un rendement de 63 %. Suivant les mêmes conditions réactionnelles, nous avons également synthétisé l'indolizidinone (\pm)-**550** de façon diastéréospécifique au départ de la pipéridone *N*-fonctionnalisée **549**. Cependant, cette méthode a montré une application limitée car nous n'avons pas été en mesure d'étendre la réactivité à d'autres ANF, comme par exemple, au départ de l'ANF **548** (Schéma 158).

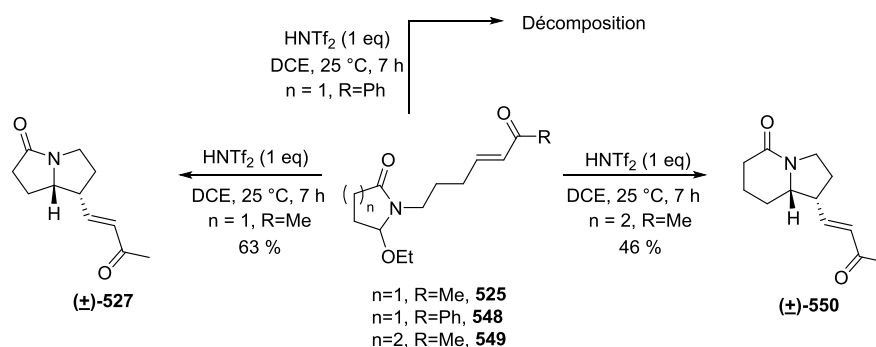


Schéma 158 : synthèse de l'indolizidinone (\pm)-550

C) Propositions mécanistiques pour la synthèse de l'indolizidinone (\pm)-550 et de la pyrrolizidinone (\pm)-527 promues par l'utilisation de triflimide

Pour expliquer la formation de ces différents composés obtenus, au départ des ANF **525-549** comportant un bras espaceur à trois unités méthyléniques, nous proposons différents intermédiaires. Ainsi, l'utilisation de triflimide devrait conduire à la formation des *N*-acyliminiums **543-551**. Puis, une énoylation donnerait accès aux intermédiaires **552-553** pouvant évoluer vers l'indolizidinone (\pm)-**550** ou à la pyrrolizidinone (\pm)-**527** (Schéma 159).

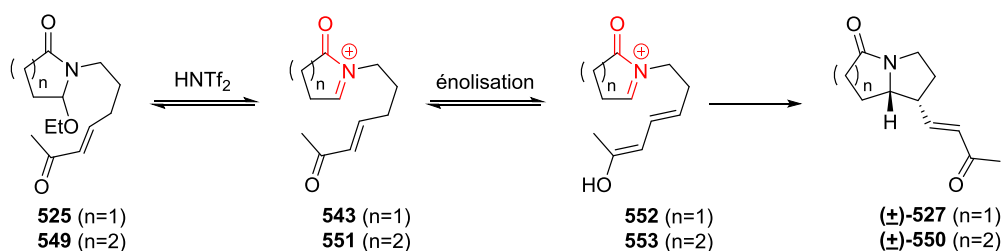


Schéma 159 : mécanismes postulés pour la formation des composés (\pm)-527 et (\pm)-550

4) Applications synthétiques et réactivités des 1,3-oxazines et des indolizidinones

A) Réactivité des 1,3-oxazines

Nous avons montré que les 1,3-oxazines précédemment obtenues étaient des précurseurs de β -cétoalcools. En effet, le traitement de la 1,3-oxazine (\pm)-**439** par un acide de Lewis (TiCl_4) a entraîné la formation du *N*-acyliminium (\pm)-**554**. En présence d'un nucléophile tel que

l'allylsilane, le *N*-acyliminium (**±**)-**554** a été piégé, conduisant à l'alcène (**±**)-**556** par le biais de l'intermédiaire (**±**)-**555** avec un rendement de 31 % (Schéma 160).

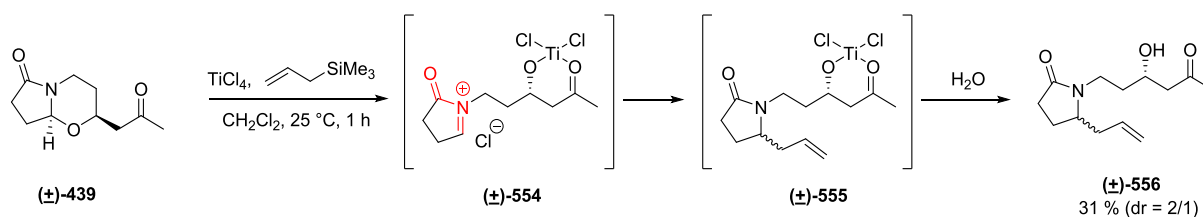


Schéma 160 : synthèse du composé (**±**)-**556**

B) Synthèse formelle de la (**±**)-tashiromine

Au départ l'indolizidinone **526** que nous avons précédemment obtenu, N. Kise et coll avaient décrit la synthèse de la (**±**)-tashiromine **310** en trois étapes.¹⁷³ Dans un premier temps, ces auteurs ont réalisé une hydrogénation hautement diastérosélective de l'alcène afin d'obtenir le composé (**±**)-**557**. Finalement, une oxydation de Bayer-Villiger suivie d'une réduction par du LiAlH₄ a permis l'accès au produit naturel (**±**)-**310** (Schéma 161).

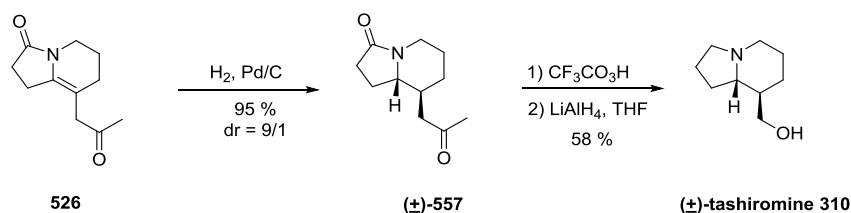


Schéma 161 : synthèse formelle de la (**±**)-tashiromine **310**

C) Réactivité des indolizidinones pour la synthèse d'hétérotricycles

Disposant de l'indolizidinone **526**, nous avons également envisagé un accès à une famille d'hétérocycles caractérisée par la présence de trois cycles fusionnés, les cylindricines (*ie* cylindricine C **559**).^{174,175,176} Notre objectif a été de transformer la chaîne propanone en un système triénique **558** par l'addition de vinyl Grignard suivie d'une réaction de déshydratation. Finalement, une réaction d'électrocyclisation donnerait accès au châssis moléculaire de ces produits naturels (Schéma 162).

¹⁷³ N. Kise, Y. Inoue, T. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3281-3285

¹⁷⁴ A. J. Blackman, C. Li, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8645-8656

¹⁷⁵ B. B. Snider, T. Liu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5630-5633

¹⁷⁶ S. M. Weinreb, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2531-2549

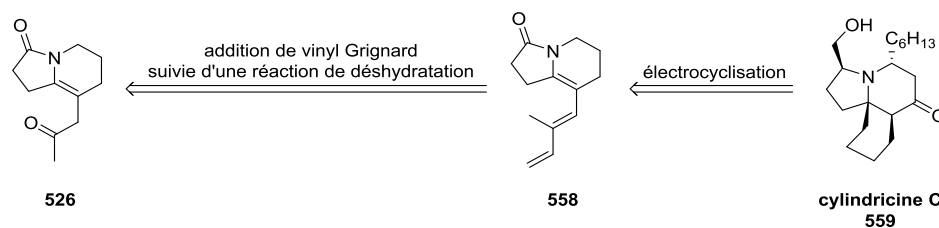


Schéma 162 : rétro-synthèse du squelette carboné des cylindricines

Dans ce but, en réalisant une addition-1,2 de vinyl Grignard sur le composé **526**, nous avons obtenu l'alcool allylique **560** avec un rendement de 83 %. Ce dernier devrait être le précurseur direct du triène **558** conduisant au squelette carboné des cylindricines (*ie* Cylindricine C **559**). Pour ce faire, nous avons mis en œuvre deux types de réaction de déshydratation. Dans un premier temps, en utilisant le réactif de Burgess, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le composé désiré **558** car une dégradation du milieu réactionnel avait lieu. Par la suite, nous voulions réaliser une déshydratation en milieu acide initiée par du *p*-TsOH·H₂O. Cependant, cela ne nous a pas conduit à la formation du triène désiré **558** mais à l'obtention de l'hétérocycle (\pm)-**562** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (dr = 1.2/1) avec un rendement de 83 %. Ce dernier a été obtenu par la formation du *N*-acyliminium **561** suivie de l'attaque intramoléculaire du groupement hydroxyle (Schéma 163).

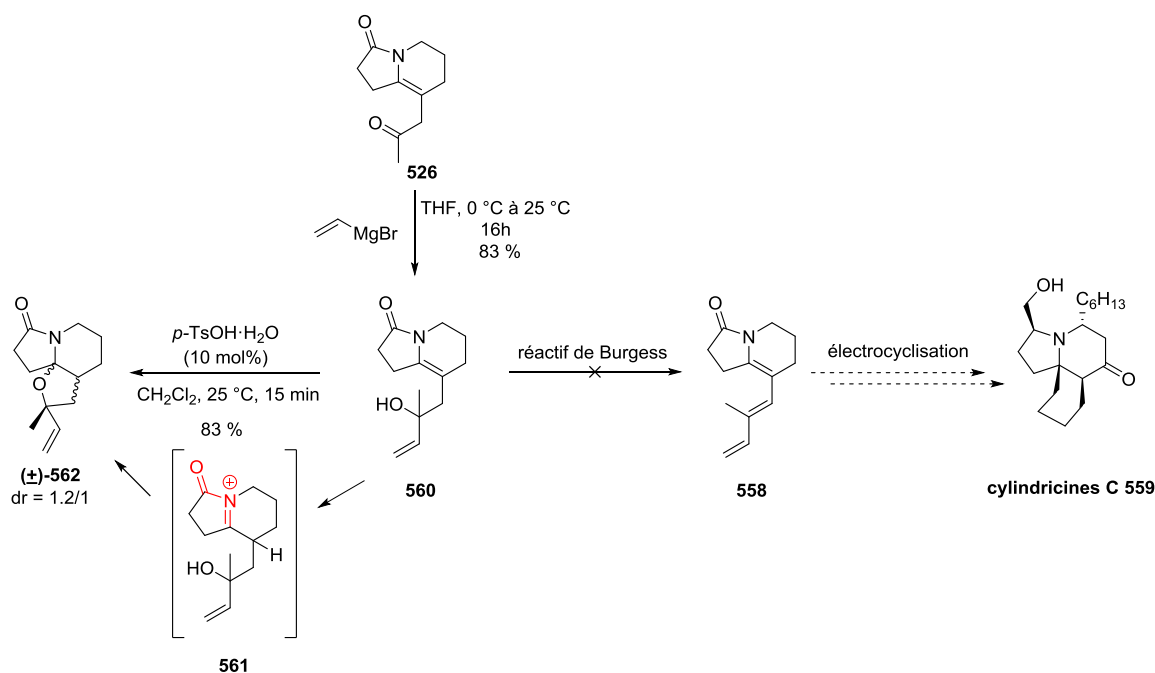


Schéma 163 : synthèse de l'hétérotricycle (\pm)-562

Afin d'envisager la formation du squelette des cylindricines, une réaction d'oxy-Cope anionique permettrait la synthèse de l'intermédiaire **563**, puis une coupure oxydante de l'alcène suivie d'une annélation de Robinson donnerait accès au squelette carboné des cylindricines. Dans notre cas, en présence de KHMDS, la réaction d'Oxy-Cope ne nous a pas conduit à la cétone **563** mais à une décomposition du milieu. Afin de réaliser un réarrangement sigmatropique, nous avons effectué une réaction thermique sous assistance micro-ondes. Cependant, cette dernière n'a pas conduit au réarrangement attendu mais à la formation de l'hétérocycle (\pm)-**562** (dr = 1.2/1) avec un très bon rendement de 80 % (Schéma 164).

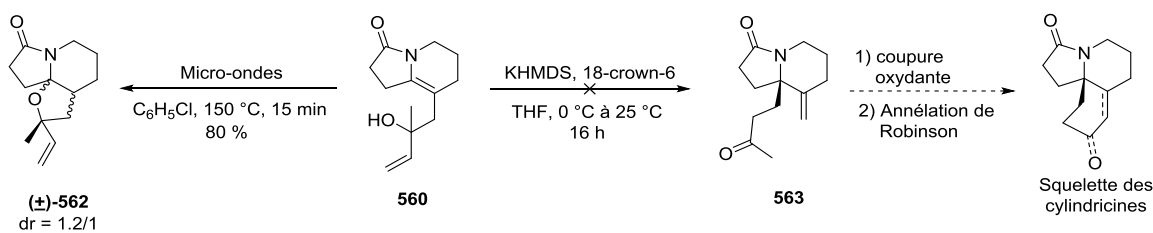


Schéma 164 : synthèse du composé (±)-562 sous une activation micro-ondes

La structure du composé (±)-562 est tout à fait intéressante car elle se retrouve dans plusieurs produits naturels. En effet, ce motif hétérocyclique est présent dans l'aspidophytine **564** dont la synthèse totale a été réalisée par A. Padwa et coll.¹⁷⁷ Ce motif a également été utilisé pour la synthèse de la vindoline **565**¹⁷⁸ et de la vinblastine **566**¹⁷⁹ (Schéma 165).

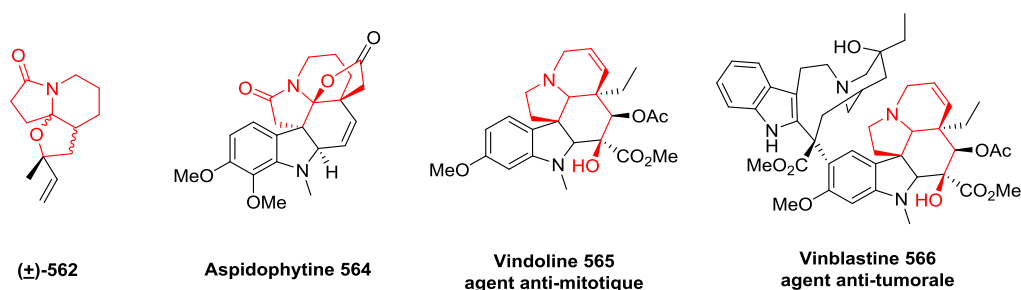


Schéma 165 : structure de l'aspidophytine 564, de la vindoline 565 et de la vinblastine 566

IX) Conclusion

Dans le cadre de cette étude, nous avons synthétisé de nouvelles 1,3-oxazines, indolizidinones et pyrrolizidinones. Dans un premier temps, au départ INF,¹⁸⁰ nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des indolizidinones ou des pyrrolizidinones résultant d'une réaction de cyclisation intramoléculaire de MBH ou de HMA. Dans un second temps, au départ d'ANF¹⁸¹ possédant un bras espaceur comportant deux unités méthyléniques, nous avons réalisé différentes cyclisations intramoléculaire conduisant à des 1,3-oxazines suivant deux conditions réactionnelles, à savoir, l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou de $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Par conséquent, nous avons obtenu dix 1,3-oxazines polyfonctionnalisées de manière hautement diastéréosélective en série racémique (Schéma 166).

¹⁷⁷ J. M. Mejia-Oneto, A. Padwa. *Helvetica Chimica Acta*. **2008**, 91, 285-302

¹⁷⁸ H. Ishikawa, G. L. Elliott, J. Velcicky, Y. Choi, D. L. Boger. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10596-10612

¹⁷⁹ R. L. Campbell, C. K. Skepper, K. Sankar, K. K. Duncan, D. L. Boger. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5306-5309

¹⁸⁰ INF : imides cycliques *N*-fonctionnalisés par un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée

¹⁸¹ ANF : α -alkyloxyamides *N*-fonctionnalisés comportant un bras espaceur relié à une cétone α,β -insaturée

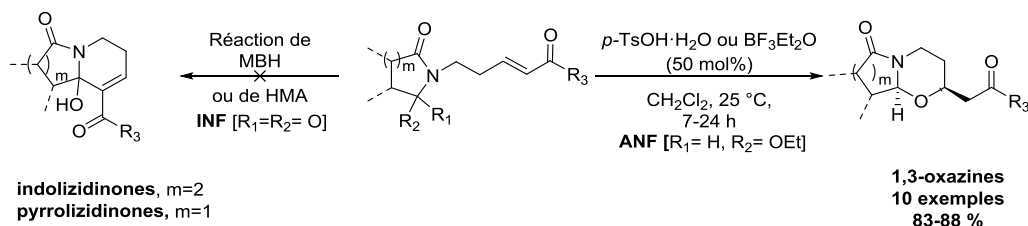


Schéma 166 : synthèses des 1,3-oxazines

Nous avons aussi réalisé une synthèse asymétrique des 1,3-oxazines (+)-**520a**-(+)-**522a** au départ du (+)-diéthyl tartrate **312b**. A partir de ce dernier, les composés optiquement purs (+)-**517**-(+)-**519** ont été obtenus en 8 étapes avec des rendements compris entre 20 et 27 %. Finalement, par un traitement par une solution de TBAF dans le THF, nous avons synthétisé de manière diastéréospécifique les 1,3-oxazines optiquement pures (+)-**520a** - (+)-**522a** (Schéma 167).

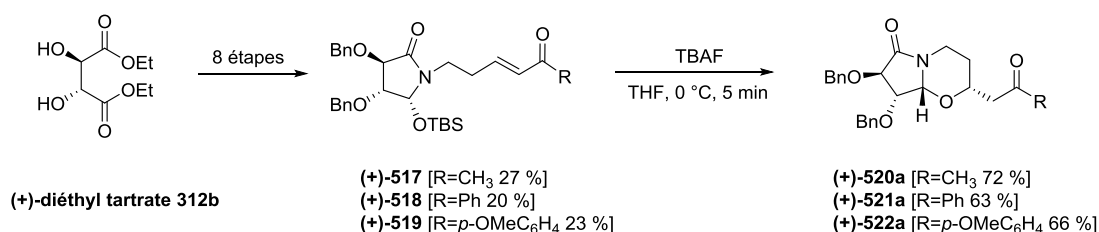


Schéma 167 : synthèses asymétriques d'1,3-oxazines

Par la suite, au départ d'ANF possédant un bras espaceur comportant trois unités méthyléniques, nous avons synthétisé différentes pyrrolizidinones et indolizidinones dont les synthèses ont été contrôlées grâce à l'utilisation de deux acides de Brønsted différents, à savoir, du *p*-TsOH·H₂O ou du triflimide. Ainsi, nous avons obtenu de manière exclusive les indolizidinones **526** et **532-533**, la pyrrolizidinone (±)-**527** et l'indolizidinone (±)-**550** (Schéma 168).

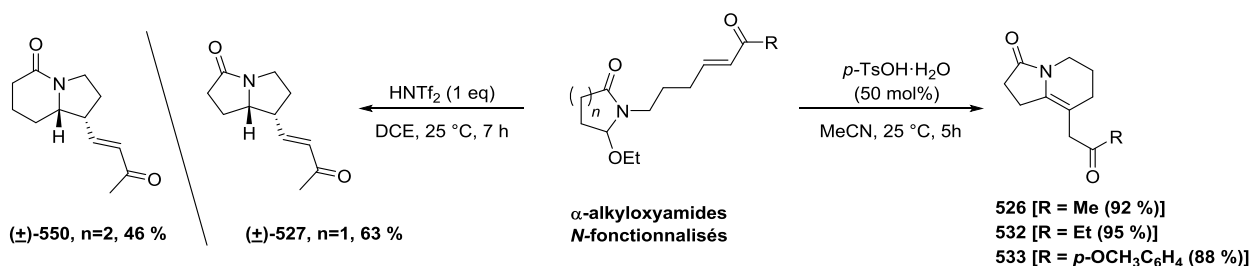


Schéma 168 : synthèse d'indolizidinones et de pyrrolizidinones

Remarquons que l'indolizidinone **526** est le précurseur dans la synthèse totale la (±)-tashiromine (±)-**310** comme cela a été décrit par N. Kise et coll.¹⁸² De plus, au départ du

¹⁸² N. Kise, Y. Inoue, T. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3281-3285

composé **526**, nous avons réalisé la synthèse de l'hétérotricycle (\pm)-**562** après une addition-1,2 de vinyl Grignard suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire. Ce dernier présente un motif caractéristique se retrouvant dans différents produits naturels, comme par exemple, l'aspidophytine **564** (Schéma 169).

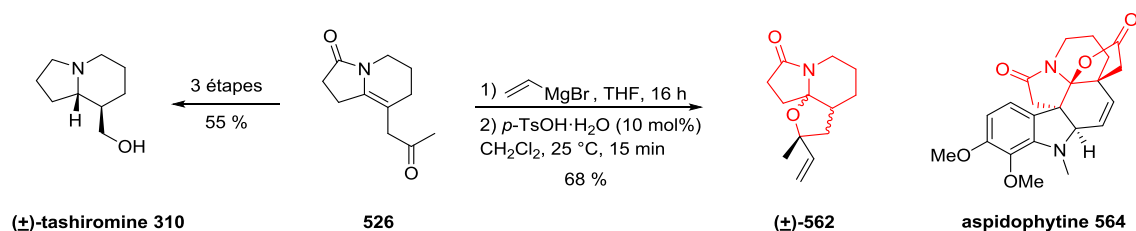


Schéma 169 : synthèse formelle de la (\pm)-tashiromine 310 et du polyhétérocycle (\pm)-562

X) Projets futurs

Afin de poursuivre cette thématique, nous nous proposons d'étudier la réactivité d' α -alkyloxyamides reliés à un bras espaceur comportant un alcyne ou un allène fonctionnalisé par un groupement électroattracteur. Par un traitement en milieu acide, ces composés pourraient donner un *N*-acyliminium intermédiaire qui conduirait à la formation de liaisons C-O ou C-C suivant la fonctionnalisation des produits de départ et les conditions réactionnelles mises en œuvre.

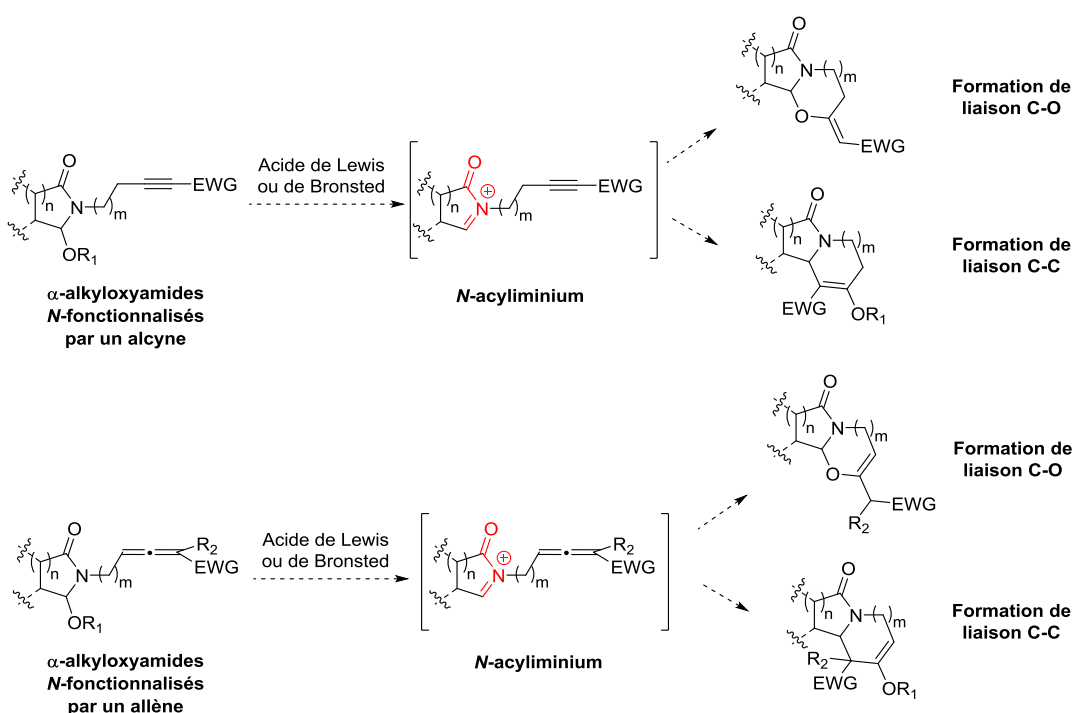


Schéma 170 : projets futurs

Chapitre 3 : Vers la synthèse de systèmes tricycliques pontés

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la synthèse de systèmes tricycliques représentant des sous-structures caractéristiques de sesquiterpènes appartenant respectivement à la famille des quadranes/subérosanes (tricyclo[4.3.2.0^{1,5}]undecane) et à la famille des cédranoides (tricyclo[5.3.1.0^{3,7}]undecane). Ce choix a été motivé par le fait que des travaux antérieurs du laboratoire avaient décrit la synthèse de bicyclo[3.2.1]octane-6,8-diones fonctionnalisées (dont la numérotation est décrite dans le schéma ci-dessous) au départ de cyclopentane-1,3-diones reliées à un bras espaceur comportant une cétone α,β -insaturée.¹⁸³ Au départ des composés pontés, après fonctionnalisation de l'oléfine terminale, des sous-structures carbonées se retrouvant respectivement dans le squelette des cédranoides (*ie* α -cédrène **18**) et des quadranes/subérosanes (*ie* (-)-(1S)-subérosanone **19**, *ie* (+)-quadrone **20**) pourraient être obtenus par une réaction intramoléculaire de MBH. Ces produits naturels possèdent respectivement des propriétés insecticides^{184,185} et anti-tumorales^{186,187,188} (Schéma 171).

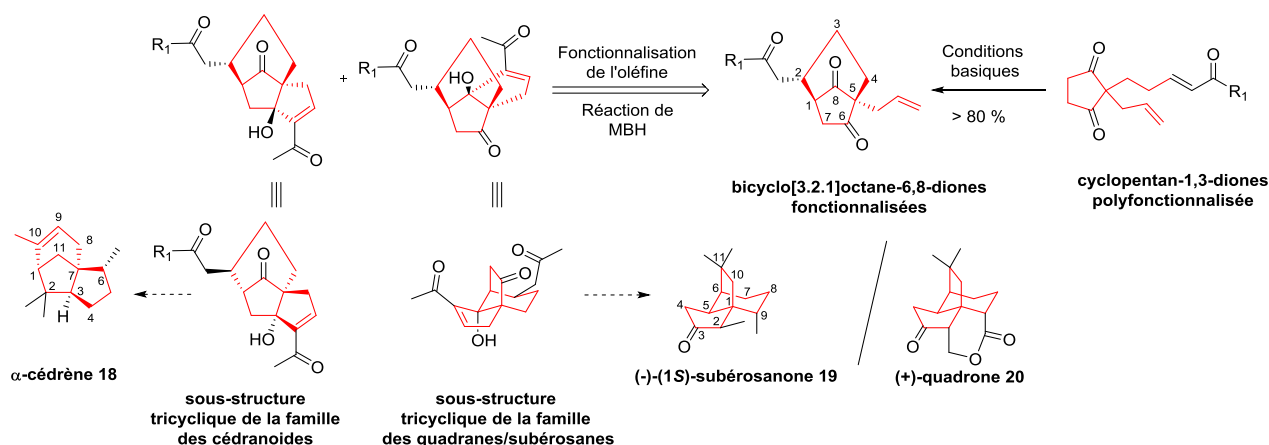


Schéma 171 : rétro-synthèse pour la formation de systèmes tricycliques

I) Etude bibliographique de la famille des cédranoides et des quadranes/subérosanes

Avant d'exposer nos travaux, nous allons présenter les différentes approches décrites dans la littérature permettant l'accès aux quadranes/subérosanes et aux cédranoides en nous focalisant sur la formation du système tricyclique.

¹⁸³ R. Boehringer, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6940-6943

¹⁸⁴ J. C. Green, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1603-1608

¹⁸⁵ Revue concernant la chimie des cédrènes de 1955-2004 : T. Hudlicky, J. W. Reed. *The Way Of Synthesis* ; Wiley-VCH :Verlag GmbH & Co : KGaA, Weinheim, **2007** p. 229-254

¹⁸⁶ M. Kousara, F. Le Bideau, R. Ibrahim, A. Ferry, P-E. Venot, C. Dejean, J. Raugeaud, J. Dubois, P. Retailleau, F. Dumas, *Synthesis* **2016**, 48, 1637-1646

¹⁸⁷ F. Le Bideau, M. Kousara, L. Chen, L. Wei, F. Dumas, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 6110-6159

¹⁸⁸ M. Presset, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2247-2260

1) Famille des quadranes/subérosanes (tricyclo[4.3.2.0^{1,5}]undecane)

A) Synthèse par une cyclisation intramoléculaire

S. Danishefsky et coll. avaient été les premiers à réaliser la synthèse totale racémique de la (\pm)-quadrone **20** par l'intermédiaire d'une cyclisation intramoléculaire.^{189,190} Au départ de la 4,4-diméthyl-2-cyclopenten-1-one **567**, le diquinane **568** a été obtenu en 11 étapes. A partir de ce dernier, une étape de cyclisation intramoléculaire suivie d'une étape de déprotection du groupement acétal a conduit à la synthèse du système tricyclique **569** avec un rendement de 10 % au départ du **567**. Finalement, 5 étapes ont été nécessaires pour synthétiser la (\pm)-quadrone **20** avec un rendement de 27 % (Schéma 172).

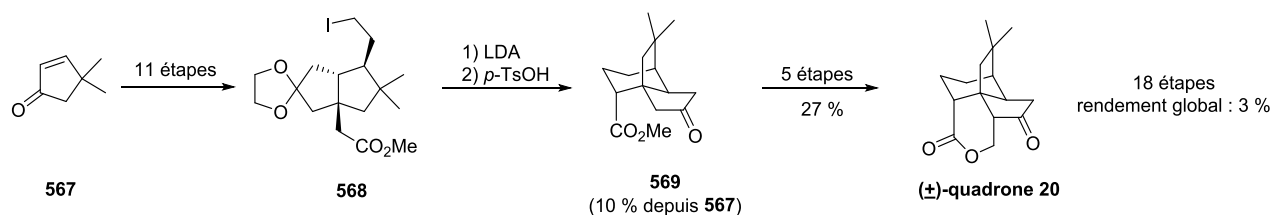


Schéma 172 : synthèse de la (\pm)-quadrone par S. Danishefsky et coll.

Suivant la même méthodologie, P. Helquist et coll. avaient décrit une synthèse de la (\pm)-quadrone **20**.¹⁹¹ A nouveau, au départ de la 4,4-diméthyl-2-cyclopenten-1-one **567**, le diquinane **570** a été synthétisé en 12 étapes avec un rendement global de 6 %. Une étape de cyclisation intramoléculaire initiée par du KHMDS a permis l'accès au système tricyclique **571** avec un rendement de 82 %. Finalement, 5 étapes ont été nécessaires pour obtenir la (\pm)-quadrone **20** avec un rendement de 22 % (Schéma 173).

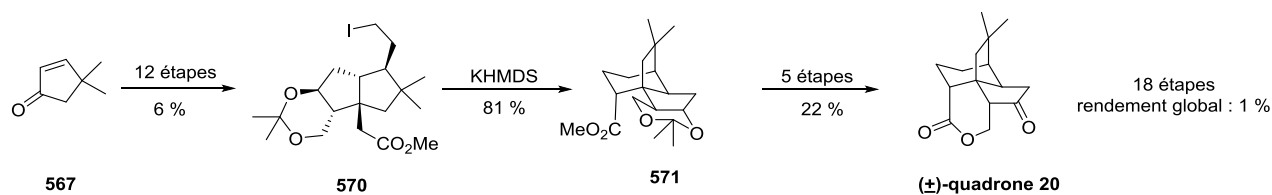


Schéma 173 : synthèse de la (\pm)-quadrone par P. Helquist et coll.

Par une méthodologie identique, la première synthèse asymétrique de l'acide térrécyclique A **575** a été réalisée par S. Ioe et coll.¹⁹² Au départ du composé optiquement pur **572**, le diquinane **573** a été obtenu en 22 étapes avec un rendement de 6 %. L'étape de cyclisation intramoléculaire initiée par du LiHMDS a conduit au système tricyclique **574** avec

¹⁸⁹ S. Danishefsky, K. Vaughan, R. C. Gadwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4262-4263

¹⁹⁰ S. Danishefsky, K. Vaughan, R. C. Gadwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4136-4141

¹⁹¹ W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4647-4648

¹⁹² K. Kon, K. Ito, S. Ioe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3739-3742

un rendement de 62 %. Finalement, l'acide térrécyclique A **575** optiquement pur a été obtenu en 2 étapes (Schéma 174).

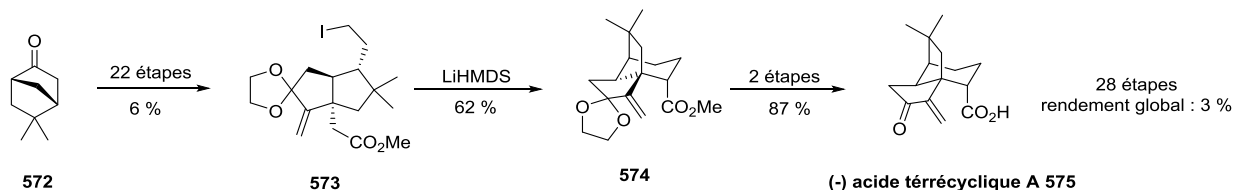


Schéma 174 : synthèse asymétrique de l'acide térrécyclique A

B) Synthèse par un réarrangement cationique

A. B. Smith III et coll. avaient décrit une synthèse formelle de la (-)-quadrone **20** par le biais d'un réarrangement cationique en milieu acide.¹⁹³ Le composé **577** a été obtenu en 5 étapes au départ de l'énone **576** avec un rendement de 64 %. Puis, un réarrangement cationique en milieu acide a permis d'obtenir le système tricyclique **578** avec un rendement de 85 %. Ce dernier a été transformé en 8 étapes avec un rendement global de 27 % pour donner le précurseur **579** de la (-)-quadrone **20** accessible par une étape de pyrolyse comme décrit précédemment par S. Danishefsky et coll. (Schéma 175).

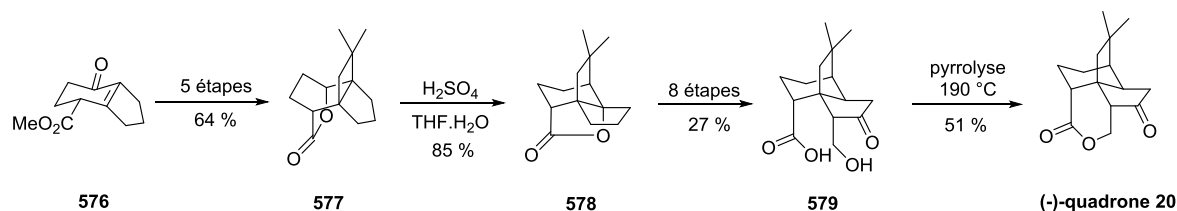


Schéma 175 : synthèse formelle de la (-)-quadrone par A. B. Smith III et coll.

M. Coates et coll. avaient été les premiers à décrire la synthèse racémique de la subérosanone B **563**, du subérosénol B **564** et de l'acétate de subérosénol B **565**. Le squelette carboné des subérosanes a été formé à partir du composé **561** dérivant du silphinène.^{194,195} Le système tricyclique **561** a été obtenu en 5 étapes avec un rendement de 5 % à partir de composé aromatique **560**. Suite à un traitement avec de l'acide formique, le système tricyclique angulaire **561** a subi un réarrangement afin de conduire à l' α -térrécyclène **562** avec un rendement de 72 %. A partir de cet intermédiaire, deux à trois étapes ont été nécessaires pour accéder aux différents produits naturels (Schéma 176).

¹⁹³ A. B. Smith III, J. P. Konopelski, B. A. Wexler, P. A. Sprengler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3533

¹⁹⁴ M. Klobus, L. Zhu, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4327-4329

¹⁹⁵ R. M. Coates, J. Z. Ho, M. Klobus, L. Zhu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9166-9176

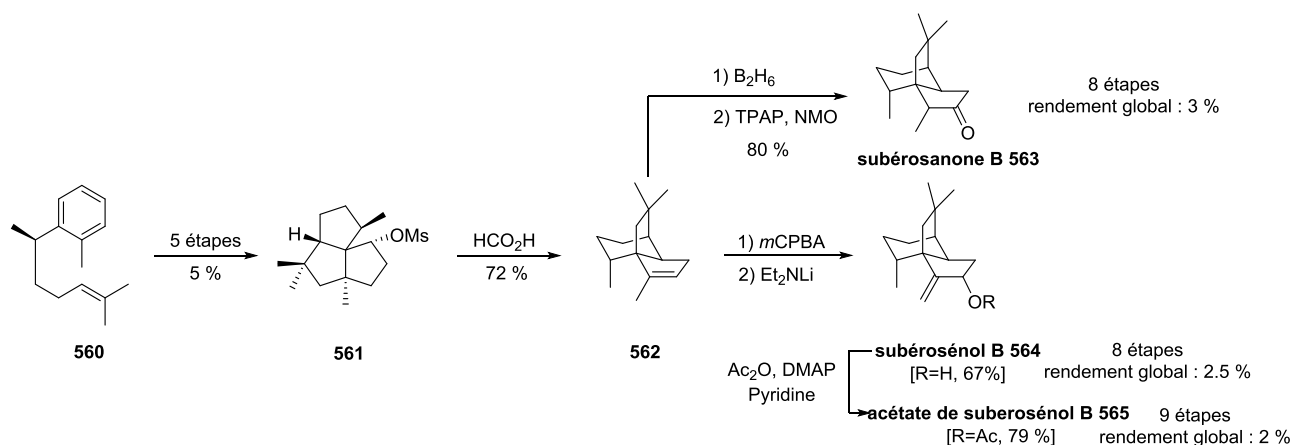


Schéma 176 : synthèse racémique de la subérosanone B, de la subérosénole B et de l'acétate de subérosénole B

C) Synthèse par une étape radicalaire intramoléculaire

H-Y. Lee et coll. avaient développé une synthèse du système tricyclique par le biais d'une réaction radicalaire intramoléculaire.¹⁹⁶ Au départ de la dimédone **566**, le dialcyne **567** a été synthétisé en 12 étapes avec un rendement global de 9 %. Ce dernier a réagi en présence de Bu_3SnH et de AIBN pour conduire au composé ponté **570** via les intermédiaires **568-569**. Puis, un traitement sur silice et une hydrolyse acide ont permis l'accès au système tricyclique **571**. Finalement, 17 étapes ont été nécessaires pour synthétiser la subérosénole **572** avec un rendement de 4 % (Schéma 177).

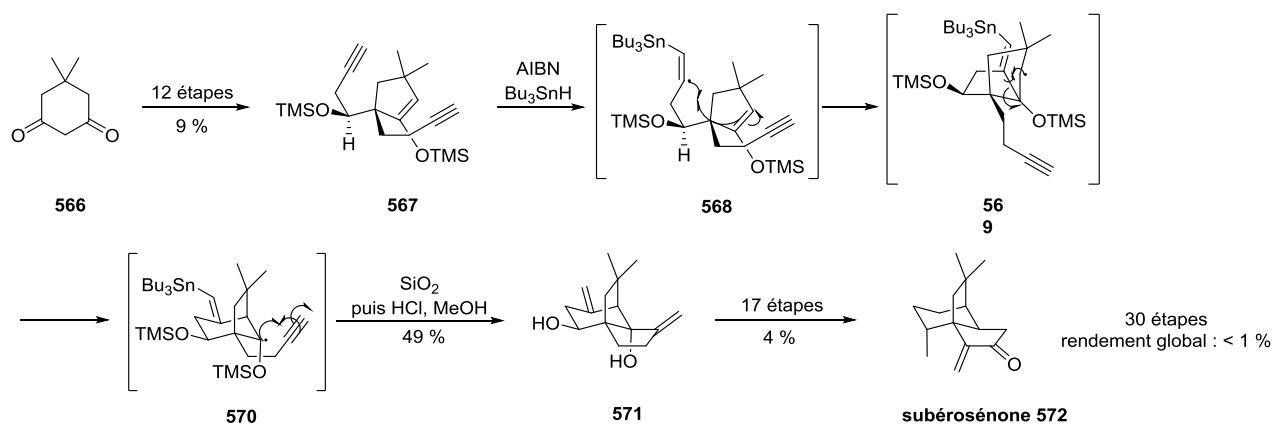


Schéma 177 : synthèse de la subérosénole via une réaction radicalaire

¹⁹⁶ H-Y. Lee, B. G. Kim, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1951-1953

D) Synthèse par une réaction d'annélation intramoléculaire de Robinson

S. D. Burke et coll. avaient réalisé la synthèse totale de la (+)-quadrone en utilisant une réaction d'annélation intramoléculaire de Robinson.^{197, 198, 199} Le diquinane **574** a été synthétisé au départ du composé spiranique **573** en 3 étapes. Puis, par un traitement en milieu basique, une réaction d'aldolisation intramoléculaire a permis d'accéder au système tricyclique **575** avec un rendement de 83 % sur 4 étapes. Finalement, 14 étapes ont été nécessaires afin d'obtenir la (+)-quadrone **20** avec un rendement global de 7 % (Schéma 178).

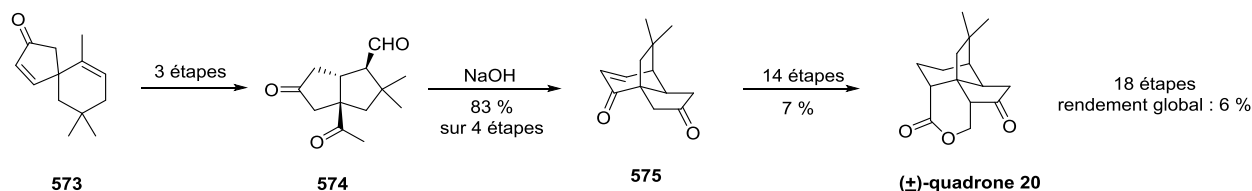


Schéma 178 : synthèse de la (+)-quadrone par S. D. Burke et coll.

E. Yoshii et coll. avaient décrit la synthèse formelle de la (+)-quadrone **20** suivant une méthodologie similaire.²⁰⁰ Au départ du composé **576**, le système bicyclique ponté **577** a été synthétisé en 5 étapes avec un rendement global de 9 %. Une réaction d'hydratation de l'alcène suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire initiée par de l'hydrure de sodium a permis d'obtenir le composé tricyclique **578** avec un rendement de 89 %. Au départ de ce dernier, l'intermédiaire **579**, utilisé par le groupe de S. Danishefsky et coll. lors de la première synthèse de la (+)-quadrone **20**, a été obtenu en 2 étapes avec un rendement de 49 %. Finalement, 3 étapes permettaient de synthétiser la (+)-quadrone **20** avec un rendement de 34 % (Schéma 179).

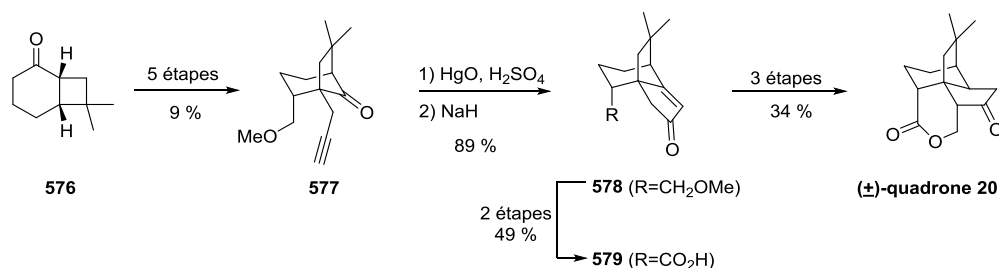


Schéma 179 : synthèse formelle de la (+)-quadrone par E. Yoshii

Suivant une stratégie similaire C. Iwata et coll. avaient réalisé la synthèse formelle de la (+)-quadrone **20**.^{201, 202} Le système bicyclique ponté **580** a été synthétisé au départ de la 4,4-

¹⁹⁷ S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders, M. S. Dike, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 872-874

¹⁹⁸ S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. A. Oplinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2949-2952

¹⁹⁹ S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders, J. A. Oplinger, M. S. Dike, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4558-4566

²⁰⁰ K. Takeda, Y. Shimono, E. Yoshii, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 563-568

²⁰¹ T. Imanishi, M. Matsui, M. Yamashita, C. Iwata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3161-3164

²⁰² T. Imanishi, M. Matsui, M. Yamashita, C. Iwata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1802-1804

diméthyl-2-cyclopenten-1-one **567** en 16 étapes avec un rendement global de 8 %. Par la suite, une réaction d'annélation intramoléculaire de Robinson a conduit au système tricyclique puis une étape de déprotection et d'oxydation a permis comme précédemment la synthèse de l'intermédiaire **579** avec un rendement de 50 % sur 3 étapes. Finalement, au départ de ce dernier, la (\pm)-quadrone **20** a été obtenue en 3 étapes (Schéma 180).

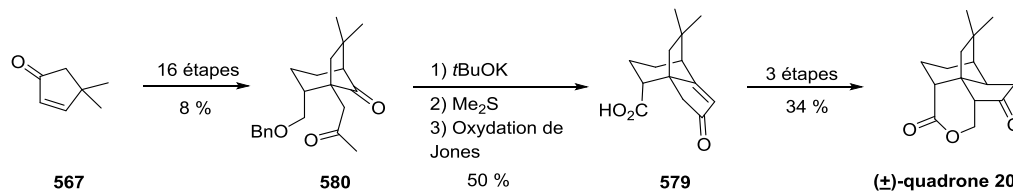


Schéma 180 : synthèse formelle de la (\pm)-quadrone par C. Iwata et coll.

E) Synthèse par une addition 1,4 de Michael suivie d'une aldolisation intramoléculaire

Très récemment, des synthèses énantiosélectives de la (+)-subérosénone **572** et de la (+)-subérosanone **19** ont été décrites par F. Dumas et coll.²⁰³ Dans cette approche, la chiralité a été introduite par une addition 1,4 de Michael asymétrique sous haute pression (1.4 GPa). A partir de la dimédone **566**, la cyclopentanone **581** a été obtenue en 3 étapes. Puis une addition 1,4 de Michael a été réalisée sous haute pression (1,4 GPa) et a conduit à l'adduit de Michael **583** par le biais de l'énamine **582** avec un excès énantiomérique supérieur à 95 %. Par la suite, 8 étapes ont été nécessaires pour synthétiser le système bicyclique **584** avec un rendement de 62 %. Une réaction d'annélation de Robinson intramoléculaire a conduit au système tricyclique **585** avec un rendement de 83%. Finalement, la (+)-subérosénone **572** et la (+)-subérosanone **19** ont été synthétisées en respectivement trois et deux étapes (Schéma 181).

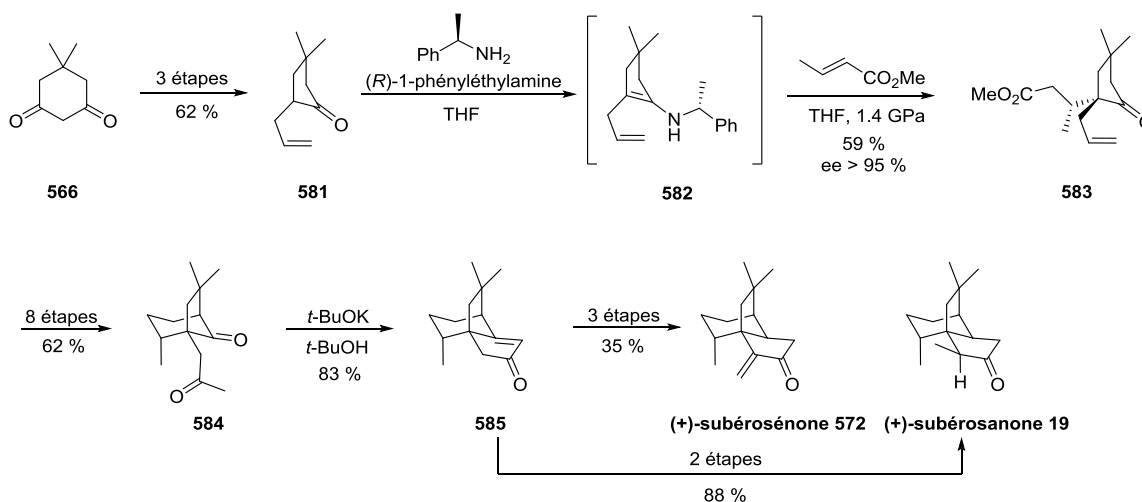


Schéma 181 : synthèse asymétrique de la (+)-subérosénone et de la (+)-subérosanone

²⁰³ M. Kousara, A. Ferry, F. Le Bideau, K. L. Serré, I. Chataigner, E. Morvan, J. Dubois, M. Chéron, F. Dumas, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 3458-3461

Ces mêmes auteurs ont également synthétisé la (-)-subérosénone **572**, la (-)-subérosanone **19** ainsi que la (+)-subérosénone **590** selon la même stratégie.²⁰⁴ Afin d'obtenir l'énantiomère des composés précédents, la (*S*)-1-phényléthylamine a été utilisée pour la réaction de Michael sous haute pression. Ainsi, au départ du composé **581**, la réaction de Michael sous haute pression a conduit à l'adduit de Michael **587** avec un excès énantiomérique supérieur à 95 %. Après formation de l'adduit de Michael **587**, 8 étapes ont été nécessaires pour obtenir le système bicyclique **588**. Ce dernier, soumis à une annélation de Robinson intramoléculaire, a conduit au système tricyclique **589** avec un rendement de 83 %. Finalement, les produits naturels ont été obtenus à partir de cet intermédiaire commun (Schéma 182).

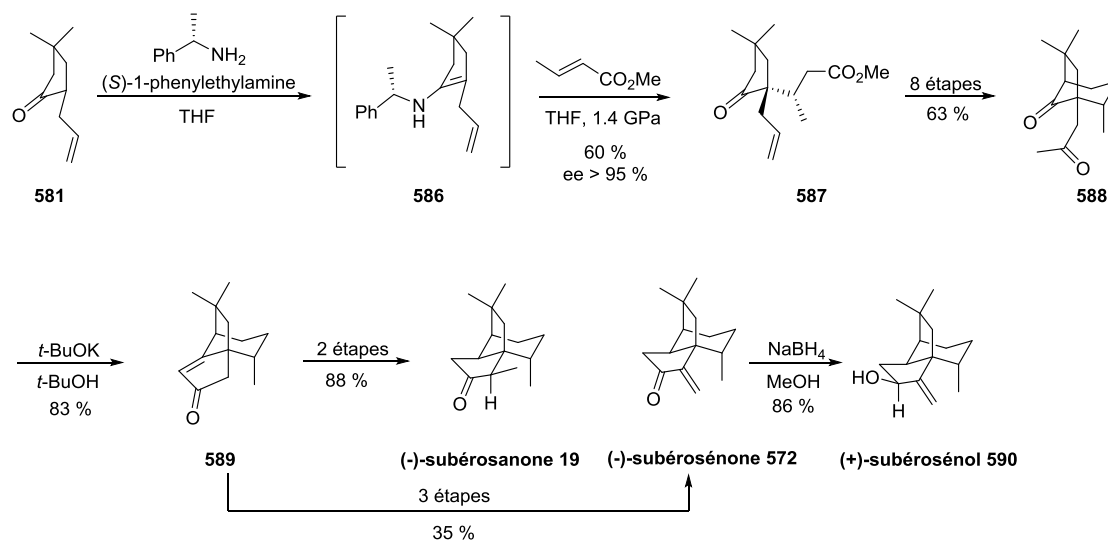


Schéma 182 : synthèse asymétrique de la (-)-subérosénone, de la (-)-subérosanone et de la (+)-subérosénone

F) Synthèse par une double réaction organocatalysée asymétrique suivie d'une aldolisation intramoléculaire

La synthèse de la (+)-subérosanone **19** a également été réalisée par J. Rodriguez et coll.²⁰⁵ Ces auteurs ont utilisé une double réaction d'organocatalyse, à savoir, une addition 1,4 de Michael asymétrique suivie d'une cyclisation intramoléculaire initiée par un carbène *N*-hétérocyclique afin d'obtenir le système bicyclique **596** énantiomériquement enrichi. Remarquons que cette étape a été réalisée à l'échelle multi-gramme (12 g). Par la suite, le système tricyclique **585** a été obtenu via une réaction intramoléculaire de Robinson.

Ainsi, au départ du β -cétoester **591** et de crotonaldéhyde **592**, une double réaction d'organocatalyse monotope a permis la formation du système bicyclique **595** obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères par le biais de l'intermédiaire **593**. Une réduction de Barton-McCombie a permis d'obtenir le composé **596** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (dr = 2/1). Finalement, 10 étapes ont été nécessaires pour former la dicétone **584** qui, par une réaction d'annélation intramoléculaire de Robinson, a permis la synthèse du

²⁰⁴ M. Kousara, F. Le Bideau, R. Ibrahim, A. Ferry, P-E. Venot, C. Dejean, J. Rängeaud, J. Dubois, P. Retailleau, F. Dumas, *Synthesis* **2016**, 48, 1637-1646

²⁰⁵ Y. Ren, M. Pisset, J. Godemert, N. Vanthuyne, J-V. Naubron, M. Giorgi, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *Chem. Comm.* **2016**, 52, 6565-6568

système tricyclique **585**. La (+)-subérosanone **19** a été obtenue en 2 étapes avec un rendement de 85 % (Schéma 183).

Ar¹=3,5-(CF₃)₂-C₆H₃
Ar¹=2,6-(i-Pr)₂-C₆H₃

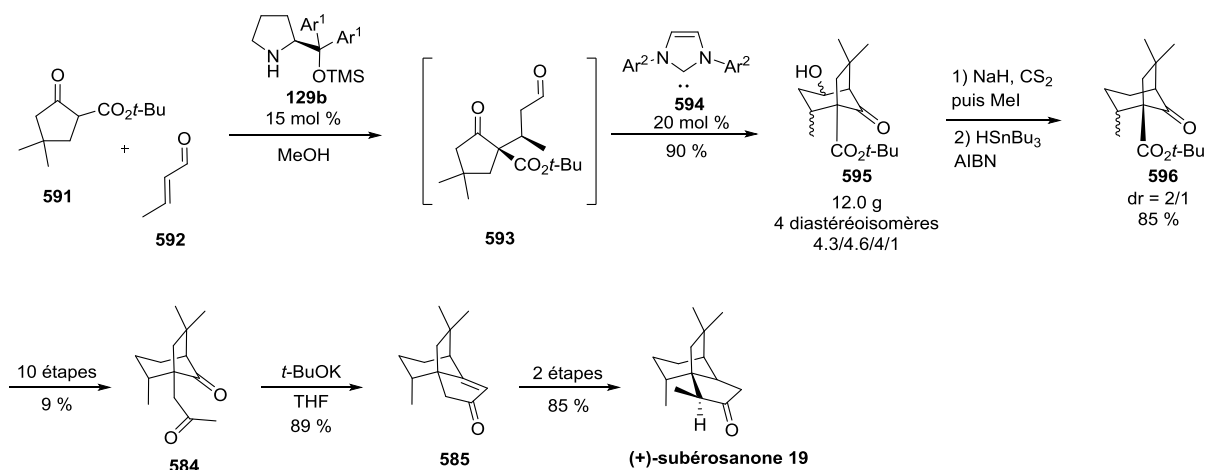


Schéma 183 : synthèse de la (+)-subérosanone par le biais d'une double réaction d'organocatalyse

2) Famille des cédranoïdes (tricyclo[5.3.1.0^{3,7}]undecane)

A) Synthèse par cycloadditions intramoléculaires

P. A. Wender et coll. avaient décrit la synthèse de l' α -cédrene **18** par le biais d'une réaction de photocycloaddition intramoléculaire.²⁰⁶ L'irradiation du composé aromatique **597** à température ambiante a donné à un mélange des composés **598** et **599** avec un rendement global de 65 %. Un traitement de ce mélange par du dibrome suivi d'une réduction radicalaire a conduit exclusivement au système tricyclique ponté **600**. Finalement, une réduction de Wolff-Kishner a permis de synthétiser l' α -cédrene **18** (Schéma 184).

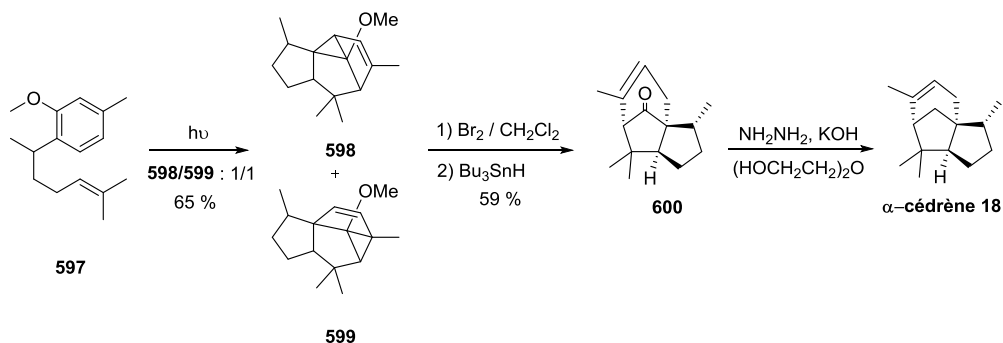


Schéma 184: synthèse de l' α -cédrene

²⁰⁶ P. A. Wender, J. J. Howbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 688-690

La synthèse de l' α -pipitzole **602** et du β -pipitzole **603** au départ d'un dérivé **601** de la pérézone, a été décrite par P. Joseph-Nathan et coll. via une cycloaddition intramoléculaire initiée par un catalyseur à base d' AlCl_3 et d' Et_2S .²⁰⁷ Dans ce cas, à basse température, la cycloaddition a conduit à un mélange de l' α -pipitzole **602** et du β -pipitzole **603** dans un ratio respectif de 1 à 3 (Schéma 185).

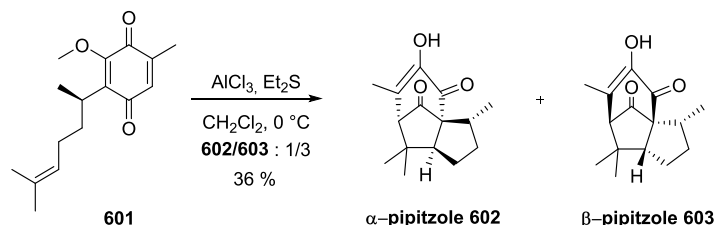


Schéma 185 : synthèse de l' α -pipitzole et du β -pipitzole

En se basant sur une méthodologie identique, mais en changeant la nature de l'acide de Lewis et du réactif aromatique **301**, ces mêmes auteurs avaient décrit la synthèse hautement stéréosélective de l' α -pipitzole **602**.²⁰⁸ En traitant la pérézone **604** avec un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, la cycloaddition a conduit de façon très majoritaire à l' α -pipitzol avec un excellent rendement de 98 % (Schéma 186).

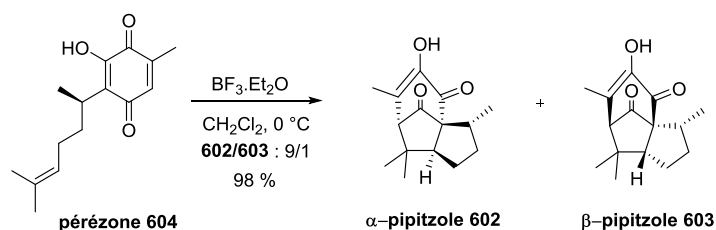


Schéma 186 : synthèse hautement stéréosélective de l' α -pipitzole

D'un autre côté, T. R. R. Pettus et coll. avaient décrit la synthèse du système tricyclique ponté par le biais d'une cycloaddition [5+2] via une désaromatisation oxydante du curcuphénol **606**.²⁰⁹ Ce dernier a été synthétisé en une étape monotope au départ de l'aryle **605**. Puis, un traitement du curcuphénol **606** par de le tétraacétate de plomb et à basse température a permis de générer *in-situ* l'espèce cationique **607** qui, par une cycloaddition [5+2], a conduit au système tricyclique **609** via l'intermédiaire **608**. Finalement, l' α -cédrene **18** et l' α -pipitzole **602** ont respectivement été obtenus en 2 et 3 étapes avec des rendements globaux de 48 et 53 % (Schéma 187).

²⁰⁷ I. H. Sanchez, F. Basurto, P. Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 382-383

²⁰⁸ I. H. Sanchez, R. Yanez, R. Enriquez, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2818-2819

²⁰⁹ J. C. Green, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1603-1608

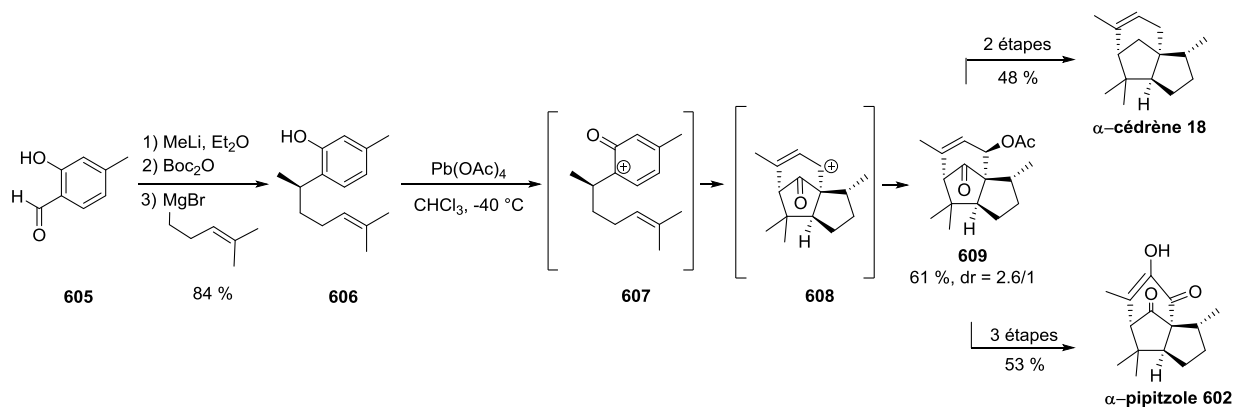


Schéma 187 : synthèse de l'α-cédrène et de l'α-pipitzole par une cycloaddition [5+2]

B) Synthèse par une réaction d'aldolisation intramoléculaire

P. Yates et coll. avaient décrit la synthèse du squelette carboné des cédranoides via une étape d'aldolisation intramoléculaire.²¹⁰ Au départ du composé **610**, le diquinane **611** a été obtenu en 10 étapes avec un rendement de 2 %. Cet intermédiaire, suite à l'épimérisation du centre asymétrique en position 3 en milieu basique, a réagi selon une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour conduire à la dicétone tricyclique ponté **612** avec un rendement quantitatif. Cette dernière est l'intermédiaire clé permettant la synthèse du cédrole **613** en 3 étapes comme décrit par G. Stork et coll.²¹¹ (Schéma 188).

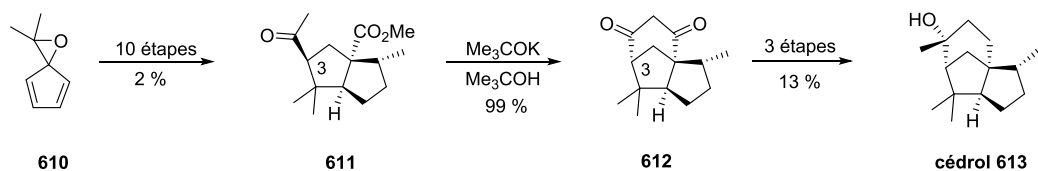


Schéma 188 : synthèse du cédrole par une réaction d'aldolisation intramoléculaire

Ces auteurs ont par la suite utilisé la même méthodologie pour la synthèse totale de l'α-biotol **617**.²¹² Comme précédemment, au départ du diquinane **614**, le cétoester **615** a été synthétisé en 11 étapes avec un rendement de 9.5 %. Ce dernier a réagi en milieu basique pour former via une réaction d'aldolisation intramoléculaire le système tricyclique **616** avec un rendement de 96 %. Finalement, 5 étapes avec un rendement global de 38 % ont été nécessaires pour l'obtention de l'α-biotol **617** (Schéma 189).

²¹⁰ P. Yates, K. E. Stevens, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4401-4410

²¹¹ G. Stork, F. H. Clarke, Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3114-3125

²¹² P. Yates, R. S. Grewal, P. C. Hayes, J. F. Sawyer, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 2805-2815

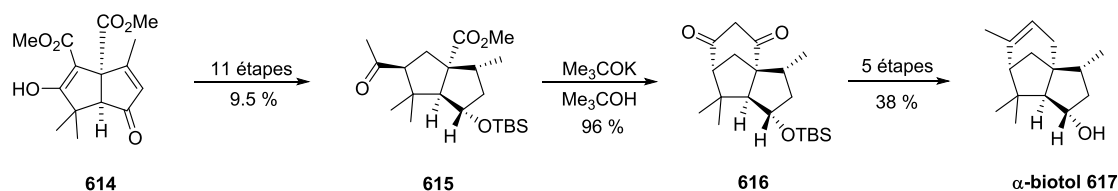


Schéma 189 : synthèse de l'α-biotol

Une synthèse du β-pipitzole **603** utilisant une réaction d'aldolisation intramoléculaire a été décrite par R. L. Funk et coll.²¹³ Au départ de la troponone **618**, le système bicyclique **619** a été synthétisé en 7 étapes avec un rendement de 31 %. Puis, une réaction d'aldolisation intramoléculaire en milieu basique a conduit au système tricyclique **620** avec un très bon rendement de 96 %. Finalement, 2 étapes ont été nécessaires pour obtenir le β-pipitzole **603** (Schéma 190).

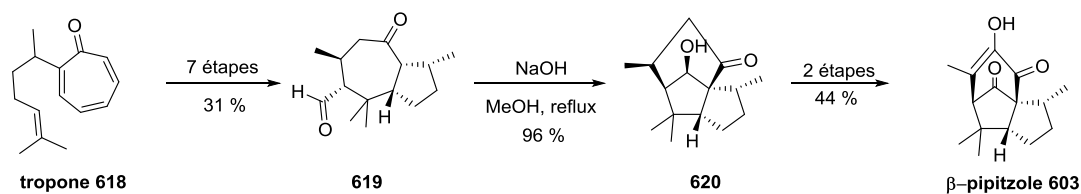


Schéma 190 : synthèse du β-pipitzole par une réaction d'aldolisation intramoléculaire

La synthèse asymétrique du (-)-α-pipitzole (-)-**602** avait été décrite par B. Fraser-Reid et coll. par le biais d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire.²¹⁴ La diquinane **622** a été préparée au départ du composé **621** en 19 étapes et avec un rendement inférieur à 1 %. Un traitement en milieu basique a permis de réaliser une réaction d'aldolisation intramoléculaire conduisant au système tricyclique **623** avec un rendement de 90 %. Finalement, 8 étapes ont été nécessaires pour synthétiser l'α-pipitzole (-)-**602** (Schéma 191).

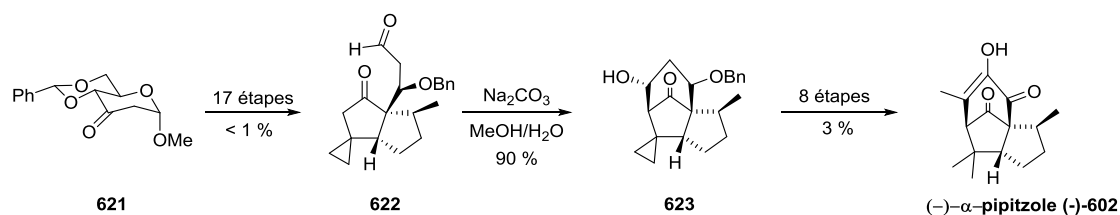


Schéma 191 : synthèse asymétrique de l'α-pipitzole

C) Synthèse par une étape d'agrandissement de cycle

D. W. Landry et coll. avaient proposé la synthèse du 8,14-cédrandiol **628** par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire suivie d'une réaction d'agrandissement de cycle.²¹⁵ Le

²¹³ R. L. Funk, G. L. Bolton, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3174-3176

²¹⁴ H. Pak, I. I. Canalda, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3009-3011

²¹⁵ D. W. Landry, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2761-2768

composé ponté **625** a été synthétisé au départ de la dicyclopentadiène **624** en 12 étapes avec un rendement global de 9 %. Le cyclopentadiène fonctionnalisé **625** soumis à des conditions thermiques a évolué par une suite de réactions (réaction de rétro Diels-Alder, réarrangement sigmatropique et réaction de Diels-Alder) pour former le système tricyclique **626**. Puis, une réaction avec le dichlorocarbène et un traitement en milieu basique a conduit au composé **627**. Finalement, 8 étapes ont été nécessaires pour synthétiser le 8,14-cédrandiol **628** (Schéma 192).

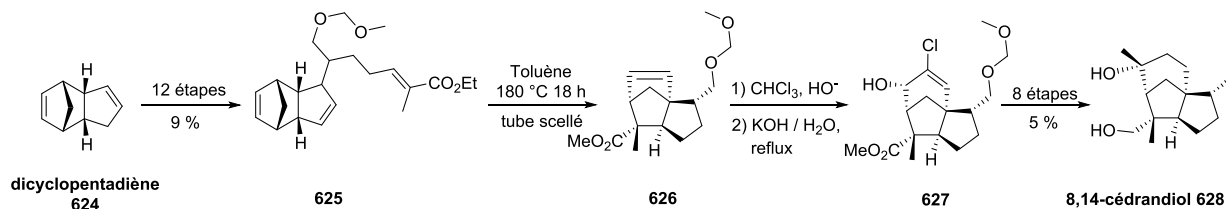


Schéma 192 : synthèse du 8,14-cédrandiol par une réaction de Diels-Alder suivie d'une réaction d'expansion de cycle

Les synthèses du 8,14 cédranoxide **632** et du 8,14 cédrandiol **628** ont été décrites par M. Ihara et coll. par le biais d'une réaction d'agrandissement de cycle.²¹⁶ Au départ de l'énamine **629**, 8 étapes ont été nécessaires pour synthétiser le composé **630** avec un rendement de 29 %. Un traitement par du diazoacetate en présence du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a permis une réaction d'expansion de cycle et a conduit au système tricyclique **631**. Finalement, le 8,14 cédrandiol **628** et le 8,14 cédranoxide **632** ont été synthétisés en 10 et 11 étapes avec des rendements respectifs de 30 et 16 % au départ de l'intermédiaire **631** (Schéma 193).

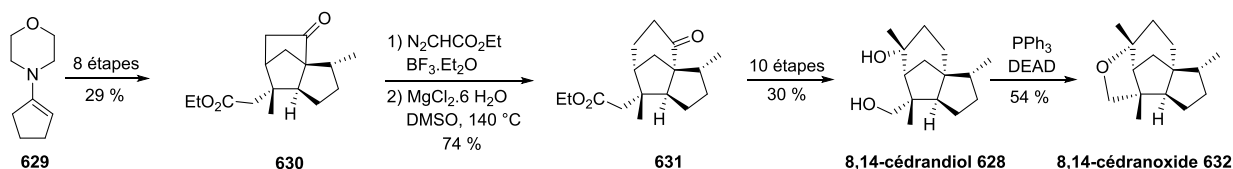


Schéma 193 : synthèse de cédranoides par une réaction d'expansion de cycle

D) Synthèse par une réaction de métathèse cyclisante

La synthèse du système tricyclique a été réalisée par une réaction de métathèse cyclisante par A. Srikrishna et coll.²¹⁷ Au départ du (*S*)-campholenaldéhyde **633**, le diquinane **634** a été obtenu en 9 étapes avec un rendement de 25 %. A partir de ce dernier possédant deux groupements alcènes terminaux, une réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs première génération a permis l'accès au système tricyclique **635** avec un très bon rendement de 94 %. Cependant, aucune synthèse totale de produits naturels n'a été réalisée sur cette base (Schéma 194).

²¹⁶ M. Ihara, K. Makita, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1259-1264

²¹⁷ A. Srikrishna, B. Beeraiiah, V. Gowri, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2649-2654

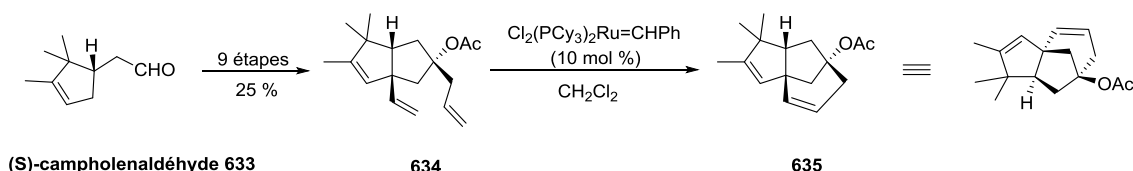


Schéma 194 : synthèse d'un système tricyclique par une réaction de métathèse cyclisante

Au cours de cette étude bibliographique, nous nous sommes rendus compte qu'aucune réaction de MBH permettant la formation du système tricyclique présent dans la famille des quadranes/subérosanes et des cédranoides a été décrite dans la littérature. Par conséquent, nous nous sommes proposés d'étudier la synthèse de la sous-structure tricyclique caractéristique de ces produits naturels par le biais d'une réaction intramoléculaire de MBH en tenant compte des méthodologies développées au laboratoire.

II) Notre approche de la sous-structure tricyclique des quadranes/subérosanes et des cédranoides

1) Accès aux bicycles pontés et formation des tricycles pontés

De récents travaux du laboratoire avaient montré que des bicyclo[3.2.1]octane-6,8-diones fonctionnalisées étaient obtenues au départ de cyclopentane-1,3-diones reliées par un bras espaceur à une cétone α,β -insaturée.²¹⁸ Parmi les systèmes bicycliques pontés obtenus, les composés possédant un groupement allyle en jonction de cycle avait retenu notre attention. En effet, nous allons pouvoir, à priori, facilement fonctionnaliser l'oléfine terminale par des réactions de métathèses croisées afin d'introduire un groupement électroattracteur et pouvoir ainsi mettre en œuvre les réactions de MBH. Ces dernières devraient conduire à la synthèse des systèmes tricycliques se retrouvant dans les cédranoides et les quadranes/subérosanes (Schéma 195).

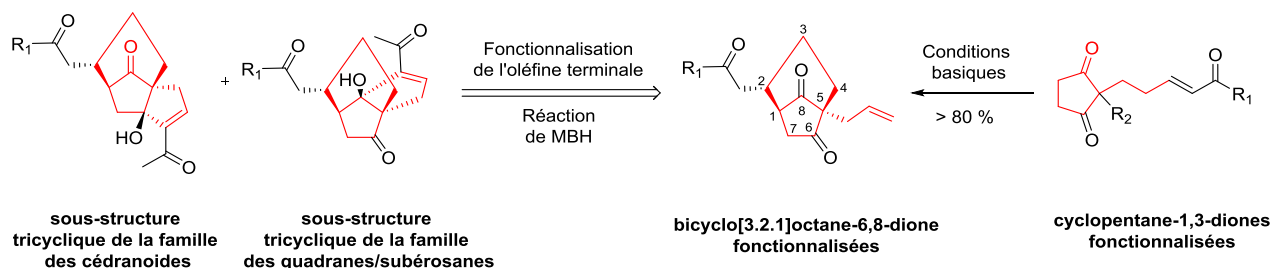


Schéma 195 : approche synthétique de la sous-structure tricyclique des quadranes/subérosanes et des cédranoides

²¹⁸ R. Boehringer, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6940-6943

Le système bicyclique (\pm)-**14** a été obtenu en 4 étapes au départ de la cyclopentane-1,3-dione **636**. Tout d'abord, une réaction pallado-catalysée de Tsuji-Trost²¹⁹ en présence d'acétate d'allyle a permis d'accéder à l'oléfine **637**. Puis, une addition 1,4 de Michael sur l'acroléine suivie d'une élongation de la chaîne par une réaction de Wittig a conduit à la cyclopentane-1,3-dione fonctionnalisée par un bras espaceur comportant une cétone α,β -insaturée **638**. Finalement, un traitement de cette dernière dans des conditions basiques a fourni le système bicyclique ponté (\pm)-**14** avec un rendement de 86 % (Schéma 196).

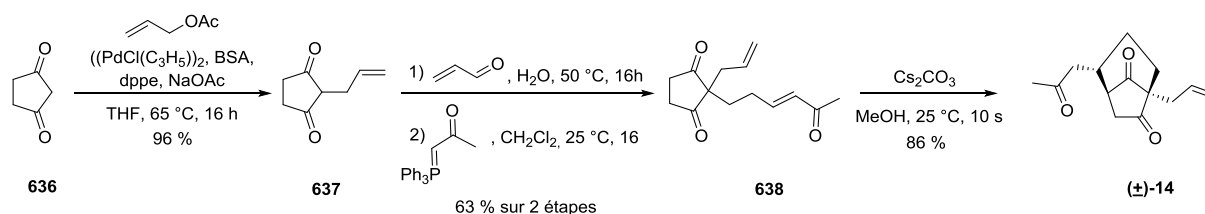


Schéma 196 : synthèse du composé (\pm)-14

Au départ du système bicyclique (\pm)-**14**, nous avons réalisé une réaction de métathèse croisée entre ce dernier (\pm)-**14** et la méthyl vinyl cétone **15** en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération ce qui a conduit au composé (\pm)-**639**.

A partir de ce dernier, nous avons mis en œuvre les réactions de MBH précédemment développées au laboratoire. Dans nos conditions initiales, à savoir, l'utilisation de tri-*n*-butylphosphine dans le toluène à 75 °C, deux systèmes tricycliques pontés (\pm)-**17** et (\pm)-**16** ont été isolés dans un rapport respectif de 1.3 à 1 avec un rendement global de 80 %. Des monocristaux des deux produits ont été obtenus et une analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer les structures et les configurations relatives des deux systèmes tricycliques (\pm)-**16** et (\pm)-**17**^{220,221} (Schéma 197).

²¹⁹ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387-4388

²²⁰ CCDC 1423480

²²¹ CCDC 1431069

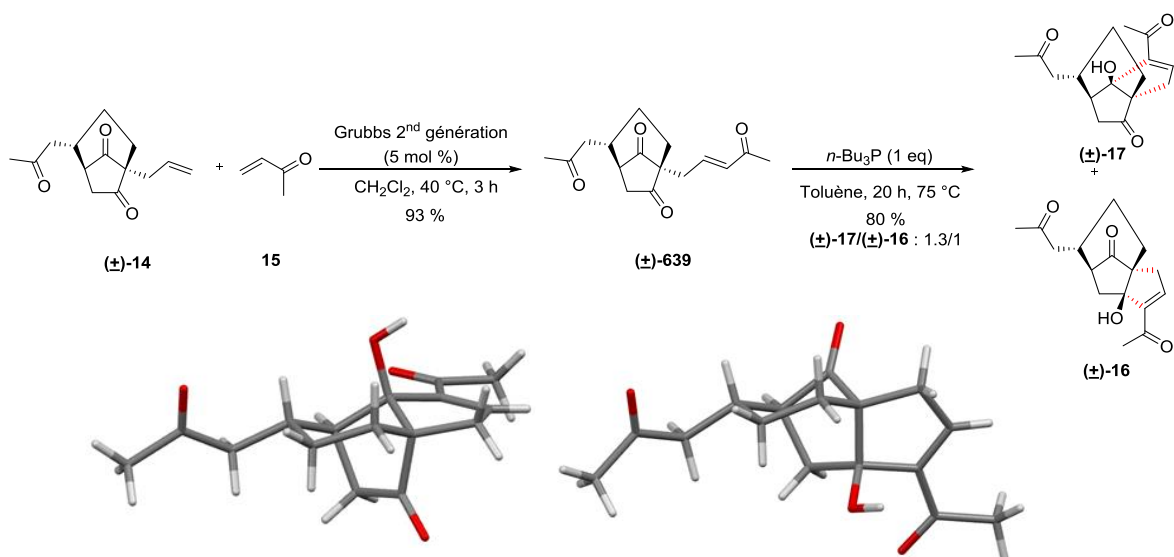


Schéma 197 : synthèse des systèmes tricycliques $(\pm)\text{-16}$ et $(\pm)\text{-17}$

Effectivement, étant donné la présence de deux groupements carbonyles en position 6 et 8 sur le système bicyclique $(\pm)\text{-639}$, la cyclisation intramoléculaire a conduit au système tricyclique $(\pm)\text{-17}$ se retrouvant dans la famille des quadranes/subérosanes (cyclisation sur le groupement carbonyle en position 8) et au système tricyclique $(\pm)\text{-16}$ caractéristique de la famille des cédranoides (cyclisation sur le groupement carbonyle en position 6) (Schéma 198).

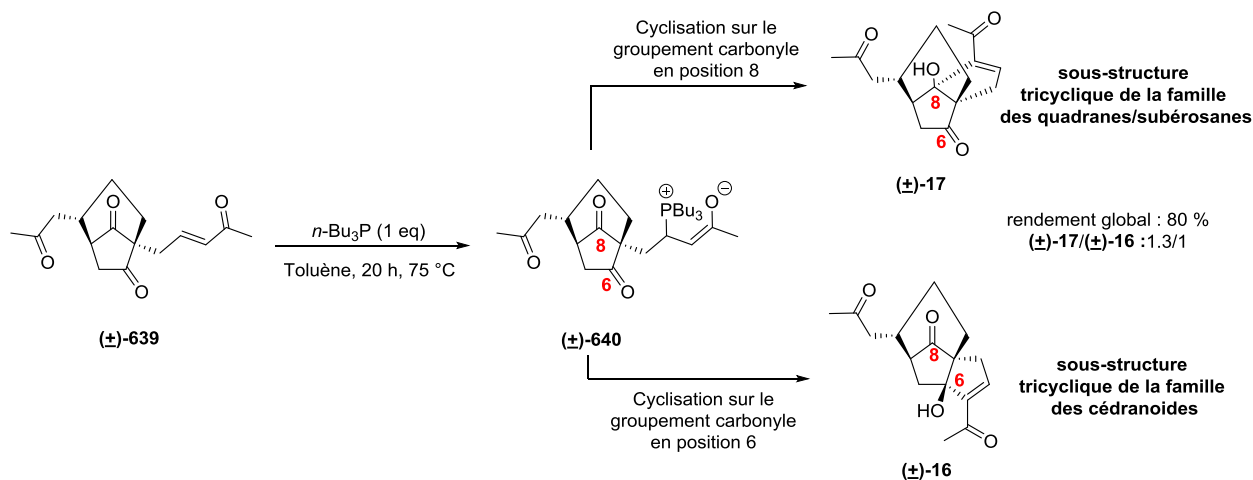


Schéma 198 : cyclisation intramoléculaire de la réaction de MBH

Ces premiers résultats très encourageants nous ont incité à poursuivre cette étude en modifiant les différents paramètres réactionnels afin de contrôler la régiosélectivité de la réaction de cyclisation intramoléculaire. Cette démarche nous permettrait d'accéder exclusivement à la sous-structure présente dans le squelette des quadranes/subérosanes ou des cédranoides.

2) Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de Morita-Baylis-Hillman

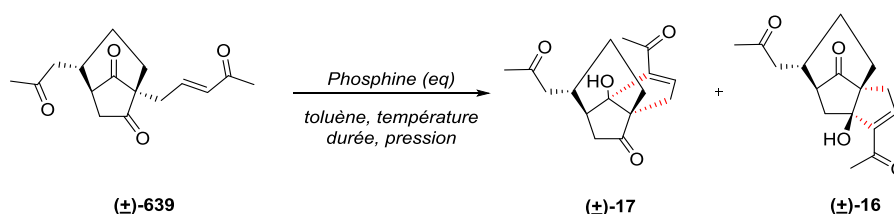
Pour mettre au point cette réaction de cyclisation intramoléculaire régiosélective, nous avons réalisé une étude impliquant la nature et la quantité de la phosphine, la température ainsi que le temps de réaction.

En premier lieu, en réalisant la réaction avec de la triphénylphosphine à 75 °C dans le toluène pendant 20 h, nous avons remarqué que la réaction n'évoluait pas (entrée 1) par rapport aux conditions mises en œuvre précédemment (entrée 2).

L'utilisation de tri-*n*-butylphosphine, l'augmentation de la température (de 75 °C à 110 °C) et de la durée de réaction (de 20 h à 48 h) a fait chuter le rendement (entrées 3 et 4). Néanmoins, de manière surprenante, une diminution de la durée de réaction, nous a permis d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur du système tricyclique (**±**)-**17** (2.3/1 à 4.5/1) (entrées 5 et 6). De plus, en travaillant à 25 °C et en laissant le milieu réactionnel à cette température pendant 2 h, la sélectivité en faveur du composé (**±**)-**17** a encore été augmentée (6.7/1) (entrée 7).

Avec l'utilisation d'une quantité catalytique de phosphine, nous avons remarqué que la cyclisation intramoléculaire nécessitait 5 h de réaction et que la sélectivité en faveur du produit (**±**)-**17** a diminué (3.1/1) (entrée 8). Il en était de même pour un excès de phosphine (4.5/1 et 1.8/1) (entrées 9 et 10). Une activation par haute pression et l'utilisation d'une quantité catalytique de phosphine n'a pas donné le résultat attendu, les produits (**±**)-**16** et (**±**)-**17** ont été isolés avec un très faible rendement de 7 % (entrée 11) (Tableau 5)

Tableau 5 : optimisation de la réaction de Morita-Baylis-Hillman



Entrée	Phosphine	Pression	Température	Durée	Rendement	Rapport (±)- 17 / (±) - 16
1	PPh ₃	1 atm	75 °C	20 h	0 %	/
2	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	75 °C	20 h	80 %	1.3/1
3	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	110 °C	20 h	60 %	1/1
4	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	25 °C	48 h	16 %	1/1
5	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	75 °C	2 h	85 %	2.3/1
6	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	75 °C	45 min	84 %	4.5/1
7	<i>n</i> -Bu ₃ P (1 eq)	1 atm	25 °C	2 h	84 %	6.7/1
8	<i>n</i> -Bu ₃ P (0.3 eq)	1 atm	25 °C	5 h	88 %	3.1/1
9	<i>n</i> -Bu ₃ P (2 eq)	1 atm	25 °C	1 h	79 %	4.5/1
10	<i>n</i> -Bu ₃ P (2 eq)	1 atm	25 °C	24 h	69 %	1.8/1
11	<i>n</i> -Bu ₃ P (0.1 eq)	9 kbar	25 °C	24 h	7 %	1.3/1

Il résulte de l'ensemble de ces résultats que le système tricyclique ponté **(±)-17** a été majoritairement obtenu (sous-structure des quadranes/subérosanes) (entrée 7). Pour ce faire, la réaction devait être réalisée avec un équivalent de tri-*n*-butylphosphine, dans le toluène, à température ambiante pendant 2 h. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'augmenter la sélectivité de la réaction de MBH pour obtenir le composé **(±)-16** possédant la sous-structure du squelette des cédranoides.

3) Nature du groupement électrophile terminal

Afin d'étudier l'influence du système insaturé terminal sur la régiochimie de la réaction de MBH, nous avons synthétisé les dérivés bicycliques **(±)-641** et **(±)-642** possédant soit un ester α,β -insaturé ou soit un aldéhyde α,β -insaturé. Ces composés, au départ du bicyclic ponté **(±)-14**, ont aisément été obtenus par le biais d'une réaction de métathèse croisée d'oléfine en présence d'acroléine ou d'acrylate de méthyle et du catalyseur de Grubbs de seconde génération. Nous avons ainsi respectivement obtenu l'aldéhyde α,β -insaturé **(±)-641** et l'ester α,β -insaturé **(±)-642** (Schéma 199).

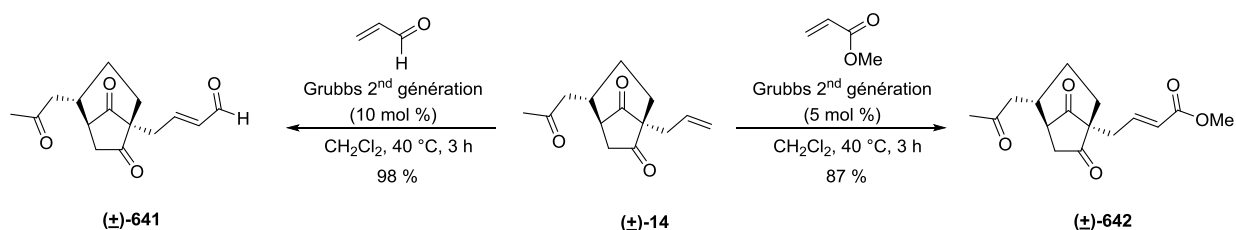


Schéma 199: synthèse de différents systèmes α,β -insaturés

A) Au départ d'un ester α,β -insaturé

Disposant de ces deux systèmes bicycliques fonctionnalisés, les réactions de MBH ont été réalisées. Au départ du composé **(±)-642**, en utilisant un équivalent de tri-*n*-butylphosphine dans le toluène à température ambiante, le produit de départ **(±)-642** a été récupéré de manière quantitative. Par contre, en effectuant cette réaction dans le toluène à 75 °C, le produit de départ a été consommé en 5 h et deux adduits **(±)-643** et **(±)-644** résultant d'une réaction de MBH ont été isolés avec un rendement global de 86 % et dans un rapport respectif de 1.6 à 1 (Schéma 200).

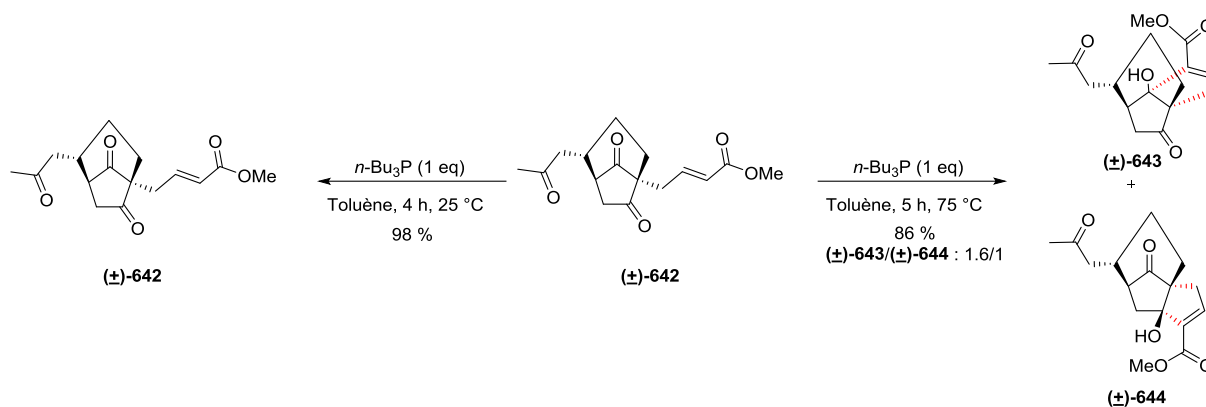


Schéma 200 : réaction de MBH au départ du composé (±)-642

Le rendement global de cette réaction était proche de celui observé précédemment dans le cas où une cétone α,β -insaturée était utilisée comme groupement électroattracteur (84 et 86 %). Cependant, nous avons remarqué que la sélectivité de la réaction était moindre (6.7/1 et 1.6/1). Par la suite, afin d'utiliser un groupement électroattracteur plus réactif, nous nous sommes proposés de partir d'un aldéhyde α,β -insaturé.

B) Au départ d'un aldéhyde α,β -insaturé

Avec le composé (±)-641 comportant un aldéhyde α,β insaturé terminal, la réaction de MBH qui a lieu à température ambiante en 2 h a conduit à un mélange équimolaire des systèmes tricyclique (±)-645 et (±)-646 mais avec un rendement très faible de 10 % (Schéma 201).

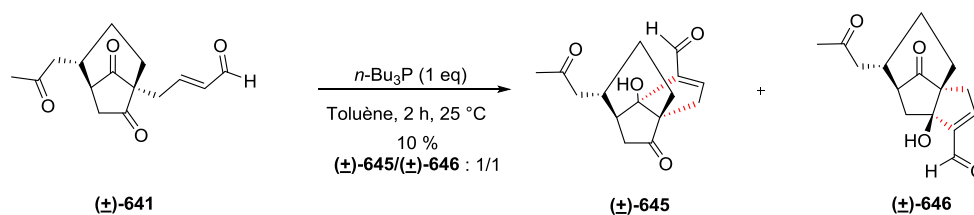


Schéma 201 : cyclisation intramoléculaire au départ du composé (±)-641

Par conséquent, en modifiant la nature du groupement α,β -insaturé, nous avons toujours majoritairement obtenu le système tricycle caractéristique des quadranes/subérosanes. Afin de contrôler la régiochimie de la réaction, nous nous sommes proposés de réduire le nombre de groupements carbonyles présents sur l'entité bicyclique (±)-639.

4) Synthèse d'un système bicyclique fonctionnalisé par un groupement hydroxyle et réactions de MBH

Nous avons commencé par synthétiser le système bicyclique (\pm)-**648** possédant un groupement hydroxyle en position 2 et non pas une chaîne propanone (composé (\pm)-**639**). Au départ de la cyclopentane-1,3-dione fonctionnalisée **637**, l'addition de l'acroléine a permis d'obtenir l'aldéhyde **647** avec un rendement 91 %. Un traitement en milieu basique a conduit à un mélange séparable de deux diastéréoisomères (\pm)-**648** et (\pm)-**649** avec des rendements respectifs de 52 et 31 % où le groupement hydroxyle situé en position 2 se retrouve soit en position équatoriale soit en position axiale.

Nous avons déterminé la stéréochimie relative du carbone substitué par ce groupement hydroxyle en comparant nos données spectroscopiques avec celles présente dans la littérature. H. Schick et coll. avaient également synthétisé des bicyclo[3.2.1]octane-6.8-diones fonctionnalisées comportant un groupement hydroxyle en position 2 se différenciant de nos substrats par le substituant situé en position 5 (groupement méthyle dans leur cas, groupement allyle dans le nôtre).²²²

Ces auteurs avaient décrit que le déplacement chimique du proton substituant le carbone en position 2 était différent en fonction de la position axiale ou équatoriale du groupement hydroxyle. Si ce groupement était en position équatoriale, le déplacement chimique du proton en position 2 était de 4.20 ppm. D'autre part, si le groupement hydroxyle était en position axiale le déplacement chimique du proton en position 2 était de 4.53 ppm. En complément, pour le composé (\pm)-**648** (groupement hydroxyle en position équatoriale), les déplacements chimiques des protons en position 7 étaient de 2.93 et 2.48 ppm tandis que pour le composé (\pm)-**649** (groupement hydroxyle en position axiale) ils étaient de 2.56 et 2.53 ppm.

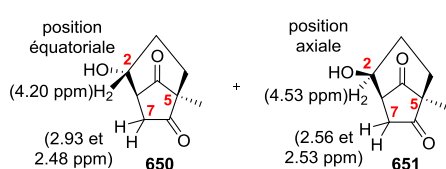
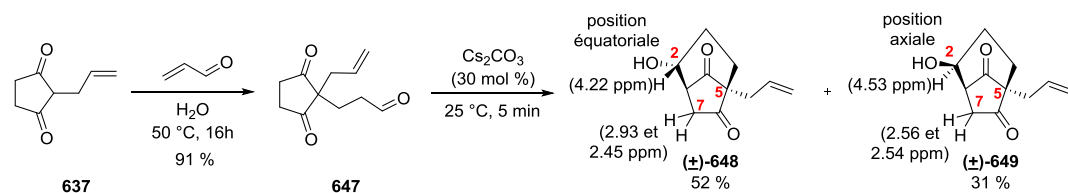
D'un autre côté, C. M. Marson et coll. avaient également constaté que le proton H₂ situé en position équatoriale était toujours plus blindé par rapport au proton H₂ situé en position axiale.²²³ Ceci est d'ailleurs en accord avec les données générales de la littérature concernant le cyclohexanol²²⁴ : le proton situé en α du groupement hydroxyle a un déplacement chimique de 3.38 ppm en position axiale et de 3.85 ppm en position équatoriale.

Dans notre cas, pour le composé (\pm)-**648**, le déplacement chimique du proton en position 2 était de 4.22 ppm tandis que pour le composé (\pm)-**649**, le déplacement chimique du proton en position 2 était de 4.53 ppm. D'un autre côté, les déplacements chimiques des protons en position 7 étaient de 2.93 et 2.45 ppm dans le composé (\pm)-**648** alors que dans le composé (\pm)-**649** ces déplacements chimiques étaient de 2.56 et 2.53 ppm. Par conséquent, sur la base de ces éléments et par analogie avec les données de la littérature nous avons conclu que le groupement hydroxyle du composé majeur (\pm)-**648** était en position équatoriale alors que celui du composé mineur (\pm)-**649** était en position axiale (Schéma 202).

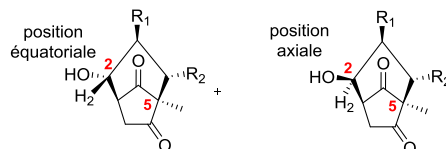
²²² H. Schick, B. Roatsch, H. Schwarz, A. Hauser, S. Schwarz, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 419-422

²²³ R. Promontorio, J-A. Richard, C. M. Marson, *RSC Adv.* **2016**, 6, 114412-114424

²²⁴ E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, Edition Springer-Verlag, **1986**

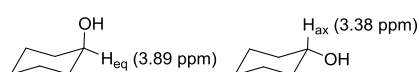


Travaux de H. Schick et coll.



652 [R₁=Me, R₂=H, δH₂ = 3.69 ppm] **655** [R₁=Me, R₂=H, δH₂ = 4.25 ppm]
653 [R₁=H, R₂=Me, δH₂ = 4.20 ppm] **656** [R₁=H, R₂=Me, δH₂ = 4.48 ppm]
654 [R₁=H, R₂=Ph, δH₂ = 4.38 ppm] **657** [R₁=H, R₂=Ph, δH₂ = 4.63 ppm]

Travaux de C. M. Marson et coll.



déplacements chimiques donnés par W. Simon et coll.

Schéma 202 : synthèse des systèmes bicycliques pontés (±)-648 et (±)-649

Par la suite, une réaction de métathèse croisée entre le composé (±)-648 et la méthyl vinyl cétone **15** en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération nous a permis de fonctionnaliser l'oléfine terminale par une cétone α,β-insaturée avec rendement de 72 %. Nous avons soumis le système bicyclique (±)-658 à nos conditions réactionnelles de MBH. Cependant, cela a conduit à un mélange complexe de produits que nous n'avons pas été en mesure de séparer et qui n'ont pas pu être analysés (Schéma 203).

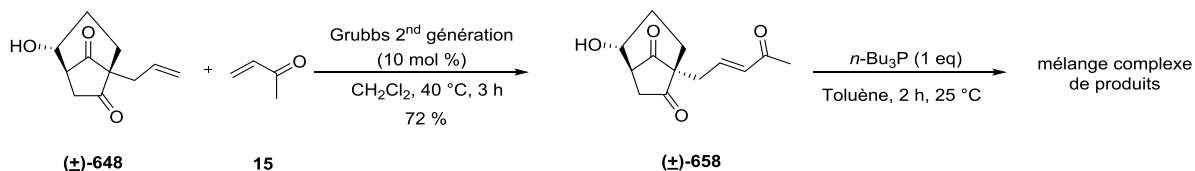


Schéma 203 : réaction de MBH au départ du composé (±)-658

Ce comportement pourrait résulter de la présence du groupement hydroxyle situé en position 2. L'espèce zwitterionique (±)-659 possédant un groupement énolate pourrait subir une prototropie pour conduire à l'alcoolate (±)-660. Ce dernier pourrait évoluer via des réactions de types rétro-aldol (formation de l'intermédiaire (±)-661) pour conduire à un mélange complexe de produits (Schéma 204).

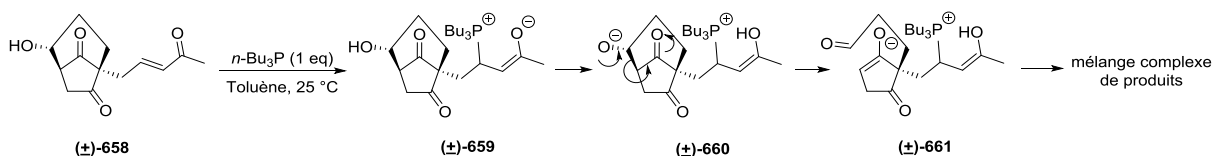


Schéma 204 : réarrangements possibles du zwitterion (±)-659

Cette constatation nous a incité à protéger le groupement hydroxyle situé en position 2. Ainsi, en traitant le système bicyclique **(±)-648** par un excès de TBSOTf en présence de triéthylamine, nous avons obtenu le composé **(±)-662** possédant à la fois un groupement hydroxyle protégé situé en position 2 et un énoxysilane en position C₆-C₇. Ce dernier pourrait représenter un synthon commun pour la synthèse des sous-structures caractéristiques des cédranoides et des quadranes/subérosanes (Schéma 205).

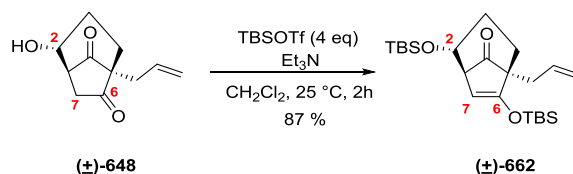


Schéma 205 : protection régiosélective d'une cétone du système bicyclique **(±)-648**

En effet, le système tricyclique caractéristique des cédranoides **(±)-663** pourrait résulter d'une réaction de MBH effectuée sur le composé **(±)-664** obtenu par une étape de déprotection de l'énoxysilane suivie d'une réaction de métathèse croisée. Le système bicyclique **(±)-665** proviendrait du composé **(±)-662** ayant subi une séquence réduction-protection en position 8 (Schéma 206).

Pg = groupement protecteur

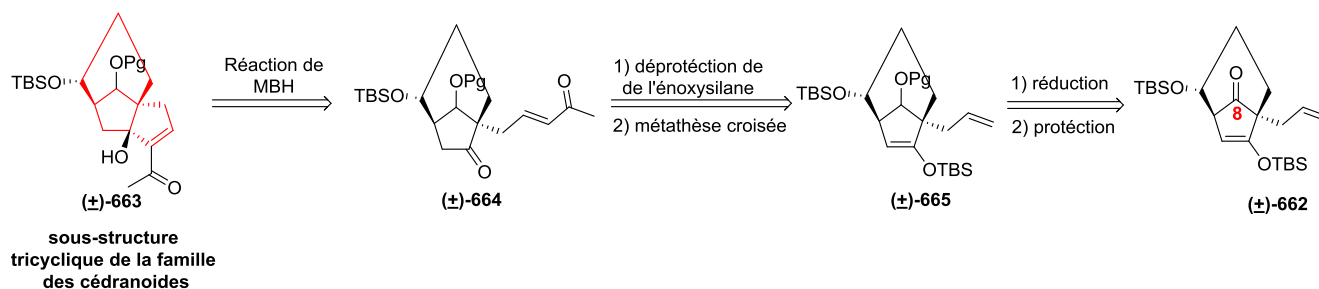


Schéma 206 : rétro-synthèse de la sous-structure tricyclique caractéristique cédranoides

La sous-structure tricyclique **(±)-666** se retrouvant dans la famille des quadranes/subérosanes pourrait quant à elle résulter d'une réaction de MBH effectué sur le composé **(±)-667** obtenu par une métathèse croisée entre le système bicyclique **(±)-662** et la méthyl vinyl cétone **15** (Schéma 207).

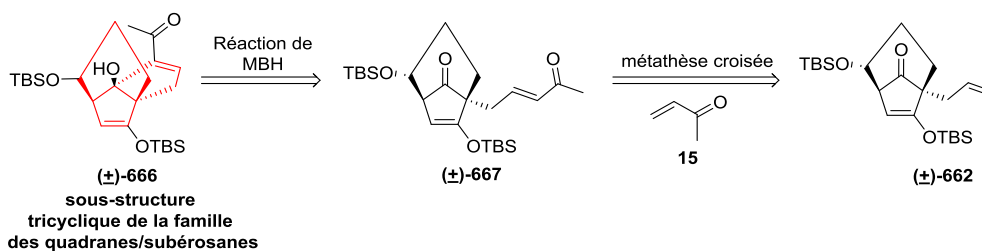


Schéma 207 : rétro-synthèse de la sous-structure tricyclique caractéristique quadranes/subérosanes

Nous allons tout d'abord exposer nos résultats concernant l'accès au système tricyclique caractéristique des cédranoides.

5) En route vers la sous-structure tricyclique des cédranoides

Au départ du système bicyclique ponté (\pm)-**662**, nous avons réalisé une réduction à basse température du groupement carbonyle situé en position 8 par NaBH_4 et nous avons obtenu l'alcool (\pm)-**668** sous forme d'un seul diastéréoisomère (la détermination de la configuration relative du carbone en position 8 sera expliquée par la suite). Puis, le groupement hydroxyle du composé (\pm)-**668** a été protégé par un traitement avec du TBSOTf en présence de triéthylamine pour conduire au composé (\pm)-**669**. Finalement, une hydrolyse en milieu acide nous a permis d'obtenir de manière monotopie le système bicyclique ponté (\pm)-**670** (Schéma 208).

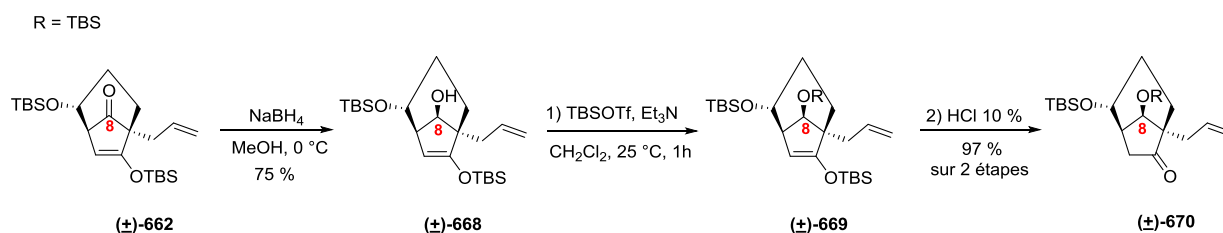


Schéma 208 : synthèse du composé (\pm)-670

Afin de déterminer la configuration relative du carbone situé en position 8, nous avons réalisé une attribution totale des carbones et des protons par des analyses de RMN à deux dimensions. Ainsi, les déplacements chimiques et la position des protons H^1 , H^2 , H^3_{ax} , H^3_{eq} , H^4_{ax} , H^7_1 , H^7_2 et H^8_{eq} ont été déterminées. Suite à cela, l'étude de la séquence NOESY (corrélations spatiales ^1H - ^1H) nous a permis de mettre en évidence une corrélation entre le proton H^8_{eq} et le proton H^7_1 . Cette corrélation était uniquement possible dans le cas où le proton situé en position 8 était en position équatoriale. Si ce proton avait été en position axiale (H^8_{ax}), il n'y aurait pas de corrélation entre les protons H^8_{ax} et H^7_1 mais nous aurions à la place mis en évidence une corrélation entre le proton H^8_{ax} et les protons H^2 et H^4_{ax} .

De plus, cette étude nous a également permis de confirmer la position équatoriale du groupement hydroxyle protégé en position 2. Nous avons déterminé que les constantes de couplage entre le proton H^2 et H^1 , H^3_{ax} et H^3_{eq} étaient respectivement de 3.5 Hz, 10.3 Hz et 6.5 Hz. La constante de couplage entre H^2 et H^3_{ax} possède une valeur caractéristique des constantes de couplages de type axiale-axiale concernant les structures de type cyclohexane tandis que les deux autres constantes possèdent les valeurs caractéristiques des constantes de couplages de type axiale-équatoriale. Nous avons par conséquent confirmé la position axiale du proton H^2 et donc la position équatoriale du groupement hydroxyle situé en position 2 (Schéma 209).

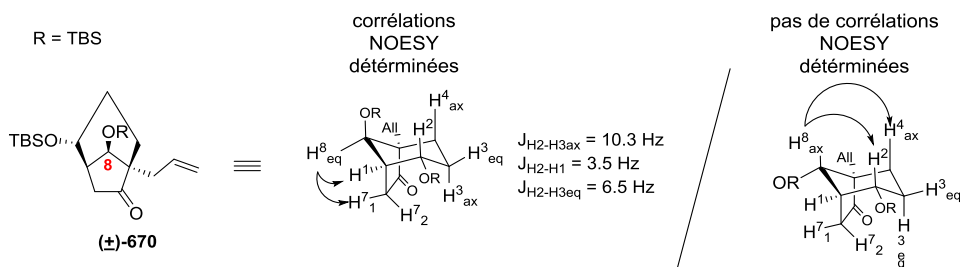


Schéma 209 : détermination de la position axiale du groupement hydroxyle situé en position 8

Une étape de métathèse croisée d'oléfine entre le système bicyclique (±)-670 et la méthyl vinyl cétone **15** en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération nous a permis de fonctionnaliser l'alcène terminal et d'obtenir le composé (±)-671. Une cyclisation intramoléculaire de MBH a ensuite été effectuée. Dans les conditions précédemment mises au point, nous avons obtenu le système tricyclique (±)-672 ainsi que le produit de départ (±)-671 avec des rendements respectifs de 20 et 30 %. L'utilisation de la haute pression comme méthode d'activation a conduit à une décomposition du milieu réactionnel (Schéma 210).

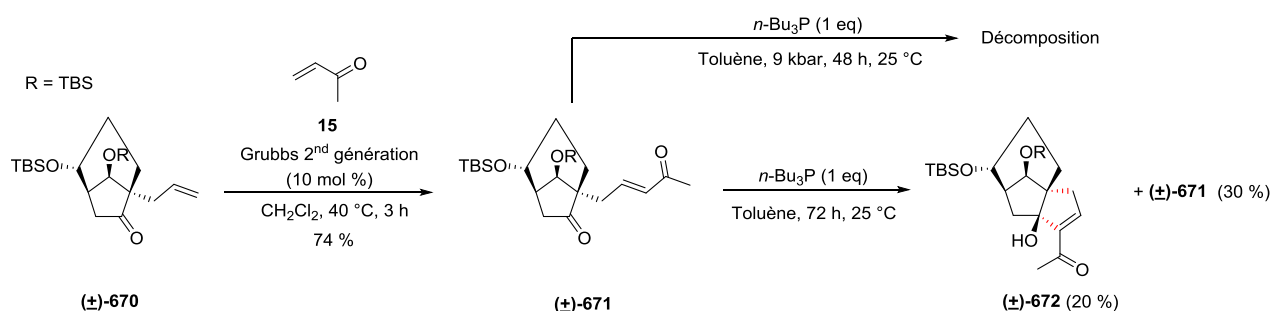


Schéma 210 : synthèse du système tricyclique (±)-672 par une réaction de cyclisation intramoléculaire

Pour expliquer ce faible rendement, nous avons postulé que l'encombrement stérique apporté pour le groupement tertibutyldiméthylsilyle ne favorisait pas l'approche de la tri-*n*-butylphosphine et par conséquent la réaction de MBH. Pour tenter de remédier à cela, nous avons décidé de poursuivre notre étude de réactivité au départ du composé (±)-674 comportant un groupement hydroxyle protégé par un groupement triméthylsilyle moins encombrant en position 8.

Pour ce faire, une protection du groupement hydroxyle sous forme d'éther de triméthylsilyle en présence de TMSOTf suivie d'une hydrolyse en milieu acide nous a permis d'obtenir le système bicyclique ponté (±)-674 de manière monotope via le composé (±)-673 avec un rendement de 96 % sur 2 étapes (Schéma 211).

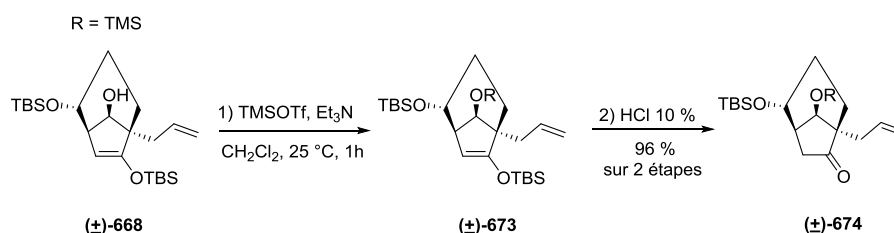


Schéma 211 : synthèse du système bicyclique ponté (±)-674

Afin de réaliser une réaction intramoléculaire de MBH, nous avons fonctionnalisé l'oléfine terminale par le biais d'une réaction de métathèse croisée entre le composé (\pm)-**674** et la méthyl vinyl cétone **15**. Par conséquent, nous avons obtenu le composé (\pm)-**675** avec un rendement de 77 %. En soumettant ce dernier dans les conditions de notre réaction de MBH, même après 30 jours, la réaction de cyclisation intramoléculaire ne nous a permis d'isoler que 33 % du système tricyclique désiré (\pm)-**676** accompagné de 29 % du produit de départ (\pm)-**675**. Ainsi, l'utilisation d'un groupement protecteur moins encombrant nous a permis d'améliorer légèrement le rendement de la réaction de MBH (Schéma 212).

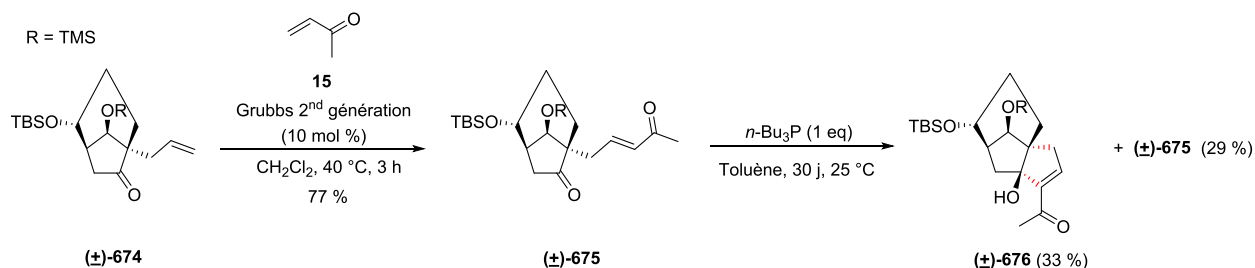


Schéma 212 : réaction de MBH au départ du système bicyclique ponté (\pm)-675

Dans le but d'améliorer la réactivité de ces composés lors de la réaction de MBH, nous nous sommes proposés d'utiliser un groupement électroattracteur α,β -insaturé plus électrophile. A cette fin, nous avons fonctionnalisé l'oléfine terminale par un aldéhyde α,β -insaturé. Le composé (\pm)-**677**, obtenu par une réaction de métathèse croisée d'oléfine entre le système bicyclique ponté (\pm)-**674** et l'acroléine a été soumis à notre réaction de MBH. Cependant, l'adduit (\pm)-**678** résultant d'une cyclisation intramoléculaire a à nouveau été isolé avec un faible rendement de 18 % (Schéma 213).

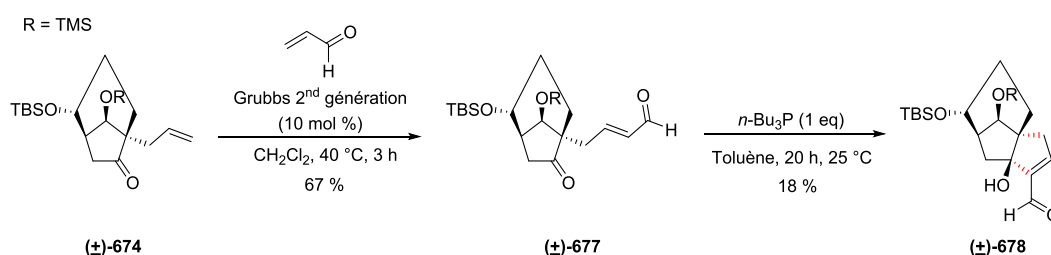


Schéma 213 : réaction de MBH au départ d'un aldéhyde α,β -insaturé

Par la suite, au départ du composé (\pm)-**677**, différentes réactions de cyclisation ont encore été tentées. Une réaction de HMA initiée par du TiCl_4 n'a pas conduit à l'adduit désiré mais au composé (\pm)-**679** résultant de la déprotection du groupement triméthylsilyle. Des réactions de MBH utilisant soit du Me_2S , soit du DABCO ont conduit à une dégradation du milieu réactionnel ou à la récupération du produit de départ (\pm)-**677** (Schéma 214).

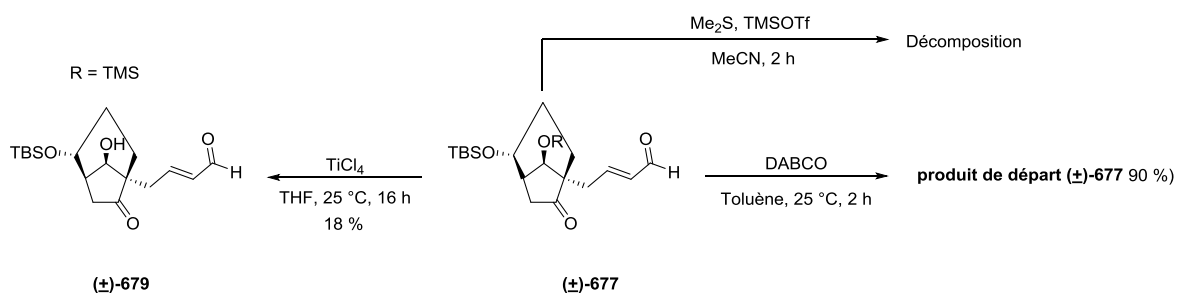


Schéma 214 : réactions de cyclisations sur le composé (±)-677

Jusqu'à présent, que ce soit en diminuant l'encombrement stérique du groupement situé en position 8 ou en utilisant un système α,β -insaturé plus électrophile, nous n'avons pas été en mesure de réaliser notre réaction de MBH dans de bonnes conditions. Par conséquent, nous nous sommes proposés de réaliser la réaction de cyclisation intramoléculaire en présence d'un groupement hydroxyle non protégé situé en position 8, ce qui ne devrait donc pas induire d'encombrement stérique. Pour ce faire, le traitement de l'alcool (±)-668 par une solution de TBAF dans le THF nous a permis d'obtenir le composé (±)-680. Une réaction de métathèse croisée d'oléfine entre ce dernier et la méthyl vinyl cétone **15** a conduit au produit (±)-681. Cependant, lors de la mise en œuvre de la réaction intramoléculaire de MBH, nous avons à nouveau isolé le produit désiré (±)-682 avec un très faible rendement de 6 % accompagné de 44 % de produit de départ (±)-681 (Schéma 215).

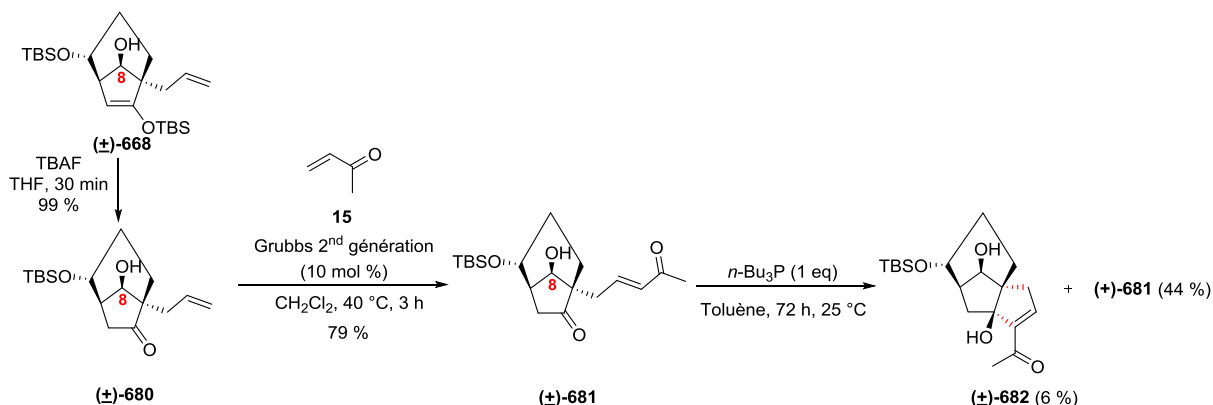


Schéma 215 : synthèse du système tricycle (±)-682

Ces différentes tentatives n'ayant pas conduit aux résultats escomptés, nous nous sommes alors proposés de former le cycle à cinq atomes de carbone par une réaction de métathèse cyclisante. Pour cela, l'addition du bromure de vinyle magnésium sur le groupement carbonyle situé en position 6 du composé (±)-674 permettrait d'obtenir l'alcène (±)-683. Cependant, l'addition du vinyl Grignard n'a pas permis d'isoler le composé attendu (±)-683, le produit de départ (±)-674 ayant été récupéré avec un rendement de 86 % (Schéma 216).

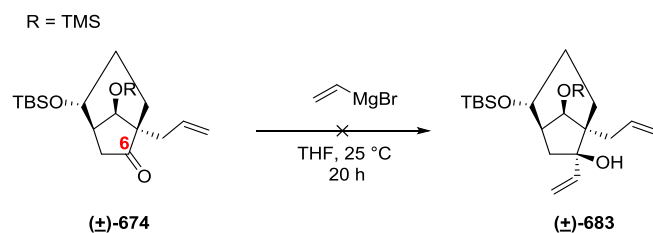


Schéma 216 : addition du vinyl Grignard sur le composé (±)-674

Dans un ultime essai, nous avons effectué une addition du vinyl Grignard sur la dicétone (±)-684. Dans ces conditions, nous avons obtenu un seul composé (±)-685-A ou (±)-685-B résultant d'une addition du bromure de vinyle magnésium avec un très faible rendement de 10 %. Cependant, les analyses par résonance magnétique nucléaire ne nous ont pas permis de déterminer la structure ((±)-685-A ou (±)-685-B) du composé obtenu. Malgré cela, nous avons traité le composé obtenu par du catalyseur de Grubbs de seconde génération pour effectuer une métathèse cyclisante. Nous avons ainsi obtenu un seul composé ((±)-686-A ou (±)-686-B) avec un excellent rendement de 91 %.

Nous avons alors réalisé différentes études spectroscopiques pour déterminer la structure du composé obtenu. L'étude des corrélations ^1H - ^{13}C , nous a permis d'attribuer le déplacement chimique des différents carbones et protons. Ainsi, nous avons déterminé que les protons H_1 (ou H_1') et H_2 (ou H_2') avaient des déplacements chimiques respectifs de 2.63 et 5.91 ppm. Grâce à la séquence NOESY (^1H - ^1H), nous avons mis en évidence une corrélation entre ces deux protons. Spatialement, cette interaction ne pouvait avoir lieu que dans le cas du composé (±)-686-B où les deux protons sont positionnés du même côté de la molécule et ont une corrélation de type ^4J . Alors que pour le composé (±)-686-A, une corrélation de type ^5J devrait avoir lieu entre les protons H_1' et H_2' . Il est donc raisonnable de penser que nous avons synthétisé le composé (±)-686-B résultant d'une réaction de métathèse cyclisante au départ du composé (±)-685-B. Par conséquent, cette voie synthétique nous a permis d'accéder au système tricyclique caractéristique des quadranes/subérosanes et non à celui caractéristique des cédranoides (Schéma 217).

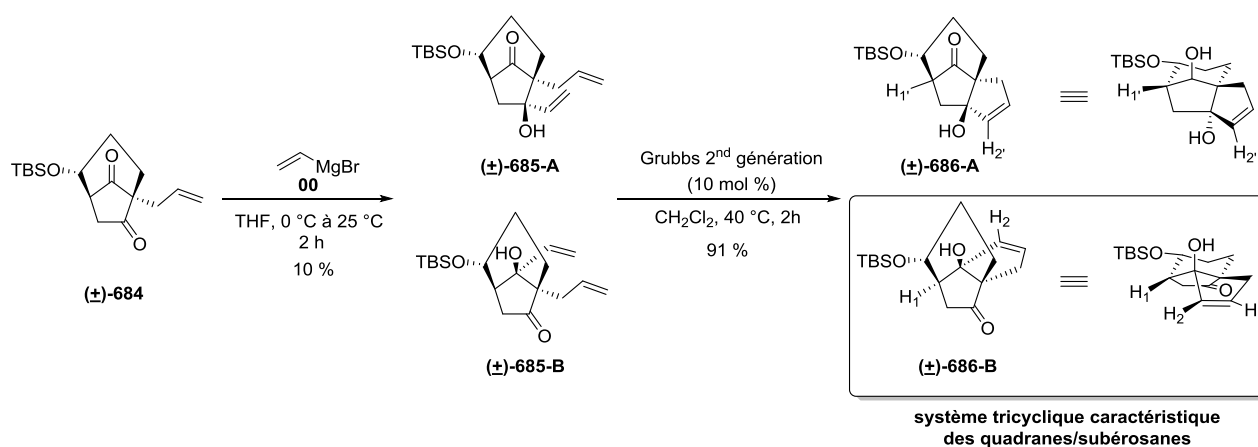


Schéma 217 : réaction de métathèse cyclisante conduisant au système tricyclique caractéristique des quadranes/subérosanes

En résumé, nous avons été en mesure d'obtenir la sous-structure tricyclique des cédranoides (*ie* α -cédrène **18**) au départ du système bicyclique ponté (\pm)-**675** fonctionnalisé par une cétone α,β -insaturée. Malheureusement, dans nos meilleures conditions, l'ultime étape de cyclisation intramoléculaire effectuée par le biais d'une réaction de MBH nous a permis d'obtenir le système tricyclique (\pm)-**676** qu'avec un rendement maximal de 33 %. Par conséquent, au départ d'un composé achiral et commercialement disponible, à savoir, la cyclopentane-1,3-dione **636**, nous avons synthétisé le système tricyclique (\pm)-**676** en 8 étapes avec un rendement global de 7 % avec la formation de 5 centres stéréogéniques de manière tout à fait contrôlée (Schéma 218).

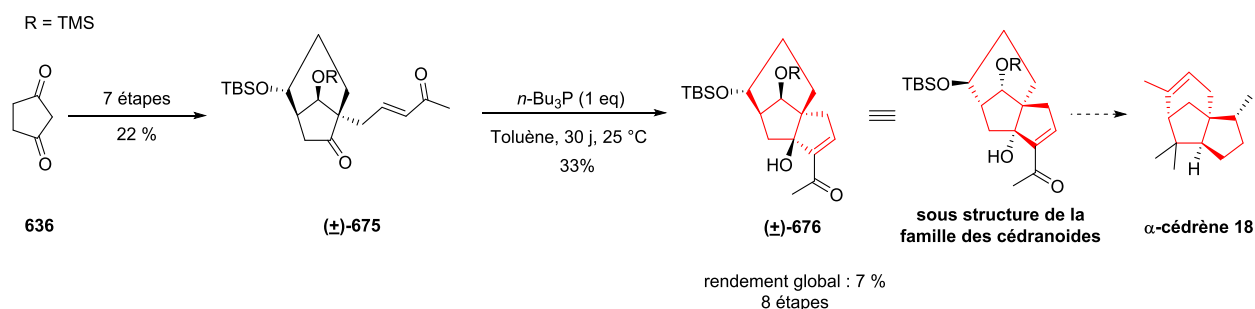


Schéma 218 : synthèse du système tricyclique caractéristique des cédranoides

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse du système tricyclique se retrouvant dans la famille des quadranes/subérosanes par le biais d'une réaction de MBH intramoléculaire.

6) En route vers la sous-structure tricycliques des quadranes/subérosanes

Comme nous l'avons montré précédemment, nous avons été en mesure d'obtenir le système bicyclique ponté (\pm)-**662** possédant un seul groupement carbonyle en position 8. Une réaction de métathèse croisée entre ce dernier et la méthyl vinyl cétone **15** en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération a conduit au composé (\pm)-**667**. Finalement, une réaction de MBH dans nos conditions a bien eu lieu et a permis l'accès au système tricyclique (\pm)-**666**, après trois jours de réaction, avec un rendement de 81 % (Schéma 219).

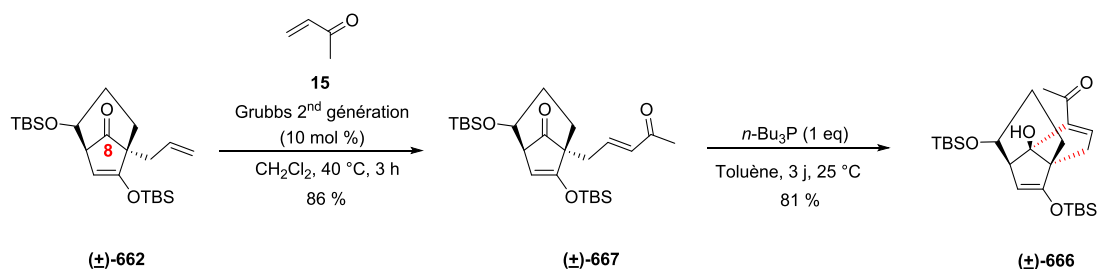


Schéma 219 : synthèse de la sous-structure du système tricyclique caractéristique des quadranes/subérosanes

Par cette réaction de MBH, nous avons synthétisé le système tricyclique se retrouvant dans la famille des quadranes/subérosanes (*ie* (-)-(1S)-subérosanone **19**, *ie* (+)-quadrone **20**) de manière concise. Effectivement, en 6 étapes, au départ de la cyclopentane-1,3-dione **636**, nous avons obtenu le système tricyclique (\pm)-**666** avec un rendement global de 28 %. De plus, lors de cette synthèse au départ du réactif achiral **636**, le composé (\pm)-**666** a été obtenu avec un contrôle total des quatre centres stéréogéniques créés (Schéma 220).

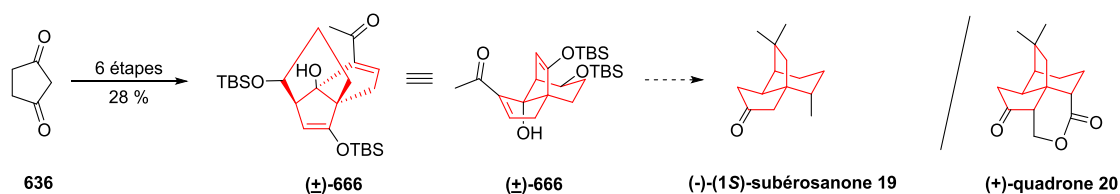


Schéma 220 : synthèse du système tricyclique caractéristique des quadranes/subérosanes au départ de la cyclopentane-1,3-dione **636**

7) Extension de la synthèse du système tricyclique des quadranes/subérosanes

Afin de mettre en valeur cette approche concise, nous nous sommes proposés la synthèse d'un pentacycle par une réaction de Diels-Alder, réaction que nous avons précédemment utilisé pour accéder aux 14 β -hydroxyandrostanes. Pour atteindre cet objectif, le système tricyclique (\pm)-**666** traité en présence de TBSOTf et de triéthylamine a conduit au diène (\pm)-**687** avec un rendement de 80 %. Une cycloaddition [4+2] sous haute pression entre ce dernier et le β -cétostère **224** comme diénophile a permis de synthétiser le pentacycle (\pm)-**688** de manière hautement diastéréosélective avec un excellent rendement de 95 % (Schéma 221).

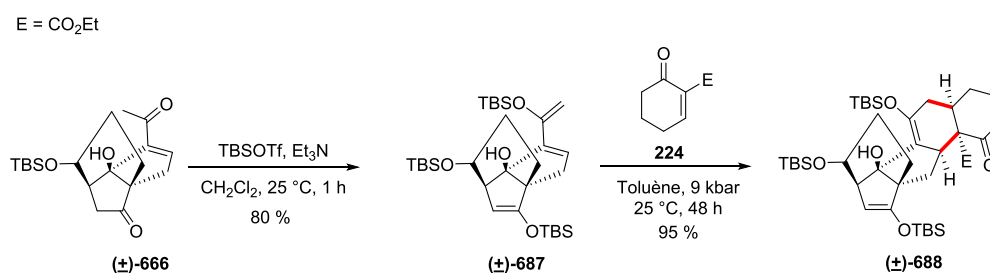


Schéma 221 : synthèse du pentacycle ponté (\pm)-**688** par une réaction de Diels-Alder sous haute pression

Ainsi, avec deux étapes supplémentaires, le pentacycle (\pm)-**688** possédant sept centres stéréogéniques a été obtenu avec un rendement global de 21 % sur 8 étapes au départ de la cyclopentane-1,3-dione **636** (Schéma 222).

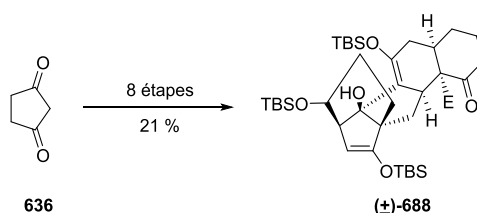


Schéma 222 : synthèse du pentacycle (\pm)-**688**

III) Conclusion

Au cours de ces travaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse du système tricyclique caractéristique de deux familles de produits naturels, à savoir, les cédranoides et les quadranes/subérosanes. Pour ce faire, au départ de systèmes bicycliques pontés fonctionnalisés par une cétone α,β -insaturée, nous avons mis au point des réactions de MBH intramoléculaires initiées par de la tri-*n*-butylphosphine.

Au départ de la cyclopentane-1,3-dione **636**, nous avons obtenu le composé **(±)-676**, caractérisé par un système tricyclique se retrouvant dans le châssis moléculaire des cédranoides (*ie* α -cédrène **18**) en 8 étapes et avec un rendement de 7%. D'autre part, le système tricyclique **(±)-666** possédant la sous-structure des quadranes/subérosanes a été synthétisé en un minimum de 6 étapes et avec un rendement global de 28% (Schéma 223)

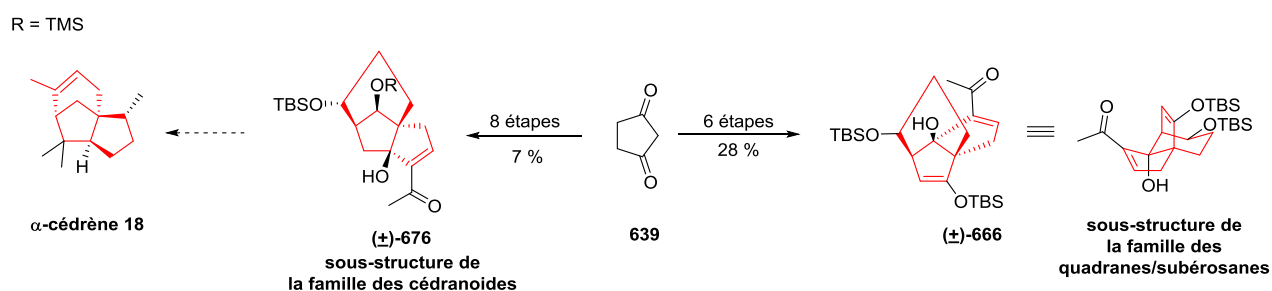


Schéma 223 : synthèse des systèmes tricycliques **(±)-676** et **(±)-666**

IV) Projets futurs

Pour la continuité de ces travaux, un accès aux trois cycles fusionnés présents dans le taxol **692** pourrait être proposé. Au départ du composé **(±)-676**, comme décrit lors de l'extension du système tricyclique **(±)-666** se retrouvant dans la famille des quadranes/subérosanes, il est envisageable de synthétiser un énoxysilane **(±)-689**. Par la suite, une réaction de Diels-Alder entre ce dernier et le β -cétoster **224** suivie d'une étape de déprotection et d'oxydation conduirait à la synthèse de l'adduit **(±)-690**. Puis, une fragmentation de Grob par voie photochimique²²⁵ pourrait conduire au composé **(±)-691** caractérisé par la présence d'un cycle à 8 atomes de carbones. Par conséquent, les trois cycles fusionnés caractéristiques des taxoïdes pourraient être obtenus (Schéma 224).

²²⁵ R. N. Saičić, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 295-298

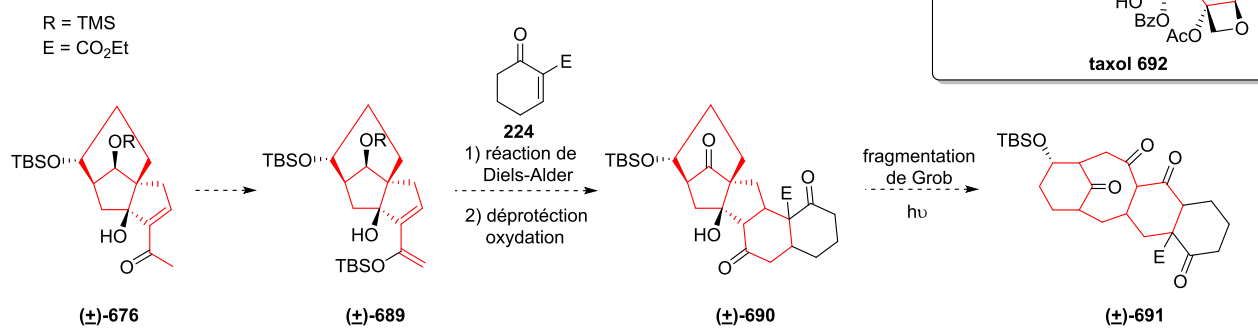


Schéma 224 : projets futurs

Conclusion générale

La première partie de nos travaux a été consacrée au développement de réactions de Diels-Alder hautement diastéréo/énantiosélectives au départ du diène (\pm)-**8** et de différents diénophiles, ce qui a permis d'accéder à de nombreux 14 β -hydroxyandrostanes. Ce choix a été motivé par le fait que le LCOS avait développé une méthodologie originale permettant d'accéder de façon très aisée à l'hydrindane polyfonctionné²²⁶ (\pm)-**7** par le biais d'une réaction de MBH²²⁷ ou d'une réaction de HMA²²⁸ au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **6** (Schéma 225).

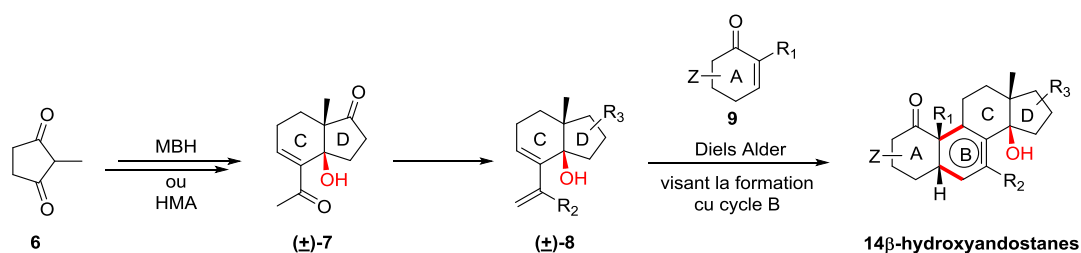


Schéma 225 : voie d'accès aux 14 β -hydroxyandrostanes

Nous avons ainsi synthétisé une large palette de 14 β -hydroxyandrostanes naturels ou non-naturels, racémiques ou énantiomériquement purs. Au départ de la méthyl-2-cyclopentane-1,3-dione **6**, qui est un composé achiral, nous avons obtenu divers 14 β -hydroxyandrostanes polyfonctionnés possédant 5 à 7 centres stéréogéniques, en faisant appel à deux méthodes d'activation de la réaction de Diels-Alder : les acides de Lewis et la haute pression. L'utilisation de la (*R*) ou de la (*S*)-carvone comme diénophile, nous a permis de mettre en évidence une réaction de Diels-Alder se déroulant sous le contrôle d'une résolution cinétique parallèle chemodivergente. Ainsi, nous avons non seulement accédé aux 14 β -hydroxyandrostanes naturels mais également aux *ent*-14 β -hydroxyandrostanes correspondants. Cette voie d'accès est, à notre connaissance, la plus rapide pour accéder à des *ent*-14 β -hydroxyandrostanes (Schéma 226).

²²⁶ C. F. Heinrich, C. Peter, L. Miesch, P. Geoffroy, M. Miesch, *Synthesis* **2016**, 48, 1607-1615

²²⁷ Y. Wang, A. Jaunet, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6198-6201

²²⁸ B. Ressault, A. Jaunet, P. Geoffroy, S. Gouedranche, M. Miesch, *Org. Lett.* **2012**, 14, 366-369

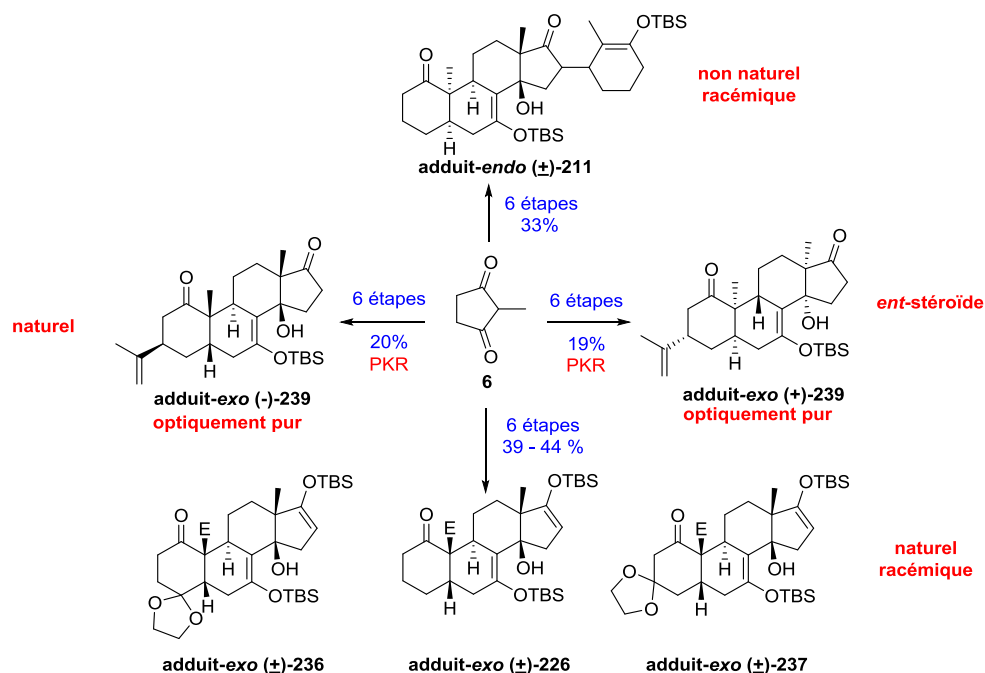


Schéma 226 : synthèse de 14β -hydroxyandrostanes et d'ent- 14β -hydroxyandrostanes

Par ailleurs, en utilisant un diène optiquement pur (+)-**270** obtenu à partir de la (+)-cétone de Hajos-Parrish (+)-**101**, nous avons synthétisé des 14β -hydroxyandrostanes optiquement purs (+)-**283**-(+)-**286**, de façon hautement diastéréosélective. Ces derniers fonctionnalisés en position 3, 4 et 17 sont des candidats potentiels pour la synthèse totale de produits naturels (*ie* ouabagéine **65**, (+)-19-hydroxysarmentogénine **124**) (Schéma 227).

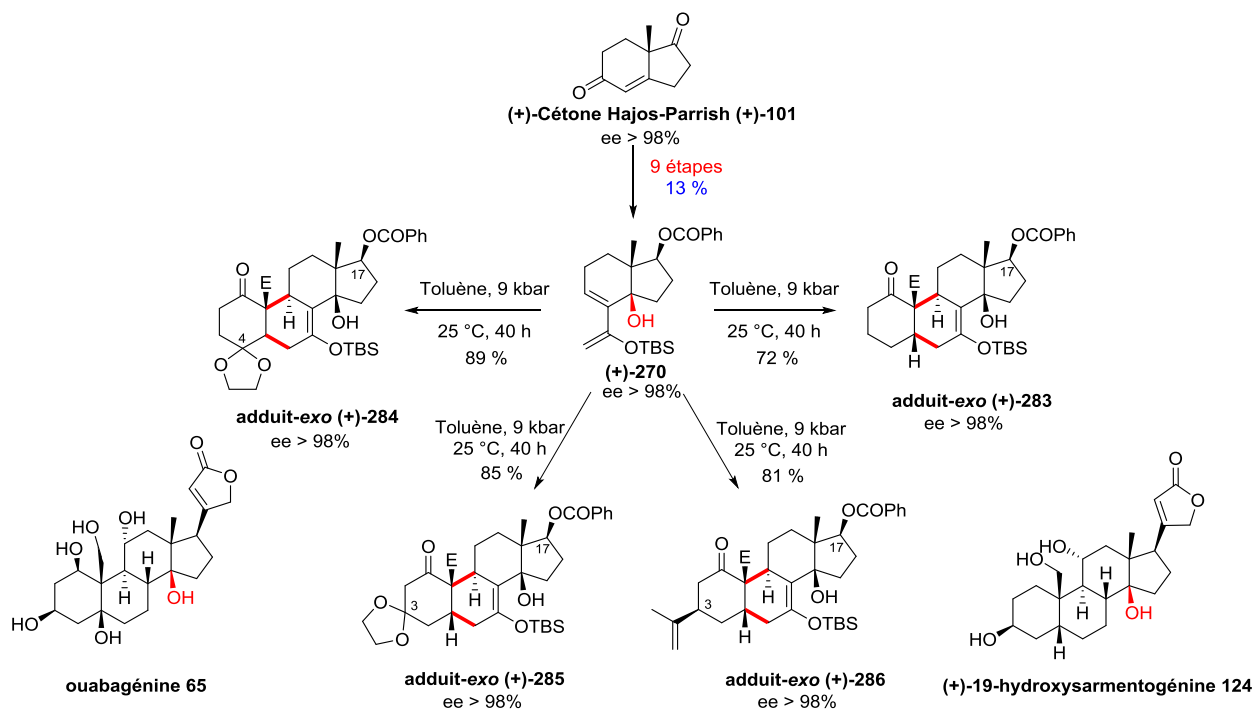


Schéma 227: synthèse de 14β -hydroxyandrostanes optiquement purs

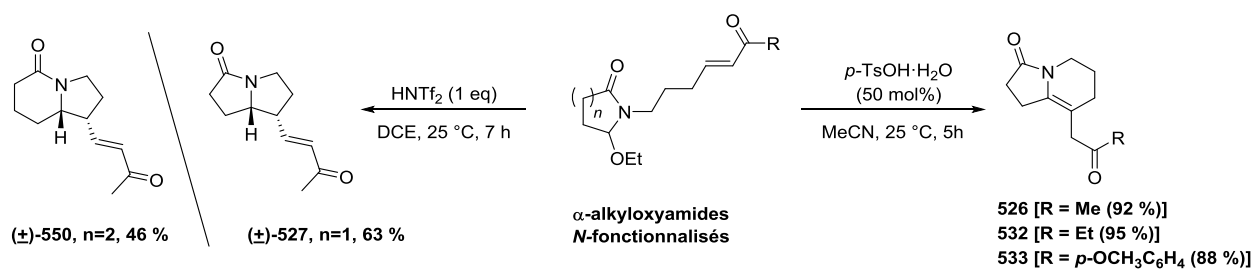


Schéma 230 : synthèse d'indolizidinones et de pyrrolizidinones

Remarquons que l'indolizidinone **526** est le précurseur dans la synthèse totale la (±)-tashiromine (**±**)-**310** comme cela a été décrit par N. Kise et coll.²²⁹ De plus, au départ du composé **526**, nous avons réalisé la synthèse de l'hétérotricycle (**±**)-**562** après une addition-1,2 de vinyl Grignard suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire. Ce dernier présente un motif caractéristique se retrouvant dans différents produits naturels, comme par exemple l'asphydophytine **564** (Schéma 231).

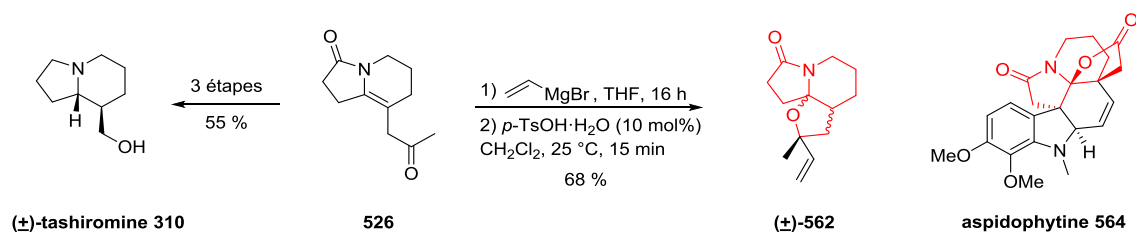


Schéma 231 : synthèse formelle de la (±)-tashiromine 310 et du polyhétérocycle (±)-562

Finalement, nous nous sommes intéressés à la réactivité de systèmes bicycliques pontés, plus précisément, des bicyclo[3.2.1]octane-6,8-diones fonctionnalisées. Les précédents travaux du laboratoire avaient montré que ces dérivés pontés étaient obtenus soit par un traitement avec de la tri-*n*-butylphosphine, soit par traitement en milieu basique au départ de cyclopentane-1,3-diones fonctionnalisées par un bras espaceur relié à une cétone α,β-insaturée (Schéma 232).²³⁰

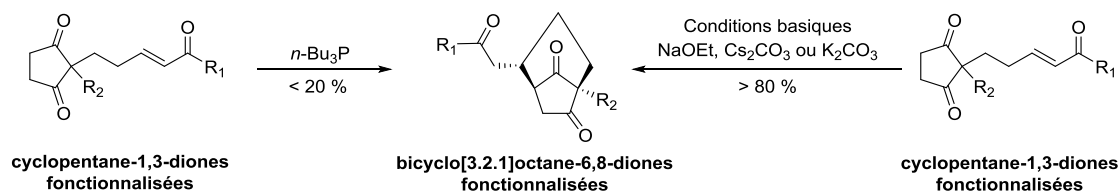


Schéma 232 : synthèse de systèmes bicycliques pontés

²²⁹ N. Kise, Y. Inoue, T. Sakurai. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3281-3285

²³⁰ R. Boehringer, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6940-6943

Par conséquent, au départ du système bicyclique (\pm)-**639**, nous avons synthétisé les systèmes tricycliques caractéristiques de deux familles de produits naturels, à savoir, les cédranoïdes et les quadranes/subérosanes. A partir du système bicyclique (\pm)-**14**, une réaction de métathèse croisée entre ce dernier et la méthyl vinyl cétone **15** nous a permis d'obtenir le composé (\pm)-**639**. A partir de ce dernier, nous avons mis en œuvre les réactions de MBH précédemment développées au laboratoire. Dans ces conditions, à savoir, l'utilisation de tri-*n*-butylphosphine dans le toluène à 75 °C, deux systèmes tricycliques pontés (\pm)-**17** et (\pm)-**16** ont été isolés dans un rapport respectif de 1.3 à 1 avec un rendement global de 80 %. Cependant, étant donné la présence de deux groupements carbonyles en position 6 et 8, nous n'avons pas été en mesure de contrôler totalement la régiosélectivité de la réaction de cyclisation intramoléculaire (Schéma 233).

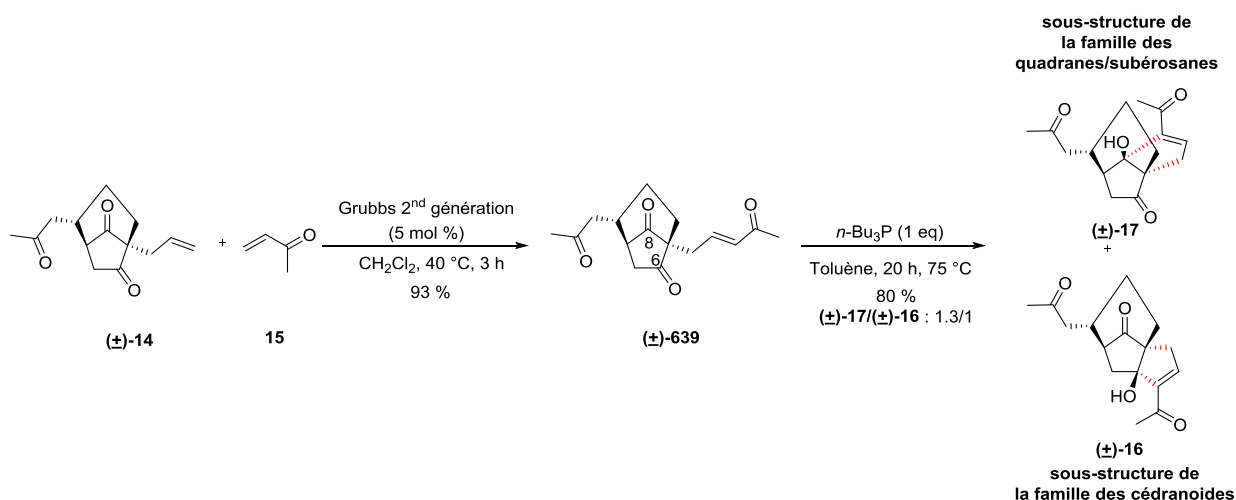


Schéma 233 : synthèse des systèmes tricycliques (+)-**16** et (+)-**17**

Afin d'accéder exclusivement soit à la sous-structure tricyclique présente dans le squelette des quadranes/subérosanes soit à celle présente dans le squelette des cédranoïdes, nous avons dans un premier temps synthétisé le système bicyclique (\pm)-**662**, précurseur direct de la cétone α,β -insaturée (\pm)-**675**, à partir de la cyclopentane-1,3-dione **636**. Une réaction de MBH intramoléculaire a donné accès au système tricyclique (\pm)-**676** caractéristique de la famille des cédranoïdes (*ie* α -cédrène **18**). D'autre part, le composé (\pm)-**667**, obtenu par une réaction de métathèse croisée au départ de (\pm)-**662**, a été soumis à notre réaction de MBH ce qui a conduit au système tricyclique (\pm)-**666** sous-structure des quadranes/subérosanes. En résumé, nous avons synthétisé les systèmes tricycliques (\pm)-**676** et (\pm)-**666** en respectivement 8 et 6 étapes au départ d'un composé achiral, à savoir la cyclopentane-1,3-dione **636** avec le contrôle des 5 ou 4 centres stéréogéniques créés (Schéma 234).

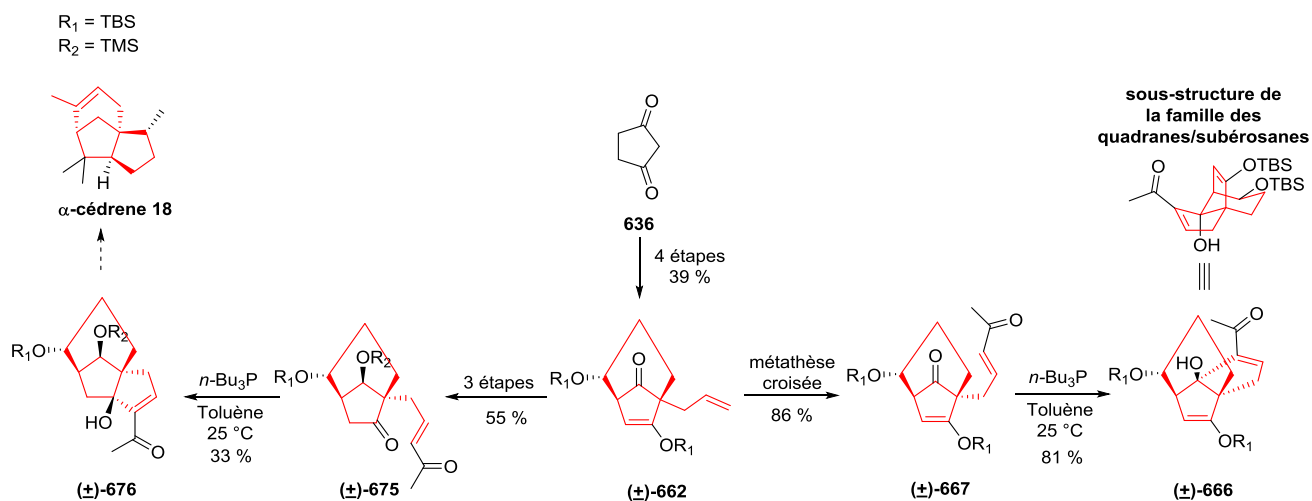


Schéma 234 : synthèse des systèmes tricycliques (±)-676 et (±)-666

Communications et publications

Présentations de posters

From polyfunctionalized hydrindanes to 14 β -hydroxysteroids.
5^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, Strasbourg, 2/06/2015

Concise approach to (ent)-14 β -hydroxysteroids through highly diastereo/enantioselective Diels-Alder reaction.
Forum BioChem, Strasbourg, 2/06/2016

Communications orales

Blitz conference: Towards the synthesis of new neurosteroid analogs.
Neurorhine Symposium, Bâle, 27/03/2015

Nouvelles voies d'accès aux 14 β -hydroxystéroïdes.
Journée des doctorants, Strasbourg, 13/11/2015

Vers la synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes.
Journée scientifique de l'UMR, Strasbourg, 19/10/2016

New synthetic approaches to 14 β -hydroxyandrostanes
Symposium *Diverse Facets of Chemistry*, Strasbourg, 11/05/2017

Publications

Concise Approach to (ent)-14 β -hydroxysteroids through highly diastereo/enantioselective Diels-Alder reactions.
C. Peter, B. Ressault, P. Geoffroy, M. Miesch, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 10808-10812.

Diastereo and enantioselective synthesis of polyfunctionalized diquinanes, hydrindanes, and decalins bearing a hydroxyl group at the ring Junction.
C. F. Heinrich, C. Peter, L. Miesch, P. Geoffroy, M. Miesch, *Synthesis.* **2016**, 48, 1607-1615.

Diastereoselective access to polyfunctionalized 1,3-oxazines, pyrrolizinone and indolizinones starting from 5-ethoxy-2-pyrrolidones tethered to α,β -unsaturated ketones or aldehydes.
C. Peter, P. Geoffroy, M. Miesch, *Soumise.*

Partie expérimentale

Indications générales

Toutes les réactions ont été effectuées dans des montages anhydres, flambés sous atmosphère d'argon et sous agitation magnétique.

Le dichlorométhane, le tétrahydrofurane et le diéthyléther sont distillés avec la station Dry Solvent Station GT S100.

La triéthylamine et la pyridine sont distillées et conservées sur des pastilles de potasse.

Le fluorure de tétrabutylaluminium (TBAF) est une solution commerciale à 1.0 M dans le THF.

Le tétrachlorure de titane (TiCl_4) est une solution commerciale à 1.0 M dans le dichlorométhane.

Les chromatographies sur couches minces sont effectuées sur des plaques de gel de silice MERCK 60F₂₅₄. Celles-ci sont ensuite révélées par UV puis vaporisées soit par un mélange vanilline-éthanol-eau-acide sulfurique à 95 %, soit par un mélange acide phosphomolybdique, suivie d'un chauffage au décapeur thermique. Le suivi des réactions a été contrôlé par de telles plaques.

Les séparations par chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées au moyen de colonnes de taille variable (en fonction de la quantité de produit à purifier), soit sous moyenne pression avec de la silice MERCK Si60 40-63 μm à l'aide d'un groupe de pompage CFG, soit par gravitation avec de la silice MERCK Si60 63-200 μm .

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre BRUKER-ALPHA.

Les spectres de RMN du proton ont été mesurés à 300 MHz (BRUKER Advance I équipé d'une sonde BBO (5mm PABBO BB-¹H/D z-grad)) ou à 500 MHz (BRUKER Advance II équipé d'une sonde ¹H/¹³C (5mm cryoprobe DCH ¹³C/¹H/D z-grad)) dans le chloroforme ou le méthanol deutérés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré comme référence interne. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de RMN du carbone ont été mesurés à 125 MHz (BRUKER Advance II équipé d'une sonde ¹H/¹³C (5mm cryoprobe DCH ¹³C/¹H/D z-grad)) dans le chloroforme ou le méthanol deutérés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré comme référence interne. L'ordre des carbones est confirmé par une séquence DEPT afin de faciliter l'interprétation du spectre.

La mesure des pouvoirs rotatoires a été effectuée à une température de 20 °C à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer modèle 341, dans une cuve en verre d'une capacité de 1 mL, en

utilisant une lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations des échantillons sont exprimées en g/100 mL.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bibby Scientific 7 smp3.

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés au service commun de l'institut de chimie de Strasbourg sur un spectromètre BRUKER MicroTOF-Q.

La détermination des structures par diffractions des rayons X a été effectuée au service commun des rayons X de l'Institut de Chimie de Strasbourg, soit sur un diffractomètre Kappa CCD, soit sur un diffractomètre BRUKER Apex-II CCD.

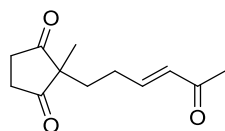
Les réactions d'ozonolyses ont été effectuées à l'aide d'un ozonolyseur Fisher 502.

Les réactions nécessitant l'emploi d'un micro-onde ont été effectuées grâce à l'appareil Milestone START SYNTH d'une puissance de 900 W.

Les réactions sous haute pression ont été effectuées à l'aide d'une enceinte LV 30/16 et d'une presse U 101 provenant du « High Pressure Research Control » de la « Polish Academy of Sciences » (Varsovie, Pologne).

Chapter I

Compound 134



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₃

Molecular Weight: 208,26

Colorless oil

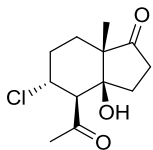
53 %

To a solution of aldehyde 3-(1-methyl-2,5-dioxocyclopentyl)propanal (8.75 g, 52 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 M) was added 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (1.5 eq, 25 g, 78 mmol). The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 60/40 to 40/60) to afford compound **134** (5.77 g, 28 mmol, 53%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.11 (s, 3H, CH₃); 1.79 (m, 2H, CH₂CH₂CH=); 2.10 (m, 2H, CH₂CH₂CH=); 2.17 (s, 3H, COCH₃); 2.76 (m, 4H, (CH₂CO)₂); 5.93 (tt, *J* = 16.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH); 6.58 (tt, *J* = 16.0 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH₂CH=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 20.3 (CH₃); 26.8 (CH₃, COCH₃); 27.7 (CH₂, CH₂-CH₂-CH=); 32.6 (CH₂, CH₂-CH₂-CH=); 35.0 (2 CH₂, (CH₂CO)₂); 56.1 (Cq, C-CH₃); 131.8 (=CH, CH₂CH=CH-CO); 146.3 (=CH, CH₂CH=CH); 198.3 (COCH₃); 215.9 (2 CO) ppm.

Compound (\pm)-195



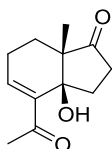
Chemical Formula: C₁₂H₁₇ClO₃
Molecular Weight: 244,72
White solid
91 %

To a solution of enone **134** (2.6 g, 12.5 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 M) was added TiCl₄ (1.2 eq, 15 mL, 15 mmol, 1.0M in CH₂Cl₂). After 1h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 80/20 to 70/30) to afford compound (\pm)-**195** (2.82 g, 11.5 mmol, 91%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.97 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H); 1.80 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 9.3 Hz, 1.5 Hz, 1H); 2.06 (m, 3H); 2.30 (t, *J* = 19.8 Hz, 9.3 Hz, 1H); 2.40 (s, 3H, COCH₃); 2.62 (d, *J* = 11.4 Hz, CHCOCH₃); 2.60 (ddd, *J* = 19.8 Hz, 10.8 Hz, 1.5 Hz, 1H); 4.14 (td, *J* = 11.4 Hz, 4.5 Hz, 1H CHCl); 4.46 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 18.7 (CH₃); 27.8 (CH₂); 31.2 (CH₂); 33.9 (CH₂); 34.3 (CH₂); 35.2 (CH₃, COCH₃); 53.0 (Cq); 56.6 (CH); 60.3 (CHCl); 80.0 (Cq, COH); 213.3 (CO); 216.3 (CO) ppm.

Compound (\pm)-7



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₃
Molecular Weight: 208,26
White solid
88 %

Method with BF₃.Et₂O/pyridine and micro-wave activation:

To a solution of compound (\pm)-**195** (3.0 g, 12.3 mmol) in THF (1.5M) was added BF₃.Et₂O (1.5 eq, 2.27 mL, 18.4 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1h at room temperature. Pyridine (6eq, 4 mL, 49.1 mmol) was added and the reaction mixture was heated 6h at 80 °C under micro-wave (900W). After cooling at room temperature, pyridinium salts were removed by filtration and solvents were removed under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 60/40 to 50/50) to afford compound (\pm)-**7** (2.19 g, 10.5 mmol, 88%).

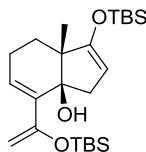
Method with *n*-Bu₃P activation:

To a solution of compound **134** (0.6g, 2.88 mmol) in toluene (0.1 M) was added *n*-Bu₃P (1 eq, 0.72 mL, 2.88 mmol). The reaction mixture was heated 9h at 75°C. After cooling at room temperature the reaction mixture was quenched with a sat. solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3x 50mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 70/30 to 60/40) to afford compound (\pm)-**7** (0.4 g, 1.9 mmol, 66%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (s, 3H); 1.61 (m, 3H); 2.11 (m, 1H); 2.34 (s, 3H, COCH₃); 2.40 (m, 4H); 4.32 (s, 1H, OH); 6.97 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, =CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.2 (CH₃); 23.1 (CH₂); 26.3 (CH₃, COCH₃); 27.4 (CH₂); 34.2 (CH₂); 34.7 (CH₂); 52.0 (Cq); 78.2 (Cq, COH); 141.3 (=C); 142.7 (=CH); 201.8 (=CC(O)); 220.3 (CO) ppm.

Compound (\pm)-196



Chemical Formula: C₂₄H₄₄O₃Si₂
Molecular Weight: 436,78
Colorless oil
99 %

To a solution of compound (\pm)-7 (0.5 g, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5M) was added Et₃N (2 mL, 14.4 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2h at room temperature. TBSOTf (1.2 mL, 5.04 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with water and the layers were separated. The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate / Et₃N, 89/10/1) to afford compound (\pm)-196 (1.0 g, 2.3 mmol, 99%)

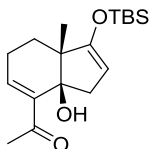
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.12 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.19 (s, 3H, SiCH₃); 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.90 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 0.93 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.04 (s, 3H); 1.43 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 2.48 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.4 Hz, 1H); 2.57 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.4 Hz, 1H); 3.06 (s, 1H, OH); 4.24 (s, 1H, =CH₂); 4.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 4.58 (s, 1H, =CH₂); 6.21 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH=C-COH) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -4.9 (SiCH₃); -4.8 (SiCH₃); -4.5 (SiCH₃); -4.4 (SiCH₃); 18.0 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.3 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.4 (CH₃); 22.7 (CH₂); 25.6 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.9 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 28.5 (CH₂); 40.9 (CH₂); 49.4 (Cq); 77.9 (COH); 93.2 (=CH₂); 95.4 (=CH, CH=C(OTBS)); 129.5 (=CH, CH=C-COH); 138.2 (=C); 157.4 (=C); 158.1 (=C) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3542 cm⁻¹, ν (C=C) : 833 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₄H₄₄O₃Si₂ [M]⁺ calc. 436.2829, found. 436.2826

Compound (\pm)-212



Chemical Formula: C₁₈H₃₀O₃Si
Molecular Weight: 322,52
White solid
54 %

To a solution of compound (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78°C was added EtAlCl₂ (0.4 eq, 52 μ L, 0.092 mmol, 1.8M in toluene). The reaction mixture was stirred 5 min at -78°C. The reaction was quenched with sat. NaHCO₃ and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afford compound (\pm)-**212** (40 mg, 0.12 mmol, 54%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.12 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.90 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.06 (s, 3H); 1.42 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.36 (dd, *J* = 15.3 Hz, 2.2 Hz, 1H); 2.59 (dd, *J* = 15.3 Hz, 2.2 Hz, 1H); 4.3 (t, *J* = 2.4 Hz, CH=C(OTBS)); 4.44 (s, 1H, COH); 7.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH=C-C(O)) ppm.

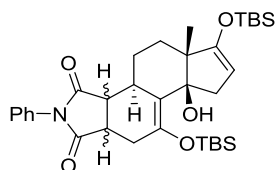
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.0 (CH₃, SiCH₃); -4.7 (CH₃, SiCH₃); 18.0 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 18.1 (CH₃); 23.6 (CH₂); 25.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 26.6 (CH₃); 28.2 (CH₂); 42.0 (CH₂); 49.2 (Cq); 77.5 (COH); 95.7 (=CH, CH=C(OTBS)); 142.7 (=C; 144.5 (=CH, CH=C-C(O)); 157.4 (=C); 202.9 (CO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3423 cm⁻¹, ν (CO) : 1648 cm⁻¹, ν (C=C) : 835, 780 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₈H₃₀O₃Si [M + Na]⁺ calc. 345.1862, found. 345.1856

mp : 62.1 °C

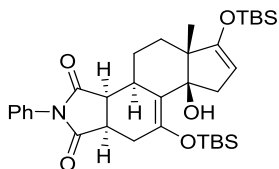
Compound (\pm)-204-(\pm)-205



Chemical Formula: C₃₄H₅₁NO₅Si₂
Molecular Weight: 609,95
exo-adduct/*endo*-adduct 1/4
overall yield : 82 %

A solution of diene (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and *N*-phenylmaleimide **166** (43 mg, 0.25 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20) to afford (\pm)-**204** and (\pm)-**205** (115 mg, 0.18 mmol, 82 %, dr = 4/1).

A pure sample of the *endo*-adduct (\pm)-**204** was obtained by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 80/20)



Chemical Formula: C₃₄H₅₁NO₅Si₂
Molecular Weight: 609,95
Colorless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.13 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.24 (s, 3H, SiCH₃); 0.26 (s, 3H, SiCH₃); 0.89 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 0.93 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 1.01 (s, 3H); 1.30 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 2.36 (dd, *J* = 14.5 Hz, 6.6 Hz, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.53 (m, 2H); 2.74 (dd, *J* = 15.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.89 (dd, *J* = 14.9 Hz, 2.2 Hz, 1H); 3.05 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.4 Hz, 1H); 3.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H); 3.56 (s, 1H, COH); 4.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.42 (m, 2H) ppm.

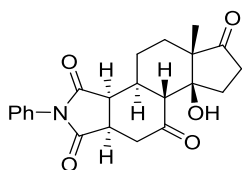
¹³C NMR, (125 MHz, CDCl₃): -5.0 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -2.9 (CH₃, SiCH₃); -2.8 (CH₃, SiCH₃); 16.9 (CH₃); 18.1 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 18.3 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 20.6 (CH₂); 25.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 26.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 29.9 (CH₂); 31.3 (CH₂); 35.5 (CH); 41.2 (CH); 44.6 (CH₂); 44.7 (CH); 48.9 (Cq); 78.8 (COH); 94.2 (=CH); 120.3 (=C); 126.9 (2 =CH); 128.8 (=C); 129.3 (2 =CH); 132.1 (=C); 146.5 (=C); 158.8 (=C); 177.5 (CON); 177.9 (CON) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3563 cm⁻¹, ν (CO) : 1704 cm⁻¹, ν (C=C) : 832 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₄H₅₁NO₅Si₂ [M + Na] calc. 632.3204, found. 632.3198

mp : 72°C

Compound (\pm)-204-2



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₅

Molecular Weight: 381,43

White solid

16 %

To a solution of enoxysilane adduct (\pm)-204 (0.1 g, 0.16 mmol) in THF (0.003 M) was added a solution of TBAF in THF (164 μ L, 0.16 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min then quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 60/40 to 40/60) to afford (\pm)-204-2 (10 mg, 0.026 mmol, 16 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (s, 3H); 1.40 (m, 2H); 1.51 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 2.17 (qd, $J = 11.6$ Hz, 3.5 Hz, 1H); 2.31 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H); 2.39 (m, 1H); 2.55 (m, 3H); 2.99 (m, 2H); 3.36 (m, 1H); 4.18 (s, 1H, COH); 7.28 (m, 2H); 7.41 (m, 1H); 7.48 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 13.0 (CH₃); 27.1 (CH₂); 28.1 (CH₂); 30.7 (CH₂); 32.6 (CH₂); 35.7 (CH); 36.7 (CH); 39.1 (CH₂); 44.4 (CH); 53.1 (Cq); 54.2 (CH₂); 80.2 (COH); 126.3 (2 =CH); 129.1 (=CH); 129.4 (2 =CH); 131.2 (=C); 175.9 (CON); 176.1 (CON); 212.0 (CO); 218.8 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3498 cm⁻¹; ν (CON) : 1733 cm⁻¹; ν (CO) : 1702 cm⁻¹;

HRMS (ESI) m/z : C₂₂H₂₃NO₅ [M + Na] calc. 404.1474, found. 404.1468

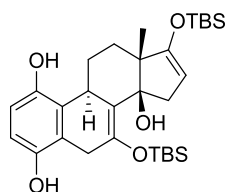
mp : 241,1 °C (decomposition)

Cristallographic data :

Formula	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅
Molecular weight	381.41
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P c a 21
a (Å)	11.23 (4)
b (Å)	9.73 (5)
c (Å)	17.01 (7)
α (deg)	90
β (deg)	90

γ (deg)	90
V (\AA^3)	1861 (14)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.35 x 0.22 x 0.18
Dcalc (g.cm^3)	1.361
F000	808
μ (mm^{-1})	0.097
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-14/-12/-22
Theta limits (deg)	2.092 / 27.48
Number of data collected	10272
Number of data unique	4135
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3100
Number of variables	256
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0628
wR_2 for all data	0.1443
GOF	1.134
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	0.434 and -0.468

Compound (\pm)-206



Chemical Formula: $C_{30}H_{48}O_5Si_2$

Molecular Weight: 544,88

Yellow oil

73 %

A solution of diene (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and benzoquinone **146** (27 mg, 0.25 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5 to 90/10) to afford (\pm)-**206** (91 mg, 0.17 mmol, 73 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.15 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.27 (s, 3H, SiCH₃); 0.28 (s, 3H, SiCH₃); 0.91 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.10 (s, 3H); 1.20 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.44 (dd, $J = 15.1$ Hz, 2.2 Hz, 1H); 2.79 (dd, $J = 15.1$ Hz, 1.6 Hz, 1H); 3.38 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H); 3.67 (dq, $J = 11.4$ Hz, 3.7 Hz, 1H); 4.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH=COTBS); 5.31 (s, 1H, OH); 5.36 (s, 1H, OH); 6.46 (s, 2H, OH + CH=CH); 6.52 (s, 1H, CH=CH) ppm.

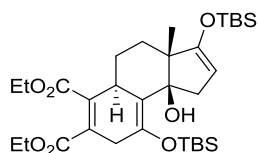
^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): -5.17 (CH₃, SiCH₃); -4.41 (CH₃, SiCH₃); -2.96 (CH₃, SiCH₃); -2.88 (CH₃, SiCH₃); 17.2 (CH₃); 18.1 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.5 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 30.0 (CH₂); 30.7 (CH₂); 36.0 (CH₂); 37.1 (CH); 40.9 (Cq); 41.6 (CH₂); 53.1 (Cq); 84.3 (COH); 94.2 (=CH); 112.2 (=CH); 113.0 (=CH); 117.2 (=C); 120.9 (=C); 126.6 (=C); 141.2 (=C); 146.2 (=C); 146.6 (=C); 160.16 (=C) ppm

iR (ATR) : ν (OH) : 3360 cm^{-1} ; ν (C=C) : 835 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z : $C_{30}H_{48}O_5Si_2$ [M + H], calc. 545.3118 found. 545.3122

Compound (\pm)-**207** and (\pm)-**208**

A solution of diene (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and diethyl acetylenedicarboxylate **202** (40 μ L, 0.25 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20) to afford (\pm)-**207** (81 mg, 0.18 mmol, 58 %, 13 mmol) and (\pm)-**208** (75 mg, 0.8 mmol, 32 %).



Chemical Formula: C₃₂H₅₄O₇Si₂

Molecular Weight: 606,95

colorless oil

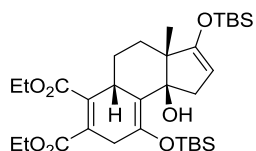
58 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 0.11 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.23 (s, 3H, SiCH₃); 0.25 (s, 3H, SiCH₃); 0.89 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.03 (s, 3H); 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1.41 (m, 2H); 1.69 (m, 2H); 2.41 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.4 Hz, 1H); 2.53 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.4 Hz, 1H); 2.93 (dd, *J* = 21.2 Hz, 7,2 Hz, 1H); 3.19 (dd, *J* = 21.2 Hz, 7,2 Hz, 1H); 3.38 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.28 (m, 1H); 4.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.56 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -5.3 (CH₃, SiCH₃); -4.38 (CH₃, SiCH₃); -3.11 (CH₃, SiCH₃); -2.80 (CH₃, SiCH₃); 14.0 (CH₃); 14.1 (CH₃); 17.4 (CH₃); 18.0 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.4 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.8 (CH₂); 32.4 (CH₂); 33.9 (CH₂); 39.7 (CH); 42.2 (CH₂); 51.4 (Cq); 61.2 (CH₂); 61.3 (CH₂); 81.8 (COH); 94.0 (=CH, CH=C(OTBS)); 116.6 (=C); 124.1 (=C); 140.7 (=C); 141.5 (=C); 160.05 (=C); 165.5 (COO); 168.9 (COO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3427 cm⁻¹; ν (COO) : 1721 cm⁻¹; ν (CO) : 1644 cm⁻¹; ν (C=C) : 831 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₅H₄₀O₄Si [M + Na], calc. 629.3306, found : 629.3300



Chemical Formula: C₃₂H₅₄O₇Si₂

Molecular Weight: 606,95

Colorless oil

32 %

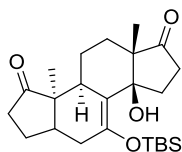
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.11 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.21 (s, 3H, SiCH₃); 0.24 (s, 3H, SiCH₃); 0.89 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.08 (s, 3H); 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.48 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 2.22 (s, 1H); 2.71 (dd, *J* = 16.0 Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.84 (dd, *J* = 16.0 Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.92 (dd, *J* = 21.4 Hz, 9 Hz, 1H); 3.17 (dd, *J* = 21.4 Hz, 9 Hz, 1H); 3.57 (m, 1H, COH); 4.21 (m, 4H); 4.39 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH=C(OTBS)) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -2.6 (CH₃, SiCH₃); -2.2 (CH₃, SiCH₃); -0.3 (CH₃, SiCH₃); 0.0 (CH₃, SiCH₃); 16.4 (CH₃); 16.5 (CH₃); 19.2 (CH₃); 20.5 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 21.0 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 27.2 (CH₂); 28.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 29.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 32.2 (CH₂); 34.6 (CH₂); 38.5 (CH); 46.4 (CH₂); 53.1 (Cq); 63.5 (CH₂); 63.6 (CH₂); 81.6 (COH); 97.9 (=CH, CH=C(OTBS)); 118.8 (=C); 126.7 (=C); 145.2 (=C); 146.2 (=C); 160.1 (=C); 167.9 (COO); 171.1 (COO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3549 cm⁻¹; ν (CO) : 1724 cm⁻¹; ν (C=C) : 831 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₅H₄₀O₄Si [M + Na] , calc. 629.3306, found : 629.3300

Compound (\pm)-209



Chemical Formula: C₂₄H₃₈O₄Si
Molecular Weight: 418,65
White solid
41 %

To a solution of diene (\pm)-**196** (120 mg, 0.27 mmol) and dienophile **203** (60 μ L, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78 °C was added EtAlCl₂ (61 μ L, 0.11 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min at -78 °C. The reaction was quenched with addition of Et₃N (0.5 mL) and sat. NaHCO₃ (10 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afford (\pm)-**209** (47 mg, 41 %, 0.11 mmol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.25 (s, 3H, SiCH₃); 0.26 (s, 3H, SiCH₃); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.05 (s, 3H); 1.09 (s, 3H); 1.25 (m, 1H); 1.34 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 1.54 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.98 (m, 4H); 2.24 (m, 5H); 2.48 (m, 2H); 5.87 (s, 1H, COH) ppm.

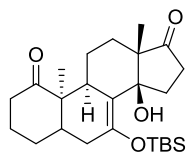
¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -3.1 (CH₃, SiCH₃); -2.6 (CH₃, SiCH₃); 14.3 (CH₃); 18.4 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 22.9 (CH₃); 25.3 (CH₂); 26.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.3 (CH₂); 31.8 (CH₂); 32.7 (CH₂); 32.8 (CH₂); 33.5 (CH₂); 37.6 (CH₂); 41.9 (CH); 42.2 (CH); 49.3 (Cq); 55.2 (Cq); 83.1 (COH); 114.0 (=C); 143.4 (=C); 220.9 (CO); 221.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3459 cm⁻¹; ν (CO) : 1731, 1660 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₄H₃₈O₄Si [M + Na] , calc. 441.2437 found. 441.2441

mp : 130.4 °C

Compound (\pm)-210



Chemical Formula: C₂₅H₄₀O₄Si
Molecular Weight: 432,68
White solid
8 %

To a solution of diene (\pm)-**196** (110 mg, 0.25 mmol) and dienophile **177** (62 μ L, 0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78 °C was added EtAlCl₂ (55 μ L, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min at -78 °C. The reaction was quenched with Et₃N (0.5 mL) and sat. NaHCO₃ (10 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afforded (\pm)-**210** (9 mg, 0.02 mmol, 8 %) and (\pm)-**211** (107 mg, 0.16 mmol, 65 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.18 (s, 3H, SiCH₃); 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.93 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.17 (s, 3H); 1.24 (m, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.47 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 2.00 (m, 7H); 2.17 (m, 4H); 2.29 (dd, *J* = 20.1 Hz, 9.5 Hz, 1H); 2.48 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H); 2.61 (m, 1H); 5.62 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -3.0 (CH₃, SiCH₃); -2.6 (CH₃, SiCH₃); 14.3 (CH₃); 18.4 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 23.3 (2CH₂); 23.8 (CH₃); 25.7 (CH₂); 26.0 (3CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 32.3 (CH₂); 33.4 (2CH₂); 33.7 (CH₂); 39.4 (CH₂); 42.4 (CH); 44.4 (CH); 50.5 (Cq); 54.4 (Cq); 82.4 (COH); 115.4 (=C); 143.0 (=C); 213.5 (CO); 221.8 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3486 cm⁻¹, ν (CO) : 1732, 1701 cm⁻¹, ν (C=C) : 827 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₅H₄₀O₄Si [M + Na]⁺ calc. 455.2592 , found. 455.2588

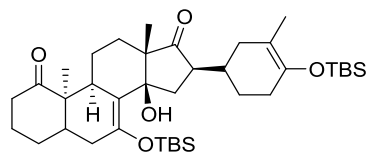
mp : 127.4 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₅ H ₄₀ O ₄ Si
Molecular weight	432.66
Cristal system	Monoclinic,
Space group	P 21
a (Å)	6.84 (5)
b (Å)	17.24 (13)
c (Å)	21.10 (14)

α (deg)	90
β (deg)	106.61 (2)
γ (deg)	90
V (\AA^3)	2387 (3)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.30 x 0.28 x 0.10
Dcalc (g.cm^3)	1.203
F000	944
μ (mm^{-1})	0.126
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractionmeter	Bruker Apex-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-9/-22/-27
Theta limits (deg)	2.01 / 27.99
Number of data collected	17336
Number of data unique	5721
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3578
Number of variables	282
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0828
wR_2 for all data	0.2393
GOF	1.016
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	2.187 and -0.516

Compound (+)-211



Chemical Formula: C₃₈H₆₄O₅Si₂
Molecular Weight: 657,10
Colorless oil
65 %

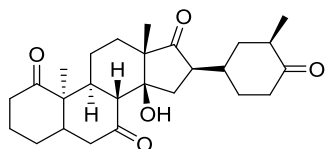
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.07 (s, 3H, SiCH₃); 0.08 (s, 3H, SiCH₃); 0.19 (s, 3H, SiCH₃); 0.21 (s, 3H, SiCH₃); 0.92 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 0.94 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.11 (s, 3H); 1.23 (s, 1H); 1.31 (s, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.47 (m, 3H); 1.50 (s, 3H); 1.62 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.91 (m, 8H); 2.05 (m, 1H); 2.18 (m, 4H); 2.60 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 5.51 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -4.0 (CH₃, SiCH₃); -3.5 (CH₃, SiCH₃); -3.1 (CH₃, SiCH₃); -2.6 (CH₃, SiCH₃); 13.8 (CH₃); 14.7 (CH₃); 18.2 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 18.3 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 22.2 (CH₂); 23.3 (CH₂); 23.8 (CH₃); 23.9 (CH₂); 24.1 (CH₂); 25.8 (3CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 25.9 (CH₂); 26.1 (3CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 30.9 (CH₂); 33.9 (CH₂); 34.0 (CH₂); 35.8 (CH₂); 38.6 (CH); 39.5 (CH₂); 42.1 (CH); 44.4 (CH); 45.2 (CH); 50.4 (Cq); 56.1 (Cq); 80.1 (COH); 113.0 (=C); 116.3 (=C); 142.7 (=C); 146.2 (=C); 213.6 (CO); 222.9 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3496 cm⁻¹; ν (CO) : 1733, 1703cm⁻¹; ν (C=C) : 833 cm⁻¹;

HRMS (ESI) m/z : C₃₈H₆₄O₅Si₂ [M + Na] : calc. : 679.4190, found : 679.4184

Compound (+)-213



Chemical Formula: C₂₆H₃₆O₅
Molecular Weight: 428,57
White solid
52 %

To a solution of (+)-211 (0.050 g, 0.076 mmol) in THF (0.03 M) was added a solution of TBAF in THF (76 μ L, 0.076 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 30/70 to 40/60) to afford (+)-213 (17 mg, 0.039 mmol, 52 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.29 (m, 3H); 1.42 (m, 3H); 1.47 (s, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 2.22 (m, 8H); 2.37 (m, 2H); 2.71 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H); 3.35 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 11.7 (CH₃); 12.4 (CH₃); 21.0 (CH₂); 22.9 (CH₂); 23.5 (CH₃); 25.6 (CH₂); 25.7 (CH₂); 27.1 (CH₂); 29.1 (CH₂); 33.5 (CH₂); 39.1 (CH₂); 41.9 (CH₂); 43.9 (CH); 44.1 (CH₂); 44.4 (CH); 46.6 (CH); 48.1 (CH); 49.2 (CH); 50.7 (Cq); 53.1 (CH); 55.1 (Cq); 78.4 (COH); 212.7 (CO); 213.4 (CO); 214.2 (CO); 220.9 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3531 cm⁻¹, ν (CO) : 1736, 1693 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₆H₃₆O₅ [M + Na]⁺ calc. : 451.2461, found : 451.2455

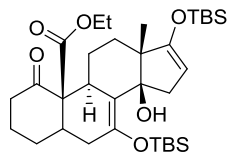
mp : 205.4 °C (decomposition)

Cristallographic data :

Formula	C ₃₀ H ₄₄ O ₇
Molecular weight	516.65
Cristal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	7.63 (3)
b (Å)	10.05 (6)
c (Å)	19.48 (12)

α (deg)	83.47 (2)
β (deg)	88.61 (3)
γ (deg)	69.19 (3)
V (\AA^3)	1388 (13)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.32 x 0.20 x 0.05
Dcalc (g.cm^3)	1.236
F000	560
μ (mm^{-1})	0.086
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-9/-13/-25
Theta limits (deg)	1.05 / 27.47
Number of data collected	21700
Number of data unique	6330
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3390
Number of variables	343
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0881
wR_2 for all data	0.2475
GOF	1.091
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	0.478 and -0.387

Compound (\pm)-225



Chemical Formula: C₃₃H₅₆O₆Si₂
Molecular Weight: 604,98
White solid
82 %

A solution of diene (\pm)-196 (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **224** (115 mg, 0.28 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5 to 90/10) to afford (\pm)-**225** (115 mg, 0.19 mmol, 82 %) and (\pm)-**227** (17 mg, 0.03 mmol, 12 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.09 (s, 3H, SiCH₃); 0.13 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.16 (s, 3H, SiCH₃); 0.86 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 0.90 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 0.99 (s, 3H); 1.11 (m, 1H); 1.2 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.3 (m, *J* = 6.0 Hz, 1H); 1.49 (m, 3H); 1.95 (m, 4H); 2.16 (m, 1H); 2.28 (m, 2H); 2.52 (dd, *J* = 15.1 Hz, 2.3 Hz, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.84 (dd, *J* = 15.1 Hz, 2.3 Hz, 1H); 3.21 (dd, *J* = 10,7 Hz, 7 Hz, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.4 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.65 (s, 1H, COH) ppm.

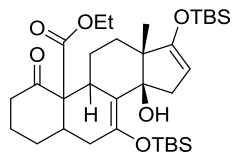
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.1 (CH₃, SiCH₃); -4.7 (CH₃, SiCH₃); -3.3 (CH₃, SiCH₃); -2.8 (CH₃, SiCH₃); 14.0 (CH₃); 18.0 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.3 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 19.7 (CH₃); 23.2 (CH₂); 23.7 (CH₂); 25.4 (CH₂); 25.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 31.4 (CH₂); 32.0 (CH₂); 33.5 (CH); 34.5 (CH); 39.7 (CH₂); 43.0 (CH₂); 51.9 (Cq); 61.1 (CH₂); 63 (Cq); 82.3 (COH); 95.9 (=CH, CH=C(OTBS)); 120.0 (=C); 139.7 (=C); 158.9 (=C); 170.4 (COO); 205.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3502 cm⁻¹, ν (CO) : 1714, 1651 cm⁻¹, ν (C=C) : 830 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₃H₅₆O₆Si₂ [M + H]⁺ calc. 605.3615, found. 605.3688

mp : 118.4 °C

Compound (+)-227



Chemical Formula: C₃₃H₅₆O₆Si₂
Molecular Weight: 604,98
White solid
12 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.07 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.19 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.88 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 0.93 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.09 (m, 2H); 1.16 (s, 3H); 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.55 (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.86 (m, 3H); 2.04 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.46 (m, 3H); 2.73 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.33 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.03 (s, 1H, COH) ppm.

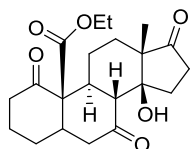
¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -3.1 (CH₃, SiCH₃); -1.7 (CH₃, SiCH₃); -0.6 (CH₃, SiCH₃); 0.0 (CH₃, SiCH₃); 16.5 (CH₃); 18.1 (CH₃); 20.4 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 20.8 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 23.9 (CH₂); 24.9 (CH₂); 28.0 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 28.6 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 28.7 (CH₂); 34.2 ((CH₂); 37.4 (CH₂); 42.0 (CH); 42.9 (CH₂); 44.6 (CH); 45.0 (CH₂); 52.4 (Cq); 63.8 (CH₂); 66.01 (Cq); 82.7 (COH); 95.5 (=CH, CH=C(OTBS)); 120.6 (=C); 144.1 (=C); 163.2 (=C); 175.4 (COO); 208.1 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3534 cm⁻¹; ν (CO) : 1727, 1644 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₅H₄₀O₄Si [M]⁺ calc : 604,361, found. : 604.3610

mp : 127.9 °C

Compound (\pm)-226



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_6$
Molecular Weight: 376,45
White solid
59 %

To a solution of enoxysilane adduct (\pm)-225 (0.055 g, 0.091 mmol) in THF (0.04 M) was added a solution of TBAF in THF (91 μ L, 0.091 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 30/70 to 40/60) to afford (\pm)-226 (20 mg, 0.053 mmol, 59 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H); 1.30 (m, 5H); 1.43 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.86 (m, 4H); 2.13 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 2.47 (m, 5H); 2.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H); 3.09 (m, 1H); 3.77 (s, 1H, COH); 4.27 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 12.5 (CH_3); 14.2 (CH_3); 22.2 (CH_2); 23.5 (CH_2); 27.5 (CH_2); 27.8 (CH_2); 31.1 (CH_2); 32.6 (CH_2); 36.9 (CH); 39.1 (CH_2); 40.0 (CH); 43.9 (CH_2); 51.4 (Cq); 53.3 (Cq); 61.8 (CH_2); 63.7 (Cq); 80.3 (COH); 170.7 (COO); 206.9 (CO); 213.2 (CO); 219.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3504 cm^{-1} , ν (CO) : $1741, 1724, 1686\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) m/z : $C_{21}H_{28}O_6$ [$M + Na$] $^+$ calc.399.1784, found. 399.1778

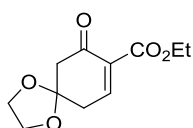
mp : 208.5 (decomposition)

Cristallographic data :

Formula	$C_{21}H_{28}O_6$
Molecular weight	376.43
Cristal system	Monoclinic,
Space group	P 21/c
a (\AA)	10.28 (8)
b (\AA)	19.89 (15)
c (\AA)	9.91 (7)

α (deg)	90
β (deg)	112.30 (16)
γ (deg)	90
V (\AA^3)	1876 (2)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.32 x 0.20 x 0.15
Dcalc (g.cm^3)	1.333
F000	808
μ (mm^{-1})	0.097
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker Apex-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-14/-27/-13
Theta limits (deg)	2.04 / 29.06
Number of data collected	19444
Number of data unique	4994
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3720
Number of variables	250
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0447
wR_2 for all data	0.1173
GOF	1.036
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	0.377 and -0.217

Compound 235



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₅
Molecular Weight: 226.23
Colorless oil
82 %

Anhydrous pyridine (0.46 mL, 5.69 mmol) was added dropwise to a solution of PhSeCl (0.92 g, 4.82 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C. After 15 minutes, a solution of compound **234** (1 g, 4.38 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise to the orange solution, and the resulting solution was stirred for 3 h at 0 °C and overnight at room temperature. Aqueous HCl (10 % solution, 20 mL) was added to the mixture. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). To the combined organic layers, H₂O₂ (1.5 mL, 35 % in water) was added in six portions at 15 min intervals and stirred for 1 h until complete decoloration of the reaction mixture. The resulting mixture was diluted with water (40 mL) and the organic layer was separated. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **235** (0.812 g, 3.5 mmol, 82 %)

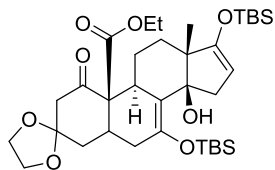
¹H NMR, (500 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.78 (m, 4H); 3.96 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 7.62 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH=C) ppm.

¹³C NMR, (125 MHz, CDCl₃): 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃); 37.5 (CH₂); 49.4 (CH₂); 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃); 64.3 (2 CH₂, OCH₂CH₂O); 107.8 (C_q,OCO); 132.6 (=C); 152.2 (=CH); 163.9 (COO); 191.9 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) : 1739, 1712 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₁H₁₄O₅ [M + K]⁺ calc. 265.0478, found. 265.0473

Compound (\pm)-237



Chemical Formula: C₃₅H₅₈O₈Si₂

Molecular Weight: 663,01

White solid

85 %

A solution of diene (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **235** (62 mg, 0.27 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10) to afford (\pm)-**237** (129 mg, 0.19 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.10 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.16 (s, 3H, SiCH₃); 0.87 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 0.91 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 1.02 (s, 3H, CH₃); 1.10 (m, 1H); 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.44 (m, 2H); 1.53 (m, 1H); 1.83 (dd, *J* = 14.4 Hz, 4.3 Hz, 1H); 2.03 (dd, *J* = 17.4 Hz, 7.8 Hz, 1H); 2.34 (dd, *J* = 14.2 Hz, 4.7 Hz, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 3.17 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H); 3.88 (m, 4H, OCH₂CH₂O, 4H); 4.00 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4.19 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4.41 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.63 (s, 1H, COH) ppm.

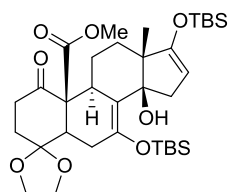
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.1 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -3.5 (CH₃, SiCH₃); -2.9 (CH₃, SiCH₃); 14.0 (CH₃, OCH₂CH₃); 18.0 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 18.3 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 19.3 (CH₃); 23.6 (CH₂); 25.6 (CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 26.0 (CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 30.8 (CH); 31.7 (CH₂); 32.1 (CH₂); 33.6 (CH); 36.2 (CH₂); 43.0 (CH₂); 50.0 (CH₂); 51.6 (Cq); 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃); 62.4 (Cq); 64.0 (CH₂, OCH₂); 64.8 (CH₂, OCH₂); 81.9 (Cq, COH); 94.6 (=CH, CH=C(OTBS)); 110.4 (Cq, C(OCH₂)₂); 119.0 (=C); 140.9 (=C); 159.1 (=C); 170.0 (COO); 200.7 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3492 cm⁻¹, ν (CO) : 1720 cm⁻¹, ν (C=C) : 840 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₃₅H₅₈O₈Si₂ [M + Na]⁺ calc. 685.3568, found. 685.3562

mp : 139.1 °C

Compound (\pm)-236



Chemical Formula: C₃₄H₅₆O₈Si₂

Molecular Weight: 648,98

Colorless oil

78 %

A solution of diene (\pm)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **230** (58 mg, 0.27 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 80/20) to afford (\pm)-**236** (116 mg, 0.18 mmol, 78%).

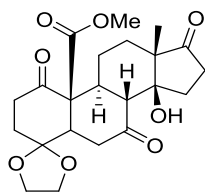
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.07 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.17 (s, 3H, SiCH₃); 0.18 (s, 3H, SiCH₃); 0.87 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 0.91 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.02 (m, 1H); 1.03 (s, 3H, CH₃); 1.33 (m, 1H); 1.63 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.22 (m, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O, 4H); 4.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.24 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.45 (CH₃, SiCH₃); -4.28 (CH₃, SiCH₃); -3.2 (CH₃, SiCH₃); -2.5 (CH₃, SiCH₃); 17.7 (CH₃); 18.0 (Cq, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 18.4 (Cq, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 23.2 (CH₂); 25.6 (CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 26.1 (CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 29.5 (CH₂); 32.5 (CH₂); 33.2 (CH₂); 35.2 (CH); 36.6 (CH₂); 41.8 (CH); 42.6 (CH₂); 50.8 (Cq); 52.1 (CH₃, OCH₃); 62.3 (Cq); 64.0 (CH₂, OCH₂); 64.9 (CH₂, OCH₂); 81.5 (Cq, COH); 94.6 (=CH, CH=C(OTBS)); 108.3 (Cq, C(OCH₂)₂); 119.3 (=C); 141.4 (=C); 159.9 (=C); 170.6 (COO); 205.6 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3502 cm⁻¹, ν (CO) : 1720, 1646 cm⁻¹, ν (C=C) : 836 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₃₄H₅₆O₈Si₂ [M + K]⁺ calc. 687.3151, found. 687.3145

Compound (\pm)-236-2



Chemical Formula: C₂₂H₂₈O₈
Molecular Weight: 420,46
White solid
62 %

To a solution of enoxysilane adduct (\pm)-236 (0.080 g, 0.12 mmol) in THF (0.03 M) was added a solution of TBAF in THF (123 μ L, 0.12 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with addition of water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 40/60) to afford (\pm)-236-2 (32 mg, 0.076 mmol, 62 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (s, 3H, CH₃); 1.25 (m, 3H); 1.98 (m, 1H); 2.15 (m, 5H); 2.47 (m, 4H); 2.66 (m, 1H); 2.85 (td, *J* = 12.4 Hz, 3.4 Hz, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.20 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.87 (s, COH, 1H); 3.96 (m, 4H, OCH₂CH₂O, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.6 (CH₃); 21.6 (CH₂); 27.2 (CH₂); 31.3 (CH₂); 32.7 (CH₂); 33.1 (CH₂); 36.1 (CH₂); 38.4 (CH₂); 39.6 (CH); 47.2 (CH); 51.9 (CH); 52.7 (CH₃, OCH₃); 53.4 (Cq); 63.7 (Cq); 64.7 (CH₂, OCH₂); 65.3 (CH₂, OCH₂); 80.4 (Cq, COH); 107.5 (Cq, C(OCH₂)₂); 170.4 (COO); 205.7 (CO); 211.1 (CO); 219.8 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3501 cm⁻¹, ν (CO) : 1736, 1713, 1703 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₂H₂₈O₈ [M + K]⁺ calc. 459.1421, found. 459.1416

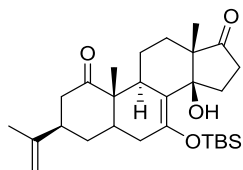
mp : 168.4 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₂ H ₂₈ O ₈
Molecular weight	420.44
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	11.24 (12)
b (Å)	11.32 (12)
c (Å)	15.74 (16)

α (deg)	90
β (deg)	90.13 (3)
γ (deg)	90
V (\AA^3)	2005 (4)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.25
Dcalc (g.cm^3)	1.393
F000	896
μ (mm^{-1})	0.106
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-15/-15/-22
Theta limits (deg)	1.81 / 30.12
Number of data collected	51444
Number of data unique	5848
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	4648
Number of variables	277
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0603
wR_2 for all data	0.1815
GOF	1.060
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	0.918 and -0.546

Compound (-)-239



Chemical Formula: C₂₈H₄₄O₄Si
Molecular Weight: 472,74
White solid
37 %

To a solution of diene (\pm)-**196** (110 mg, 0.25 mmol) and (*R*)-carvone **238** (86 μ L, 0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78 °C was added EtAlCl₂ (55 μ L, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min at -78 °C. The reaction was quenched with Et₃N (0.5 mL) and sat. NaHCO₃ (10 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afforded (-)-**239** (44 mg, 0.093 mmol, 37 %) and (-)-**240** (75 mg, 0.10 mmol, 39 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.22 (s, 3H, SiCH₃); 0.24 (s, 3H, SiCH₃); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.04 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.12 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 1H); 1.73 (s, 3H); 1.77 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H); 1.92 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 2.29 (m, 2H); 2.51 (m, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.74 (m, 2H); 4.66 (s, 1H); 4.86 (s, 1H); 5.56 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -2.9 (CH₃, SiCH₃); -2.7 (CH₃, SiCH₃); 14.5 (CH₃); 16.1 (CH₃); 18.4 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 21.1 (CH₂); 22.5 (CH₃); 26.0 (3CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 29.7 (CH₂); 31.4 (CH₂); 33.3 (CH₂); 34.0 (CH₂); 34.5 (CH₂); 37.0 (CH); 37.7 (CH); 40.8 (CH); 40.9 (CH₂); 50.8 (Cq); 53.9 (Cq); 82.1 (COH); 112.9 (=CH₂); 114.0 (=C); 144.5 (=C); 146.5 (=C); 213.5 (CO); 221.2 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3497 cm⁻¹, ν (CO) : 1728, 1703 cm⁻¹, ν (C=C) : 829 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₈H₄₄O₄Si [M + Na]⁺ calc. 495.2907, found. 495.2901

[α]²⁰_D : -69.1 (c = 1.2, CHCl₃)

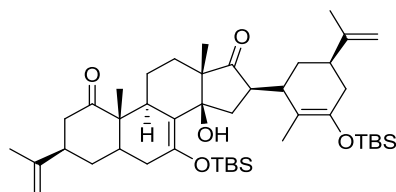
mp : 176-177 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₈ H ₄₄ O ₄ Si
Molecular weight	472.72
Cristal system	Monoclinic,
Space group	P 21

a (Å)	10.26 (3)
b (Å)	9.53 (3)
c (Å)	14.60 (5)
α (deg)	90
β (deg)	102.55 (2)
γ (deg)	90
V (Å ³)	1394 (8)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.28 x 0.18 x 0.15
Dcalc (g.cm ³)	1.126
F000	516
μ (mm ⁻¹)	0.113
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-13/-12/-18
Theta limits (deg)	1.42 / 27.45
Number of data collected	21957
Number of data unique	6273
Number of data with I>2 σ (I)	4670
Number of variables	308
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0646
wR ₂ for all data	0.1688
GOF	1.098
Largest peak in final difference (aÅ ⁻³)	0.790 and -0.480

Compound (-)-240



Chemical Formula: C₄₄H₇₂O₅Si₂

Molecular Weight: 737,23

Colorless oil

39 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.10 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.19 (s, 3H, , SiCH₃); 0.20 (s, 3H, , SiCH₃); 0.92 (s, 18H, 2 Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.16 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.47 (s, 3H); 1.50 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.71 (s, 3H); 1.74 (s, 3H); 1.97 (m, 4H); 2.14 (m, 6H); 2.29 (m, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.67 (m, 3H); 2.87 (m, 1H); 4.63 (s, 1H); 4.72 (s, 2H); 4.79 (s, 1H); 5.30 (s, 1H) ppm.

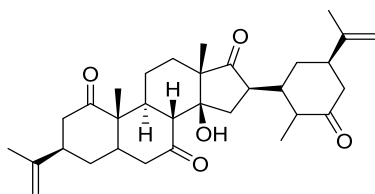
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -3.7 (CH₃, SiCH₃); -3.6 (CH₃, SiCH₃); -2.8 (CH₃, SiCH₃); -2.6 (CH₃, SiCH₃); 14.3 (CH₃); 14.7 (CH₃); 18.2 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.3 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 20.6 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (CH₂); 23.8 (CH₃); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.1 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 28.1 (CH₂); 30.2 (CH₂); 33.6 (CH₂); 33.7 (CH₂); 34.6 (CH₂); 36.9 (CH); 37.1 (CH₂); 37.8 (CH); 40.8 (CH); 41.8 (CH); 43.6 (CH₂); 44.5 (CH); 45.8 (CH); 50.0 (Cq); 55.8 (Cq); 80.4 (COH); 109.0 (=CH₂); 110.4 (=CH₂); 112.2 (=C); 116.7 (=C); 142.7 (=C); 144.4 (=C); 147.1 (=C); 147.9 (=C); 212.6 (CO); 223.1 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3485 cm⁻¹, ν (CO) : 1734, 1708 cm⁻¹, ν (C=C) : 832 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₄₄H₇₂O₅Si₂ [M + Na]⁺ calc. 759.4816, found. 759.4810

[α]_D²⁰ : -13.5 (c = 2, CHCl₃)

Compound (-)-240-2



Chemical Formula: C₃₂H₄₄O₅
Molecular Weight: 508,70
White solid
64 %

To a solution of enoxysilane adduct (-)-240 (0.061 g, 0.12 mmol) in THF (3.6 mL) was added a solution of TBAF in THF (122 μ L, 0.12 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with addition of water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 70/30) to afford (-)-240-2 (40 mg, 0.078 mmol, 64 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H); 1.09 (m, 1H); 1.13 (s, 3H); 1.26 (m, 1H); 1.42 (m, 2H); 1.46 (s, 3H); 1.52 (m, 1H); 1.66 (m, 2H); 1.72 (s, 3H); 1.74 (s, 3H); 1.78 (m, 1H); 2.25 (m, 8H); 2.46 (m, 1H); 2.68 (m, 4H); 2.84 (m, 1H); 3.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); 3.35 (s, 1H); 4.66 (s, 1H); 4.76 (s, 1H); 4.80 (s, 1H); 4.85 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.0 (CH₃); 12.5 (CH₃); 20.5 (CH₃); 20.9 (CH₂); 22.0 (CH₃); 23.7 (CH₃); 29.2 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.0 (CH₂); 33.4 (CH₂); 38.2 (CH); 40.4 (CH); 41.8 (CH); 43.6 (CH); 43.9 (CH₂); 44.5 (CH₂); 44.6 (CH₂); 45.6 (CH); 48.2 (CH); 48.8 (CH); 50.1 (Cq); 53.1 (CH); 55.0 (Cq); 78.4 (COH); 110.6 (=CH₂); 112.4 (=CH₂); 146.3 (=C); 146.7 (=C); 212.4 (CO); 213.0 (CO); 213.3 (CO); 220.6 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3522 cm⁻¹, ν (CO) : 1736, 1698, 1644 cm⁻¹, ν (C=C) : 893 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₂H₄₄O₅ [M + Na]⁺ calc. 531.3087, found. 531.3081

[α]²⁰_D : -39.0 (c = 2, CHCl₃)

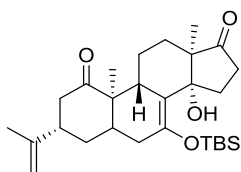
mp : 126.4 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₃₃ H ₄₈ O ₆
Molecular weight	540.71
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
a (Å)	7.45 (3)

b (Å)	19.98 (17)
c (Å)	19.90 (15)
α (deg)	90
β (deg)	90
γ (deg)	90
V (Å ³)	2965 (4)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.45 x 0.15 x 0.10
Dcalc (g.cm ³)	1.211
F000	1176
μ (mm ⁻¹)	0.082
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-9/-25/-18
Theta limits (deg)	1.44 / 27.49
Number of data collected	14510
Number of data unique	6546
Number of data with I>2 σ (I)	3445
Number of variables	360
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0996
wR ₂ for all data	0.2415
GOF	1.137
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.424 and -0.409

Compound (+)-239



Chemical Formula: C₂₈H₄₄O₄Si

Molecular Weight: 472.74

White solid

35 %

To a solution of diene (**(+)-196**) (110 mg, 0.25 mmol) and (*S*)-carvone **245** (87 μ L, 0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78 °C was added EtAlCl₂ (56 μ L, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min at -78 °C. The reaction was quenched with Et₃N (0.5 mL) and sat. NaHCO₃ (10 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afforded (**(+)-239**) (42 mg, 0.088 mmol, 35 %) and (**(+)-240**) (73 mg, 0.10 mmol, 39 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.22 (s, 3H, SiCH₃); 0.24 (s, 3H, SiCH₃); 0.95 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.04 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.12 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 1H); 1.73 (s, 3H); 1.77 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H); 1.92 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 2.29 (m, 2H); 2.51 (m, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.74 (m, 2H); 4.66 (s, 1H); 4.86 (s, 1H); 5.56 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -2.9 (CH₃, SiCH₃); -2.7 (CH₃, SiCH₃); 14.5 (CH₃); 16.1 (CH₃); 18.4 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 21.1 (CH₂); 22.5 (CH₃); 26.0 (3CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 29.7 (CH₂); 31.4 (CH₂); 33.3 (CH₂); 34.0 (CH₂); 34.5 (CH₂); 37.0 (CH); 37.7 (CH); 40.8 (CH); 40.9 (CH₂); 50.8 (Cq); 53.9 (Cq); 82.1 (COH); 112.9 (=CH₂); 114.0 (=C); 144.5 (=C); 146.5 (=C); 213.5 (CO); 221.2 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3496 cm⁻¹, ν (CO) : 1728, 1702 cm⁻¹, ν (C=C) : 827 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₈H₄₄O₄Si [M + Na]⁺ calc. 495.2907, found. 495.2901

[α]²⁰_D : +64.4 (c = 0.5, CHCl₃)

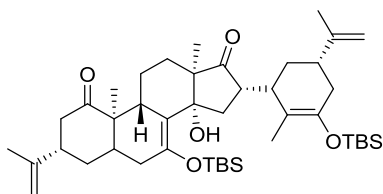
mp : 176-177 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₈ H ₄₄ O ₄ Si
Molecular weight	472.72
Cristal system	Monoclinic,
Space group	P 21
a (Å)	10.28 (6)

b (Å)	9.53 (6)
c (Å)	14.64 (9)
α (deg)	90
β (deg)	102.42 (2)
γ (deg)	90
V (Å ³)	1402 (15)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.35 x 0.18 x 0.12
Dcalc (g.cm ³)	1.120
F000	516
μ (mm ⁻¹)	0.113
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-14/-12/-20
Theta limits (deg)	1.42 / 30.01
Number of data collected	16187
Number of data unique	7340
Number of data with I>2 σ (I)	5229
Number of variables	307
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0519
wR ₂ for all data	0.1167
GOF	0.976
Largest peak in final difference (aÅ ⁻³)	0.355 and -0.224

Compound (+)-240



Chemical Formula: C₄₄H₇₂O₅Si₂

Molecular Weight: 737,23

Colorless oil

39 %

¹H NMR, (500 MHz, CDCl₃): 0.10 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.19 (s, 3H, SiCH₃); 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.92 (s, 18H, 2 Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.16 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.47 (s, 3H); 1.50 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.71 (s, 3H); 1.74 (s, 3H); 1.97 (m, 4H); 2.14 (m, 6H); 2.29 (m, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.67 (m, 3H); 2.87 (m, 1H); 4.63 (s, 1H); 4.72 (s, 2H); 4.79 (s, 1H); 5.30 (s, 1H) ppm.

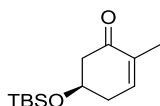
¹³C NMR, (125 MHz, CDCl₃): -3.7 (CH₃, SiCH₃); -3.6 (CH₃, SiCH₃); -2.8 (CH₃, SiCH₃); -2.6 (CH₃, SiCH₃); 14.3 (CH₃); 14.7 (CH₃); 18.2 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 18.3 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 20.6 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (CH₂); 23.8 (CH₃); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.1 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 28.1 (CH₂); 30.2 (CH₂); 33.6 (CH₂); 33.7 (CH₂); 34.6 (CH₂); 36.9 (CH); 37.1 (CH₂); 37.8 (CH); 40.8 (CH); 41.8 (CH); 43.6 (CH₂); 44.5 (CH); 45.8 (CH); 50.0 (Cq); 55.8 (Cq); 80.4 (COH); 109.0 (=CH₂); 110.4 (=CH₂); 112.2 (=C); 116.7 (=C); 142.7 (=C); 144.4 (=C); 147.1 (=C); 147.9 (=C); 212.6 (CO); 223.1 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3489 cm⁻¹, ν (CO) : 1734, 1710 cm⁻¹, ν (C=C) : 836 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₄₄H₇₂O₅Si₂ [M + Na]⁺ calc. 759.4816, found. 759.4810

[α]_D²⁰ : +10.7 (c = 2.2, CHCl₃)

Compound (-)-249



Chemical Formula: C₁₃H₂₄O₂Si
Molecular Weight: 240.42
Colorless oil
8 %

To a solution of (-)-**248** (0.3 g, 1.23 mmol) in CH₂Cl₂ (26 mL), HBF₄.Et₂O (15 mL, 15.12 mmol) was added, then the mixture was stirred during 5 h. Next, the reaction mixture was quenched with a solution of KOH (15 %, 20 mL) at 0 °C and 120 mL of CH₂Cl₂ was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil.

This latter was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL), then mCPBA (0.94 g, 5.54 mmol) and Et₃N (0.17 mL, 1.26 mmol) were added at 0 °C, next the mixture was stirred during 0.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (25 mL) and CH₂Cl₂ (15 mL), then the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxyle compound (0.037 g, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added imidazole (0.039 g, 0.57 mmol), TBSCl (0.086 g, 0.57 mmol) and DMAP (0.007 g, 0.06 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 2 h. Then, the mixture was diluted with water (10 mL) and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 95/5 to 90/10) to afford compound (-)-**248** (0.024 g, 0.098 mmol, 8 % on 3 steps)

¹H NMR, (500 MHz, CDCl₃): 0.03 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.85 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.74 (s, 3H, CH₃); 2.25-2.68 (m, 4H); 4.12 (m, 1H, CHOTBS); 6.60 (m, 1H, HC=C) ppm.

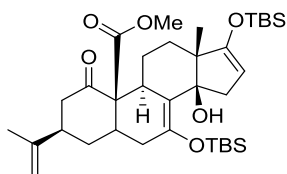
¹³C NMR, (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, 2 SiCH₃); 15.7 (CH₃); -18.0 (Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 25.7 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 36.0 (CH₂); 48.2 (CH₂); 67.9 (CH, CHOTBS); 136.1 (=C); 142.1 (=CH); 198.8 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) : 1677 cm⁻¹, ν (C=C) : 839 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₃H₂₄O₂Si [M + H]⁺ calc. 241.1624, found. 241.1618

[α]²⁰_D : -9.6 (c = 1, CHCl₃)

Compound (-)-263



Chemical Formula: C₃₅H₅₈O₆Si₂

Molecular Weight: 631,01

White solid

39 %

A solution of diene (**±**)-**196** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **75** (53 mg, 0.27 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 80/20) to afford (-)-**263** (55 mg, 0.089 mmol, 39 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.10 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.16 (s, 3H, SiCH₃); 0.17 (s, 3H, SiCH₃); 0.88 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 0.92 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 1.00 (s, 3H); 1.10 (m, 1H); 1.21 (m, 1H); 1.50 (m, 2H); 1.63 (m, 1H); 1.69 (s, 3H); 1.98 (m, 2H); 2.16 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.56 (m, 2H); 2.79 (m, 1H); 2.88 (dd, *J* = 14.9 Hz, 2.3 Hz, 1H); 3.32 (dd, *J* = 11.1 Hz, 7.9 Hz, 1H); 3.64 (s, 3H, C(O)CH₃); 4.42 (t, *J* = 2 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 4.70 (s, 1H); 4.75 (s, 1H); 5.70 (s, 1H, COH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.4 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -3.3 (CH₃, SiCH₃); -2.7 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 18.3 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 20.2 (CH₃); 20.5 (CH₃); 24.3 (CH₂); 25.5 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃))); 30.6 (CH₂); 30.7 (CH₂); 32.2 (CH₂); 32.9 (CH); 33.1 (CH); 42.0 (CH); 43.0 (CH₂); 45.0 (CH₂); 52.0 (Cq); 52.2 (CH₃); 62.2 (Cq); 82.4 (COH); 96.1 (=CH, CH=C(OTBS)); 110.4 (=H₂C); 120.3 (=C); 139.3 (=C); 146.6 (=C); 158.8 (=C); 170.8 (COO); 204.2 (CO) ppm.

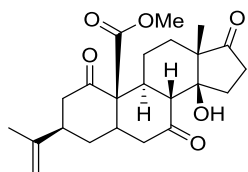
iR (ATR) : ν (OH) : 3493 cm⁻¹, ν (CO) : 1716, 1650 cm⁻¹, ν (C=C) : 836 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₅H₅₈O₆Si₂ [M]⁺ calc. 630.3772, found. 630.3766

[α]²⁰_D : +98.49 (c = 3.3, CHCl₃)

mp : 161.4 °C

Compound (-)-263-2



Chemical Formula: C₂₃H₃₀O₆

Molecular Weight: 402,49

White solid

61 %

To a solution of enoxysilane adduct (-)-**263** (0.070 g, 0.11 mmol) in THF (2.0 mL) was added a solution of TBAF in THF (109 μ L, 0.11 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 70/30) to afford (-)-**263-2** (27 mg, 0.067 mmol, 61 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.02 (s, 3H); 1.27 (m, 2H); 1.41 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.70 (s, 3H); 1.81 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 2.37 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.61 (m, 3H); 2.76 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (s, 1H, COH); 4.71 (s, 1H); 4.82 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 12.5 (CH₃); 20.7 (CH₃); 23.3 (CH₂); 27.8 (CH₂); 30.9 (CH₂); 32.5 (CH₂); 32.8 (CH₂); 35.1 (CH); 36.7 (CH); 40.9 (CH); 42.5 (CH₂); 45.5 (CH₂); 49.9 (CH); 52.7 (CH₃, OCH₃); 53.1 (Cq); 62.7 (Cq); 80.6 (COH); 111.2 (=CH₂); 145.9 (=C); 171.3 (COO); 206.2 (CO); 214.3 (CO); 219.4 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3458 cm⁻¹; ν (COO) : 1731 cm⁻¹; ν (CO) : 1698 cm⁻¹; ν (C=C) : 898 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₃H₃₀O₆ [M + Na], calc. 425.1940 found. 425.1945

[α]²⁰_D : + 81.3 (c = 0.84, CHCl₃)

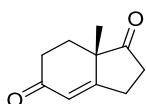
mp : 197.6 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₃ H ₃₀ O ₆
Molecular weight	402.47
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
a (Å)	9.94 (6)
b (Å)	11.20 (4)
c (Å)	18.29 (11)

α (deg)	90
β (deg)	90
γ (deg)	90
V (\AA^3)	2037 (19)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.12 x 0.05
Dcalc (g.cm^3)	1.312
F000	864
μ (mm^{-1})	0.094
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-12/-13/-23
Theta limits (deg)	2.13 / 27.53
Number of data collected	12103
Number of data unique	4673
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	2877
Number of variables	267
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0786
wR_2 for all data	0.1872
GOF	1.094
Largest peak in final difference ($\text{a}\text{\AA}^{-3}$)	0.813 and -0.725

Compound (+)-101



Chemical Formula: C₁₀H₁₂O₂

Molecular Weight: 164,20

White solid

67 %

A 500 mL, three-neck, round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirring bar was charged with 2-methyl-1,3-cyclopentanedione **6** (30 g, 267 mmol), 70 mL of deionized water, 0.9 mL of glacial acetic acid, and methyl vinyl ketone **15** (37.5 mL, 459 mmol). The system was shielded from light with aluminum foil and placed under a slight positive pressure of argon. The flask was placed in an oil bath, and the temperature was raised to 70 °C. After 4 h, the mixture was cooled and extracted with ethyl acetate (4x 100 mL). The combined organic phase was washed with saturated aqueous NaCl. The organic layers were collected and dried over Na₂SO₄. The solvent was concentrated to give the desired triketone **271** as an orange oil (43 g, 236 mmol, 88 %).

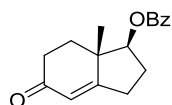
A 250 mL flask equipped with a magnetic stirring bar and a argon balloon was charged with S-(–)-proline **272** (300 mg, 2.6 mmol) and 62 mL of DMF. The mixture was degassed four times at –60 °C by alternate evacuation and refilled with argon. The system was shielded from light with aluminum foil, and the contents of the flask were stirred in a 15–16 °C bath for 1 h. To the resultant suspension was added the above residue **271** (15 g, 82 mmol). A total of 20 mL of DMF was used to ensure complete transfer. The degassing procedure was repeated four times, and stirring at 15–16 °C was continued for 3 days as the mixture became yellow and then brown. A 50 mL flask equipped with a magnetic stirring bar, dropping funnel, and argon inlet was charged with 20 mL of DMF. The contents of the flask were cooled to –20 °C, and 1 mL of concentrated sulfuric acid was added dropwise to maintain a temperature of –15 to –20 °C. The flask containing the brown residue in DMF was placed in an oil bath and heated to 95 °C. When the temperature reached 70–75 °C, a 6.2 mL aliquot of the concentrated sulfuric acid in DMF solution was added in one portion. The reaction mixture was heated to 95 °C for 3 h. After 1 h, an additional 2.5 mL aliquot of concentrated sulfuric acid in DMF solution was added. After cooling to room temperature, the solvent was removed on a rotary evaporator to give a brown oil. The material was diluted with 100 mL of ethyl acetate, and the solution was washed with 2 N sulfuric acid solution, saturated aqueous NaHCO₃, and saturated aqueous NaCl. Each aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate solution was dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a brown oil. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 60/40) to give 10 g of a light yellow oil. The material was dissolved in 40 mL of ethyl acetate at reflux. Then, 20 mL of ethyl acetate was added and refluxed. The mixture was cooled down and 10 mL of petroleum ether was added. The white solid was filtrated to afford Hajos–Parrish ketone (+)-**101** (10,3 g, 62 mmol, 67% starting from compound **271**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.31 (s, 3H, CH₃); 1.85 (td, *J* = 13.5 Hz, 6.12 Hz, 1H); 2.11 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 5.0 Hz, 2.5 Hz, 1H); 2.46 (m, 3H); 2.83 (m, 3H); 5.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH-C(O)) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 20.6 (CH_3); 26.9 (CH_2); 29.2 (CH_2); 32.9 (CH_2); 35.9 (CH_2); 48.7 (Cq); 123.9 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$); 169.8 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$); 198.2 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$); 216.6 (CO) ppm.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: + 350 ($c = 1$, Toluene)

Compound 101-2



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Molecular Weight: 270,33

Colorless oil

86 %

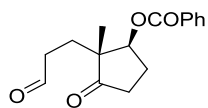
Sodium borohydride (0.51 g, 13 mmol) was added in small portions to a solution of (+)-**101** (4.27 g, 24.6 mmol) in methanol (172 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and acetone (30 mL) was added and the solution was allowed to warm to room temperature. Then, the mixture was diluted with water (100 mL) and aqueous saturated NaHCO_3 (100 mL), then CH_2Cl_2 (150 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford a colorless oil (4.33 g, 26 mmol).

The colorless oil (4.33 g, 26.04 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (45 mL) and pyridine (3.15 mL, 39 mmol), DMAP (0.31 g, 2.6 mmol) were added, then, and benzoyl chloride (3.6 mL, 31 mmol) was dropwise added at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, water (50 mL) was added and the layers were extracted, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 70/30) to afford compound **101-2** (6.03 g, 22 mmol, 86 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.31 (s, 3H, CH_3); 1.90-2.13 (m, 3H); 2.35-2.58 (m, 4H); 2.75-2.87 (m, 1H); 5.05 (dd, $J = 9.6\text{ Hz}$, 7.8 Hz , 1H, CHOCOPh); 5.83 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 7.44 (m, 2H); 7.54 (m, 1H); 8.03 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 16.9 (CH_3) : 26.5 (CH_2); 26.8 (CH_2); 33.2 (CH_2); 34.4 (CH_2); 45.0 (Cq); 81.4 (CH, CHOCOPh); 123.7 ($=\text{CH}$); 128.5 (2 $=\text{CH}$); 129.6 (2 $=\text{CH}$); 129.9 ($=\text{C}$); 133.3 ($=\text{CH}$); 166.1 ($=\text{C}$); 172.8 (COO); 198.7 (CO) ppm.

Compound (+)-**267**



Chemical Formula: C₁₆H₁₈O₄
Molecular Weight: 274,32
Colorless oil
12 % on 3 steps

Ozone is bubbled into a cold (-78 °C) of enone **101-2** (6.0 g, 22.30 mmol) in methanol (120 mL) for 2.5 h. Dimethyl sulfide (8.2 mL, 114 mmol) is then added and the resulting solution is stirred at room temperature for 12 . Saturated sodium bicarbonate solution is then added until pH reaches 7 and the solution volume is reduced to 25 % by evaporation under reduced pressure. A solution of sodium periodate (5.4 g, 25 mL) in water is added to the resulting mixture and the new mixture is vigorously stirred at room temperature for 2 h. The mixture is extracted with CH₂Cl₂ (5x 100 mL) and the combined organic layers are washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (3.76 g, 13.02 mmol, 58 %).

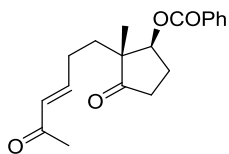
The yellow solid (3.76 g, 13.02 mmol) was dissolved in THF (40 mL) and borane-tetrahydrofuran complex (13.0 mL, 13.02 mmol, C = 1M) was dropwise added at 0 °C. Then, water (80 mL) and AcOEt (80 mL) were added and the layers were separated, the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afford a mixture of diols (1.41 g, 5.1 mmol, 39 %).

This mixture (0.89 g, 3.22 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and Dess-Martin periodinane (2.73 g, 6.44 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then, sat. Na₂S₂O₃ solution was added and the layers were extracted, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL). Next, the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afford compound (+)-**267** (0.5 g, 1.8 mmol, 55 % and 12 % on 3 steps).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.09 (s, 3H, CH₃); 1.93 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 2.35-2.52 (m, 5H); 5.41 (t, *J* = 5.0 Hz, CHOCOPh); 7.43 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.99 (m, 2H); 9.73 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.8 (CH₃); 25.4 (CH₂); 26.9 (CH₂); 34.8 (CH₂); 38.5 (CH₂); 51.7 (Cq); 78.1 (CH, CHOCOPh); 128.5 (2 =CH); 129.6 (2 =CH); 129.7 (=C); 133.4 (=CH); 165.8 (COO); 201.0 (CO); 218.5 (CHO) ppm.

Compound (+)-268



Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₄

Molecular Weight: 314,38

Colorless oil

86 %

To a solution of aldehyde (+)-**267** (0.44 g, 1.6 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (0.77 g, 2.4 mmol). The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 90/10 to 60/40) to afford compound (+)-**268** (0.43 g, 1.3 mmol, 86 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.86 (m, 1H); 1.05 (s, 3H, CH₃); 1.64 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 2.19 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.31 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 5.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CHOCOPh); 6.06 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.71 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.7 Hz, 1H, CH=CH-CO); 7.43 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 7.99 (m, 2H) ppm.

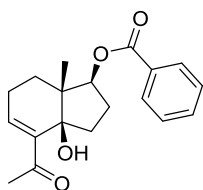
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.2 (CH₃); 25.3 (CH₂); 26.9 (CH₂); 27.0(CH₃, C(O)CH₃); 33.4 (CH₂); 35.0 (CH₂); 52.2 (Cq); 77.4 (CH, CHOCOPh); 128.5 (2 =CH); 129.6 (2 =CH); 129.7 (=C); 131.6 (=CH); 133.4 (=CH); 146.9 (=CH); 165.8 (COO); 198.5 (CO, =CH-CO); 218.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (COO) : 1741 cm⁻¹; ν (CO) : 1717, 1674 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₉H₂₄O₄ [M + Na], calc. 337.1416 found. 337.1421

[α]_D²⁰ : +57.2 (c = 1, CHCl₃)

Compound (-)-269



Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₄
Molecular Weight: 314,38
Colorless oil
57 %

A solution of α,β unsaturated ketone (+)-**268** (94 mg, 0.3 mmol) and *n*-Bu₃P (0.07 mL, 0.3 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20) to afford (-)-**269** (54 mg, 0.17 mmol, 57 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (s, 3H); 1.51 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.86 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.33 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.35 (m, 4H); 4.18 (s, 1H, COH); 5.09 (dd, *J* = 7,7 Hz, 5,2 Hz, 1H, HCO₂Ph); 6.9 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H, HC=C-C(O)); 7.41 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 8.07 (m, 2H) ppm.

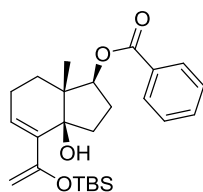
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.0 (CH₃); 23.5 (CH₂); 26.5 (CH₃, C(O)CH₃); 28.9 (CH₂); 30.7 (CH₂); 38.5 (CH₂); 47.5 (Cq); 79.9 (COH); 80.5 (CH, HCO₂Ph); 128.4 (2 =CH); 129.7 (2 =CH); 130.6 (Cq); 132.9 (=CH); 141.7 (=CH); 142.6 (Cq); 166.5 (COO); 202.2 (CO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3499 cm⁻¹; ν (CO) : 1711, 1651 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₉H₂₂O₄ [M + Na]⁺ calc. 337,1416, found. 337,1410.

[α]²⁰_D : -63.1 (c = 1, CHCl₃)

Compound (+)-270



Chemical Formula: C₂₅H₃₆O₄Si
Molecular Weight: 428,64
Colorless oil
99 %

To a solution of compound (+)-**269** (0.3 g, 0.95 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) was added Et₃N (0.4 mL, 2.8 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2h at room temperature. TBSOTf (0.26 mL, 1.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with addition of water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x 50mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate / Et₃N, 79/20/1) to afford compound (+)-**270** (0.405 g, 0.94 mmol, 99%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.21 (s, 3H, SiCH₃); 0.22 (s, 3H, SiCH₃); 0.94 (s, 9H, Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 1.18 (s, 3H); 1.53 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 2.18 (m, 5H); 2.91 (s, 1H, COH); 4.26(d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₂C=C(OTBS)); 4.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₂C=C(OTBS)); 5.15 (m, 1H, HCO₂Ph); 6.09 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, HC=C-COH); 7.41 (m, 2H); 7.54 (m, 1H); 8.03 (m, 2H) ppm.

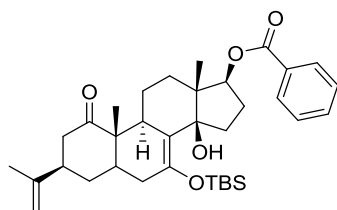
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.1 (CH₃); -4.2 (CH₃); 15.9 (CH₃); 18.7 (Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 22.6 (CH₂); 26.4 (3 CH₃ Si((CH₃)₂(C(CH₃)₃)); 28.2 (CH₂); 29.1 (CH₂); 36.7 (CH₂); 47.8 (Cq); 78.8 (CH, HCO₂Ph); 79.4 (COH); 93.5 (=CH₂); 128.1 (=CH); 128.8 (2 =CH); 130.0 (2 =CH); 131.1 (Cq); 133.3 (=CH); 139.7 (Cq); 157.7 (Cq); 166.7 (COO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3546 cm⁻¹; ν (CO) : 1716 cm⁻¹; ν (C=C) : 839 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₅H₃₆O₄Si [M + K]⁺ calc. 467.2020, found. 467.2014

[α]_D²⁰ : +8,8 (c = 1, CHCl₃)

Compound (-)-282



Chemical Formula: C₃₅H₅₀O₅Si

Molecular Weight: 578,87

Colorless oil

12 %

To a solution of diene (**±**)-**270** (110 mg, 0.25 mmol) and (*R*)-carvone **238** (87 μ L, 0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) cooled at -78 °C was added EtAlCl₂ (57 μ L, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min at -78°C. The reaction was quenched with Et₃N (0.5 mL) and sat. NaHCO₃ (10 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10 to 70/30) to afforded (-)-**282** (12 mg, 0.031 mmol, 12 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.24 (s, 6H, SiCH₃); 0.98 (s, 9H); 1.04 (s, 3H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.05 (s, 3H); 1.09 (m, 1H); 1.19 (m, 2H); 1.41 (m, 1H); 1.62 (m, 2H); 1.73 (s, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.05 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.53 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 4.68 (s, 1H, =CH₂); 4.82 (s, 1H, =CH₂); 4.97 (dd, *J* = 8.2 Hz, 3.0 Hz, 1H, CHCOOPh); 5.48 (s, 1H, OH); 7.39 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 8.08 (m, 2H) ppm.

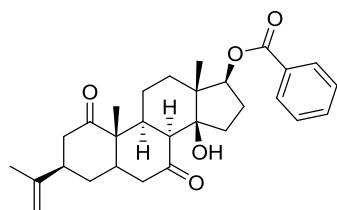
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -2.9 (CH₃ SiCH₃); -2.8 (CH₃ SiCH₃); 14.9 (CH₃); 16.3 (CH₃); 18.4 (C_q, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 21.9 (CH₂); 22.5 (CH₃); 26.1 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 29.5 (CH₂); 29.6 (CH₂); 34.8 (CH₂); 35.5 (CH₂); 37.1 (CH); 37.7 (CH); 38.3 (CH₂); 40.9 (CH); 40.9 (CH₂); 49.7 (C_q); 50.9 (C_q); 82.8 (CH, CHCOOPh); 84.5 (C_q, COH); 112.8 (=CH₂); 115.1 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.8 (2 =CH); 131.2 (=C); 132.6 (=CH); 143.9 (=C); 146.7 (=C); 166.6 (COO); 213.9 (CO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3475 cm⁻¹; ν (CO) : 1711, 1691 cm⁻¹; ν (C=C) : 834 cm⁻¹;

HRMS (ESI) m/z : C₃₅H₅₀O₅Si [M + Na]⁺ calc.601.3326 , found. 601.3329

[α]²⁰_D = -64.1 (*c* = 1.4, CHCl₃)

Compound (-)-282-2



Chemical Formula: C₂₉H₃₆O₅

Molecular Weight: 464,60

White solid

98 %

To a solution of enoxysilane adduct (-)-**282** (0.028 g, 0.044 mmol) in THF (2.5 mL) was added a solution of TBAF in THF (43 μ L, 0.044 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20) to afford (-)-**282-2** (22.5 mg, 0.043 mmol, 98 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.05 (s, 3H); 1.17 (m, 2H); 1.32 (s, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.69 (s, 3H); 1.77 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.32 (m, 2H); 2.42 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 2.67 (m, 3H); 3.55 (s, 1H, OH); 4.67 (s, 1H, =CH₂); 4.88 (s, 1H, =CH₂); 4.97 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2.5 Hz, 1H, CHCOOPh); 7.40 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 8.05 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 13.3 (CH₃); 15.7 (CH₃); 22.3 (CH₃); 22.5 (CH₂); 29.3 (CH₂); 30.0 (CH₂); 33.0 (CH₂); 34.3 (CH₂); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 40.8 (CH); 41.1 (CH₂); 44.6 (CH₂); 49.3 (Cq); 51.5 (Cq); 53.6 (CH); 82.1 (COH); 82.3 (CH, CHCOOPh); 113.2 (=CH₂); 128.4 (2 =CH); 129.7 (2 =CH); 130.8 (Cq); 132.8 (=CH); 145.8 (Cq); 166.4 (COO); 212.7 (CO); 212.8 (CO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3551 cm⁻¹; ν (CO) : 1711, 1693 cm⁻¹; ν (C=C) : 714 cm⁻¹;

HRMS (ESI) m/z : C₂₉H₃₆O₅ [M + Na]⁺ calc.487.2461, found. 487.2455

[α]_D²⁰ : - 77.5 (*c* = 1, CHCl₃)

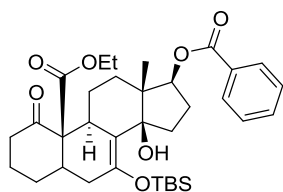
mp. : 209.5 °C decomposition

Cristallographic data :

Formula	C ₂₉ H ₃₆ O ₅
Molecular weight	464.58
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	9.64 (3)
b (Å)	10.74 (3)

c (Å)	12.26 (4)
α (deg)	90
β (deg)	108.33 (10)
γ (deg)	90
V (Å ³)	1207 (6)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.25
Dcalc (g.cm ³)	1.278
F000	500
μ (mm ⁻¹)	0.086
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-14/-12/-16
Theta limits (deg)	1.74 / 31.98
Number of data collected	16682
Number of data unique	7365
Number of data with I>2 σ (I)	6556
Number of variables	314
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0389
wR ₂ for all data	0.1069
GOF	1.042
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.338 and -0.164

Compound (\pm)-283



Chemical Formula: C₃₄H₄₈O₇Si
Molecular Weight: 596,84
White solid
70 %

A solution of diene (\pm)-270 (110 mg, 0.25 mmol) and β -cetoester **224** (51 mg, 0.30 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 85/15) to afford (\pm)-**283** (107 mg, 0.17 mmol, 70 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.18 (s, 3H, SiCH₃); 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.94 (s, 9H, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 1.04 (s, 3H); 1.25 (m, 5H); 1.53 (m, 3H); 1.92 (m, 2H); 2.04 (m, 4H); 2.18 (m, 1H); 3.35 (m, 4H); 2.84 (m, 1H); 2.94 (m, 1H); 4.20 (m, 2H, OCH₂CH₃); 5.00 (m, 1H, CHCOOPh); 5.71 (s, 1H, OH); 7.38 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 8.08 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -3.0 (2 CH₃ SiCH₃); 14;1 (CH₃, OCH₂CH₃); 14.3 (CH₃); 18.4 (Cq, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 22.9 (CH₂); 25.7 (CH₂); 25.9 (3 CH₃, Si((CH₃)₂C(CH₃)₃)); 26.1 (CH₂); 29.8 (CH₂); 32.7 (CH₂); 35.0 (CH); 35.9 (CH₂); 36.8 (CH₂); 36.8 (CH); 39.6 (CH₂); 51.9 (Cq); 61.4 (CH₂, OCH₂CH₃); 63.6 (Cq); 82.2 (CH, HCOOPh); 86.4 (Cq, COH); 115.6 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.8 (2 =CH); 131.1 (=C); 132.5 (=C); 141.9 (=C); 166.6 (COO); 170.5 (COO); 205.2 (CO) ppm.

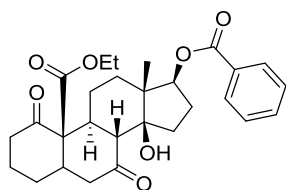
IR (ATR) : ν (OH) : 3465 cm⁻¹; ν (CO) : 1742, 1708, 1667 cm⁻¹; ν (Ar) : 714 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₄H₄₈O₇Si [M + Na] calc. : 619.3067 found : 619.3062

[α]²⁰_D : +87.2 (c = 1, CHCl₃)

mp. : 159,8 °C

Compound (\pm)-283-2



Chemical Formula: C₂₈H₃₄O₇
Molecular Weight: 482,57
White solid
95 %

To a solution of enoxysilane adduct (\pm)-283 (0.035 g, 0.058 mmol) in THF (2.0 mL) was added a solution of TBAF in THF (58 μ L, 0.058 mmol, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred 15 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 70/30) to afford (\pm)-283-2 (27 mg, 0.055 mmol, 95 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.10 (s, 3H); 1.21 (m, 1H); 1.3 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.35 (m, 1H); 1.49 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.84 (m, 2H); 1.96 (m, 4H); 2.16 (m, 1H); 2.27 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 2.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H); 3.07 (m, 1H); 3.76 (s, 1H, OH); 4.27 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.98 (m, 1H, HCOOPh); 7.40 (m, 2H); 7.50 (m, 1H); 8.05 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 13.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 14.2 (CH₃); 22.4 (CH₂); 23.7 (CH₂); 27.4 (CH₂); 29.2 (CH₂); 32.6 (CH₂); 34.3 (CH₂); 37.1 (CH); 38.9 (CH₂); 40.3 (CH); 44.1 (CH₂); 49.2 (Cq); 52.2 (CH); 61.7 (CH₂, OCH₂CH₃); 64.1 (Cq); 82.3 (CH, HCOOPh); 82.6 (COH); 128.4 (2 =CH); 129.7 (2 =CH); 130.9 (=C); 132.8 (=CH); 166.4 (COO); 170.9 (COO); 207.1 (CO); 213.4 (CO) ppm.

IR (ATR) : ν (OH) : 3488 cm⁻¹; ν (CO) : 1726, 1705 cm⁻¹; ν (CO) : 1696 cm⁻¹; ν (Ar) : 708 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₈H₃₄O₇ [M + Na] calc. : 505.2203 found : 505.2197

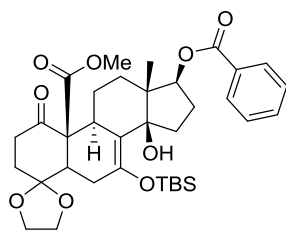
mp. : 184.2 °C

Cristallographic data :

Formula	C ₂₈ H ₃₄ O ₇
Molecular weight	482.55
Cristal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	8.18 (3)
b (Å)	12.59 (4)

c (Å)	12.67 (4)
α (deg)	88.69 (2)
β (deg)	83.82 (2)
γ (deg)	71.27 (2)
V (Å ³)	1230 (7)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.38 x 0.20 x 0.16
Dcalc (g.cm ³)	1.303
F000	516
μ (mm ⁻¹)	0.093
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-10/-16/-16
Theta limits (deg)	1.61 / 27.55
Number of data collected	21795
Number of data unique	5658
Number of data with I>2 σ (I)	3875
Number of variables	323
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0594
wR ₂ for all data	0.1784
GOF	1.119
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.542 and -0.491

Compound (+)-284



Chemical Formula: C₃₅H₄₈O₉Si
Molecular Weight: 640,85
Colorless oil
89 %

A solution of diene (+)-**270** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **230** (59 mg, 0.28 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20) to afford (+)-**284** (133 mg, 0.20 mmol, 89 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.20 (s, 6H, Si-CH₃); 0.94 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.07 (s, 3H, CH₃); 1.08 (m, 1H); 1.29 (td, *J* = 13.6 Hz, 3.9 Hz, 1H); 1.59 (dt, *J* = 13.9 Hz, 2.8 Hz, 1H); 1.75 (qd, *J* = 12.9 Hz, 3.8 Hz, 1H); 1.87 (m, 1H); 2.02 (m, 3H); 2.25 (m, 3H); 2.36 (m, 1H); 2.53 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O, 4H); 4.98 (dd, *J* = 7.9 Hz, 3.3 Hz, 1H, CHCO₂Ph); 5.40 (s, 1H, OH); 7.38 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 8.06 (m, 2H) ppm.

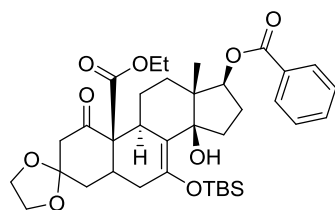
¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -2.98 (CH₃, Si-CH₃); -2.77 (CH₃, Si-CH₃); 14.4 (CH₃); 18.4 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 25.0 (CH₂); 26.0 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 29.6 (CH₂); 29.9 (CH₂); 32.4 (CH₂); 35.8 (CH₂); 36.4 (CH); 36.5 (CH₂); 37.1 (CH₂); 41.9 (CH); 50.6 (C_q); 52.2 (CH₃, OCH₃); 62.5 (C_q); 64.0 (CH₂, OCH₂); 65.0 (CH₂, OCH₂); 82.0 (CH, CHCO₂Ph); 85.3 (C_q, COH); 108.2 (C_q, C(OCH₂)₂); 116.2 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.8 (2 =CH); 131.1 (=C); 132.5 (=CH); 142.4 (=C); 166.6 (COO); 170.8 (COO); 205.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) = 3495 cm⁻¹, ν (CO) = 1711 cm⁻¹, ν (Ar) = 835 cm⁻¹, ν (C=C) = 713 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₅H₄₈O₉Si [M + K]⁺ calc. 679.2705, found. 679.2699

[α]_D²⁰ : +18.1 (c = 1, CHCl₃)

Compound (+)-285



Chemical Formula: C₃₆H₅₀O₉Si

Molecular Weight: 654.87

White solid

85 %

A solution of diene (+)-**270** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **265** (63 mg, 0.28 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 85/15) to afford (+)-**285** (130 mg, 0.20 mmol, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.17 (s, 3H, Si-CH₃); 0.19 (s, 3H, Si-CH₃); 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.05 (s, 3H, CH₃); 1.05 (m, 1H); 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.30 (td, *J* = 13.5 Hz, 4.3 Hz, 1H); 1.62 (dt, *J* = 13.8 Hz, 2.8 Hz, 1H); 1.71 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H); 1.86 (dd, *J* = 15.0 Hz, 5.1 Hz, 1H); 2.02 (m, 3H); 2.38 (m, 4H); 2.65 (q, *J* = 15.8 Hz, 2H); 2.86 (m, 2H); 3.92 (m, 4H, OCH₂CH₂O, 4H); 4.16 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.99 (dd, *J* = 8.2 Hz, 3.2 Hz, 1H, CHCO₂Ph); 5.62 (s, 1H, OH); 7.40 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 8.07 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): -3.2 (CH₃, Si-CH₃); -3.0 (CH₃, Si-CH₃); 14.0 (CH₃, OCH₂CH₃); 14.4 (CH₃); 18.4 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.4 (CH₂); 26.0 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 29.7 (CH₂); 31.4 (CH); 32.9 (CH₂); 35.9 (CH₂); 36.3 (CH); 36.5 (CH₂); 36.9 (CH₂); 49.8 (CH₂); 51.3 (Cq); 61.5 (CH₂, OCH₂CH₃); 62.9 (Cq); 64.1 (CH₂, OCH₂); 64.8 (CH₂, OCH₂); 82.3 (CH, CHCO₂Ph); 85.7 (Cq, COH); 110.0 (Cq, C(OCH₂)₂); 115.1 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.8 (2 =CH); 131.0 (=C); 132.6 (=CH); 142.9 (=C); 166.6 (COO); 170.0 (COO) : 201.0 (CO) ppm.

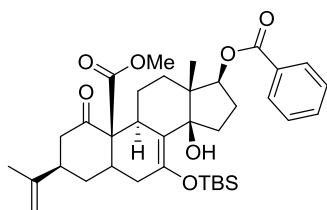
iR (ATR) : ν (OH) = 3495 cm⁻¹, ν (CO) = 1713 cm⁻¹, ν (Ar) = 838 cm⁻¹, ν (C=C) = 714 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₃₆H₅₀O₉Si [M + K]⁺ calc. 693.2861, found. 693.2856

[α]²⁰_D : +49.8 (c = 1, CHCl₃)

mp : 74.7 °C

Compound (+)-286



Chemical Formula: C₃₆H₅₀O₇Si

Molecular Weight: 622,87

White solid

81 %

A solution of diene (+)-**270** (100 mg, 0.23 mmol) and β -cetoester **75** (54 mg, 0.28 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10) to afford (+)-**286** (117 mg, 0.19 mmol, 81 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.18 (s, 3H, Si-CH₃); 0.20 (s, 3H, Si-CH₃); 0.94 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.998 (m, 1H); 1.00 (s, 3H, CH₃); 1.39 (m, 2H); 1.60 (dt, $J = 13.1$ Hz, 2.9 Hz, 1H); 1.66 (m, 1H); 1.69 (s, 3H, CH₃); 2.03 (m, 4H); 2.18 (m, 2H); 2.44 (m, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.97 (dd, $J = 12.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.71 (s, 1H, =CH); 4.77 (s, 1H, =CH); 5.00 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H, CHCO₂Ph); 5.77 (s, 1H, OH); 7.36 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 8.07 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.0 (CH₃, Si-CH₃); -2.9 (CH₃, Si-CH₃); 14.2 (CH₃); 18.4 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 20.5 (CH₃); 25.9 (CH₂); 26.0 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.9 (CH₂); 29.8 (CH₂); 30.9 (CH₂); 32.8 (CH₂); 33.5 (CH); 35.9 (CH₂); 36.6 (CH₂); 36.9 (CH); 41.5 (CH₂); 44.8 (CH₂); 52.1 (Cq); 52.5 (CH₃, OCH₃); 62.9 (Cq); 82.1 (CH, CHCO₂Ph); 86.7 (Cq, COH); 110.0 (=CH₂); 115.4 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.8 (2 =CH); 131.1 (=C); 132.6 (=CH); 141.7 (=C); 146.5 (=C); 166.6 (COO); 170.9 (COO); 204.1 (CO) ppm.

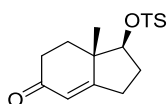
iR (ATR): ν (OH) = 3487 cm⁻¹, ν (CO) = 1714 cm⁻¹, ν (Ar) = 834 cm⁻¹, ν (C=C) = 712 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₃₆H₅₀O₇Si [M + K]⁺ calc. 661.2963, found. 661.2957 (\pm 0.3 ppm)

[α]_D²⁰: 107,6 (c = 1, CHCl₃)

mp: 180.8 °C

Compound **(±)-101-3**



Chemical Formula: C₁₀H₁₃TO₂S

Molecular Weight: 200,29

Yellow solid

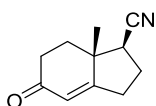
83 %

To a solution of **(±)-101** (7.1 g, 42.72 mmol) in pyridine (90 mL), tosyl chloride (16.37 g, 85.89 mmol) and DMAP (1.3 g, 10.7 mmol) were added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred 4 days at this temperature. Then, a solution of HCl 10 % (150 mL) and AcOEt (150 mL) were added, then the layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **(±)-101-3** as a yellow solid (11.3 g, 35.2 mmol, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (s, 3H, CH₃); 1.59 (td, *J* = 13.5 Hz, 5.2 Hz, 1H); 2.01 (m, 3H); 2.32 (m, 3H); 2.46 (s, 3H, PhCH₃); 2.72 (ddt, *J* = 19.5 Hz, 11.5 Hz, 2.8 Hz, 1H); 4.40 (dd, *J* = 9.9 Hz, 8.0 Hz, 1H, CHOTs); 5.76 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH-C(O)); 7.36 (m, 2H); 7.80 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.4 (CH₃); 21.7 (PhCH₃); 26.2 (CH₂); 26.7 (CH₂); 32.9 (CH₂); 35.5 (CH₂); 44.8 (Cq); 87.4 (CH, CHOTs); 124.0 (C=CH-C(O)); 127.8 (2 =CH); 130.0 (2 =CH); 133.5 (=C); 145.1 (=C); 170.7 (C=CH-C(O)); 198.2 (C=CH-C(O)) ppm.

Compound (\pm)-274



Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO

Molecular Weight: 175,23

yellow oil

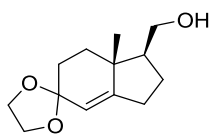
74 %

To a solution of (\pm)-**101-3** (11.3 g, 35.2 mmol) in DMSO (60 mL) was added sodium cyanide (2.59 g, 52.9 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then cold water (200 mL) and AcOEt (150 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (5x 150 mL) and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 50/50) to afford compound (\pm)-**274** (4.6 g, 26 mmol, 74 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.32 (s, 3H, CH₃); 1.85 (td, *J* = 13.5 Hz, 5.0 Hz, 1H); 2.20 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.54 (m, 3H); 2.81 (ddt, *J* = 19.7 Hz, 10.8 Hz, 2.3 Hz, 1H); 5.80 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 18.9 (CH₃); 26.0 (CH₂); 28.6 (CH₂); 33.0 (CH₂); 34.5 (CH₂); 40.8 (CH, CHCN); 45.5 (Cq); 119.0 (CN); 123.3 (C=CH-C(O)); 171.5 (C=CH-C(O)); 197.7 (C=CH-C(O)) ppm.

Compound (\pm)-274-2



Chemical Formula: C₁₃H₂₀O₃

Molecular Weight: 224,30

Colorless oil

45 % on 3 steps

To a solution of (\pm)-274 (9.3 g, 53.25 mmol) in benzene (160 mL), *p*-TsOH·H₂O (2.6 g, 15.12 mmol) and ethylene glycol (33.05 mL, 592 mmol) were added, then the mixture was heated to reflux during 20 h. Next, the reaction mixture was allowed to cold to room temperature. The layers were separated to remove ethylene glycol and the organic layers were washed with sat. NaHCO₃ solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (11.1 g, 50.62 mmol, 95 %).

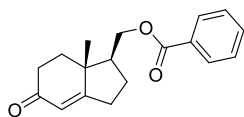
This latter (5.5 g, 25.08 mmol) was dissolved in toluene (85 mL) and DIBAL (35 mL, C = 1 M, 35.11 mmol) was dropwise added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, a solution of HCl (11 mL, C = 1M) was added, next water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afforded a yellow oil (5.5 g, 24.74 mmol, 99 %).

The latter crude (5.5 g, 24.74 mmol) was dissolved in ethanol (150 mL) and NaBH₄ (0.37 g, 9.90 mmol) was slowly added at -20 °C. The mixture was stirred for 1h and it was allowed to warm to room temperature. Then, water (25 mL) and HCl (1M) were added to reach a pH of 6. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove ethanol. Next, AcOEt (80 mL) was added and the layers were extracted, the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 60/40 to 50/50) to afford compound (\pm)-274-2 (2.5 g, 11.15 mmol, 45 % on 3 steps).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.95 (s, 3H, CH₃); 1.17 (s, 1H, OH); 1.59 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.98 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.36 (m, 3H); 3.71 (m, 1H, CH₂OH); 3.80 (m, 1H, CH₂OH); 3.94 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 5.29 (s 1H, C=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.3 (CH₃); 31.2 (CH₂); 34.1 (CH₂); 36.2 (CH₂); 37.7 (CH₂); 45.6 (Cq); 53.7 (CH, CHCH₂OH); 63.9 (CH₂, CH₂OH); 64.4 (CH₂, OCH₂CH₂O); 64.6 (CH₂, OCH₂CH₂O); 109.4 (Cq, C(OCH₂)₂); 121.3 (C=CH-C(O)); 147.2 (C=CH-C(O)) ppm.

Compound (\pm)-276



Chemical Formula: C₁₈H₂₀O₃
Molecular Weight: 284,36
Colorless oil
93 %

To a solution of (\pm)-274-2 (2.3 g, 10.2 mmol) in acetone (20 mL) was added HCl (15 mL, 15.33 mmol, C= 1M) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the temperature for 2 h. Then, sat. NaHCO₃ solution and AcOEt (40 mL) were added, next, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (1.5 g, 8.32 mmol, 81 %).

This latter (3.9 g, 21.6 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and benzoyl chloride (3.7 mL, 32.46 mmol), pyridine (3.5 mL, 43.27 mmol) and DMAP (0.52 g, 4.32 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, water (50 mL) was added and the layers were extracted, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 70/30) to afford compound (\pm)-276 (5.7 g, 20.05 mmol, 93 %).

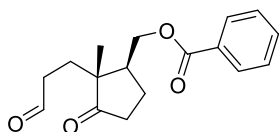
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.14 (s, 3H, CH₃); 1.69 (m, 1H); 1.91 (td, *J* = 13.4 Hz, 4.8 Hz, 1H); 2.01 (m, 1H); 2.20 (m, 2H); 2.36 (ddd, *J* = 18.3 Hz, 4.9 Hz, 2.2 Hz, 1H); 2.53 (m, 2H); 2.74 (ddt, *J* = 19.7 Hz, 10.9 Hz, 2.0 Hz, 1H); 4.40 (m, 2H, CH₂OCOPh); 5.78 (s, 1H, C=CH-C(O)); 7.44 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 8.01 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.8 (CH₃); 24.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 33.4 (CH₂); 35.9 (CH₂); 44.2 (Cq); 49.1 (CH); 64.7 (CH₂, CH₂OCOPh); 122.1 (=CH, C=CH-C(O)); 128.5 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 130.0 (=C); 133.2 (=CH); 166.5 (COO); 177.7 (C=CH-C(O)); 199.0 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) : 1716, 1666 cm⁻¹, ν (C=C) : 712 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₁₈H₂₀O₃ [M + Na]⁺ calc. 307.110, found. 307.1305

Compound (+)-277



Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₄

Molecular Weight: 288,34

Colorless oil

13 % on 3 steps

To a solution of (+)-276 (250 mg, 0.87 mmol) in MeCN/CCl₄ (7.5 mL / 7.5 mL) was added sodium periodate (564 mg, 2.63 mmol). RuCl₃ (11 mg, 0.052 mmol) was dissolved in water and was added dropwise to the previous solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. Then, water (30 mL) and AcOEt (30 mL) was added and the layers were separated, the aqueous layers was extracted with AcOEt (3x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (230 mg, 0.75 mmol, 86 %).

The yellow oil (3.6 g, 11.83 mmol) was dissolved in THF (80 mL) and borane-tetrahydrofuran complex (13.0 mL, 13.01 mmol, C = 1M) was dropwise added at 0 °C. Then, water (80 mL) and AcOEt (80 mL) were added and the layers were separated, the aqueous layer was extracted with AcOEt (3x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (3.45 g, 11.8 mmol, 99 %).

The yellow oil (3.45 g, 1.83 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (75 mL) and pyridinium chlorochromate (7.65 g, 35.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 80/20 to 70/30) to afford compound (+)-277 (450 mg, 1.56 mmol, 13 % on 3 steps).

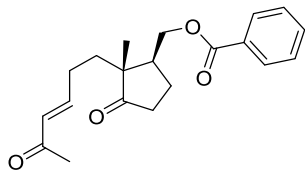
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.98 (s, 3H, CH₃); 1.68 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.18 (m, 2H); 2.39 (m, 3H); 2.52 (m, 1H); 4.35 (m, 2H, CH₂OCOPh); 7.40 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.95 (m, 2H); 9.68 (, *J* = 1.2 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.3 (CH₃); 22.4 (CH₂); 28.4 (CH₂); 36.6 (CH₂); 39.1 (CH₂); 42.4 (CH); 49.9 (Cq); 65.3 (CH₂, CH₂OCOPh); 128.6 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 129.7 (=C); 133.3 (=CH); 166.4 (COO); 201.4 (CHO); 221.2 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) : 1713 cm⁻¹, ν (C=C) : 711 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₁₇H₂₀O₄ [M + Na]⁺ calc. 311.1260, found. 311.1254

Compound (\pm)-278



Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₄

Molecular Weight: 328,41

Colorless oil

80 %

To a solution of aldehyde (\pm)-277 (0.45 g, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (0.75 g, 2.3 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 90/10 to 60/40) to afford compound (\pm)-278 (0.41 g, 1.24 mmol, 80 %).

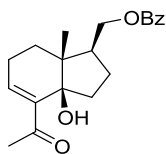
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.99 (s, 3H, CH₃); 1.65 (m, 2H); 1.85 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.16 (s, 3H, COCH₃); 2.18 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.44 (dd, *J* = 17.1 Hz, 8.8 Hz, 1H); 2.56 (m, 1H); 4.38 (m, 2H, CH₂OCOPh); 5.97 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.66 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH=CH-CO); 7.40 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.97 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.8 (CH₃); 22.3 (CH₂); 26.8 (CH₃, COCH₃); 27.7 (CH₂); 34.7 (CH₂); 36.9 (CH₂); 41.4 (CH); 50.7 (Cq); 65.3 (CH₂, CH₂OCOPh); 128.6 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 129.7 (=C); 131.4 (=CH, CH=CH-CO); 133.3 (=CH); 147.4 (=CH, CH=CH-CO); 166.4 (COO); 198.6 (CO, CH=CH-CO); 221.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) : 1735, 1715, 1672 cm⁻¹, ν (C=C) : 711 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₀H₂₄O₄ [M + Na]⁺ calc.351.1573, found. 351.1567

Compound (\pm)-279



Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₄

Molecular Weight: 328,41

Colorless oil

78 %

A solution of α,β unsaturated ketone (\pm)-278 (100 mg, 0.3 mmol) and *n*-Bu₃P (0.076 mL, 0.3 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 70/30) to afford (\pm)-279 (78 mg, 0.23 mmol, 78 %).

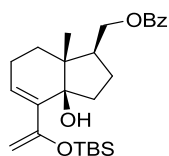
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.04 (s, 3H, CH₃); 1.58 (m, 2H); 1.73 (m, 1H); 1.86 (m, 2H); 2.11 (m, 2H); 2.31 (s, 3H, COCH₃); 2.28 (m, 2H); 4.31 (dd, *J* = 10.7 Hz, 7.9 Hz, 1H, CH₂OCOPh); 4.48 (dd, *J* = 10.7 Hz, 7.9 Hz, 1H, CH₂OCOPh); 6.87 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH=C-CO); 7.41 (m, 2H); 7.53 (m, 1H); 8.02 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.1 (CH₃); 23.7 (CH₂); 25.4 (CH₂); 26.5 (CH₃, COCH₃); 32.9 (CH₂); 38.5 (CH₂); 44.6 (CH); 45.4 (C_q); 67.7 (CH₂, CH₂OCOPh); 81.1 (C_q, COH); 128.4 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 130.6 (=C); 132.8 (=CH); 141.7 (=CH); 142.9 (=C); 166.6 (COO); 202.49 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3499 cm⁻¹; ν (CO) : 1715, 1650 cm⁻¹, ν (C=C) : 712 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₀H₂₄O₄ [M + K]⁺ calc. 367.1312, found. 367.1306

Compound (\pm)-280



Chemical Formula: C₂₆H₃₈O₄Si

Molecular Weight: 442.67

Colorless oil

99 %

To a solution of compound (\pm)-279 (78 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added Et₃N (0.1 mL, 0.71 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2h at room temperature. TBSOTf (0.1 mL, 0.47 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with addition of water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x 50mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate / Et₃N, 79/10/1) to afford compound (\pm)-280 (104 mg, 0.23 mmol, 99%)

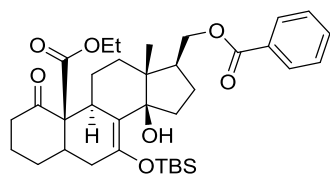
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.22 (s, 3H, SiCH₃); 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.00 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 3H); 1.75 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 2.10 (m, 3H); 2.21 (m, 1H); 3.04 (s, 1H, COH); 4.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, =CH₂); 4.26 (m, 1H, CH₂OCOPh); 4.36 (m, 1H, CH₂OCOPh); 4.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, =CH₂); 6.04 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, =CH); 7.41 (m, 2H); 7.53 (m, 1H); 8.0 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); 16.6 (CH₃); 18.1 (Cq); 22.2 (CH₂); 23.8 (CH₂); 25.9 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 29.2 (CH₂); 35.1 (CH₂); 39.8 (CH); 44.9 (Cq); 67.0 (CH₂, CH₂OCOPh); 79.9 (Cq, COH); 92.2 (=CH₂); 128.1 (=CH); 128.4 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 130.4 (Cq); 132.9 (=CH); 139.6 (=CH); 158.4 (=C); 166.6 (COO) ppm

iR (ATR) : ν (OH) : 3559 cm⁻¹; ν (CO) : 1719 cm⁻¹, ν (C=C) : 710 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₂₆H₃₈O₄Si [M + H]⁺ calc. 443.2617, found. 443.2612

Compound (\pm)-281



Chemical Formula: C₃₅H₅₀O₇Si
Molecular Weight: 610,86
Colorless oil
84 %

A solution of diene (\pm)-**280** (110 mg, 0.24 mmol) and β -cetoester **224** (50 mg, 0.29 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 90/10) to afford (\pm)-**281** (127 mg, 0.20 mmol, 84 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.16 (s, 3H, SiCH₃); 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.03 (s, 3H); 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.43 (m, 1H); 1.52 (m, 3H); 1.84 (m, 4H); 2.00 (m, 4H); 2.14 (m, 1H); 2.34 (m, 3H); 2.81 (tt, *J* = 8.7 Hz, 3.7 Hz, 1H); 2.94 (dd, *J* = 12.3 Hz, 2.4 Hz, 1H); 4.17 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.31 (dd, *J* = 10.5 Hz, 8.7 Hz, CH₂COOPh); 4.52 (dd, *J* = 10.5 Hz, 6.2 Hz, CH₂COOPh); 5.59 (s, 1H, OH); 7.41 (m, 2H); 7.50 (m, 1H); 8.01 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 15.4 (CH₃); 18.3 (Cq); 22.9 (CH₂); 25.7 (CH₂); 25.9 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 26.0 (CH₂); 26.1 (CH₂); 32.6 (CH₂); 35.0 (CH); 36.6 (CH); 37.0 (CH₂); 39.4 (CH₂); 39.6 (CH₂); 47.3 (CH); 49.7 (Cq); 61.2 (CH₂, OCH₂CH₃); 63.6 (Cq); 69.3 (CH₂, CH₂COOPh); 87.3 (COH); 115.9 (=C); 128.2 (2 =CH); 129.5 (2 =CH); 130.9 (=C); 132.6 (=CH); 141.6 (=C); 166.7 (COO); 170.5 (COO); 205.3 (CO) ppm.

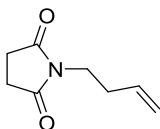
ppm.

iR (ATR) : ν (OH) : 3485 cm⁻¹; ν (CO) : 1714 cm⁻¹, ν (C=C) : 730 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₃₅H₅₀O₇Si [M + K]⁺ calc.649.2963, found. 649.2957

Chapter II

Compound 292



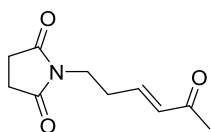
Chemical Formula: C₈H₁₁NO₂
Molecular Weight: 153,18
Colorless oil
92 %

To a solution of succinimide **319** (5.0 g, 50.46 mmol) in DMF (50 mL), was added carefully sodium hydride (1.45 g, 60.5 mmol). After stirring for 1 h at room temperature, 4-bromo-1-butene (6.14 mL, 60.55 mmol) was added to the reaction mixture which was then stirred at 50 °C for 20 h. After, water (100 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 100 mL), were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (dichloromethane / acetone: 95 / 5) to afford compound **292** (7.1 g, 46.35 mmol, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 2.65 (s, 4H, C(O)CH₂CH₂C(O)); 3.55 (t, *H* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 5.0 (m, 2H, CH=CH₂); 5.68 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 28.1 (2 CH₂, C(O)CH₂CH₂C(O)); 31.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 37.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 117.5 (=CH₂, CH=CH₂); 134.4 (=CH, CH=CH₂); 177.2 (2 CON) ppm.

Compound 304



Chemical Formula: C₁₀H₁₃NO₃

Molecular Weight: 195,22

Colorless oil

85 %

To a solution of alkene **292** (250 mg, 1.63 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.33 mL, 4.08 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (14 mg, 0.016 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 90/10) to afford compound **304** (271 mg, 1.38 mmol, 85 %)

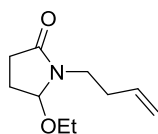
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.19 (s, 3H, COCH₃); 2.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 1.6 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 2.66 (s, 4H, C(O)CH₂CH₂C(O)); 3.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂); 6.01 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-C(O)); 6.65 (dt, *J* = 16.0 Hz, 7.1 Hz, 1H, CH=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.7 (CH₃, COCH₃); 28.1 (2 CH₂, C(O)CH₂CH₂C(O)); 30.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 37.1 (CH₂, NCH₂CH₂); 133.3 (=CH, CH=CH-CO); 143.4 (=CH, CH=CH-CO); 177.0 (2 CON); 198.3 (CO) ppm

iR (ATR) : ν (CO) = 1692, 1672 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : C₁₀H₁₃NO₃ [M + H]⁺ calc. 196.0975, found. 196.0968

Compound 433



Chemical Formula: C₁₀H₁₇NO₂

Molecular Weight: 183,25

Colorless oil

58 %

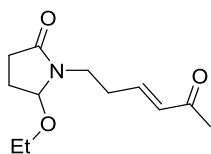
Sodium borohydride (7.3 g, 194 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **292** (7.1 g, 46 mmol) in methanol (200 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (100 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (100 mL), then CH₂Cl₂ (150 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam **361** (5.0 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam **361** (5.0 g) in ethanol (60 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (0.1 g, 0.52 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (30 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), then (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **433** (5.0 g, 27.29 mmol, 58 % on 2 steps).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.95 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.29 (m, 3H); 2.49 (m, 1H); 3.12 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3.58 (m, 1H, NCH₂CH₂); 4.96 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, OCHN); 5.03 (m, 2H, CH=CH₂); 5.75 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.7 (CH₂); 29.1 (CH₂); 32.1 (CH₂); 39.8 (CH₂, NCH₂CH₂); 61.2 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.2 (CH, OCHN); 116.8 (=CH₂, CH=CH₂); 135.3 (=CH, CH=CH₂); 174.9 (CON) ppm.

Compound 434



Chemical Formula: C₁₂H₁₉NO₃

Molecular Weight: 225.29

Colorless oil

89 %

To a solution of alkene **433** (1.0 g, 5.45 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (1.1 mL, 13.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (140 mg, 0.16 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **434** (1.1 g, 4.88 mmol, 89 %).

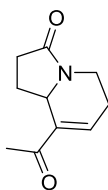
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.92 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 2.17 (s, 3H, COCH₃); 2.23 (m, 1H); 2.44 (m, 3H); 3.27 (m, 1H, NCH₂); 3.4 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.50 (m, 1H, NCH₂); 4.87 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, OCHN); 6.02 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.70 (dt, *J* = 16.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, CH=CH-CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 26.8 (CH₃); 28.9 (CH₂); 31.2 (CH₂); 39.3 (CH₂, NCH₂); 61.5 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.4 (CH, OCHN); 132.7 (=CH, CH=CH-CO); 144.6 (=CH, CH=CH-CO); 175.0 (CON); 198.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1672, 1627 cm⁻¹, ν (HC=CH) = 926 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₉NO₃ [M + Na]⁺ calc. 248.1263, found. 248.1257

Compound 435



Chemical Formula: C₁₀H₁₃NO₂

Molecular Weight: 179,22

Colorless oil

9 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **434** (100 mg, 0.44 mmol) in MeCN (4 mL) was added Me₂S (0.04 mL, 0.66 mmol) and TMSOTf (0.2 mL, 1.1 mmol) at -35 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred during 3 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 80/20) to afford compound **435** (7 mg, 0.039 mmol, 9 %).

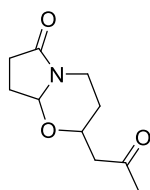
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.45 (ddt, *J* = 12.9 Hz, 11.5 Hz, 9.6 Hz, 1H); 2.29 (s, 3H, COCH₃); 2.32 (m, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.68 (m, 2H); 4.26 (dd, *J* = 13.1 Hz, 6.8 Hz, 1H); 4.40 (m, 1H); 6.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH=C-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 25.5 (CH₃, C(O)CH₃); 25.5 (CH₂); 31.6 (CH₂); 30.4 (CH₂); 35.0 (CH₂); 54.5 (CH, CHN); 138.4 (=CH); 141.3 (=C); 173.3 (CON); 197.3 (CO) ppm.

iR (ATR) : ν (CO) = 1662, 1637 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₀H₁₃NO₂ [M + Na]⁺ calc. 202.0844, found. 202.0838

Compound (+)-439



Chemical Formula: C₁₀H₁₅NO₃
Molecular Weight: 197,23
White solid
83 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **434** (100 mg, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (37 mg, 0.22 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 70/30) to afford compound (+)-**439** (71 mg, 0.36 mmol, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.32 (m, 1H); 1.52 (m, 1H); 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.18 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 2.40 (m, 2H); 2.66 (dd, *J* = 16.6 Hz, 7.5 Hz, 1H); 2.94 (td, *J* = 12.9 Hz, 3.8 Hz, 1H, NCH₂); 4.04 (m, 1H, NCH₂); 4.1 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 4.4 Hz, 1.9 Hz, 1H, OCHCH₂C(O)); 4.92 (dd, *J* = 6.6 Hz, 2.6 Hz, 1H, OCHN) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.5 (CH₂); 28.8 (CH₂); 29.7 (CH₂); 31.0 (CH₃, C(O)CH₃); 38.1 (CH₂); 49.2 (CH₂, NCH₂); 72.8 (CH, OCHCH₂C(O)); 87.7 (CH, OCHN); 173.7 (CON); 206.1 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1688 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₀H₁₅NO₃ [M + Na]⁺ calc. 220.095, found. 220.0944

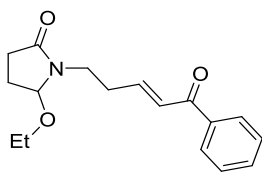
mp (°C): 46.2

Cristallographic data:

Formula	C ₁₀ H ₁₅ NO ₃
Molecular weight	197.23
Cristal system	Monoclinic
Space group	P C
a (Å)	9.92 (10)
b (Å)	5.66 (6)
c (Å)	10.17 (8)
α (deg)	90
β (deg)	119.44 (7)

γ (deg)	90
V (\AA^3)	499 (9)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.20
Dcalc (g.cm^3)	1.312
F000	212
μ (mm^{-1})	0.097
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-13/-7/-14
Theta limits (deg)	2.35 / 30.01
Number of data collected	5642
Number of data unique	2655
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	2520
Number of variables	128
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0356
wR_2 for all data	0.0816
GOF	1.044
Largest peak in final difference ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	0.276 and -0.152

Compound 485



Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₃

Molecular Weight: 287,36

Colorless oil

76 %

To a solution of alkene **433** (180 mg, 0.97 mmol) and phenyl vinyl ketone (321 mg, 2.42 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (24 mg, 0.03 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **485** (212 mg, 0.73 mmol, 76 %).

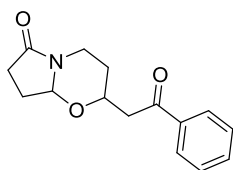
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.96 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.27 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 9.8 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.54 (m, 3H); 3.33 (m, 1H, NCH₂); 3.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 3.62 (m, 1H, NCH₂); 4.92 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, OCHN); 6.94 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 7.53 (m, 1H); 7.41 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 31.2 (CH₂); 39.4 (CH₂, NCH₂); 61.6 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.5 (CH, OCHN); 127.5 (=CH); 128.6 (4 =CH); 132.8 (=CH, CH=CH-C(O)Ph); 137.6 (Cq); 145.5 (=CH, CH=CH-C(O)Ph); 175.0 (CON); 190.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1694, 1671 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₁NO₃ [M +K]⁺ calc. 326.1158, found. 326.1153

Compound (\pm)-493



Chemical Formula: C₁₅H₁₇NO₃

Molecular Weight: 259,31

White solid

74 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **485** (64 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (19 mg, 0.11 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with ~~addition of~~ sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound (\pm)-**493** (51 mg, 0.19 mmol, 88 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.48 (qd, *J* = 12.4 Hz, 5.5 Hz, 1H); 1.71 (ddt, *J* = 13.1 Hz, 3.9 Hz, 1.9 Hz, 1H); 1.85 (m, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.46 (m, 1H); 2.96 (dd, *J* = 16.9 Hz, 5.8 Hz, 1H); 3.05 (dt, *J* = 13.0 Hz, 4.1 Hz, 1H, NCH₂); 3.33 (dd, *J* = 16.8 Hz, 6.6 Hz, 1H); 4.19 (dd, *J* = 13.5 Hz, 5.1 Hz, 1H, OCHCH₂CO); 4.32 (m, 1H, NCH₂); 5.03 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H, OCHN); 7.45 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.93 (m, 2H) ppm.

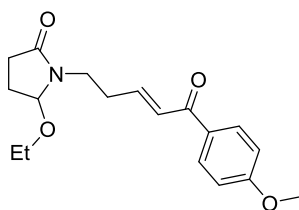
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.6 (CH₂); 28.9 (CH₂); 30.1 (CH₂); 38.3 (CH₂); 44.4 (CH₂, NCH₂); 73.2 (CH, OCHCH₂CO); 87.9 (CH, OCHN); 128.2 (2 =CH); 128.7 (2 =CH); 133.4 (=CH); 136.9 (Cq); 173.8 (CON); 197.2 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1684 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₅H₁₇NO₃ [M + H]⁺ calc. 260.1286, found. 260.1281

mp: 114.9 °C

Compound 486



Chemical Formula: C₁₈H₂₃NO₄

Molecular Weight: 317,39

Colorless oil

88 %

To a solution of alkene **433** (135 mg, 0.74 mmol) and *p*-methoxy-phenyl-vinyl-ketone (300 mg, 1.85 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (19 mg, 0.022 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **486** (207 mg, 0.65 mmol, 88 %)

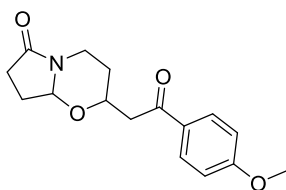
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.94 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.27 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.0 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.53 (m, 3H); 3.31 (m, 1H, NCH₂); 3.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3.64 (m, 1H, NCH₂); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 4.92 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1.5 Hz, 1H, OCHN); 6.92 (m, 4H); 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 29.0 (CH₂); 31.1 (CH₂); 39.4 (CH₂, NCH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 61.6 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.5 (CH, OCHN); 113.8 (2 =CH); 127.2 (=CH); 130.5 (Cq); 131.0 (2 =CH); 144.4 (=CH, CH=CH-C(O)Ar); 163.4 (Cq); 175.1 (CON); 188.7 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) = 1693, 1598 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₈H₂₃NO₄ [M +Na]⁺ calc. 340.1525, found. 340.1519

Compound (\pm)-494



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289,33
White solid
81 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **486** (94 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (25 mg, 0.14 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with ~~addition of~~ sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound (\pm)-**494** (69 mg, 0.24 mmol, 81 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.46 (qd, *J* = 12.2 Hz, 5.8 Hz, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.33 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 2.89 (dd, *J* = 16.6 Hz, 5.8 Hz, 1H); 3.03 (td, *J* = 12.8 Hz, 3.8 Hz, 1H, NCH₂); 3.27 (dd, *J* = 16.6 Hz, 6.5 Hz, 1H); 3.84 (s, 3H, COCH₃); 4.18 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, OCHCH₂CO); 4.29 (m, 1H, NCH₂); 5.01 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, OCHN); 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm.

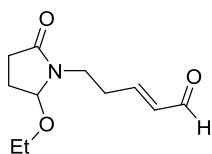
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.6 (CH₂); 28.9 (CH₂); 30.1 (CH₂); 38.3 (CH₂); 44.1 (CH₂, NCH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 73.4 (CH, OCHCH₂CO); 87.9 (CH, OCHN); 113.8 (2 =CH); 130.0 (Cq); 130.5 (2 =CH); 163.8 (Cq); 173.7 (CON); 195.7 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693, 1679 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₁₉NO₄ [M +H]⁺ calc. 290.1392, found. 290.1387

mp: 119.3 °C

Compound 501



Chemical Formula: C₁₁H₁₇NO₃

Molecular Weight: 211,26

Colorless oil

65 %

To a solution of alkene **433** (110 mg, 0.6 mmol) and acrolein (0.10 mL, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (15 mg, 0.018 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **501** (83 mg, 0.4 mmol, 65 %)

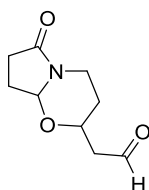
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.97 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 2.29 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 9.9 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.61 (m, 2H); 3.43 (m, 3H); 3.56 (m, 1H, NCH₂); 4.91 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, OCHN); 6.12 (ddt, *J* = 15.7 Hz, 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH-CHO); 6.81 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH-CHO); 9.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 31.5 (CH₂); 39.2 (CH₂, NCH₂); 61.5 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.6 (CH, OCHN); 134.3 (=CH, CH=CH-CHO); 154.7 (=CH, CH=CH-CHO); 175.1 (CON); 193.8 (CHO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1687 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₇NO₃ [M +H]⁺ calc. 212.1286, found. 212.1281

Compound (\pm)-502



Chemical Formula: C₉H₁₃NO₃

Molecular Weight: 183,21

Colorless oil

83 %

To a solution of α,β -unsaturated aldehyde **501** (83 mg, 0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (33 mg, 0.19 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with addition of sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20) to afford compound (\pm)-**502** (60 mg, 0.32 mmol, 83 %).

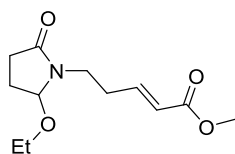
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.46 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.48 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 3.0 (td, *J* = 12.5 Hz, 3.7 Hz, 1H, NCH₂); 4.18 (m, 2H, NCH₂, + OCHCH₂CO); 5.00 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, NCHO); 9.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.5 (CH₂); 28.8 (CH₂); 29.7 (CH₂); 38.1 (CH₂); 49.2 (CH₂, NCH₂); 71.8 (CH, OCHCH₂CO); 87.9 (CH, OCHN); 173.8 (CON); 199.9(CHO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1721, 1691 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₉H₁₃NO₃ [M + H]⁺ calc. 184.0973, found. 184.0968

Compound 503



Chemical Formula: C₁₂H₁₉NO₄

Molecular Weight: 241.29

Colorless oil

84 %

To a solution of alkene **433** (300 mg, 1.63 mmol) and methyl acrylate (0.36 mL, 4.1 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (14 mg, 0.016 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20) to afford compound **503** (330 mg, 1.38 mmol, 84 %)

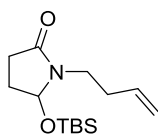
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.95 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.28 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.47 (m, 3H); 3.28 (m, 1H, NCH₂); 3.43 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.54 (m, 1H, NCH₂); 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.90 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, OCHN); 5.86 (dt, *J* = 15.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.89 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.1 Hz, 1H, CH=CH-CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.2 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 30.8 (CH₂); 39.3 (CH₂, NCH₂); 51.6 (CH₃, CO₂CH₃); 61.5 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.5 (CH, OCHN); 122.8 (=CH, CH=CH-CO); 145.6 (=CH, CH=CH-CO); 166.7 (COO) 175.0 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1720, 1695 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₉NO₄ [M + Na]⁺ calc. 264.1212, found. 264.1206

Compound 506



Chemical Formula: C₁₄H₂₇NO₂Si

Molecular Weight: 269,46

Colorless oil

52 %

Sodium borohydride (1.4 g, 38 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **292** (1.5 g, 8.9 mmol) in methanol (50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0°C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (30 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), then CH₂Cl₂ (60 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 60 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam **361** (1.2 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam **361** (0.3 g) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added imidazole (0.4 g, 5.8 mmol) and TBSCl (0.32 g, 2.12 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 24 h. Then, the mixture was diluted with water (15 mL) and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 90/10) to afford compound **506** (0.31 g, 1.18 mmol, 52 % on 2 steps)

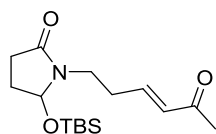
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.09 (s, 3H, Si-CH₃); 0.1 (s, 3H, Si-CH₃); 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.81 (m, 1H); 2.23 (m, 4H); 2.53 (m, 1H); 3.07 (m, 1H, NCH₂); 3.55 (m, 1H, NCH₂); 5.02 (m, 2H, CH=CH₂); 5.22 (m, 1H, OCHN); 5.74 (m, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (SiCH₃); -4.4 (SiCH₃); 17.9 (Cq); 25.6 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 29.0 (CH₂) : 29.1 (CH₂); 32.2 (CH₂); 39.2 (CH₂, NCH₂); 83.5 (CH, OCHN); 116.8 (=CH₂); 135.3 (=CH); 174.6 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₄H₂₇NO₂Si [M +H]⁺ calc.270.1889 , found. 270.1884

Compound 507



Chemical Formula: C₁₆H₂₉NO₃Si

Molecular Weight: 311,50

Colorless oil

76 %

To a solution of alkene **506** (0.2 g, 0.74 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.15 mL, 1.85 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (19 mg, 0.022 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **507** (0.175 g, 0.56 mmol, 76 %)

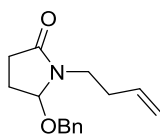
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.08 (s, 3H, Si-CH₃); 0.09 (s, 3H, Si-CH₃); 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.79 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.21 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.27 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.51 (m, 2H); 3.22 (m, 1H, NCH₂); 3.50 (m, 1H, NCH₂); 5.20 (dd, *J* = 5.8 Hz, 2.4 Hz, 1H, OCHN); 6.05 (dt, *J* = 16.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.71 (dt, *J* = 16.1 Hz, 7.0Hz, 1H, CH=CH-CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (SiCH₃); -4.9 (SiCH₃); 17.9 (Cq); 25.6 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 26.9 (CH₃, C(O)CH₃); 28.9 (CH₂); 29.2 (CH₂); 31.3 (CH₂) ; 38.6 (CH₂, NCH₂); 83.7 (CH, OCHN); 132.8 (=CH, CH=CH-CO); 144.4 (=CH, CH=CH-CO); 174.7 (CON); 198.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1695, 1675 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₉NO₃Si [M +Na]⁺ calc. 334.1815, found. 334.1809

Compound 537



Chemical Formula: C₁₅H₁₉NO₂
Molecular Weight: 245,32
Colorless
78 %

To a solution of the terminal alkene **433** (0.4 g, 2.18 mmol) and benzyl alcohol (3.4 mL, 32.7 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (38 mg, 0.21 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (15 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (15 mL) and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 50/50 to 40/60) to afford compound **537** (420 mg, 1.71 mmol, 78 %)

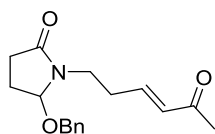
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.00 – 2.40 (m, 5H); 2.54 (m, 1H); 3.11 (m, 1H, NCH₂); 3.60 (m, 1H, NCH₂); 4.48 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H, OCH₂Ph); 5.02 (m, 3H, OCHN, CH=CH₂); 5.70 (m, 1H, CH=CH₂); 7.32 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.8 (CH₂); 29.0 (CH₂) : 32.1 (CH₂); 39.7 (CH₂ NCH₂); 68.2 (CH₂, OCH₂Ph); 88.1 (CH, OCHN); 116.8 (=CH₂); 127.7 (2 =CH); 128.0 (=CH); 128.6 (2 =CH); 135.3 (=CH); 137.4 (Cq); 175.1 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693 cm⁻¹, ν (Ar) = 738 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₅H₁₉NO₂ [M +H]⁺ calc.246.1494, found. 246.1489

Compound 538



Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₃
Molecular Weight: 287,36
Colorless oil
81 %

To a solution of alkene **537** (0.4 g, 1.6 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.33 mL, 4.0 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (41 mg, 0.048 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **538** (0.381 g, 1.32 mmol, 81 %)

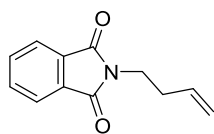
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.04 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 2.18 (s, 3H, COCH₃); 2.30 (ddd, *J* = 16.9 Hz, 9.6 Hz, 3.3 Hz, 1H); 2.42 (m, 2H); 2.54 (m, 1H); 3.27 (m, 1H; NCH₂); 3.55 (m, 1H; NCH₂); 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ar); 5.00 (dd, *J* = 6.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, COHN); 6.01 (dt, *J* = 16.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH=CO); 6.67 (dt, *J* = 16.1 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH=CO); 7.31 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.8 (CH₂); 26.8 (CH₃); 28.8 (CH₂); 31.1 (CH₂); 39.3 (CH₂, NCH₂); 68.4 (CH₂, OCH₂Ph); 88.9 (CH, OCHN); 127.7 (2 =CH); 128.2 (=CH); 128.7 (2 =CH); 132.9 (=CH); 137.2 (Cq); 144.4 (CH); 175.1 (CON); 198.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1696, 1673 cm⁻¹; ν (Ar) = 741 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₁NO₃ [M + Na]⁺ calc. 310.1419, found. 310.1414

Compound 482-2



Chemical Formula: C₁₂H₁₁NO₂

Molecular Weight: 201.23

White solid

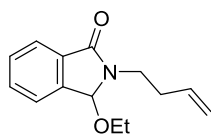
85 %

To a solution of phthalimide potassium salt (5.0 g, 27 mmol) in DMF (50 mL) was slowly added 4-bromo-1-butene (3.0 mL, 29.7 mmol) at room temperature. Then, the reaction mixture was stirred at 50 °C for 20 h. After, water (100 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 100 mL), were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt : 75/25) to afford compound **482-2** (4.6 g, 22.86 mmol, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 3.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂); 4.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.04 (dd, *J* = 17.0 Hz, 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.77 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.68 (m, 2H); 7.81 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 32.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 37.4 (CH₂, NCH₂CH₂); 117.6 (CH=CH₂); 123.4 (2 =CH, Ar); 132.1 (2 C_q); 133.9 (2 =CH, Ar); 134.5 (CH=CH₂); 168.39 (2 CON) ppm.

Compound 483



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₂
Molecular Weight: 231,30
Colorless oil
88 %

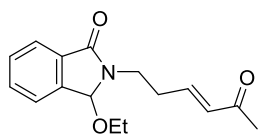
Sodium borohydride (2.7 g, 73.05 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **482-2** (3.5 g, 17.4 mmol) in methanol (100 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (50 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (50 mL), then CH₂Cl₂ (80 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 80 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam (3.4 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam (1.0 g) in ethanol (20 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (20 mg, 0.1 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (20 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (20 mL), then CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 80/20 to 70/30) to afford compound **483** (1.0 g, 4.34 mmol, 84 % on 2 steps)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.43 (m, 2H); 2.95 (m, 1H, NCH₂); 3.12 (m, 1H, NCH₂); 3.30 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3.87 (m, 1H, OCH₂CH₃); 5.02 (dd, *J* = 10.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.08 (dq, *J* = 17.1 Hz, 1.7 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.83 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.88 (s, 1H, OCHN); 7.50 (m, 3H, Ar); 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 32.7 (CH₂); 38.8 (CH₂, NCH₂); 57.6 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.1 (CH, OCHN); 117.1 (=CH₂); 123.3 (=CH); 123.4 (=CH); 129.8 (=CH); 131.9 (=CH); 132.9 (Cq); 135.2 (=CH); 141.0 (Cq); 167.6 (CON) ppm.

Compound 487



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₃

Molecular Weight: 273,33

Colorless oil

80 %

To a solution of alkene **483** (0.25 g, 1.08 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.21 mL, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (18 mg, 0.021 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10) to afford compound **487** (0.235 g, 0.85 mmol, 80 %)

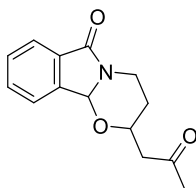
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.21 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.60 (m, 2H); 2.97 (m, 1H, NCH₂); 3.12 (m, 1H, NCH₂); 3.43 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3.89 (m, 1H, OCH₂CH₃); 5.83 (s, 1H, OCHN); 6.1 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.80 (dt, *J* = 16.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH=CH-CO); 7.51 (m, 3H); 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 26.9 (CH₃, COCH₃); 31.6 (CH₂); 38.2 (CH₂, NCH₂); 57.8 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.2 (CH, OCHN); 123.4 (=CH); 123.5 (=CH); 130.0 (=CH); 132.2 (=CH); 132.5 (Cq); 133.0 (=CH); 140.9 (Cq); 144.3 (=CH); 167.7 (CON); 198.4 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1696, 1673 cm⁻¹, ν (Ar) = 745 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₁₉NO₃ [M + Na]⁺ calc. 296.1263, found. 296.1257

Compound (+)-495



Chemical Formula: C₁₄H₁₅NO₃

Molecular Weight: 245,28

White solid

85 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **487** (100 mg, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (31 mg, 0.18 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound (+)-**495** (74 mg, 0.30 mmol, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.47 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 2.18 (s, 3H, COCH₃); 2.52 (dd, *J* = 16.9 Hz, 5.2 Hz, 1H); 2.82 (dd, *J* = 16.9 Hz, 7.3 Hz, 1H); 3.27 (td, *J* = 13.2 Hz, 7.3 Hz, 1H, NCH₂); 4.37 (m, 1H, NCH₂); 4.44 (dd, *J* = 13.2 Hz, 3.5 Hz, 1H, OCHCH₂CO); 5.61 (s, 1H, OCHN); 7.52 (m, 3H); 7.79 (d, 7.1 Hz, 1H) ppm.

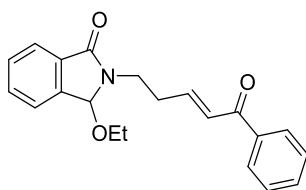
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 29.8 (CH₂); 31.2 (CH₃, OCH₃); 37.5 (CH₂); 48.9 (CH₂, NCH₂); 73.4 (CH, OCHCH₂CO); 85.1 (CH, OCHN); 123.3 (=CH); 123.7 (=CH); 130.1 (=CH); 131.9 (=CH); 132.7 (Cq); 140.9 (Cq); 166.0 (CON); 205.9 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1700 cm⁻¹, ν (Ar) = 748 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₄H₁₅NO₃ [M + Na]⁺ calc. 268.0950, found. 268.0944

mp: 97.4 °C

Compound 488



Chemical Formula: C₂₁H₂₁NO₃

Molecular Weight: 335,40

Colorless oil

89 %

To a solution of alkene **483** (0.150 g, 0.64 mmol) and phenyl vinyl ketone (0.214 g, 1.62 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (16 mg, 0.019 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10) to afford compound **488** (0.194 g, 0.57 mmol, 89 %).

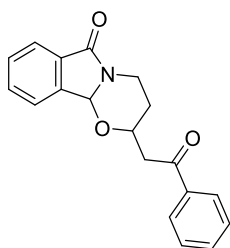
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.11 (t, *J* = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.71 (m, 2H); 2.98 (m, 1H, NCH₂); 3.14 (m, 1H, NCH₂); 3.48 (qt, *J* = 7.0Hz, 1H, OCH₂CH₃); 3.97 (qt, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂CH₃); 5.86 (s, 1H, OCHN); 7.00 (m, 2H); 7.47 (m, 6H); 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 31.6 (CH₂); 38.2 (CH₂, NCH₂); 57.8 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.3 (CH, OCHN); 123.4 (=CH); 123.5 (=CH); 127.7 (=CH); 128.6 (2 =CH); 128.7 (2 =CH); 130.0 (=CH); 132.1 (=CH); 132.7 (Cq); 132.8 (=CH); 137.6 (Cq); 140.9 (Cq); 145.2 (=CH); 167.6 (CON); 190.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1698, 1670 cm⁻¹, ν (Ar) = 745, 695 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₁H₂₁NO₃ [M + Na]⁺ calc. 358.1419, found. 358.1414

Compound (\pm)-496



Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₃

Molecular Weight: 307,35

White solid

83 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **488** (70 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (18 mg, 0.10 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 95/5) to afford compound (\pm)-**496** (53 mg, 0.17 mmol, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.55 (qd, *J* = 12.3 Hz, 5.4 Hz, 1H); 1.89 (m, 1H); 3.02 (dd, *J* = 17.1 Hz, 6.1 Hz, 1H); 3.34 (td, *J* = 13.0 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCH₂); 3.44 (dd, *J* = 17.1 Hz, 6.3 Hz, 1H); 4.48 (dd, *J* = 13.7 Hz, 5.4 Hz, 1H, OCHCH₂CO); 4.59 (m, 1H, NCH₂); 5.66 (s, 1H, OCHN); 5.70 (m, 6H); 7.80 (m, 1H); 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H) ppm.

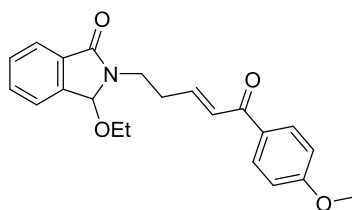
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 30.1 (CH₂); 37.6 (CH₂); 44.4 (CH₂, NCH₂); 73.7 (CH, OCHCH₂CO); 85.2 (CH, OCHN); 123.3 (=CH); 123.6 (=CH); 128.2 (2 =CH); 128.7 (2 =CH); 130.0 (=CH); 131.9 (=CH); 132.7 (Cq); 133.5 (=CH); 136.8 (Cq); 141.0 (Cq); 166.0 (CON); 197.1 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1701, 1697 cm⁻¹, ν (Ar) = 747, 691 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₉H₁₇NO₃ [M + Na]⁺ calc. 330.1106, found. 330.1101

mp: 150.1 °C

Compound 489



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₄

Molecular Weight: 365,43

Colorless oil

84 %

To a solution of alkene **483** (0.135 g, 0.74 mmol) and *p*-methoxyphenyl vinyl ketone (0.300 g, 1.85 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (19 mg, 0.022 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15) to afford compound **489** (0.207 g, 0.65 mmol, 88 %)

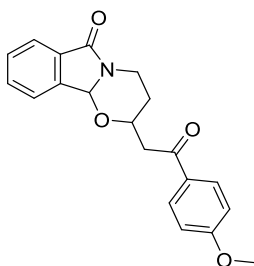
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.11 (t, *J* = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.69 (m, 2H); 2.98 (m, 1H, NCH₂); 3.14 (m, 1H, NCH₂); 3.47 (qu, *J* = 7.0Hz, 1H, OCH₂CH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.96 (qu, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂CH₃); 5.86 (s, 1H, OCHN); 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.51 (m, 3H); 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H); 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 31.5 (CH₂); 38.3 (CH₂, NCH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 57.8 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.3 (CH, OCHN); 113.8 (2 =CH); 123.4 (=CH); 123.5 (=CH); 127.4 (=CH); 129.9 (=CH); 130.4 (Cq); 130.9 (2 =CH); 132.1 (=CH); 132.7 (Cq); 140.9 (Cq); 144.0 (=CH); 163.4 (Cq); 167.6 (CON); 188.6 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1699, 1597 cm⁻¹, ν (Ar) = 746 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₂H₂₃NO₄ [M + Na]⁺ calc. 388.1525, found. 388.1519

Compound (\pm)-497



Chemical Formula: C₂₀H₁₉NO₄
Molecular Weight: 337,38
White solid
84 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **489** (100 mg, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (23 mg, 0.13 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 90/10) to afford compound (\pm)-**497** (78 mg, 0.23 mmol, 84 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.54 (qd, *J* = 12.3 Hz, 5.1 Hz, 1H); 1.89 (dt, *J* = 13.3 Hz, 2.0 Hz, 1H); 2.97 (dd, *J* = 16.9 Hz, 6.2 Hz, 1H); 3.33 (dt, *J* = 13.0 Hz, 3.7 Hz, 1H, NCH₂); 3.38 (dd, *J* = 16.9 Hz, 6.2 Hz, 1H); 3.84 (s, 3H); 4.47 (dd, *J* = 13.0 Hz, 5.1 Hz, 1H, OCHCH₂CO); 4.57 (m, 1H, NCH₂); 5.66 (s, 1H, OCHN); 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 7.50 (m, 3H); 7.79 (m, 1H); 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm.

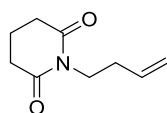
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 30.2 (CH₂); 37.6 (CH₂); 44.0 (CH₂, NCH₂); 55.6 (CH₃, OCH₃); 73.9 (CH, OCHCH₂CO); 85.2 (CH,); 113.8 (2 =CH); 123.3 (=CH); 123.6 (=CH); 130.0 (=CH); 130.5 (2 =CH); 131.9 (=CH); 132.8 (Cq); 141.1 (Cq); 163.8 (Cq); 166.0 (CON); 195.6 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1702, 1677 cm⁻¹, ν (Ar) = 746 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₀H₁₉NO₄ [M + H]⁺ calc. 338.1392, found. 338.1397

mp: 149.8 °C

Compound 344-2



Chemical Formula: C₉H₁₃NO₂

Molecular Weight: 167,21

Colorless liquid

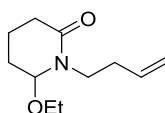
77 %

To a solution of glutarimide **344** (1.01 g, 8.95 mmol) in DMF (20 mL), was added sodium hydride (0.42 g, 10.7 mmol) carefully. After stirring for 1 h at room temperature, 4-bromo-1-butene (1 mL, 9.85 mmol) was added to the reaction mixture which was then stirred at 50 °C for 20 h. After, water (40 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 50 mL), were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 50/50) to afford compound **344-2** (1.16 g, 6.93 mmol, 77 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.90 (qt, *J* = 6.7 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, =CH-CH₂-CH₂N); 2.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, NCO-CH₂-CH₂-CH₂-); 3.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, =CH-CH₂-CH₂N); 4.98 (m, 2H, CH₂=CH); 5.72 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.1 (CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-); 34.4 (CH₂, =CH-CH₂-CH₂N); 32.9 (2 CH₂, NCO-CH₂-CH₂-CH₂-); 38.5 (CH₂, =CH-CH₂-CH₂N); 116.8 (=CH₂); 135.1 (=CH); 172.5 (2 CON) ppm.

Compound 484



Chemical Formula: C₁₁H₁₉NO₂
Molecular Weight: 197,28
Colorless liquid
54 %

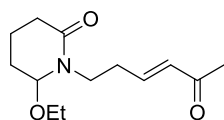
Sodium borohydride (0.95 g, 25.4 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **344-2** (1.01 g, 6.04 mmol) in methanol (35 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0°C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (35 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (35 mL), then CH₂Cl₂ (60 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 60 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam (1.02 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam (1.02 g) in ethanol (25 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (0.02 g, 0.11 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (25 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (25 mL), then CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **484** (0.64 g, 3.24 mmol, 54 % on 2 steps)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1.62 (m, 2H); 1.94 (m, 2H); 2.28 (m, 3H); 2.41 (m, 1H); 3.09 (m, 1H, NCH₂); 3.45 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.73 (m, 1H, NCH₂); 4.54 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, OCHN); 4.99 (m, 2H, CH₂=CH); 5.7 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.4 (CH₃, OCH₂CH₃); 15.9 (CH₂); 27.1 (CH₂); 32.3 (CH₂); 32.5 (CH₂); 45.3 (CH₂-CH₂N); 63.3 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.9 (CH, OCHN); 116.5 (=CH₂); 135.8 (=CH); 170.3 (CON) ppm.

Compound 490



Chemical Formula: C₁₃H₂₁NO₃
Molecular Weight: 239,32
Colorless liquid
88 %

To a solution of alkene **484** (0.154 g, 0.78 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.15 mL, 1.96 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (20 mg, 0.023 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **490** (0.166 g, 0.69 mmol, 88 %)

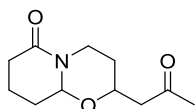
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1.66 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.19 (s, 3H, CH₃CO); 2.25 (m, 1H); 2.45 (m, 3H); 3.27 (m, 1H, NCH₂); 3.45 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.60 (m, 1H, NCH₂); 4.51 (t, *J* = 3.01 Hz, 1H, OCHN); 6.02 (dt, *J* = 16.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.74 (dt, *J* = 16.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, CH=CH-CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.4 (CH₃, OCH₂CH₃); 15.8 (CH₂); 26.8 (CH₃CO); 27.1 (CH₂); 31.5 (CH₂); 32.4 (CH₂); 44.8 (CH₂, CH₂N); 63.3 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.9 (OCHN); 132.5 (=CH, CH=CH-CO); 145.2 (=CH, CH=CH-CO); 170.3 (CON); 198.6 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) : 1672, 1648 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₃H₂₁NO₃ [M + Na]⁺ calc. 262.1419, found. 262.1414

Compound (\pm)-498



Chemical Formula: C₁₁H₁₇NO₃

Molecular Weight: 211,26

Colorless liquid

86 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **490** (100 mg, 0.41 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (36 mg, 0.21 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound (\pm)-**498** (76 mg, 0.35 mmol, 86 %).

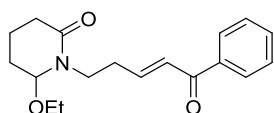
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.44 (qd, *J* = 12.4 Hz, 4.5 Hz, 1H); 1.61 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.86 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 2.15 (s, 3H, CH₃CO); 2.34 (m, 2H); 2.44 (dd, *J* = 16.4 Hz, 5.2 Hz, 1H); 2.71 (m, 2H); 4.09 (m, 1H, NCH₂); 4.72 (m, 2H, OCHN + OCHCH₂CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.4 (CH₂); 29.1 (CH₂); 30.8 (CH₂); 31.1 (CH₃-CO); 32.8 (CH₂); 40.5 (CH₂); 49.3 (CH₂N); 73.7 (CH, (CH₂)₂CHO); 85.7 (CH, OCHN); 169.4 (CON); 206.3 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) : 1714, 1647 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₇NO₃ [M + H]⁺ calc. 212.1286, found. 212.1281

Compound 491



Chemical Formula: C₁₈H₂₃NO₃

Molecular Weight: 301,39

Colorless oil

71 %

To a solution of alkene **484** (0.138 g, 0.69 mmol) and phenyl vinyl ketone (0.231 g, 1.75 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (18 mg, 0.020 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **491** (0.150 g, 0.49 mmol, 71 %)

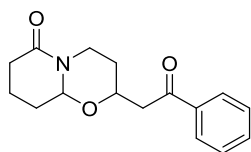
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1.64 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.63 (m, 2H); 3.34 (m, 1H, NCH₂); 3.44 (m, 1H, CH₃CH₂O); 3.50 (m, 1H, CH₃CH₂O); 3.72 (m, 1H, NCH₂); 4.54 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHN); 6.95 (m, 2H); 7.44 (m, 2H); 7.53 (m, 1H); 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.4 (CH₃, CH₃CH₂O); 15.9 (CH₂); 27.0 (CH₂); 31.7 (CH₂); 32.5 (CH₂); 45.2 (CH₂, CH₂N); 63.4 (CH₂, CH₃CH₂O); 87.4 (CH, OCHN); 127.4 (=CH); 128.6 (4 =CH); 132.8 (=CH); 137.7 (Cq); 146.2 (=CH); 170.4 (CON); 190.7 (CO).

iR (ATR): ν (CO) : 1649, 1621 cm⁻¹, ν (Ar) : 697 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₈H₂₃NO₃ [M + Na]⁺ calc. 324.1576, found. 324.1570

Compound (\pm)-499



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₃

Molecular Weight: 273,33

White solid

85 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **492** (100 mg, 0.33 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (29 mg, 0.16 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound (\pm)-**499** (77 mg, 0.28 mmol, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.53 (qd, *J* = 12.0 Hz, 5.0 Hz, 2H); 1.62 (m, 1H); 1.75 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 2.34 (m, 2H); 2.78 (td, *J* = 12.9 Hz, 3.2 Hz, 1H, NCH₂); 2.95 (dd, *J* = 16.7 Hz, 5.9 Hz, 1H); 3.32 (dd, *J* = 16.7 Hz, 5.9 Hz, 1H); 4.30 (m, 1H, NCH₂); 4.75 (m, 2H, OCHN, OCHCH₂CO); 7.44 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.92 (m, 2H) ppm.

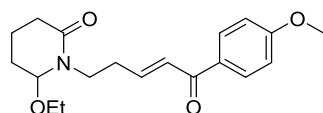
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.5 (CH₂); 29.1 (CH₂); 31.1 (CH₂); 32.8 (CH₂); 40.6 (CH₂); 44.5 (CH₂, NCH₂); 73.9 (CH, (CH₂)₂CHO); 85.8 (CH, OCHN); 128.2 (2 =CH); 128.60 (2 =CH); 133.4 (=CH); 137.0 (Cq); 169.5 (CON); 197.4 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) : 1683, 1645 cm⁻¹, ν (Ar) : 754 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₁₉NO₃ [M + H]⁺ calc. 274.1443, found. 274.1438

mp: 90.2 °C

Compound 492



Chemical Formula: C₁₉H₂₅NO₄

Molecular Weight: 331,41

Colorless oil

86 %

To a solution of alkene **484** (0.100 g, 0.50 mmol) and *p*-methoxyphenyl vinyl ketone (0.205 g, 1.26 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (12 mg, 0.015 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 85/15 to 80/20) to afford compound **492** (0.144 g, 0.43 mmol, 86 %)

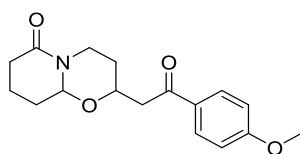
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1.63 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.63 (m, 2H); 3.31 (m, 1H, NCH₂); 3.47 (m, 2H, CH₃CH₂O); 3.74 (m, 1H, NCH₂); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.54 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHN); 6.92 (m, 4H); 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.4 (CH₃, CH₃CH₂O); 15.9 (CH₂); 27.0 (CH₂); 31.6 (CH₂); 32.4 (CH₂); 45.3 (CH₂-CH₂N); 55.5 (CH₃O); 63.4 (CH₂, CH₃CH₂O); 87.4 (OCHN); 113.8 (2 =CH); 127.1 (=CH); 130.5 (Cq); 130.9 (2 =CH); 145.1 (=CH); 163.4 (Cq); 170.4 (CON); 188.8 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) : 1648, 1598 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₉H₂₅NO₄ [M + Na]⁺ calc. 354.1682, found. 354.1676

Compound (\pm)-500



Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₄

Molecular Weight: 303,36

White solid

84 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **492** (100 mg, 0.30 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (26 mg, 0.15 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound (\pm)-**500** (77 mg, 0.25 mmol, 84 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.57 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.36 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H); 2.79 (td, *J* = 13.1 Hz, 3.2 Hz, 1H, NCH₂); 2.91 (dd, *J* = 16.5 Hz, 6.1 Hz, 1H); 3.26 (dd, *J* = 16.5 Hz, 6.5 Hz, 1H); 3.86 (s, CH₃O); 4.29 (m, 1H, NCH₂); 4.78 (m, 2H, OCHN, + OCHCH₂CO); 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm.

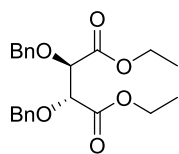
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.5 (CH₂); 29.1 (CH₂); 31.1 (CH₂); 32.8 (CH₂); 40.6 (CH₂); 44.1 (CH₂, NCH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 74.2 (CH, (CH₂)₂CHO); 85.8 (CH, OCHN); 113.7 (2 =CH); 130.2 (Cq); 130.5 (2 =CH); 163.7 (Cq); 169.4 (CON); 195.9 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) : 1647, 1599 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₁NO₄ [M + H]⁺ calc. 304.1549, found. 304.1543

mp: 111.8 °C

Compound (+)-508



Chemical Formula: C₂₂H₂₆O₆

Molecular Weight: 386,44

Colorless oil

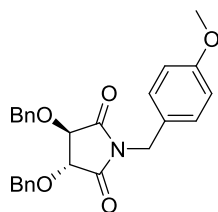
67 %

A suspension of sodium hydride (0.97 g, 40.7 mmol) in dry DMF (120 mL) was added dropwise to a solution of (*L*)-diethyl tartrate (+)-**312b** (3.3 mL, 19.4 mmol) in DMF (30 mL) at -20 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 30 min and was added BnBr (7.0 mL, 58.3 mmol) in DMF (20 mL). After stirring at this temperature for 40 min, the mixture was cautiously quenched by adding water (200 mL) and extracted with EtOAc (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 80/20) to afford compound (+)-**508** (5 g, 12.94 mmol, 67 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2 OCH₂CH₃); 4.06 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.18 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.37 (s, 2H, 2 CHOBn); 4.43(d, *J* = 12.2 Hz, 2H, OCH₂Ph); 4.85 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, OCH₂Ph); 7.30 (m, 10H) ppm.

[α]_D²⁵ : +123.4 (*c*=1.35, CHCl₃)

Compound (+)-511



Chemical Formula: C₂₆H₂₅NO₅

Molecular Weight: 431.49

White solid

86 %

A mixture of (+)-**508** (5 g, 12.94 mmol) and LiOH.H₂O (2.17 g, 51.75 mmol) in a mixture of EtOH/H₂O (3/1, 30 mL) was stirred at 0 °C for 24 h. After removal of ethanol under reduced pressure, the residue was acidified with HCl to reach pH 2, and the resultant mixture was extracted with AcOEt (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford a colorless oil (4.27 g).

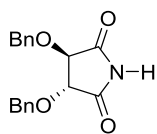
The crude mixture (4.27 g) was dissolved in acetyl chloride (15 mL) and the mixture was heated at reflux for 4 h. After concentration under reduced pressure, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL), to which was added a solution of p-methoxybenzylamine **510** (2.0 mL, 15.5 mmol) in CH₂Cl₂ at 0 °C. The resulting mixture was heated at reflux for 5 h and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in acetyl chloride (15 mL) and refluxed for 5 h. After concentrating of the reaction mixture in vacuo, the residue was purified by column chromatography (petroleum ether / AcOEt 80/20) to afford compound (+)-**511** (4.8 g, 11.12 mmol, 86 % on 2 steps)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.34 (s, 2H, 2 CHOBn); 4.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, NCH₂Ar); 4.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 4.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7.30 (m, 10H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 41.8 (NCH₂); 55.3 (CH₃, OCH₃); 73.5 (2 CH₂, 2 OCH₂Ph); 78.9 (2 CH, 2 CHOBn); 114.1 (2 =CH); 127.3 (=C); 128.3 (6 =CH); 128.6 (4 =CH); 130.5 (2 =CH); 136.5 (2 =C); 159.4 (=C); 172.4 (2 CON) ppm.

[α]_D²⁰: +145.2 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-512



Chemical Formula: C₁₈H₁₇NO₄

Molecular Weight: 311,34

White solid

94 %

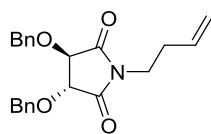
A mixture of (+)-**511** (4.8 g, 11.12 mmol) and CAN (30.4 g, 55.6 mmol) in a mixture of MeCN/H₂O (9/1 100 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure to removed MeCN. Then, the mixture was quenched by adding sat. NaHCO₃ (150 mL) and extracted with EtOAc (4x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 70/30) to afford compound (+)-**512** (3.27 g, 10.5 mmol, 94 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.42 (s, 2H, 2 CHOBn); 4.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 4.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 7.30 (m, 10H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 73.6 (2 CH₂, 2 OCH₂Ph); 78.9 (2 CH, 2 CHOBn); 128.3 (4 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.6 (4 =CH); 136.4 (2 =C); 172.0 (2 CON) ppm.

[α]_D²⁰: +159.4 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-513



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₄
Molecular Weight: 365,43
Colorless oil
73 %

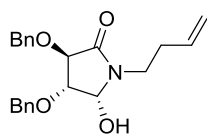
To a solution of (+)-**512** (1.4 g, 4.47 mmol) in DMF (15 mL), was added sodium hydride (0.17 g, 4.47 mmol) carefully. After stirring for 1 h at room temperature, 4-bromo-1-butene (0.5 mL, 4.92 mmol) was added to the reaction mixture which was then stirred at room temperature for 4 h. After, water (40 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 90/10 to 80/20) to afford compound (+)-**513** (1.2 g, 3.28 mmol, 73 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.33 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.57 (m, 2H, NCH₂CH₂); 4.35 (s, 2H, 2 CHOBn); 4.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 4.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph); 5.06 (m, 2H, CH=CH₂); 5.70 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.4 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.30 (m, 10H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 31.8 (CH₂, NCH₂CH₂); 37.7 (CH₂, NCH₂CH₂); 73.6 (2 CH₂, 2 OCH₂Ph); 78.7 (2 CH, 2 CHOBn); 118.0 (=CH₂); 128.3 (4 =CH); 128.6 (2 =CH); 128.9 (4 =CH); 133.9 (=CH); 136.6 (2 =C); 172.7 (2 CON) ppm.

[α]_D²⁰: +143.8 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-514



Chemical Formula: C₂₂H₂₅NO₄
Molecular Weight: 367,45
Colorless oil
90 %

Sodium borohydride (0.10 g, 2.73 mmol) was added in small portions to a solution of alkene (+)-513 (1.0 g, 2.73 mmol) in methanol (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C then allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (25 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (25 mL), then CH₂Cl₂ (60 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 60 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 70/30 to 60/40) to afford compound (+)-514 (0.9 g, 2.4 mmol, 90 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.33 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.29 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.56 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.83 (dd, *J* = 3.7 Hz, 2.8 Hz, 1H); 4.01 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H); 4.57 (m, 2H); 4.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H); 4.93 (m, 2H); 5.04 (m, 2H, CH=CH₂); 5.74 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.4 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.30 (m, 10H) ppm.

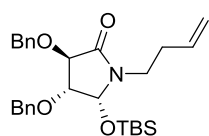
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 31.8 (CH₂, NCH₂CH₂); 37.7 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.2 (CH₂, OCH₂Ph); 72.9 (CH₂, OCH₂Ph); 79.4 (CH, OCHN); 84.9 (CH, CHOBn); 85.0 (CH, CHOBn); 117.3 (=CH₂); 135.0 (=CH); 127.8 (2 =CH); 128.1 (2 =CH); 128.3 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 128.6 (2 =CH); 137.1 (=C); 137.3 (=C); 170.2 (CON).

iR (ATR): ν (OH) : 3338, ν (CO) : 1676 , ν (Ar) : 735 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₂H₂₅NO₄ [M + H]⁺ calc. 368.1862, found. 368.1856

[α]_D²⁵ : +51.6 (*c*=0.5, CHCl₃)

Compound (+)-516



Chemical Formula: C₂₈H₃₉NO₄Si
Molecular Weight: 481,71
Colorless oil
92 %

To a solution of (+)-**514** (0.4 g, 1.09 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added imidazole (0.44 g, 6.53 mmol), DMAP (0.026 g, 0.21 mmol) and TBSCl (0.32 g, 2.17 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 24 h. Then, the mixture was diluted with water (15 mL) and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 95/5 to 90/10) to afford compound (+)-**516** (0.48 g, 0.99 mmol, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.06 (s, 3H, SiCH₃); 0.81 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 2.20 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.06 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.46 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.81 (dd, *J* = 5.2 Hz, 3.2 Hz, 1H, CHOBn); 4.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHOBn); 4.41 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHN); 5.1 (m, 2H, CH=CH₂); 5.07 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph); 5.65 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.4 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.15 (m, 2H); 7.25 (m, 6H); 7.35 (m, 2H) ppm.

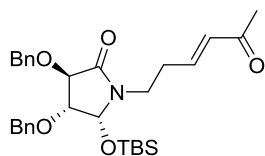
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.3 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Cq, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 25.6 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 31.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 38.4 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.2 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 79.9 (CH, CHOBn); 84.4 (CH, CHOBn); 86.5 (CH, OCHN); 117.1 (=CH₂); 128.0 (2 =CH); 128.1 (2 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 128.6 (2 =CH); 134.8 (=CH); 137.2 (=C); 137.6 (=C); 170.1 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1707 cm⁻¹, ν (OTBS) = 1068, 836 cm⁻¹, ν (Ar) = 733 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₈H₃₉NO₄Si [M + H]⁺ calc. 482.2726, found. 482.2721

[α]²⁰_D: +52.8 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-517



Chemical Formula: C₃₀H₄₁NO₅Si

Molecular Weight: 523,75

Colorless oil

87 %

To a solution of alkene (+)-**516** (0.230 g, 0.47 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.1 mL, 1.19 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (12 mg, 0.015 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10) to afford compound (+)-**517** (0.217 g, 0.41 mmol, 87 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.08 (s, 3H, SiCH₃); 0.1 (s, 3H, SiCH₃); 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 2.21 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.48 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.29 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.48 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.87 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHN); 5.1 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph); 6.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.71 (dt, *J* = 16.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, CH=CH-CO); 7.25 (m, 2H); 7.31 (m, 6H); 7.40 (m, 2H) ppm.

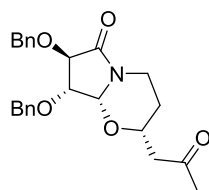
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.3 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Cq, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 25.6 (3 CH₃, SiC(CH₃)₃); 26.9 (CH₃, C(O)CH₃); 31.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 38.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.2 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 79.6 (CH, CHOBn); 84.9 (CH, CHOBn); 86.2 (CH, OCHN); 128.0 (=CH); 128.1 (3 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 128.6 (2 =CH); 132.9 (=CH); 137.0 (=C); 137.4 (=C); 143.8 (=CH); 170.1 (CON); 198.4 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1704, 1676 cm⁻¹, ν (OTBS) = 1069, 838 cm⁻¹, ν (Ar) = 736 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₃₀H₄₁NO₅Si [M + Na]⁺ calc. 546.2652, found. 546.2646

[α]²⁰_D: +44.6 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-520a



Chemical Formula: C₂₄H₂₇NO₅
Molecular Weight: 409,48
Colorless oil
72 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone (+)-**517** (75 mg, 0.14 mmol) in THF (2 mL) was added a solution of TBAF (0.14 mL, 0.14 mmol, 1 M in THF) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched of sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound (+)-**520a** (42 mg, 0.10 mmol, 72 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.44 (qd, *J* = 12.3 Hz, 5.6 Hz, 1H); 1.64 (m, 1H); 2.13 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.49 (dd, *J* = 16.8 Hz, 5.3 Hz, 1H); 2.77 (dd, *J* = 16.8 Hz, 7.2 Hz, 1H); 2.95 (td, *J* = 13.4 Hz, 3.8 Hz, 1H); 3.97 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.10 (m, 1H, NCH₂CH₂); 4.16 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.19 (dd, *J* = 13.2 Hz, 4.9 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHN); 4.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph); 7.31 (m, 10H).

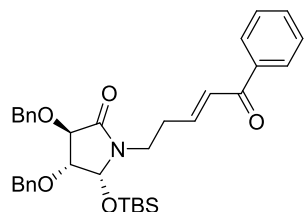
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 29.2 (CH₂); 21.1 (CH₃, C(O)CH₃); 37.2 (CH₂); 49.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.1 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 72.7 (OCH, OCHCH₂CO); 79.8 (CH, CHOBn); 83.6 (CH, CHOBn); 88.4 (OCHN); 127.9 (2 =CH); 128.0 (2 =CH); 128.3 (2 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 137.1 (=C); 137.5 (=C); 168.3 (CON); 205.7 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1708 cm⁻¹, ν (Ar) = 739 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₄H₂₇NO₅ [M + Na]⁺ calc. 410.1967, found. 410.1962

$[\alpha]_D^{25}$: +61.0 (*c*=0.5, CHCl₃)

Compound (+)-518



Chemical Formula: C₃₅H₄₃NO₅Si

Molecular Weight: 585,82

Colorless oil

64 %

To a solution of alkene (+)-**516** (0.230 g, 0.47 mmol) and *p*-methoxyphenyl vinyl ketone (0.157 g, 1.19 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (12 mg, 0.015 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 80/20) to afford compound (+)-**518** (0.180 g, 0.30 mmol, 64 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 3H, SiCH₃); 0.08 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 2.52 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.28 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.54 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.83 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHN); 5.07 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph); 6.89 (m, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.25 (m, 6H); 7.36 (m, 4H); 7.48 (m, 2H); 7.84 (m, 2H) ppm.

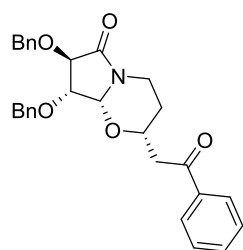
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.8 (CH₃, SiCH₃); -4.3 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Cq, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 25.6 (3 CH, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 31.1 (CH₂, NCH₂CH₂); 38.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.2 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 79.7 (CH, CHOBn); 84.8 (CH, CHOBn); 86.3 (CH, OCHN); 127.7 (=CH); 128.0 (=CH); 128.1 (2 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 128.6 (2 =CH); 128.7 (3 =CH); 132.8 (=C); 137.1 (=C); 137.4 (=C); 137.6 (=C); 144.7 (=CH); 170.3 (CON); 190.4 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1706, 1672 cm⁻¹, ν (OTBS) = 1069, 856 cm⁻¹, ν (Ar) = 736 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₃₅H₄₃NO₅Si [M + Na]⁺ calc. 608.2809, found. 608.2803

[α]_D²⁰: +34.2 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-521a



Chemical Formula: C₂₉H₂₉NO₅

Molecular Weight: 471,55

Colorless oil

63 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone (+)-**518** (100 mg, 0.17 mmol) in THF (3 mL) was added a solution of TBAF (0.17 mL, 0.17 mmol, 1 M in THF) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 90/10) to afford compound (+)-**521a** (51 mg, 0.108 mmol, 63 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.55 (qd, $J = 12.1$ Hz, 4.6 Hz, 1H); 1.79 (dt, $J = 13.1$ Hz, 2.3 Hz, 1H); 2.95 (dd, $J = 16.1$ Hz, 4.9 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 3.01 (td, $J = 12.6$ Hz, 4.9 Hz, 1H); 3.40 (dd, $J = 16.6$ Hz, 6.8 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 3.96 (dd, $J = 5.4$ Hz, 3.2 Hz, 1H, CHOBn); 4.16 (dd, $J = 5.4$ Hz, 1.4 Hz, 1H, CHOBn); 4.23 (dd, $J = 13.4$ Hz, 5.0 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 4.30 (m, 1H, NCH₂CH₂); 4.41 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.55 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OCHN); 4.96 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂Ph); 7.19 (m, 2H); 7.24 (m, 4H); 7.31 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) ppm.

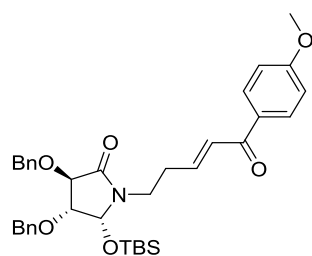
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 29.5 (CH₂); 37.3 (CH₂, NCH₂CH₂); 44.2 (CH₂, NCH₂CH₂); 72.0 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 73.3 (CH, OCHCH₂CO); 79.7 (CH, CHOBn); 83.6 (CH, CHOBn); 88.5 (CH, OCHN); 127.8 (=CH); 127.9 (=CH); 128.0 (2 =CH); 128.2 (4 =CH); 128.4 (4 =CH); 128.7 (2 =CH); 133.5 (=CH); 130.9 (=C); 137.1 (=C); 137.5 (=C); 168.3 (CON); 197.3 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1712, 1685 cm⁻¹, ν (Ar) = 738 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₂₉H₂₉NO₅ [M + H]⁺ calc. 472.2124, found. 472.2118

[α]²⁰_D: +46 ($c = 0.5$, CHCl₃)

Compound (+)-519



Chemical Formula: C₃₆H₄₅NO₆Si
Molecular Weight: 615.84
Colorless oil
76 %

To a solution of alkene (+)-**516** (0.230 g, 0.47 mmol) and *p*-methoxyphenyl vinyl ketone (0.193 g, 1.19 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (12 mg, 0.015 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt 70/30) to afford compound (+)-**519** (0.224 g, 0.36 mmol, 76 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.09 (s, 3H, SiCH₃); 0.12 (s, 3H, SiCH₃); 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 2.55 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3.30 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.58 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.88 (dd, *J* = 5.3 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHOBn); 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHN); 5.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph); 6.92 (m, 4H); 7.20 (m, 2H); 7.30 (m, 6H); 7.40 (m, 2H); 7.90 (m, 2H) ppm.

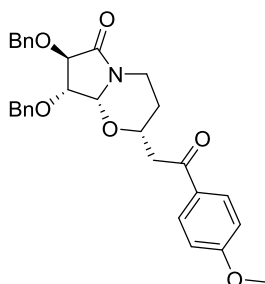
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.8 (CH₃, SiCH₃); -4.3 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Cq, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 25.6 (3 CH₃, SiC(CH₃)₂(CH₃)₃); 31.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 38.0 (CH₂, NCH₂CH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 72.1 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 79.6 (OCH, CHOBn); 84.9 (OCH, CHOBn); 86.2 (OCHN); 113.8 (2 =CH); 127.4 (=CH); 128.0 (=CH); 128.1 (3 =CH); 128.4 (2 =CH); 128.5 (2 =CH); 128.7 (2 =CH); 130.5 (=C); 130.9 (2 =CH); 137.1 (=C); 137.4 (=C); 143.6 (CH); 163.4 (=C); 170.2 (CON); 188.6 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1706, 1598 cm⁻¹, ν (OTBS) = 1070, 856 cm⁻¹, ν (Ar) = 736 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₃₆H₄₅NO₆Si [M + Na]⁺ calc. 638.2914, found. 638.2908 (± 6.39 ppm)

[α]²⁰_D: +36.8 (*c* = 0.5, CHCl₃)

Compound (+)-522a



Chemical Formula: C₃₀H₃₁NO₆

Molecular Weight: 501,58

Colorless oil

66 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone (+)-**519** (100 mg, 0.16 mmol) in THF (3 mL) was added a solution of TBAF (0.16 mL, 0.16 mmol, 1 M in THF) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 95/5 to 90/10) to afford compound (+)-**522a** (54 mg, 0.107 mmol, 66 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.41 (qd, *J* = 12.2 Hz, 5.3 Hz, 1H); 1.64 (dt, *J* = 13.5 Hz, 1.6 Hz, 1H); 2.76 (dd, *J* = 16.3 Hz, 5.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 2.87 (td, *J* = 12.6 Hz, 3.5 Hz, 1H); 3.22 (dd, *J* = 16.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (dd, *J* = 5.8 Hz, 3.2 Hz, 1H, CHOBn); 4.04 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, CHOBn); 4.08 (dd, *J* = 13.8 Hz, 5.0 Hz, 1H, NCH₂CH₂); 4.15 (m, 1H, NCH₂CH₂); 4.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph); 4.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, OCHN); 4.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph); 6.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H); 7.05(m, 2H); 7.12 (m, 4H); 7.18 (m, 2H); 7.22 (m, 2H); 7.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H) ppm.

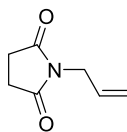
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 29.5 (CH₂); 37.3 (CH₂, NCH₂CH₂); 43.9 (CH₂, NCH₂CH₂); 55.6 (CH₃, OCH₃); 72.0 (CH₂, OCH₂Ph); 72.6 (CH₂, OCH₂Ph); 73.5 (CH, OCHCH₂CO); 79.7 (CH, CHOBn); 83.6 (CH, CHOBn); 88.5 (CH, OCHN); 113.8 (2 =CH); 127.8 (=CH); 127.9 (=CH); 128.0 (2 =CH); 128.2 (2 =CH); 128.4 (4 =CH); 130.1 (=C); 130.6 (2 =CH); 137.1 (=C); 137.5 (=C); 168.3 (CON); 195.8 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1709, 1674 cm⁻¹, ν (Ar) = 733 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₃₀H₃₁NO₆ [M + Na]⁺ calc. 524.2049, found. 524.2044

[α]²⁰_D: +36.6 (*c* = 1, CHCl₃)

Compound 478



Chemical Formula: C₇H₉NO₂

Molecular Weight: 139,15

Colorless oil

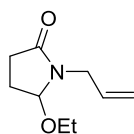
59 %

To a solution of succinimide **319** (3.0 g, 30.28 mmol) in DMF (50 mL), was added sodium hydride (0.87 g, 36.33 mmol) carefully. After stirring for 1 h at room temperature, allylbromine (2.90 mL, 33.3 mmol) was added to the reaction mixture which was then stirred at 50 °C for 20 h. After, water (100 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 100 mL), were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 60/40 to 40/60) to afford compound **478** (2.5 g, 17.97 mmol, 59 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.70 (s, 4H, (O)CCH₂CH₂C(O)); 4.09 (dt, *J* = 6.0 Hz, 1.6 Hz, 2H, NCH₂); 5.17 (m, 2H, CH=CH₂); 5.76 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 6 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 28.2 (2CH₂, (O)CCH₂CH₂C(O)); 40.9 (CH₂, NCH₂); 118.4 (=CH₂); 130.7 (=CH); 176.8 (2 CON) ppm.

Compound 480



Chemical Formula: C₉H₁₅NO₂
Molecular Weight: 169,22
Colorless oil
70 %

Sodium borohydride (3.76 g, 99.6 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **478** (3.3 g, 23.72 mmol) in methanol (100 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (100 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (100 mL), then CH₂Cl₂ (150 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam **479** (1.0 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam **479** (1.0 g, 7.08 mmol) in ethanol (20 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (24 mg, 0.14 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (30 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), then CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **480** (0.840 g, 4.96 mmol, 21 % on 2 steps)

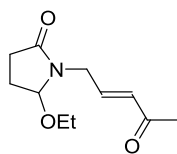
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.96 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3.56 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.5 Hz, 1H, NCH₂); 4.23 (dd, *J* = 15.4 Hz, 3.2 Hz, 1H, NCH₂); 4.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCHN); 5.14 (m, 2H, CH=CH₂); 5.71 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 6 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 25.0 (CH₂); 29.0 (CH₂); 42.8 (CH₂, NCH₂); 61.7 (CH₂, OCH₂CH₃); 88.4 (CH, OCHN); 117.8 (=CH₂); 132.6 (=CH); 174.6 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₉H₁₅NO₂ [M +Ha]⁺ calc. 170.1181, found. 170.1176

Compound 481



Chemical Formula: C₁₁H₁₇NO₃

Molecular Weight: 211.26

Colorless oil

30 %

To a solution of alkene **480** (0.300 g, 1.73 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.36 mL, 4.43 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (15 mg, 0.017 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **481** (0.114 g, 0.53 mmol, 30 %)

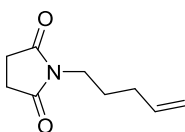
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.00 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.34 (ddd, *J* = 17.0 Hz, 10.0 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.53 (m, 1H); 3.43 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.89 (ddd, *J* = 17.0 Hz, 6.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, NCH₂); 4.26 (ddd, *J* = 17.0 Hz, 4.9 Hz, 1.9 Hz, 1H, NCH₂); 4.87 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, NCHO); 6.07 (dt, *J* = 16.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CO); 6.65 (ddd, *J* = 16.1 Hz, 6.2 Hz, 4.9 Hz, 1H, CH=CH-CO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.2 (CH₃, OCH₂CH₃); 25.0 (CH₂); 27.1 (CH₃); 28.6 (CH₂); 41.4 (CH₂, NCH₂); 62.1 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.0 (CH, OCHN); 131.9 (=CH, CH=CH-CO); 141.5 (=CH, CH=CH-CO); 174.9 (CON); 198.0 (CH=CH-CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1698, 1680 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₇NO₃ [M + Na]⁺ calc. 234.1106, found. 234.1101

Compound 523



Chemical Formula: C₉H₁₃NO₂

Molecular Weight: 167,21

Colorless liquid

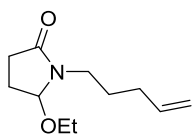
55 %

To a solution of succinimide **319** (3.02 g, 30.5 mmol) in DMF (60 mL), was added sodium hydride (1.46 g, 36.6 mmol) carefully. After stirring for 1 h at room temperature, 5-bromo-1-pentene (3.97 mL, 33.5 mmol) was added to the reaction mixture which was then stirred at 50 °C for 20 h. After, water (100 mL) was slowly added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (5x 100 mL), were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 60/40 to 40/60) to afford compound **523** (2.8 g, 17.97 mmol, 55 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.65 (qu, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂CH₂CH₂-); 2.05 (dt, *J* = 7.5 Hz, 6.6 Hz, 2H, H₂C=CH-CH₂); 2.67 (s, 4H, CO-CH₂-CH₂-CO); 3.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NCH₂); 4.96 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, H₂C=CH); 5.02 (dd, *J* = 17.1 Hz, 1.8 Hz, 1H, H₂C=CH); 5.77 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1H, H₂C=CH-CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.7 (CH₂); 28.2 (2 CH₂, COCH₂CH₂CO); 31.0 (CH₂); 38.5 (CH₂, NCH₂); 115.33 (=CH₂, H₂C=CH); 137.3 (=CH, H₂C=CH); 177.3 (2 CON) ppm.

Compound 524



Chemical Formula: C₁₁H₁₉NO₂
Molecular Weight: 197,28
Colorless liquid
76 %

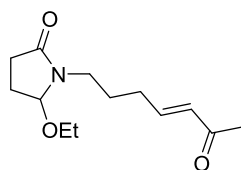
Sodium borohydride (2.66 g, 70.33 mmol) was added in small portions to a solution of alkene **523** (2.8 g, 16.75 mmol) in methanol (100 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (100 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (100 mL), then CH₂Cl₂ (150 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam (2.83 g) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam (2.83 g, 16.75 mmol) in ethanol (70 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (0.14 g, 0.83 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (30 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), then CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **524** (2.5 g, 12.67 mmol, 76 % on 2 steps)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.64 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.28 (ddd, *J* = 16.9 Hz, 10.3 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.49 (m, 1H); 3.09 (m, 1H, NCH₂); 3.45 (m, 3H, NCH₂ + OCH₂CH₃); 4.88 (m, 3H, NCHO + CH=CH₂); 5.79 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1H, H₂C=CH-CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 26.8 (CH₂); 29.1 (CH₂); 31.2 (CH₂); 40.1 (CH₂, NCH₂); 61.2 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.1 (CH, NCHO); 115.1 (CH₂, H₂C=CH); 137.8 (CH, H₂C=CH); 174.9 (CON) ppm.

Compound 525



Chemical Formula: C₁₃H₂₁NO₃

Molecular Weight: 239,32

Colorless liquid

91 %

To a solution of alkene **524** (0.75 g, 3.80 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.77 mL, 9.50 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (96 mg, 0.114 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound **525** (0.830 g, 3.47 mmol, 91 %)

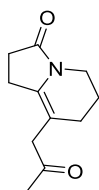
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.71 (m, 2H); 1.94 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.20 (s, 3H, COCH₃); 2.23 (m, 3H); 2.47 (m, 1H); 3.15 (m, 1H, NCH₂); 3.41 (m, 3H, NCH₂ + OCH₂CH₃); 4.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NCHO); 6.09 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.76 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H, C(O)CH=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 26.3 (CH₂); 27.0 (CH₃, COCH₃); 29.0 (CH₂); 29.9 (CH₂); 40.2 (CH₂, NCH₂); 61.4 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.3 (CH, NCHO); 131.5 (=CH, C(O)CH=CH), 147.0 (=CH, C(O)CH=CH); 175.1 (CON); 198.57 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693, 1674 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₃H₂₁NO₃ [M + K]⁺ calc. 278.1158, found. 278.1153

Compound 526



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₂
Molecular Weight: 193,25
Colorless liquid
92 %

To a solution of α,β -unsaturated ketone **525** (100 mg, 0.41 mmol) in CH₃CN (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (36 mg, 0.21 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **526** (74 mg, 0.38 mmol, 92 %).

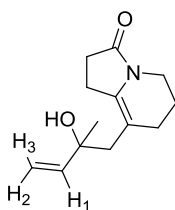
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.78 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.13 (s, 3H, COCH₃); 2.46 (m, 2H); 2.58 (m, 2H); 3.04 (s, 2H, CH₂-C(O)); 3.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₂); 21.3 (CH₂); 26.3 (CH₂); 29.1 (CH₂); 29.5 (CH₃, COCH₃); 38.7 (CH₂); 46.8 (CH₂, NCH₂); 102.9 (=C, C=C-C(O)); 135.6 (=C, C=C-C(O)); 174.2 (CON); 206.5 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1703, 1668 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₅NO₂ [M + H]⁺ calc. 194.1181, found. 194.1176

Compound 560



Chemical Formula: C₁₃H₁₉NO₂

Molecular Weight: 221,32

Colorless oil

83 %

To a solution of indolizidinone **526** (0.1 g, 0.51 mmol) in THF (6 mL) was added bromovinylmagnesium (0.77 mL, 0.77 mmol, 1 M in THF) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 20 h. Then, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2x 20 mL) and CH₂Cl₂ (2x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 80/20) afforded the allyl alcohol **560** (0.095 g, 0.42 mmol, 83%).

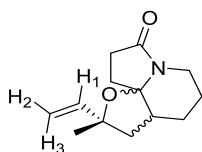
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 3H, CH₃); 1.68 (m, 2H); 1.79 (s, 1H, OH); 2.27 (m, 3H); 2.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 2.61 (m, 2H); 3.41 (m, 2H, NCH₂); 4.99 (dd, *J* = 10.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, H₂); 5.19 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, H₃); 5.93 (dd, *J* = 17.3 Hz, 10.7 Hz, 1H, H₁) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₂); 21.8 (CH₂); 28.1 (CH₂); 28.2 (CH₃); 29.2 (CH₂); 38.9 (CH₂); 45.2 (CH₂, NCH₂); 74.2 (C_q, COH); 106.1 (=C, C=C-COH); 111.5 (=CH₂); 135.6 (=C, C=C-COH); 145.5 (=CH); 174.4 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (OH) = 3398 cm⁻¹; ν (CO) = 1666 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₃H₁₉NO₂ [M + H]⁺ calc. 222.1494, found. 222.1489

Compound (\pm)-562



Chemical Formula: C₁₃H₁₉NO₂

Molecular Weight: 221,32

Colorless liquid

83 %, dr = 1.2/1

To a solution of allyl alcohol **560** (0.07 g, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (5 mg, 0.03 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 85/15) afforded (\pm)-**562** (0.58 g, 0.26 mmol, 83 %, dr = 1.2/1).

HPLC chromatography (hexane / *i*PrOH 98.5/2.5) afforded analytical pure sample of each diastereoisomer.

Compound (\pm)-**562** minor :

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.37 (m, 1H); 1.39 (s, 3H, CH₃); 1.60 (m, 1H); 1.73 (m, 4H); 2.01 (m, 1H); 2.22 (ddd, *J* = 16.9 Hz, 9.3 Hz, 1.0 Hz, 1H); 2.32 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.80 (td, *J* = 12.6 Hz, 3.6 Hz, 1H, NCH₂); 3.95 (m, 1H, NCH₂); 4.97 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H₂); 5.17 (dd, *J* = 17.0 Hz, 1.3 Hz, 1H, H₃); 5.98 (dd, *J* = 17.0 Hz, 10.8 Hz, 1H, H₁) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 22.2 (CH₂); 27.0 (CH₂); 29.1 (CH₂); 30.2 (CH₃); 33.1 (CH₂); 35.7 (CH₂); 40.5 (CH₂, NCH₂); 42.3 (CH); 80.3 (C_q, COH); 98.4 (C_q, OCN); 110.8 (=CH₂); 146.4 (=CH); 174.7 (CON) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1699 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₃H₁₉NO [M + H]⁺ calc. 222.1494, found. 222.1489

Compound (\pm)-**562** major :

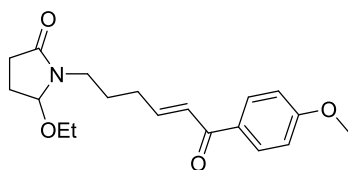
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.26 (m, 1H); 1.39 (s, 3H, CH_3); 1.56 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.92 (m, 2H); 1.99 (m, 1H); 2.14 (dd, $J = 12.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H); 2.26 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.75 (td, $J = 12.7$ Hz, 2.9 Hz, 1H, NCH_2); 3.92 (m, 1H, NCH_2); 4.99 (dd, $J = 10.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H, H_2); 5.12 (dd, $J = 17.3$ Hz, 1.5 Hz, 1H, H_3); 5.95 (dd, $J = 17.3$ Hz, 10.7 Hz, 1H, H_1) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 22.9 (CH_2); 26.1 (CH_2); 29.1 (CH_2); 30.9 (CH_3); 34.6 (CH_2); 36.1 (CH_2); 42.4 (CH_2 , NCH_2); 42.9 (CH); 80.9 (C_q , COH); 98.4 (C_q , OCN); 111.4 ($=\text{CH}_2$); 145.9 ($=\text{CH}$); 174.3 (CON) ppm.

iR (ATR): $\nu(\text{CO}) = 1699 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) m/z: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. 222.1494, found. 222.1489

Compound 531



Chemical Formula: C₁₉H₂₅NO₄

Molecular Weight: 331,41

Colorless liquid
85 %

To a solution of alkene **524** (0.250 g, 1.26 mmol) and *p*-methoxyphenyl vinyl ketone (0.513 g, 3.16 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (32 mg, 0.038 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound **531** (0.355 g, 1.07 mmol, 85 %)

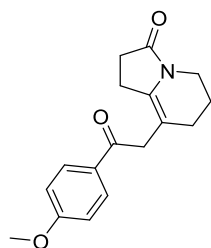
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.78 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.32 (m, 3H); 2.50 (m, 1H); 3.19 (m, 1H, NCH₂); 3.44 (m, 3H, OCHN + OCH₂CH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NCHO); 6.93 (m, 4H); 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 26.3 (CH₂); 29.1 (CH₂); 30.3 (CH₂); 40.2 (CH₂, NCH₂); 55.5 (CH₃, OCH₃); 61.4 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.2 (CH, NCHO); 113.8 (2 =CH); 125.9 (=CH); 130.7 (Cq); 130.9 (2 =CH); 147.3 (=CH); 163.4 (Cq); 175.1 (CON); 188.9 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1693, 1598 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₉H₂₅NO₄ [M + Na]⁺ calc. 354.1682, found. 354.1676

Compound 533



Chemical Formula: C₁₇H₁₉NO₃

Molecular Weight: 285,34

Colorless oil

88 %

To a solution of **531** (100 mg, 0.30 mmol) in CH₃CN (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (26 mg, 0.15 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **533** (76 mg, 0.26 mmol, 88 %).

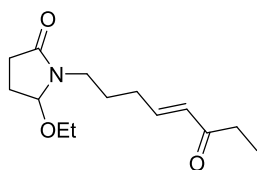
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.78 (qu, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); 3.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, NCH₂); 3.57 (s, 2H, CH₂C(O)); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₂); 21.4 (CH₂); 26.4 (CH₂); 29.2 (CH₂); 38.8 (CH₂); 41.1 (CH₂, NCH₂); 55.6 (CH₃, OCH₃); 103.6 (=C); 113.8 (2 =CH); 130.0 (=C); 130.5 (2 =CH); 135.2 (=C); 163.6 (=C); 174.3 (CON); 196.3 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1673, 1599 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₁₉NO₃ [M + H]⁺ calc. 286.1443, found. 286.1438

Compound 430b



Chemical Formula: C₁₄H₂₃NO₃

Molecular Weight: 253,34

Colorless liquid

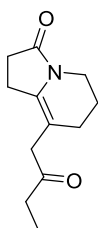
74 %

To a solution of alkene **524** (1 g, 5.07 mmol) and ethyl vinyl ketone (1.25 mL, 12.67 mmol) in CH₂Cl₂ (45 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (129 mg, 0.152 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound **430b** (0.950 g, 3.75 mmol, 74 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃); 1.2 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.71 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 2.25 (m, 3H); 2.51 (m, 3H); 3.15 (m, 1H, NCH₂); 3.43 (m, 3H, NCH₂ + OCH₂CH₃); 4.92 (dd, *J* = 6.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, NCHO); 6.10 (dt, *J* = 15.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.80 (dt, *J* = 15.9 Hz, 6.8 Hz, 1H, C(O)CH=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 8.1 (CH₃, CH₂CH₃); 15.3 (CH₃, OCH₂CH₃); 24.8 (CH₂); 26.3 (CH₂); 29.0 (CH₂); 29.9 (CH₂); 33.4 (CH₂, CH₂CH₃); 40.2 (CH₂, NCH₂); 61.4 (CH₂, OCH₂CH₃); 89.2 (CH, NCHO); 130.3 (CH, C(O)CH=CH), 145.6 (CH, C(O)CH=CH); 175.1 (CON); 201.1 (CO) ppm.

Compound 532



Chemical Formula: C₁₂H₁₇NO₂
Molecular Weight: 207,27
Colorless liquid
95 %

To a solution of **430b** (100 mg, 0.39 mmol) in CH₃CN (4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (34 mg, 0.20 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound **532** (78 mg, 0.37 mmol, 95 %).

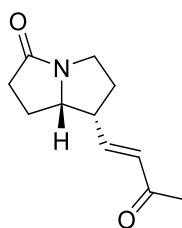
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1.78 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 2.45 (m, 2H); 2.58 (m, 2H); 3.02 (s, 2H, CH₂-C(O)); 3.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 7.86 (CH₃, CH₂CH₃); 20.7 (CH₂); 21.3 (CH₂); 26.3 (CH₂); 29.1 (CH₂); 35.4(CH₂); 38.7 (CH₂, CH₂-CH₃); 45.6 (CH₂, NCH₂); 103.1 (=C, C=C-CO); 135.4 (=C, C=C-CO); 174.2 (CON); 209.1 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1706, 1677 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₇NO₂ [M + H]⁺ calc. 208.1337, found. 208.1332

Compound (+)-527



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₂

Molecular Weight: 193,25

White solid

63 %

To a solution of enone **525** (100 mg, 0.41 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (4 mL) was added dropwise a solution of Tf₂NH in ClCH₂CH₂Cl (1.72 mL, 0.41 mmol, 0.242 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound (+)-**527** (51 mg, 0.27 mmol, 63 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.73 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.22 (s, 3H, COCH₃); 2.35 (m, 2H); 2.67 (dt, *J* = 17.2 Hz, 9.0 Hz, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 3.66 (dt, *J* = 11.9 Hz, 7.9 Hz, NCH₂); 4.10 (dt, *J* = 7.4 Hz, 6.0 Hz, NCH₂); 6.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.49 (dd, *J* = 15.9 Hz, 9.6 Hz, 1H, C(O)CH=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 21.7 (CH₂); 27.4 (CH₃, COCH₃); 32.9 (CH₂); 34.5 (CH₂); 40.0 (CH₂, NCH₂); 42.9 (CH, CH=CH-CH); 64.3 (CH, NCH); 132.9 (CH, C(O)CH=CH), 143.9 (CH, C(O)CH=CH); 174.9 (CON); 197.8 (CO)ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1664 cm⁻¹.

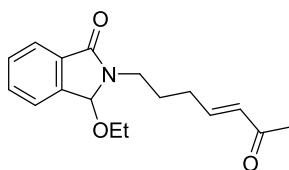
HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₅NO₂ [M + Na]⁺ calc. 216.1001, found. 216.0994

Cristallographic data:

Formula	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂
Molecular weight	193.24
Cristal system	Triclinic,
Space group	P-1
a (Å)	6.39 (3)
b (Å)	8.56 (4)
c (Å)	9.14 (3)

α (deg)	86.52 (2)
β (deg)	83.74 (2)
γ (deg)	85.08 (2)
V (\AA^3)	497.41 (4)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.30 x 0.15 x 0.10
Dcalc (g.cm^3)	1.290
F000	208
μ (mm^{-1})	0.089
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
Hkl limits (deg)	-8/-11/-11
Theta limits (deg)	2.24 / 27.54
Number of data collected	11766
Number of data unique	2285
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	1802
Number of variables	128
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0504
w R_2 for all data	01590
GOF	1.161
Largest peak in final difference ($\text{a}\text{\AA}^{-3}$)	0.202 and -0.318

Compound 530



Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₃

Molecular Weight: 287,36

Colorless oil

81 %

To a solution of alkene **529** (0.3 g, 1.22 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.25 mL, 3.05 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (31 mg, 0.037 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **530** (0.284 g, 0.98 mmol, 81 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.84 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂); 2.18 (s, 3H, COCH₃); 2.28 (m, 2H,); 2.96 (m, 1H, OCH₂); 3.11 (m, 1H, OCH₂); 3.30 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 8.1 Hz, 5.8 Hz, 1H, NCH₂); 3.76 (dt, *J* = 13.9 Hz, 7.7 Hz, 1H, NCH₂); 5.83 (s, 1H, NCHO); 6.08 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.79 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 7.52 (m, 3H); 7.78 (m, 1H) ppm.

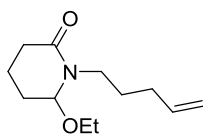
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 26.8 (CH₂, NCH₂-CH₂-CH₂); 27.0 (CH₃, COCH₃); 29.9 (CH₂, CH₂-CH=CH); 39.0 (CH₂, NCH₂); 57.7 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.1 (CH, NCHO); 123.4 (=CH); 123.5 (=CH); 129.9 (=CH); 131.7 (CH, C(O)CH=CH); 132.1 (=CH); 132.8 (=C); 140.9 (=C); 146.8 (CH, C(O)CH=CH); 167.72 (CON); 198.6 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1695, 1671 cm⁻¹; ν (Ar) = 745 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₁NO₃ [M + K]⁺ calc. 326.1158, found. 326.1153

Compound 344-3



Chemical Formula: C₁₂H₂₁NO₂

Molecular Weight: 211,31

Colorless liquid

63 %

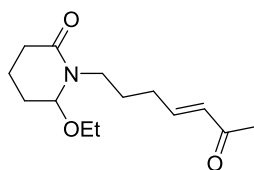
Sodium borohydride (2.54 g, 67.21 mmol) was added in small portions to a solution of 1-(4-pentenyl)piperidine-2,6-dione (2.9 g, 16.0 mmol) in methanol (80 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (100 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (100 mL), then CH₂Cl₂ (150 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude hydroxylactam (2.93 g, 15.83 mmol) was obtained as a colorless oil.

To a solution of the crude hydroxylactam (2.83 g, 15.83 mmol) in ethanol (62 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (0.055 g, 0.31 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with water (30 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), then CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL) and Et₂O (1x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 85/15) to afford compound **344-4** (2.1 g, 9.93 mmol, 63 % on 2 steps)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.64 (m, 4H); 2.00 (m, 4H); 2.26 (m, 1H); 2.42 (m, 1H); 3.07 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 9.1 Hz, 6.3 Hz, 1H, NCH₂); 3.42 (m, 1H, OCH₂); 3.50 (m, 1H, OCH₂); 3.64 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 9.1 Hz, 6.3 Hz, 1H, NCH₂); 4.54 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, NCHO); 4.96 (m, 2H, H₂C=CH-CH₂); 5.79 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H, H₂C=CH-CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.4 (CH₃, OCH₂CH₃); 15.9 (CH₂, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CO); 27.1 (CH₂); 27.2 (CH₂); 31.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 45.5 (CH₂, NCH₂); 63.4 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.7 (CH, NCHO); 114.9 (CH₂, H₂C=CH); 138.1 (CH, H₂C=CH); 170.3 (CON) ppm.

Compound 549



Chemical Formula: C₁₄H₂₃NO₃
Molecular Weight: 253,34
Colorless liquid
82 %

To a solution of alkene **344-4** (0.3 g, 1.42 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.29 mL, 3.54 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (36 mg, 0.042 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 90/10 to 80/20) to afford compound **549** (0.295 g, 1.16 mmol, 82 %)

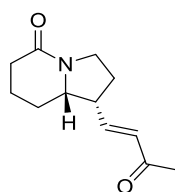
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.63 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.20 (s, 3H, COCH₃); 2.25 (m, 3H); 2.40 (m, 1H); 3.19 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 8.0 Hz, 6.7 Hz, 1H, NCH₂); 3.40 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3.52 (m, 2H, OCH₂CH₃ + NCH₂); 4.52 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, NCHO); 6.05 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.79 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H, C(O)CH=CH) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 15.4 (CH₃, OCH₂CH₃); 15.9 (CH₂, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CO); 26.5 (CH₂); 27.0 (CH₃, COCH₃); 27.1 (CH₂); 30.0 (CH₂); 32.4 (CH₂); 45.5 (CH₂, NCH₂); 63.3 (CH₂, OCH₂CH₃); 86.9 (CH, NCHO); 131.4 (CH, OC-HC=CH); 147.6 (CH, OC-HC=CH); 170.4 (CON); 198.7 (CO) ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1672, 16450 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₄H₂₃NO₃ [M + K]⁺ calc. 292.1315, found. 292.1310

Compound (+)-550



Chemical Formula: C₁₂H₁₇NO₂
Molecular Weight: 207,27
Colorless oil
46 %

To a solution of enone **549** (100 mg, 0.39 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (4 mL) was added dropwise a solution of Tf₂NH in ClCH₂CH₂Cl (1.79 mL, 0.39 mmol, 0.220 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (thrice). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / acetone 80/20 to 70/30) to afford compound (+)-**550** (38 mg, 0.18 mmol, 46 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.22 (qd, *J* = 12.8 Hz, 3.1 Hz, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.22 (s, 3H, COCH₃); 2.25 (m, 2H); 2.51 (m, 1H) 2.96 (dd, *J* = 10.0 Hz, 6.3 Hz, 5.1 Hz, 1H, NCH₂); 3.55 (m, 1H); 3.64 (ddd, *J* = 10.0 Hz, 5.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCH₂); 3.70 (m, 1H); 6.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C(O)CH=CH); 6.52 (dd, *J* = 15.9 Hz, 10.0 Hz, 1H, C(O)CH=CH) ppm.

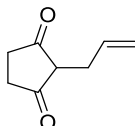
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 21.0 (CH₂); 25.9 (CH₂); 27.4 (CH₃, COCH₃); 28.3 (CH₂); 31.1 (CH₂) 43.3 (CH₂, NCH₂); 45.5 (CH, CH=CH-CH); 61.7 (CH, NCH); 132.5 (CH, C(O)CH=CH), 144.3 (CH, C(O)CH=CH); 169.5 (CON); 198.0 (CO)ppm.

iR (ATR): ν (CO) = 1671, 1633 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₇NO₂ [M + H]⁺ calc. 208.1337, found. 208.1332

Chapter III

Compound 637



Chemical Formula: C₈H₁₀O₂

Molecular Weight: 138,17

White solid

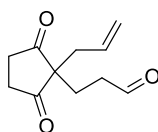
90 %

1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (0.82 g, 2.05 mmol) and allyl palladium chloride dimer (280 mg, 0.76 mmol) were dissolved in anhydrous THF (200 ml), then allyl acetate (2.2 mL, 20.22 mmol), N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (7.5 mL, 30.23 mmol), 1,3-cyclopentadione **636** (3.0 g, 30.3 mmol) and sodium acetate (100 mg, 1.21 mmol) were added sequentially. The mixture was refluxed for 20 h. Then the mixture was allowed to cool to room temperature and filtered on celite. Next, the organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt / MeOH 95/5) to afford a yellow oil. This latter was dissolve in AcOEt (25 mL) and the mixture was refluxed during 1 h. After cooling at 0 °C, the solid was filtered to afford compound **637** as white solid (2.5 g, 18.1 mmol, 90 %)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 2.48 (s, 4H, COCH₂CH₂CO); 2.83 (dt, *J* = 6.2 Hz, 1.7 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂); 4.90 (m, 2H, CH=CH₂); 5.78 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 6.2 Hz, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 20.3 (CH, CH-CH₂-CH=CH₂); 24.5 (2 CH₂, CH₂-CH₂-CHO); 29.9 (CH₂, CH₂-CH=CH₂); 113.4 (=CH₂); 134.7 (=CH); 175.0 (2 CO) ppm.

Compound 647



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₃

Molecular Weight: 194,23

Colorless oil

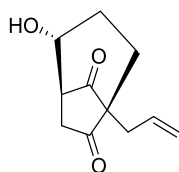
95 %

To a solution of **637** (1.68 g, 12.16 mmol) in H₂O (40 mL) was added acrolein (0.94 mL, 13.38 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and AcOEt (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer extracted with AcOEt (1x 50 mL) and CH₂Cl₂ (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **647** (2.25 g, 11.58 mmol, 95 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CHO); 2.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂); 2.42 (td, *J* = 7.5 Hz, 0.7 Hz, 2H, CH₂-CHO); 2.69 (m, 4H, COCH₂CH₂CO); 5.07 (m, 2H, CH=CH₂); 5.54 (ddt, *J* = 16.9 Hz, 10.3 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH=CH₂); 9.62 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 25.2 (CH₂, CH₂-CH₂-CHO); 35.8 (2 CH₂, COCH₂CH₂CO); 38.4 (CH₂); 39.6 (CH₂); 59.5 (Cq); 120.5 (=CH₂); 130.8 (=CH); 200.8 (CHO); 215.7 (2 CO) ppm.

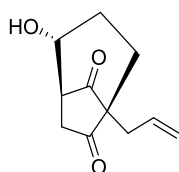
Compound (\pm)-648



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₃
Molecular Weight: 194,23
Colorless oil
52 %

To a solution of **647** (0.1 g, 0.51 mmol) in EtOH (6 mL) was added Cs₂CO₃ (50 mg, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min. Then, water (10 mL) and AcOEt (15 mL) were added to the mixture. The layers were separated and the aqueous layer extracted with AcOEt (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 50/50) to afford compound (\pm)-**648** (52 mg, 0.26 mmol, 52 %) and (\pm)-**649** (30 mg, 0.15 mmol, 30 %).

major diastereoisomer (\pm)-648



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₃
Molecular Weight: 194,23
Colorless oil
52 %

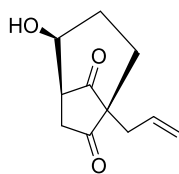
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.54 (m, 2H); 1.78 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); 2.45 (dd, *J* = 19.0 Hz, 7.3 Hz, 2H, CH₂CO); 2.65 (s, 1H, OH); 2.93 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, CH₂CO); 3.03 (dd, *J* = 7.7 Hz, 3.5 Hz, 1H, CHCOOH); 4.22 (s, 1H, CHOH); 4.99 (m, 2H, CH=CH₂); 5.67 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.8 (CH₂); 31.5 (CH₂); 34.3 (CH₂); 39.0 (CH₂); 54.3 (CH, CH-CHOH); 61.7 (Cq); 73.6 (CH, HCOH); 118.7 (=CH₂); 132.4 (=CH); 211.1 (CO); 212.9 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3436 cm⁻¹; ν (CO) : 1764, 1716 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₁H₁₄O₃ [M-H]⁻ calc. 193.0865, found. 193.0870

minor diastereoisomer (\pm)-649



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₃

Molecular Weight: 194,23

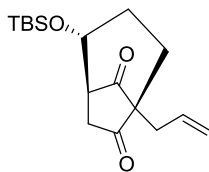
Colorless oil

30 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (m, 1H); 1.82 (m, 3H); 2.10-2.40 (m, 4H); 2.55 (m, 2H); 2.98 (td, *J* = 5.4 Hz, 2.5 Hz, 1H, CHCHOH); 4.55 (m, 1H, CHOH); 4.99 (m, 2H, CH=CH₂); 5.67 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.3 (CH₂); 32.0 (CH₂); 38.5 (CH₂); 42.4 (CH₂); 52.6 (CH, CH-CHOH); 62.5 (Cq); 74.4 (CH, HCOH); 118.7 (=CH₂); 132.6 (=CH); 210.6 (CO); 214.3 (CO) ppm.

Compound (\pm)-684



Chemical Formula: C₁₇H₂₈O₃Si

Molecular Weight: 308,49

White solid

83 %

To a solution of (\pm)-648 (0.07 g, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added TBSCl (108 mg, 0.72 mmol), imidazole (147 mg, 2.1 mmol), DMAP (9 mg, 0.072 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, water (10 mL) was added to the mixture. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 95/5) to afford compound (\pm)-684 (92 mg, 0.29 mmol, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 3H, SiCH₃); 0.05 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.50 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 2.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.40 (dd, *J* = 19.4 Hz, 7.4 Hz, 1H); 2.45 (m, 2H); 4.15 (ddd, *J* = 10.0 Hz, 6.1 Hz, 3.4 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.01 (m, 2H, CH=CH₂); 5.76 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.2 Hz, CH=CH₂) ppm.

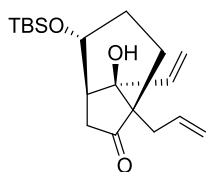
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.7 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 25.6 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 28.1 (CH₂); 31.6 (CH₂); 34.2 (CH₂); 39.2 (CH₂); 54.8 (CH, CH-CHOTBS); 61.8 (C_q); 74.1 (OCH, CHOTBS); 118.5 (=CH₂); 133.6 (=CH); 211.3 (CO); 212.8 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1767, 1722 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₈O₃Si [M+H]⁺ calc. 309.1886, found. 309.1880

mp: 71.7 °C

Compound (\pm)-685-B



Chemical Formula: C₁₉H₃₂O₃Si

Molecular Weight: 336,55

White solid

11 %

To a solution of (\pm)-684 (0.09 g, 0.29 mmol) in THF (6 mL) was added bromovinylmagnesium (0.32 mL, 0.32 mmol, 1 M in THF) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 2 h. Then, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2x 20 mL) and CH₂Cl₂ (2x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by column chromatography (petroleum ether/AcOEt 95/5) afforded the allyl alcohol (\pm)-685-B (0.01 g, 0.032 mmol, 11%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.01 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.26 (m, 2H); 1.70 (s, 1H, COH); 1.85 (m, 1H); 2.06 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 4.38 (ddd, *J* = 9.3 Hz, 6.4 Hz, 3.2 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.03 (m, 2H, CH=CH₂); 5.22 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 5.88 (m, 2H) ppm.

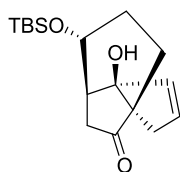
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.5 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.8 (CH₂); 27.8 (CH₂); 34.5 (CH₂); 36.9 (CH₂); 47.7 (CH); 55.5 (Cq); 68.8 (CH, CHOTBS); 81.71 (Cq, COH); 144.6 (=CH₂); 118.7 (=CH₂); 134.1 (=CH); 140.4 (=CH); 218.5 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3446 cm⁻¹; ν (CO) : 1719 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₉H₃₂O₃Si [M+H]⁺ calc. 337.2199, found. 337.2193

mp: 88.7 °C

Compound (\pm)-686-B



Chemical Formula: C₁₇H₂₈O₃Si

Molecular Weight: 308,498

Colorless oil

91 %

To a solution of alkene (\pm)-685-B (12 mg, 0.035 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (3 mg, 0.0035 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 80/20) to afford compound (\pm)-686-B (10 mg, 0.032 mmol, 91 %)

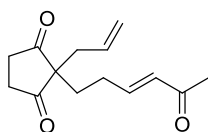
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.07 (s, 3H, SiCH₃); 0.09 (s, 3H, SiCH₃); 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.26 (m, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.60 (m, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.85 (m, 2H TBSOCH-CH₂-CH₂ + TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.98 (dd, *J* = 18.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, CH₂CO); 2.14 (dt, *J* = 16.8 Hz, 1.9 Hz, 1H, CH=CH-CH₂); 2.58 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH₂CO); 2.64 (m, 1H, CHCHOTBS); 2.66 (m, 1H, CH=CH-CH₂); 4.54 (ddd, *J* = 10.1 Hz, 6.0 Hz, 3.7 Hz, 1H, CHOTBS); 5.92 (m, 1H, CH=CH-CH₂); 6.04 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.5 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 23.1 (CH₂, TBSOCH-CH₂-CH₂); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 28.2 (CH₂, TBSOCH-CH₂-CH₂); 35.2 (CH₂, CH=CH-CH₂); 38.4 (CH₂, CH₂CO); 44.5 (CH, CHCHOTBS); 58.4 (C_q, C-COH); 67.7 (CH, CHOTBS); 88.9 (C_q, COH); 135.4 (=CH, CH=CH-CH₂); 139.3 (=CH, CH=CH-CH₂); 221.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3479 cm⁻¹, ν (CO) : 1723 cm⁻¹, ν (C=C) : 771 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₂₈O₃Si [M + H]⁺ calc. 309.1886, found. 309.1880

Compound 638



Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃
Molecular Weight: 234,30
Colorless oil
63 %

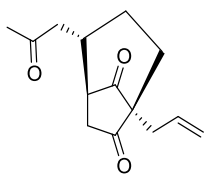
To a solution of **637** (1.8 g, 13.03 mmol) in H₂O (40 mL) was added acrolein (1.0 mL, 14.33 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and AcOEt (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer extracted with AcOEt (1x 50 mL) and CH₂Cl₂ (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil (2.46 g, 12.67 mmol, 97 %).

To the previous crude material (2.46 g, 12.67 mmol) in CH₂Cl₂ (42 mL) was added 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (6.05 g, 19 mmol). The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate, 70/30 to 60/40) to afford compound **638** (1.88 g, 8.024 mmol, 63 % on two steps).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.80 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂); 2.04 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂=CH); 2.16 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂=CH); 2.61 (m, 4H, COCH₂CH₂CO); 5.05 (m, 2H, CH=CH₂); 5.92 (ddt, *J* = 16.9 Hz, 10.2 Hz, 7.4 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-C(O)); 6.55 (dt, *J* = 16.0 Hz, 6.9 Hz, CH=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.8 (CH₃, C(O)CH₃); 27.8 (CH₂, CH₂-CH₂-CH=); 32.0 (CH₂); 36.1 (2 CH₂, CH₂-CH₂-CO); 40.4 (CH₂); 60.6 (Cq); 120.5 (=CH₂); 130.6 (=CH); 131.9 (=CH); 146.3 (=CH) ; 198.3 (C(O)CH₃); 216.1 (2 CO) ppm.

Compound (\pm)-14



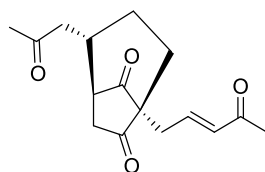
Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃
Molecular Weight: 234,30
Colorless oil
86 %

To a solution of **638** (1.4 g, 5.97 mmol) in EtOH (60 mL) was added Cs₂CO₃ (0.2 g, 0.59 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 sec. Then, water (100 mL) and AcOEt (100 mL) were added to the mixture. The layers were separated and the aqueous layer extracted with AcOEt (2x 80 mL) and CH₂Cl₂ (2x 80 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 70/30) to afford compound (\pm)-**14** (1.2 mg, 5.12 mmol, 86 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.30 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 1.90 (m, 1H); 2.16 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.31 (m, 2H); 2.46 (m, 3H); 2.59 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H); 2.75 (m, 2H); 4.99 (m, 2H, CH=CH₂); 5.71 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.6 (CH₂); 30.4 (CH₃, C(O)CH₃); 31.9 (CH₂); 39.8 (CH₂); 40.7 (CH₂); 40.8 (CH, COCH); 47.4 (CH₂); 49.9 (CH, COCHCH); 62.1 (Cq); 118.6 (=CH₂); 132.6 (=CH); 205.8 (CO); 211.1 (CO); 215.3 (CO) ppm.

Compound (\pm)-**639**



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₄

Molecular Weight: 276,33

Colorless oi
93 %

To a solution of alkene (\pm)-**614** (0.950 g, 4.05 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.82 mL, 10.14 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (172 mg, 0.202 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 40/60) to afford compound (\pm)-**639** (1.04 g, 3.78 mmol, 93 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.30 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 1.85 (m, 1H); 2.10 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.14 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.51 (m, 5H); 2.58 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H); 2.75 (m, 2H); 6.01 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CH=C(O)); 6.65 (dt, *J* = 16.0 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH=CH=C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 25 (CH₂); 27.0 (CH₃, C(O)CH₃); 30.4 (CH₃, C(O)CH₃); 30.5 (CH₂); 39.6 (CH₂); 40.5 (CH, COCHCH); 4.6 (CH₂); 47.2 (CH₂); 49.7 (CH, COCHCH); 61.7 (Cq); 134.3 (=CH); 141.6 (=CH); 198.2 (CO); 205.6 (CO); 210.1 (CO); 214.4 (CO) ppm.

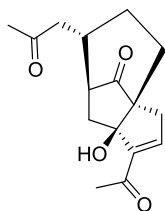
IR (ATR): ν (CO): 1628, 1672, 1722, 1765 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₄ [M + H]⁺ calc. 299.1260, found. 299.1254

Compound (\pm)-16 and (\pm)-17

To a solution of compound (\pm)-639 (0.1 g, 0.36 mmol) in toluene (4 mL) was added *n*-Bu₃P (0.09 mL, 0.36 mmol). The reaction mixture was heated to 75 °C for 16 h, after cooling at room temperature the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (dichloromethane / acetone, 98/2 to 95/5) to afford compound (\pm)-17 (0.046 g, 0.16 mmol, 46 %) and compound (\pm)-16 (0.034 g, 0.12 mmol, 34%).

Compound (\pm)-16



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₄
Molecular Weight: 276.33
White solid
34 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.63 (dt, *J* = 14.5 Hz, 5.1 Hz, 1H); 1.77 (qd, *J* = 12.8 Hz, 5.5 Hz, 1H); 1.97 (qd, *J* = 12.8 Hz, 6.1 Hz, 1H); 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.14 (m, 3H); 2.25 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.27 (m, 1H); 2.35 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2.3 Hz, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.59 (m, 1H); 2.84 (s, 1H, OH); 2.98 (dd, *J* = 18.8 Hz, 3.0 Hz, 1H); 6.70 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=C-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 25.0 (CH₂); 26.9 (CH₃, C(O)CH₃); 30.5 (CH₃, C(O)CH₃); 32.6 (CH₂); 34.6 (CH₂); 34.8 (CH₂); 41.1 (CH); 47.4 (CH₂); 52.0 (CH); 60.0 (Cq); 84.9 (Cq, COH); 147.2 (=CH); 148.0 (=C); 197.4 (CO); 206.6 (CO); 218.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3356 cm⁻¹ ; ν (CO) : 1739, 1697, 1667 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₄ [M + K]⁺ calc. 315.0999, found. 315.0993

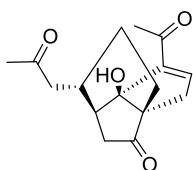
mp: 148.6 °C

Cristallographic data:

Formula	C ₁₆ H ₂₀ O ₄
Molecular weight	276.32
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	10.48 (7)

b (Å)	13.15 (10)
c (Å)	21.34 (15)
α (deg)	90
β (deg)	103.32 (2)
γ (deg)	90
V (Å ³)	2865 (4)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.24 x 0.20 x 0.18
Dcalc (g.cm ³)	1.281
F000	1184
μ (mm ⁻¹)	0.091
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-12/-18/-29
Theta limits (deg)	1.83 / 30.03
Number of data collected	33195
Number of data unique	8280
Number of data with I>2 σ (I)	5354
Number of variables	373
R ₁ for I>2 σ (I)	0.0729
wR ₂ for all data	0.1600
GOF	1.029
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.524 and -0.371

Compound (\pm)-17



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₄

Molecular Weight: 276,33

White solid

46 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.89 (m, 1H); 1.58 (dd, *J* = 12.4 Hz, 5.5 Hz, 1H); 1.64 (m, 1H); 1.88 (dd, *J* = 19.0 Hz, 6.4 Hz, 1H); 2.01 (td, *J* = 13.0 Hz, 5.8 Hz, 1H); 2.14 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.16 (m, 1H); 2.27 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.32 (m, 3H); 2.60 (s, 1H, OH); 2.74 (dd, *J* = 18.1 Hz, 3.0 Hz, 1H); 2.87 (dd, *J* = 6.5 Hz, 2.7 Hz, 1H); 3.06 (m, 1H); 6.80 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.6 (CH₂); 25.0 (CH₂); 27.0 (CH₃, C(O)CH₃); 29.8 (CH₃, C(O)CH₃); 30.4 (CH); 36.1 (CH₂); 39.4 (CH₂); 41.1 (CH); 48.3 (CH₂); 59.3 (Cq); 86.9 (Cq, COH); 147.6 (=C); 149.5 (=CH); 197.2 (CO); 207.6 (CO); 220.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3447 cm⁻¹ ; ν (CO) : 1732, 1702, 1671 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₄ [M + K]⁺ calc. 315.0999, found. 315.0993

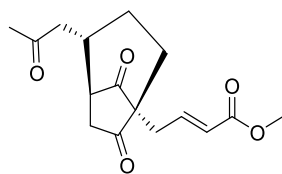
mp: 136.2 °C

Cristallographic data:

Formula	C ₁₆ H ₂₀ O ₄
Molecular weight	276.32
Cristal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	7.42 (4)
b (Å)	8.73 (5)
c (Å)	10.93 (6)
α (deg)	87.85 (10)
β (deg)	80.44 (10)
γ (deg)	88.21 (10)
V (Å ³)	698 (4)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.28 x 0.20

Dcalc (g.cm ³)	1.314
F000	296
μ (mm ⁻¹)	0.093
Temperture (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Radiation	Mok/a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-4/-12/-15
Theta limits (deg)	1.89 / 31.00
Number of data collected	14500
Number of data unique	4428
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3866
Number of variables	187
R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0458
wR_2 for all data	0.1142
GOF	1.033
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.422 and -0.185

Compound (\pm)-642



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₅

Molecular Weight: 292,33

Colorless oil

87 %

To a solution of alkene (\pm)-**14** (0.150 g, 0.64 mmol) and methyl acrylate (0.14 mL, 1.6 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (20 mg, 0.032 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 40/60) to afford compound (\pm)-**642** (0.162 g, 0.55 mmol, 87 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.30 (m, 1H); 1.85 (m, 3H); 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.46 (m, 5H); 2.60 (m, 1H); 2.79 (m, 2H); 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃); 5.82 (dt, *J* = 15.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH=C(O)); 6.78 (dt, *J* = 15.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, CH=CH=C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.5 (CH₂); 30.2 (CH₂); 30.3 (CH₃, C(O)CH₃); 39.6 (CH₂); 40.6 (CH₂); 40.7 (CH, COCHCH); 47.3 (CH₂); 49.7 (CH, COCHCH); 51.5 (CH₃, CO₂CH₃); 61.7 (C_q); 124.5 (=CH, CH=CH-C(O)); 142.8 (=CH, CH=CH-C(O)); 166.4 (COO); 205.5 (CO); 210.1 (CO); 214.2 (CO) ppm.

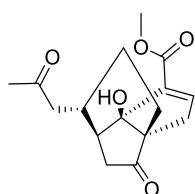
IR (ATR): ν (CO) : 1765, 1715, 1657 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₅ [M + K]⁺ calc. 331.0948, found. 331.0942

Compound (\pm)-643 and (\pm)-644

To a solution of compound (\pm)-642 (0.1 g, 0.34 mmol) in toluene (4 mL) was added *n*-Bu₃P (0.085 mL, 0.34 mmol). The reaction mixture was heated to 75 °C for 5 h, after cooling at room temperature the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt, 60/40 to 40/60) to afford compound (\pm)-643 (0.053 g, 0.18 mmol, 53 %) and compound (\pm)-644 (0.033 g, 0.11 mmol, 33 %).

Compound (\pm)-643



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₅
Molecular Weight: 292,33
Colorless oil
53 %

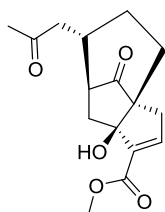
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.89 (qd, *J* = 13.3 Hz, 6.0 Hz, 1H); 1.57 (dd, *J* = 12.6 Hz, 5.9 Hz, 1H); 1.64 (dt, *J* = 14.6 Hz, 6.0 Hz, 1H); 1.98 (m, 2H); 2.12 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.14 (t, *J* = 18.7 Hz, 1H); 2.31 (m, 3H); 2.58 (s, 1H, OH); 2.72 (dd, *J* = 18.1 Hz, 3.0 Hz, 1H); 2.85 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2.5 Hz, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.72 (s, 3H, COOCH₃); 6.87 (dd, *J* = 3.0 Hz, 1.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.6 (CH₂); 25.2 (CH₂); 29.7 (CH₃, C(O)CH₃); 30.4 (CH); 35.7 (CH₂); 39.2 (CH₂); 40.9 (CH); 48.2 (CH₂); 51.7 (Cq); 59.5 (CH₃, OCH₃); 86.7 (Cq, COH); 139.4 (=C); 149.8 (=CH); 164.3 (COO); 207.6 (CO); 220.0 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 34434 cm⁻¹ ; ν (CO) : 1737, 1708 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 730 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₅ [M + H]⁺ calc. 293.1389, found. 293.1384

Compound (\pm)-644



Chemical Formula: C₁₆H₂₀O₅

Molecular Weight: 292,33

Colorless oil

33 %

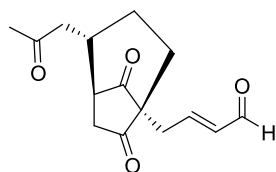
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.63 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.14 (m, 3H); 2.35-2.50 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 2.92 (dd, $J = 18.6$ Hz, 3.0 Hz, 1H); 3.74 (s, 3H, COOCH₃); 6.75 (dd, $J = 2.9$ Hz, 2.1 Hz, 1H, CH=C-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.9 (CH₂); 30.4 (CH₃, C(O)CH₃); 32.8 (CH₂); 34.0 (CH₂); 34.3 (CH₂); 41.1 (CH); 47.5 (CH₂); 51.7 (CH); 51.9 (CH₃, OCH₃); 60.4 (Cq); 84.8 (Cq, COH); 139.4 (=C); 147.3 (=CH); 164.4 (COO); 206.6 (CO); 218.0 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3457 cm⁻¹ ; ν (CO) : 1747, 1715 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₆H₂₀O₅ [M + K]⁺ calc. 331.0948, found 331.0942

Compound (\pm)-641



Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₄

Molecular Weight: 262,31

Colorless oil

98 %

To a solution of alkene (\pm)-**14** (0.250 g, 1.06 mmol) and acrolein (0.18 mL, 2.66 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (66 mg, 0.107 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 40/60) to afford compound (\pm)-**641** (0.275 g, 1.04 mmol, 98 %)

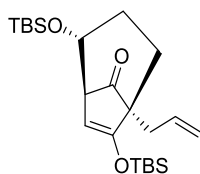
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.35 (m, 1H); 1.88 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.15 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.61 (m, 6H); 2.81 (m, 2H); 6.09 (ddt, *J* = 15.7 Hz, 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH=C(O)); 6.78 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH=CH=C(O)); 9.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.5 (CH₂); 30.4 (CH₃, C(O)CH₃); 30.7 (CH₂); 39.6 (CH₂); 40.5 (CH₂); 40.6 (CH, COCHCH); 47.2 (CH₂); 49.7 (CH, COCHCH); 61.8 (Cq); 135.8 (=CH, CH=CH-C(O)); 151.7 (=CH, CH=CH-C(O)); 193.5 (CHO); 205.5 (CO); 209.8 (CO); 214.1 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1766, 1720, 1685 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₅H₁₈O₄ [M + H]⁺ calc. 263.1283, found. 263.1278

Compound (\pm)-662



Chemical Formula: C₂₃H₄₂O₃Si₂

Molecular Weight: 422,76

Colorless oil

87 %

To a solution of compound (\pm)-648 (0.1 g, 0.51 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added Et₃N (0.42 mL, 3.09 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2 h at room temperature. TBSOTf (0.52 mL, 2.26 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x 15mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) to afford compound (\pm)-662 (0.19 g, 0.44 mmol, 87 %).

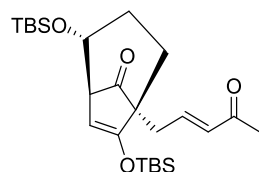
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.21 (s, 3H, SiCH₃); 0.25 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.94 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.07 (td, *J* = 13.2 Hz, 5.6 Hz, 1H); 1.57 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 2.23 (m, 2H); 2.94 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH-CH=C); 3.70 (ddd, *J* = 9.6 Hz, 5.9 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOTBS); 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.01 (m, 2H, CH=CH₂); 5.76 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.8 (CH₃, Si-CH₃); -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.6 (2 CH₃, 2 Si-CH₃); 17.9 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.1 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.6 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.6 (CH₂); 28.8 (CH₂); 32.2 (CH₂); 54.6 (Cq); 58.4 (CH, COCH); 71.3 (CH, CHOTBS); 96.1 (=CH); 117.1 (=CH₂); 134.2 (=CH); 153.7 (=C); 212.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1760 cm⁻¹; ν (C=C) : 775 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₃H₄₂O₃Si₂ [M+H]⁺ calc. 423.2750, found. 423.2745

Compound (\pm)-667



Chemical Formula: C₂₅H₄₄O₄Si₂
Molecular Weight: 464,79
Colorless oil
86 %

To a solution of alkene (\pm)-662 (0.190 g, 0.44 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.1 mL, 1.12 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (38 mg, 0.044 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 90/10) to afford compound (\pm)-667 (0.180 g, 0.38 mmol, 86 %)

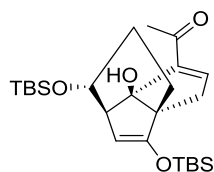
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.01 (s, 3H, SiCH₃); 0.03 (s, 3H, SiCH₃); 0.21 (s, 3H, SiCH₃); 0.26 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.11 (td, *J* = 13.1 Hz, 5.4 Hz, 1H); 1.58 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 2.16 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.38 (m, 2H); 2.97 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-CH=C); 3.72 (ddd, *J* = 9.6 Hz, 5.8 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHOTBS); 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 6.06 (dt, *J* = 16.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH=C(O)); 6.71 (dt, *J* = 16.1 Hz, 7.3 Hz, 1H, CH=CH=C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.8 (CH₃, Si-CH₃); -4.7 (2 CH₃, 2 Si-CH₃); -4.6 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.1 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.6 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.6 (CH₃, C(O)CH₃); 27.6 (CH₂); 28.8 (CH₂); 31.0 (CH₂); 54.5 (Cq); 58.3 (CH, COCHCH); 71.0 (CH, CHOTBS); 96.6 (=CH); 133.7 (=CH); 144.0 (=CH); 153.0 (=C); 198.5 (CO); 212.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1760, 1678 cm⁻¹; ν (C=C) : 835, 776 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₅H₄₄O₄Si₂ [M+H]⁺ calc. 465.2856, found. 465.2851

Compound (\pm)-668



Chemical Formula: C₂₅H₄₄O₄Si₂

Molecular Weight: 464.79

White solid

81 %

To a solution of compound (\pm)-667 (0.1 g, 0.21 mmol) in toluene (2 mL) was added *n*-Bu₃P (53 μ L, 0.21 mmol). The reaction mixture was stirred to room temperature for 72 h, then the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (\pm)-666 (0.081 g, 0.17 mmol, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.1 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.83 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.46 (m, 3H); 1.72 (m, 1H); 2.11 (dd, *J* = 18.3 Hz, 2.3 Hz, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.26 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.57 (dd, *J* = 18.3 Hz, 3.0 Hz, 1H); 2.94 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH-COH); 4.21 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.5 Hz, 3.3 Hz, 1H, CHOTBS); 4.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 6.63 (dd, *J* = 3.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, CH=C=C(O)) ppm.

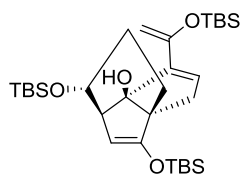
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, Si-CH₃); -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.6 (CH₃, Si-CH₃); -4.4 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 18.1 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 19.7 (CH₂); 25.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.1 (CH₃, C(O)CH₃); 28.6 (CH₂); 35.1 (CH₂); 49.1 (CH, COHCH); 54.5 (C_q); 67.1 (CH, CHOTBS); 89.7 (COH); 99.6 (=CH); 145.4 (=CH); 149.0 (=CH); 154.6 (=C); 198.0 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3427 cm⁻¹ ν (CO) : 1660, 1631 cm⁻¹; ν (C=C) : 836, 774 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₅H₄₄O₄Si₂ [M+H]⁺ calc. 465.2856, found. 465.2851

mp: 108.1 °C

Compound (\pm)-687



Chemical Formula: $C_{31}H_{58}O_4Si_3$

Molecular Weight: 579.06

Colorless oil

80 %

To a solution of compound (\pm)-666 (0.07 g, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added Et_3N (62 μ L, 0.45 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2 h at room temperature. TBSOTf (41 μ L, 0.18 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with addition of water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (3x 10mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ and were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) to afford compound (\pm)-687 (0.07 g, 0.12 mmol, 80 %)

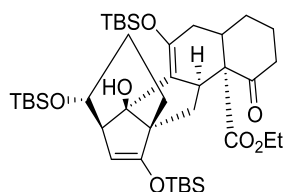
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.03 (s, 3H, SiCH₃); 0.09 (s, 3H, SiCH₃); 0.10 (s, 3H, SiCH₃); 0.14 (s, 3H, SiCH₃); 0.15 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.92 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.36 (s, 1H); 1.44 (m, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.91 (dd, $J = 16.9$ Hz, 1H); 2.42 (dd, $J = 17.5$ Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.86 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H); 4.20 (m, 1H, CHOTBS); 4.35 (s, 1H); 4.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 4.59 (s, 1H, COH); 5.48 (dd, $J = 3.1$ Hz, 2.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): -4.8 (CH₃, Si-CH₃); -4.7 (CH₃, Si-CH₃); -4.6 (CH₃, Si-CH₃); -4.5 (2 CH₃, 2 Si-CH₃); -4.4 (CH₃, Si-CH₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.1 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.2 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 20.4 (CH₂); 25.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 28.6 (CH₂); 33.1 (CH₂); 49.1 (CH, COHCH); 55.2 (Cq); 67.0 (CH, CHOTBS); 90.3 (COH); 93.9 (=CH₂); 98.4 (=CH); 131.7 (=CH); 145.6 (=C); 151.8 (=C); 155.4 (=C) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3489 cm^{-1} ν (CO) : 1629 cm^{-1} ; ν (C=C) : 831, 770 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{31}H_{58}O_4Si_3$ [M+H]⁺ calc. 579.3721, found. 579.3716

Compound (\pm)-688



Chemical Formula: $C_{40}H_{70}O_7Si_3$

Molecular Weight: 747,25

Colorless oil

95 %

A solution of diene (\pm)-687 (68 mg, 0.12 mmol) and β -cetoester **224** (30 mg, 0.17 mmol) in toluene (1.5 mL) was submitted to high pressure (9 kbar) at 25 °C for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5 to 90/10) to afford (\pm)-688 (83 mg, 0.11 mmol, 95 %).

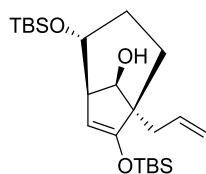
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): -0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.06 (s, 3H, SiCH₃); 0.12 (s, 3H, SiCH₃); 0.16 (s, 3H, SiCH₃); 0.17 (s, 3H, SiCH₃); 0.81 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.92 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.30 (m, 3H); 1.46 (m, 3H); 1.73 (m, 6H); 1.97 (m, 2H); 2.21 (m, 1H); 2.32 (m, 2H); 2.56 (s, 1H, COH); 2.79 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.05 (t, J = 3.2 Hz, 1H, CHCOH); 4.07 (m, 1H, CHOTBS); 4.15 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH=C(OTBS)) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): -5.1 (CH₃, SiCH₃); -4.7 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); -4.3 (CH₃, SiCH₃); -3.8 (CH₃, SiCH₃); -3.4 (CH₃, SiCH₃); 14.1 (CH₃, OCH₂CH₃); 17.8 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.3 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 20.5 (CH₂); 24.4 (CH₂); 25.6 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.0 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.6 (CH₂); 28.5 (CH₂); 28.7 (CH₂); 35.3 (CH₂); 37.4 (CH₂); 40.0 (CH); 40.9 (CH); 49.0 (CH); 55.4 (Cq); 61.1 (CH₂, OCH₂CH₃); 64.5 (Cq); 66.7 (CH, CHOTBS); 86.1 (COH); 100.2 (=CH); 123.8 (=C); 142.5 (=C); 155.2 (=C); 171.7 (COO); 208.0 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3514 cm^{-1} ν (CO) : 1717, 1705 cm^{-1} ; ν (C=C) : 835, 776 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z : $C_{40}H_{70}O_7Si_3$ [$M+Na$]⁺ calc. 769.4327, found. 769.4322

Compound (\pm)-668



Chemical Formula: C₂₃H₄₄O₃Si₂
Molecular Weight: 424.77
Colorless oil
75 %

Sodium borohydride (26 mg, 0.70 mmol) was added in small portions to a solution of alkene (\pm)-662 (0.6 g, 1.4 mmol) in methanol (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water (15 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (15 mL), then CH₂Cl₂ (30 mL) was added and the layers were extracted. Then, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) to afford compound (\pm)-668 (450 mg, 1.05 mmol, 75 %)

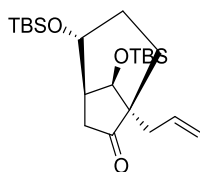
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): -0.01 (s, 3H, SiCH₃); 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.19 (s, 3H, SiCH₃); 0.20 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.08 (m, 1H); 1.47 (m, 2H); 1.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.07 (m, 2H); 2.44 (dt, *J* = 5.5 Hz, 3.1 Hz, 1H, CH-CH=C); 3.90 (m, 2H); 4.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH=C(OTBS)); 5.04 (m, 2H, CH=CH₂); 5.82 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -5.0 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); 18.0 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 18.0 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 22.1 (CH₂); 25.6 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 28.9 (CH₂); 36.9 (CH₂); 47.5 (CH); 48.1 (C_q); 65.2 (OCH, CHOTBS); 76.2 (OCH); 97.7 (=CH); 116.8 (=CH₂); 136.1 (=CH); 155.8 (=C) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3438 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 836, 776 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₃H₄₄O₃Si₂ [M+H]⁺ calc. 425.2907, found. 425.2902

Compound (\pm)-670



Chemical Formula: C₂₃H₄₄O₃Si₂
Molecular Weight: 424,77
Colorless oil
97 %

To a solution of compound (\pm)-668 (0.1 g, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added Et₃N (65 μ L, 0.47 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2 h at room temperature. TBSOTf (81 μ L, 0.35 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with a solution of HCl 10 % in water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x 10mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) to afford compound (\pm)-670 (0.097 g, 0.22 mmol, 97 %)

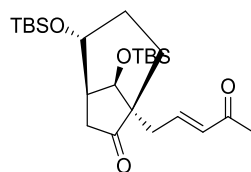
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.06 (s, 3H, SiCH₃); 0.12 (s, 3H, SiCH₃); 0.82 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.92 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.13 (ddt, *J* = 12.3 Hz, 6.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.22 (tdd, *J* = 13.9 Hz, 10.4 Hz, 6.3 Hz, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.74 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 6.7 Hz, 5.5 Hz, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.83 (ddd, *J* = 14.0 Hz, 12.4 Hz, 5.9 Hz, 1H, TBSOCH-CH₂-CH₂); 1.92 (dd, *J* = 19.1 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH₂CO); 1.98 (dd, *J* = 14.4 Hz, 8.5 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂); 2.27 (ddt, *J* = 14.1 Hz, 6.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂); 2.34 (ddd, *J* = 6.9 Hz, 5.3 Hz, 3.4 Hz, 1H, CH-CHOTBS); 2.52 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH₂CO); 4.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-CHOTBS); 4.27 (ddd, *J* = 10.3 Hz, 6.3 Hz, 3.5 Hz, 1H, CH₂-CH₂-CHOTBS); 4.97 (d, *J* = 10.3 Hz, CH=CH₂); 5.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.82 (dddd, *J* = 16.8 Hz, 10.4 Hz, 8.6 Hz, 6.0 Hz, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, Si-CH₃); -4.6 (CH₃, Si-CH₃); -4.5 (CH₃, Si-CH₃); -4.0 (CH₃, Si-CH₃); 17.9 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.9 (CH₂, TBSOCH-CH₂-CH₂); 28.3 (CH₂, TBSOCH-CH₂-CH₂); 35.5 (CH₂, CH₂-CH=CH₂); 38.4 (CH₂, CH₂CO); 43.4 (CH, CHOTBSCHCHOTBS); 54.1 (Cq); 66.4 (CH, CH₂-CH₂-CHOTBS); 74.1 (CH, CHOTBS); 117.9 (=CH₂); 133.9 (=CH); 218.3 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1747 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 870, 833, 773 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₃H₄₄O₃Si₂ [M+H]⁺ calc. 425.2907, found. 425.2902

Compound (\pm)-671



Chemical Formula: C₂₅H₄₆O₄Si₂

Molecular Weight: 466,81

White solid

74 %

To a solution of alkene (\pm)-670 (0.270 g, 0.63 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.12 mL, 1.58 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (54 mg, 0.064 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 90/10) to afford compound (\pm)-671 (0.220 g, 0.47 mmol, 74 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.04 (s, 3H, SiCH₃); 0.11 (s, 3H, SiCH₃); 0.82 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.20 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.98 (dd, *J* = 19.0 Hz, 6.7 Hz, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.18 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.34 (m, 2H); 2.55 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H); 3.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CHOTBS); 4.26 (ddd, *J* = 9.8 Hz, 6.4 Hz, 3.5 Hz, 1H, CHOTBS); 6.01 (dt, *J* = 15.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH-C(O)); 6.66 (ddd, *J* = 15.9 Hz, 8.4 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH=CH-C(O)) ppm.

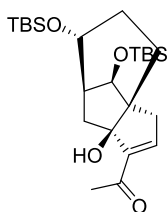
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); -4.1 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.7 (CH₃, 2 Si-C(CH₃)₃); 26.6 (CH₂); 27.0 (CH₃, C(O)CH₃); 28.2 (CH₂); 34.5 (CH₂); 38.1 (CH₂); 43.5 (CH, CHOTBSCHCH); 54.1 (Cq); 66.1 (CH, CHOTBS); 74.9 (CH, CHOTBS); 133.9 (CH=CH-C(O)); 143.3 (CH=CH-C(O)); 198.1 (CH=CH-C(O)); 217.5 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1746, 1678 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 835, 774 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₅H₄₆O₄Si₂ [M+H]⁺ calc. 467.3013, found. 467.3007

mp: 59.4 °C

Compound (\pm)-672



Chemical Formula: $C_{25}H_{46}O_4Si_2$

Molecular Weight: 466,81

White solid

20 %

To a solution of compound (\pm)-671 (0.1 g, 0.21 mmol) in toluene (2 mL) was added *n*-Bu₃P (53 μ L, 0.21 mmol). The reaction mixture was stirred to room temperature for 72 h, then the reaction mixture was quenched with addition of sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (\pm)-672 (20 mg, 0.042 mmol, 20%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): -0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.00 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.03 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.20 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.89 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.35 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.47 (s, 1H, COH); 3.54 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, CHOTBS); 4.20 (ddd, *J* = 9.6 Hz, 7.0 Hz, 3.4 Hz, 1H, CHOTBS); 6.62 (d, *J* = 2.5 Hz, CH=C-C(O)) ppm.

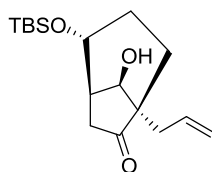
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 18.1 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 22.7 (CH₂); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.1 (CH₃, C(O)CH₃); 28.8 (CH₂); 35.1 (CH₂); 38.6 (CH₂); 46.6 (CH, CHOTBSCHCH); 54.2 (Cq); 67.4 (CH, CHOTBS); 77.8 (CH, CHOTBS); 87.2 (COH); 144.5 (CH=C-C(O)); 150.6 (CH=C-C(O)); 197.5 (CH=CH-C(O)) ppm.

IR (ATR): ν (OH): 3413 cm⁻¹; ν (CO) : 1672 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 833, 774 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₅H₄₆O₄Si₂ [M+K]⁺ calc. 505.2572, found. 505.2566

mp: 163.9 °C

Compound (\pm)-680



Chemical Formula: C₁₇H₃₀O₃Si

Molecular Weight: 310,51

White solid

99 %

To a solution of compound (\pm)-668 (0.11 g, 0.26 mmol) in TFH (6 mL) was added a solution of TBAF (0.51 mL, 0.51 mmol, 1 M in THF). The reaction mixture was stirred to room temperature for 0.5 h, then the reaction mixture was quenched with addition of water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (\pm)-680 (80 mg, 0.25 mmol, 99 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 3H, SiCH₃); 0.05 (s, 3H, SiCH₃); 0.87 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.25 (m, 2H); 1.80 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 2.07 (d, *J* = 3.1Hz, 1H); 2.24 (m, 2H); 2.49 (m, 1H, CH-CHOTBS); 2.57 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H); 4.21 (t, *J* = 3.7 Hz, CHOH); 4.34 (ddd, *J* = 10.3 Hz, 6.3 Hz, 3.4 Hz, 1H, CHOTBS); 5.04 (m, 2H, CH=CH₂); 5.82 (dddd, *J* = 17.1 Hz, 10.1 Hz, 8.0 Hz, 7.1 Hz, CH=CH₂) ppm.

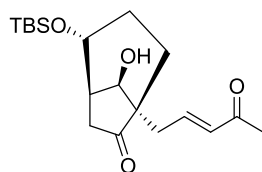
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) -4.7 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); 18.0 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.1 (CH₂); 28.2 (CH₂); 36.1 (CH₂); 38.1 (CH₂); 42.8 (CH, CHOHCHCH); 53.5 (Cq); 65.9 (CH, CHOTBS); 74.4 (CH, HCOH); 118.1 (=CH₂); 134.3 (=CH); 218.4 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3463 cm⁻¹; ν (CO) : 1728 cm⁻¹; ν (C=C) : 835 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₇H₃₀O₃Si [M+H]⁺ calc. 311.2042, found. 311.2037

mp: 78.5 °C

Compound (\pm)-681



Chemical Formula: C₁₉H₃₂O₄Si
Molecular Weight: 352,55
Colorless oil
79 %

To a solution of alkene (\pm)-680 (0.250 g, 0.80 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.16 mL, 2.01 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (69 mg, 0.080 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 90/10) to afford compound (\pm)-681 (0.225 g, 0.64 mmol, 79 %).

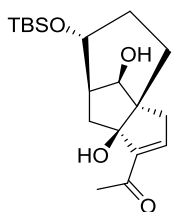
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.01 (s, 3H, SiCH₃); 0.83 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.25 (m, 2H); 1.81 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 2.18 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.26 (m, 1H); 2.41 (m, 2H); 2.56 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H); 2.79 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CHCHOH); 4.1 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, CHOH); 4.32 (ddd, *J* = 10.2 Hz, 6.3 Hz, 3.4 Hz, 1H, CHOTBS); 6.05 (dt, *J* = 15.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, CH=CH-C(O)); 6.71 (ddd, *J* = 15.9 Hz, 8.6 Hz, 6.9 Hz, 1H, CH=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); 17.9 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.3 (CH₂); 27.0 (CH₃, C(O)CH₃); 28.1 (CH₂); 34.6 (CH₂); 38.1 (CH₂); 43.1 (CH, HCOHCHCH); 53.8 (C_q); 65.7 (CH, CHOTBS); 74.1 (CH, HCOH); 133.8 (CH=CH-C(O)); 144.1 (CH=CH-C(O)); 199.0 (CH=CH-C(O)); 217.8 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3441 cm⁻¹ ν (CO) : 1744, 1673 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 837 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₉H₃₂O₄Si [M+H]⁺ calc. 353.2148, found. 353.2143

Compound (+)-682



Chemical Formula: C₁₉H₃₂O₄Si

Molecular Weight: 352,55

White solid

6 %

To a solution of compound (+)-681 (0.1 g, 0.28 mmol) in toluene (4 mL) was added *n*-Bu₃P (71 μL, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred to room temperature for 72 h, then the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (+)-682 (6 mg, 0.017 mmol, 6%).

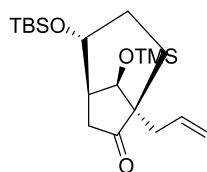
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): -0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.01 (s, 3H, SiCH₃); 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.39 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.29 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.39 (m, 1H); 2.51 (s, 1H, COH); 3.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHCHOH); 3.97 (m, 1H, CHOH); 4.21 (ddd, *J* = 10.2 Hz, 6.6 Hz, 3.3 Hz, 1H, CHOTBS); 6.63 (, *J* = 2.6 Hz, CH=C-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); 18.0 (Cq, SiC(CH₃)₃); 22.3 (CH₂); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.1 (CH₃, C(O)CH₃); 28.6 (CH₂); 35.1 (CH₂); 38.6 (CH₂); 47.3 (CH, CHOHCHCH); 53.6 (Cq); 66.9 (CH, CHOTBS); 77.6 (CH, HCOH); 87.6 (Cq, COH); 144.4 (CH=C-C(O)); 150.3 (CH=C-C(O)); 197.5 (CH=CH-C(O)) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3411 cm⁻¹; ν (CO) : 1661 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 835, 774 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₁₉H₃₂O₄Si [M+Na]⁺ calc. 375.1968, found. 375.1962

Compound (\pm)-674



Chemical Formula: C₂₀H₃₈O₃Si₂
Molecular Weight: 382.69
Colorless oil
97 %

To a solution of compound (\pm)-668 (0.1 g, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added Et₃N (65 μ L, 0.47 mmol) and the reaction mixture was stirred for 0.2 h at room temperature. TMSOTf (64 μ L, 0.35 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with a solution of HCl 10 % in water, the layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x 10mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ and were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) to afford compound (\pm)-674 (0.087 g, 0.22 mmol, 97 %)

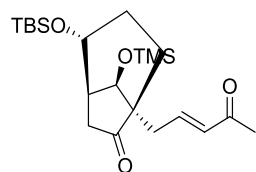
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 6H, 2 SiCH₃); 0.1 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 0.82 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.10 (m, 1H); 1.20 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.25 (ddt, *J* = 14.0 Hz, 5.9 Hz, 1.3 Hz, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.52 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H); 4.06 (d, *J* = 5.2 Hz, CHOTMS); 4.23 (ddd, *J* = 10.2 Hz, 6.3 Hz, 3.2 Hz, 1H, CHOTBS); 4.96 (m, 2H, CH=CH₂); 5.61 (dddd, *J* = 17.1 Hz, 10.1 Hz, 8.0 Hz, 7.1 Hz, CH=CH₂) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.8 (CH₃, SiCH₃); 0.03 (CH₃, Si(CH₃)₃); 17.6 (Cq, Si-C(CH₃)₃); 25.5 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.4 (CH₂); 27.9 (CH₂); 35.1 (CH₂); 38.1 (CH₂); 43.1 (CH, CHOTMSCHCH); 53.4 (Cq); 66.1 (CH, CHOTBS); 73.8 (CH, CHOTBS); 117.4 (=CH₂); 133.6 (=CH); 217.9 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1747 cm⁻¹; ν (C=C) : 837 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₀H₃₈O₃Si₂ [M+H]⁺ calc. 383.2437, found. 383.2432

Compound (\pm)-675



Chemical Formula: C₂₂H₄₀O₄Si₂
Molecular Weight: 424.73
Colorless oil
77 %

To a solution of alkene (\pm)-674 (0.280 g, 0.73 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.15 mL, 1.82 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (62 mg, 0.073 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 90/10) to afford compound (\pm)-675 (0.240 g, 0.56 mmol, 77 %).

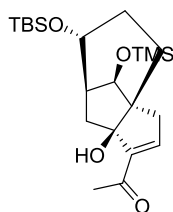
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.01 (s, 6H, 2 SiCH₃) 0.14 (s, 9H, 3 SiCH₃); 0.83 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.14 (m, 1H); 1.24 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.99 (dd, *J* = 19.5 Hz, 6.7 Hz, 1H); 2.18 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.20 (m, 1H); 2.34 (m, 2H); 2.55 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H); 3.99 (d, *J* = 5.3 Hz, CHOTMS); 4.23 (ddd, *J* = 10.3 Hz, 6.3 Hz, 3.4 Hz, 1H, CHOTBS); 6.02 (dt, *J* = 16.0 Hz, 1.2 Hz, CH=CH-C(O)); 6.66 (ddd, *J* = 16.0 Hz, 8.6 Hz, 6.7 Hz, 1H, CH=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.8 (CH₃, SiCH₃); 0.02 (CH₃, Si(CH₃)₃); 17.6 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 25.5 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.4 (CH₂); 26.7 (CH₃, C(O)CH₃); 27.9 (CH₂); 34.4 (CH₂); 37.8 (CH₂); 43.1 (CH, CHOTMSCHCH); 53.5 (C_q); 65.7 (CH, CHOTMS); 74.8 (CH, CHOTMS); 133.5 (=CH, CH=CH-C(O)); 143.3 (=CH, CH=CH-C(O)); 197.8 (CO, CH=CH-C(O)); 217.2 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1746, 1678 cm⁻¹; ν (C=C) : 838 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₂H₄₀O₄Si₂ [M+Na]⁺ calc. 447.2363, found. 447.2357

Compound (+)-676



Chemical Formula: C₂₂H₄₀O₄Si₂

Molecular Weight: 424.73

White solid

33 %

To a solution of compound (+)-675 (0.1 g, 0.23 mmol) in toluene (4 mL) was added *n*-Bu₃P (59 μL, 0.23 mmol). The reaction mixture was stirred to room temperature for 30 days, then the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (+)-676 (33 mg, 0.079 mmol, 33 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): -0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.02 (s, 3H, SiCH₃); 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 0.86 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.50 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.88 (m, 2H); 2.07 (m, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 2.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); 2.32 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.50 (s, 1H, COH); 3.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CHOTMS); 4.18 (m, 1H, CHOTBS); 6.64 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=C-C(O)) ppm.

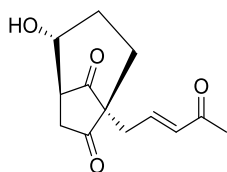
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.6 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); 0.13 (CH₃, Si(CH₃)₃); 18.0 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 22.6 (CH₂); 25.9 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 27.1 (CH₃, C(O)CH₃); 28.7 (CH₂); 35.1 (CH₂); 38.6 (CH₂); 47.3 (CH, CHOTMSCHCH); 54.0 (C_q); 67.3 (CH, CHOTBS); 77.8 (CH, CHOTMS); 87.1 (C_q, COH); 144.6 (CH=C-C(O)); 150.6 (CH=C-C(O)); 197.5 (CH=CH-C(O)) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3398 cm⁻¹; ν (CO) : 1650 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 834 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z : C₂₂H₄₀O₄Si₂ [M+Na]⁺ calc. 447.2363, found. 447.2357

mp: 134.2 °C

Compound (\pm)-658



Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₄

Molecular Weight: 236,27

Colorless oil

72 %

To a solution of alkene (\pm)-**648** (0.178 g, 0.91 mmol) and methyl vinyl ketone **15** (0.19 mL, 2.29 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (78 mg, 0.091 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 20/80) to afford compound (\pm)-**658** (0.156 g, 0.66 mmol, 72 %).

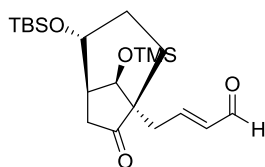
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.58 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.18 (s, 3H, C(O)CH₃); 2.30 (m, 1H); 2.48 (m, 3H); 2.98 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H); 3.07 (dd, *J* = 7.6 Hz, 3.3 Hz, 1H); 4.27 (m, 1H); 6.06 (dt, *J* = 16.0 Hz, 0.8 Hz, CH=CH-C(O)); 6.68 (dt, *J* = 16.0 Hz, 7.4 Hz, 1H, CH=CH-C(O)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.8 (CH₂); 27.1 (CH₃, C(O)CH₃); 30.2 (CH₂); 34.2 (CH₂); 38.9 (CH₂); 54.3 (CH); 61.3 (Cq); 73.4 (OCH); 134.3 (=CH, CH=CH-C(O)) ; 141.6 (=CH, CH=CH-C(O)); 198.4 (CO, CH=CH-C(O)); 209.8 (CO); 211.6 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (OH) : 3437 cm⁻¹; ν (CO) : 1766, 1720, 1669 cm⁻¹; ν (C=C) : 729 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₁₃H₁₆O₄ [M+H]⁺ calc. 237.1127, found. 237.1121

Compound (\pm)-677



Chemical Formula: C₂₁H₃₈O₄Si₂
Molecular Weight: 410,70
Colorless oil
67 %

To a solution of alkene (\pm)-674 (0.280 g, 0.73 mmol) and acrolein (0.10 mL, 1.46 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (78 mg, 0.091 mmol) at room temperature. Then, the mixture was stirred at 40 °C for 3h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 20/80) to afford compound (\pm)-677 (0.2 g, 0.48 mmol, 67 %).

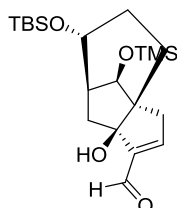
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.01 (s, 6H, 2 SiCH₃) 0.14 (s, 9H, 3 SiCH₃); 0.84 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.20 (m, 2H); 1.78 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.01 (dd, *J* = 19.4 Hz, 6.7 Hz, 1H); 2.38 (m, 3H); 2.57 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H); 3.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CHOTMS); 4.22 (m, 1H, CHOTBS); 6.06 (dd, *J* = 15.3 Hz, 7.5 Hz, CH=CH-C(O)); 6.77 (m, 1H, CH=CH-C(O)); 9.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.9 (CH₃, SiCH₃); -4.8 (CH₃, SiCH₃); 0.0 (CH₃, Si(CH₃)₃); 17.7 (C_q, SiC(CH₃)₃); 25.5 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 26.0 (CH₂); 27.8 (CH₂); 34.7 (CH₂); 37.8 (CH₂); 43.1 (CH, CHOTMSCHCH); 53.5 (C_q); 65.7 (CH, CHOTBS); 74.9 (CH, CHOTMS); 135.0 (=CH, CH=CH-C(O)); 153.7 (=CH, CH=CH-C(O)); 193.3 (CO, CH=CH-C(O)); 217.1 (CO) ppm.

IR (ATR): ν (CO) : 1744, 1692 cm⁻¹; ν (C=C) : 834 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z: C₂₁H₃₈O₄Si₂ [M+K]⁺ calc. 449.1946, found. 449.1940

Compound (\pm)-678



Chemical Formula: $C_{21}H_{38}O_4Si_2$

Molecular Weight: 410,70

Colorless oil

18 %

To a solution of compound (\pm)-677 (0.05 g, 0.12 mmol) in toluene (3 mL) was added *n*-Bu₃P (30 μ L, 0.12 mmol). The reaction mixture was stirred to room temperature for 30 days, then the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (2x 10mL) and CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether / AcOEt, 85/15) to afford compound (\pm)-678 (9 mg, 0.021 mmol, 18 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): -0.01 (s, 3H, SiCH₃); 0.00 (s, 3H, SiCH₃); 0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 0.85 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1.49 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 1.87 (m, 2H); 2.02 (s, 2H); 2.12 (s, 2H); 2.27 (m, 2H); 3.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CHOTMS); 4.18 (m, 1H, CHOTBS); 6.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=C-C(O)); 9.73 (s, 1H CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): -4.7 (CH₃, SiCH₃); -4.5 (CH₃, SiCH₃); 0.0 (CH₃, Si(CH₃)₃); 18.0 (C_q, Si-C(CH₃)₃); 22.4 (CH₂); 25.8 (CH₃, Si-C(CH₃)₃); 28.6 (CH₂); 34.0 (CH₂); 38.7 (CH₂); 47.4 (CH, CHOTMSCHCH); 54.9 (C_q); 67.0 (CH, CHOTBS); 77.6 (CH, CHOTMS); 85.9 (C_q, COH); 151.6 (CH=C-C(O)); 152.6 (CH=C-C(O)); 189.9 (CH=CH-C(O)) ppm.

IR (ATR): ν (OH): 3417 cm⁻¹; ν (CO) : 1664 cm⁻¹ ; ν (C=C) : 833 cm⁻¹

RMS (ESI) m/z: C₂₁H₃₈O₄Si₂ [M+Na]⁺ calc. 433.2207, found. 433.2200

Synthèse de 14 β -hydroxyandrostanes et de systèmes (poly)hétérocycliques au départ d'oléfines activées reliées à des cycloalcanones et à des hétérocycles azotés.

Résumé

Nos travaux ont débuté par la synthèse diastéréo/énantiosélective de 14 β -hydroxyandrostanes en faisant appel à une réaction de Diels-Alder visant la formation du cycle B. Nous avons ainsi préparé une large palette de 14 β -hydroxyandrostanes naturels, non naturels, racémiques ou énantio purs. Par exemple au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione divers 14 β -hydroxyandrostanes polyfonctionnalisés possédant 5 à 7 centres stéréogéniques ont été synthétisés. D'autre part, avec la (*R*) ou (*S*)-carvone comme diénophile, nous avons mis en évidence diverses réactions de Diels-Alder sous contrôle d'une résolution cinétique parallèle chemodivergente ce qui a donné accès à des 14 β -hydroxyandrostanes et à leurs énantiomères optiquement purs. Par la suite, nous avons développé la synthèse diastéréospécifique de 1,3-oxazines racémiques ou énantiomériquement pures en traitant des α -alkyloxyamides polyfonctionnalisés par des acides de Lewis ou de Brønsted. Au départ de ces mêmes composés, nous avons également synthétisé des pyrrolizidinones et des indolizidinones polyfonctionnalisées en faisant varier la nature des acides de Brønsted. Une synthèse formelle de la (\pm)-tashiromine a ainsi été réalisée. Finalement, la dernière partie de nos travaux a été consacrée à l'obtention des systèmes tricycliques caractéristiques de la famille des cédranoides et de la famille des quadranes/subérosanes. Ces deux systèmes tricycliques ont été obtenus au départ de la cyclopentane-1,3-dione en utilisant comme étape clé une réaction de Morita-Baylis-Hillman intramoléculaire initiée par de la tri-*n*-butylphosphine.

Mots clés : 14 β -hydroxyandrostanes, réaction de Diels-Alder, hétérocycles, systèmes tricycliques, réaction de Morita-Baylis-Hillman.

Abstract

In the first part of our work, we have developed highly diastereo/enantioselective Diels-Alder reactions to promote the synthesis of 14 β -hydroxyandrostanes. Thus, numerous non-natural or natural racemic and optically pure 14 β -hydroxyandrostanes were obtained. For example, starting from the 2-methyl-cyclopentane-1,3-dione, the synthesis of 14 β -hydroxyandrostane derivatives bearing 5 to 7 stereogenic centers was readily achieved. Moreover, by using (*R*) or (*S*)-carvone as dienophile, the Diels-Alder reaction proved to be under a chemodivergent parallel kinetic resolution control leading to optically pure (*ent*)-14 β -hydroxyandrostanes. The second part of our work was dealing with the synthesis of heterocyclic compounds like pyrrolizidinones, indolizidinones and 1,3-oxazines. For that purpose, we have shown that the latter were readily available by Lewis or Brønsted acids treatment of polyfunctionalized α -alkyloxyamides. Furthermore, by changing the nature of the Brønsted acid, pyrrolizidinones and indolizidinones derivatives were obtained allowing a formal synthesis of (\pm)-tashiromine. Finally, the synthesis of the tricyclic cores found in cedranoids and quadranes/subersonanes sesquiterpenes was achieved, the key step being a tri-*n*-butylphosphine promoted intramolecular Morita-Baylis-Hillman reaction.

Keywords: 14 β -hydroxyandrostanes, Diels-Alder reaction, heterocycles, tricyclic cores, Morita-Baylis-Hillman reaction.