

Vers la synthèse totale de la Lannotinidine A Bastien Raison

▶ To cite this version:

Bastien Raison. Vers la synthèse totale de la Lannotinidine A. Chimie organique. Université de Lyon, 2021. Français. NNT: 2021LYSE1271. tel-03701886

HAL Id: tel-03701886 https://theses.hal.science/tel-03701886

Submitted on 22 Jun2022

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.



N°d'ordre NNT :

2021LYSE1271

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206 Chimie, Procédés, Environnement

Spécialité de doctorat : Chimie Discipline : Chimie organique

Soutenue publiquement le 10/12/2021, par : Bastien RAISON

Vers la synthèse totale de la Lannotinidine A

Devant le jury composé de :

Roussi, Fanny	Directrice de Recherche CNRS, ICSN - Université Paris-Saclay	Rapporteure
Ardisson, Janick	Professeure Emérite, Université Paris Descartes	Rapporteure
Piva, Olivier	Professeur, Université de Lyon	Examinateur
Zhu, Jieping	Professeur, EPFL	Examinateur
Goekjian, Peter	Professeur, Université de Lyon	Directeur de thèse
Gueyrard, David	Maître de conférences, Université de Lyon	Co-directeur de thèse

<u> Université Claude Bernard – LYON 1</u>

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Biologie Humaine	
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles.	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Mérieux	
Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Technique des Activités Physiques et	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Sportives (STAPS)	
UFR - Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Table des matières

TABLE DES MATIERES	5
ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION GENERALE	
CHAPITRE 1 : LA REACTION DE JULIA MODIFIEE REGIOS	ELECTIVE SUR LES IMIDES 15
I. INTRODUCTION	
	17
1 La réaction de Julia modifiée	18
1. La reaction de Julia Indunice	
a. La réaction de Julia modifiée	
i les 2-benzothiazolyl sulfones (Btz)	19
ii Les 2-pyridyl sulfone (Pyr)	21
iii Les 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl sulfones (Ptz)	21
iv Les 1-tert-butyl-1H-tétrazol-5-vlsulfones (TBT-sulfone	s) 22
v les autres hétérocycles	23
2 Le mécanisme	23
a Sulfones et aldéhydes alinhatiques	24
h Sulfones α β-insaturés	25
c Aldéhydes α β-insaturés	26
d Passage par un carbocation zwitterionique	27
e Conclusion	
3 Extension aux dérivés d'acides carboxyliques	
a Julia modifiée sur les lactones	27
i. Synthèse de méthylènes exoglycals	
ii. Formation d'exoglycals tri et tétra-substitués	
iii. Formation d'exoglycals fluorés	
b. Julia modifiée sur les lactames	
c. Julia modifiée sur les anhydrides	
d. Julia modifiée intramoléculaire sur les imides	
i. Formation d'exendo enamides	
ii. Formation de vinylsulfones	
iii. Étude énergique de la réaction	
4. Conclusion	
III. ETUDE DE LA REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION DE JULI	A MODIFIEE SUR LES IMIDES
1. Exemples d'additions nucléophiles régiosélectives su	r les imides
a. Absence d'hétéroatomes sur les substituants	
b. Sur les dérivés du phtalimide	
c. Substituants portant un hétéroatome	
i. Sur les α-hydroxyles	
ii. Les exceptions	
2. Étude de la régiosélectivité	
a. Hypothèse	
b. Les dérivés alkyls	
i. A partir du succinimide	
ii. A partir du glutarimide	
iii. Synthèse de la Pandalizine A	
c. Modèle « non-chélatant » avec TBS comme groupe prot	ecteur 47
d. Modèle « chélatant » avec EOM comme groupe protecte	eur
e. Modèle « chélatant » sur l'alcool nu	
t. Conclusion	
3. Mécanisme et compréhension du phénomène	

	a. Mécanisme d'addition	53
	b. État de transition et sélectivité	56
	c. Mécanisme du réarrangement de Smiles	59
IV.		61
CHAP	ITRE 2 : REACTIVITE DES ENAMIDES ET FONCTIONNALISATION DE L'ENAMIDE	<u> </u>
QUINC	JLIZIDONE	63
١.	INTRODUCTION : STRATEGIE RETROSYNTHETIQUE	65
II.	BIBLIOGRAPHIE : REACTIVITE DES ENAMIDES TERTIAIRES	66
1.	Monofonctionnalisation des énamides	66
	a. Addition électrophile en position ß	66
	b. Catalysée par les métaux de transitions	70
	i. α fonctionnalisation intramoléculaire avec du palladium	70
	ii. α fonctionnalisation intermoléculaire avec du palladium	70
~	III. Reaction de metathese	72
2.	Bitonctionnalisation des enamides	73
	a. Cycloadditions	74
	I. Cycloaddition [2+1]	74
	 U. Cycloaddillons [2+2] et [3+2] iii Péastion de Diele Alder^[124] 	/b 77
	in Péaction de Deveroy et aza Diele Alder	77
	Addition tandem électronhile-nucléonhile	79 80
	i Réactions d'oxydation	80
	ii. Énamides dérivés de cétones et tertiaires	80
	iii. Réactions radicalaires intramoléculaires	82
	iv. Additions radicalaires intermoléculaires en conditions classiques	84
	v. En conditions photochimiques	86
	vi. SOMO activation	86
III.	FONCTIONNALISATION DE L'ENAMIDE BICYCLIQUE	87
1.	Monofonctionnalisation de l'énamide bicyclique non substitué	87
	a. Addition en β sur des électrophiles carbonés	88
	i. Propiolate d'éthyle comme électrophile	88
	ii. Avec des diaryl iodoniums	88
	iii. Réaction de Friedel Craft	89
	iv. Formylation avec le sel de Vilsmeier	89
	b. Réaction d'aldolisation	91
	c. Halogénation électrophile	95
	i. Utilisation d'iode électrophile	95
	ii. Utilisation de brome électrophile	96
0	 Conclusion Differentiate the life and the life and the life and the life of the life of	97
2.		98
	a. Avec un reactif etant a la fois nucleophile et electrophile	98
	i. Addition sur la methyl vinyl cetone	100
	h. Cycloadditions	101
	i Cycloaddition [3+2] avec des oxides de nitrile	101
	i. Cyclopropanation	101
	c. En utilisant un électrophile et un nucléophile	102
	i. Addition d'allyltrimethylsilane	102
	ii. Formation de l'aminal et du thioaminal	103
	iii. Formation du iodo-aminal	104
З.	Conclusion	106
CHAPI	ITRE 3 : FORMATION DU SQUELETTE TRICYCLIQUE PAR REACTION DE DIELS-ALI	JER
		109

I.	INTRODUCTION	11	1
II.	LA REACTION DE DIELS-ALDER ET SON APPLICATION EN SYNTHESE TOTALE	11	1

1.	Préambule sur la réaction	111
	a. Mécanisme	112
	b. Régiosélectivité	113
	c. Sélectivité	115
2.	La réaction de Diels-Alder intermoléculaire en synthèse totale	117
	a. La demande normale	118
	i. Synthèse des Lepadin, Infectocaryone et Annuionone par le groupe de Chen	118
	ii. Synthèse de la Vincorine de MacMillan	120
	b. Demande inverse ou mixte	121
	i. Synthèse du Taxol de Nicolaou	121
	ii. Synthèse du Rippertenol de Snyder	122
	iii. Synthèse de la Rhodexin de Jung	122
	iv. Synthèse de la Grandilodine B par Zu	123
З.	La réaction de Diels-Alder intramoléculaire en synthèse totale	124
	a. La demande normale	124
	i. Synthèse du Maoecrystal V.	
	ii. Synthèse de la Colombiasin A par Nicolaou.	125
	iii. Synthèses d'alcaloïdes de type Iboga. Aspidosperma et Andranginine	
	iv. Synthèse du Taxol de Baran	
	b. Demande inverse ou mixte	
	i. Synthèsee de l'Atisine et Isoazitine de Liu	
	ii. Synthèse du tricycle du Maoecrystal V par Mobin	129
	iii. Synthèse du squelette de l'Andibenin B par Sorensen	129
	iv. Synthèse d'Isoglaziovianol par Trauner	
	v. Synthèse de la Manzamine A et de l'Ircinal A par Martin	132
4.	Conclusion	132
Ш	PREMIERE DECONNEXION - ENAMIDE OU VINYLSUI FONE COMME DIENOPHILE	133
1	Diels-Alder intermoléculaire	133
	a Prácádents hibliographiques	133
	 Analyse de la demande sur l'énamide et la vinvlsulfone 	134
	c Demande normale ou mixte avec la vinylsulfone	134
	d Demande inverse avec l'énamide	137
2	Diels-Alder intramoléculaire	138
۷.	a Demande inverse avec l'énamide	130
	 Demande inverse avec la vinvisulfone 	
	c Étude de la réaction en demande normale par DET	142
	d Synthèse du diène le plus réactif	145
3	Conclusion	147
IV		1/7
10.	Varcian intramoláculaira	147 1/Q
1.		140
	a. Synnese des precurseurs	
	ii Synthèse du substrat par fonctionnalisation de l'énamide	
	h. Escois cur la oveleaddition	152
2	Varcian intermolóculairo sur la cubetrat non máthuló	
۷.	A partir du 1 amidebutadiene biovolique	
	a. A partir du 1-amidobuladiene bicyclique	
	i. Avec des diénophiles monosubstitués	
	 Avec des dienophiles disubstitues A partir du 1 amide 2 ciloxybutacione biovalique. 	10/
	 A partir un 1-arrituo-o-situxybutauterte bicyclique Cas das diánophilos managubsittuás 	۵۵۱ ۱۵۵
	Cas des disnophiles monosubstitués	001
0	Diolo Aldor our la biovala mátbulá	101
З.		
	a. Synnese du diene	
\ <i>\</i>	D. Reaction de Diels-Alder sur le dicycle methyle	
۷.		108
CHAPI	TRE 4 : SYNTHESE D'ANALOGUES DE LA LANNOTINIDINE A	169

I. OBJECTIF SYNTHETIQUE	171
II. ETUDE DE LA REACTION D'ALDOLISATION SUR LE SUBSTRAT NON METHYLE EN C2	173
1. Aldolisation sur des structures tricycliques obtenues avec des diénophiles non substit	ués
sur le carbone terminal	174
a. Sur le tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur la bromoacroléine	174
b. Sur le tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur l'acroléine	176
2. Sur des tricycles obtenus avec des diénophiles disubstitués aldéhyde-ester	180
III. REACTION D'ALDOLISATION SUR LE TRICYCLE PORTANT LE METHYL EN C2	182
1. Réaction d'aldolisation sur l'isomère issu de l'attaque exo syn 144	182
a. Sélectivité et rationalisation stéréochimique	182
b. Identification des isomères	184
2. Réaction d'aldolisation sur les isomères endo syn et exo anti	185
3. Réaction d'aldolisation sur l'isomère 147 endo anti	187
4. Récapitulatif des sélectivités observées pour l'aldolisation	188
IV. SUITE DE LA SYNTHESE VERS LES ANALOGUES DE LA LANNOTINIDINE A	189
1. Formation de l'alcène C5-C6	190
a. Elimination de l'alcool en C5	190
b. A partir de la cétone en C5	193
2. Hydrolyse de l'éther d'énol silylé	195
a. Hydrolyse en conditions acides	197
b. Hydrolyse du produit d'aldolisation 155 exo syn anti-clinal	197
c. Hydrolyse des produits endo syn syn-clinal, endo anti anti-clinal et exo anti anti-clinal	200
3. Elimination en présence de la cétone en C9	204
4. Réductions et synthèse d'alcaloïdes	206
a. Analogues dérivés de l'isomère exo syn anti-clinal	206
b. Analogues dérivés de l'isomère endo syn anti-clinal	209
c. Analogues dérivés de l'isomère endo anti	211
5. Etude de l'excés énantiomérique pour chaque diastéréoisomère	214
a. Excés énantiomérique de l'isomère endo anti	215
b. Exces enantiomerique des isomeres exo syn et endo syn	216
V. RECAPITULATIF DES ANALOGUES SYNTHETISES ET CONCLUSION	218
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	221
EXPERIMENTAL SECTION	229
BIBLIOGRAPHIE	311
VERS LA SYNTHESE TOTALE DE LA LANNOTINIDINE A	320
TOWARD THE TOTAL SYNTHESIS OF LANNOTINIDINE A	320

Abréviations

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane Ac : Acétyl AIBN : Azobisisobutyronitrile aq.: Aqueux/Aqueuse alk : alkyl APTS: acide para-toluènesulfonique Bn : Benzyl Boc : tert-Butyloxycarbonyl Btz : Benzo[d]thiazol-2-yl BHT : 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol BINOL: 1,1'-Bi-2-naphthol Bu : butyl tBu : tert-Butyl cat. : Quantité catalytique Cbz : Carboxybenzyl mCPBA : Acide m-chloroperbenzoïque DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène DCE: 1,2-Dichloroéthane DDC : dicyclohexylcarbodiimide DFT : « Density Functional Theory » DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate **DIBAL** : Diisobutylaluminium DIPEA : diisopropyl éthylamine DMAP: 4-N,N-Diméthylaminopyridine DME: 1,2-Diméthoxyéthane DMF: N,N-Diméthylformamide DMP : Dess-Martin periodinane DMPU : N,N'-diméthylpropylène urée DMSO : Sulfoxyde de diméthyle dppp: 1,3-Bis(diphenylphosphino)propane d.r : ratio diastéréomérique EDG : groupe électro-donneur EOM : éthoxyméthyl éther eq. : Équivalent Et : Éthyl EWG : groupe électro-attracteur Het : Hétérocycle HMPA : Hexaméthylphosphoramide HOMO : Orbitale moléculaire occupée la plus haute HRMS : Spectrométrie de masse haute Résolution IEDDA : Diels-Alder intramoléculaire à demande inverse

LDA : Diisopropylamidure de lithium LUMO : Orbitale moléculaire vide la plus basse MHMDS :(M=Li/Na/K) Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium/sodium/potassium Me : Méthyl MOM : méthoxyméthyl éther Mes : mésityl Ms: Mésyl NBS : N-bromosuccinimide NIS : N-iodosuccinimide NMP : N-méthylmorpholine NOE : Effet nucléaire Overhauser Ph: Phényl PMB : para-Méthoxybenzyl iPr : iso-Propyl Ptz: 1-Phényl-1H-tétrazol-5-yl Pyr : Pyridin-2-yl Quant. : quantitatif RCM : Métathèse par fermeture de cycle RMN : Résonance Magnétique Nucléaire SALEN : N,N'-éthylènebis(salicylimine) sat. : Saturé(e) SOMO : Orbitale moléculaire occupée par un seule électron t.a : Température ambiante TBA : tétra-n-butylammonium TBS : tert-Butyldiméthylsilyl TBDPS : tert-Butyldiphénylsilyl TBT: 1-tert-butyl-1H-tétrazol-5-yl TES : Triéthylsilyl Tf: trifluorométhanesulfonyl TFA : Acide trifluoroacétique TFAA : Anhydride trifluoroacétique THF : Tétrahydrofurane THP: Tétrahydropyrane **TIPS**: Triisopropylsilyl TEMPO: (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1vl)oxvl TMS : Triméthylsilyl Ts : tosyl XA MS : Tamis moléculaire XÅ

Introduction générale

La synthèse totale : histoire et enjeux^[1]

La synthèse totale est la synthèse d'une molécule, le plus souvent naturelle, à partir de molécules de départ simples et disponibles, de la manière la plus efficace possible. Cette dernière apparait au 19^{ème} siècle avec la synthèse de différents saccharides par Fisher, et cette volonté de construire ces molécules naturelles s'intensifie durant le 20^{ème} siècle, notamment avec les travaux de Woodward et Corey (Schéma 1). L'objectif initial est alors de confirmer la structure des différents produits naturels isolés, mais c'est avant tout le *challenge* synthétique de molécules complexes qui fait prendre toute son ampleur à la discipline.



Schéma 1 : Exemples de synthèses totales réalisées

Cependant, il est rapidement apparu que ces molécules naturelles possèdent un intérêt biologique voir thérapeutique. La synthèse totale devient alors un outil pour préparer en quantité suffisante ces molécules complexes, obtenues en quantités infimes par extraction, l'Halicondrine B étant un des exemples les plus importants dans ce domaine^[2] (Schéma 2). De plus, la possibilité de reconstruire entièrement ces molécules permet ainsi d'effectuer diverses variations structurales, et donc d'obtenir des analogues bioactifs eux aussi, tel l'Eribuline, utilisé aujourd'hui comme anti-cancéreux^[3].



Schéma 2 : L'Halicondrine B et son analogue synthétique l'Eribuline

La synthèse totale s'est avant tout révélée être une plateforme pour le développement de méthodologies de synthèses. Car la complexité des molécules demande de plus en plus d'ingéniosité dans leur rétrosynthèse. Ainsi, elle permet aussi de tester les méthodes préexistantes sur des squelettes et fonctions particulières, et conduit à la découverte de nouvelles réactivités.

Ce sont l'ensemble de ces aspects : confirmation de structure, défi synthétique, méthodologie et bioactivité qui font de la synthèse totale une discipline à la fois complexe et complète. En outre, ces paramètres gouvernent le choix de la molécule cible d'une synthèse, mais aussi la stratégie synthétique la plus adaptée.

Dans notre cas, c'est l'aspect méthodologique et plus particulièrement un intermédiaire clé qui a orienté le choix des molécules cibles et de la stratégie rétrosynthétique. En effet, notre laboratoire a rapporté la synthèse de bicycles azotés de type quinolizidine par réaction de Julia modifiée sur les imides^[4]. Ainsi, notre attention s'est portée vers les alcaloïdes portant ces motifs. Plus particulièrement, nos recherches précédentes se sont focalisées avant tout sur la synthèse des systèmes indolizidines et quinolizidines, mais la réactivité de ces molécules a été jusqu'ici que peu exploitée. Cette thèse s'est donc focalisée sur la réactivité des énamides et aminoacyl vinylsulfones issues de cette méthodologie.

Les alcaloïdes Lycopodium^[5]

Nous nous sommes alors tournés vers la famille des Lycopodium alcaloïdes, cette dernière présentant un grand nombre de composés possédant comme sous-structure plusieurs motifs bicycliques azotés. Plus de 300 alcaloïdes ont été isolé de cette famille, la Lycopodine ayant été extrait en 1881 de *Lycopodium complanatum*, une mousse provenant d'Asie du sud-est. Au cours du 20^{ème} siècle, l'isolement des produits naturels des différentes sources a permis de dégager 4 classes dans les Lycopodium alcaloïdes en fonction de leur squelette (Schéma 3), les composés de type Lycopodine représentant 70 composés à eux seuls.



Schéma 3 : Composés parents des 4 classes de Lycopodium alcaloïdes défini par Ayer

Ces composés suscitent encore aujourd'hui l'attention pour leur activité biologique prometteuse, notamment pour leur capacité à inhiber l'acetylcholinestérase, ou dans le traitement de la maladie d'Alzheimer dans le cas de l'Huperzine A^[6].

Choix de la cible et enjeux

Notre choix s'est alors arrêté sur deux cibles potentielles : la Lycopodine et la Lannotinidine A.



Lycopodine



Lannotinidine A

Schéma 4 : Choix des cibles synthétiques

La Lycopodine est l'alcaloïde le plus ancien de la famille, et elle possède notamment des activités anti-tumorales pour le cancer de la prostate^[7]. Sa synthèse totale a été réalisée 16 fois depuis Stork et Ayer en 1968^[8]. Cependant la première synthèse énantiosélective a été réalisée par Carter en 2008 quarante ans plus tard^[9]. Ainsi, appliquer notre méthodologie dans le cas de la Lycopodine nous permet de comparer notre stratégie aux nombreuses synthèses préexistantes.

La Lannotinidine A a été isolée pour la première fois en 2005 de *Lycopodium annotinum* par Kobayashi^[10], et à ce jour aucune activité biologique et aucune synthèse n'a été rapportée. De plus, cette dernière se distingue des autres composés de la classe Lycopodine car elle est la seule à posséder le motif isoquinuclidine. L'intérêt pour cette molécule est donc multiple : l'absence de synthèses totales en fait un *challenge* synthétique intéressant, et permet en même temps de confirmer la structure du produit naturel. Enfin, la synthèse du composé pourra permettre d'évaluer sa bioactivité ainsi que celle des différents analogues pouvant être obtenus par notre stratégie synthétique.

Au travers de ces deux cibles, on retrouve alors tous les aspects de la synthèse totale évoqués précédemment, et nous verrons dans la suite de cette thèse la stratégie de synthèse adoptée pour obtenir ces deux molécules complexes.

Chapitre 1 : La réaction de Julia modifiée régiosélective sur les imides

I. Introduction

La réaction de Julia modifiée sur les imides récemment développés au laboratoire nous permet de former des cycles quinolizidines. Dans l'optique d'une application en synthèse totale, nous nous sommes tournés vers un schéma rétrosynthétique pour les deux cibles envisagées.



Schéma 5 : Rétrosynthèse envisagée pour les deux produits naturels

Nous envisageons alors de former les deux squelettes tétracycliques par une cyclisation intramoléculaire sur l'énamide formée par réaction de Julia modifiée (Schéma 5). Cependant, dans la rétrosynthèse les énamides formés sont substitués par un groupement R représenté en rouge, et la réaction de Julia modifiée n'a jusqu'à maintenant jamais été effectuées sur des imides substitués en α du carbonyle. L'analyse rétrosynthétique conduit donc à un seul intermédiaire qui pourrait être transformé régiosélectivement en un bicycle ou l'autre. Ainsi du point de vue synthétique il semble nécessaire d'étudier la réaction lorsque l'imide est fonctionnalisé en α , afin de pouvoir orienter sélectivement la réaction sur un des deux carbonyles et accéder aux deux produits naturels.

Nous verrons alors dans un premier temps des rappels bibliographiques sur la réaction de Julia modifiée, puis dans un second temps l'étude de la régiosélectivité de la réaction dans les différents cas de substitution de l'imide.

II. La réaction de Julia modifiée : bibliographie

La synthèse sélective d'alcènes substitués et fonctionnalisés reste aujourd'hui un challenge en chimie organique. La méthode préférentielle reste encore l'oléfination directe à partir de dérivés carbonylés. Les meilleurs exemples sont les réactions de Wittig^[11], Horner-Wadworth-Emmons^[12], Jonhson^[13], Peterson^[14] ou encore le réactif de Tebbe^[15].

Parmi ces méthodes d'oléfination à partir de carbonyles on retrouve la réaction de Julia utilisant des aryls sulfones possédant au moins un atome d'hydrogène en alpha de la sulfone. Ce chapitre traite des différentes avancées de la réaction de Julia, de Marc Julia à son frère Sylvestre vingt ans après. Enfin nous verrons les extensions de la réaction aux dérivés d'acides carboxyliques réalisées par notre groupe : lactones^[16], lactames^[17], anhydrides^[18] et imides^[4]. Nous verrons ensuite dans le chapitre 2 l'étude de la régiosélectivité de la réaction sur les imides.

1. La réaction de Julia modifiée

a. La réaction de Julia-Lythgoe, ou Julia classique

La première synthèse sélective d'alcène à partir de composés phenylsulfonyl et d'aldéhydes ou cétones est réalisée par Marc Julia en $1973^{[19]}$. Il s'agit alors d'un processus en 4 étapes : métallation de la sulfone, addition sur le composé carbonylé, acylation de la β -hydroxysulfone ainsi formée, et élimination grâce à un réducteur à 1 électron comme l'amalgame de sodium ou aluminium (Schéma 6). La réaction permet alors de former des alcènes (*E*) de manière très sélective avec des rendements d'environ 80%.



Schéma 6 : Réaction de Julia classique

La compréhension et l'efficacité de la méthode est ensuite améliorée par le groupe de Basil Lythgoe^[20] qui donnera ainsi son nom à la réaction : Julia-Lythgoe. Différents groupements partants sont tolérés tels que les groupes tosyl ou benzoyl et il est observé que la sélectivité augmente avec la ramification de la chaine carbonée^[21]. Les travaux de Keck^[22] permettent ensuite de mieux comprendre le mécanisme d'élimination radicalaire et la sélectivité observée : en utilisant le diiodure de samarium comme réducteur le ratio E/Z peut ainsi être modifié. Notamment en présence de méthanol il est possible d'obtenir une sélectivité Z et l'utilisation d'additifs comme HMPA ou DMPU permettent d'obtenir un mélange entre les deux isomères.

La réaction de Julia-Lythgoe se révèle alors comme une méthode de choix pour la synthèse totale de produits naturels comportant une insaturation^[23]. Cependant cette méthode possède de nombreux désavantages : la lourdeur de la méthode nécessitant quatres étapes, certes pouvant être réalisées dans un seul réacteur, mais nécessitant la plupart du temps l'isolement de la β -hydroxysulfone et de la β -acyloxysulfone afin d'obtenir des rendements corrects. De plus l'emploi de l'amalgame de sodium ne tolère que peu de groupements fonctionnels et l'utilisation de diiodure de samarium fait chuter le rendement et la sélectivité. Enfin dans certains cas la réaction d'addition est réversible et conduit à la formation majoritaire du produit de départ. L'ensemble de ces limitations ont poussé les chimistes à améliorer cette méthode d'oléfination.

b. La réaction de Julia modifiée

En 1991, le frère de Marc Julia, Sylvestre décrit une nouvelle variante de la réaction de son frère pour la synthèse d'oléfines^[24]. L'addition *ipso* d'un groupement alkoxy sur les 2-benzothiazolyl sulfones ayant déjà été démontrée^[25], il a l'idée de réaliser l'addition de manière intramoléculaire en une seule étape, similairement au réarrangement de Smiles déjà exploré sur divers composés hétéroaromatiques^[26].

La réaction met en jeu l'addition d'une 2-benzothiazolyl sulfone métallée par le LDA sur un composé carbonylé (Schéma 7). La β -alkoxysulfone générée effectue une addition *ipso* pour conduire à un spirocycle et le groupement benzothiazolyl migre sur l'alcoolate *via* le réarrangement de Smiles. L'élimination spontanée de SO₂ et de lithium benzothiazolate donne ensuite l'alcène désiré.



Schéma 7 : Réaction de Julia modifiée

La réaction a été ensuite extensivement étudiée et améliorée, notamment par le groupe de P. Kocienski, ancien post-doc de B. Lythgoe, qui donnera son nom à la réaction (pour l'ensemble de son œuvre) : Julia-Kocienski, plus communément appelée Julia modifiée. L'influence de divers paramètres tels que les groupements hétéroaryles, les bases et solvants jouent un rôle crucial dans le rendement et la sélectivité observée. Les parties suivantes traitent des résultats observés pour les 4 groupements hétéroaryles principalement utilisés.

c. Les hétérocycles

i. Les 2-benzothiazolyl sulfones (Btz)

Les Btz sulfones sont utilisées pour la première fois par le groupe de S. Julia^[24] et sont majoritairement synthétisées par alkylation du thiol suivies par une oxydation du soufre (Schéma 8) bien que leur voie de synthèse fût étendue notamment par l'utilisation de la catalyse^[27].



Schéma 8 : Synthèse des benzothiazolyl sulfones

Les Btz sulfones sont très sensibles aux attaques nucléophiles sur la position *ipso*^[25] et ainsi posent un premier inconvénient : les sulfones déprotonée peuvent ainsi s'autocondenser (Schéma 9), surtout dans le cas de sulfones peu encombrée comme la sulfone portant un groupement méthyl^[28]. Pour pallier ce problème il est nécessaire de réaliser la réaction en conditions dites de *Barbier* : la base est ajoutée sur un mélange de sulfone et d'aldéhyde afin de métaller *in-situ* la sulfone^[29]. Ainsi l'addition nucléophile sur le dérivé carbonylé rentre en compétition avec l'autocondensation.



Schéma 9 : Autocondensation des sulfones

Historiquement, peu ou pas de sélectivité *E*/*Z* fût observée pour les benzothiazolyl sulfone, notamment en conditions de *Barbier* avec LDA dans le THF entre les sulfones et aldéhydes aliphatiques^[28]. Cependant il est possible de moduler cette sélectivité en changeant la polarité du solvant ou le contre ion utilisé (Tableau 1)^[30].

Т	TIPSO	P₂Btz − CHO	Base Solvent Yield>90%	TIPSO	D ~ ~	/
			Rappo	ort E:Z		
	DMF	DME	THF	Et ₂ O	CH ₂ CI ₂	Toluène
NaHMDS	3.5 :1	2.4 :1	1.1 :1	1 :7.7	1 :10	1 :10
KHMDS	-	-	1.2 :1	-	-	1 :3.7
	Tableau 1	. Effet du eel	lvontot du com	tra lan aur la	فالمعانينا بخ	

Tableau 1 : Effet du solvant et du contre ion sur la sélectivité

La stéréosélectivité *E* semble augmenter avec la polarité du solvant, là où les solvants apolaires comme le toluène montrent une grande sélectivité *Z* avec l'utilisation de NaHMDS. En utilisant KHMDS, Charette *et al.* montrent que le rapport *E*/*Z* augmente pour le toluène mais ne change pas pour le THF. Si la polarité du solvant semble favoriser l'isomère *E*, il ne semble pas que les conditions puissent prédire la sélectivité observée. De plus, si ces dernières permettent de modifier le ratio *E*/*Z*, la réaction dépend surtout des substituants des réactifs. Les travaux de Kocienski montrent que les sulfones aliphatiques branchées donnent de meilleurs rendements et sélectivités en faveur de la forme *E*^[31] ^[32], et les études de S. Julia^[29] et Charette^[33] montre une stéréosélectivité *Z* moyenne dans le cas des sulfones β ,γ-insaturées (Tableau 2).

$B \frown B = B = B = CHO$ $\Box DA, THF, -78°C \longrightarrow B = B = B = B = B = B = B = B = B = B$							
$R_1 = SO_2Btz = R_2O1O = R_1 = R_1 = R_1$							
R 1	R ₂	E/Z	R ₁	R ₂	E/Z		
CH ₂ =CH	C ₉ H ₁₉	32/68	C ₃ H ₇	C ₆ H ₄ OMe	99/1		
Ph-CH=CH	C_2H_5	33/67	C_3H_7	C_6H_5	94/6		
$(CH_3)_2C=CH$	C_6H_{13}	45/55	Cyclohexyl	C) F	99/1		
HC≡C	C_7H_{15}	1/99	CH ₂ =CH	C_6H_5	31/69		
C ₆ H ₅	C ₈ H ₁₇	23/77	CH ₂ =C(CH ₃)	C_6H_5	>99/1		
Tableau 2 : Ir	Ifluence d'une insaturée	sulfone β,γ-	C_6H_5	$H_3C=CH_2$	90/10		
			Tableau 3 : Influe insaturé	ence d'un aldéh	yde β,γ -		

A l'inverse, une sulfone saturée réagissant avec un aldéhyde β , γ -insaturé (Tableau 3) donne une forte sélectivité pour l'isomère *E*. Enfin la réaction reste essentiellement substrat dépendante dans le cas d'une sulfone et d'un aldéhyde β , γ -insaturé, celle-ci pouvant conduire aux deux stéréoisomères sélectivement.

ii. Les 2-pyridyl sulfone (Pyr)

Les 2-pyridyl sulfones ont été ensuite étudiées par le groupe de S. Julia^[28-29]. Synthétisées de manière similaire aux Btz sulfone à partir du thiol, la plus faible électrophilie du noyau aromatique leur confère une meilleure stabilité une fois métallée, et permet ainsi d'être moins sujettes à l'autocondensation^[33]. Il est donc possible de travailler en conditions de prémétallation et à des températures plus élevées.

De par leur moins grande réactivité que les Btz sulfones, elles donnent généralement de moins bons rendements^[34], la difficulté du réarrangement de Smiles à se produire étant accrue. En effet l'addition des sulfones prémétallées sur le benzaldéhyde donnent la β -hydroxysulfone avec aucune sélectivité^[28-29]. Cependant, les Pyr sulfones donnent une plus grande sélectivité pour l'isomère *Z* dans le cas des sulfones ou des aldéhydes β , γ -insaturés comme démontré dans les travaux de Charette^[33, 35] (Schéma 10). A noter dans ce cas, l'entièreté de la réaction se déroule à température ambiante.





iii. Les 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl sulfones (Ptz)

Les 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl sulfones ont été introduites par le groupe de Koscienski en 1998 comme alternative aux Btz sulfone^[36]. Synthétisées généralement à partir du thiol correspondant, elles sont moins sensibles à la réaction d'autocondensation des sulfones métallées, et permettent d'obtenir de meilleurs rendements et meilleurs sélectivités *E* que les Btz sulfones comme illustré ci-dessous (Tableau 4).

S0	₂ Het + `	U H	MHMDS Solvant		
			Rapport <i>E/Z</i> (rendement %)	
М	Het	Toluène	Et ₂ O	THF	DME
Li	Btz	40/60 (5%)	43/57 (7%)	60/40 (42%)	55/45 (3%)
	Ptz	57/43 (55%)	73/27 (76%)	72/25 (97%)	77/23 (95%)
Na	Btz	51/49 (29%)	53/47 (17%)	- (0%)	77/23 (27%)
INd	Ptz	59/41 (80%)	57/43 (90%)	76/24 (89%)	86/14 (92%)
к	Btz	47/53 (15%)	51/49 (68%)	55/45 (24%)	75/25 (6%)
	Ptz	64/36 (13%)	72/28 (30%)	86/14 (71%)	94/6 (71%)

Tableau 4 : Comparaison entre Btz et Ptz sulfones

Le solvant et le contre ion ont une grande influence sur les résultats observés : la sélectivité *E* augmente avec la polarité du solvant (DME>THF>Et₂O>Toluène) et les meilleurs

rendements sont obtenus avec NaHMDS dans le THF ou le DME. Dans certains cas, l'ajout d'additifs tels que DMPU, HMPA ou encore certains ethers couronnes^[37] ^[38] ^[39].

Dans les cas des sulfones et/ou aldéhydes β,γ-insaturés le groupement Ptz permet d'obtenir de très bons rendements. Cependant, la sélectivité observée dépend essentiellement du substrat^[40] [^{41]} (Schéma 11).



Schéma 11 : Sélectivité E/Z

De manière générale, comme dans le cas des Btz sulfone, la synthèse d'alcènes conjugués s'étudie au cas par cas^{[42] [43]} et chaque paramètre peut induire une forte variation de rendement ou sélectivité^[44].

iv. Les 1-tert-butyl-1H-tétrazol-5-ylsulfones (TBT-sulfones)

Les TBT sulfones sont développées par le groupe de Kocienski en 2000^[45] (Schéma 12). Il suppose que la stabilité des sulfones métallées Ptz est supérieur aux Btz grâce à l'encombrement stérique du sommet *ipso* conféré par le groupement phényle et pense que le remplacer par un groupe tert-butyl augmenterait cette stabilité. En effet, il se révèle que les TBT sulfones sont encore moins sensibles à l'autocondensation : plus de 90% de TBT sulfone est récupérée après déprotonation pendant 2h à -60°C, comparé à 20% pour les Ptz.



Schéma 12 : Synthèse des TBT sulfones

La synthèse d'alcènes non conjugués est moins E sélective qu'avec les Ptz sulfones mais les TBT sulfones permettent d'obtenir d'excellentes stéréosélectivités Z dans le cas d'alcènes conjugués (Tableau 5), de manière similaire aux sulfones Pyr.

$R_{1} \xrightarrow{N \sim N}_{O_{2}} \xrightarrow{N}_{R} \xrightarrow{N}_{O_{2}} \xrightarrow{N}_{R} \xrightarrow{N}_{O_{2}} \xrightarrow{N}_{R} \xrightarrow{(1) \text{ KHMDS, DME, -60°C, 30 min}} \xrightarrow{R_{1} \sim R_{2}} R_{1}$					
R 1	R ₂	R	Rendement (%)	Ratio <i>E∣Z</i>	
Dh	СЦ	Ph	70	29 :71	
PII	U 9 H 19	t-Bu	95	1:99	
	СЦ	Ph	39	67:33	
	U 9 Π 19	t-Bu	60	4:96	

Tableau 5 : Comparaison Ptz et TBT sulfone pour la synthèse d'alcène conjugués

Les sulfones TBT n'étant pas commerciales, leur utilisation reste ponctuelle, notamment comme agent de méthylation^[46] ou pour la synthèse d'alcène benzyliques fluorés^[47].

v. Les autres hétérocycles

D'autres sulfones aromatiques ont également été développé : S. Julia rapporte les 2pyrimidyl^[29] comme alternative aux Pyr sulfones, donnant des résultats similaires aux Pyr sulfones. Kende utilise les 1-methyl-imidazol-2-yl sulfones^[48] en condition de Julia classique avec Sml₂ bien que ces dernières donnent quelques résultats en Julia modifiée^[34]. Plus récemment, Najéra développe les 3,5-bis-trifluorométhylphényl sulfones pour la réaction de Julia modifiée, couplées aux bases de types phosphazene P₂ et P₄^[49]. Enfin une étude de Zhu sur les 4-nitrophenyl sulfones^[50] et les variations des noyaux tétrazoles et benzimidazoles étudiées par Ando^[51] viennent compléter la bibliothèque de groupements aryls disponibles.



Schéma 13 : Récent développement de groupements aryls

En conclusion, il n'existe pas de méthode généralisable pour la synthèse d'alcène par réaction de Julia modifiée : de nombreux paramètres réactionnels doivent être étudiés et pris en compte, et il est difficile de prédire le résultat à partir de simples tendances observées. Les stéréosélectivités sont substrats dépendants, et chaque sélectivité observée possède des contre-exemples dans la littérature. Il est néanmoins possible d'optimiser chaque paramètre afin de modifier la sélectivité.

2. Le mécanisme

Le mécanisme de la réaction de Julia modifiée est présenté ici (Schéma 14). Il s'agit d'un mécanisme établi sur la base de résultats expérimentaux et de calculs théoriques permettant de rationaliser les sélectivités E/Z observées.

Le mécanisme se décompose en trois étapes principales : addition de la sulfone métallée sur le dérivé carbonylé, addition *ipso* suivis du réarrangement de Smiles déplaçant le groupement hétéroaryl sur l'oxygène, puis élimination pour obtenir l'oléfine. Seule la dernière étape est irréversible et de fait, chaque étape peut influencer la sélectivité.



Schéma 14 : Mécanisme de la réaction de Julia modifiée

Comme énoncé précédemment, de nombreux paramètres influent sur la sélectivité : solvant, contre ion, additif, hétéroaryl, substrat. Le mécanisme étant complexe, il est difficile de le rationnaliser en prenant tout en compte. Cependant des tendances se dégagent, notamment en fonction du substrat.

a. Sulfones et aldéhydes aliphatiques

Les études de S. Julia^[28] et Koscienski^[34] sur les β -hydroxy sulfones ont montrés que les anions de ces dernières formaient les alcènes *E* et *Z* de manière stéréospécifique à partir des dérivés *anti* et *syn* (Schéma 15). De plus l'étude DFT conduite par Pospisil^[52] confirme un réarrangement de Smiles plus rapide qu'une rétro addition vers la sulfone métallée, et un mécanisme d'élimination antipériplanaire dans le cas de dérivés aliphatiques et des sulfones Btz. Ceci implique que les sélectivités observées sont celles de l'étape d'addition.



Schéma 15 : Stéréospécificité observée pour les dérivés aliphatiques

La récente étude DFT de Vidari^[53] en 2005 sur les Ptz sulfones aliphatiques et l'acétaldéhyde montre que dans le cas de KHMDS dans le THF, l'addition se fait *via* un état de transition ouvert, conduisant à une sélectivité **A**-*anti*/**A**-*syn* de 78:22. De même que les résultats DFT obtenus pour Btz, les dérivés *anti* et *syn* conduisent spécifiquement aux alcènes *E* et *Z via* une élimination antipériplanaire. De fait, le ratio obtenu lors de l'étape d'addition est en accord avec le rapport expérimental de 84:16 *E*/*Z*. L'étude est étendue à LiHMDS dans le toluène, ces conditions favorisant un état de transition fermé^[54] de par la plus grande acidité de Lewis du lithium et l'absence de coordination par le solvant. Cependant les sélectivités **A**-*anti*/**A**-*syn* calculées ne sont pas en accord avec les données expérimentales, et ainsi aucune conclusion sur le mécanisme ne peut être tirée dans ce cas.

b. Sulfones α,β-insaturés

Les travaux de Kocienski^[55] sur les sulfones et aldéhydes benzyliques ont permis d'observer que le réarrangement de Smiles des β -hydroxy sulfones Btz **A**-*anti* était compétitif avec la réversion vers la sulfone métallée (Schéma 16). En effet lorsque que les β -alkoxy sulfones sont mises en présence du p-nitrobenzaldéhyde, le dérivé **A**-*syn* donne exclusivement le produit de Julia intramoléculaire alors que le dérivé **A**-*anti* donne aussi le produit de Julia avec le p-nitrobenzaldehyde, indiquant une réversion.



Schéma 16 : Rétro addition des dérivés benzyliques

De plus, les calculs DFT menés par l'équipe de Pospisil^[52] confirme cette tendance pour le benzaldéhyde (Schéma 17) et la benzylsulfone Btz : en effet l'énergie de l'état de transition du réarrangement de Smiles est plus élevée que l'étape d'addition dans le cas du dérivé **A**-*anti* menant ainsi à une sélectivité **A**-*syn*.



Schéma 17 : Profil énergétique pour l'étape d'addition et de Smiles

De manière général, dans le cas ou k_1 et k_{anti} ont des valeurs similaires, on obtient alors réversion partielle de **B**-*trans* vers la sulfone métallée et ainsi une sélectivité pour le produit **C**-*syn* si k_2 > k_1 . De par la spécificité de l'étape d'élimination, cela conduirait à une sélectivité *E*/*Z* contrôlée par le ratio k_1/k_2 et donc à la sélectivité *Z* observée pour les sulfones β , γ -insaturées. De même, cette analyse peut être étendue aux sulfones Pyr et TBT : ces dernières ayant un sommet *ipso* moins réactif, dû aux effets électroniques pour les 2-pyridyl, et stériques pour les TBT, le réarrangement de Smiles est plus lent, et ainsi compétitif avec l'étape de rétro addition. On observe donc une sélectivité *Z* accrue due à un produit **A**-*syn* majoritaire.

c. Aldéhydes α,β-insaturés

Cependant on observe majoritairement une sélectivité *E* dans le cas où l'aldéhyde est α,β -insaturé, résultat contradictoire avec le mécanisme de réversion obtenu. L'analyse DFT de Pospisil^[52] révèle ainsi que dans le cas du benzaldéhyde, l'adduit **C-***anti* subit une élimination antipériplanaire spécifiquement, donnant l'isomère *E*, et à l'inverse le composé **C-***syn* converge aussi vers l'isomère *E via* un mécanisme d'élimination synpériplanaire sélectivement. Les deux composés *anti* et *syn* donnent ainsi le même produit *E via* deux mécanismes d'élimination différents, et malgré une sélectivité pour le produit *syn* après addition, on obtient alors un excellent ratio *E/Z*.



Schéma 18 : Expérience de deutération sur β-alkoxyaryl sulfone syn

Afin de vérifier la spécificité obtenue, il effectue des expériences de deutération sur les β-alkoxyaryl sulfones (Schéma 18) : ainsi il n'y a pas d'interaction 1,2 déstabilisante pour le dérivé **C-syn-transoïd** et la spécificité observée ne peut pas être due à une sélectivité **C-syn***transoïd*/**C-***syn-cisoïd*, la dernière étant plus favorable. Les résultats observés montrent une complète sélectivité E pour les 3 substrats aromatiques étudiés, et donc une élimination synpériplanaire spécifique, prouvant que dans le cas des aldéhydes aromatiques la sélectivité est due à deux mécanismes différents qui convergent vers le même isomère.

d. Passage par un carbocation zwitterionique

Les premiers travaux de S. Julia font aussi l'hypothèse d'un passage par un carbocation zwitterionique **D**, ce dernier existant sous les formes **anti** et **syn**, la première étant plus stable dans l'état de transition, conduisant ainsi à une sélectivité *E*. La réaction pourrait passer par ce mécanisme lorsque l'aromatique stabilise le carbocation, notamment grâce à des groupements aromatiques riches en électrons. Ce mécanisme pourrait ainsi expliquer les sélectivités *E* obtenus pour les diènes^[56] conjugués. Cependant aucune évidence de ce mécanisme n'a encore été rapporté à ce jour.

e. Conclusion

La sélectivité obtenue par la réaction de Julia modifiée est complexe et difficile à rationnaliser, et chaque paramètre a un impact sur les résultats obtenus, rendant l'issue de la réaction imprédictible. Cependant il est possible de tirer des tendances générales sur la sélectivité : les sulfones Ptz conduisent à une sélectivité *E* sur les dérivés aliphatiques par une étape d'addition sélective via un état de transition ouvert ; les aldéhydes aromatiques conduisent à une sélectivité *E* par deux mécanismes d'élimination convergents et les sulfones Pyr, TBT et stabilisées donnent majoritairement l'isomère Z dû à un réarrangement de Smiles plus lent que l'étape d'addition et donc limitante de la cinétique.

3. Extension aux dérivés d'acides carboxyliques

La réaction de Julia modifiée fût longtemps limitée aux aldéhydes et cétones, et les efforts portés pour étendre la réaction furent tournés sur la sulfone : alcools allyliques^[57], ethers d'énols^[58], enynes^[59] entre autres. Les travaux de notre équipe ont permis d'étendre cette réaction aux dérivés d'acides carboxyliques comme les lactones, lactames, anhydrideset les imides.

a. Julia modifiée sur les lactones

i. Synthèse de méthylènes exoglycals

En 2005, D. Gueyrard étend la réaction aux lactones dérivées de sucres afin de former des méthylènes exoglycals^[16]. La sulfone Btz méthyl est utilisée avec une base forte, LiHMDS, en condition de *Barbier*, la sulfone prémétallée ne donnant aucune conversion. En utilisant la procédure standard de Julia modifiée, des rendements faibles sont obtenus (<35%) malgré une bonne conversion vers l'hémiacétal. Une rétro addition vers la lactone est observée lorsque la température augmente, et donne l'idée de réaliser la réaction en deux étapes : en premier lieu l'addition et isolement de l'hémiacétal formé, puis réarrangement de Smiles pour produire l'alcène. L'acétal est isolé avec de très bons rendements (78%) prouvant l'hypothèse de la réversion, et le réarrangement de Smiles est conduit en milieu basique à température ambiante avec DBU pour donner l'alcène (Schéma 19).



Schéma 19 : Synthèse en deux étapes d'exoglycals

La réaction est conduite sur divers sucres diversement protégés, donnant des rendements allant de 46 à 74% (Schéma 20).



Schéma 20 : Étendue de la réaction

ii. Formation d'exoglycals tri et tétra-substitués

La réaction fût étendue aux sulfones substituées sur des sucres en séries arabinofuranose et glucopyranose protégés par des groupements benzyls en suivant les même conditions que pour les méthylènes exoglycals^[60] avec des rendements corrects allant de 28 à 77% mais des sélectivités non controlées (Schéma 21).



Schéma 21 : Julia modifiée avec des sulfones substituées

Les travaux de Benjamin Bourdon pendant sa thèse ont permis d'étudier l'influence de certains paramètres dans la réaction de Julia modifiée sur les lactones^[61]. Si les paramètres comme le solvant, la température et la base n'ont montré que très peu d'influence, l'ajout d'un additif a révélé modifier considérablement le rendement de la réaction. En particulier, dans le cas ou 1 ou 2 équivalents de chlorure de lithium, ou 1 équivalent de BF₃.Et₂O sont ajoutés, le rendement augmente dans la majorité des cas, avec une efficacité maximale obtenue pour BF₃.Et₂O (Tableau 6) :

Sulfone	Additif	Produit	Rendement
	Aucun		35%
BtzO ₂ S	LiCl	BnO	18%
	BF ₃ .Et ₂ O	OBn	76%
	Aucun	\square	28%
BtzO ₂ S	LiCl	BnO	18%
	BF ₃ .Et ₂ O	BnO`` ÓBn OBn	60%
	Aucun		33%
BtzO ₂ S	LiCl	BnO	41%
	BF ₃ .Et ₂ O	BnO`` Y ′′OBn OBn	44%
	Aucun		31%
BtzO ₂ S [°] [°] [°] [°] [°] [°]	LiCl		31%
	BF ₃ .Et ₂ O	OBn	73%

Tableau 6 : Influence d'un additif sur le rendement

Les nouvelles conditions optimisées pour la formation d'exoglycals substitués ont ainsi permis de travailler sur la synthèse de spirocétals^[62] notamment pour la synthèse de produits naturels^[63] comme le bistramide A^[64].

Cependant, si le rendement est modifié par l'ajout d'un additif, la sélectivité E/Z ne varie que très peu avec les conditions opératoires. L'influence du groupement hétéroaryl a donc aussi été étudiée sur divers substrats dérivés de sucres avec les sulfones Btz, Ptz et Pyr (Tableau 7) :

BnO	$0 \rightarrow 0$ + $0 \rightarrow 0$ SO ₂ He	1) LiHMDS THF, -78°C 2) DBU, THF	BnO	
	BnO ^{VV} OBn OBn	BnO ⁽⁾ O BnO ⁽⁾ OBn	BnO BnO''' OBn	
	<i>E</i> / <i>Z</i>	E/Z	E/Z	
Btz	65:35	62:38	60:40	
Ptz	34:66	28:72	<5:95	
Pyr	95:5*	95:5*	71:29	

*Mélange D-manno/D-gluco de 1/9 obtenu

Tableau 7 : Influence du groupement hétéroaryl sur la sélectivité

Il est observé que seules les sulfones Pyr tendent à conduire vers une sélectivité tandis que Btz et Ptz sont peu sélectives ou fortement dépendantes du substrat. Malheureusement la sulfone Pyr conduit à une épimérisation en C₂ et ne peut donc être utilisée qu'avec des composés 2-deoxy. De manière générale on retrouve les mêmes tendances observées sur les aldéhydes selon lesquels la réaction est fortement dépendante du substrat.

iii. Formation d'exoglycals fluorés

Les nouvelles conditions expérimentales avec BF₃.Et₂O ont ensuite été mise à profit pour la synthèse d'exoglycals mono-fluorés en utilisant les Btz sulfones^[65] (Schéma 22) :



Schéma 22 : Conditions générales de synthèse d'exoglycals mono-fluorés

L'étude fût réalisée avec des dérivés de sucres protégés par des groupement benzyles ou des ethers silylés. L'influence du groupement protecteur sur la sélectivité n'est pas généralisable dans ce cas, avec des variations de ratio E/Z dans les deux sens en fonction du substrat. De plus, dans le cas des lactones protégées par des groupements triethylsilyl, le rendement est meilleur lorsque BF₃.Et₂O n'est pas utilisé. L'inverse est observé pour les dérivés protégés par le t-butyldiméthylsilyl avec un rendement plus faible dans les deux conditions, comparé aux dérivés benzyliques et TES (Schéma 23).



Schéma 23 : Influence du groupement protecteur

Cependant, lorsque ces conditions sont appliquées dans la synthèse d'exoglycals *gem* difluorés, des rendements médiocres sont obtenus. Différentes bases et acides furent testés mais le rendement obtenu était de l'ordre de 20%. Afin d'améliorer les conditions, les sulfones Pyr furent utilisés^[66]. En utilisant ces dernières dans les conditions en deux temps développés précédemment, seul l'hémiacétal intermédiaire est obtenu à 69%, conséquence d'un réarrangement de Smiles plus difficile.

De nombreuses conditions furent essayées pour effectuer le réarrangement. Lorsque les conditions sont basiques, seul le produit de rétro addition ou une absence de réaction sont observés. En conditions acides^[67], avec de l'acide trifluoroacétique à 50°C, le réarrangement est observé, permettant d'obtenir l'alcène avec 64% de rendement. Les conditions thermiques en milieu neutre permettent d'obtenir les meilleurs rendements, avec 95% obtenus lorsque l'hémiacétal est chauffé à 140°C au micro-ondes (Schéma 24).



Schéma 24 : Obtention d'exoglycals gem difluorés par réaction de Julia modifidifiée

De bons rendements sont obtenus dans le cas des sucres protégés par des groupements benzyl (59-69%) mais le produit n'est pas obtenu avec les ether silylés, et de très faibles rendements sont observés lorsque les furanoses sont protégés par un 2,3-isopropylidène.

b. Julia modifiée sur les lactames

La méthodologie de la Julia modifiée sur les lactones est ensuite étendue aux lactames en 2014^[17]. Les amides étant moins électrophiles que les lactones, il est nécessaire dans ce cas d'avoir un groupement protecteur électroattracteur sur l'azote, le groupement Boc se révélant être le plus performant.

Les conditions développées pour les exoglycals se révèlent efficaces, avec des rendements modérés de l'ordre de 50%. La réaction nécessite néanmoins un fort excès de base (entre 4 et 5 équivalents), et les divers additifs utilisés comme HMPA ou BF₃.Et₂O + ether couronne ne permettent pas d'améliorer le rendement. Il est observé que travailler en milieu dilué, avec C=0.05M, permet d'améliorer l'efficacité de la réaction. Généralement, les conditions permettent une sélectivité pour l'isomère *E*, ce dernier étant le seul observé dans la plupart des cas (Schéma 25).



Schéma 25 : Julia modifée sur les N-Boc lactames

Cependant des limites ont été observées pour la réaction. Le produit éxo méthylène ne peut pas être isolé et la réaction ne donne aucune conversion dans le cas des sulfones di substituées. De plus, dans le cas où le groupement protecteur est remplacé par un tosyl sur le γ -valérolactame, aucune conversion n'est constatée avec les sulfones Btz, et une ouverture du lactame après addition de la sulfone est observée avec les sulfones Pyr (Schéma 26).



Schéma 26 : Ouverture du cycle avec les sulfones Pyr

c. Julia modifiée sur les anhydrides

Les anhydrides sont aussi réactives dans les conditions opératoires développées précédemment, et permettent ainsi de synthétiser des esters d'énol^[18]. BF₃.Et₂O et LiHMDS sont employés ici, et 4 groupements hétéroaryls sont expérimentés : Btz, Ptz, Pyr et 2-pyrimidyl (Tableau 8).



Tableau 8 : Influence du groupement hétéroaryl

C'est avec Ptz que la réaction est la plus efficace, avec une sélectivité *E* supérieure à 9:1 dans la majorité des cas et un rendement optimisé de 85% pour la n-propyl sulfone et l'anhydride phtalique. Il est aussi observé que le réarrangement de Smiles se fait en concentrant l'hémiacétal sur silice, permettant d'éviter la deuxième étape (Schéma 27).



Schéma 27 : Réaction de Julia modifiée sur l'anhydride phtalique

La réaction est étendue à divers anhydride mais seuls les anhydrides aromatiques ou insaturé, à l'exception du maléimide, donnent des rendements bons ou modérés, les anhydrides saturés ne donnant aucune conversion. Enfin, dans le cas des sulfones benzyliques, les conditions de développées pour les exoglycals ont été étudiés, les conditions classiques ne donnant qu'un faible rendement. En passant à la sulfone Pyr, le rendement passe de 20 à 43% mais est accompagné par une inversion de la sélectivité (Schéma 28).





d. Julia modifiée intramoléculaire sur les imides

i. Formation d'exendo enamides

Notre équipe s'est ensuite tournée vers la formation de bicycles azotés de type quinolizidne et indolizidine *via* la réaction de Julia modifiée intramoléculaire sur les imides^[4]. Les premiers essais se sont tournés vers une réaction en une seule étape, conditions déjà expérimentées par le groupe de Cid en 2013^[68]. Malheureusement, en utilisant DBU avec divers acides à température ambiante ou en chauffant, le produit n'est jamais obtenu. Seul un essai avec KHMDS de -78°C à t.a. permet d'obtenir le produit avec 32% de rendement^[69]. En utilisant les conditions développées sur les dérivés d'acides précédents, en deux étapes, avec LiHMDS et BF₃.Et₂O à -78°C, puis traitement par DBU à t.a., le produit désiré est obtenu avec un rendement de 79%. La réaction est ainsi testée avec différentes tailles de cycle (Schéma 29).





ii. Formation de vinylsulfones

Au cours de l'optimisation, un produit secondaire résultant de la déshydration de l'hémiaminal intermédiaire a été observé jusqu'à 22% dans certains cas. Des conditions ont alors été étudié pour favoriser la formation de la vinylsulfone observée. Trois méthodes ont été dégagées en fonction de la difficulté du substrat à effectuer l'élimination (Schéma 30). La première consiste à traiter l'intermédiaire isolé par MgBr₂ à 50°C (A), utilisée pour les dérivés du dimethylglutarimide. La seconde est un ajout de chlorure de mesyl couplé à la triethylamine en chauffant à 90°C (C), utilisée dans le cas du phtalimide et de l'hydroxysuccinimide. La dernière est réalisée directement, sans isoler l'hémiaminal, pour éviter le risque de rétro addition observé parfois : ajout de chlorure d'acétyle à -78°C puis remontée à t.a. (B).





iii. Étude énergique de la réaction

Une étude DTF (M06/6-311G(d,p)) a été mené pour déterminer le profil énergétique de la réaction en comparaison avec celle sur la 1,3-dicétone. L'étude est réalisée en considérant l'anion nu sans l'acide de Lewis présent dans le mélange (Schéma 31).

Dans un premier temps, on peut noter l'influence de l'azote sur l'addition sur le carbonyl : en effet sur l'imide, la barrière énergétique est d'environ 6kcal/mol plus grande que pour la 1,3-dicétone, et exergonique d'environ 6kcal/mol là ou l'addition sur la dicétone est légèrement endergonique de 1kcal/mol. Ceci traduit bien une moins grande électrophilie de l'imide et une cinétique plus lente, mais aussi l'influence sur la stabilité de l'intermédiaire hémiaminal obtenu. On note ainsi une barrière de réversion plus faible pour l'imide que pour la dicétone, avec le dérivé *anti* ayant une énergie de rétro addition de 3.6kcal/mol, contre 6kcal/mol pour le dérivé *syn*. Enfin il est montré que seul le dérivé *syn* peut effectuer le réarrangement de Smiles : on peut ainsi penser que le composé *anti*, de par les faibles différences d'énergie de l'étape d'addition, peut être converti en composé *syn* par un mécanisme de rétro addition/addition.

Le réarrangement de Smiles s'effectue avec une barrière très faible de 1.7kcal/mol dans le cas de l'imide. Il est réalisé *via* un mécanisme concerté où le composé *spiro* n'est pas un intermédiaire. Dans le cas de la dicétone, le réarrangement de Smiles est spontané, la barrière énergétique de l'état de transition étant plus faible que l'énergie de l'intermédiaire *syn*. De même que pour l'imide, le réarrangement est concerté.

L'étape d'élimination de l'imide possède une barrière bien inférieure à la dicétone, avec respectivement 4.7 et 16.7kcal/mol. Le mécanisme est concerté pour les deux composés, mais il est asynchrone dans le cas de l'imide. En effet on observe un allongement de la liaison C-OBtz de 1.49 à 2.01 Å alors que la liaison C-SO₂ reste inchangée. Ceci traduit un mécanisme concerté asynchrone cationique, de par la présence de l'azote, alors qu'il est observé comme étant anionique dans les étude de Pospisil^[52] et Vidari^[53]. Pour la dicétone, le mécanisme d'élimination est lui synchrone avec allongement des deux liaisons.


Schéma 31 : Profil énergétique de la réaction (M06/6-311G(d,p))(\(\Delta G en kcal/mol)\)

4. Conclusion

La réaction de Julia modifiée est un outil efficace pour la synthèse d'alcènes fonctionnalisés, et a été appliquée à nombreuses reprises dans la synthèse totale de produits naturels^[34]. De nombreuses années de recherche ont permis de mieux comprendre et appréhender la réaction, notamment avec l'utilisation de nouveaux groupements hétéroaryls permettant de mieux contrôler la sélectivité. Cependant le mécanisme de la réaction reste complexe et l'influence des nombreux paramètres reste souvent peu rationalisable. Enfin, l'extension de la réaction aux autres dérivés carbonylés a permis de dégager de nouveaux intermédiaires, et d'en faire une méthode versatile pour la synthèse de molécules complexes.

III. Etude de la régiosélectivité de la réaction de Julia modifiée sur les imides

Notre laboratoire a récemment rapporté une synthèse efficace des indolizidines et des quinolizidines en étendant l'oléfination modifiée de Julia aux imides (II.3.d). Ceci permet la formation de la double liaison stratégique exendo C=C, fournissant un groupe fonctionnel énamide polyvalent ou un vinylsulfone en fonction des conditions expérimentales utilisées. Cependant, cette réaction n'a été réalisée à ce jour que sur des substrats symétriques. Dans ce contexte, ce chapitre détaillera l'étude de l'oléfination de Julia modifiée sur les imides substitués.

1. Exemples d'additions nucléophiles régiosélectives sur les imides

La différence de réactivité entre deux centres résultant d'une addition nucléophile régiosélective s'explique majoritairement par l'encombrement stérique ou l'effet électronique des substituants proches du centre. Certaines sélectivités observées outrepassent ces effets, notamment par la chélation des divers contre ions métalliques présents dans la réaction. Beak et Meyers^[70] décrivent cet effet comme un *Complex Induced Proximity Effect* (CIPE), par lequel l'association de groupements fonctionnels voisins du centre réactif et d'ions métalliques permet le passage par des intermédiaires plus favorables. Dans cette partie, l'influence de ces paramètres sur l'addition régiosélective dans le cas des imides non symétriques est présentée.

a. Absence d'hétéroatomes sur les substituants

Dans le cas où l'imide n'est substitué uniquement que par des groupements ne portant pas d'hétéroatomes (alkyl, aryl etc...), la régiosélectivité observée est celle induite par l'encombrement stérique. Ainsi, l'addition nucléophile de dérivés organométalliques s'effectue sur le côté le moins encombré.





On retrouve ainsi cette tendance pour les nucléophiles de type Grignard (Schéma 32) : la présence d'un groupement *gem*-diméthyl en position α empêche l'attaque de ce côté et provoque la formation d'un unique régioisomère^[71]. La même tendance est observée pour les dérivés aryles lithiés lorsqu'un groupe méthyl est présent^[72] (Schéma 33).



Schéma 33 : Addition de lithiens sur le 2-méthylsuccinimide

Cependant cette tendance n'est pas observée pour les réductions : plus la position α est encombrée, plus l'addition se fait du côté substitué^[73]. En effet dans le cas où le cycle est monosubstitué, peu de sélectivité est observé (R₁=H) (Tableau 9), et lorsqu'il est disubstitué le ratio entre les deux régioisomères augmente drastiquement, jusqu'à obtenir une sélectivité totale pour le produit réduit du côté encombré.

	NaBH NO He	H _{4,} cat H⁺ , 0°C F	R ₁ HO~~N Me	+ R ₁ + O N	он e
R ₁	R ₂	Ratio C2/C5	R ₁	R ₂	Ratio C2/C5
Н	Me	59/41	Me	Ме	79/21
Н	Ph	40/60	o-NO₂Ph	CH_3	87/13
Н	p-MeOPh	45/55	Ph	Ph	100/0
Н	p-NO₂Ph	62/38	Ph	CH ₂ N(n-Bu) ₂	100/0

Tableau 9 : Influence des substituants sur la réduction du succinimide

Ce résultat se retrouve aussi dans le cas du glutarimide^[74] : l'addition se produit exclusivement du côté du groupement *gem*-diméthyl, moins favorable stériquement et électroniquement par rapport à l'autre centre, en α d'un groupement phényl (Schéma 34).



Schéma 34 : Réduction sélective d'un dérivé du glutarimide

b. Sur les dérivés du phtalimide

Lorsque le substrat est un phatlimide substitué en *ortho* position, il y a alors compétition entre la différence d'électrophilie induite par l'effet du substituant et son encombrement stérique. Ces effets sont observés par exemple sur le N-Benzyl-3-nitrophtalimide^[75] : le groupe 3-nitro rend le carbone C- α plus électrophile, permettant une réduction totalement régiosélective en présence de NaBH₄ (Schéma 35). A l'inverse, l'addition d'un lithien se produit entièrement sur le centre C-ß de par l'encombrement stérique généré par le groupe nitro. On note ici qu'il n'y a pas de CIPE malgré la présence d'hétéroatomes proches du carbonyle.



Schéma 35 : Réactivité du N-Benzyl-3-nitrophtalimide

Dans le cas de la N-méthylquinolinimide, la réduction par NaBH₄ est peu sélective pour le carbone C- α avec un ratio de 2/1, la différence d'électrophilie entre les deux carbones étant faible^[76]. Cependant, l'ajout d'additifs permet d'augmenter la régiosélectivité : dans le cas du lithium, l'effet est peu marqué avec un ratio de 3/1, mais l'utilisation du magnésium produit une sélectivité de 16/1 (Schéma 36). Cette sélectivité s'explique par la formation sélective d'un complexe chélate entre l'azote et l'oxygène, conduisant ainsi à une régiosélectivité presque totale.



Schéma 36 : Réduction sélective de la N-méthtylquinolinimide

Enfin, la présence d'un groupement *ortho* amino empêche l'attaque d'un Grignard sur le carbone C- α . Ce dernier étant déprotoné deux fois, diminuant ainsi l'électrophilie du carbonyle. Il en résulte une bonne régiosélectivité pour C- β (Schéma 37). A l'inverse, la présence du groupement acétamide promeut l'attaque sur C- α malgré l'encombrement stérique^[77]. De même que pour la quinolinimide, on peut attribuer cette sélectivité par la formation d'un complexe de magnésium du côté de C- α facilitant l'addition.



Schéma 37 : Addition d'un Grignard sur le N-méthyl-4-aminophtalimide

c. Substituants portant un hétéroatome

i. Sur les α -hydroxyles

Les travaux du groupe de Huang ont montré que l'addition d'un nucléophiles sur un imide α -alkoxy substitué s'effectuait sélectivement du côté du substituant.



Tableau 10 : Addition de Grignard sur le N-Benzyl-3-benzyloxyglutarimide

Cette sélectivité est observée pour l'addition de réactifs de Grignard sur le glutarimide^[78] (Tableau 10) et le succinimide^[79] (Schéma 38), ainsi que les réductions au NaBH₄^[80] (Schéma 39)



Schéma 38 : Addition de Grignard sur le N-benzyl-3-benzyloxysuccinimide



Schéma 39 : Réduction partielle d'un dérivé du glutarimide

La même observation est faite pour les lithiens^[81] ou les énolates lithiés^[82] (Schéma 40)



Schéma 40 : Addition de dérivés lithiés sur le 3-benzyloxysuccinimide

Nous avons vu précédemment que les réductions au NaBH₄ s'effectuaient sur côté le plus encombré et les résultats obtenus ici ne sont pas surprenants. Cependant, les magnésiens et lithiens sont sensibles à l'encombrement stérique, et la régiosélectivité obtenue dans le cas des α -hydroxyle pourrait alors être induite par des complexes métalliques (CIPE) rendant le carbonyle encombré plus réactif.

Cette régiosélectivité peut être inversé en transformant notamment un organomagnésien en trialkyloxyorganotitane^[83] (Schéma 41), et un lithien en organocérique^[84], permettant ainsi l'addition sur le côté le moins encombré (Tableau 11)



Schéma 41 : Addition de trialkyloxyorganotitane sur N-Benzyl-3-benzyloxysuccinimide

PO ON Bn Bn	CeCl ₃ (1.3eq) PO OH U (8 eq), THF, -78°C ON R 50-68% C-5	+ HO N O R Bn C-2
Р	R	Sélectivité C-5/C-2
TBDMS	Ме	2.7 :1
TBDMS	n-Butyl	100 :0
Bn	n-Butyl	100 :0
TBDMS	CH₂OPMB	3 :1
TBDMS	CH ₂ OBn	3 :1

Tableau 11 : Addition d'organocérium sur le N-Benzyl-3-hydroxysuccinimide

ii. Les exceptions

Nous avons vu précédemment que les réductions au NaBH₄ s'effectuaient sélectivement du côté le plus encombré, et sur les α -hydroxy carbonyles. Néanmoins il existe des cas où cette tendance n'est pas vérifiée, par exemple sur des dérivés β -hydroxy protégés sous forme d'éther silylé (Schéma 42). Ici la régiosélectivité est totale pour le centre le moins encombré, malgré la présence d'un hétéroatome et d'une chaine volumineuse.



Schéma 42 : Régiosélectivité opposée sur un dérivé silylé

De plus, si l'addition des lithiens est dirigée dans le cas des imides α -hydroxylés, la présence d'un substituant portant un hétéroatome ne permet pas de prédire la sélectivité pour les réducteurs lithiés.



Schéma 43 : Réduction avec le Super Hydrure d'un dérivé α-carboxylé

En effet, une réduction au Super Hydrure d'un composé portant un groupement α -carboxyle^[85] laisserait présager la formation d'un complexe et ainsi la réduction du côté de l'acide, mais c'est l'inverse qui est observé (Schéma 43).



Schéma 44 : Réduction avec des hydrures lithiés sur un dérivé bicyclique

Une tendance similaire est observée dans un composé ß-carboxylé bicyclique : la réduction se fait du côté le moins encombré lorsque le réducteur est plus volumineux et que le solvant est coordinant (Schéma 44), le mécanisme ne passant donc pas par un complexe chélate^[86].



Schéma 45 : Réduction sélective d'un dérivé encombré

Dans le cas d'un précurseur de l'exiguaquinol^[87] portant un hétéroatome en béta de chaque côté, c'est aussi le régioisomère le moins encombré qui est obtenu par réduction au LiBH₄ (Schéma 45). Néanmoins aucune conclusion sur la formation sélective d'un complexe lithié n'est possible.



Schéma 46 : Formation régiosélective d'un aminal par complexe lithié

Enfin, un réduction totalement régiosélective au Super Hydrure est réalisée par assistance d'un groupement carboxylate au cours de la synthèse du cœur de la Sarain A^[88], permettant le passage par un complexe lithié et l'addition d'un côté substitué (Schéma 46).

2. Étude de la régiosélectivité

a. Hypothèse

La majorité des indolizidines de quinolizidines naturelles présente un substituant en position C-3 du cycle azoté^[89], ce dernier portant notamment un hétéroatome (Schéma 47).



Schéma 47 : Exemples de quinolizidines et indolizidines naturelles

Dans le cadre d'une application en synthèse totale, il apparait judicieux d'utiliser ce substituant pour induire une attaque préférentielle sur le C-2 ou C-5 de l'imide. D'après les résultats observés précédemment dans les cas des additions nucléophiles sur les imides (III.1), la régiosélectivité est contrôlée par le contre ion utilisé et le substituant de l'imide lorsque ce dernier porte un hétéroatome. De plus les travaux réalisés sur la Julia modifiée sur les imides^[4] ont montré qu'il est nécessaire d'utiliser un acide de Lewis pour activer le carbonyle. Ainsi en utilisant un acide de Lewis et un groupement protecteur d'alcool adéquates, il serait possible d'activer sélectivement un des deux centres électrophiles (Schéma 48).



Schéma 48 : Modèle d'activation de l'imide

Dans le cas d'un groupe protecteur volumineux (GP=TBS, TBDPS) et/ou d'un acide de Lewis monovalent, la coordination se ferait sur le centre le moins encombré, orientant ainsi l'addition nucléophile de ce côté et de ce fait nous obtiendrions une addition sur le centre C-5, moins encombré, *via* un modèle « non-chélatant » (Route A). Dans le cas où le groupe protecteur est peu volumineux ou chélatant (GP=MOM, EOM) et que l'acide de Lewis est multivalent, la coordination se ferait sur le centre le plus encombré et ainsi l'addition se produirait sur le centre C-2 *via* un modèle « chélatant » (Route B).

b. Les dérivés alkyls

i. A partir du succinimide

Notre étude démarre avec les imides substitués par des groupements alkyls (Schéma 49). Ces derniers sont préparés en 4 étapes à partir du succinimide : sur ce dernier est introduit la chaine à 4 carbones comportant le groupement SBtz, puis le groupement alkyl est introduit sur le cycle et l'étape d'oxydation permet d'obtenir le précurseur alkylé avec un groupement méthyl ou benzyle (**2** et **3**).



Schéma 49 : Synthèse de précurseurs succinimides alkylés

La réaction de Julia modifiée est ensuite effectuée dans les mêmes conditions que sur les substrats symétriques : LiHMDS et BF₃.Et₂O sont utilisés pour l'étape d'addition, puis un traitement par DBU ou le chlorure d'acétyle permet d'obtenir l'enamide (R=H) ou la vinylsulfone (R=SO₂Btz). Ici, en l'absence d'induction, nous espérons obtenir le dérivé le moins encombré majoritairement.



Entrée	R ₁	Acide de Lewis	Conditions	Produits (rendement)
1	Me	BF ₃ .Et ₂ O	DBU (2.5 eq), THF, t.a, 16h	$ \begin{array}{c} $
2	Me	BF ₃ .Et ₂ O	AcCl (2.5 eq), - 78°C à t.a, 16h	$ \begin{array}{c} & O \\ & N \\ & SO_2Btz \\ & SO_2Bt$
3	Ме	9-BBNOTf	AcCl (2.5 eq), - 78°C à t.a, 16h	S0% O





Dans le cas du groupement méthyl (Tableau 12, entrées 1 et 2), nous obtenons une sélectivité de 2.5/1 en faveur du régioisomère escompté, avec un rendement de 50% pour l'énamide **4a/4b** et 80% dans le cas de la vinylsulfone **5a/5b**. La sélectivité est la même dans les deux cas et confirme qu'elle reflète la sélectivité obtenue lors de l'étape d'addition, et le rendement, meilleurs dans le cas de la vinylsulfone, est en accord avec les résultats obtenus dans la précédente étude.

Nous avons ensuite essayé de favoriser l'isomère le plus encombré en utilisant un acide de Lewis lui-même plus volumineux comme le triphenylborane ou le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane trifluoromethanesulfonate (9-BBNOTf). Ce dernier devrait se coordonner sur le centre le moins encombré, et de par sa taille empêcher l'attaque de ce côté et favoriser une attaque du côté portant le substituant (Schéma 50).



Schéma 50 : Influence d'un acide de Lewis volumineux

Cependant dans ces cas-là (entrées 3 et 4) la sélectivité n'est que peu modifiée : de 2.5 à 2/1 avec BPh₃ et 1.5/1 pour 9-BBNOTf. Enfin le passage à un groupement benzyl (entrée 5) permet d'obtenir une réaction totalement régiosélective en faveur de l'isomère le moins encombré **6a** avec un rendement de 83%.

ii. A partir du glutarimide

Le dérivé méthyl du glutarimide **8** est synthétisé de la même manière que le succinimide, avec un rendement global de 96% sur 4 étapes (Schéma 51).



Schéma 51 : Synthèse de la sulfone glutarimide portant un méthyl

En utilisant les mêmes conditions que pour le succinimide, l'énamide le moins encombré **9a** est obtenu avec une régiosélectivité totale et un rendement de 41% (Tableau 13, entrée 1).



Tableau 13 : Régiosélectivité observée pour le glutarimide méthylé

De même, la vinylsulfone est obtenue avec une régiosélectivité excellente de 15/1 en faveur du dérivé le moins encombré **10a** et un bon rendement de 70%. Similairement au succinimide, un essai avec BPh₃ est réalisé mais ni le rendement ni la sélectivité n'est affectée.

De manière générale il semble que la réaction de Julia sur le glutarimide soit plus sensible à l'encombrement stérique, au point que seul un groupement méthyl suffit à obtenir une régiosélectivité totale. Ceci est dû probablement à une rigidité accrue pour le glutarimide de par l'intermédiaire de type décaline, comparé au succinimide.

iii. Synthèse de la Pandalizine A

Nous avons choisi d'appliquer cette méthodologie à la synthèse d'un produit naturel, la Pandalizine A^[90], une indolizinone isolée d'un arbustre tropical possédant notamment des acitivités anti-oxydantes et anti-inflammatoires^[91]. Nous avons obtenu précédemment la sulfone méthylé dérivée du succinimide avec un rendement de 64% à partir du composé **1**. De plus, les rendements obtenus avec les vinylsulfones étant meilleurs que ceux avec les énamides (Tableau 12), nous avons choisi de préparer la vinylsulfone correspondante.



Les deux régioisomères **5a** et **5b** étant inséparables, le mélange est ensuite traité par DBU à température ambiante pour fournir la Pandalizine A avec 42% de rendement sur deux étapes, et le régioisomère minoritaire qui n'a pas réagi. Même si la régiosélectivité n'est pas exceptionnelle dans ce cas, l'absence de réaction de **5b** en présence de DBU permet une synthèse efficace du produit naturelle avec un rendement global de 26% en 6 étapes à partir du succinimide.

c. Modèle « non-chélatant » avec TBS comme groupe protecteur





Les imides fonctionnalisés sont synthétisés à partir d'une réaction d'aldolisation avec le benzaldéhyde (Schéma 52) : les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie et

leur stéréochimie relative est assignée à partir des constantes de couplages vicinales ³J_{H-H} obtenues pour la cyclohexanone^[92], *syn* et *anti* correspondant à la stéréochimie relative des hydrogènes. Les aldols sont ensuite protégés par un groupe tert-butyldimethylsilyl et le sulfure oxydé pour donner la sulfone avec des rendements entre 45 et 85% (Schéma 53).



Schéma 53 : Synthèse des sulfones du modèle "non-chélatant"

La réaction de Julia du modèle « non-chélatant » est effectuée dans les même conditions que les dérivés alkylés en utilisant BF₃.Et₂O, puis traitement avec DBU ou le chlorure d'acétyle pour obtenir le produit de Julia ou de déshydratation.



Schéma 54 : Julia modifiée sur le succinimide fonctionnalisé

Les résultats observés sont en accords avec l'hypothèse du modèle « non-chélatant » : seul le régioisomère le moins encombré est observé pour les deux bicycles en utilisant un acide de Lewis monovalent et un groupement protecteur volumineux, indépendamment du diastéréoisomère et de la formation de l'énamide ou de la vinylsulfone (Schéma 54 et Schéma 55).



Schéma 55 : Julia modifiée sur le glutarimide fonctionnalisé

Les rendements obtenus sont plus faibles pour le dérivé *syn* que pour le dérivé *anti* mais restent similaires pour les deux cycles, avec des rendements supérieurs dans le cas de la vinylsulfone, en accord avec les résultats précédents.

d. Modèle « chélatant » avec EOM comme groupe protecteur

Pour tester notre hypothèse de modèle « chélatant », le groupe EOM (ethoxymethyl ether) a été choisi : sa faible taille et la présence d'un oxygène en plus en fait un bon groupement coordinant pour cette étude.



Schéma 56 : Synthèse du dérivé β-hydroxy protégé par le groupement EOM

La taille du cycle et la stéréochimie du produit d'aldolisation n'ayant pas d'influence sur la réaction de Julia avec les dérivés β -hydroxy, le stéréoisomère *anti* en série glutarimide a été utilisé, ce dernier donnant des meilleurs résultats. La sulfone **18** est synthétisée avec un rendement de 68% à partir de l'adduit d'aldolisation **12b**, après une protection avec le chloromethyl ethyl ether (EOMCI) et oxydation avec mCPBA (Schéma 56).

Dans un premier temps, BF_3 . Et_2O a été utilisé comme acide de Lewis afin de comparer la différence entre un groupe protecteur coordonnant et non coordonnant pour le modèle « non-chélatant » (Schéma 57). Dans ce cas la réaction est totalement régiosélective en faveur de l'isomère le moins encombré **19** avec un rendement de 40%, en accord avec nos attentes pour ce modèle.



Schéma 57 : Modèle "non-chélatant" avec EOM comme groupe protecteur

BCl₃ et TiCl₄ ont été utilisés pour étudier le modèle « chélatant », ces derniers étant connus pour être des électrophiles forts et oxophiles^[93]. Par ailleurs, LiCl a été testé car le lithium possède un fort potentiel de coordination^[94].

En utilisant 5 équivalents de LiCl, la régiosélectivité est totale pour l'isomère le moins encombré avec 18% de rendement, et le produit d'élimination **20** est obtenu avec 12% de rendement. Il semblerait donc que le lithium ne soit pas un bon acide de Lewis pour la réaction comme le suggère la faible conversion. De plus, ce dernier n'active pas le centre le plus encombré mais se coordinne au groupe protecteur le transformant en groupe partant menant à une réaction secondaire d'élimination (Schéma 58).



Schéma 58 : Modèle "chélatant" avec LiCl

Dans le cas de BCl₃, aucune conversion vers un hémiaminal n'est observée et la réaction ne conduit qu'au produit secondaire d'élimination. On peut noter ici que 2 équivalents de BCl₃ conduisent à une élimination totale, mais pas 5 équivalents de BF₃.Et₂O, confirmant notre hypothèse de modèle « chélatant » (Schéma 59).



Schéma 59 : Modèle chélatant avec BCl₃

Enfin dans le cas de TiCl₄ une régiosélectivité totale pour l'isomère le moins encombré est obtenue avec un rendement de 27% (Schéma 60). De plus, le produit d'épimérisation en C-3 **21** est obtenu avec un rendement de 57% : ceci s'explique par une coordination de l'acide sur le site préférentiel *via* le modèle « chélatant », conduisant à une énolisation plus rapide et ainsi épimérisation du centre (Schéma 61).



Schéma 60 : Modèle "chélatant" avec TiCl4

Le lithium présent dans la base pouvant perturber la coordination de l'acide de Lewis, un essai avec NaHMDS au lieu de LiHMDS a été tenté. Cependant ce dernier conduit de même à l'isomère le moins encombré uniquement à la dégradation du produit de départ par une réaction d'élimination.



Schéma 61 : Mécanisme probable dans le cas du modèle chélatant

Le modèle « chélatant » avec un groupe protecteur EOM ne permet pas d'obtenir le régioisomère encombré et conduit à la formation de produits secondaires *via* un mécanisme d'élimination ou d'épimérisation induit par la présence d'acide de Lewis. Pour pallier ce problème, nous avons choisi de conduire la réaction en fixant directement l'acide de Lewis sur le substrat et ainsi créer une induction intramoléculaire plus sélective, et ce à partir de l'alcool non protégé.

e. Modèle « chélatant » sur l'alcool nu

Pour cette étude, le diastéréoisomère *anti* de chaque cycle a été choisi. Il a été synthétisé par oxydation directe de l'adduit d'aldolisation (Schéma 62).



Schéma 62 : Synthèse des sulfones avec alcool libre

Avec l'alcool libre, l'acide de Lewis employé devrait se fixer sans ambiguïté sur l'hydroxyle et ainsi activer la fonction carbonyle à proximité. En particulier, en utilisant le triflate de dibutylbore (Bu₂BOTf), le dibutylboronate devrait se former et ainsi induire l'addition du côté du substituant (Schéma 63).



Schéma 63 : Induction intramoléculaire en présence de dibutylboronate

Cependant lorsque la sulfone **23** est traitée avec Bu₂BOTf et LiHMDS, aucun énamide n'est observé directement et c'est l'aminal tricyclique **24** qui est obtenu avec 45% de rendement (Schéma 64).



Schéma 64 : Synthèse du dérivé tricyclique

Ce produit provient de l'activation du carbonyle moins encombré suivie par l'addition du groupement hydroxyl sur la fonction énamide en milieu légèrement acide, notamment sur silice ou dans le chloroforme deutéré. Cette hypothèse est validée lorsque la réaction est effectuée sur le succinimide : on obtient alors uniquement l'énamide du régioisomère le moins encombré **25**. Dans cette configuration, l'hydroxyle ne cyclise pas sur l'énamide en conditions acides, probablement à cause de la tension de cycle (Schéma 65).





Conclusion f.

De manière générale il semble que la réaction de Julia intramoléculaire sur les imides est très sensible à l'encombrement stérique, le régioisomère encombré étant minoritaire dans le cas du succinimide méthylé avec un ratio d'environ 2/1, et plus minoritairement dans le cas du glutarimide méthylé avec un ratio de 15/1. Le modèle « chélatant » n'a pas permis d'induire une attaque sur le sommet le plus encombré malgré la coordination de l'acide de Lewis. Il apparait que la régiosélectivité de l'addition est totale pour le sommet C-5 dans la majorité des cas.

3. Mécanisme et compréhension du phénomène

L'hypothèse du modèle « chélatant » n'a pas été validée et la formation du régioisomère en C-2 n'a jamais été observée. Cependant, dans le cas du dibutylboronate, sa position est sans équivoque mais le produit formé est contraire à l'activation par un acide de Lewis. Nous avons alors cherché à comprendre le mécanisme de la réaction permettant d'observer une telle sélectivité.

a. Mécanisme d'addition

Dans un premier temps, la réaction de Julia modifiée a été réalisée en l'absence d'acide de Lewis en utilisant LiHMDS comme base. Le lithium étant un acide de Lewis, LiHMDS seul pourrait ainsi permettre l'addition (Tableau 14).

Nous observons dans le cas des deux cycles une conversion vers le produit de Julia (28 et 29) sans utiliser d'acide de Lewis en tant qu'additif. Lorsque les conditions historiques de la réaction sont utilisées, en laissant le mélange remonter à température ambiante après addition, on obtient 100% de conversion dans les deux cas, et environ 65% de rendement isolé. On peut aussi remarguer ici que les résultats sont obtenus avec 1.3 équivalents de base ce qui contredit l'hypothèse d'un deuxième équivalent de base nécessaire pour réaliser la réaction^[69]. Cependant, ce résultat ne permet pas de juger le profil d'addition, cette dernière pouvant être réversible. En effet la conversion vers le produit se produit à des températures plus élevées pendant la remontée à température ambiante, l'équilibre d'addition étant déplacé par le réarrangement de Smiles irréversible. Un résultat important à noter ici est la conversion vers le produit même en arrêtant la réaction à -78°C : 100% dans le cas du succinimide, et 25% dans le cas du glutarimide. On peut ainsi conclure que l'addition se produit à -78°C sans assistance d'acide de Lewis supplémentaire.



Substrat	Conditions	Conversion (rendement)		
n=5	LiHMDS (3.0eq), quench avec H ₂ O à -78°C	100 (65%)		
	LiHMDS (1.3eq), remontée à t.a	100 (68%)		
n=6	LiHMDS (3.0eq), quench avec H ₂ O à -78°C	25		
	LiHMDS (1.3eq), remontée à t.a	100 (62%)		
Tableau 14 : Réaction de Julia modifiée sans acide de Lewis				

llia modifiee sans acide de Lewis

Dans une volonté de décrire le profil d'addition, la réaction a été réalisé en condition de formation de vinylsulfone sans utiliser d'acide de Lewis (Schéma 66). Dans ces conditions, une conversion totale et de très bons rendements sont obtenus pour les deux tailles de cycle : on peut en conclure que la formation des intermédiaires hémiaminales est totale à -78°C, sans quoi l'obtention des vinylsulfones **30** et **31** ne serait elle-même pas totale. Ce résultat permet ainsi d'évaluer l'étape d'addition : l'obtention de la vinylsulfone reflète la conversion en hémiaminal à -78°C.



Schéma 66 : Formation de vinyIsulfone sans acide de Lewis

L'addition se produisant à -78°C, on peut alors supposer qu'elle est facilitée par la coordination du lithium. Le mécanisme peut alors se décliner de deux façons : assistance de l'acide de Lewis via un état de transition ouvert avec simple chélation au centre électrophile, ou via un état de transition fermé avec chélation du contre ion de la base avec la sulfone et le groupement hétéroaryl. Le lithium pouvant réaliser les deux types d'états de transition, nous avons choisi d'utiliser KHMDS comme base pour les expériences suivantes. Le potassium, de par sa taille, favorise les états de transitions ouverts comme l'a montré le groupe de Vidari^[53]. Ainsi dans notre cas, si l'addition se produit par un mécanisme ouvert, l'utilisation d'acide de Lewis fort supplémentaire devrait favoriser la réaction. Nous avons donc réalisé la réaction de formation de vinylsulfone sur le dérivé du succinimide en utilisant KHMDS et divers acides de Lewis (

Schéma 67).

A notre surprise, la vinylsulfone **30** n'est obtenue avec aucun acide de Lewis utilisé. Parmi ces derniers, BF₃.Et₂O, utilisé dans le modèle « non-chélatant » ne donne aucune conversion, de même que ceux utilisés dans le modèle « chélatant » TiCl₄ et BCl₃. Le même résultat est obtenu avec d'autres acides forts comme le trichlorure d'aluminium ou le tétrachlorure d'étain pourtant très oxophiles, ou même sans acide de Lewis. L'étape d'addition ne se produit donc pas en utilisant KHMDS, et on peut alors supposer que le mécanisme d'addition à un imide ne passe pas par un état de transition ouvert mais seulement par un état de transition fermé qui favorise la réaction dans le cas du lithium, mais très peu dans le cas du potassium.



Schéma 67 : Synthèse de vinylsulfone avec KHMDS

Pour soutenir cette hypothèse, lorsque la réaction est effectué avec t-BuOK dans les conditions type vinylsulfone, aucune conversion n'est observée, mais lorsque la réaction est

laissée remonter à température ambiante, 35% de rendement est obtenu pour le produit de Julia (Schéma 68).



Schéma 68 : Réaction de Julia modifiée avec t-BuOK

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'un état de transition fermé : dans le cas du lithium, une excellente conversion vers le produit de Julia est obtenue (Tableau 14) témoignant d'une étape d'addition rapide. De plus, la formation totale de la vinylsuflone indique que l'étape d'addition est quantitative. Dans le cas du potassium, l'étape d'addition est plus lente et défavorable, et c'est le réarrangement de Smiles qui déplace le produit de départ à température plus élevée. On peut alors imaginer le profil énergétique suivant en fonction du contre ion de la base MHMDS (Schéma 69) :



Schéma 69 : Profil énergétique hypothétique de l'étape d'addition avec MHMDS

A gauche on observe le profil énergétique sans utilisation de $BF_3.Et_2O$: dans le cas de KHMDS, on aurait une énergie d'activation **TS_add** assez élevée, semblable à celle obtenue pour l'anion nue dans l'étude de Huu Vinh Trinh^[4] et une addition réversible endergonique. L'inverse est obtenu pour LiHMDS avec une addition rapide exergonique et peu réversible. Les deux intermédiaires conduisent ensuite au produit de la réaction de Julia *via* le réarrangement de Smiles.



Schéma 70 : Profil énergétique hypothétique de l'étape d'addition en présence de BF3.Et2O

Dans le cas de BF_3 . Et_2O , nous avons observé qu'il n'avait pas d'impact sur l'état de transition **TS_add** mais on peut supposer qu'il stabilise le produit d'addition de par la forte liaison oxygène bore, rendant le processus global exergonique. Cependant, lorsque la réaction remonte à température ambiante, le produit de la réaction n'est pas observé, accompagné d'une réversion vers le produit de départ. On peut ainsi penser que BF_3 empêche le réarrangement de Smiles de se produire, permettant d'isoler l'aminal pour réaliser la réaction en deux temps (Schéma 70).

b. État de transition et sélectivité

Nous avons vu dans une partie précédente que la sélectivité observée était représentée par l'étape d'addition (III.2.b.i), et dans cette partie que son état de transition était probablement fermé. Ainsi il y aurait un équilibre rapide entre le lithium centré sur le carbone et le lithium centré sur l'oxygène, et ce serait ce dernier qui mènerait vers l'état de transition productif dans le cas du lithium. On postule que les états de transition correspondants bases sur l'aluminium ou le titane seraient inaccessibles ou non-réactives (cas KHMDS + AlCl₃ ou TiCl₄). On peut ainsi présenter l'état de transition selon le modèle suivant, en utilisant le glutarimide comme substrat (Schéma 71 et Schéma 72) :



Tricoordiné sulfone-Btz

Dicoordiné Btz

Dicoordiné sulfone

Schéma 71 : Modèle d'états de transition fermés d'addition du dérivé syn



Schéma 72 : Modèle d'états de transition fermés du dérivé anti

Les deux états de transition pour les intermédiaires *syn* et *anti* sont dessinés ici sans la charge négative sur le carbone en alpha de la sulfone pour plus de clarté. De plus un seul atome de lithium a été inclus, et sa stabilisation par le THF n'a pas été représentée. On remarque plusieurs possibilités quant à la coordination du lithium : il peut être tricoordiné ou dicoordiné, par les atomes d'oxygènes de la sulfone ou par l'azote du groupement benzothiazole. Les travaux de Vidari ont montré que l'état de transition le plus favorable était le modèle tricoordiné^[53]. Dans notre cas, on peut aussi considérer sa formation comme la plus rapide (Schéma 73). Ainsi, il n'y aurait pas d'avantage significatif a une coordination d'une fonction supplémentaire en alpha du carbonyle, la géométrie étant très peu favorable.



Schéma 73 : Modèle d'états de transition préférentiels pour les deux diastéréoisomères

En utilisant les mêmes hypothèses on peut représenter de même l'état de transition du succinimide (Schéma 74).



Schéma 74 : Modèle d'états de transition préférentiel pour le succinimide

Il a été observé précédemment qu'une grande différence de régiosélectivité entre les cycles se faisait avec le groupement méthyl (III.2.b) : un ratio de 2/1 est obtenu pour le succinimide et 15/1 dans le cas du glutarimide.



Schéma 75 : Représentation du modèle d'état de transition (structures non optimisées) *syn* pour les dérivés méthyls

En comparant les états de transition des deux cycles méthylés, on observe un nette différence d'encombrement stérique généré par le groupement méthyl. Dans le cas du glutarimide, la pseudo chaise induit un positionnement du groupe méthyl vers le cycle aromatique et la sulfone, dans un espace restreint défavorable. Le succinimide étant plan, le groupement méthyl se positionne plus loin du groupement SO₂Btz, rendant l'addition moins défavorable. Cette observation est encore plus flagrante pour les dérivés anti (

Schéma 76).



Schéma 76 : Représentation de l'état de transition anti pour les dérivés méthyls

En utilisant l'état de transition d'addition on peut ainsi justifier la différence de régiosélectivité observée pour le cas du méthyl. De plus, il apparait clairement qu'inclure un groupement plus large induit une gène stérique trop grande, et certains états de transition ne semblent pas pouvoir exister à cause de la superposition .des différents atomes.

Ainsi, l'étude de l'étape d'addition nous permet d'expliquer la régiosélectivité observée. Si au premier abord, l'encombrement stérique induit par le substituant ne parait pas flagrant, une fois les contraintes de l'état de transition fermé prises en compte on remarque que la taille du groupement SO₂Btz est un frein à l'obtention du régioisomère du modèle « chélatant », et la gène stérique est trop importante.

c. Mécanisme du réarrangement de Smiles

Nous avons remarqué précédemment (III.3.a) qu'en présence de LiHMDS, l'étape d'addition était totale à -78°C et peu réversible. Ainsi une remontée en température permettait de réaliser le réarrangement de Smiles puis l'étape d'élimination pour obtenir le produit de Julia avec une conversion totale. De plus, durant l'étude sur la régiosélectivité, nous avons pu isoler et séparer les intermédiaires hémiaminals **32a** et **32b** sur le dérivé alkoxyphényl protégé par un groupement tert-butyl dimethylsilyl (Schéma 77).



Schéma 77 : Obtention des hémiaminals

Ces derniers sont obtenus avec une absence de sélectivité et un rendement de 45%, dû probablement à une dégradation sur la silice. Les deux intermédiaires ont ensuite été traité séparément par DBU dans le THF selon le mode opératoire de la réaction de Julia sur les imides. A notre surprise, les deux diastéréoisomères sont totalement convertis vers l'énamide **17b** avec un rendement similaire (Schéma 78). Cependant, l'étude réalisée pendant la thèse de Huu Vinh Trinh (II.3.d) montre que seul le diastéréoisomère *syn* peut réaliser le réarrangement de Smiles. La réaction doit ainsi passer par une transformation du dérivé *anti* en dérivé *syn*.



Schéma 78 : Traitement par DBU des deux diastéréoisomères

La première hypothèse émise par Huu Vinh Trinh est celle de la rétro-addition puis addition du composé *anti* en présence de DBU pour donner le dérivé *syn*. Cependant cette explication n'est pas possible, la réaction de Julia modifiée sur les imides ne se produisant pas à température ambiante dans le THF^[69]. Ainsi l'étape d'addition n'est pas possible, invalidant l'hypothèse.

Un second mécanisme de rétro-addition pourrait alors se produire, passant cette fois ci par l'ouverture du bicycle. Ensuite, une addition de l'azote chargé négativement sur le carbonyle donnerait les deux diastéréoisomères, le produit *syn* étant ensuite consommé lors du réarrangement de Smiles, ce dernier étant irréversible. Le processus d'ouverture/fermeture étant réversible, l'équilibre serait ainsi déplacé en faveur du dérivé *syn*, permettant la conversion totale du diastéréoisomère *anti* (Schéma 79).



Schéma 79 : Mécanisme par ouverture du bicycle

Si les mécanismes de rétro-addition puis addition permettent d'épimériser l'intermédiaire au niveau de l'hémiaminal, on peut envisager une épimérisation au niveau de la sulfone. En effet, l'alcoolate formé pourrait déprotoner partiellement le carbone portant la sulfone, menant ainsi à un équilibre déplacé en faveur de l'alcoolate. De plus, dans le cas du dérivé *anti*, la déprotonation parait favorable, de par la proximité entre l'hydrogène et l'alcoolate. De même que précédemment, la conversion du dérivé *syn* conduirait à un déplacement de l'équilibre en sa faveur, et ainsi et la formation totale du produit désiré (Schéma 80).



Schéma 80 : Épimérisation du centre portant la sulfone

Les deux mécanismes précédents sont unimoléculaires, mais il est possible d'envisager une transformation bimoléculaire permettant d'obtenir le produit désiré. En effet le mécanisme ne passerait pas nécessairement par une isomérisation d'un des deux centres pour convertir l'intermédiaire *anti* en *syn* mais par une addition ipso de l'alcoolate d'un intermédiaire sur l'autre, suivie du réarrangement de Smiles. Ainsi les deux intermédiaires *anti* subiraient le réarrangement de manière intermoléculaire suivi de l'élimination pour donner le produit désiré (Schéma 81).



Schéma 81 : Réarrangement de Smiles bimoléculaire

IV. Conclusion

Nous avons montré que l'oléfination de Julia modifiée sur les imides précédemment développée fournit une voie hautement régiosélective pour la synthèse d'indolizidines et quinolizidines substituées. L'étude de la régiosélectivité des substrats α-alkyle et α-hydroxy alkyle a montré une sélectivité complète envers un seul régioisomère résultant de la réaction sur le groupe carbonyle le moins encombré dans toutes les conditions, à l'exception du système méthylindolizidine, pour lequel la régiosélectivité était plus modeste. La formation de l'autre régioisomère à travers le modèle « chélatant » avec un groupe protecteur semble plus difficile, et à ce stade, aucune condition n'a été trouvée pour y accéder par cyclisation régiosélective. L'utilité de cette transformation a ensuite été démontré par la synthèse d'un alcaloïde naturel, la Pandalizine A. Enfin, l'étude des conditions réactionnelles a permis de dégager des hypothèses quant au mécanisme d'addition et du réarrangement de Smiles, permettant de mieux comprendre la régiosélectivité totale observée dans la majorité des cas.

La formation exclusive du régioisomère le plus encombré nous pousse alors vers la synthèse de la Lannotinidine A. Nous verrons alors dans le prochain chapitre les transformations envisagées pour effectuer la cyclisation conduisant au squelette du produit naturel.

Chapitre 2 : réactivité des énamides et fonctionnalisation de l'énamide quinolizidone

I. Introduction : stratégie rétrosynthétique

Dans la partie précédente, nous avons développé une méthodologie de synthèse permettant d'obtenir des énamides de type quinolizidine par réaction de Julia modifiée intramoléculaire régiosélective. Les résultats montrent que l'énamide alors formée est celle correspondant à l'attaque sur le carbonyle, le moins encombré. En conséquent, il apparait logique de choisir comme cible de notre application de cette méthodologie en synthèse la molécule possédant la fonctionnalisation de ce côté-ci.



Schéma 82 : Choix du produit de synthèse

Notre choix s'est donc porté sur la Lannotinidine A, cette dernière possédant la fonctionnalisation du côté le moins encombré vis-à-vis de la réaction de Julia modifiée. A partir de cet intermédiaire clé bicyclique, énamide ou vinylsulfone, nous envisageons le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 83)



Schéma 83 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour la Lannotinidine A

Dans un premier temps, le bras portant les différents groupes fonctionnels est introduit par aldolisation, permettant ainsi de former le bicycle substitué. Enfin une cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir le squelette du produit naturel. Enfin, la fonctionnalisation tardive du substrat permet d'obtenir la Lannotinidine A. L'étape clé est alors la cyclisation intramoléculaire à réaliser soit sur l'énamide, soit sur la vinylsulfone. Il nous apparait alors nécessaire d'évaluer le type de réaction pouvant être réalisé sur ce type de substrat, à commencer par l'énamide. En effet ces derniers ont été utilisés en méthologie de synthèse et possèdent une réactivité bien définie, mais aucun exemple n'a été rapporté dans le cas d'un énamide bicyclique. En conséquence nous avons choisi dans cette partie de nous intéresser à la réactivité de cet énamide bicyclique pour évaluer quel type de transformation est réalisable, et ainsi orienter notre synthèse vers les groupes fonctionnels adaptés pour effectuer l'étape de cyclisation intramoléculaire. Nous étudierons donc les différents types de réactivité

sur l'énamide quinolizidone de manière intermoléculaire dans un premier temps afin d'évaluer rapidement les fonctions essentielles à notre synthèse. De plus, dans le cas où il est possible de former le tricycle de type Fasicularin^[95] par fonctionnalisation intermoléculaire, nous envisageons de pouvoir obtenir le tétracycle après une étape d'aldolisation intramoléculaire (Schéma 84).



Schéma 84 : Fonctionnalisation de l'énamide bicyclique

Dans cette optique, nous verrons dans une première partie bibliographique les différentes transformations associées aux énamides, puis dans une seconde comment nous pouvons appliquer ces transformations à notre substrat bicyclique.

II. Bibliographie : réactivité des énamides tertiaires

Les énamines sont connues depuis plus de 60 ans grâce aux travaux de Stork en 1963^[96]. Le caractère donneur de l'azote rend les énamines plus électrons-riches que les éthers d'énols, les prédisposant à des additions électrophiles. Cependant cette réactivité rend les énamines très sensibles à l'hydrolyse et ainsi peu stables.

Les énamides et énecarbamates portant un groupement électroattracteur sur l'azote les rendent moins électrons riches, mais permet un équilibre entre stabilité et réactivité. Ils sont donc une sous-catégorie des énamines, avec un carbone ß nucléophile, et un carbone α électrophile. Cette perte de réactivité permet ainsi aux énamides de réagir comme de simples double liaisons C=C et d'incorporer une fonctionnalité azotée dans des systèmes complexes. Dans le cadre de notre synthèse, l'intermédiaire clé est un énamide tertiaire, l'atome d'azote étant lié à 3 carbones, et ainsi dans cette partie nous verrons l'utilisation des énamides tertiaires en synthèse organique et la réactivité qui leur est associés.

1. Monofonctionnalisation des énamides

a. Addition électrophile en position ß

Si la présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote prédit une baisse de la nucléophilie des énamides vis-à-vis des énamines, les travaux de Mayr sur la cinétique des additions nucléophiles d'énamides sur les ions benzhydrylium permettent une approche qualitative et quantitative de leur réactivité^[97] (Schéma 85).



Schéma 85 : Échelle de nucléophilie des énamides

Les résultats de cette étude montrent que les énamides se situent au niveau des éthers d'énols silylés et sont deux à trois fois moins nucléophiles que leurs homologues énamines. Les travaux de Wang^[98] suggèrent que les énamides tertiaires sont peu réactifs pour l'addition électrophiles : en effet ils ne peuvent pas réaliser d'*ene* réaction, mécanisme prépondérant dans le cas des énamides secondaires. Cependant il est possible de réaliser des additions électrophiles avec les énamides tertiaires dans des conditions plus favorables, notamment pour former des cycles de manière intramoléculaire.

Les premières études portent sur l'addition intramoléculaire d'énamides sur des époxydes activés par un acide de Brønsted pour synthétiser des clausenamides^[99]. La réaction est conduite soit en présence de TFA pour donner le cyclohexène selon la réactivité attendue, soit dans l'eau à reflux pour donner un cycle à 5 chainons (Schéma 86).



Schéma 86 : Addition d'énamides sur des époxydes intramoléculaires

La surprenante réactivité observée dans l'eau est supposée due à la délocalisation du doublet de l'azote sur le carbonyle, rendue possible par la présence de nombreuses liaisons hydrogènes en milieu aqueux. L'énamide se comporte alors comme un styrène, réalisant la cyclisation en position α et le carbocation généré est ensuite hydrolysé (Schéma 87).



Schéma 87 : Mécanisme de la cyclisation

Les cétones benzyliques sont aussi réactives dans ce type de cyclisation^[100], catalysée par le trichlorure de fer (III). Dans ce cas l'aminal est obtenu avec conjugaison de la double liaison pour former l'énone benzylique (Schéma 88).



Schéma 88 : Cyclisation sur les cétones aromatiques avec FeCl₃

La réaction peut être aussi réalisée de manière énantiosélective en ajoutant un catalyseur type Cr-SALEN (III). Dans ce cas, l'énone n'est pas obtenue et l'énamide est régénéré (Schéma 89) avec des rendements supérieurs à la version achirale, et d'excellentes sélectivités^[101].





Les aldéhydes sont aussi de bons partenaires pour cette cyclisation, en utilisant cette fois un énamide endocyclique avec un groupement électroattracteur à l'extérieur du cycle. La réaction est catalysée de manière énantiosélective par un complexe BINOL-Ti formant l'alcool chiral^[102] (Schéma 90).



Schéma 90 : Cyclisation sur des aldéhydes

De plus, les imines étant des électrophiles de choix la réaction peut s'effectuer en formant une imine *in-situ* par l'addition d'une amine, catalysée ou non par un acide de Brønsted^[103] (Schéma 91).



Schéma 91 : Cyclisation sur des imines

Ce type de cyclisation peut être mise à profit dans les synthèses de dihydropyridines, en utilisant l'addition nucléophile intramoléculaire d'énamides tertiaires sur des alcynes catalysée par un complexe d'or (I)^[104] (Schéma 92).



Schéma 92 : Synthèse de dihydropyridines par addition sur des alcynes

La cyclisation s'effectue après coordination du métal sur la triple liaison, et addition 6-*endodig.* Ce type de réactivité est à l'opposé de celle observé avec des 1,5-enynes qui donnent majoritairement des cycloisomérisations 5-*endo*^[105] : c'est donc la nature de l'énamide qui induit ce type de réactivité. Les dihydropyridines obtenues peuvent ensuite être converties en pyridines par oxydation aromatisante.

b. Catalysée par les métaux de transitions

i. a fonctionnalisation intramoléculaire avec du palladium

La réactivité tempérée des énamides comparée aux énamines leur permet de réagir comme de simples liaisons C=C dans certaines transformations, et notamment dans le cas des réactions pallado catalysée comme la réaction de Heck, cette dernière nécessitant des alcènes désactivés. Cette réactivité est démontrée par le groupe de Grigg en 1986 avec la cyclisation intramoléculaire d'iodure d'aryl sur des énamides tertiaires polysubstitués^[106] résultant en la formation de centre carbonés quaternaires (Schéma 93). Lorsque l'étape d'élimination est possible, l'addition s'effectue sur le carbone α régiosélectivement suivie de l'élimination formant la liaison C=C isomérisée.



Schéma 93 : Réaction de Heck intramoléculaire sur les énamides

Cette méthodologie offre une grand régiosélectivité et sera appliquée dans de nombreuses synthèses totales comme la (-)-camptothecin par le groupe de Collins^[107] (Schéma 94) ou la magallanesin par Kurihara^[108].



Schéma 94 : Synthèse de la (-)-camptothecin

Il est à noter ici que la transformation s'effectue en présence de de Pd(II) avec ou sans ligand phosphoré.

ii. α fonctionnalisation intermoléculaire avec du palladium

Le groupe de Larhed développe ensuite cette méthodologie de façon intermoléculaire avec des énamides dérivés de l'acétaldéhyde et des acides boroniques aromatiques^[109].



Schéma 95 : Couplage de Heck intermoléculaire sur les énamides avec des acides boroniques

La réaction s'effectue avec du Pd(II) et un ligand de type diimine en présence d'oxygène pour régénérer le catalyseur (Schéma 95), et donne de bons rendements et une excellente régiosélectivité pour le carbone α , reformant l'énamide. Il est important de noter ici que cette sélectivité est obtenue uniquement en présence du ligand. De plus, la sélectivité augmente lorsque le groupement R est donneur ce qui suggère un mécanisme cationique : Larhed réalise alors une étude mécanistique par DFT pour expliquer la sélectivité obtenue (Schéma 96).



Schéma 96 : Mécanisme d'addition du complexe de palladium sur l'énamide

Les résultats sont concordants avec son hypothèse de mécanisme cationique : la différence d'énergie d'activation entre les états de transition TS_ α et TS_ β ($\Delta\Delta E$) augmente avec le caractère donneur du substituant (-3.5kcal.mol⁻¹ pour MeO, et -0.5kcal.mol⁻¹ pour COMe), expliquant l'addition plus favorable en α .

La réaction peut aussi s'effectuer avec des triflates, plus réactifs que les halogènes, donnant ici aussi une régiosélectivité α totale^[110]. La transformation introduit un groupe *o*-bromoaryl pour effectuer ensuite une réaction intramoléculaire carbonylative en présence de molybdène hexacarbonyle comme source de CO et de sel de G.Fu comme ligand, produisant des indanones (Schéma 97).


Schéma 97 : Synthèse d'indadones par réactions de Heck successives

La réaction peut aussi s'effectuer dans des liquides ioniques^[111] ou bien avec des sels d'aryls diazonium sur des énécarbamates endocycliques^[112]. Dans ce cas, le produit obtenu voit la double liaison s'isomériser, ne reformant pas la fonction énamide comme dans les cas précédents (Schéma 98).



Schéma 98 : Réaction de Heck avec des aryldiazoniums

iii. Réaction de métathèse

La métathèse par fermeture de cycle (RCM) s'est imposée comme une méthode de choix pour la synthèse de cycles de moyenne et grande taille, notamment dans la synthèse de molécules complexes. Le premier exemple de RCM sur les énamides est rapporté par Rutjes en 2001 pour former des énecarbamates cycliques^[113] à 5 ou 6 chainons.



Schéma 99 : Formation d'énecarbamates cycliques par RCM

La réaction s'effectue entre un alcène terminal non substitué et un énamide tertiaire susbstitué en α , en utilisant les catalyseurs développés par Grubbs (Schéma 99) et donne des bons rendements. Benasar effectue une transformation sur des substrats similaires : *exo*-méthylénation d'un amide pour former l'énamide^[114] suivit d'une RCM produisant des énamides tertiaires cycliques (Schéma 100)



Schéma 100 : Tandem méthylénation - RCM

Les énamides secondaires sont aussi réactifs dans ces conditions comme le montrent les travaux de Manzoni pour former des bicycles azotés avec des énamides dont l'atome d'azote est à l'extérieur du cycle^[115] (Schéma 101). La RCM forme ici des lactames à 6 ou 7 chainons avec de très bonnes conversions.



Schéma 101 : Formation de lactames bicycliques par RCM

Dans cette première partie nous avons vu comment un énamide ou énécarbamate peut être fonctionnalisé sélectivement en position β . Le caractère nucléophile permet des additions de divers électrophiles activés en condition catalytique ou non. Enfin, la réactivité tempérée de l'énamide est mise à profit dans les réactions métallo-catalysée. Cependant cette réactivité peut aussi être utilisée pour réaliser une bifonctionnalisation en α et en β .

2. Bifonctionnalisation des énamides

Les énamides peuvent aussi être bifonctionnalisés en une seule étape : comme les éthers d'énols, ils sont de bons partenaires dans de nombreuses cycloadditions et la présence de l'azote en fait de très bons accepteurs de radicaux. De plus il est possible après addition sur un électrophile de subir une attaque nucléophile sur l'iminium formé (Schéma 102).



Schéma 102 : Bifonctionnalisation des énamides

Ces derniers sont aussi d'excellents substrats pour l'hydrogénation catalytique énantiosélective, permettant l'accès à divers acides aminés. Mais ce thème ne sera pas abordé dans cette partie, ayant fait l'objet de nombreuses études de revues^[116]. Nous verrons donc dans cette partie les diverses méthodes de bifonctionnalisation des énamides.

a. Cycloadditions

i. Cycloaddition [2+1]

Les énamides réagissent avec différents carbènes pour former des cyclopropanes, comme le montrent les travaux de Hsung avec une cyclisation de type Simmons-Smith réalisée sur des énécarbamates trisubstitués dérivés des copules d'Evans^[117].



Schéma 103 : Réaction de Simmons-Smith sur des énécarbamates

La réaction donne de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité due à l'induction de la copule (Schéma 103). La transformation peut aussi être réalisée avec un carbène formé à partir des dérivés type diazoacétate et un dimère de rhodium acétate^[118] (Schéma 104).



Schéma 104 : Réaction d'énécarbamate avec un rhodium carbène

Dans ce cas l'énamide est disubstitué, et la diastéréosélectivité relative entre les deux faces d'attaque est excellente (>95/5 dans tous les cas). Les rendements sont similaires à la réaction

de Simmons-Smith, et les ratio *syn/anti* vont jusqu'à 19/1, augmentant avec la taille des substituants sur l'ester et l'énamide. De plus, aucune différence de réactivité n'est observée entre les énamides E et Z.



Schéma 105 : Mécanisme proposé pour la cyclopropanation

Afin d'expliquer cette sélectivité *anti*, Hsung propose un mécanisme dans lequel le carbène se positionne avec le carbonyle orienté du côté de l'azote, afin de stabiliser le carbone α électrodéficient (Schéma 105). La gène stérique générée entre les substituants de l'ester et de l'énamide détermine ensuite l'attaque la plus favorable entre les deux états de transitions, produisant majoritairement le dérivé le moins encombré *anti*.

Enfin ce type de substrat est aussi réactif dans des réactions d'époxidation : cependant dans ce cas, l'époxide est obtenu en présence de dimethyldioxirane^[119], l'oxydation avec mCPBA conduisant inévitablement à l'ouverture de l'époxide (II.2.b.i). Cependant l'epoxide formé n'est stable que 2h, se dégradant après.



Schéma 106 : Epoxidation d'énécarbamates

Les rendements obtenus sont excellents, et les diastéréosélectivités relatives résultant de la différenciation de l'attaque π -faciale vont jusqu'à 93:7 *anti/syn* pour les énamides *Z*, et 79:21 pour les *E* (Schéma 106), et augmentent avec la taille du groupement R₁. La différence de sélectivité est expliquée par une étude DFT : la plus faible sélectivité observée pour l'isomère *E* est due à une configuration dans laquelle le groupement aromatique, la double liaison et la copule d'Evans sont coplanaires ; ainsi le groupement R₁ bloque moins la face d'attaque non désirée. Dans le cas de l'isomère *Z*, ils ne sont pas coplanaires, provoquant une torsion de la liaison N-C=C, et ainsi un plus grand blocage de la face d'attaque non désirée (Schéma 107).



Schéma 107 : Différence conformationnelle entre l'isomère E et Z avec R1=tBu

ii. Cycloadditions [2+2] et [3+2]

La première cycloaddition de type [2+2] est réalisée par le groupe de Correia en 1999 dans le but de synthétiser énantiosélectivement la lactone de Geissman-Waiss^[120]. Il utilise le dichlorocétène et des énecarbamates cycliques portant une copule chirale pour induire une approche diastéréofaciale (Schéma 108).



Schéma 108 : Cycloaddition [2+2] sur des énécarbamates cycliques chiraux

La cycloaddition est efficace et conduit à la formation d'un bicycle avec de faibles excès diastéréomériques, la meilleure sélectivité étant observée pour les copules chirales portant un groupe aromatique avec un d.r de 4/1. Ceci suggère un π -stacking entre l'atome d'azote et le cycle aromatique, encombrant plus sélectivement une face et induisant une meilleure différenciation faciale entre les deux approches (Schéma 110). De plus, la nature électronique de l'énecarbamate induit une régiosélectivité totale, le carbonyle étant toujours observé sur le carbone β de l'énamide.



Schéma 109 : Approche préférentielle induite par π -stacking pour les copules aromatiques

L'efficacité de cette transformation sera mise à profit par différents groupes, notamment pour réaliser la synthèse de divers indolizidines et quinolizidines naturelles à partir de dérivés chiraux de la proline et de cétènes monosubstitués^[121] (Schéma 110).



Schéma 110 : Cycloaddition avec des cétènes monosubstitués

Les énamides sont aussi réactifs dans des cycloadditions de type [3+2] avec des oxides de nitriles comme le montrent les travaux du même groupe^[122]. La réaction produit des isoxazolines régiosélectivement à partir d'énamides cycliques à 5 ou 6 chainons avec des rendements corrects (Schéma 111).



Schéma 111 : Formation d'isoxazolines à partir d'énamides cycliques

Des travaux plus récents montrent aussi que les énécarbamates à 4 chainons substitués effectuent aussi cette transformation avec assistance d'un chauffage micro-ondes^[123]

iii. Réaction de Diels-Alder^[124]

Les diénamides étant électrons-riches, ils peuvent être utilisés comme diène pour faire des réactions de Diels-Alder à demande normale avec divers alcènes électrons déficients. Cette transformation est réalisée pour la première fois par le groupe d'Overmannn en 1978 sur des énamides secondaires^[125], et Oppolzer en 1979 sur les énamides tertiaires^[126] (Schéma 112).



Schéma 112 : Diels-Alder sur les 1-amido-1,3-butadiène d'Oppolzer

La réaction est totalement régiosélective et majoritairement *endo* sélective de par la présence de l'amide permettant un meilleur recouvrement des orbitales. L'utilisation d'énécarbamates cycliques (*N*-acylamino diènes) permet de former des hydroquinolines par cette réaction^[127] (Schéma 113).



R= Me, 85%, d.r.: 88:12 R= OTBS, 70%, d.r.: 78:22

Schéma 113 : Réaction de Diels-Alder avec un dérivé cyclique

On remarque dans ce cas que la réaction est totalement *endo* sélective contrairement à l'exemple précédent. De plus, il est à noter ici que la conversion diminue lorsque le diène est plus riche en utilisant un éther d'énol silylé.

Le groupe de Rawal a réalisé de nombreux travaux sur les 1-Amino-3-siloxy-1,3dienes^[128] dans les années 90 et il a démontré leur grande efficacité dans la réaction de Diels-Alder. Cette réactivité est aussi observée lorsque un énecarbamate est utilisé à la place d'une énamine sur le diène, comme le montrent ses travaux sur la synthèse du squelette d'aspidosperma^[129] dans le cas de la Tabersonine (Schéma 114).



Schéma 114 : Diels-Alder à partir de 1-Amido-3-siloxy-1,3-dienes

On observe la même régio et *endo* sélectivité que précédemment avec une excellente conversion. Ces « diènamides » se distinguent des « diénamines » par leur plus faible réactivité : pour les énamides il est nécessaire de chauffer la réaction jusqu'à 100°C, là ou la réaction s'effectue à des températures négatives avec les énamines. Cependant la même régio et *endo* sélectivité est observée dans les deux cas. La même réaction est réalisée par Nicolaou dans la synthèse de la Placentin^[130] et des rendements similaires sont obtenus sur les diénophiles cycliques^[131].

Rawal développe ensuite une version asymétrique en utilisant un catalyseur de type Cr(III)-SALEN développé par Jacobsen. La réaction est réalisée à basse température sur 2 à 5 jours et donne d'excellents rendements et excès énantiomériques^[132] (Tableau 15).



Tableau 15 : Diels-Alder asymétrique sur des diénamides

Les *N*-acylamino diènes cycliques à 7 chainons effectuent aussi cette transformation comme le montre l'étude de Sulikowski avec le maléimide^[133]. Cependant la cyclisation est *exo* sélective dans ce cas, à cause des interactions 1,3-diaxiales générées pas le cycle à 7 chainons, et fournit des rendements légèrement inférieurs (Schéma 115).



Schéma 115 : Cyclisation sur des énamides cycliques à 7 chainons

Les énamides peuvent aussi être utilisés comme diénophiles dans des réactions d'hétéro Diels-Alder, comme le montre Dujardin avec des vinyl oxazolidinones^[134]. La réaction est catalysée par des lanthanides et totalement régiosélective, le carbone α de l'énécarbamate étant plus électro déficient. De plus on observe une bonne *endo* sélectivité (Schéma 116).



Schéma 116 : Hétéro Diels-Alder sur les énamides

La réaction peut aussi être effectuée en version asymétrique avec des vinyloxazolidinones chirales de type Evans^[135].

iv. Réaction de Povarov et aza Diels-Alder

La réaction de Povarov est une *aza* Diels-Alder à demande inverse mettant en jeu une imine aromatique servant de diène et un alcène^[136]. Le premier exemple de ce type de cyclisation avec des énamides est rapporté en 1992 dans la synthèse de 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines^[137] en utilisant un énamide tertiaire.



1/1 cis/trans

Schéma 117 : Réaction de Povarov avec un énamide

La réaction est effectuée en présence d'acide de Lewis, ici BF₃.Et₂O (Schéma 117) et ne conduit à aucune diastéréosélectivité *cis/trans* mais est totalement régiosélective. La réaction a été étendue aux énamides cycliques, avec utilisation de différents acides de Lewis comme InCl₃ ou des terres rares mais conduit toujours à un faible contrôle de la diastéréosélectivité^[138].

Il est aussi possible de réaliser cette transformation de manière énantiosélective comme le montrent les travaux de Jacobsen^[139]. A la différence de la méthodologie développée de Zhu et Masson dans laquelle c'est une énamide secondaire qui est activée par un acide phosphorique chiral^[140], c'est ici une activation par liaison hydrogène avec une urée. Dans ce cas, et d'après l'étude DFT réalisée, seule l'imine est activée par protonation et

coordination au ligand, ce qui permet d'utiliser les énamides tertiaires moins réactifs. A noter dans ce cas que les substituants de l'imine (Ar) et l'amide obtenu ont une relation *anti* contrairement à la sélectivité *syn* obtenue précédemment.



Schéma 118 : Réaction de Povarov énantiosélective avec des énamides tertiaires

b. Addition tandem électrophile-nucléophile

Comme dans le cas des substitutions électrophiles vues précédemment, les énamides tertiaires sont aussi limités dans les additions tandem électrophile-nucléophile, cette dernière étant plus dure à activer sans la liaison NH. Ainsi nous présenterons ici quelques réactions mettant en évidence cette double fonctionnalisation.

i. Réactions d'oxydation

Nous avons vu dans ce chapitre que la réaction d'époxidation des énécarbamates dérivés des copules d'Evans s'effectuait avec le DMDO (II.2.b.i). En effet en utilisant mCPBA, l'époxyde est ouvert par assistance de l'azote, et l'acide méta-chlorobenzoïque s'additionne sur l'imine (Schéma 119). Le produit peut ensuite être converti en aminal par addition de méthanol en conditions acides pour former le dihydroxyl avec peu de diastérosélectivité^[141].



Schéma 119 : Oxydation au mCPBA d'un énecarbamate

ii. Énamides dérivés de cétones et tertiaires

Dans la première partie, nous avons vu que les énamides tertiaires sont moins réactifs comme nucléophiles, et nécessitent certaines conditions pour être réactifs comme lors de l'addition sur des électrophiles activés selon un processus intramoléculaire (II.1.a). Cependant, l'addition nucléophile d'un énamide tertiaire s'accompagne de la formation d'un *N*-acyliminium plus réactif que l'imine des énamides secondaires. Wang suggère ainsi que les énamides tertiaires peuvent réaliser des additions sur des électrophiles si elles conduisent à la formation

d'un cycle. Pour valider cette hypothèse, il réalise l'addition d'un énamide tertiaire sur le salicylaldéhyde, ce dernier portant un groupement hydroxyle en β de l'aldéhyde capable de s'additionner sur le *N*-acyliminium. Alors que les aldéhydes ne sont pas réactifs avec les énamides tertiaires habituellement, la formation du cycle de type chromanol est totale^[142].



Schéma 120 : Difonctionnalisation d'énamides tertiaires par formation de chromanol

La réaction est effectuée en conditions énantiosélectives avec un complexe BINOL-Ti pour activer le carbonyle (Schéma 120), mais peut être réalisée en condition achirale avec les acides de Lewis FeCl₃ ou SnCl₂.

Les énécarbamates cycliques réagissent avec les *N*-acyliminiums puis divers nucléophiles carbonés comme le montrent les travaux de Yoshida^[143] (Schéma 121)



Schéma 121 : Difonctionnalisation d'énécarbamates cycliques

La diastéréosélectivité observée étant excellente dans la majorité des cas, une étude DFT a été conduite pour l'expliquer. Les résultats montrent que l'addition sur le *N*-acyliminium conduit à la formation là aussi d'un dérivé cyclique particulièrement stable, avec un gain de 16kcal.mol⁻¹ par rapport à l'intermédiaire acyclique, favorisant grandement la réaction d'addition. Le cycle induit ensuite l'attaque du nucléophile en position α pour donner le dérivé *trans* sélectivement (Schéma 122).



Schéma 122 : Formation d'un intermédiaire cyclique par addition sur les N-acyliminiums

Cette stratégie de difonctionnalisation par formation de cycle est reprise dans les différentes synthèses de la Nakadomarin A. Le groupe de Funk synthétise ce produit naturel avec une addition de Michael intramoléculaire sur un dicarbonyl α , β insaturé avec un énécarbamate cyclique, suivie de l'addition d'un noyau pyrrole sur le *N*-acyliminium formé^[144]

(Schéma 123). La réaction est catalysée par $Sc(OTf)_3$ comme acide de Lewis, et il est à noter dans ce cas que seul l'isomère Z conduit à la formation du cycle, le *E* ne permettant pas l'attaque du pyrrole sur l'iminium.



Schéma 123 : Formation de squelette de la Nakadomarin A par addition tandem sur un énamide cyclique

La même stratégie est utilisée ensuite par Zhai, en utilisant cette fois un alcyne interne activé par le PtCl₂ comme électrophile^[145] à la place d'un carbonyl insaturé, méthodologie développée par Dake^[146] (Schéma 124).



Schéma 124 : Addition sur les alcynes catalysée par le platine

La réaction permet de former des spiro cycles à 5 chainons, et l'iminium subit l'attaque d'un alcool puis est réduit. Cependant, si l'alcyne est substitué par un groupe pouvant servir de nucléophile, alors ce dernier s'additionne sur l'iminium, après une addition 6-*endo-dig* préférentielle sur l'alcyne (Schéma 125).





iii. Réactions radicalaires intramoléculaires

Les premiers travaux sur la chimie radicalaire des énamides sont réalisés par le groupe d'Ishibashi avec l'addition de radicaux phényliques de manière intramoléculaire. Il étudie alors l'influence de la taille du cycle et de la position du groupement électroattracteur de l'énamide sur la taille du cycle formé en conditions radicalaires. Dans le premier cas, lorsque le carbonyle est présent dans le cycle, seul la cyclisation 5-*exo-trig* est obtenue, avec formation cinétique du radical méthyl peu stable^[147] (Schéma 126). Lorsque le carbonyle est à l'extérieur du cycle, seul le produit 6-*endo-trig* est observé, résultant de la formation du produit plus stable thermodynamiquement, le radical étant stabilisé par l'azote^[148]. De plus dans ce cas, il est supposé que l'alcène doit se positionner en anti du groupe COEt à cause de la gène stérique,

positionnant ainsi le sommet 6-*endo* plus proche du cycle aromatique, favorisant cette attaque de manière cinétique.



Schéma 126 : Influence de la position du groupement électroattracteur sur la cyclisation

Cette différence de réactivité est aussi observée pour les cycles à 7 : la cyclisation conduit à la formation d'un mélange 3/1 en faveur de la cyclisation 6-*exo-trig* lorsque le carbonyle est dans le cycle, et un ratio supérieur à 93/7 en faveur de l'attaque 7-*endo-trig* dans le cas contraire^[149] (Schéma 127).



Schéma 127 : Formation de cycle à 7 chainons sélective

Cette stratégie pour l'obtention sélective de cycles à 7 chainons est ensuite appliquée dans la synthèse totale de la Lennoxamine^[150] *via* une cascade radicalaire avec deux cycles aromatiques pour former le tétracycle naturel (Schéma 129), et dans celle de la Stemonamide en version non aromatique^[151] (Schéma 128).



Schéma 128 : Synthèse de la Stemonamide par cascade radicalaire



Schéma 129 : Synthèse de la Lennoxamine par cascade radicalaire

iv. Additions radicalaires intermoléculaires en conditions classiques

Dans les parties précédentes, nous avons vu que les vinyloxazolidinones étaient des substrats privilégiés pour subir diverses fonctionnalisations avec une grande diastéréosélectivité. Ils sont aussi réactifs en conditions radicalaires pour introduire différentes chaines portant un groupe électroattracteur, substrats difficilement introduits par addition nucléophile. Wu développe cette réactivité avec des iodures d'alkyles ce qui permet l'addition du radical sur l'énamide^[152]. Cette réaction peut aussi être réalisée avec des bromures d'alkyles en présence de TBAI (Schéma 130).



Schéma 130 : Addition-élimination radicalaire sur les vinyloxazolidinones

Cependant cette méthodologie conduit ici à la reformation de l'énécarbamate par une étape d'élimination et non à la chaine saturée par transfert d'hydrure comme sur les énamines^[153] où par l'addition d'un radical en $\alpha^{[154]}$. De plus lorsque R₁ est un groupe benzyle et que la réaction est conduite en l'absence de base, on observe la formation d'un produit tricyclique résultant de l'addition du cycle aromatique sur le carbone α . Le mécanisme proposé est alors un mécanisme radicalaire et polaire, avec passage par un carbocation en α (Schéma 131). Ce carbocation peut être formé par transfert d'atome ou par « single electron transfer » avec l'halogénure présent dans le mélange propageant ainsi la chaine. Cette étape est ensuite suivie par l'élimination formant l'énécarbamate substitué.



Schéma 131 : Mécanisme supposé pour la réaction

Ce type d'énamide est aussi utilisé dans des réactions d'hydroamination radicalaires selon le processus développé par Studer, à partir d'une *N*-Boc hydrazine dérivée de l'ester de Hantzsch. Cette dernière, en présence de triéthylborane et d'air comme initiateur et de thiophénol comme agent de propagation de chaine, conduit à la formation du radical BocNH[•] par aromatisation de la pyridine qui réagit ensuite avec l'énamide pour former l'amine avec de bons rendements^[155] (Schéma 132).



Schéma 132 : Hydroamination d'énamides

La méthodologie peut être réalisée sur d'autres oléfines, mais la sélectivité d'addition α/β est faible dans ces cas, contrairement aux énamides où l'addition s'effectue régiosélectivement en β pour former le radical stabilisé. Les copules d'Evans peuvent être employées ici pour fournir l'amine secondaire avec des rendements corrects et une excellente sélectivité.

Les énamides tertiaires peuvent aussi être dihydroxylées en conditions radicalaires en employant du TEMPO et du chlorure de fer (III) catalytique^[156]. On introduit alors le TEMPO en β et en conditions oxydantes (O₂ + NaNO₂), de l'eau est introduite en position α puis oxydée pour donner le carbonyle (Schéma 133).



Schéma 133 : Alpha oxydation en présence de TEMPO et d'oxydant

Le groupe de Masson a développé une transformation similaire à partir de bisacetoxy iodobenzene, permettant d'introduire un azide au lieu d'un hydroxyle^[157].

v. En conditions photochimiques

Les énamides sont aussi réactifs dans des mécanismes [2+2] photochimiques, comme le montre le groupe d'Adam en 2001 avec son étude de la réaction de Paterno-Büchi réalisée sur les énécarbamates. Ces derniers se révèlent très réactifs dans ces conditions et permettent de former des 3-aminooxétanes^[158].



Schéma 134 : Réaction de Paterno-Büchi sur les énécarbamates

La réaction est conduite sur des énécarbamates tertiaires avec des aldéhydes benzyliques pour fournir de bons rendements (Schéma 134). Dans ces conditions, la cyclisation conduit à de faibles excès diastéréomériques, diminuant avec la taille du substituant sur la double liaison.

vi. SOMO activation

Les énamines^[159] et éther d'énols silylés^[160] sont de bons réactifs pour une SOMO activation en présence de CAN. Les énamides, possédant une réactivité similaire à ces derniers, se révèlent aussi réactifs dans ces conditions^[161]. Un groupement allyl peut donc être introduit en β , suivi d'un alcool en α en utilisant un dérivé de type Allyl-TMS (Schéma 135). La réaction fournit de bons rendements mais une très mauvaise sélectivité. De plus l'addition de l'alcool peut s'effectuer en intramoléculaire s'il est présent sur le substituant de l'énamide, ce dernier pouvant aussi être cyclique.





Le mécanisme est supposé passer par l'oxydation à un électron de l'énamide, formant le radical en position β et l'iminium. Ce radical est substitué par l'allyl-TMS, le triméthysilyl est éliminé pour former l'alcène, et enfin l'iminium est attaqué par l'alcool pour donner l'aminal (Schéma 136).



Schéma 136 : Mécanisme de SOMO activation sur les énamides

III. Fonctionnalisation de l'énamide bicyclique

1. Monofonctionnalisation de l'énamide bicyclique non substitué

Dans un premier temps, notre étude sur la fonctionnalisation de l'énamide s'est portée sur sa monofonctionnalisation, notamment par des additions électrophiles en β . Dans ce cadre, nous utiliserons le bicycle quinolizidine non substitué obtenu par réaction de Julia modifiée (Schéma 137), afin de limiter les réactions secondaires possibles avec certains substituants, mais aussi pour avoir des produits plus simples à analyser.





Si les résultats précédents (II.1) sur les énamides tertiaires ne prédisposent pas notre substrat à réagir de cette manière du fait de leur faible nucléophilie, il apparait néanmoins nécessaire d'évaluer cette déconnexion (Schéma 138).



Schéma 138 : Addition d'électrophiles en position β de l'énamide

Nous nous attendons alors après addition de l'électrophile à régénérer l'énamide, soit sur sa position initiale par élimination de l'hydrogène au pied du nouveau substituant, ou bien par élimination de celui présent sur l'autre cycle.

a. Addition en β sur des électrophiles carbonés

i. Propiolate d'éthyle comme électrophile

Le premier électrophile utilisé pour évaluer cette déconnexion est le propiolate d'éthyle dans une réaction de type Stork-Michael, ester insaturé connu pour être un bon électrophile dans les additions conjuguées. Nous avons donc testé ce réactif, avec activation ou non par divers acides de Lewis ou Brønsted (Schéma 139) :



Schéma 139 : Réaction avec l'éthyl propiolate

Parmi les acides de Brønsted l'acide formique et l'acide triflique ont été testés mais ne donnèrent aucune conversion. De même, BF₃.Et₂O et TiCl₄ n'ont donné aucune conversion vers le produit désiré **33**. Nous avons alors envisagé que l'étape de déprotonation pour redonner l'énamide soit limitante dans ces conditions, mais l'ajout de base (Et₃N) n'a pas donné non plus de résultat favorable.

ii. Avec des diaryl iodoniums

Notre attention s'est ensuite portée sur les travaux de Gillaizeau et notamment l'arylation d'énamide cyclique avec des diaryliodoniums catalysée par le cuivre^[162].



Schéma 140 : β Arylation catalysée au cuivre sur des diaryliodoniums

Cependant ces conditions n'ont pas permis non plus d'obtenir le produit désiré **35**: il semblerait alors que notre énamide bicyclique soit moins réactif que les énamides monocycliques du groupe de Gillaizeau. Ceci peut être dû à l'encombrement au niveau de la double liaison.

iii. Réaction de Friedel Craft

Nous nous sommes alors tournés vers les chlorures d'acide comme électrophiles, ces derniers pouvant former l'ion acylium en présence de chlorure d'aluminium pour réaliser la réaction de Friedel-Craft. Ainsi ces derniers sont donc des électrophiles activés susceptibles de réagir avec un énamide.

0 + 0 + CI 29	AlCl₃ DCM, t.a, 16h	O N R=Ph, 36 R=Me, 37 O R	
R (eq)	AICI ₃ (eq)	Conversion (rendement)	
Ph (1.1)	1.1	0 (0)	
Me (1.1)	1.1	55 (50)	
Ph (2.0)	2.5	0 (0)	
Me (2.0)	2.5	90 (80)	
Me (3.5)	5.0	100 (95)	
Tablaau 16 y Dá	action do Eriodal Craft ave		

Tableau 16 : Réaction de Friedel-Craft avec AcCl et PhCl

Le chlorure de benzoyl et le chlorure d'acétyl ont donc été choisi pour réaliser ces essais. Dans le cas de R=Ph, aucune conversion vers 36 n'est observée, même en augmentant le nombre d'équivalents d'électrophile et de métal. A contrario lorsque R=Me, nous observons une conversion de 55% même avec un léger excès, et cette dernière augmente pour donner une conversion totale et 95% de produit attendu 37 lorsque 3.5 équivalents de chlorure d'acétyl avec 5.0 équivalents d'AICI3 sont utilisés. Cette différence entre les deux électrophiles s'explique notamment par la plus grande électrophilie de l'ion acétylium par rapport au phényl acylium, ce dernier ayant sa charge stabilisée par le cycle aromatique. Il est donc possible d'introduire un groupement acétyl sur l'énamide, et ainsi permettre une fonctionnalisation sur cette fonction dans le cas où le bicycle est substitué en amont afin de former le squelette du produit naturel (Schéma 141).



Schéma 141 : Fonctionnalisation intramoléculaire à partir du groupe acétyl

iv. Formylation avec le sel de Vilsmeier

Le sel de Vilsmeier, formé après réaction entre POCI₃ et le DMF est un puissant électrophile utilisé pour réaliser la formylation de systèmes aromatiques dans la réaction de Vilsmeier-Haack. Notre hypothèse est alors d'utiliser sa grande réactivité sur notre énamide bicyclique (Tableau 17).

0 N 29	1) POCl ₃ (eq), DMF (eq) DCE, t.a 2) AcONa, H ₂ O Reflux	0 + CHO 38	0 N OH 39	+ mélange
POCl ₃ (eq)	DMF (eq)	Rendement 33	Rendement 34	Mélange
1.6	1.6	45	28	27

1.6	1.6	45	28	27
2.0	2.0	40	26	34
1.3	1.3	55	25	20
1.1	1.1	68	27	5

Tableau 17 : Formylation à partir du sel de Vilsmeier

La réaction est conduite dans le DCE et se déroule en deux étapes : une première dans laquelle le sel de Vilsmeier est généré puis réagit avec le substrat, et ensuite un traitement aqueux pour régénérer l'aldéhyde et l'énamide. Deux produits et un mélange sont alors observés : le produit désiré **38** résultant de l'addition en β , l'isomère de ce dernier avec addition sur l'autre cycle **39**, et enfin un mélange de produits résultant probablement de la double addition ainsi que les différents tautomères associés. Ainsi, plus la quantité de réactif de Vilsmeier est grande, plus cette suraddition est observée, l'isomère étant toujours obtenu avec un rendement autour de 25%. Il est alors nécessaire d'utiliser seulement 10% d'excès du sel pour obtenir 68% du produit désiré.

Cette distribution de produits peut ainsi s'expliquer par un équilibre rapide de la double liaison dans les conditions réactionnelles puis addition sur le réactif de Vilsmeier pour donner l'autre régioisomère de l'addition (Schéma 142). On remarque aussi que dans ce cas l'aldéhyde est majoritairement présent sous formé énol contrairement au produit désiré qui est totalement sous forme aldéhyde. Néanmoins, les rendements sont cohérents avec le fait que seul le produit **38** est converti en produit de suraddition (**38** + surréaction ~72-75%), probablement via le diénol correspondant.



Schéma 142 : Explication mécanistique conduisant aux différents produits

De la même manière que pour le groupement acétyl, le produit généré pourrait ainsi être fonctionnalisé pour former le squelette de la Lannotinidine A par voie intramoléculaire, notamment par aldolisation ou addition radicalaire (Schéma 143).



Schéma 143 : Fonctionnalisation vers le squelette naturel

b. Réaction d'aldolisation

Nous avons vu précédemment (II.1.a) que les énamides tertiaires peuvent effectuer des aldolisations dans le cas de carbonyles activés, avec des acides de Lewis ou de manière intramoléculaire pour faciliter l'addition. Nous nous sommes alors intéressés à ce type de réaction sur notre substrat, en commençant par le 4-nitrobenzaldéhyde. Sans activation par un acide de Lewis, aucune réaction d'aldolisation vers **40** n'est observée (Schéma 144).



Schéma 144 : Réaction du 4-nitrobenzaldéhyde avec le bicycle énamide

La réaction est alors conduite en présence de BF₃.Et₂O, et dans ce cas-ci le produit d'aldolisation **40** n'est pas obtenu mais à la place un mélange de deux diastéréoisomères tricycliques **41** et **42** est obtenu (Schéma 145). Le tricycle comporte une partie dihydropyrane fusionnée au bicycle initiale, substituée par deux groupements 4-nitrophenyl en position *cis*. Ceci indique une double addition de l'aldéhyde.



Schéma 145 : Formation d'un composé tricyclique par réaction avec le 4-nitrobenzaldéhyde

Le mécanisme envisagé est alors en deux étapes : aldolisation générant une espèce instable, puis cyclisation de type Prins pour donner le tricycle (Schéma 146).



Schéma 146 : Mécanisme supposé de la formation du tricycle

Le mécanisme est supposé comme tel quel car ceci explique que la deuxième addition est beaucoup plus rapide que la première, et que les deux groupements aryls résultant de la cyclisation sont en position *cis* comme c'est le cas lors d'une réaction de Prins^[163]. Nous avons alors cherché à valider et optimiser cette réaction toujours sur le même substrat (Tableau 18) :



Entrée	Solvant	Acide	Rendement	D.R (<i>trans/cis</i>)
			(%)(conversion)	
1	THF	BF ₃ .Et ₂ O	86 (totale)	45 :55
2	THF	TfOH	31 (totale)	60 :40
3	THF	AIMe ₂ CI	19 (30)	50 :50
4	THF	TFA	Pas de conversion	-
5	THF	LiCl	Pas de conversion	-
6	THF	TiCl ₄	15 (totale)	100 :0
7	THF	SnCl₄	63 (totale)	67:33
8	THF	AICI ₃	18 (totale)	100 :0
8	THF	FeCl ₃	50 (totale)	67:33
9	THF	InCl₃	Pas de conversion	-
10	THF	Ti(OiPr)₄	Pas de conversion	-
11	THF	BEt ₃	Pas de conversion	-
12	THF	AlMe ₃	0 (20)	-
13	THF	Mg(OTf) ₂	Pas de conversion	-
14	THF	Zn(OTf) ₂	Pas de conversion	-
15	THF	Cu(OTf) ₂	Pas de conversion	-
16	DCM	BF ₃ .Et ₂ O	57 (90)	43 :57
17	Toluène	BF ₃ .Et ₂ O	21 (totale)	75 :25
18	Acétonitrile	BF ₃ .Et ₂ O	61 (totale)	63 :37

Tableau 18 : Optimisation de la formation du tricycle

Nous observons alors que les acides de Lewis « faibles » comme Mg, Zn, Li ne donnent aucune conversion, pouvant indiquer une nécessité d'un acide fort pour activer le carbonyle et réaliser l'étape d'addition. Certains acides apparaissent comme étant trop « forts » et malgré une conversion totale, un rendement faible est obtenu, mais une excellente diastéréosélectivité au niveau du cycle quinolizidine (TiCl₄ ou AlCl₃ par exemple). Enfin, l'utilisation d'autres solvants ne permet pas d'avoir de meilleurs résultats. C'est finalement avec BF₃.Et₂O dans le THF que la réaction produit le meilleur résultat avec 86% de rendement en utilisant 3.0eq d'acide et d'aldéhyde. Cependant on observe une faible diastéréosélectivité, et ceci est dû au fait que l'énamide formé à la fin de la réaction peut s'isomériser et ainsi épimériser l'autre centre, tendant vers un mélange 1/1 entre les deux espèces, mais donnant toujours la double liaison sur sa position initiale indiquant que cette position est la plus stable.

La réaction a donc été tentée sur d'autres substrats pour en vérifier l'étendue (Tableau 19) :

Entrée	R	Rendement (%)	D.R (<i>trans/cis</i>)
1	O ₂ N 41-42	86	45 : 55
2	Br 43-44	77	57 : 43
3	NC 45-46	80	49 : 51
4	MeO 47	30	80 : 20
5	N	Pas de conversion	-
6	48	27.5	Mélange de diastéréoisomères et régioisomères
7		Dégradation	
8	tBu 49	56	10/1
9	50	44	1/0
10	н₃с入	Mélange complexe	-
11	C ₇ H ₁₅	Mélange complexe	-

Nous remarquons que les aldéhydes aromatiques substitués en *para* par des groupements électroattracteurs (NO₂, Br, CN, entrées 1 à 3) produisent de très bons résultats avec des inductions 1,3 extrêmement fortes, et des diastéréosélectivités proches de 1/1 au niveau de la quinolizidine comme précédemment. Cette deuxième sélectivité correspondrait sans doute au résultat d'une épimérisation via l'équilibre entre les deux régioisomères de l'enamide. En effet, la très bonne diastéréosélectivité relative observée avec TiCl₄ et AlCl₃, serait plus cohérente avec un mécanisme de type Prins. Des résultats mitigés sont obtenus avec le benzaldéhyde (entrée 6) : un rendement faible de 28% accompagné d'un mélange de régioisomères de l'énamide est observée mais une très forte diastéréosélectivité relative est obtenue (10/1) montrant que dans ce cas, la double liaison ne s'isomérise pas (entrée 8), de même que dans le cas du furane qui donne uniquement l'isomère *trans* (entrée 9). Dans le cas des aromatiques substitués par des groupements donneurs en position 4, il y a peu ou pas de conversion observée (entrées 4 et 5). Des aldéhydes aliphatiques ont été essayés par la suite mais cela conduit à un mélange complexe avec une conversion totale (entrées 10 et 11).

c. Halogénation électrophile

Après avoir essayé les additions sur les électrophiles carbonés, nous nous sommes tournés vers les halogènes : en effectuant l'addition l'électrophile, il serait possible d'obtenir des halogénures de vinyle, espèce versatile permettant de réaliser diverses transformations (Schéma 147) :



Schéma 147 : Halogénation et fonctionnalisation subséquente

i. Utilisation d'iode électrophile

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'addition électrophile de l'iode. En effet, l'iodure vinylique est le plus réactif parmi les halogènes. De plus, peu de réactions d'énamides tertiaires sur les halogènes ont été rapportées, la majorité concernant les énamides secondaires^[164]. Ainsi il apparait judicieux d'observer la réactivité de notre système dans ce cas. Plusieurs conditions ont été essayé pour introduire l'iode en position β (Tableau 20) :

En premier lui, nous remarquons que lorsque la réaction est conduite sans base, la conversion est totale mais aucun produit n'est isolé, indiquant surement une dégradation de ce dernier durant la réaction ou le traitement. De plus, lorsqu'une amine tertiaire est utilisée, aucune conversion n'est observée avec I₂, et moins de 5% de rendement est obtenu avec le *N*-iodosuccinimide malgré une conversion totale.



Source d'iode	Conditions	Conversion (%)	Rendement (%)
I ₂ (1.5eq)	THF, t.a 16h	100	0
NIS (1.5eq)	THF, t.a, 16h	100	<5
NIS (1.5eq)	THF, Et₃N (2.0eq)	100	<5
I ₂ (1.5eq)	K ₂ CO ₃ (3.0eq), DMF, t.a, 16h	93	27
I ₂ (2.0eq)	Cs ₂ CO ₃ (4.0eq), DMF, t.a, 16h	90	24
I ₂ (2.0eq)	DIPEA (4.0eq), DMF, t.a, 16h	0	0
I ₂ (2.0eq)	K ₂ CO ₃ (4.0eq), DMF, t.a, 16h	100	11
l ₂ (1.5eq)	K ₂ CO ₃ (3.0eq), DCM, t.a, 16h	0	0
l ₂ (1.5eq)	Ag ₂ O (3.0eq), DMF, t.a, 16h	100	35
l ₂ (1.5eq)	Ag ₂ O (3.0eq), THF, t.a, 16h	100	40
Tablacy 20 , ladation d'énamida			

Tableau 20 : lodation d'énamide

Ainsi, c'est avec les bases inorganiques que le produit 45 est observé mais toujours avec un rendement faible malgré une conversion totale. Finalement l'oxyde d'argent dans le THF donne un rendement modeste de 40%. Cependant nous avons remarqué que les faibles rendements dans ces réactions étaient dus à l'instabilité du produit : en effet lorsque ce dernier est placé en solution, il se dégrade en moins de 10h à température ambiante, et en moins d'une heure si l'on chauffe le mélange à 40°C.

Néanmoins, nous avons pu montrer ici la réactivité de notre substrat dans une addition électrophile sur un halogénure, et ainsi former un produit d'intérêt synthétique qui semble être très réactif.

ii. Utilisation de brome électrophile

Les résultats précédents avec l'iode ont permis d'obtenir le produit désiré, mais avec un rendement modeste. Nous nous sommes alors tournés vers le brome dans l'espoir que le produit formé ne soit pas aussi instable et permette l'obtention de rendements plus élevés. De plus, le bromure vinylique est très réactif et constitue donc une cible intéressante.

Cependant, malgré les différentes conditions essayées, la monobromation n'est jamais observée, et seulement le produit dibromé 53 est isolé (Tableau 21) :



Source de brome	Conditions	Rendement (%)	
Br ₂ (2.0eq)	MeOH, t.a, 16h	37	
Br ₂ (2.0eq)	DCM, t.a, 72h	86	
Br ₂ (1.0eq)	DCM, t.a, 16h	41	
Br ₂ (1.5eq)	DIPEA (3.0eq), DCM, t.a, 72h	28	
NBS (1.2eq)	DCM	21	
Table and Od – Diberary attained a UKeranyiala bismatismus			

Tableau 21 : Dibromation de l'énamide bicyclique

Nous observons que contrairement à l'iode, Br₂ et NBS donnent le produit dibromé en l'absence de base, et que l'utilisation d'une amine ne conduit pas à la monobromation (**52**) mais toujours au produit dibromé **53**. Le meilleur résultat est alors obtenu avec 2 équivalents de dibrome dans le dichlorométhane pendant 3 jours (86%). La différence de réactivité observée entre l'iode et le brome laisse supposer que dans le cas de l'iode, le produit diiodé pourrait être formé mais que son instabilité mène à une décomposition, contrairement au composé dibromé. Ainsi il est nécessaire d'utiliser une base pour éviter la suraddition de l'halogène (Schéma 148)



Schéma 148 : Mécanisme supposé de l'halogénation de l'énamide

d. Conclusion

Dans cette partie nous avons vu quelques exemples de monofonctionnalisation de notre substrat avec divers électrophiles. Cependant les résultats obtenus sont peu satisfaisants, l'énamide n'étant soit pas assez réactif pour certains électrophiles, ou conduisant à d'autres produits non désirés pour d'autre. Ainsi, nous avons décidé de nous intéresser à la bifonctionnalisation de notre énamide.

2. Difonctionnalisation de l'énamide bicyclique non substitué

a. Avec un réactif étant à la fois nucléophile et électrophile

Notre première hypothèse est d'utiliser des réactifs possédant à la fois une fonction de type électrophile, et une de type nucléophile. Ainsi, après addition électrophile, le nucléophile introduit pourrait s'additionner sur l'iminium ainsi formé et conduire à la formation d'un tricycle en α de l'azote (Schéma 149).



Schéma 149 : Hypothèse de formation d'un tricycle

i. Addition sur la méthyl vinyl cétone

Dans un premier temps, nous avons voulu évaluer l'addition de l'énamide sur la méthyl vinyl cétone (MVC) cette dernière étant un très bon accepteur de Michael. Cependant nous avons vu dans la première partie que notre substrat n'est pas réactif dans ce type d'addition (III.1.a.i). Néanmoins nous envisageons que dans le cas ce cette cétone, l'énolate généré après l'addition sur la double liaison puisse s'isomériser en position terminale, et ensuite s'additionner sur l'iminium formé afin de créer un nouveau cycle à 6 chainons (Schéma 150), favorisant ainsi la réaction.



Schéma 150 : Hypothèse de formation d'un tricycle par addition sur la méthyl vinyl cétone

La réaction a donc été essayée en premier lieu avec BF₃.Et₂O : en effet ce dernier est supposé activer le carbonyle dans la première étape d'addition de Michael, et ensuite stabiliser l'éther d'énol formé. Cependant dans ces conditions, le substrat tricyclique désiré n'est pas formé, et c'est un autre tricycle qui est obtenu (Schéma 151) :



Schéma 151 : Formation d'un tricycle de type Julolidine par addition sur la MVC

Dans ces conditions, une conversion totale de l'énamide est observée après seulement 3 heures, mais 3 nouveaux produits sont formés, le nouveau cycle n'étant pas formé en α et β de l'azote, mais entre les deux positions β , créant ainsi un motif tricyclique de type Julolidine^[165]. Ces produits sont formés par le mécanisme suivant : après addition lente de l'énamide sur l'énone, l'éther d'énol formé déprotone en α de l'iminium, régénérant un énamide à l'intérieur de l'autre cycle et la cétone. Cette dernière, activée par BF₃.Et₂O, subit alors une réaction d'aldolisation intramoléculaire suivie d'une déprotonation pour fournir l'alcool tricyclique **56**. L'énamide s'isomérise alors en milieu acide et permet ensuite l'élimination de l'alcool pour donner le cycle dihydrobenzénique **54**. Enfin ce dernier s'aromatise par oxydation pour former le tricycle aromatique **57** de type Julolidine. Ce mécanisme rejoint les résultats précédents sur la monofonctionnalisation dans lesquels l'iminium formé redonne rapidement l'énamide qui surréagit et pour former un produit de double addition sur l'électrophile (Schéma 152).



Schéma 152 : Explication mécanistique de la formation du système tricyclique

L'utilisation d'autres acides de Lewis comme TMSOTf, TiCl₄ ou AlMe₂Cl conduisent à une dégradation du produit de départ, probablement par polymérisation avec la MVC. Enfin, lorsque la réaction est réalisée dans des conditions formant l'iminium de la MVC avec des amines secondaires, aucune conversion vers l'amine **57** ou le tricycle type Julolidine n'est observée, indiquant que l'iminium insaturé n'est pas assez électrophile (Schéma 153) :



Schéma 153 : Essai de cyclisation avec un iminium

ii. Sur le 4-bromobut-1-ène

Dans les exemples précédents, nous avons observé que notre substrat reformait très rapidement l'énamide après une addition sur un électrophile, et conduisait ainsi à une suraddition. Cependant la MVC possède deux sites électrophiles, ce qui la prédispose à former les types de cycle vu précédemment.

Nous avons alors choisi d'utiliser le 4-bromobut-1-ene pour former le même système tricyclique qu'envisagé initialement. Nous envisageons alors que l'énamide puisse effectuer la substitution électrophile sur le dérivé bromé pour redonner ensuite l'énamide. Même si la formation de ce dernier est préférentielle par rapport à l'iminium, il existe un équilibre entre ces deux formes, et ainsi la double liaison introduite après l'addition pourrait s'additionner sur l'iminium par réaction d'Aza-Prins pour fournir le tricycle (Schéma 154).



Schéma 154 : Hypothèse de formation du tricycle par double addition électrophile/nucléophile

La transformation a été alors essayée dans diverses conditions. Cependant aucune des conditions essayées n'ont pas permis d'obtenir une conversion de l'énamide, et par conséquent le tricycle **58** n'a jamais été obtenu (Tableau 22).



Conditions	Conversion (rendement)
KI (cat), DCM, t.a, 16h	0 (0)
KI (1.0eq), Et ₃ N (1.5eq), DCM, t.a 16h	0 (0)
KI (1.0eq), Et₃N (1.5eq), DCE reflux 16h	0 (0)
AlBr ₃ (1.0eq), DCM, 0°C à t.a 16h	Décomposition
Tableau 00 - Fassia de suslisation sus a la	A humanahut A ana

Tableau 22 : Essais de cyclisation avec le 4-bromobut-1-ene

Il semblerait que l'énamide ne soit pas assez nucléophile pour réaliser la substitution sur le bromure primaire malgré des conditions censées activer ce type de substrat (KI, AlBr₃).

b. Cycloadditions

Nous avons vu dans la partie précédente (II.2.a) que les énamides sont susceptibles de réaliser des cycloadditions dans diverses conditions. Nous avons alors décider d'évaluer la réactivité de notre substrat dans ces conditions.

i. Cycloaddition [3+2] avec des oxides de nitrile

Nous avons testé en premier lieu la cycloaddition [3+2] avec la chloroxime benzylique **59** : cette dernière, traitée par une base forment un oxyde de nitrile très réactif, et permet ainsi de former des isoxazolines.



Schéma 155 : Formation d'isoxazolines sur l'énamide modèle

Cependant seul 6% de produit **60** est obtenu (Schéma 155). Le reste de la chloroxime forme le dimère. Il semble alors que notre substrat est peu réactif même dans ces conditions, et qu'il apparait difficile de former ce type de tricycle sur cette position.

ii. Cyclopropanation

Dans un second temps, nous avons envisagé d'effectuer une cyclopropanation, transformation efficace sur ce type de substrat (II.2.a.i). Ces derniers sont obtenus en faisant réagir un énamide avec une source de carbène.



Schéma 156 : Tentative de cyclopropanation avec le dichlorocarbène



Schéma 157 : Tentative de cyclopropanation avec le diazoacétate

Dans un premier temps, la cycloaddition a été tentée avec le dichlorocarbène, généré i*n-situ* par déprotonation du chloroforme, mais ces conditions ne donnent aucune conversion vers **62** (Schéma 156). A notre surprise, le même résultat est obtenu cette fois en utilisant l'éthyl diazoacetate en combinaison avec un complexe de rhodium dimérique (Schéma 157). L'absence de conversion de notre énamide laisse ainsi supposer de sa très faible réactivité, probablement à cause de sa position en jonction de cycle.

c. En utilisant un électrophile et un nucléophile

Nous avons vu précédemment que nous n'avons pas réussi à d'introduire une espèce portant à la fois un groupe électrophile et nucléophile pour former le système tricyclique. Nous nous sommes alors tournés vers un processus utilisant un électrophile et un nucléophile ajouté de manière séquentielle afin d'obtenir une double fonctionnalisation (Schéma 158) :



Schéma 158 : Difonctionnalisation en deux étapes

i. Addition d'allyltrimethylsilane

Pour évaluer notre hypothèse d'addition nucléophile en jonction du cycle, nous avons envisagé d'utiliser l'allyltrimethylsilane comme nucléophile, et un acide de Brønsted comme électrophile. Ainsi dans des conditions acides, l'équilibre énamide/iminium est moins déplacé en faveur de l'énamide, et permet donc l'addition du nucléophile carboné introduisant le groupement allyl. A notre surprise, aucunes des conditions essayées n'ont permis d'obtenir une conversion de l'énamide vers **64**. En effet, en utilisant des acides de forces différentes, avec ou sans additif fluoré facilitant l'addition de l'allyltrimethylsilane, le substrat reste inchangé (Schéma 159).



Schéma 159 : Conditions utilisées pour l'addition nucléophile sur l'iminium

Nous avons alors envisagé de contourner ce problème en formant l'aminal intermédiaire **65** par addition de méthanol. Ce dernier étant utilisé comme solvant, il apparait logique que l'équilibre soit en faveur de l'aminal. Ce dernier pourra ensuite être traité par un acide de Lewis pour former l'iminium et subir l'addition de l'allyltrimethylsilane (Schéma 160).



Schéma 160 : Séquence envisagée pour introduire le groupe allyl

Cependant ces conditions ont conduit à la dégradation du produit de départ **29**, sans possibilité d'identifier la formation de l'aminal intermédiaire **65**.

ii. Formation de l'aminal et du thioaminal

Nous avons alors cherché à vérifier si l'aminal pouvait se former dans différentes conditions. En effet de la même manière que précédemment, l'aminal formé peut ensuite être utilisé pour introduire un nucléophile présent au préalable sur le cycle ou non (Schéma 161) :



Schéma 161 : Hypothèse de fonctionnalisation avec passage par l'aminal

Malheureusement, aucune des conditions employées pour former l'aminal **65** n'ont permis de l'isoler, laissant supposer une réversion vers l'énamide de départ pendant les différentes phases de traitement. Nous avons alors opté pour un suivi RMN de la réaction dans le méthanol deutéré : dans ce cas, il n'y a pas de traitement et ainsi nous espérons détecter la formation de l'intermédiaire sans risque de le détruire.

Ainsi, l'aminal **65-d**₃ est observée lorsque l'on ajoute une quantité catalytique d'acide formique dans le méthanol deutéré, mais seulement à 50% (Schéma 162). Ceci nous permet de valider notre hypothèse initiale : l'aminal est bien formé mais il est converti rapidement vers l'énamide de départ pendant les divers traitements associés dès qu'il n'est plus en présence d'un excès de méthanol.



Schéma 162 : Formation de l'aminal en RMN

Nous avons alors décidé de nous tourner vers la formation d'un thioaminal : en effet ces derniers sont thermodynamiquement plus stables que la version oxygénée, et pourrait permettre d'isoler l'intermédiaire pour ensuite le fonctionnaliser. Pour essayer cette version soufrée de la réaction précédente, nous avons choisi l'éthanethiol comme nucléophile, peu

encombré et pouvant servir de solvant. A notre surprise, aucune conversion n'est observée (Schéma 163), même en utilisant les conditions ayant montré former l'aminal (HCO₂H).



Schéma 163 : Essai de synthèse du thioaminal

Il semblerait donc que le thioaminal **66** ne soit pas aussi stable que supposé, et comme pour l'aminal **65** son isolement reste inaccessible.

iii. Formation du iodo-aminal

Nous avons observé la formation de l'aminal en condition méthanolique acide, ce qui nous conduit à l'hypothèse de réaliser la même transformation avec un autre électrophile qu'un proton. Le diiode s'étant révélé réactif vis-à-vis de notre substrat, il apparait comme un choix judicieux pour cette transformation : en milieu méthanolique, on espère alors former le β -iodo aminal (Schéma 164)



Schéma 164 : lodation de l'énamide dans le méthanol

De manière surprenante, le produit désiré **67** n'est pas isolé, et nous observons à la place l'énamide initial substitué par le méthanol en position β sur l'autre composé **68**, ainsi que le produit de β iodation de l'énamide **51** après purification. Nous avons alors testé diverses conditions afin de former le produit désiré, et le cas échéant d'optimiser cette réaction non désirée (Tableau 23).



NIS (1.5eq)	1h t.a	95	0:0:0
NIS (1.2eq), Nal (1.0eq)	1h t.a	100	0:0:0
NIS (1.2eq), Nal (cat)	65°C, 72h	40	40:0:0
l ₂ (1.5eq)	70°C, 1h30	100	75:0:0
l ₂ (1.5eq)	-78°C, -50°C, -30°C sur 2h	95	0:0:0
NIS (1.5eq)	1h t.a	95	0:0:0
Tableau 23 : Ontimisation des conditions			

: Optimisation des conditions

Le produit désiré 67 n'est jamais isolé ou détecté, et seul le produit d'addition 68 est formé dans les conditions sélectionnées. Ainsi nous remarquons qu'il est nécessaire d'avoir une source d'I₂ (NIS + Nal) pour former ce produit, là où le N-iodosucinimide seul conduit à la formation de produits instables qui se dégradent lors de la purification ou des traitements de la réaction. De plus, le meilleur rendement est obtenu lorsque la réaction est chauffée avec l₂ (75%), alors que les basses températures conduisent à des produits instables.

L'hypothèse pour expliquer la formation de ce produit est la suivante : l'énamide effectue l'addition électrophile sur le diiode pour générer l'énamide sur l'autre cycle comme vu précédemment (III.1.c.i), puis le méthanol attaque sur cette double liaison selon un mécanisme de type $S_N 2'$ éliminant l'iode et formant ainsi le produit (Schéma 165).



Schéma 165 : Hypothèse mécanistique de la formation du produit non désiré

Bien que cette hypothèse mécanistique semble plausible, l'influence des différents facteurs (température, Nal) reste non expliquée. De même, le produit pourrait être formé à partir d'autres espèces instables intermédiaires et non isolable, mais le mécanisme reste incertain.

Cette réaction permet ainsi de fonctionnaliser l'autre position ß du bicycle, et avec ce résultat en tête nous avons cherché à connaitre l'étendue de cette réaction en utilisant d'autres nucléophiles susceptibles de réaliser le même mécanisme.



Tableau 24 : Étendue de la réaction

Cependant, aucun produit d'addition nucléophile pour générer le produit attendu n'a été observé (Tableau 24). Ainsi, dans le cas de l'éthanethiol, aucune conversion n'est observée, probablement dû à la formation de disulfures dans les conditions oxydantes utilisées. Il en est de même pour le malonitrile ou la dibenzylamine, aucune conversion n'est obtenue. Dans le cas du cyanure de potassium, ce dernier se comporte comme une base, et c'est donc le produit de β iodation de l'énamide **51** qui est obtenu. Enfin, ce dernier est aussi observé lorsque la benzylamine est employée. La réaction est accompagnée de la formation d'un produit de bisaddition du nucléophile azoté sur la position α et β de l'énamide, formant ainsi un aminal **69**. Ce produit est obtenu en très faible quantité, et le mécanisme de sa formation est pour le moment incertain.

3. Conclusion

Dans cette partie nous avons vu différentes conditions afin de fonctionnaliser notre intermédiaire clé en vue de la synthèse du produit naturel. Dans le cas des additions électrophiles, le substrat reste non réactif dans la majorité des cas, et dans d'autres il surréagit conduisant à la formation de produits de double substitution. Ces produits intéressants ne sont pas applicables à la synthèse d'alcaloïdes, mais méritent peut-être plus d'attention dans une perspective future.

De même dans le cas des additions électrophiles-nucléophiles, l'énamide ne réagit pas dans la majorité des cas, et donne divers produits d'oxydation dans les tentatives d'additions électrophiles avec les halogènes, voir même une dégradation complète. Les additions

électrophiles d'hétéroatomes semblent plus contrôlées par des facteurs thermodynamiques que cinétiques.

Il apparait donc que le système hexaydroquinolizin-4-one se comporte davantage comme un bis-nucléophile qu'un amphiphile (nucléophile/électrophile) comme supposé. De plus, les effets de cycles sont importants, comme le démontre l'absence de réaction avec des systèmes très réactifs comme les carbènes. Ainsi il apparait nettement que la réactivité de notre énamide bicyclique est difficilement contrôlable, et que cette voie de synthèse n'est pas pérenne.

Nous verrons alors dans la partie suivante une autre stratégie synthétique permettant de former le squelette du produit naturel : la réaction de Diels-Alder.
Chapitre 3 : formation du squelette tricyclique par réaction de Diels-Alder

I. Introduction

Les différents essais de fonctionnalisation de l'énamide n'étant pas concluants, nous avons alors décidé de nous tourner vers une autre réaction clé pour former le squelette du produit naturel, la réaction de Diels-Alder (Schéma 166).



Schéma 166 : Réaction de Diels-Alder envisagée pour former le produit naturel

Dans une première approche, nous envisageons d'utiliser l'énamide ou la vinylsulfone comme diénophile : l'addition d'un diène conduirait alors à la formation d'un tricycle de type Fasicularin^[95] si la réaction est conduite de manière intermoléculaire. Le tétracycle pourrait ensuite être obtenu par formation d'une liaison entre le substituant du diène et le cycle lactame, par exemple par aldolisation intramoléculaire. De plus, si le bicycle est au préalable fonctionnalisé par une chaine portant un diène, la réaction pourrait être réalisée de manière intramoléculaire, formant directement le tétracycle de la Lannotinidine A (Schéma 167).



Schéma 167 : Synthèse envisagée pour le squelette polycyclique du produit naturel

Dans cette optique, nous verrons dans une première partie bibliographique les différentes caractéristiques de la réaction de Diels-Alder au travers de synthèses totales de produit naturels, puis dans une seconde comment nous pouvons appliquer ces conditions réactionnelles à notre substrat bicyclique.

II. La réaction de Diels-Alder et son application en synthèse totale

1. Préambule sur la réaction

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition [4+2] entre un diène conjugué et un alcène, appelé diénophile, formant un cyclohexène (Schéma 168). Elle est découverte en 1928

par Otto Diels et Kurt Alder pour laquelle les deux chercheurs allemands recevront le prix Nobel en 1950. Cette réaction fait partie des réactions les plus étudiées et utilisées en chimie organique depuis sa découverte, et reste aujourd'hui le meilleur moyen de former des cycles à 6-chainons substitués.



Schéma 168 : La réaction de Diels-Alder

a. Mécanisme

La réaction de Diels-Alder est une réaction péricyclique concertée. Elle est supposée se produire en une seule étape *via* un état de transition cyclique avec formation des deux liaisons σ en même temps. Ainsi, la réaction est contrôlée par symétrie orbitalaire : elle est classée comme une cycloaddition [π 4_s+ π 2_s], mettant en jeu quatre électron π du diène et deux électrons π du diénophile dans une approche suprafaciale^[166] (Schéma 169).



Schéma 169 : Approches orbitalaires de la réaction

Ainsi la réaction de Diels-Alder peut être expliquée à partir du modèle d'interaction des orbitales moléculaires frontière (FMO) selon la substitution des composants : plus l'écart entre l'orbitale la plus haute occupé (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) est faible, plus l'énergie d'activation de la réaction est faible et ainsi la réaction rapide (Schéma 169). Dans le premier cas, le plus répandu, le diène est substitué par des groupements électro-donneurs et le diénophile par des groupements électroattracteurs ; de ce fait l'HOMO du diène est plus haute en énergie, et la LUMO du diénophile plus basse en énergie. Ainsi c'est l'HOMO du diène qui interagit avec la LUMO du diénophile. Dans le cas de la demande inverse, un groupement électroattracteur est présent sur le diène, et électro-donneur sur le diénophile ce qui produit l'effet inverse à précédemment sur les énergies des orbitales frontières. Cependant cette approximation n'est pas vérifiée dans tous les cas : dans le cas de la demande inverse il arrive qu'un diène portant un groupe électroattracteur réagisse plutôt avec lui-même, l'énergie du HOMO du diène pouvant être supérieure à celle du diénophile, et conduise ainsi à la dimérisation^[167].

b. Régiosélectivité

Dans le cas où les deux réactifs ne sont pas symétriques, on observe une préférence pour la règle *ortho* lorsque le diène possède un substituant en C₁ et *para* lorsque le substituant est en C₂, et ceci peu importe la demande lors de la réaction^[168] (Schéma 170).



Schéma 170 : Différentes régiosélectivités de la réaction

Cette régiosélectivité s'explique notamment par la théorie FMO : les réactifs sont orientés de sorte que les atomes de carbones ayant le plus gros coefficient dans leur orbitales réagissent ensemble. Ceci peut être prédit en dessinant les formes mésomères des diènes et diénophiles (Schéma 171)



Schéma 171 : Influence des substituants sur le coefficient orbitalaire

Par exemple dans le cas de la demande normale, la LUMO du diénophile possède le plus gros coefficient en C_2 , comme l'indique la forme mésomère, et de la même manière le diène à son plus gros coefficient dans l'HOMO en C_1 lorsqu'il est substitué en C_1 , et en C_1 lorsqu'il est substitué en C_2 .

La régiosélectivité obtenue dépend ainsi des substituants et de leur effets électroniques : plus l'effet électronique est fort, meilleure est la régiosélectivité^[169] (Tableau 25) :

$ \begin{array}{c} R_1 \\ CO_2Me \\ H \end{array} $	R_1 CO_2Me + CO_2Me CO ₂ Me
R ₁	Régiosélectivité (ortho/méta)
NHCO ₂ Et	>49 :1
CH ₃	7.3 :1
SiMe ₃	3 :1
SPh	100 :0
OMe	100 :0

 Tableau 25 : Influence des substituants du diène sur la régiosélectivité^[169]

Ainsi on observe ici dans le cas des diènes monosubstitués dans une demande normale, plus le groupe est électrodonneur, meilleure est la sélectivité.

Cependant dans le cas des diènes et diénophiles polysubstitués l'étude se fait au cas par cas (Tableau 26) :

R ₂ -	\rightarrow R_2 R_1 R_2 R_1 R_2 R_1 R_2 R_2 R_1 R_2	R_1 R_2	R_1 R_2	R ₁ R ₂ -	$\rightarrow \begin{array}{c} R_{1} \\ R_{2} \end{array} \begin{array}{c} R \\ R_{2} \end{array}$
R₁	R ₂	R₁	R ₂	R ₁	R ₂
Me	Ph	Me	SiEt₃	Ph	Me
Me	OEt	Ph	Me	SPh	Me
Me	OAc	NHCO ₂ Et	Me	SPh	OMe
Me	CI	NHCO₂Bu	SPh	SPh	OAc
Bn	NHCOMe	OAc	Et	CI	Me
SPh	OMe	SPh	OAc	-	-

Tableau 26 : Influence de plusieurs substituants du diène sur la régiosélectivité

On remarque alors que certains cas ne suivent pas les prédictions basées sur les formes mésomères^[170] : dans le cas des diènes 1,2 substitués, c'est le groupe méthyl qui induit la régiosélectivité, alors que son effet électronique est moins fort que OEt, OAc ou Cl. De même on observe que le souffre « l'emporte » sur l'oxygène dans tous les cas évoqués ici, mais « perd » contre un carbamate pourtant supposé moins donneur que l'oxygène.

Enfin, l'utilisation d'acides de Lewis permet d'activer le diénophile et donc le plus souvent d'amplifier la régiosélectivité observée en influant sur les coefficients des différentes espèces (Schéma 172) :



Schéma 172 : Influence d'un acide de Lewis sur la régiosélectivité

Dans le cas du 1,3-pentadiène avec l'acrylate de méthyl, la sélectivité augmente de 9 à 49 pour 1 avec l'emploi d'AlCl₃, et dans le cas du 2-méthylbutadiène de 7 pour 3 à 95 pour 5.

c. Sélectivité

La réaction de Diels-Alder étant une réaction péricyclique, elle transforme la stéréochimie des produits de départ, ce qui la rend stéréospécifique vis-à-vis du diène et du diénophile (Schéma 173)



Schéma 173 : Stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder

En conséquence, un diénophile dont les substituants ont une relation trans conserve cette relation dans le produit sur ces mêmes carbones, et il en va de même pour les substituants en position 1 et 4 du diéne. La stéréochimie relative des substituants sur le diène et le diénophile est gouvernée par 2 approches, *endo* et *exo*. Dans le cas *endo* le substituant de l'alcène est positionné à l'intérieur du système π du diène, tandis que dans le cas *exo* il est orienté à l'opposé (Schéma 174)



Schéma 174 : Approches endo et exo dans l'état de transition

Le mode d'addition *endo* est généralement majoritaire lorsqu'un groupe π électroattracteur est présent sur le diénophile (demande normale), cette sélectivité étant appelée la règle d'Alder. Cette préférence est attribuée à l'interaction entre le système π du diène et les orbitales secondaires des substituants du diénophile, stabilisant ainsi l'état de transition, malgré que cette approche soit la plus souvent défavorable d'un point de vue stérique. On retrouve cette différence entre réactivité et stabilité notamment dans la réaction de l'anhydride maléique avec le cyclopentadiène (Schéma 175)



Schéma 175 : Le produit exo est favorisé thermodynamiquement

Ainsi, à température ambiante seul le produit *endo* est formé cinétiquement, mais il est converti vers le produit *exo* à 200°C *via* un mécanisme de rétro Diels-Alder puis Diels-Alder. La diastéréosélectivité *endo/exo* dépend donc des substituants des deux espèces (Tableau 27)





On observe alors que les diénophiles comme l'acroléine ou l'acrylate de méthyl induisent bien une sélectivité *endo*, alors que l'acrylonitrile est peu sélectif, et qu'il conduit même au produit *exo* majoritaire dans le cas du métacrylonitrile. De plus dans le cas des diénophiles 1,2 substitués il faut alors considérer l'apport orbitalaire de chacun des substituants en comparaison avec la contrainte stérique générée^[171].

Comme dans le cas de la régiosélectivité, il est possible d'amplifier ou de modifier le ratio *endo/exo* en modifiant les conditions expérimentales avec notamment l'utilisation de différents acides de Lewis ou d'acides de Brønsted. Ces derniers vont ainsi activer le diénophile dans le cas de la demande normale, et conduire majoritairement à la formation du produit *endo*^[168].

De plus, la réaction peut se produire sur les deux faces du diénophiles, donnant ainsi 4 produits (Schéma 176).



Schéma 176 : Différentes faces d'attaques dans la réaction de Diels-Alder

Il est alors possible de différencier les faces d'attaques pour en favoriser une seule^[172]. Le contrôle de la face d'attaque peut alors être gouverné soit par une induction interne si le diène ou le diénophile est chiral, soit par une induction asymétrique externe. Dans le cas de l'induction interne, c'est une diastéréosélectivité relative qui est modifiée, et une énantiosélectivité dans le cas de l'induction externe.

La réaction de Diels-Alder est ainsi une réaction complexe : elle est régiosélective, diastéréospécifique, diastéréosélective, et enfin peut être énantiosélective (Schéma 177).



Schéma 177 : Les différents stéréocontrôles de la réaction de Diels-Alder

L'excellent contrôle de ces caractéristiques en font un outil de choix pour la synthèse totale afin de former des substrats complexes : la première utilisation de la Diels-Alder en synthèse totale remonte à la synthèse de la Cantharidin^[173] par Stork en 1951 puis Gates avec la Morphine en 1952^[174]. La synthèse totale de la Réserpine de Woodward en 1956^[175] marque enfin le tournant pour cette réaction comme un outil de choix dans la synthèse de molécules naturelles.

Nous verrons dans les parties suivantes quelques exemples sélectionnés afin de mettre en évidence le choix des substrats et conditions réactionnelles afin d'obtenir les stéréochimies et régiosélectivités désirées^[176]. Nous verrons aussi certaines limitations, notamment dans sa prédictibilité et sa sensibilité à l'encombrement stérique.

2. La réaction de Diels-Alder intermoléculaire en synthèse totale

La réaction de Diels-Alder peut être réalisée aussi bien de manière intermoléculaire, qu'intramoléculaire, les deux méthodes ayant leurs avantages. Dans le cas de la version intermoléculaire, elle permet l'introduction de fonctions désirées ou nécessaires à la suite de la synthèse et/ou d'une stéréochimie particulière.

a. La demande normale

i. Synthèse des Lepadin, Infectocaryone et Annuionone par le groupe de Chen

La Diels-Alder à demande normale est la réactivité la plus utilisée car elle est la plus fiable et prédictible. Le groupe de Chen décide de la mettre en application dans le cas de la synthèse de plusieurs produits naturels, à commencer par les Lepadin A et B à partir du 5-deoxy-ribose^[177]. Dans cette synthèse les auteurs utilisent le benzyl *trans*-1,3-butadien-1-ylcarbamate et un diénophile *trans* possédant deux groupes électroattracteurs : CO₂Et et une cétone. De plus le diénophile possède ici des stéréocentres afin de générer une induction et donc une stéréosélectivité (Schéma 178).



Schéma 178 : Synthèse des Lepadin A et B par le groupe de Chen

On remarque ici que la réaction se produit en conditions thermiques à 80°C en 12h avec un excellent rendement de 84%, et une diastéréosélective relative complète pour le produit ou la cétone est en position *endo*. De plus, la régiosélectivité est elle aussi totale, une cétone étant un meilleur groupement électroattracteur qu'un ester. De plus, les auteurs obtiennent une induction de 6.3 :1 dans l'approche des deux faces. On voit ici que malgré la compétition entre 2 groupes attracteurs similaires, et l'existence de 8 diastéréoisomères possibles du produit, la réaction est très sélective, et permet ainsi de fixer 3 centres du produit naturel en une seule étape.

On observe le même type de réactivité dans le cas de la synthèse de l'infectocaryone, avec cette fois un éther d'énol silylé plutôt que de le diénylcarbamate^[178] (Schéma 179) :



Schéma 179 : Étape clé de la synthèse de l'Infectocaryone

Cependant ici le diénophile utilisé est une γ -carboxy énone : elle est ainsi en équilibre entre la double liaison conjuguée à l'ester ou à la cétone. Cependant on voit ici la même sélectivité que précédemment : la régiosélectivité et la diastéréosélectivité relative sont en faveur de l'énone *endo*, et une induction semblable au cas précédent, avec quelques sous-produits formés avec un ratio supérieur à 4/1 en faveur du majoritaire. Ces derniers ne sont pas identifiés mais supposés être un régioisomère et un l'autre isomère correspondant à l'autre

face d'attaque. Dans cette réaction, l'utilisation d'acide de Lewis ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements ou sélectivités, seule la concentration permet de monter le rendement à 63%.

Enfin dans leur synthèse de l'Annuionone A et B^[179], la réaction montre certaines limites de par l'utilisation de substrats similaires mais plus encombrés. En effet leur analyse synthétique requiert l'utilisation d'un diène dérivé de celui de Danishefsky, le *trans*-2-methoxy-4trimethylsilyloxy-penta-2,4-diene^[180] (Schéma 180).

De plus le diénophile utilisé ici comporte un méthyl supplémentaire en position 2 par rapport aux Lepadin et est donc trisubstitué. Malheureusement la réaction ne fonctionne pas avec ces réactifs, en conditions thermiques ou activées par des acides de Lewis, notamment dû à l'encombrement stérique. Dans le cas ou R=Me, l'addition 1,4 est observée avec ZnCl₂, et avec R=H c'est le produit d'hétéro-Diels-Alder qui est obtenu. Malgré l'utilisation de diénophiles réputés très réactifs, la réaction ne s'effectue pas.



Ainsi les auteurs optent pour le même diénophile que l'Infectocaryone, moins substitué mais moins réactif (Schéma 181). Avec ce diéne, la réaction se produit en conditions thermiques relativement dures à 140°C pendant 20h avec un rendement modéré de 52%. De plus, le produit de Diels-Alder sur l'ester α , β -insaturé isomérisé en position terminale est isolé à hauteur de 15%. Néanmoins les sélectivités observées sont les mêmes que précédemment avec cette fois un seul produit isolé.



Schéma 181 : Route alternative vers l'Annuionone A et B

ii. Synthèse de la Vincorine de MacMillan

L'étape clé de la synthèse de la Vincorine par MacMillan^[181] est une réaction tandem Diels-Alder énantiosélective catalysée par une amine secondaire suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour former un tétracycle ponté à partir d'un indole substitué (Schéma 182). Cette réaction se démarque puisqu'elle n'est pas réalisée en conditions thermique ni avec des acides de Lewis, mais repose sur l'activation du ethyl (E)-4-oxobut-2-enoate en transformant la fonction aldéhyde en sel d'imminium, beaucoup plus réactif. Cette particularité permet l'obtention de très grandes sélectivités. Tout d'abord, la transformation en imminium permet d'orienter totalement la régiosélectivité en sa faveur, celui-ci étant beaucoup plus électroattracteur. Ensuite, ce dernier étant chargé, l'approche *endo* stabilise grandement l'intermédiaire et mène à une diastéréosélectivité *endo* totale en faveur de l'aldéhyde.

Enfin, l'utilisation d'une amine secondaire chirale permet d'obtenir l'attaque sur une face préférentielle, amenant à un excès énantiomérique de 95%. Bien sûr, la réaction reste stéréospécifique par rapport au diénophile. Ainsi dans cette étape, trois centres sont fixés avec les bonnes fonctions et une très grande sélectivité : les deux premiers sont nécessaires pour former le cycle ponté pyrrolidine et azocine, et le troisième est présent dans la molécule finale.



Schéma 182 : Synthèse de la Vincorine par réaction de Diels-Alder catalysée

b. Demande inverse ou mixte

i. Synthèse du Taxol de Nicolaou

La réaction de Diels-Alder à demande inverse est peu utilisée surtout à cause de son imprédictibilité^[167], mais souvent mise à profit dans le cas de l'hétéro Diels-Alder^[182]. Néanmoins l'analyse rétrosynthétique conduit le groupe de Nicolaou à une réaction de Diels-Alder pour former le cycle C du Taxol^[183] en utilisant un diène électro-déficient, une 3-carboxy-2-pyrone connue pour son utilisation dans ce type de réaction^[184]. Lorsque la réaction se produit, le cycle ponté obtenu perd spontanément CO₂ par rétro [4+2] pour redonner un diène cyclique. Cependant, la régiosélectivité obtenue n'est pas celle désirée par les auteurs (Schéma 183).



Schéma 183 : Régiosélectivité non désirée observée pour la synthèse du cycle C du Taxol

Ceci est dû à l'utilisation d'un diène pauvre, et aussi d'un diénophile électron déficient, ce qui rend le résultat peu prédictible, avec néanmoins une diastéréosélectivité relative CO₂Et *endo* totale. Pour pallier ce problème, les auteurs décident d'employer une stratégie développée par Narasaka^[185] qui consiste à utiliser une 3-hydroxy-2-pyrone, rendant le diène plus électron-riche. De plus, les auteurs emploient un acide boronique qui se condense sur la pyrone et l'alcool déprotégé du diénophile, formant le boronate *in situ* liant les deux alcools, transformant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire en une intramoléculaire à demande normale (Schéma 184) :



Schéma 184 : Passage par un boronate orientant la régiosélectivité de la réaction deDiels-Alder

Cette approche permet donc d'orienter la régiosélectivité du côté désiré avec une diastéréosélectivité relative totale pour l'approche *endo* du CO₂Et. Cette stratégie montre ainsi la versatilité de la réaction de Diels-Alder qui permet, en changeant les conditions réactionnelles et le substrat (un alcool nu) d'obtenir des résultats totalement différents : la régiosélectivité est inversée, et le processus de rétro Diels-Alder est évité dans ce cas.

ii. Synthèse du Rippertenol de Snyder

La synthèse du Rippertenol s'avère un challenge parce que la molécule cible comporte peu de fonctions et 7 centres asymétriques à contrôler. Le groupe Snyder^[186] envisage alors une réaction de Diels-Alder sur un tricycle pour former le squelette du produit. Ils optent pour une Diels-Alder à demande inverse avec une cétone sur le diène comme seul groupe électroattracteur, et un diénophile sous forme d'acétal cyclique de cétène, plus nucléophile que l'éther d'énol. La réaction se produit alors en présence d'acide de Lewis en utilisant BF₃.Et₂O avec un rendement de 62% en seulement 1min à -78°C (Schéma 185) :



Schéma 185 : Synthèse du Rippertenol par Diels-Alder à demande inverse

La régiosélectivité obtenue est totale, l'action de l'acide Lewis permettant d'activer le carbone 4 du diène par coordination de la cétone. Cependant la diastéréosélectivité relative observée est assez faible, avec 2.6/1 en faveur du methyl *exo*, ceci étant dû à l'encombrement des deux substrats et à l'absence de fonctions sur le diénophile. Par contre, la sélectivité faciale due à l'induction des substituants sur le tricycle est forte. Enfin, la réaction ne se produit pas en conditions thermiques. Cet exemple est intéressant puisqu'ici, c'est la diastéréosélectivité relative *endo/exo* qui est faible, là où l'induction est forte.

iii. Synthèse de la Rhodexin de Jung

Le cas de la Rhodexin de Jung^[187] est similaire au précédent puisqu'ici aussi seul une cétone est présente sur le diène et le diénophile est un éther d'énol silylé tétrasubstitué. La transformation est réalisée en présence d'un acide de Brønsted, Tf₂NH, déjà utilisé dans d'autres Diels-Alder sur des dérivés encombrés^[188]. La réaction se produit en seulement 5min à -78°C (Schéma 186).



Schéma 186 : Synthèse du tricycle de la Rhodexin A par Diels-Alder

La réaction est ici aussi totalement régiosélective. Elle conduit également à la formation unique de l'isomère *exo* OTES, malgré un plus fort encombrement que dans le cas du Rippertenol (II.2.b.ii). Dans le cas de systèmes similaires encore plus encombrés, on a un processus non concerté de type Mukayiama-Michael, conduisant à l'*endo* cette fois ci^[189]. Cependant, d'autres substituants sur le diénophile (CN, furyl, ethynyl) à la place du vinyl conduisent à la dégradation du produit. De même, les acides de Lewis testés (AIBr₃/AIMe₃, SnCl₄, AIMeCl₂) conduisent à

un rendement moins élevé. Cette étape de synthèse permet donc d'orienter correctement 4 centres du produit naturel en une seule réaction. De plus, l'induction par le OTES du diénophile est faible, conduisant à la faible diastéréosélectivité relative 2/1, là où celle du vinyl est totale, et permet d'établir la bonne stéréochimie de ce groupe.

iv. Synthèse de la Grandilodine B par Zu

La réaction de Diels-Alder est utilisée par le groupe de $Zu^{[190]}$ pour former la partie spirocyclique de la Grandilodine B : elle est particulière car, si le diène est riche, le diénophile est substitué par 2 groupements électroattracteur (COAr, CO₂Et) et un groupement donneur (NCO₂Me) ce qui en fait une demande intermédiaire. De plus, le diénophile est *exo* au cycle indolique et est en équilibre entre la forme *E* et *Z* (Schéma 187) :



Schéma 187 : Formation du spirocycle de la Grandilodine B par Diels-Alder

Dû à cette demande mixte, la réaction se produit à 120°C avec un rendement de 72% et se fait régiosélectivement par rapport à la cétone, de la même manière que les exemples précédents. Cependant le groupement donneur NCO₂Me rend le carbone 1 plus électronriche, alors que la cétone l'appauvrit, là où le carbone 2 est appauvrit par l'ester et le carbamate. La régiosélectivité observée semble donc indiquer une faible participation de la part du carbamate. Enfin, les auteurs supposent alors que l'isomère *Z* est plus réactif que le *E*, conduisant à la diastéréosélectivité 4/1 α/β . Ainsi, malgré la spécificité de la réaction vis-à-vis du diénophile, les deux produits sont observés ici, avec une diastéréosélectivité illustrant le principe de Curtin-Hammett.

3. La réaction de Diels-Alder intramoléculaire en synthèse totale

Si la réaction de Diels-Alder intermoléculaire permet l'orientation des centres et des différentes fonctions des substrats en fonction des conditions réactionnelles utilisées, elle ne forme qu'un seul cycle. La version intramoléculaire permet quant à elle de former des squelette polycycliques complexes avec généralement un fort contrôle de la stéréo et régiosélectivités.

a. La demande normale

i. Synthèse du Maoecrystal V

Le groupe de Nicolaou réalise la synthèse d'un intermédiaire avancé du Maoecrystal V par réaction de Diels-Alder intramoléculaire^[191], stratégie qui sera repris par le groupe de Chen^[192]. Ici la transformation met en jeu un diène cyclique et permet de former la partie bicyclo[2.2.2]octane du produit naturel (Schéma 188) :



Maoecrystal V

Schéma 188 : Formation du squelette du Maoecrystal V par Diels-Alder intramoléculaire

La transformation est ici totalement régiosélective : ceci est dû au contrôle cyclique qui contraint le diénophile dans une orientation, ne permettant pas à l'autre régioisomère de se former. De plus, la réaction est diastéréosélective pour le CO₂Me *exo* malgré la possibilité d'obtenir l'*endo*. On note néanmoins que même au reflux du toluène, seul 50% de rendement est obtenu, probablement à cause de la présence d'un groupe donneur et accepteur sur le diénophile ce qui le rend moins réactif.

Le groupe de Danishefsky adopte une stratégie similaire pour former le squelette du produit naturel, avec cette fois ci un diénophile électron déficient avec deux substituants électroattracteurs *trans*^[193] (Schéma 189). Malgré un diénophile plus activé, la réaction se produit à 180°C en tube scellé pendant 12h, et conduit à un faible rendement de 48%. De plus, seule la stéréochimie non désirée est obtenue, l'addition se faisant sur la mauvaise face du diène à cause de la rotation sur son axe. Dans cet exemple, seule la diastéréosélectivité *endo* est observée : ceci peut s'expliquer par la gêne stérique causée par le groupe *gem*-diméthyl, empêchant le cyclohexadiène de se positionner dans la configuration *exo*, CH₂-CH₂ étant plus volumineux qu'un vinyl. De plus, la préférence pour la face d'attaque pourrait être dû à l'induction causé par les groupes OMOM et méthyl : en effet, le groupe OMOM étant moins volumineux que le méthyl, la réaction passe par l'état de transition où le groupement CH₂-CH₂ du cyclohexadiène est plus proche de OMOM que du méthyl.



Schéma 189 : Différentes approches faciales par rotation d'un diène

Pour pallier ce problème, le groupe développe alors une autre version de la cycloaddition intramoléculaire, cette fois avec un substrat de départ moins substitué et en remplaçant l'ester terminal précédent par un groupe phénylsulfone. De plus, le cycle à 6 chainons initialement

polysubstitué est remplacé par un cycle dihydrobenzène, conduisant ainsi à moins d'encombrement stérique lors de la réaction. Dans ce cas, la sélectivité est totalement inversée en faveur du diastéréoisomère désiré, avec élimination de la sulfone dans la même étape^[194] (Schéma 190).



Schéma 190 : Formation du squelette du Maoecrystal

Cet exemple montre bien la sensibilité de la réaction à l'ensemble des substituants des réactifs. Ainsi, il est possible d'obtenir des sélectivités différentes avec des changements fonctionnels et structuraux à partir de squelette similaire.

ii. Synthèse de la Colombiasin A par Nicolaou

La synthèse de la Colombiasin A par le groupe de Nicolaou^[195] repose sur l'utilisation de deux Diels-Alder : une intermoléculaire, et une intramoléculaire. Dans le cas de la Diels-Alder intramoléculaire, le but est d'obtenir le système polycyclique complexe du produit naturel en faisant réagir le diène sur une quinone bicyclique, ces dernières étant historiquement les diénophiles les plus importants car utilisées en premiers^[196] (Schéma 191) :



Schéma 191 : Réaction de Diels-Alder formant le squelette de la Colombiasin A

Dans cet exemple, la complexité du substrat et la difficulté pour la réaction à se produire conduit à une compétition avec la cyclisation [2+2], obtenue initialement lorsque la réaction est menée à 180°C en présence de lumière. Cette tendance est vérifiée et seul le produit de cyclisation [2+2] est obtenu en irradiant avec de la lumière visible à température ambiante. La réaction de Diels-Alder se produit alors uniquement en l'absence de lumière à 180°C dans le toluène pour fournir le tétracycle ponté avec 89% de rendement et une diastéréoselectivité 9/1 endo/exo. Cette excellente sélectivité s'explique par l'interaction orbitalaire du noyau quinone avec le diène. La réaction peut aussi être réalisée en utilisant un diène masqué, généré par

élimination chélétropique de SO₂. Dans ce cas-ci, le rendement obtenu est identique mais en seulement 20min, avec une diastéréosélectivité *endo* totale. Cette différence de vitesse de peut s'expliquer dans ce cas par le changement de stéréochimie du méthyl en position 2 de la chaine du diène : dans le premier cas, il est du côté de l'attaque et encombre donc le système, à l'inverse du second. On remarque de même que l'on obtient à chaque fois un seul régioisomère grâce au contrôle cyclique de la cycloaddition (type 1^E). Enfin dans les deux cas l'induction du centre 1 est totale, conduisant à la formation d'un diastéréoisomère unique, le diène étant livré au diénophile de façon *syn*. Cet exemple met en lumière le changement de réactivité du substrat avec une simple modification d'un centre asymétrique n'ayant aucun impact électronique sur la réactivité du système.

iii. Synthèses d'alcaloïdes de type Iboga, Aspidosperma et Andranginine

Le groupe de Oguri réalise la synthèse de plusieurs alcaloïdes indoliques par réaction de Diels-Alder intramoléculaire de façon biomimétique^[197] : on peut ainsi obtenir les squelette de type lboga comme la Catharanthine, Aspidosperma comme la Tabersonine ou bien le type Andranginine à partir du même produit^[198]. Naturellement, cette réaction est catalysée par des enzymes, et permet ainsi d'obtenir sélectivement un des produits en fonction de celle utilisée, mais dans ce cas, c'est la variation des conditions et du substrat qui permet d'obtenir des produits différents. Le substrat commun porte un groupement dihydropyridine comme diène, non isolable car trop instable.

Dans le cas de l'alcaloïde de type Iboga c'est la partie ester insaturé qui réagit comme diénophile avec la dihydropyridine, formant ainsi la quinuclidine. Ici la régiosélectivité est totale, la dihydropyridine ayant le plus gros coefficient sur le carbone 5 grâce à l'atome d'azote. Cependant la réactivité du substrat n'est pas dû uniquement à la dihydropyridine : en effet lorsque l'indole est protégé par un Boc ou un méthyl, seules des traces de produits sont obtenues. Il est ainsi nécessaire d'avoir l'indole NH : ceci permet d'activer le carbonyle par liaison hydrogène intramoléculaire, activant ainsi le diénophile mais aussi en fixant ce dernier dans la conformation réactive pour la réaction, expliquant ainsi la diastéréosélectivité relative obtenue (Schéma 192).

Pour la synthèse de la Vincadiformine (Aspidosperma), le substrat dihydropyridine ne permet pas d'obtenir la cyclisation vers le squelette, peu importe les conditions employées, thermique ou avec acide de Lewis, la réaction produisant toujours le type *lboga*. Il est ici nécessaire d'utiliser la tétrahydropyridine, réactif stable et isolable, et ainsi le cycle pipéridine insaturé devient le diénophile. Cependant ici elle est substituée par un groupement attracteur, et le diène est lui aussi substitué par un ester et une fonction azotée, ce qui fait de cette réaction une cycloaddition à demande incertaine, les deux réactifs possédant à la fois des groupes donneurs et accepteurs. Ainsi il est nécessaire de chauffer le produit à 180°C pour obtenir la cyclisation : le substrat étant rigide, la régiosélectivité est totale. De plus, on observe que la diastéréosélectivité relative est totale en faveur de l'ester *endo*.

Enfin dans le cas de l'Andranginine, il faut remplacer l'ester R₂ par un éther d'énol silylé. Avec ce groupe, ce n'est plus la dihydropyridine le diène mais le groupe amino-3-trimethylsiloxy-1,3-butadiene similaire aux diènes développés par Rawal^[128d]. On retrouve de même que pour le type lboga le même mode d'activation du diénophile avec liaison hydrogène de l'indole vers l'ester. Ainsi on obtient une régiosélectivité et une diastéréosélectivité totale. La réaction s'effectue ici dans des conditions douces à température ambiante contrairement au cas Aspidosperma.



Schéma 192 : Synthèse de différents alcaloïdes à partir de substrats similaires

iv. Synthèse du Taxol de Baran

Le groupe de Baran développe une synthèse en 2 temps du Taxol : formation du noyau taxane par réaction de Diels-Alder intramoléculaire, puis différentes étapes d'oxydation pour conduire au produit naturel^[199]. A priori, cette transformation s'avère être un challenge, la structure du produit étant très encombrée et tendue. Cette réaction est différente des précédentes puisqu'il s'agit d'un Diels-Alder intramoléculaire de type 2, le diénophile étant sur la position interne du diène, et non la position terminale, conduisant ainsi à la formation d'un bicycle ponté (Schéma 193).



Schéma 193 : Synthèse du noyau Taxane par Diels-Alder de type 2

Pour cette Diels-Alder, la réaction est favorisée par l'utilisation d'un acide de Lewis, BF₃.Et₂O afin d'éviter le chauffage à trop haute température^[200]. On obtient donc une excellente diastéréosélectivité >99/1 sur le centre créé grâce à l'induction des centres établis sur la cyclohexanone. En effet, cet isomère peut être obtenu par deux approches : soit l'approche carbonyle *exo* avec le diénophile au-dessus du diène, soit *endo* et en dessous. L'induction causée par les centres asymétriques de la cyclohexanone permet donc d'obtenir cette grande

diastéréosélectivité relative. De plus la régiosélectivité est totale, le cycle à 9 chainons correspondant à l'autre régioisomère n'étant pas observé.

b. Demande inverse ou mixte

i. Synthèsee de l'Atisine et Isoazitine de Liu

Comme dans le cas de la version intermoléculaire, la réaction de Diels-Alder à demande inverse est peu utilisée en synthèse totale, et conduit souvent à des sélectivités non désirées. Dans ce exemple, le groupe de Liu^[201] utilise un cétal d'*ortho*-benzoquinone comme diène, obtenu par déaromatisation oxydante d'un noyau phénolique. Ce dernier réagit avec un diénophile attaché à un bicycle dans des conditions assez dures (tube scellé à 150°C) pour former la partie bicyclo[2.2.2]octane du produit naturel (Schéma 194) :



Schéma 194 : Synthèse de l'Atisine par réaction de Diels-Alder intramoléculaire à demande inverse

Le produit est obtenu avec un très bon rendement de 78%, et une diastéréosélectivité relative *endo* totale : en effet, l'état de transition *exo* est défavorisé, les substituants OMe étant positionnés vers le cycle pipéridine dans ce cas. C'est donc l'induction du substrat qui conduit à cette diastéréosélectivité. De même, la régiosélectivité est contrôlée par le substrat, montrant la force de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire à former des substrats polycycliques complexes avec une grande sélectivité.

ii. Synthèse du tricycle du Maoecrystal V par Mobin

Nous avons vu précédemment la synthèse du Maoecrystal V par Diels-Alder intramoléculaire à demande normale. Ici il s'agit d'une stratégie utilisant la demande inverse avec, comme dans le cas d'Atisine, une *ortho*-quinone possédant un époxyde en *ortho*^[202]. Dans l'exemple précédent, la réaction se produit sans encombre, mais dans ce cas-ci, le diénophile est substitué par un groupement électroattracteur. On retrouve alors une réactivité connue dans ce genre de cas : la dimérisation du diène de manière intermoléculaire (Schéma 195) :



Schéma 195 : Dimérisation du diène dans une demande inverse

Ainsi, le produit de Diels-Alder intramoléculaire est formé avec 40% de rendement, et le dimère 42%. Cependant, la thermolyse du dimère à 140°C dans l'o-dichlorobenzene redonne le substrat de départ par rétro Diels-Alder, qui réagit ensuite de manière attendue pour donner le produit désiré. Comme dans les exemples précédents, la régiosélectivité est dirigée par la formation d'un cycle fusionné et donne donc un seul régioisomère. De plus, l'approche est *endo* en faveur de l'ester offrant une diastéréosélectivité totale. On remarque dans cet exemple que malgré la demande intermédiaire, la réaction se produit dans des conditions douces à l'inverse des synthèses du Maoecrystal vus précédemment qui requièrent des températures élevées bien qu'étant des demandes normales d'électron (II.3.a.i).

iii. Synthèse du squelette de l'Andibenin B par Sorensen

La synthèse de l'Andibenin B par Spangler^[203] s'inspire de la biosynthèse du produit naturel, dans laquelle la partie bicyclo[2.2.2]octane est formée par réaction de Diels-Alder à demande inverse intramoléculaire (IEDDA) sur une cyclohexa-2,4-dienone, de manière similaire aux exemples précédents. Ici, le diène est encore plus appauvri avec la présence d'une lactone en position 3 du diène (Schéma 196).





Schéma 196 : Synthèse du squelette de l'Andibenin B par IEDDA

Cependant ici la réaction est beaucoup moins régiosélective, malgré l'utilisation de substrats similaires au Maoecrystal et à l'Atisine. La réaction est conduite à partir d'un mélange diastéréomérique de 4.8/1 dans l'espèce de départ, et génère 3 espèces avec un ratio 1/1.8/0.6. Le premier produit correspond à un régioisomère non désiré, obtenu par conversion du diastéréoisomère majoritaire du produit de départ, le minoritaire ne donnant pas ce régioisomère de manière surprenante. Les deux autres produits correspondent ainsi à l'autre régioisomère, les deux diastéréoisomères du produit de départ réagissant dans ce cas. Cependant malgré cette faible régiosélectivité, la diastéréosélectivité relative et l'induction sont totales dans tous les cas, le groupe méthyl du diénophile étant toujours en position *endo* et le cycle formé *cis,* grâce à la contrainte conformationnelle dans la réaction.

Enfin, lorsque l'on chauffe le régioisomère non désiré dans le toluène à 110°C pendant 5 jours, ce dernier subit une rétro Diels-Alder, suivie de la réaction de Diels-Alder pour donner le « bon » régioisomère à 92%. Cette observation peut s'expliquer par la formation de l'hémiacétal dans le cas du premier produit : ainsi la température nécessaire pour effectuer la rétro addition est élevée. A l'inverse, l'isomère non observé pourrait directement être converti par rétro Diels-Alder à 80°C car l'hémiacétal ne peut se former (Schéma 197).



Schéma 197 : Formation de l'hémiacétale sur un seul stéréoisomère

Le régioisomère ponté semble être un produit cinétique de la réaction, et ainsi en augmentant la température afin de rendre la réaction réversible, on peut amplifier la sélectivité vers l'autre régioisomère thermodynamique (Tableau 28). Ainsi, lorsque la réaction est conduite de 80°C à 120°C, la sélectivité passe de 1/1.8 à 1/8.6 en faveur du régioisomère désiré.





iv. Synthèse d'Isoglaziovianol par Trauner

La synthèse d'Isoglaziovianol par le groupe de Trauner^[204] met en lumière une vinyl quinone comme diène dans une Diels-Alder à demande inverse, deux groupes électroattracteurs étant positionnés en C₁ et C₂ du diène. De plus, le diénophile est lui aussi électro déficient car il s'agit d'une énone. Malgré ces substituants la réaction se produit rapidement à 0°C, formant le produit en 20min mais avec seulement 40% de rendement (Schéma 198) :



Schéma 198 : Synthèse d'Isoglaziovianol par IEDDA

Le produit de Diels-Alder subit alors une attaque intramoléculaire de l'alcool et une oxydation pour former le tétracycle du produit naturel. Dans cet exemple la régiosélectivité est aussi gouvernée par la conformation du système, empêchant l'autre attaque de se produire. De plus, la stéréosélectivité est totale en faveur de l'isomère endo. Ainsi malgré les efforts des auteurs pour inverser cette diastéréosélectivité relative en faveur de l'exo pour obtenir le Glaziovianol ce dernier n'a jamais pu être obtenu : utiliser des acides de Lewis ou remplacer l'énone par un alcool allylique ne change rien à la sélectivité. En effet, le cycle à 6 cis (Izoglaziovianol) est favorisé cinétiquement par rapport au cycle trans expliquant l'impossibilité d'obtenir l'isomère exo. On remarque dans cet exemple que la réaction s'effectue dans des conditions très douces malgré la demande inverse d'électron.

v. Synthèse de la Manzamine A et de l'Ircinal A par Martin

Pour effectuer la synthèse du cœur tricyclique de l'Ircinal A, le groupe de Martin^[205] envisage une réaction de Diels-Alder intramoléculaire : les groupes fonctionnels présents sur le produit naturel orientent la réaction vers une demande intermédiaire. Le diénophile est ainsi substitué par un groupement donneur NCO₂Et et un groupement électroattracteur CONBn. Différents diènes sont envisagés lors de l'étude de la réaction sur un substrat type (Tableau 28) :



Och (mar 100 - Maniatian dae annulting a mana 14 agus da famman da taiseada da Musia da A		
CO ₂ Me	Toluène, tube scellé, 150°C, 48h	93% (100/0)
CH₂OBn	Et ₂ AlCl (1.0eq), Toluène, 120°C, 100h	88% (3/2)

Schéma 199 : Variation des conditions permettant de former de tricycle de l'Ircinal A

Dans le cas des diènes riches (R=H, CH₂OBn), la réaction conduit à de bons rendements mais des sélectivités modérées (de 3/2 à 6/1). De plus il est nécessaire chauffer fortement la réaction sans acides de Lewis, (180°C) et à 120°C en présence d'acide de Lewis indiquant la difficulté de la réaction à se produire. De manière surprenante, c'est avec un groupe électroattracteur sur le diène que le meilleur résultat est obtenu, avec 93% de rendement et une sélectivité *endo* totale en chauffant le substrat à 150°C. Ces conditions seront alors utilisées pour réaliser la synthèse du produit naturel (Schéma 200) :



Schéma 200 : Synthèse du tricycle de l'Ircinal A

On note en plus que la régiosélectivité est très bien contrôlée pour ce substrat, l'autre régioisomère étant difficilement accessible à cause de la tension de cycle.

4. Conclusion

Nous avons vu dans cette partie bibliographique diverses illustrations de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale. A travers ces exemples, nous avons pu observer qu'il n'existe pas de « formule magique » pour cette transformation, et que les conditions nécessaires à sa

faisabilité ou à l'obtention des sélectivités désirées reste très substrat dépendant. Il semble alors que la demande électronique ne soit pas un facteur déterminant, tant pour la faisabilité de la réaction que pour les régio et diastéréosélectivités observées, particulièrement en version intramoléculaire où le squelette joue un plus grand rôle.

Ainsi, certaines réactions qui de prime abord semblent réalistes car ayant les bons groupements fonctionnels ne se produisent pas (II.2.a.i) à cause d'un encombrement stérique trop important, là où certaines semblant inaccessibles se produisent (II.3.a.iv). De nombreuses conditions sont possibles afin d'obtenir le résultat désiré. La réaction peut être conduite en conditions thermiques ou avec des acides de Lewis ou Brønsted, pouvant donner des résultats très différents selon les substrats.

Cette réaction reste donc peu prédictible et nécessite une étude particulière pour chaque substrat. Nous verrons dans la partie suivante l'étude de la réaction de Diels-Alder lors de la synthèse de notre cible.

III. Première déconnexion : énamide ou vinylsulfone comme diénophile

Dans un premier temps, nos travaux se sont portés sur la déconnexion de manière intramoléculaire. En effet, de la même manière que pour l'étude de la réactivité de notre substrat énamide, il est plus simple d'essayer de nombreux substrats en version intermoléculaire afin de dégager les systèmes réactifs. Ces derniers peuvent ensuite être testés de manière intramoléculaire pour évaluer les deux déconnexions possibles (I)

1. Diels-Alder intermoléculaire

a. Précédents bibliographiques

A notre connaissance, il n'existe aucun exemple d'une telle réaction de Diels-Alder sur un énamide de type quinolizidine. En effet de rares exemples existent sur des systèmes bicycliques fusionnés 6/6 tout carbones, notamment ceux dérivés de la cétone de Wieland-Miescher^[206], dans des Diels-Alder à demande normale. Nous trouvons un seul exemple sur un système bicyclique énamide, mais indolizidine, dans la synthèse du squelette de type Erythrina^[207] (Schéma 201).





Enfin il n'existe qu'un seul exemple de Diels-Alder sur un système quinolizidine mais utilisant cette fois une énamine, beaucoup plus électron-riche. La réaction est alors conduite en demande inverse pour former le système tricyclique^[208] (Schéma 202).



Schéma 202 : Synthèse du tricycle avec une énamine

Cette absence de précédents sur les quinolizidines nous conduit alors à évaluer les différentes combinaisons possibles sur notre substrat.

b. Analyse de la demande sur l'énamide et la vinylsulfone

Nous avons vu dans la partie précédente (II.1.a) que lorsqu'un diénophile est substitué par un groupement donneur, la demande est alors inverse, et dans le cas d'un groupement électroattracteur la demande électronique est normale.



Schéma 203 : Demande électronique pour l'énamide et la vinylsulfone

Ainsi, dans le cas de l'énamide, seul un groupe électrodonneur est présent et ainsi la demande sera inverse. Dans le cas de la vinylsulfone, il y a à la fois un groupe donneur et attracteur, la demande sera alors normale ou mixte comme vu dans les exemples précédents (II.2.b) (Schéma 203). La réaction de Diels-Alder à demande normale étant plus fiable et prédictible, nous avons alors commencé notre étude par le cas de la vinylsulfone.

c. Demande normale ou mixte avec la vinylsulfone

Dans le cas de cette étude, notre choix de diène s'est porté sur le diène de Danishefsky : en effet il s'agit d'un des diènes les plus réactifs pour la réaction de Diels-Alder et ainsi il parait judicieux de commencer par celui pouvant donner le plus facilement le produit désiré. Dans ce cas, la régiosélectivité attendue est celle pour laquelle le carbone de l'éther d'énol silylé est lié au carbone en α de l'azote, ces derniers ayant les plus gros coefficients dans leur orbitale respective (Schéma 204).



Schéma 204 : Régiosélectivité attendue

Nous avons alors effectué la réaction dans diverses conditions thermiques, mais à notre surprise elle ne conduit jamais à la formation du produit désiré **70** (Tableau 29). En effet, dans tous les cas, le diène se dégrade à haute température, probablement avant de pouvoir réagir avec le diénophile. De plus, lorsque la réaction est conduite pendant une longue période (entrée 2), la formation d'un sous-produit de migration du groupement Btz sur le cycle avec élimination subséquente de SO₂ est observée (**71** et **72**).



En effet, la vinylsulfone est en équilibre avec l'allylsulfone, cette dernière étant souvent plus stable, dû à la forte tension allylique au sein de l'alcène tétrasubstitué^[209]. On suppose alors qu'après isomérisation, le nouvelle énamide formé puisse effectuer le réarrangement de Smiles, puis que la perte de SO₂ conduise à la reformation de l'énamide **72**. La double liaison peut ensuite migrer afin de former un système conjugué **71** plus stable avec le groupement hétéroaryl (Schéma 205). Cependant ici le réarrangement est très lent et ainsi cette réaction secondaire s'observe seulement après un certain temps. Ce réarrangement limite la température pour effectuer la réaction de Diels-Alder, et nous n'avons pas testé des diènes moins réactifs.



Schéma 205 : Mécanisme supposé menant à la formation du produit secondaire

Aux vues de ces résultats, nous avons alors choisi d'essayer d'utiliser un acide de Lewis afin de réduire le caractère électrodonneur de l'amide, et d'augmenter le pouvoir électroattracteur de la sulfone. En effet, une fois ce dernier coordonné à l'amide, le doublet de l'azote est majoritairement délocalisé sur le carbonyle et non plus la double liaison. Inversement, la chélation d'un atome d'oxygène de la sulfone à un acide de Lewis rend ce groupe plus électroattracteur. Nous avons alors testé cette hypothèse en utilisant BF₃.Et₂O comme acide de Lewis.

Cependant ces conditions n'ont pas permis pas d'observer le produit désiré, mais conduisent à la formation rapide des produits secondaires **71** et **72** issus de la migration du benzothiazolyl, cette dernière étant accélérée par l'utilisation de l'acide de Lewis (Schéma 206).



Schéma 206 : Réaction avec BF₃.Et₂O comme acide de Lewis

Nous avons alors opté pour la formation *in-situ* d'un énolate lithié à la place de l'éther d'énol silylé afin d'activer le diène. Ce dernier, produit par addition de méthyl lithium sur le diène de Danishefsky, est supposé bien plus réactif. Mais même dans ces conditions aucune conversion vers le tricycle **73** n'est observée (Schéma 207).



Schéma 207 : Tentative de Diels-Alder avec un éther d'énol lithié

L'absence de résultats dans ces différentes conditions nous a conduit à envisager d'autres diène, mais cette fois ci avec des groupements électroattracteurs : en effet, nous ne connaissons pas l'effet de SO₂Btz sur le LUMO du diénophile, et par conséquent il est nécessaire de tester d'autres diènes pour ce substrat. Cependant, même en utilisant d'autres diènes, aucun tricycle n'a pu être isolé. On retrouve ainsi les mêmes produits secondaires de migration du Btz avec le butadiène chauffé pendant 2 jours à 130°C (entrée 1). A l'inverse, les deux diènes pauvres en électron (entrées 2 et 3) n'ont donné aucune conversion dans les conditions thermiques (Tableau 30).



Devant ces résultats décevants, nous avons alors choisi d'étudier la formation du tricycle à partit de l'énamide.

d. Demande inverse avec l'énamide

Nous avons vu dans la partie précédente (II.2.b) que la réaction de Diels-Alder à demande inverse est peu prédictible, et peut se produire en utilisant des diènes électrondéficients comme prévu, ou bien même avec des diènes électron-riches. En conséquence, nous avons testé les deux types de diènes pour évaluer la réaction.

Cependant à notre surprise, aucune des conditions essayées ne produisent le tricycle espéré (Tableau 31). En effet, dans le cas des diènes pauvres (entrées 2 et 3), aucune conversion n'est observée et les réactifs sont ainsi récupérés intacts, même à 140°C pendant 24h, et le même résultat est obtenu avec le butadiène (entrée 5). Enfin, en utilisant le diène de Danishefsky en dernier recours, ce dernier est dégradé à haute température, et aucune réaction n'est observée à basse température dans le THF (entrées 1 et 4).



Entrée	Diène	Conditions	Conversion (rendement)
1	TMSO OMe (2.0 eq)	Toluène, 140°C en tube scellé 24h	0 (0) Dégradation du diène
2	(2.0 eq)	Toluène, 140°C en tube scellé 24h	0 (0)
3	CO ₂ Et CO ₂ Et 74 (2.0eq)	Toluène, 135°C en tube scellé 24h	0 (0)
4	TMSO (2.0eq)	THF, 0°C à t.a 16h	0 (0)
5	(20 eq)	Toluène, 150°C en tube scellé 24h	0 (0)

Tableau 31 : Conditions utilisées pour réaliser la réaction de Diels-Alder sur l'énamide

Devant l'absence de réactivité de notre substrat dans les conditions essayées, nous avons alors envisagé de réaliser la cyclisation de manière intramoléculaire, cette dernière pouvant se révéler plus efficace.

2. Diels-Alder intramoléculaire

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire présente un avantage entropique considérable de par le fait d'être une réaction unimoléculaire plutôt que bimoléculaire, mais la rigidité du cycle formé dans l'état de transition peut lui aussi représenter un cout entropique et enthalpique considérable. Dans un premier temps, nous avons choisi d'utiliser pour cette cyclisation un diène pouvant être introduit simplement sur l'imide, et donc dérivé d'un aldéhyde. De plus, nous avons opté pour un diène peu fonctionnalisé afin de pouvoir étudier à la fois la demande normale et inverse, et notre choix s'est alors porté sur le sorbaldéhyde, dont le diène est substitué en position 4 par un groupe méthyl.



Schéma 208 : Synthèse des précurseurs de la cycloaddition intramoléculaire

Le diène est donc introduit par aldolisation sur l'imide avec un rendement de 99% et une diastéréosélectivité de 23/77 *syn/anti* (**75/76**). L'attribution des diastéréoisomères se fait de la même manière que dans le cas du benzaldéhyde dans l'étude de la régiosélectivité, en utilisant les constantes de couplage du proton portant l'alcool. De plus, dans le cas du benzaldéhyde, le diastéréoisomère majoritaire est *anti*, et c'est le cas ici aussi.

Le diastéréoisomère *anti* **76** est ensuite protégé par un groupement TBS, et le sulfure oxydée pour donner la sulfone **77** avec 67% de rendement sur 2 étapes. Enfin, l'énamide **78** ou la vinylsulfone **79** sont obtenus avec respectivement 44% et 70% de manière régiosélective comme précédemment. Avec les deux substrats en main, nous pouvons alors démarrer l'étude de la cycloaddition.

a. Demande inverse avec l'énamide

En premier lieu, nous avons essayé cette cycloaddition en utilisant l'énamide, ce dernier pouvant pas former les sous-produits observés lors de la réaction avec la vinylsulfone.

Malheureusement, le produit désiré **80** n'a jamais été observé dans les conditions essayées (Tableau 31). Dans le cas des conditions thermiques (entrées 1 à 5), aucune conversion n'est obtenue, et le produit de départ est récupéré intégralement même en chauffant à 240°C pendant 3 jours, indiquant à la fois une grande stabilité mais aussi une très faible réactivité. Nous avons alors cherché à transformer cette demande inverse en demande normale, en ajoutant des acides de Lewis pour chélater le carbonyle, et ainsi réduire la conjugaison du doublet de l'azote sur la double liaison. Mais même dans ces conditions (entrée 6 à 7) aucune conversion n'est observée. Le réactif est seulement dégradé lorsque TiCl₄ est utilisé à température ambiante pendant 16h.



Entrée	Conditions	Conversion	Rendement
1	Toluène, 140°C en tube scellé 24h	0	0
2	Toluène, 180°C, micro-ondes 2h	0	0
3	Ph₂O, 200°C en tube scellé 16h	0	0
4	Ph ₂ O, 240°C en tube scellé 6h	0	0
5	Ph ₂ O, BHT (0.1eq), 240°C en tube scellé 72h	0	0
6	THF, BF ₃ .Et ₂ O (1.0eq), -78°C à t.a 16h	0	0
7	Toluène, AlMe ₂ Cl (1.0eq), 0°C à t.a 16h	0	0
8	THF, TiCl₄ (1.0eq), -78°C à t.a 16h	100	0

Schéma 209 : Conditions essayées pour la réaction intramoléculaire à demande

Nous avons alors émis l'hypothèse que la réaction nécessitait la présence d'un groupement électroattracteur sur le diène pour favoriser la demande inverse. En conséquence nous avons synthétisé la cétone à la place de l'alcool, par déprotection de ce dernier avec du TBAF, suivie d'une oxydation allylique en présence de MnO₂. La cétone **81** est ainsi obtenue avec un rendement de 60% sur deux étapes (Schéma 210).



Schéma 210 : Synthèse de la cétone à partir de l'alcool protégé

Cependant lorsque ce composé est chauffé dans la NMP à 170°C pendant 20h, la cycloaddition ne se produit pas et conduit à la formation de la 2-pyridone **82** à 50% (Schéma 211).



Schéma 211 : Formation de la 2-pyridone comme produit non désiré

La formation de ce produit peut être expliquée par un transfert d'hydrure sur la double liaison du diène pour former l'énone, suivi de la conjugaison de la double liaison énamide pour former le cycle aromatique plus stable (Schéma 212).



Schéma 212 : Mécanisme supposé de la formation de la 2-pyridone

Il semble possible que cette réaction secondaire puisse se produire avant la réaction de Diels-Alder, et par conséquent nous avons α -méthylé le céto-amide afin d'empêcher la formation de la pyridone (Schéma 213)



Schéma 213 : Méthylation du céto-amide

Malheureusement, le produit de cycloaddition **84** n'a jamais pu être observé en conditions thermique, même en allant jusqu'à 230°C dans le diphényl ether (Schéma 214).



Schéma 214 : Échec de la réaction de Diels-Alder sur le céto-amide méthylé

Devant l'échec de cette étude, nos efforts se sont alors portés vers la demande normale intramoléculaire avec la vinylsulfone.

b. Demande normale avec la vinylsulfone

Nous avons vu dans la version intermoléculaire de la réaction qu'un produit secondaire résultant de la migration du Btz pouvait se former à haute température ou en présence d'acide sur une longue durée. Ainsi nous avons essayé des conditions plus douces que pour la demande inverse afin d'éviter la formation de ces produits.

Cependant, comme dans le cas de la version intermoléculaire, le produit tétracyclique de Diels-Alder **85** n'est jamais observé dans les conditions étudiées (Tableau 32). Seule la formation du produit issu du réarrangement du Btz est supposée dans le cas de l'utilisation de BF_{3.}Et₂O dans le THF (entrée 4).



Entrée	Conditions	Conversion	Rendement
1	Toluène, 140°C en tube scellé 24h	0	0
2	Toluène, 130°C, micro-ondes 2h	0	0
3	THF, 80°C 24h	0	0
			0
4	THF, BF ₃ .Et ₂ O (1.0eq), 0°C à t.a 24h	20	Réarrangement
			du Btz supposé



Ces résultats décevants, tant de manière intermoléculaire qu'intramoléculaire pour les deux demandes nous ont conduit à étudier la faisabilité de la réaction avec une étude électronique théorique *ab initio* par théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en collaboration avec le Dr. Lionel Perrin.

c. Étude de la réaction en demande normale par DFT

Nous avons choisi pour cette étude DFT de s'intéresser à la vinylsulfone : en effet, dans le cas de la réaction avec l'énamide, le tétracycle formé est un épimère du produit naturel, l'atome d'hydrogène étant nécessairement du même côté que le cycle ponté du fait de la stéréospécificité du la cycloaddition (Schéma 215).



Lannotinidine A

Schéma 215 : Formation de l'épimère du produit naturel par Diels-Alder sur l'énamide

Cette voie ne permet donc pas l'accès direct au squelette du produit naturel, le centre n'étant pas correctement orienté. Dans le cas de la vinylsulfone, le centre incorrectement orienté porte le groupe SO₂Btz : il apparait alors plausible de pouvoir inverser ce centre lors de la réduction pour obtenir l'isomère correspondant au produit naturel (Schéma 216).



Schéma 216 : Orientation correcte du centre avec passage par la vinylsulfone

Cette étude DFT a pour objectifs d'étudier l'influence des paramètres structuraux du réactifs sur l'aspect cinétique et thermodynamique de la réaction. Nous avons alors réalisé l'étude sur

le substrat portant le groupement méthyl correctement orienté sur la quinolizidine afin de se placer dans le cas du produit naturel. De plus l'alcool secondaire est protégé par un groupe méthyl, ce dernier étant le plus petit possible et constitue ainsi le cas le plus favorable (Schéma 217).



Schéma 217 : Paramètres étudiés dans la réaction

Le but premier de cette étude est donc de calculer l'énergie libre de Gibbs ($\Delta r G$) de la réaction : dans le cas où elle est positive, les produits sont moins stables que les réactifs et ainsi aucune réaction ne se produit. Il est nécessaire que $\Delta_r G < 0$ kcal.mol⁻¹ pour que la réaction se produise. Le second est ensuite de déterminer la faisabilité, et donc la cinétique, de la réaction au travers de l'énergie d'activation (E_a) : en effet cette dernière détermine la différence énergétique entre l'état de transition (TS) et le produit de départ. Ainsi, si l'énergie est trop grande, la réaction est trop lente et considérée comme inaccessible. On considère que la réaction est trop lente lorsque Ea>30kcal.mol⁻¹.

Ces deux valeurs vont alors être calculées en faisant varier la structure de notre substrat afin d'évaluer le meilleur cas possible pour effectuer la réaction. Les 4 paramètres étudiés sont les suivants :

- L'impact de la fonction énamide (X=H₂ ou X=O). En effet, si le carbonyle permet de rendre l'azote moins donneur, il restreint le degré de liberté du squelette à cause de sa planarité, et pourrait ainsi empêcher la réaction de fonctionner.
- L'impact du diastéréoisomère utilisé. En effet, pour mettre le diène en position réactive, la structure forme un pont, et l'orientation de l'alcool pourrait ainsi être importante d'un point de vue cinétique.
- L'influence des différents substituants du diène R₁ et R₂. Étant dans le cas de la demande normale, des substituants électrodonneurs devraient favoriser la réaction
- Enfin, l'approche la plus favorable en *endo* et *exo*. En effet, dans le cas ou R₂=OR, l'approche *endo* permet d'obtenir directement la bonne orientation du centre, la ou l'approche *exo* donne un épimère et il faudrait alors épimériser le centre (Schéma 217).

Les calculs sont réalisés avec le logiciel Gaussian 09. La fonctionnelle utilisée est M06, la base de calcul pour tous les atomes def2SVPP avec le toluène comme solvant. Enfin, toutes les structures et états de transition sont optimisés. Les premiers calculs sont alors réalisés avec R₁=H et R₂=Me pour se placer dans le cas testé expérimentalement précédemment (III.2.b).
Nous avons représenté en rouge les valeurs pour lesquelles la réaction est inaccessible ou défavorable, en vert celles pour lesquelles elle semble possible, et en jaune celles intermédiaires. Dans un premier temps, les valeurs ne sont pas présentées ici par soucis de clarté mais les valeurs obtenues entre les deux diastéréoisomères utilisés sont identiques (Δ <1 kcal.mol⁻¹), indiquant que le diastéréoisomère utilisé n'a aucun impact sur la réaction (Tableau 33). Dans un second temps, il apparait que peu importe le groupe X ou l'approche *endo/exo*, la réaction semble inaccessible cinétiquement, avec des valeurs toutes supérieures à 36kcal.mol⁻¹. Ainsi, l'étude menée précédemment sur la cyclisation intramoléculaire de la vinylsulfone semble être confirmée par le calcul. On remarque ensuite que la cinétique de la réaction est plus favorable pour l'énamide que l'énamine, ce qui est en accord avec notre hypothèse sur la demande électronique de la réaction. Les approches *endo/exo* ont des énergies d'activation similaires, mais le produit *exo* est toujours plus stable que l'isomère *endo.*



Substrat	Approche	Ea (kcal.mol ⁻¹)	Δr G (kcal.mol ⁻¹)	
V_U.	Endo	42.3	0.1	
Λ=Π2	Exo	41.1	-4.7	
X_0	Endo	35.9	-1.6	
7=0	Exo	37.8	-5.2	

Tableau 33 : Influence du substituant X sur la réaction

Avec ces résultats, en mains, nous avons poursuivi l'étude avec X=O sur un seul diastéréoisomère afin de déterminer les substituants les plus favorables. Comme le produit naturel possède un oxygène en position R_2 , nous avons alors opté pour R_2 =OMe dans ces calculs (Tableau 34).



Substrat	Approche	Ea (kcal.mol ⁻¹)	Δr G (kcal.mol ⁻¹)	
	Endo	32.0	-11.8	
	Exo	33.9	-16.0	
	Endo	32.3	-10.4	
n ₁ =DI	Exo	35.5	-10.7	
POTMS	Endo	25.6	-10.2	
	Exo	28.7	-12.4	

Tableau 34 : Influence du groupement R1 sur la réaction

Pour ces calculs, nous avons choisis des groupements R₁ électrodonneurs mais pouvant aussi être transformé synthétiquement en ester comme dans la Lannotinidine A. On remarque alors

en premier lieu que toutes les énergies libres $\Delta r G$ sont inférieures à -10 kcal.mol⁻¹ ce qui indique que la réaction est thermodynamiquement favorable. On observe que l'approche *endo* est toujours plus favorable cinétiquement que l'approche *exo* avec une différence d'énergie d'activation $\Delta \Delta E_a$ >2kcal.mol⁻¹. Enfin, il apparait évident que l'énergie d'activation est dans tous les cas inférieures à R₁=H et R₂=Me, ce qui confirme l'hypothèse de la demande normale, le groupement OMe étant bien plus donneur.

Cependant, pour R_2 =Br et R_2 =CH₂OMe, les énergies d'activation sont encore trop hautes pour espérer réaliser la transformation. De manière surprenante, l'énergie d'activation avec le brome est supérieure à celle avec CH₂OMe malgré son caractère donneur plus fort.

Enfin, c'est avec R₂=OTMS que l'on observe les meilleurs résultats. Avec ce substituant, le diène est identique au diène de Danishefsky et il n'est pas étonnant de voir une amélioration d'un point de vue cinétique. En conséquence, l'approche *endo* est réalisable avec $E_a=25.6$ kcal.mol⁻¹ là où l'approche *exo* semble incertaine avec $E_a=28.7$ kcal.mol⁻¹, et ce produit apparait comme le meilleur candidat pour effectuer la cycloaddition

d. Synthèse du diène le plus réactif

Les résultats de l'étude DFT étant prometteurs, nous nous sommes lancés dans la synthèse de ce diène hautement réactif pour valider expérimentalement les résultats et donc avancer dans la synthèse du produit naturel.



Schéma 218 : Rétrosynthèse envisagée du diène

La difficulté de la synthèse de ce produit est l'introduction et la conservation de l'éther d'énol OMe pendant les différentes étapes de synthèse jusqu'à la vinylsulfone, et dans le même temps former l'éther d'énol silylé à partir de la cétone en dernière étape, et ce sans éliminer le méthoxy en α du cycle. Ainsi, il apparait nécessaire d'incorporer directement l'éther d'énol OMe sans passer par l'aldéhyde. De plus, d'après les résultats du chapitre 1, l'aldolisation est la seule déconnexion offrant des bons rendements. Deux voies de synthèse sont alors envisagées à partir d'un intermédiaire commun β -hydroxycétone. D'un côté, la chaine est introduite en deux temps par aldolisation de la trans-4-methoxy-3-buten-2-one sur le glutarimide formylé (bleu). De l'autre la chaine peut être introduite en une seule étape par aldolisation sur la trans-4-methoxy-3-buten-2-one formylée au préalable (rouge).

Les résultats pour la première déconnexion furent décevants. La formylation, réalisée avec une base forte, fournit le produit désiré **86** quantitativement, mais l'étape d'aldolisation avec la butènone ne fonctionne pas. En effet, malgré les diverses conditions essayées, seule une dégradation totale du produit de départ est observée (Schéma 219). Ceci peut être attribué à l'équilibre aldéhyde-énol qui perturbe l'aldolisation et ainsi conduit à des réactions secondaires.



Schéma 219 : Tentative de synthèse du diène par formylation de l'imide

De la même manière, l'étape de formylation de la 4-methoxybutenone ne donna aucun résultat favorable dans les conditions essayées. Ceci est probablement dû à l'instabilité du produit final, ou à la formation de l'énolate à la place du methoxy, entrainant une suraddition voire une polymérisation du substrat (Schéma 220).



Schéma 220 : Formylation de la 4-methoxy-butenone

Bien que d'autres voies moins directes puissent encore être envisagées afin de tester l'hypothèse offerte par les calculs DFT, et étant donné les difficultés de synthèse ainsi que de la stabilité du produit, nous avons choisi de nous orienter à ce stade plutôt vers une autre cycloaddition, mieux précédentée.

3. Conclusion

Malgré nos efforts, le produit tétracyclique n'a pu être obtenu par réaction de Diels-Alder intermoléculaire ou intramoléculaire sur la quinolidine comme diénophile, et ce quel que soit la demande. Néanmoins, l'analyse DFT nous a permis de mieux comprendre la réaction et de valider notre hypothèse sur la demande de la réaction. De plus, cette étude nous a permis de dégager un substrat pour lequel la réaction pouvait se produire, mais malheureusement ce réactif n'a pu être synthétisé à ce jour. Devant ces résultats décevants, nous nous sommes alors tournés vers une autre déconnexion, toujours par réaction de Diels-Alder, dans laquelle cette fois l'énamide fait partie du diène.

IV. Deuxième déconnexion : réaction de Diels-Alder sur le diénamide

Nous avons vu dans le chapitre 2 que les énamides pouvaient aussi être utilisés dans des diènes afin de faire la réaction de Diels-Alder à demande normale. Nous avons alors choisi d'exploiter cette réactivité sur notre substrat, donnant ainsi lieu à une autre déconnexion sur le substrat tétracyclique (Schéma 221).



Schéma 221 : Deux déconnexions envisagées par réaction de Diels-Alder envisagées

Dans cette rétrosynthèse nous envisageons alors d'utiliser un diénophile introduit en amont sur l'imide puis de réaliser la cyclisation intramoléculaire sur le diène issu de la fonctionnalisation de l'énamide comme vu dans le chapitre 2. Cette approche peut aussi être conduite de manière intermoléculaire : dans ce cas, le diénophile est ensuite connecté au reste du cycle par addition sur un substituant de ce dernier, par exemple par aldolisation s'il s'agit d'un aldéhyde (Schéma 222).



Schéma 222 : Accès au squelette tétracyclique par cyclisation intra ou intermoléculaire

Dans un premier temps, notre étude s'est alors portée sur la version intramoléculaire.

1. Version intramoléculaire

a. Synthèse des précurseurs

Les travaux de Rawal ont montré que les diènes de type 1-amido-3-siloxybutadiene étaient très réactifs dans le cas de la réaction de Diels-Alder, de même que les 1-amidobutadiene (II.2.a.i) et par conséquent nous nous sommes tournés vers la synthèse des précurseurs de la réaction de Diels-Alder.

i. A partir de la sulfone semi-stabilisée

Nous avons envisagé en premier lieu de synthétiser la version 1-amido-butadiene du substrat, avec R_2 =H. Dans l'optique d'une synthèse plus convergente nous nous sommes alors intéressés à la formation du bicycle directement substitué par l'alcène à partir d'une sulfone semi-stabilisée (Schéma 223).



Schéma 223 : Rétrosynthèse envisagée pour le diénamide

Cette dernière pourrait ainsi être formée de la même manière que les précurseurs de la réaction de Julia, à partir du glutarimide, d'un aldéhyde portant un ester α , β -insaturé, et de la chaine portant le groupement mercaptobenzothiazole allylique. La chaine est alors formée à partir du 1,4-butanediol en 6 étapes. Dans un premier temps, l'alcool allylique **87** est synthétisé en 3 étapes^[210] : protection d'un des deux alcools par un groupement tétrahydropyrane, oxydation en l'aldéhyde du second et addition du vinyl grignard sur l'aldéhyde. Ensuite, l'alcool allylique est transformé en sulfure allylique **88** par réaction de Mitsunobu avec le mercaptobenzothiazole. L'alcool est ensuite déprotégé puis converti en bromure terminale **90** par réaction d'Appel (Schéma 224).



Schéma 224 : Synthèse de la chaine soufrée

La chaine est ensuite introduite sur le glutarimide par substitution nucléophile sur le bromure terminale, suivie de l'aldolisation avec l'aldéhyde **92** pour incorporer le diénophile (Schéma 225). Cependant, après protection de l'alcool, la réaction d'oxydation conduit uniquement à la formation de sous-produits non indentifiables quel que soit les conditions d'oxydations utilisées : peroxyde d'hydrogène, mCPBA ou même oxone.



Schéma 225 : Tentative de formation de la sulfone allylique

Dans un premier temps nous avons pensé que la présence de l'ester insaturé pouvait perturber l'étape d'oxydation, et ainsi nous avons essayé d'oxyder directement le sulfure allylique non fonctionnalisé.

Cependant, quel que soit les conditions utilisées, la sulfone **95** n'a jamais pu être obtenue : nous supposons alors que la réaction d'oxydation conduit au réarrangement sigmatropique [2,3] du sulfoxide sur la double liaison, phénomène connu pour ces substrats^[211] (Schéma 226).





Cette réaction secondaire semblant inévitable, nous nous sommes alors tournés vers la synthèse de cette sulfone allylique sans passer par le soufre, notamment par addition du benzothiazolylsulfinate de sodium. Malheureusement, aucune des conditions essayées ne conduit à la formation du produit désiré **99** (Tableau 35).



X	Conditions	Conversion	Résultat
Br	Acétone, 60°C 16h	0	-
Br	DMF, 60°C 16h	100	Sulfone linéaire majoritaire
OAc	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 eq), NaBH ₄ (0.2eq), MeOH, 65°C 16h	100	Alcool
OAc	Pd(dba) ₂ (0.1eq), DPPE (0.1eq), THF, t.a 16h	10	-
OAc	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1eq), DPPE (0.2eq), THF, t.a 72h	0	-
OAc	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1eq), DPPE (0.2eq), THF, t.a 72h	0	-
OAc	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1eq), DPPE (0.2eq), DMF, t.a 72h	20	Mélange d'isomères

Tableau 35 : Conditions essayées dans la formation de de l'allylsulfone

Devant l'échec de cette voie de synthèse, nous nous sommes alors tournés vers la formation du diénamide à partir de l'énamide, en utilisant notamment les conditions vues dans le chapitre 2.

ii. Synthèse du substrat par fonctionnalisation de l'énamide

Dans cette voie de synthèse, l'énamide est obtenu dans des conditions identiques à celles vues dans l'étude de la régiosélectivité de la réaction de Julia modifiée sur les imides (Chapitre 1). Le diénophile est introduit par aldolisation sur l'ethyl (E)-4-oxobut-2-enoate **92** pour fournir les deux diastéréoisomères **100** et **101** avec 88% de rendement et un ratio 1/2. Ces derniers sont alors protégés par un tert-butyldimethylsilyl et le sulfure est oxydée. Enfin, la réaction de Julia est conduite dans des conditions modifiées sans acide de Lewis pour donner régiosélectivement les énamides **104** et **105** (Schéma 227).



Schéma 227 : Synthèse de l'énamide substitué

Nous nous sommes alors dirigés vers la synthèse de la version éther d'énol silylé du diène, cette dernière étant supposé plus réactive. Ayant vu précédemment que l'énamide pouvait être directement acylé en conditions de Friedel-Craft, nous avons alors testé ces conditions sur ce substrat fonctionnalisé (Schéma 228). Malheureusement, les tentatives pour acyler le produit furent infructueuses : le produit désiré **106** n'est jamais obtenu, et seule la formation de l'acétate à la place de l'éther silylé est observée.



Schéma 228 : Réaction de Friedel-Craft sur le substrat fonctionnalisé

Nous nous sommes alors tournés vers une autre voie de synthèse, en utilisant cette fois l'énamide formylé.

Nous avons alors envisagé d'obtenir la cétone par oxydation du diène. Dans un premier temps, le diène **107** est formé par addition de méthylithium sur l'aldéhyde **38**, suivi d'un traitement acide aqueux. Cependant malgré nos efforts, aucune condition d'oxydation d'alcène ne permis d'obtenir la cétone désirée (e.g Wacker).

Ainsi nous nous sommes tournés vers l'hydratation d'un alcyne. Ce dernier est formé par addition de trimethylsilyldiazomethane avec du n-butyllithium sur l'aldéhyde **38** avec 60% de rendement. Il est à noter ici que les autres conditions de formation d'alcyne telles que la réaction d'Ohira-Bestmann ou de Seiffert-Gilberth ne donnèrent qu'une dégradation du produit de départ. Enfin, l'alcyne est hydratée dans selon la méthode de Hennion–Nieuwland^[212], et la cétone est ensuite convertie en éther d'énol silylé, donnant le produit **109** avec 60% de rendement sur deux étapes (Schéma 229).



Schéma 229 : Synthèse du 1-amido-3-siloxybutadiene à partir du dérivé formylé

Nous avons alors appliqué ces mêmes conditions sur le bicycle fonctionnalisé : la formylation est réalisée dans les conditions types avec 60 à 64% de rendement sur les deux diastéréoisomères **110** et **111**. La formation de l'alcyne (**112/113**) est ensuite plus difficile à

réaliser, avec un rendement de seulement 24 à 42% selon le diastéréoisomère. Enfin, l'hydratation de l'alcyne suivie de la formation de l'éther d'énol silylé permet d'obtenir les produits désirés **116** et **117** avec 36 et 57% de rendement respectivement.



Schéma 230 : Synthèse de l'éther d'énol silylé fonctionnalisé

b. Essais sur la cycloaddition

Avec le réactif clé est entre nos mains, nous avons essayé diverses conditions afin de réaliser la réaction de Diels-Alder intramoléculaire (Tableau 36). Même si les calculs DFT ont montré que le diastéréoisomère utilisé n'avait aucune influence sur la réaction, la géométrie est assez différente ici, et ces conditions sont essayées sur les deux diastéréoisomères.

Dans un premier temps des conditions thermiques usuelles ont été essayées. Cependant, en l'absence de tamis moléculaire (entrée 1 et 2), le réactif est hydrolysé afin de redonner la cétone. A l'inverse, l'utilisation de tamis empêche bien l'hydrolyse mais aucune conversion n'est observée même à 130°C pendant 16h. Nous nous sommes alors tournés vers une activation de l'ester avec des acides de Lewis afin de faciliter la réaction. Cependant, en utilisant BF₃.Et₂O ou AlMe₂Cl, seule l'hydrolyse de l'éther d'énol est observée et ceci même à basse température, indiquant la sensibilité de ce dernier aux conditions acides (entrées 4-5). Enfin, l'utilisation du catalyseur de type Cr-SALEN développé par Jacobsen, et actif pour cette réaction comme l'a montré le groupe de Rawal (Chapitre 2), ne donna malheureusement aucune conversion (entrée 6) (Tableau 36).



Entrée	Conditions	Résultat
1	Toluène, 110°C 16h	Hydrolyse de l'éther d'énol
2	Toluène (dégazé), BHT (0.15eq), 130°C, 16h	Hydrolyse de l'éther d'énol
3	Toluène (dégazé), BHT (0.15eq), 130°C, 16h, tamis moléculaire 4A	Aucune conversion
4	BF ₃ .Et ₂ O (1.0eq), THF, t.a 3-16h	Hydrolyse de l'éther d'énol
5	AlMe ₂ Cl (1.0eq), THF, -30°C à t.a	Hydrolyse de l'éther d'énol
6	Cr-SALEN-CI (Jacobsen) (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 48h	Aucune conversion

Tableau 36 : Conditions tentées pour la cyclisation intramoléculaire

Ces résultats décevants peuvent s'expliquer par un problème lié à la régiosélectivité de la réaction. En effet, dans le diène c'est le carbone terminal qui porte le plus gros coefficient dans sa HOMO, et de même pour la LUMO du diénophile (Schéma 231).



Régiosélectivité attendue selon les coefficients

Régiosélectivité désirée

Schéma 231 : Différentes régiosélectivités de la réaction

En conséquence, la régiosélectivité favorisée par les coefficients des orbitales frontières est à l'inverse de celle voulue, mais apparait comme impossible si l'on considère les contraintes liées au squelette. Avec ces considérations, il apparait alors plausible que la réaction ne se produise pas.

Devant ces résultats inattendus, nous nous sommes alors tournés vers la réaction intermoléculaire. Nous espérons dans ces conditions résoudre dans un premier temps ce problème de régiosélectivité, et dans un second temps élimine la contrainte induite par le cycle.

2. Version intermoléculaire sur le substrat non méthylé

Les différents essais sur la cyclisation intramoléculaire ont révélé que la fonction éther d'énol était sensible à des conditions trop dures tant de température et de pH. Ainsi, nous avons orienté notre étude dans un premier temps vers l'utilisation du 1-amidobutadiène 107. En effet, ce dernier n'est sensible à aucune des conditions vues précédemment, et permet ainsi un large choix de conditions.

a. A partir du 1-amidobutadiene bicyclique

Suivant notre plan rétrosynthétique, il nous est nécessaire d'utiliser les diénophiles portant un groupe carbonyle pour conduire à la formation du tétracycle. Ainsi, nous nous sommes tournés vers différents carbonyles, en utilisant des diénophiles mono ou disubstitués. Nous verrons dans un premier temps les résultats obtenus avec des diénophiles monosubstitués : en effet dans ce cas la régiosélectivité devrait être très bien contrôlée, un seul groupe électroattracteur étant présent.

i. Avec des diénophiles monosubstitués

Pour cette transformation nous nous sommes orientés sur une réaction de Diels-Alder assistée par acide de Lewis, cette dernière étant souvent plus performante et sélective que la version thermique. Cependant à notre surprise aucune des conditions ne conduisent à la formation du produit désiré. Dans le cas de la bromoacroléine **D1** et de l'acroléine (entrées 1 à 3), le produit de départ est converti en un mélange complexe dans lequel une suraddition de l'acroléine est supposée. Nous avons ensuite essayé la 3-acryloyloxazolidin-2-one **D2** : en effet cette dernière possède deux carbonyles et peut donc coordinner des acides de Lewis divalents, permettant une meilleure activation. A notre surprise, lorsque la réaction est conduite avec Et₂AlCl dans le DCM, nous retrouvons uniquement un produit correspondant à la dimérisation du diénamide (**120**) (entrée 4). Lorsque la réaction est conduite dans le DMF, c'est un produit tricyclique fusionné qui semble être le résultat de la réaction de Diels-Alder entre le diénamide isomérisé et le diénophile (Tableau 37).



Tableau 37 : Conditions essayées pour la cycloaddition

Deux mécanismes sont alors supposés pour expliquer ces sous-produits : dans un premier temps ce produit peut se former en condition acide par une addition de Michael-Mannich vinylogue (Schéma 232).



Schéma 232 : Mécanisme supposé de la dimérisation

Pour le deuxième mécanisme nous envisageons que le diène puisse s'isomériser à l'intérieur du bicycle pour donner une version plus réactive et réaliser la réaction de Diels-Alder conduisant au tricycle fusionné (Schéma 233).



Schéma 233 : Formation du tricycle fusionné par Diels-Alder

Afin de tester notre hypothèse, nous avons traité le diénamide **107** en conditions acides avec de l'acide p-toluènesulfonique catalytique.



Schéma 234 : Réaction du diénamide sur lui-même en conditions acides

Dans ces conditions le produit de départ est alors totalement converti en un mélange de 2 produits dans un rapport 1/1.7 : le premier est bien le produit secondaire **120** observé précédemment comme supposé, et le second est un mélange 1/1 de deux diastéréoisomères **122a/122b** résultants de la réaction de Diels-Alder formant un tricycle fusionné avec lui-même. Nos deux hypothèses sont alors validées.

L'obtention de ces produits dans des conditions simples suggèrent que notre réaction de Diels-Alder envisagée est peu favorable. Cependant, nous avons testé d'autres diénophiles plus réactifs afin de vérifier cette hypothèse.

ii. Avec des diénophiles disubstitués

Pour cette étude nous avons sélectionné 4 diénophiles disubstitués par des groupements électroattracteurs en combinaison avec des acides de Lewis afin d'obtenir de meilleures sélectivités. Cependant ici aussi les résultats furent décevants, le produit désiré n'étant jamais observé (Tableau 12).

Dans le cas du DMAD (entrée 1-2), réputé pour sa grande réactivité dans la cycloaddition [4+2], une dégradation du réactif est observée en condition thermique, et le produit de dimérisation du diène **120** est obtenu à 50% lors de l'utilisation de BF₃.Et₂O, mais aucun produit de Diels-Alder n'est observé. L'inverse est obtenu lorsque le diméthylmaléate est utilisée (entrée 2) : en conditions thermiques à 200°C, le produit de Diels-Alder non désiré **123** est obtenu à 47% dans un mélange de 4 isomères, indiquant aussi la possibilité d'isomériser le diène de départ à haute températures (entrée 3).

En utilisant le diénophile C portant une oxazolidinone, seule une décomposition des réactifs est observée lorsque Et₂AlCl ou TiCl₄ sont employés dans le DMF, même à basse température (entrée 4-5). De plus, lorsque les conditions développées par DiMare^[213] pour ce diénophile sont employées (entrée 6), un seul isomère du produit secondaire de Diels-Alder **124** est obtenu avec 74% de rendement. La stéréochimie des substituants est déterminée par analyse nOe, et il s'agit du produit où la régiosélectivité et la stéréosélectivité *endo* sont contrôlées par l'oxazolidinone. Cette méthode semble alors efficace pour accéder à ce type de substrats polysubstitués. Enfin, l'utilisation du diénophile aldéhyde-ester **92** (entrée 7-8) ne conduit qu'à des produits de suradditions ininterprétables.



Entrée	Diénophile	Conditions	Résultat
1	А	Toluène, 110°C 16h	Dégradation
2	А	BF ₃ .Et ₂ O (0.5eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 16h	120 (50%)

3	В	Toluène (dégazé), BHT (0.2eq) , 200°C 16h	$ \begin{array}{c} $
4	С	Et ₂ AICI (1.1eq), DMF, -30°C 16h	Dégradation
5	С	TiCl₄ (1.1eq), DMF, 0°C à ta 16h	Dégradation
6	С	TiCl ₂ (OiPr) ₂ (0.5eq), ligand D (0.6eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), Toluene, ta 16h	O N N CO ₂ Me N O O N O O 74% 124
7	92	BF ₃ .Et ₂ O (1.1eq), DMF, 0°C a ta 1h	Mélange ininterprétable
8	92	BF ₃ .Et ₂ O (1.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, -78°C 1h	Mélange ininterprétable

Tableau 38 : Conditions essayées pour la Diels-Alder intermoléculaire avec diénophilesdisubstitutés

Contrairement à ce que nous avions envisagés, l'utilisation de conditions plus robustes pour la cycloaddition ne permet pas l'obtention des produits désirés, et seuls des produits secondaires issus de l'isomérisation du diène sont isolés. Notre étude s'est alors tournée vers l'utilisation de la version 1-amido-3-siloxybutadiene bicyclique : ce dernier est supposé plus réaction que le précédent, et il ne peut s'isomériser grâce à l'éther d'énol silylé. Cependant, il ne permet pas l'utilisation d'acides de Lewis trop forts comme vu précédemment (IV.1.b), et ainsi des conditions plus douces sont envisagées.

b. A partir du 1-amido-3-siloxybutadiene bicyclique

Suivant la même approche que pour le 1-amidobutadiène **107**, notre étude s'est d'abord portée sur l'utilisation de diénophiles monosubstitués afin de limiter le nombre de produits possibles et donc de faciliter l'analyse des résultats

i. Cas des diénophiles monosubsittués

Nous avons vu dans la partie intramoléculaire que l'éther d'énol silylé TBS était très sensibles à l'hydrolyse. Ainsi pour éviter le plus possible cette réaction non désirée, nous avons essayé les éther d'énol TBS et TIPS, le second étant plus robuste à l'hydrolyse. De plus, les travaux du groupe de Rawal (Chapitre 2) ont orienté cette étude vers l'utilisation du catalyseur de type Cr-SALEN développé par Jacobsen, ce dernier ayant montré d'excellents résultats sur des diènes de ce type et les diénophiles substitués par des aldéhydes^[132] (Tableau 39). Ainsi, dans la suite des résultats, la dénomination Cr-SALEN-X fera référence à ce catalyseur.



L	ig	а	n	d	Α

Ligand C

Cat E

Diénophile	R ₁	Conditions	Résultat
сно		Cr-SALEN-Cl (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 72h Filtration Celite, colonne SiO ₂	Dégradation
		Cr-SALEN-Cl (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, -10°C 72h, t.a 48h Filtration Celite, colonne alumine	Produit de départ (5%)
	TBS	Cr-SALEN-CI (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 72h Hydrolyse basique, colonne SiO ₂ neutralisée par Et ₃ N	35%, d.r 1/1
		Yb(OTf) ₃ (0.2eq), ligand C (0.25eq), DBU (0.3eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, ta 72h	Hydrolyse
		Y(OTf) ₃ , ligand A (0.1eq), DCM, ta 72h	Hydrolyse
		Ho(OTf) ₃ (0.5eq), Et ₃ N (1.0eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 120h	Aucune conversion
		Cr-SALEN-BF ₄ (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 96h Hydrolyse basique, colonne SiO ₂ neutralisée par Et ₃ N	52%, d.r 1/1
	TIPS	Cr-SALEN-BF ₄ (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 96h	43%, d.r 1/1
СНО D3	TBS	Cr-SALEN-CI (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 16h	Produit d'hétéro- Diels-Alder supposé (10%)

	TBS	Cr-SALEN-Cl (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 78h	15%, Br <i>endo</i>
D 0110		Cr-SALEN-BF4 (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 16h	Dégradation
		Cr-SALEN-CI (0.2eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 78h	<5%
	TIPS	Cat E (0.25eq), DCM/Toluene, -25°C 48h	Produit de départ et hydrolyse
		Cr-SALEN-BF ₄ (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 16h	21%, Br <i>endo</i>
	TIPS	Yb(OTf) ₃ (0.2eq), ligand C (0.25eq), DBU (0.3eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, ta 72h	Hydrolyse

Tableau 39 : Optimisation de la synthèse du tricycle

Il apparait alors que seules les conditions développées par Rawal permettent d'obtenir le produit tricyclique désiré. Cependant, le tricycle est instable, et il est nécessaire de réaliser la purification de ce dernier avec de la silice neutralisée avec de la triethylamine, car la silice acide et l'alumine dégradent entièrement le produit.

Ainsi, les produit de Diels-Alder avec l'acroléine **126a/126b** sont obtenus avec 35% et 52% de rendement respectivement dans le cas du SALEN-Cl et BF₄. L'utilisation du TIPS n'influence pas sur la réaction puisque les produit **127a/127b** sont isolés avec 42% de rendement ici. De plus, on remarque que la réaction n'est pas du tout diastéréosélective, conduisant à un ratio 1/1 des deux isomères *endo* et *exo*, ces derniers étant inséparables. Nous n'avons donc pas cherché dans ces cas à déterminer l'énantiosélectivité de la réaction.

La bromoacroléine est aussi réactive pour cette transformation, mais ne conduit à la formation du produit **128** qu'avec 15% de rendement pour le TBS, et 21% pour le TIPS. Nous supposons alors que ce faible rendement est dû à l'instabilité du produit formé dans le milieu réactionnel. Contrairement à l'acroléine, le produit de Diels-Alder est obtenu avec une diastéréosélectivité relative totale en faveur du brome en position *endo*.

De manière surprenante, la réaction du 2-propynal dans les mêmes conditions ne forme que le produit d'hétéro-Diels-Alder, là où ce dernier était absent pour les deux réactions précédentes. Enfin, l'utilisation de conditions développées par Nishida^[214] avec un catalyseur de type thiourée et des lanthanides ne conduit qu'à l'hydrolyse de l'éther d'énol. Il en va de même pour les conditions de Feng^[215] avec des *N*-oxydes ou de Corey^[216] avec l'oxazaborolidine quel que soit le substrat.

Les conditions permettant d'obtenir le produit désiré sont les suivantes (Schéma 235).



Schéma 235 : Conditions permettant d'obtenir le tricycle

Nous remarquons néanmoins que le temps de réaction est très long dans le cas de l'acroléine comparé à la bromoacroléine. De plus, la réaction est conduite à température ambiante contrairement aux expériences de Rawal (-40°C). L'ensemble des résultats confirment alors que cette transformation est difficile à réaliser, le catalyseur à base de chrome étant le seul actif. Avec ces conditions en mains, nous nous sommes alors tournés vers la cycloaddition sur les diénophiles disubstitués afin de synthétiser le produit naturel.

ii. Cas des diénophiles disubstitués

Pour les diénophiles disubstitués, nous avons repris les alcènes utilisés dans l'étude sur le 1-amidobutadiène **107** avec des conditions vues au-dessus dans l'optique d'introduire un nouveau substituant ainsi que d'obtenir de meilleurs résultats et sélectivités. En effet les alcènes disubstitués étant plus réactifs, les conditions non efficaces dans le cas des diénophiles monosubstitués pourraient s'avérer concluantes ici. De plus, de nombreux essais avec d'autres diénophiles dans des conditions thermiques et acides de Lewis fort ont été essayées mais ne conduisent qu'à l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé et ainsi seront omis ici pour des raisons de clarté.



Schéma 236 : Différents substrats envisagés pour la cyclisation

Les conditions testées pour chaque substrats sont adaptées des travaux de Nishida et Feng (IV.2.a.ii) sur des substrats similaires, l'yttrium et l'ytterbium donnant d'excellent résultats. Enfin nous retrouvons les conditions de Rawal avec le complexe de chrome.

Conditions 1	Y(OTf) ₃ , ligand A (0.1eq), DCM, t.a 16h
Conditions 2	Y(OTf) ₃ , ligand B (0.1eq), DCM, t.a 16h
Conditions 3	Y(OTf) ₃ , ligand C (0.1eq), DCM, t.a 16h
Conditions 4	Yb(OTf) ₃ (0.1eq), ligand A (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM
Conditions 5	Yb(OTf) ₃ (0.1eq), ligand B (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM
Conditions 6	Yb(OTf) ₃ (0.2eq), ligand C (0.25eq), DBU (0.3eq), 4A MS (80mg/0.1mmol),
Conditions 6	DCM, t.a 48h
Conditions 7	Cr-SALEN-X (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 96h

Les résultats sont présentés ici sous forme d'un tableau où chaque couleur représente les produits obtenus : en rouge nous obtenons une dégradation ou une hydrolyse, en jaune uniquement du produit d'hétéro-Diels-Alder (HDA) et en vert le produit désiré.

Alcène	Cond. 1	Cond. 2	Cond. 3	Cond. 4	Cond. 5	Cond. 6	Cond. 7
Α							
В							
С							
92	12% HDA						20-55% + 22- 27% HDA
E							63% (1.3/1) HDA (129)

 Tableau 40 : Résultats obtenus pour les différentes conditions et substrats

Nous remarquons alors rapidement que seule les diénophiles comportant un aldéhyde sont réactifs dans cette cyclisation, l'entièreté des autres conditions et réactifs conduisant à une hydrolyse ou une dégradation (Tableau 40). Dans le cas de l'ethyl 4-oxobut-2-ynoate **E** seul le produit d'hétéro-Diels-Alder **129** est obtenu avec un rendement de 63% et un ratio diastéréomérique de 1.3/1 lorsque le complexe de chrome est utilisé. Enfin, le produit désiré est obtenu uniquement avec l'acène **92** aldéhyde-ester avec le même complexe de chrome (Schéma 237). La réaction de Diels-Alder a ainsi une étendue extrêmement étroite dans cette série.



Schéma 237 : Formation du tricycle par réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe de chrome

Nous remarquons alors dans un premier temps que la régiosélectivité de la réaction est totalement contrôlée par l'aldéhyde, ce dernier étant activé par le complexe de chrome. Dans un second temps, peu importe le contre-ion utilisé pour le complexe, du produit d'hétéro-Diels-

Alder est obtenu environ à 25%, mais avec un seul diastéréoisomère au contraire de l'alcyne vu précédemment. De plus, la diastéréosélectivité relative est faible avec un ratio de 1.2/1 comme dans le cas de l'acroléine laissant supposer une compétition entre les deux substituants du diénophile et/ou l'encombrement stérique du catalyseur. Enfin, le meilleur résultat est obtenu avec SbF₆ comme contre-ion avec un rendement isolé de 55%.

Dans cette partie, nous avons dégagé les seules conditions réactionnelles permettant de réaliser la réaction de Diels-Alder intermoléculaire sur notre substrat bicyclique, et ainsi nous pouvons avancer dans la synthèse du produit naturel. Cependant, la Lannotinidine A possède un méthyl sur le cycle ponté, et donc il est nécessaire d'optimiser la réaction de Diels-Alder sur le bicycle portant un groupement méthyl.

3. Diels-Alder sur le bicycle méthylé

a. Synthèse du diène

La synthèse du substrat méthylé comme par la formation du 3-méthylglutarimide par condensation de l'acide 3-méthylglutarique sur de l'urée fondue à 180°C. L'imide est ensuite converti vers le précurseur de la réaction de Julia selon la séquence déjà utilisée (Chapitre 1) (Schéma 238)



Schéma 238 : Synthèse de la sulfone du 3-méthylglutarimide

L'énamide **138** est ensuite formée en l'absence d'acide acétique et de DBU comme vu précédemment, ces conditions ne donnant aucune conversion. Ainsi le bicycle est isolé à 67% en utilisant uniquement LiHMDS avec une remontée en température progressive sur 1h. L'énamide est ensuite acylé puis transformé en éther d'énol TBS **139** avec un rendement quantitatif sur 2 étapes (Schéma 239). Il est à noter ici que le produit est obtenu sous forme d'un mélange racémique.



Schéma 239 : Synthèse du substrat clé de Diels-Alder

Avec le réactif en mains, nous pouvons alors étudier la cycloaddition.

b. Réaction de Diels-Alder sur le bicycle méthylé

Le produit de départ possède déjà un centre asymétrique, et par conséquent la cycloaddition peut conduire à 4 diastéréoisomères différents au lieu de deux comme précédemment, auxquels s'ajoutent ceux de la réaction d'hétéro-Diels-Alder. Les différents produits possibles de la réaction de Diels-Alder sont présentés ci-dessous, le centre à la jonction des 3 cycles étant orienté arbitrairement et n'indiquant donc pas un produit énantiopure (Schéma 240).



Schéma 240 : Les quatre diastéréoisomères de la réaction de Diels-Alder

Les différents diastéréoisomères sont nommés en fonction de la diastéréosélectivité relative entre l'aldéhyde l'aldéhyde et le cycle cycle (*endo/exo*) ainsi que celle entre le méthyl et le tricycle formé (*syn/anti*).



Schéma 241 : Réaction de Diels-Alder avec l'ester 92

Pour l'ester éthylique du diénophile **92**, nous obtenons seulement 3% de produit d'hétéro-Diels-Alder **140** dans un mélange diastéréomérique 3/1, là où la réaction sur le substrat non méthylé conduit à 25% de ce même produit. Les produits de Diels-Alder sont isolés avec un rendement de 58%, dont 30% du produit *exo syn* **141** et 28% du mélange inséparable des trois autres diastéréoisomères **142a-c**, dont la répartition n'est pas quantifiable à ce point (Schéma 241). Il semble alors que la réaction soit plus efficace lorsque le méthyl est présent sur le bicycle, avec très peu de produit secondaire formé, et une grande sélectivité pour un diastéréoisomère.

Dans le cas du produit naturel l'ester est méthylique, et nous alors effectué la réaction sur le diénophile **F** portant un méthyl ester.



Total 70% (89% si DCM dégazé)

Schéma 242 : Réaction sur l'ester méthylique

De même que pour l'ester éthylique, seul 3% de produit d'hétéro-Diels-Alder **143** est isolé. Cependant le rendement est bien meilleur pour le produit désiré avec 70% dans les conditions initiales, et 89% si le solvant est dégazé au préalable : il semble donc que le produit final puisse s'oxyder dans les conditions réactionnelles pour former l'acide qui n'est jamais détecté et ainsi le dégazage permet d'enlever l'oxygène nécessaire pour l'oxydation. Enfin, le ratio diastéréomérique est déterminé ici après l'étape d'aldolisation intramoléculaire, et l'orientation des centres est obtenue par analyse nOe sur ces mêmes substrats tétracycliques que nous verrons dans le chapitre suivant. Nous obtenons alors un ratio de 4.48/1/0.56/0.6 entre les différents diastéréoisomères, l'isomère *exo syn* **144** étant le majoritaire (Schéma 242). Cependant, les isomères ne sont pas totalement séparables : **144** peut être obtenu seul, **145** et **146** sont tout le temps obtenus en mélange, et enfin seule une partie de **147** peut être isolée pure.

De manière surprenante la diastéréosélectivité est contrôlée par l'ester (ratio *exo/endo* 5.04/1.6) mais la régiosélectivité par l'aldéhyde, ce dernier étant activé par le complexe métallique. De plus, la répartition entre les produits méthyl « derrière » et « devant » est de 5.58 pour 1.16, alors que le produit de départ est racémique, indiquant une induction différente dans chaque cas. En effet, le catalyseur étant énantiopure, nous sommes dans le cas d'une double induction asymétrique, et par conséquent l'excès énantiomérique est différent dans chacun des produits, dépendant de l'orientation du centre méthylique.

En plus de l'induction asymétrique, il semble que le méthyl joue un grand rôle dans la cycloaddition au regard des résultats avec le substrat non méthylé : le rendement et la diastéréosélectivité sont meilleurs et nous observons moins de réaction d'hétéro Diels-Alder. Le méthyl est trop éloigné pour avoir un quelconque effet électronique ou d'encombrement direct, d'autant plus que l'addition *syn* au méthyl est plus favorable. Ces différences pourraient s'expliquer plutôt par l'effet du méthyl sur la conformation et la tension du système bicyclique dans l'état de transition. L'état de transition de la réaction de Diels-Alder étant assez différent de celui de l'HDA, il est concevable, que la rigidification du cycle lactame déstabilise l'état de transition de la YHDA par rapport à celui de la DA. Dans le cas de l'induction, du fait de la planarité du système énamide, le cycle lactame est maintenu dans une conformation E₄. La réhybridation du carbone 2 mène soit vers une conformation demi-chaise ³H₄, soit vers une conformation bateau ^{2,5}B (par analogie au modèle de Furst-Plattner). Dans ce cas, la conformation bateau est plus stable dans l'état de transition (Figure 1). Néanmoins, la différence de diastéréosélectivité relative entre le *syn* et l'*anti*, ainsi que l'effet de la double induction asymétrique rendent la rationalisation de cette réaction assez complexe.



Figure 1 : Possible état de transition de la réaction de Diels-Alder

La différence de réactivité entre les deux substrats nous a conduit à réessayer des conditions précédentes non concluantes précédentes, mais également d'autres métaux complexés par des SALEN dans l'espoir d'obtenir des sélectivités différentes (Tableau 41).



Conditions	Résultat
Yb(OTf) ₃ (0.1eq), DIPEA (0.2eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM	Aucune conversion
Y(OTf) ₃ , Cat A (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 16h	Aucune conversion
Yb(OTf)₃ (0.1eq), Cat C (0.1eq), DBU (0.2eq), DCM, t.a 16h	Hydrolyse de 139
Ho(OTf) ₃ (0.5eq), Et ₃ N (1.0eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM	Hydrolyse de 139
Mn-SALEN-CI (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 96h	Aucune conversion
Co-SALEN (II) (0.1eq), 4A MS (80mg/0.1mmol), DCM, t.a 96h	Aucune conversion
Tablacy 41 + Autros conditions accovéas aur la substrat	móthuló

Tableau 41 : Autres conditions essayées sur le substrat méthylé

Cependant il semble que l'étendue de la réaction reste tout aussi étroite pour ce substrat, et seul le catalyseur à base de chrome permet d'isoler les produits désirés, les autres conditions ne donnant aucune conversion ou de l'hydrolyse du produit de départ en méthyl cétone.

Dans cette partie, nous avons vu que la réaction de Diels-Alder possède une étendue très restreinte, même dans le cas d'une demande favorable. Ainsi, dans le cas intramoléculaire, aucune conversion n'est observée, même en utilisant des conditions fonctionnant dans la version intermoléculaire. De même, la version intermoléculaire de la réaction ne permet d'obtenir les produits désirés que dans un cas extrêmement précis : l'utilisation du 1-amido-3-siloxy-butadiène assistée par une catalyse au chrome SALEN. Ce résultat semble être particulier à ce substrat, et ainsi nous avons réalisé la première réaction de Diels-Alder sur un énamide de type quinolizidine pour former un tricycle de type Fasicularin^[95].

V. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié la réaction de Diels-Alder sur un énamide bicyclique selon 2 types de déconnexions pouvant conduire au produit naturel. La première déconnexion, utilisant l'énamide ou la vinylsulfone comme diénophile nous a permis de mieux analyser la réaction au travers d'une étude DFT sur la réaction intramoléculaire.

Ces résultats nous ont alors orienté vers le deuxième type de déconnexion utilisant l'énamide à l'intérieur d'un diène, censé rendre la réaction plus favorable. Cette déconnexion ne s'est pas révélée efficace en mode intramoléculaire, supposément à cause d'une tension de cycle trop élevée. Nous nous sommes alors tournés vers la réaction de type intermoléculaire.

Cependant, cette réaction s'est révélé posséder une étendue très étroite, de nombreux produits secondaires étant formés dans la plupart des cas, et le produit désiré étant obtenu avec un seul catalyseur.

L'ensemble de ces résultats nous a permis de mieux comprendre cette réaction et d'isoler le composé tricyclique espéré. Cette transformation semble être moins sensible à la demande électronique que supposée, et le résultat dépend en majeur partie du squelette et dans notre cas de la conformation du système. Le produit en main, nous allons voir dans le chapitre suivant la suite de la synthèse vers la Lannotinidine A et ses analogues.

Chapitre 4 : Synthèse d'analogues de la Lannotinidine A

I. Objectif synthétique

Nous avons vu dans le chapitre précédent la réaction clé de Diels-Alder sur le bicycle méthylé, permettant de former le substrat tricyclique. Dans cette réaction quatre diastéréoisomères sont formés, mais néanmoins seul un d'entre eux peut conduire à la Lannotinidine A, sans avoir à inverser les centre C2 et C7 (Schéma 243). Il s'agit ici de l'isomère minoritaire endo anti 147, ce dernier ayant le groupe méthyl et l'ester correctement orientés. L'isomère majoritaire 144 exo anti conduit lui au double épimère en C2 et C7, ou éventuellement à l'épimère en C11 dans l'autre série énantiomérique. Pour des raisons de clarté, la numérotation correspondant à la Lannotinidine sera maintenue pour les intermédiaires au cours de la discussion.



Schéma 243 : Isomères obtenus à partir des différents produits de Diels-Alder

Cependant, il existe un autre produit naturel similaire dont la double liaison est conjuguée à l'ester, l'Annopodine^[10]. Ainsi, il serait possible de réunir les épimères en C2 ensembles pour former l'*epi*-Annopodine. De la même manière, utiliser l'épimère en C7 et la Lannotinidine A permettrait de former l'Annopodine (Schéma 244).



Schéma 244 : Synthèse d'Annopodine et d'epi-Annopodine

La Lannotinidine A et l'Annopodine font partie d'une famille de plus de 2000 composés et ils sont les seuls à posséder ce squelette tétracyclique comportant un noyau isoquinuclidine. Dès lors, il n'est pas impossible que d'autres isomères s'avèrent être des produits naturels, et par conséquent il apparait judicieux d'effectuer la synthèse sur les différents produits afin d'obtenir et d'identifier le plus d'isomères et d'analogues possibles. De plus, les deux composés n'ayant jamais été testé biologiquement, il est probable que les autres isomères puissent posséder eux aussi une activité biologique, peut-être plus intéressante que celle de la Lannotinidine A ou de l'Annopodine. Finalement, le contrôle des centres stéréogènes au niveau de l'alcool en C9 et du carbone tertiaire adjacent en C10 permet d'envisager l'accès à encore d'autres stéréoisomères. Enfin, l'étude des différentes étapes sur différents isomères, notamment par rapport à la stéréosélectivité, permet de dégager des tendances et des analyses différentes. C'est donc dans ces trois optiques que nous avons décidé d'entreprendre la synthèse d'une librairie des différents stéréoisomères de la Lannotinidine A et de l'Annopodine.

Grâce à cette cycloaddition [4+2], nous envisageons alors de former les produits naturels en peu d'étapes, comme représentées ici à partir du produit **147** (Schéma 245). Il est à noter ici aussi que seul un énantiomère des produits est représenté, mais la rapport énantiomérique de chaque composé obtenu par la réaction de Diels-Alder reste à déterminer. La synthèse est donc supposée comme étant racémique.

Ainsi, la première étape envisagée est une aldolisation intermoléculaire formant le squelette tétracyclique. Cette étape est ensuite suivie de l'élimination de l'alcool formé pour conduire à la double liaison en C5-C6 : cette dernière, en fonction des conditions d'élimination, pourra être conjuguée directement à l'ester pour s'orienter vers l'Annopodine. De plus, conjuguer la double liaison possède l'avantage de diviser par deux le nombres de diastéréoisomères à séparer et à caractériser. L'élimination est ensuite suivie de l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, établissant la stéréochimie du centre en C10 : dans cette étape nous supposons que le produit formé sera celui possédant l'orientation correcte de l'atome d'hydrogène, en position *trans* au cycle ponté, afin de former un système perhydroquinoline fusionné *trans*. Dans le cas inverse, nous nous dirigerons alors vers la synthèse de stéréoisomères supplémentaires. Enfin, la fin de la synthèse consiste en la réduction sélective de la cétone pour former l'alcool en C9, suivie de la réduction du lactame pour donner le produit naturel.



Schéma 245 : Routes synthétiques envisagées vers les deux produits naturels

Ainsi, le produit naturel serait atteignable en seulement 5 étapes depuis le produit tricyclique en utilisant une séquence qui semble abordable.

Cependant, les produits de la réaction de Diels-Alder ne sont pas tous séparables, et ainsi l'étude des différentes réactions sur des mélanges semble peu judicieuse. Nous verrons alors dans un premier temps l'étude de la réaction d'aldolisation, l'isolation et la caractérisation des différents produits. Dans un second temps, nous étudierons la suite de la synthèse vers les différents stéréoisomères.

II. Etude de la réaction d'aldolisation sur le substrat non méthylé en C2

Ce type de substrat tricyclique substitué de cette manière étant nouveau, aucune réaction d'aldolisation intramoléculaire sur ce squelette n'a été rapportée dans la littérature. Il semble ainsi nécessaire dans un premier temps d'étudier la réaction sur des substrats simples, notamment ceux issus de la réaction de Diels-Alder d'un diénophile non substitué sur le carbone terminal avec le diène ne portant pas de groupe méthyl sur le cycle lactame, dans le but de minimiser le nombre de centres stéréogènes. Dans un premier temps nous verrons alors les différentes conditions permettant de réaliser cette cyclisation sur ces substrats.

1. Aldolisation sur des structures tricycliques obtenues avec des diénophiles non substitués sur le carbone terminal

Il n'existe à ce jour qu'un seul exemple d'aldolisation intramoléculaire sur un valérolactame pour former un cycle ponté isoquinuclidine, rapporté par Rassu et Casiraghi^[217]. Dans ce dernier, l'aldolisation est effectuée avec une base faible et un triflate de silyl pour former le cétène d'aminal, et dans le même temps activer l'aldéhyde. Ainsi, l'alcool de l'isoquinuclidine formé est protégé directement par un groupement silyl (Schéma 246).



Schéma 246 : Formation d'une isoquinuclidine par aldolisation intramoléculaire

L'aldolisation à partir d'un lactame est contraignante car former son énolate nécessite soit l'utilisation d'une base forte, soit de former l'aminal de cétène vu ci-dessus, et ainsi peu de groupements fonctionnels sont tolérés. Par conséquent, nous avons commencé notre étude par le composé **128** obtenu par réaction de Diels-Alder sur la bromoacroléine. En effet, les produits de la réaction de Diels-Alder ne sont pas tous séparables dans les autres cas, et ainsi l'étude des différentes réactions sur des mélanges complexes en premier lieu semble peu judicieuse. De plus, dans le cyclo-adduit **128** l'aldéhyde n'a pas de protons énolisables, et ainsi seul l'énolate de l'amide peut se former au cours de la réaction, limitant le nombre de réactions parasites.

a. Sur le tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur la bromoacroléine

En premier lieu, les conditions de cyclisation de Rassu ont été essayées. Dans ces dernières, le tricycle **128** est converti vers le tétracycle avec un rendement correct de 50% (Schéma 247). Cependant, l'alcool formé **148** n'est pas protégé par le tert-butyldimethylsilyl comme attendu, probablement à cause de l'encombrement généré par le système tétracyclique.



Schéma 247 : Cyclisation intramoléculaire assistée par TBSOTf

Des cristaux de l'alcool ont pu être obtenus afin d'effectuer une analyse par rayons X dans le but de connaitre la structure exacte du produit obtenu (Figure 2). L'analyse révèlent la présence d'un seul énantiomère (d'après le paramètre de Flack nul), dans lequel le carbone C11 a une configuration R, à l'inverse du produit naturel. Ceci pourrait indiquer que la réaction de Diels-Alder possède une énantiosélectivité en faveur du R, ou que le monocristal sélectionné par hasard contenait seulement l'énantiomère R.



Figure 2 : Structure par cristallographie à rayons X de l'alcool tétracyclique 148

De plus, l'orientation de l'atome de brome est en *endo* par rapport au cyclohéxène formé lors de la réaction de Diels-Alder, et l'alcool formé en C5 est en position *trans* du brome. La diastéréosélectivité relative de l'aldolisation peut s'expliquer par le modèle d'état de transition de type Mukaiyama : dans ce dernier il est nécessaire que les systèmes π de l'aminal de cétène et du carbonyle soient en position *anti* afin de minimiser l'interaction stérique et dipolaire (attaque *anti-clinal*). On remarque que dans notre cas, la conformation *anti* conduit bien au produit *trans* observé, par attaque sur la face *Si* du carbonyle. A l'inverse, l'attaque sur la face *Re* conduit à une conformation *syn-clinal* défavorisée (Schéma 248).



Schéma 248 : Etats de transition ouvert de type Mukaiyama expliquant la diastéréosélectivité relative

La cyclisation peut aussi être réalisée en utilisant LiHMDS comme base forte. Dans ces conditions, le produit est aussi obtenu avec 50% de rendement, et il est identique au précédent **128** (Schéma 249). Dans ces conditions, le mécanisme d'addition de l'énolate peut passer soit par un état de transition fermé (type Zimmerman-Traxler) dû à l'utilisation de lithium, soit au même état de transition ouvert vu précédemment, avec deux atomes de lithium différents.

Apparemment, l'encombrement stérique au sein du système bicyclique défavorise fortement l'état de transition fermé, expliquant la même diastéréosélectivité relative observée.



Schéma 249 : Cyclisation intramoléculaire avec LiHMDS

Ces deux essais confirment alors la faisabilité de la réaction d'aldolisation intramoléculaire de notre voie rétrosynthétique. Cependant, nous avons vu dans que seule la réaction de Diels-Alder avec la bromoacroléine produit un seul diastéréoisomère, les autres donnant à la fois les produits de cycloaddition *endo* et l'*exo*. Il est donc nécessaire de vérifier si les deux diastéréoisomères sont capables d'effectuer la cyclisation intramoléculaire. Nous nous sommes alors intéressés au tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur l'acroléine.

b. Sur le tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur l'acroléine

La cycloaddition [4+2] avec l'acroléine conduit à un mélange de diastéréoisomères *endo/exo* (1/1) avec l'éther d'énol silylé TBS, et (1/1.3) avec le TIPS. Nous avons alors testé les conditions précédentes avec ces différents produits afin de vérifier leur capacité à cycliser.

Cependant, en traitant le mélange TBS **126a-b** dans les mêmes conditions que **128** (TBSOTf + DIPEA), seul 40% de rendement est obtenu, le mélange isolé **149a/149b** étant cette fois protégée par le TBS (Schéma 250). Il est à noter néanmoins ici que le mélange de diastéréoisomères 1/1 de départ donne ici aussi un mélange de produits inséparables 1/1, indiquant que les deux diastéréoisomères semblent réagir au cours de l'aldolisation, mais le rendement ne permet pas de l'affirmer définitivement.



Schéma 250 : Aldolisation intramoléculaire sur le produit de Diels-Alder 126a/126b

Dans le cas de la réaction avec le substrat **128**, l'alcool tétracyclique obtenu **148** n'est pas protégé par le groupement silyl, ainsi le rendement faible obtenu ici pour **149a/149b** pourrait s'expliquer par une protection partielle de l'alcool, conduisant à une perte du reste de la réaction. Nous avons alors envisagé un autre groupe silyl plus petit, le trimethysilyl, dans l'espoir que l'entièreté du produit soit protégée dans ce cas.

La réaction est alors conduite de la même manière que précédemment, sur les dérivé TIPS **127a-b** en présence de TMSOTf et de DIPEA (Schéma 251).



Schéma 251 : Aldolisation sur les dérivés 127a/127b

Dans ce cas, le produit est obtenu avec un excellent rendement de 85%, et seul l'alcool protégé par un TMS est isolé. Notre hypothèse de travail est alors confirmée, et il est nécessaire d'utiliser un petit acide de Lewis pour obtenir un meilleur rendement. De plus, comme dans le cas de **149a-b**, les composés **150a/150b** sont isolés sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparable dont le ratio est identique au réactif de départ. Le rendement élevé dans ce cas exclut la décomposition sélective de l'un des diastéréomères au cours de la réaction.

La cyclisation intramoléculaire pouvant s'effectuer avec LiHMDS dans le cas de **128**, nous avons alors essayé ces mêmes conditions avec l'intention d'augmenter encore le rendement de la réaction.

A notre surprise, aucune conversion n'est observée dans ces conditions, les composés **127ab** étant récupérés intacts avec le même mélange diastéréomérique *endo/exo* (Schéma 252). Ceci peut s'expliquer par une déprotonation de l'aldéhyde avant l'amide : en effet, comme expliqué précédemment, le tricycle **128** n'a que les protons énolisables en α de l'amide, contrairement à **127a-b** pour lequel il y a un proton énolisable en α de l'aldéhyde. Cependant, dans ce cas, il semble peu probable de récupérer le même mélange diastéréomérique, ainsi l'absence de réaction pourrait aussi s'expliquer par la formation d'un anion d'hémiaminal. Il semble alors nécessaire d'utiliser les conditions avec TMSOTf et DIPEA afin de réaliser cette cyclisation.



Schéma 252 : Essai de cyclisation avec LiHMDS

Cependant, le mélange des produits tétracycliques obtenu étant inséparable, nous ne connaissons pas la stéréochimie des centres formés. Ainsi, nous ne savons pas si la cyclisation se produit sur les deux diastéréomères en C6, ou s'il ne se produit que sur un seul diastéréoisomère au niveau de l'aldéhyde, tandis que l'autre est épimérisé au cours de la réaction. Dans ce cas nous obtiendrions alors un mélange diastéréomérique donné par l'alcool en C5 et non la stéréochimie en C6 de l'aldéhyde de départ. Cette première hypothèse semblerait plausible car la réaction est conduite dans des conditions permettant d'épimériser

un aldéhyde, et la géométrie du tricycle laisse supposer une addition plus favorable dans le cas de l'aldéhyde *exo* (Schéma 253).



Schéma 253 : Hypothèse de cyclisation via épimérisation de l'aldéhyde

Cependant, dans le cas du produit bromé **128**, un seul diastéréoisomère est formé dans la cyclisation à partir du produit *exo*, ce qui laisse supposer que l'aldolisation est fortement diastéréosélective. Dans cette deuxième hypothèse les produits *endo* et *exo* réagissent et conduisent à deux alcools avec une diastéréosélectivité relative totale *anti-clinal* dans chaque cas (C1-C5 *cis*), de la même manière que pour le tricycle issu de la réaction de Diels-Alder sur la bromoacroléine (Schéma 254).



Schéma 254 : Hypothèse de cyclisation stéréosélective des deux diastéréoisomères *endo* et *exo*

Afin de valider une des deux hypothèses, nous avons alors pensé à oxyder l'alcool afin d'éliminer ce centre. Ainsi, dans le cas où la première hypothèse est vraie, un seul produit sera obtenu, avec la stéréochimie en C6 issu de la cyclisation de l'aldéhyde *exo*. Dans le cas où la seconde est correcte, un mélange en C6 correspondant à celui du produit de départ sera obtenu (Schéma 255).



Schéma 255 : Produits attendus après oxydation pour les deux hypothèses

Cette oxydation est alors conduite sur le mélange **150a-b** obtenu après cyclisation sur **127ab** (Schéma 256). En premier lieu, l'éther silylé est déprotégé par hydrogénolyse catalysée à l'hydroxyde de palladium. Cette réaction fut découverte lors de plusieurs essais d'hydrogénation sur l'éther d'énol silylé, ces derniers ne donnant soit aucune conversion, soit le produit secondaire de déprotection vu ici. Ces conditions permettent ainsi de déprotéger sélectivement l'éther silylé sans toucher à l'éther d'énol silylé pourtant plus fragile, là où les conditions de déprotection classiques (fluorures, acides) ne le permettent pas, ce qui en fait une méthode de choix. L'alcool est ensuite oxydé en conditions douces avec le DMP pour limiter une potentielle épimérisation de la cétone formée. L'alcool est ainsi converti pour fournir un mélange diastéréomérique de 1.2/1 (**152a/152b**), équivalent à celui du produit de départ



Schéma 256 : Conversion de l'alcool protégé vers la cétone

L'obtention d'un mélange 1/1.2 et non d'un seul diastéréoisomère semble confirmer l'hypothèse selon laquelle les deux produits *endo* et *exo* réagissent au cours de l'aldolisation pour former un produit chacun avec une diastéréosélectivité forte. Cependant, le mélange obtenu ici pourrait être dû à une épimérisation de la cétone durant les traitements, et ainsi être un mélange thermodynamique produit après l'oxydation d'un seul diastéréoisomère conformément à l'hypothèse 1. Nous avons cherché à confirmer s'il s'agissait d'un mélange thermodynamique ou non, en traitant la cétone dans différentes conditions épimérisantes (Schéma 257).


Schéma 257 : Epimérisation en alpha de la cétone

Ainsi, lorsque le mélange **152a/152b** est traité par du carbonate de potassium dans le méthanol pendant 16h, un nouveau mélange 2.8/1 est obtenu. De plus, lorsque ce nouveau mélange est traité avec une amine secondaire, la pyrrolidine, le ratio ne change pas. Il semble donc que le ratio thermodynamique soit proche de 3/1 et non de 1/1.2. En conséquence, le mélange **152a/152b** obtenu provient bien de deux diastéréoisomères, et valide donc notre hypothèse selon laquelle les produits *endo* et *exo* réalisent l'aldolisation de manière sélective (Schéma 258). Cependant, si le produit *exo* conduit au produit C1-C5 *cis* observé pour **128** (C5-C6 *trans*), nous ne connaissons pas encore la diastéréosélectivité relative de la réaction dans le cas *endo* ici. Il semble néanmoins probable que le même diastéréoisomère C1-C5 *cis* soit obtenu dans le cas *endo*, conformément à l'attaque *anti-clinal* du modèle de type Mukaiyama, menant au produit C5-C6 *cis*.



Schéma 258 : Aldolisation stéréosélective sur les isomères endo et exo

2. Sur des tricycles obtenus avec des diénophiles disubstitués aldéhyde-ester

Si la réaction d'aldolisation intramoléculaire semble établi dans le cas des diénophiles monosubstitués, il est nécessaire de vérifier les stéréochimies et les conditions réactionnelles dans le cas du produit de cycloaddition **131a-b** portant l'ester en C7. Le produit de cycloaddition est un mélange 1/1.2, sans savoir lequel est majoritaire.

Nous avons en premier lieu réessayé les conditions avec LiHMDS pour vérifier si la tendance observée pour l'acroléine était transposable au mélange **131a-b**. Cependant, contrairement à **127** qui était récupéré intact sous ces conditions, **131a-b** est lui totalement dégradé en 2h à - 78°C (Schéma 259). Ceci rejoint l'idée selon laquelle la présence d'un troisième carbonyle peut conduire à des réactions secondaires^[218].



Schéma 259 : Tentative de cyclisation avec LiHMDS sur les composés 131a-b

Les conditions utilisant le TMSOTf et la DIPEA ont alors été essayées pour former le tétracycle. De manière similaire au tricycle obtenu par réaction de Diels-Alder sur l'acroléine, les tétracycles **153a-b** sont obtenus dans ces conditions avec un très bon rendement de 70%, et les alcools sont protégés par le groupe TMS (Schéma 260). De plus, nous retrouvons ici aussi le même ratio de diastéréoisomères dans les produits que dans les réactifs, laissant suggérer que la réaction se produit de la même manière que sur **127a-b**, chaque diastéréoisomère conduisant à la formation d'un seul diastéroisomère par aldolisation.



Schéma 260 : Aldolisation intramoléculaire sur le tricycle disubstitué

Nous avons donc vérifié cette hypothèse de la même manière que pour le tricycle **150a-b**, en formant la cétone à la place de l'alcool protégé. Ainsi, similairement à la synthèse de **152a-b**, l'alcool est déprotégé en conditions d'hydrogénolyse catalysée au palladium. Cependant, l'alcool est ici oxydé dans les conditions de Swern, le DMP conduisant à une hydrolyse partielle de l'éther d'énol silylé. Enfin les cétones **154a/154b** sont obtenues dans un ratio diastéréomérique de 1.2/1, identique au produit de départ (Schéma 261).



Schéma 261 : Synthèse de la cétone à partir de l'alcool protégé

Nous pouvons alors conclure qu'ici aussi la réaction d'aldolisation ne passe pas par une épimérisation du centre C6 portant l'aldéhyde, et que les produits *endo* et *exo* effectuent la cyclisation en conservant la relation *trans* entre les hydrogènes en C6 et C7, établie par la stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder. Cette conclusion sera définitivement confirmée par la détermination de la structure des différents produits d'aldolisation, ci-dessous.

III. Réaction d'aldolisation sur le tricycle portant le méthyl en C2

Dans la partie précédente nous avons étudié la faisabilité de la réaction d'aldolisation sur des substrats plus simples, ainsi que sa diastéréosélectivité relative. Dans cette partie, nous verrons l'application de cette réaction au substrat méthylé à la position correspondant à C2 dans le produit naturel, comportant un centre asymétrique supplémentaire. Le centre supplémentaire étant sur le cycle où l'énolate est formé, il semble plausible qu'il induise une diastéréosélectivité relative différente pour l'aldolisation en fonction des produits 2,11-*syn* ou 2,11-*anti* issus de la réaction de Diels-Alder (Chapitre 3).

1. Réaction d'aldolisation sur l'isomère issu de l'attaque exo syn 144

a. Sélectivité et rationalisation stéréochimique

L'isomère **144** qui s'avèrera être l'*exo syn* est le produit majoritaire de la réaction de Diels-Alder. Cependant, comme indiqué précédemment dans le chapitre 3, l'attribution stéréochimique est impossible à ce stade. Nous verrons ainsi comment l'isomère a pu être identifié en formant le tétracycle. Afin que les schémas synthétiques soient plus clairs, les différents produits seront représentés avec les centres correctement orientés, même si aux étapes considérées l'attribution n'est pas encore possible.

La réaction d'aldolisation du composé **144** est donc réalisée dans les conditions habituelles, avec TMSOTf et DIPEA. Cependant, nous observons dans ces conditions la formation de quatre produits (Schéma 262). En premier, un mélange inséparable de deux diastéréoisomères **155/156** (1/3) est isolé : il correspond à deux diastéréoisomères dont l'alcool est protégé par un silyl. En second, un autre mélange inséparable **157/158** (1/1) est isolé, mais dans ce cas les alcools sont libres.





Ainsi, il semble que le groupement méthyl joue un rôle important pour cet isomère : dans un premier temps il empêche une protection complète des alcools, et dans un deuxième temps réduit la diastéréosélectivité relative obtenue lors de la réaction d'aldolisation. De plus, on remarque que le diastéréoisomère majoritaire **156/158** possède une relation *trans* entre l'hydroxyle en C5 et le pont en C1, à l'inverse du tétracycle **148** pourtant *exo* lui aussi, confirmant que le méthyl défavorise l'état de transition préférentiel vu précédemment, de par l'encombrement stérique généré. En conséquence, les composés résultants de l'attaque par un état de transition ouvert *anti-clinal* sur la face *Re* **155** et **157** sont minoritaires, et ceux obtenus par une attaque *syn-clinal* sur la face *Si* majoritaires (Schéma 263).



Schéma 263 : Produits obtenus en fonction de l'attaque

Cette diastéréosélectivité étant gouvernée par l'orientation du méthyl, il semble ainsi plausible que ces résultats puissent se transposer à l'isomère *endo syn* **145** ayant la même configuration relative entre C2 et C11.

b. Identification des isomères

Les produits OTMS **155** et **156**, ainsi que les composés **157** et **158** n'étant pas séparables, nous avons alors envisagé de pouvoir déprotéger sélectivement un seul des diastéréoisomère OTMS. En effet, la déprotection étant catalysée par de l'hydroxyde de palladium sur charbon, l'isomère encombré **155** pourrait ne pas réagir. Nous avons alors conduit l'expérience sur le mélange **155/156** (1/3).



Schéma 264 : Déprotection sélective d'un seul diastéréoisomère

Ainsi comme escompté, lorsque le mélange est traité par de l'hydrogène et de l'hydroxyde de palladium sur charbon dans l'éthanol, seul l'isomère **156** est déprotégé et converti vers l'alcool libre **158**. Les produits sont alors séparables et la caractérisation de ces derniers permet de remonter à la stéréochimie des différents produits précédents. L'attribution des centres est donnée par une analyse nOe dont les corrélations principales sont représentées ici (Schéma 265).



Schéma 265 : Corrélations nOe des isomères 155 et 158

Dans le cas du composé **155**, la corrélation entre les protons du TMS et du méthyl indique que l'alcool et le méthyl sont du même côté. De plus, le proton en C7 couple avec des atomes d'hydrogène du pont en C4, indiquant qu'il s'agit de l'isomère *exo*.

Dans le cas de **158**, le proton en C5 couple avec le méthyl, confirmant que ce produit est le diastéréoisomère du précédent dans l'aldolisation, avec inversion en C5. De plus, nous retrouvons la même corrélation entre le proton α de l'ester et le pont, ainsi qu'une nouvelle avec celui au pied de l'alcool indiquant une relation *cis* entre ces derniers.

2. Réaction d'aldolisation sur les isomères endo syn et exo anti

Comme évoqué dans le chapitre 3, les isomères **145** et **146** sont inséparables. Ainsi, la réaction d'aldolisation est réalisée sur le mélange dans l'optique de les identifier et de poursuivre la synthèse.



Schéma 266 : Aldolisation sur le mélange endo syn et exo anti

Dans les conditions habituelles d'aldolisation, seuls deux produits sont obtenus à partir des deux diastéréoisomères, avec le même ratio 1.65/1 et un rendement de 78%. Néanmoins ici seul le produit **159** peut être caractérisé par nOe, les signaux protons RMN n'étant pas suffisamment séparés chez **160**.



Schéma 267 : Corrélations nOe de 159

Nous observons alors la corrélation entre l'hydrogène au pied de l'alcool et le méthyl, indiquant que ce produit est *syn* comme vu précédemment (III.1.b). Le diastéréoisomères *exo syn* ayant déjà été caractérisé, il semble alors que le composé **159** soit le produit *endo syn*. L'absence de corrélation entre le proton en C7 confirme alors cette hypothèse (Schéma 267). On remarque alors de manière surprenante que dans ce cas, un seul diastéréoisomère est isolé à partir du cas *endo syn* **145**, là où l'isomère *exo syn* **144** conduisait à deux diastéréoisomères après aldolisation. Cette diastéréosélectivité peut s'expliquer de la même manière que précédemment, par l'encombrement du méthyl dans l'état de transition *anti-clinal*, favorisant l'attaque *syn-clinal* sur la face *Si* (Schéma 268).



Schéma 268 : Influence du méthyl dans l'aldolisation sur 145

Afin d'obtenir la configuration des centres du composé **160**, nous avons envisagé de remplacer le trimethylsilyl par un acétate. En effet, ce dernier déblinde les protons environnants et permettrait donc de mieux éclater le spectre et d'observer les corrélations nécessaires à l'attribution.

Les éthers silylés sont donc déprotégés de manière similaire aux autres isomères, et les alcools libres inséparables obtenus sont ensuite acétylés avec de l'anhydride acétique dans la pyridine pour obtenir les produits **163** et **164** avec 94% de rendement sur deux étapes. Ces isomères sont alors séparables et caractérisables.



Schéma 269 : Formation des acétates 163 et 164

Les corrélations nOe observées sur les composés **163** et **164** sont les suivantes (Schéma 270).



Schéma 270 : Corrélations nOe obtenues pour 163 et 164

Dans le cas de **163** nous retrouvons sans surprise les mêmes corrélations que pour **159**, validant nos résultats précédents. Pour le produit **164**, le proton en C7 corrèle avec les hydrogènes en C4, indiquant comme pour **155** et **158** qu'il s'agit ici d'un composé *exo*. L'isomère *exo syn* ayant déjà été caractérisé, il s'agit ici du produit *exo anti*. De plus, l'atome d'hydrogène au pied de l'alcool ne corrèle ni avec le méthyl, ni le proton en C2, ni celui en α de l'ester. Ceci indique donc que l'acétate est orienté « vers l'avant » en *trans* de l'hydrogène en C6, et le méthyl vers l'arrière.

Dans le cas de l'*exo anti* **146** on retrouve la même diastéréosélectivité que pour le composé **148**, avec l'hydrogène en C6 et l'alcool ayant une relation *trans* à l'inverse de l'autre composé *exo* **156**. Ceci s'explique par le fait que dans ce cas le méthyl n'encombre pas l'état de transition, et ainsi l'attaque est la même que celle prédite par le modèle de Mukaiyama (Schéma 271).



Schéma 271 : Modèle d'addition pour l'isomère exo anti 146

3. Réaction d'aldolisation sur l'isomère 147 endo anti

L'isomère *endo anti* **147** ayant pu être isolé seul en petite quantité, l'étude de l'aldolisation et la caractérisation des produits fut moins difficile que dans les cas précédents. De plus, les trois autres diastéréoisomères ayant été assignés, et il s'agit donc de confirmer ici qu'il s'agit bien de l'isomère *endo anti*.



Schéma 272 : Réaction d'aldolisation sur l'isomère endo anti

L'aldolisation est réalisée dans les conditions standards, conduisant à la formation du seul diastéréoisomère **165** avec un bon rendement de 58% (Schéma 272). Cependant, comme dans le cas de **160**, la configuration ne peut pas être donné par nOe, les signaux RMN ¹H n'étant pas assez séparés. De la même manière, nous avons donc décidé de convertir l'éther silylé en acétate.



Schéma 273 : Formation de l'acétate à partir de l'alcool TMS

L'éther silylé est déprotégé dans les conditions d'hydrogénolyse, puis acétylé en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour donner l'acétate **166** avec 94% de rendement sur deux étapes (Schéma 273). Comme escompté, les différents centres peuvent alors être attribués par corrélation nOe (Schéma 274).



Schéma 274 : Corrélations nOe principales observées sur le composé 166

Nous notons en premier lieu que l'hydrogène en C6 de cycle corrèle avec les protons du pont en C4 et avec celui au pied du méthyl en C2. Ainsi, il s'agit bien d'un isomère *endo*, et le méthyl est orienté vers l'arrière, confirmant l'hypothèse du produit de cycloaddition *endo anti*. De plus, le proton α de l'ester corrèle avec celui portant l'alcool en C5, indiquant une relation *cis*, et donc la même orientation vers l'avant pour les deux substituants. Enfin, l'absence de corrélation entre l'hydrogène au pied de l'alcool et celui en α du méthyl confirme que l'oxygène est bien vers l'avant, avec le méthyl en arrière.

La diastéréosélectivité relative obtenue peut être expliquée, comme dans les cas précédents, par le modèle de Mukaiyama. De même que pour le produit *exo anti*, le méthyl n'intervient pas dans l'état de transition, conduisant à la diastéréosélectivité attendue par le modèle (Schéma 275).



Schéma 275 : Modèle d'aldolisation pour l'isomère endo anti 147

4. Récapitulatif des sélectivités observées pour l'aldolisation

Les résultats obtenus sur les différents produits d'aldolisation semblent indiquer que l'orientation de l'alcool dépend de la stéréochimie du méthyl en C2, plutôt que la stéréochimie en C6 correspondant aux produits *endo/exo* après réaction de Diels-Alder (Schéma 276). En conséquence, l'alcool est majoritairement en relation *trans* par rapport au pont du méthyl dans les cas *exo* et *endo syn*, et toujours en relation *cis* dans les cas *exo* et *endo anti*. Cette différence s'explique par l'idée que l'aldolisation par une addition *anti-clinal* (type Mukaiyama) est favorisée tant que le méthyl est éloigné de l'aldéhyde, tandis qu'une addition *syn-clinal* est

plus favorable quand le méthyl est orienté du même côté et crée une interaction défavorable avec l'aldéhyde lors de l'attaque *anti-clinal*.



Schéma 276 : Stéréosélectivité obtenue par aldolisation intramoléculaire sur les produits de Diels-Alder

On peut alors dresser un tableau des différentes constantes de couplages observées pour les 5 centres asymétriques contigus portant un hydrogène (C2-C1-C5-C6-C7) (Tableau 42). Ces dernières peuvent se révéler très importantes dans l'attribution de futurs composés naturels ayant le même squelette carboné.

³ Ј _{Н-Н}	155	158	159	160	166
C1-C5	4.3Hz	2.0Hz	-	4.5 Hz	3.8Hz
C1-C2	1.1Hz	3.3Hz	-	-	2.3Hz
C2-C3	6.8Hz	6.6Hz	6.9Hz	7.3Hz	7.1Hz
C5-C6	9.2Hz	4.7Hz	8.0Hz	9.3Hz	3.8Hz
C6-C7	-	12.7Hz	-	-	4.1Hz

Tableau 42 : Tableau récapitulatif des différentes constantes de couplages

IV. Suite de la synthèse vers les analogues de la Lannotinidine A

Avec les différents produits d'aldolisation en main, nous pouvons maintenant nous diriger vers la synthèse de l'alcaloïde et ses analogues. Notre voie synthétique commence en premier lieu par la formation de l'alcène par élimination de l'alcool formé précédemment.

1. Formation de l'alcène C5-C6

a. Elimination de l'alcool en C5

Il existe de nombreuses réactions d'élimination d'alcools secondaires avec trois mécanismes principaux : élimination avec passage par un carbocation E_1 , élimination E_2 *trans* et élimination E_2 *syn*. Le mécanisme de ces éliminations dépend des conditions réactionnelles et particulièrement du substrat. Dans notre cas, le substrat est particulièrement encombré, et nous avons à la fois des produits dont l'alcool possède une relation *trans* avec l'hydrogène en α (*endo syn* et *exo anti*) et une relation *cis* (*exo syn* et *endo anti*). Il apparait donc nécessaire de tester tous les mécanismes possibles sur le plus de substrats possibles afin de dégager des conditions permettant à la réaction de fonctionner, indépendamment de la configuration de l'alcool.

Nous commençons donc notre étude à partir du mélange diastéréomérique de produits de Diels-Alder ayant l'ester éthylique **142a-c**. Grâce aux résultats obtenus sur le dérivé méthyl, nous savons qu'il s'agit des isomères *exo anti*, *endo syn* et *endo anti*, et ainsi ces derniers conduisent aux mêmes produits que dans la version méthyl, dans un mélange de 3 produits inséparables (Schéma 277).



Mélange inséparable

Schéma 277 : Synthèse des précurseurs alcool 167a-c

Le mélange de composés **167a-c** est obtenue en 2 étapes aldolisation-déprotection avec un rendement moyen de 36%. Ce mélange est alors traité dans des conditions classiques d'élimination E_2 , par formation d'un groupement partant ou d'un halogène. De plus, les conditions utilisées peuvent donner lieu à la formation de l'alcène conjugué ou non (Tableau 43).

En utilisant de l'anhydride triflique en présence de pyridine, seul le produit de départ est récupéré, semblant indiquer que l'anhydride triflique n'est pas assez réactif dans ce cas, et le triflate de pyridinium se décompose rapidement (entrée 1). Dans l'entrée 2 la formation du trifluoroacétate est quantitative mais ne conduit à aucune élimination, même lorsque d'autres bases sont utilisées (DBU, DABCO, imidazole).

Lors de l'utilisation de $SOCI_2$ ou $POCI_3$ (entrées 3 et 4), le produit d'élimination conjugué **169** est observé, mais avec moins de 5% de rendement ou à l'état de traces malgré une conversion totale. Il est à noter ici que pour le composé **169** un seul diastéréoisomère est observé. Il semble alors que ces conditions ne soient pas compatibles avec l'éther d'énol silylé, ce qui pourrait conduire à son hydrolyse et d'autres réactions non désirées.



Entrée	Conditions	Conversion	Résultats
1	Tf ₂ O (2.0eq), Pyridine (2.0eq), DCM, t.a 16h	0	Produit de départ
2	TFAA (2.0eq), base (5.0eq), DCM, t.a 16h Base : Pyridine, DBU, DABCO, imidazole	100	TBSO N 3 O H EtO ₂ C OCOCF ₃
3	SOCl₂ (5.0eq), Pyridine, 16 t.a, puis DBU (cat) 70°C 16h	100	TBSO N,O *''H EtO ₂ C
			169 <5%
4	POCl₃ (5.0eq), Pyridine, 16 t.a, puis DBU (cat) 70°C 16h	100	TBSO N/O *''H EtO ₂ C
			169 traces

Tableau 43 : Conditions testées pour effectuer l'élimination sur le substrat éthylique

Nous nous sommes alors tournés vers d'autres conditions d'élimination, cette fois sur l'ester méthylique, et toujours en utilisant le mélange de 3 produits vu précédemment (Tableau 44).

Malheureusement, aucune des conditions d'éliminations envisagées n'ont permis d'observer l'alcène désiré. L'utilisation du sulfurane de Martin connu pour sa réactivité et son mécanisme d'élimination *syn* (entrée 1), ainsi que l'élimination de Grieco (entrée 8) ne donnèrent aucune conversion. A l'inverse, seule la dégradation du produit de départ est observée en utilisant une autre élimination *syn* à partir d'un xanthate (entrée 7).

Les conditions d'élimination E_2 par formation d'un chlorure ou d'un groupement partant ont conduit elles aussi à une dégradation (entrées 2 et 3) ou à une absence de conversion (entrée 10). Il est à noter ici que le mésylate n'est presque pas formé, laissant supposer une faible réactivité de l'alcool dû à l'encombrement stérique du tétracycle.

Enfin, les conditions d'élimination E_1 en présence d'acide (entrées 5, 6 et 9) ne donnèrent pas de meilleurs résultats. Il est intéressant de noter que même en présence d'APTS ou d'acide phosphorique l'éther d'énol silylé n'est pas dégradé.



Entrée	Conditions	Résultats
1	Martin sulfurane (2.2eq), DCM, t.a. 16h	Produit de départ
2	SO ₂ Cl ₂ (2.1eq), Imidazole (4.0eq), TH, -10°C puis t.a 16h	Dégradation
3	Pyr.SO ₃ (2.5eq), Benzene, 65°C 16h	Dégradation
4	PCl₅ (1.8eq), THF, -78°C 1h	Produit de départ
5	H ₃ PO ₄ (3.4eq), Ac ₂ O (0.4eq), DCM, t.a 5h	Produit de départ
6	APTS (2.0eq), Toluene, 100°C, 16h	Produit de départ majoritaire, produits secondaires
7	CS ₂ (5.1eq), DBU (6.0eq), MeI (6.0eq), DMF t.a 5h	Dégradation
8	o-NO₂PhSeCN (1.1eq), PBu₃ (1.1eq), CHCl₃, t.a 16h	Produit de départ
9	H ₂ SO ₄ (conc. excès), DMF, t.a 5 jours	Dégradation
10	MsCl (1.5eq), Et ₃ N (2.5eq), Toluène, 80°C 16h	Très peu de conversion vers le mésylate

Tableau 44 : Conditions testées pour effectuer l'élimination sur l'ester méthylique

Ces conditions d'élimination ayant été réalisées sur des mélanges de produits, nous nous sommes alors tournés vers l'élimination en utilisant un seul diastéréoisomère. Nous avons alors choisi l'alcool **158**, ce dernier pouvant être isolé seul en quantité raisonnable. De plus, l'hydroxyle et l'atome d'hydrogène α étant en configuration *cis*, nous avons envisagés les conditions d'élimination *syn* très largement utilisées.



Schéma 278 : Tentative d'élimination syn sur le produit exo syn 158

Cependant, aucune conversion n'est observée, même en chauffant la réaction à reflux avec le réactif de Burgess (Schéma 278). Ces résultats sont surprenants car les deux réactifs sont très efficaces dans l'élimination d'alcool secondaires, et aurait dû conduire à la formation de l'alcène dans notre cas.

b. A partir de la cétone en C5

Il semble alors que l'élimination en passant par l'alcool ne soit pas facile, soit à cause d'un encombrement stérique trop important, soit à cause de l'orientation des alcools. Nous avons alors choisi de s'affranchir de ce dernier problème en passant par la cétone : en effet dans ces conditions la sélectivité obtenue dans l'aldolisation n'aura ainsi pas d'impact car l'alcool est ensuite oxydé. Nous envisageons alors de pouvoir transformer la cétone en alcène, notamment en passant par le vinyl triflate puis par une réduction.



Schéma 279 : Synthèse envisagée de l'alcène à partir de la cétone

Notre étude commence donc sur le produit *exo syn* avec l'ester éthylique **141**, cet isomère étant majoritaire dans la réaction. Ce dernier est converti en cétone tétracyclique **174** en 3 étapes (Schéma 280).



Schéma 280 : Synthèse de la cétone dérivée du produit exo syn

Les tétracycles **173a/173b** sont obtenus avec 64% de rendement et un ratio diastéréomérique de 1.3/1 : il est à noter ici l'écart avec le ratio 1/3 obtenu avec 60% de rendement sur l'ester méthylique **155/156**. Il semble alors que dans le cas de **173a-b** le dégrée de silylation soit différent, expliquant l'écart en les diastéréosélectivités relatives observées. L'éther silylé est ensuite déprotégé puis oxydé avec le DMP pour donner la cétone **174** avec 14% de rendement sur deux étapes. Ce faible rendement peut s'expliquer par une hydrolyse de l'éther d'énol silylé pendant l'étape d'oxydation comme supposé sur le dérivé de l'acroléine **152a-b**.

La cétone en main, différentes conditions ont été testées en vue d'obtenir le vinyl triflate **175**. Cependant aucune conversion n'est observée, que ce soit dans le cas d'une base faible avec l'anhydride triflique, ou d'une base forte avec *N*-Phenyl-triflimide (Schéma 281).



Schéma 281 : Tentative de formation du vinyl triflate sur le dérivé exo syn

Ces résultats surprenants peuvent s'expliquer par l'encombrement stérique généré par l'ester, rendant la déprotonation défavorable. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons synthétisé les cétones *exo anti* et *endo syn* avec l'ester méthylique afin de vérifier l'impact des de l'ester ainsi que du méthyl dans le cas *exo anti*.

Ces dernières sont obtenues à partir du mélange inséparable des deux alcools **161/162** par une oxydation de Swern afin d'éviter l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé. Les cétones **176a/176b** sont obtenues sous forme d'un mélange inséparable 129 (Schéma 282).



Schéma 282 : Synthèse des deux cétones 176a/176b

Cependant lorsque les cétones sont traitées par l'anhydride triflique et la DIPEA, aucune conversion n'est observée à -78°C, et elles sont dégradées en 1h à température ambiante (Schéma 283). Il y a donc bien une différence de réactivité avec la cétone *exo syn* **174**, mais cette dernière ne permet pas d'obtenir le produit désiré.



Schéma 283 : Tentative de formation du vinyl triflate à partir des isomères endo syn et exo anti

Malgré nos efforts, la réaction de déshydratation semble difficile à ce point de la synthèse. Nous avons alors décidé de continuer la synthèse avec l'alcool encore présent et d'effectuer l'élimination plus loin, notamment après l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé.

2. Hydrolyse de l'éther d'énol silylé

Lors de l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, un nouveau stéréocentre est formé en jonction de cycle, en alpha de la cétone en C10. Ainsi ce centre est épimérisable et peut conduire à un mélange de deux diastéréoisomères. De par la complexité du squelette, nous supposons alors

que ce mélange thermodynamique dépend du substrat de départ et plus particulièrement de l'orientation *endo* ou *exo* après Diels-Alder.

Par exemple dans le cas du tétracycle obtenu à partir de l'acroléine, il semble que certains produits conduisent à des structures dans lesquels les cycles sont tous en conformation bateau, et d'autres où le cycle comportant la cétone est en chaise (Schéma 284). Ainsi il semble plausible que les produits dont la conformation est une chaise soient favorables.



Schéma 284 : Différents produits attendus après aldolisation, avec le tétracycle issu de la réaction de Diels-Alder sur l'acroléine comme exemple

Cependant, ce centre doit être correctement orienté avec l'atome d'hydrogène en C10 en *trans* du pont, dans le cas de la Lannotinidine A, et par conséquent nous obtiendrions ici des isomères du produits naturels à cette position. Néanmoins, il semble plausible de pouvoir changer la répartition de ces derniers après élimination, la formation de la double liaison apportant une nouvelle contrainte dans le squelette. Ainsi, la cétone sera réduite en premier pour les isomères ayant le centre correctement orienté, et inversement pour les autres isomères (Schéma 285).



Schéma 285 : Obtention des différents isomères après élimination/réduction

a. Hydrolyse en conditions acides

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé en milieu acide : en effet, l'alcool obtenu après aldolisation étant protégé par un silyl, il semble nécessaire de pouvoir réaliser l'hydrolyse sélectivement sans déprotéger ce dernier. Ces conditions ont été essayées sur les tétracycles **149a/149b** obtenu à partir de l'acroléine. Aucune de ces conditions n'ont permis d'obtenir le produit désiré avec une conversion acceptable (Tableau 45). Dans le cas de l'hydrolyse avec APTS dans le méthanol, une dégradation totale du substrat est observée. Seul 10% de rendement est obtenu avec HCl dans un mélange THF/Méthanol, indiquant probablement une dégradation partielle. Enfin, l'utilisation de conditions plus douces avec de l'acide acétique ne donne aucune conversion à notre surprise.



L'hydrolyse acide n'étant pas concluante, nous nous sommes tournés vers une hydrolyse en milieu basique, sur les différents substrats méthylés.

b. Hydrolyse du produit d'aldolisation 155 exo syn anti-clinal

L'isomère **144** *exo syn* conduisant à la formation de deux diastéréoisomères **155** et **156** après aldolisation, nous avons commencé par le produit minoritaire **155** (aldolisation *anti-clinal*). Comme vu précédemment, les deux produits peuvent être séparés lors de la déprotection, laissant l'isomère minoritaire protégé par un groupement TMS.

L'éther d'énol **155** est donc hydrolysé sous conditions basiques douces, avec du TBAF dans un mélange THF/NaHCO₃ (aq), et à notre surprise l'éther silylé n'est pas impacté dans ces conditions. Les cétones **180** et **181** sont ainsi obtenues avec 66% de rendement dans un ratio 2/1 (Schéma 286).



Schéma 286 : Hydrolyse de l'éther d'énol silylé exo syn anti-clinal

Ces dernières sont séparables, mais ne peuvent pas être analysées car chacune redonne un mélange 2/1 en solution dans le chloroforme très rapidement, et donc l'orientation des centres n'est pas accessible à ce stade. Cette épimérisation rapide est inattendue, car la configuration en alpha d'une cétone est normalement stable sous ces conditions. Il est ainsi nécessaire de les conserver à froid en absence d'air après séparation pour éviter cette épimérisation. Il semble alors que dans ce cas, le ratio thermodynamique entre les deux diastéréoisomères est de 2/1.

L'hydrolyse est ensuite conduite sur le deuxième diastéréoisomère dont l'alcool n'est pas protégé. Cependant lorsque l'alcool **158** est traité dans les conditions précédentes, les cétones **182a/182b** sont obtenues sous forme d'un mélange thermodynamique inséparable 1/1 avec un rendement de seulement 27% (Schéma 287).



Schéma 287 : Hydrolyse de l'alcool nu exo syn syn-clinal 158

Il semble donc que la diastéréosélectivité en C10 dépende aussi de la stéréochimie et du groupe protecteur de l'alcool en C5 : en effet dans le cas de **182a-b**, l'alcool est *cis* par rapport à l'ester, et nous pouvons supposer qu'il crée une gène stérique avec ce dernier, induisant d'autres conformations moins favorables, et conduisant ainsi à une moins bonne sélectivité que pour **180/181** dans lequel les substituants sont *trans*. De plus, nous pouvons supposer que l'alcool forme une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'ester, stabilisant les deux produits et induisant ce rapport 1/1 (Schéma 288).



Schéma 288 : Rationalisation expliquant la sélectivité observée dans 182

Le rendement et la sélectivité étant faibles, nous avons envisagés de protéger l'alcool **158** par un groupement acétate facile à introduire afin de s'affranchir des problèmes causés par l'alcool nu, et ensuite d'hydrolyser l'éther d'énol silylé.



Schéma 289 : Hydrolyse de l'éther d'énol après protection de l'alcool exo syn 158

Comme attendu, le rendement isolé est bien meilleur. Les cétones **183a-b** sont obtenues avec 86% de rendement sur deux étapes sous forme d'un mélange thermodynamique inséparable 1.5/1 (Schéma 289). Ce résultat confirme l'observation selon laquelle l'orientation et le groupe protecteur de l'alcool en C5 influe sur la stéréosélectivité entre les épimères en C10 des cétones obtenues. Cet effet reste néanmoins faible et ne peut pas être sur-interprété.

Nous avons vu précédemment que l'aldolisation du composé issu de la cycloaddition *exo syn* conduisait à un mélange de produits protégés ou non (III.1), faisant diminuer le rendement de la réaction et rendant la séparation compliquée. Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de réaliser l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé directement sur le brut réactionnel après aldolisation du produit **144**.



Schéma 290 : Accès à la cétone en deux étapes

Le mélange est ensuite traité avec du TBAF sans tamponner le milieu avec NaHCO₃ (aq), et après 30min les cétones **182a-b** et **184a-b** sont obtenues avec 75% de rendement sur deux étapes (Schéma 290). De plus, l'alcool est aussi complètement déprotégé dans ces conditions, donnant lieu à un mélange inséparable dont le ratio entre les 4 différentes diastéréoisomères n'est pas connu. On peut cependant supposer qu'il s'agit d'une combinaison des sélectivités vues précédemment pour ce système, avec un ratio de 2.2/1 entre les différentes diastéréoisomères au niveau de l'alcool, et environ 1/1 au niveau des cétones **182a-b** et 2/1 au niveau des cétones **184a-b** (Schéma 291).



c. Hydrolyse des produits endo syn syn-clinal, endo anti anti-clinal et exo anti anti-clinal

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydrolyse des trois autres diastéréoisomères tétracycliques. Les autres diastéréoisomères *endo syn, endo anti* et *exo anti* ayant été caractérisés en tant qu'acétates, nous avons étudié l'hydrolyse de ces derniers. L'éther d'énol *exo anti anti-clinal* **164** est ainsi hydrolysé en 30min en utilisant du TBAF dans le THF avec un rendement quantitatif (Schéma 292). De plus, on remarque que comme dans le cas *exo syn,* la stéréosélectivité est faible, les cétones **185a-b** étant obtenues dans un mélange de diastéréoisomères inséparables 1/1. On ne peut affirmer à ce stade si les sélectivités sont toutes thermodynamiques, ou si certaines seraient cinétiques, mais les sélectivités sont trop faibles pour être interprétées.



Schéma 292 : Hydrolyse de l'éther d'énol silylé exo anti anti-clinal 164

Les éther d'énols silylés *endo syn* et *endo anti* sont hydrolysés de la même manière en utilisant du TBAF à température ambiante dans le THF (Schéma 293). La cétone **186** est obtenue avec un rendement de 66%, et la cétone **187** avec un rendement quantitatif.



Schéma 293 : Hydrolyse des isomères endo

Cependant, contrairement aux dérivés *exo*, seul un diastéréoisomère est obtenu dans chaque cas. Ceci confirme notre hypothèse selon laquelle la sélectivité entre les deux diastéréoisomères en C10 dépend principalement de la stéréochimie en C6. La stéréochimie du nouveau centre formé est attribuée par corrélation nOe. Dans le cas de **186** c'est après réduction de la cétone que nous verrons plus tard, mais **187** peut être attribué ici (Schéma 294). On observe alors une corrélation entre le nouvel atome d'hydrogène en C10 avec celui en jonction de l'isoquinuclidine en C6, ainsi qu'avec le pont du cycle en C4.



Schéma 294 : Corrélations nOe de 187

La stéréosélectivité observée entre ces deux isomères peut donc s'expliquer par comparaison entre les géométries possibles des deux produits.



Schéma 295 : Diastéréoisomères possibles après hydrolyse d'un composé endo

En effet, dans le cas où les hydrogènes sont 1,3-*anti* (rouge), le cycle adopte une conformation bateau défavorable, là où le produit 1,3-*syn* (bleu) adopte une conformation chaise (Schéma 295). La différence de stabilité entre les deux produits semble ainsi évidente, et par conséquent un seul isomère est obtenu, contrairement aux cas *exo* où la différence de stabilité entre les deux isomères n'est pas évidente (IV.2). Une hypothèse cinétique serait possible, invoquant une protonation axiale dans un état de transition chaise étant favorisée par rapport à une attaque axiale dans un état de transition bateau.

De la même manière que pour le produit *exo syn*, il est possible d'hydrolyser directement le brut réactionnel après aldolisation, et ce sur un mélange des 3 diastéréoisomères **159**, **160** et **165**. En effet, ces stéréoisomères étant difficilement séparable après la réaction Diels-Alder, il semble logique d'effectuer la séquence sur le mélange obtenu après aldolisation sur **145**, **146** et **147**.



Schéma 296 : Hydrolyse du brut d'aldolisation sur le mélange puis acétylation

Ainsi, nous obtenons un mélange de 4 produits inséparables après déprotection. Après traitement du mélange par de l'anhydride acétique dans la pyridine, nous retrouvons les produits précédents **185a-b**, **186** et **187** ainsi qu'une lactone **191** à hauteur de 5% de

rendement (Schéma 296). Les cétones **185a-b** et **186** ne sont pas séparables à ce point, mais il est possible d'isoler totalement **187** ainsi que **191**, rendant le processus d'obtention de ces cétones plus facile par cette voie qu'avec les différentes séparations partielles vues précédemment (III). De plus, on retrouve ici les trois produits dans un ratio similaire à celui obtenu après Diels-Alder : 1/0.63/0.7 ici contre 1/0.56/0.6 après Diels-Alder, l'isomère **186** étant partiellement converti vers la lactone **191** durant la séquence.

On note ici que parmi les 4 diastéréoisomères obtenus après cycloaddition, seul l'isomère *endo syn syn-clinal* conduit à la formation de cette lactone durant la déprotection. En effet, c'est le seul ayant la bonne configuration des centres permettant de former ce cycle supplémentaire, les autres ayant l'anion alcoolate trop éloigné de l'ester à cause de la conformation des différents cycles (Schéma 297).



Schéma 297 : Conformation des différents diastéréoisomères pendant la déprotection

L'analyse nOe confirme alors la configuration des centres, et que cette lactone provient de l'isomère *endo syn syn-clinal* **186** (Schéma 298).



Schéma 298 : Corrélations nOe principales de la lactone 191

Il s'agit bien d'un isomère *endo syn* puisque l'atome d'hydrogène en jonction de l'isoquinuclidine en C6 corrèle avec le groupe méthyl sur le pont. De plus, l'atome d'hydrogène en α de la cétone, en C10, corrèle avec les atomes du pont ainsi que celui évoqué

précédemment ce qui rejoint la structure de l'acétate **186**. Enfin, le proton portant l'alcool corrèle avec le méthyl indiquant une orientation de l'alcool vers le bas.

Dans cette partie nous avons étudié l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé sur les différents diastéréoisomères et nous avons pu observer que les isomères *exo* forment un mélange de diastéréoisomères, là où les isomères *endo* ne conduisent qu'à un seul diastéréoisomère (Schéma 299).



Schéma 299 : Récapitulatif des sélectivités obtenues après hydrolyse

De plus, nous avons alors vu que les différentes cétones peuvent être obtenues directement après aldolisation par une déprotection totale des groupes silyl, permettant d'isoler l'alcool nu. Ainsi comme évoqué précédemment (IV.1), nous allons étudier l'élimination de l'alcool en présence de la fonction cétone.

3. Elimination en présence de la cétone en C9

Les conditions d'élimination vue précédemment ne semblaient pas compatibles avec la présence d'un éther d'énol silylé. Ainsi, effectuer l'élimination en présence de la cétone en C9 permet d'utiliser des conditions plus dures, aucun autre groupe fonctionnel sensible aux conditions acides n'étant présent sur la molécule.

Nous avons choisi d'utiliser le mélange d'alcools *exo syn* **182a-b**/**184a-b** pour réaliser cette étude. En effet, ce dernier étant le produit majoritaire (60% après Diels-Alder), il semble logique de développer des conditions fonctionnant sur ce substrat. De plus, l'alcool est obtenu dans un mélange diastéréomérique *trans/cis* de 1/2.2 (III.1.a), ce qui permet de vérifier les conditions dans les deux cas en même temps.



Schéma 300 : Configuration des alcools en C5 par rapport au centre α en C6 pour les différents isomères

Il semble idéal de trouver des conditions d'élimination fonctionnant indépendamment de l'orientation de l'alcool après aldolisation afin de s'affranchir des séparations difficiles des différents diastéréoisomères en amont.

De plus, on remarque que si les isomères *exo* (**180**/**181**, **182a-b**, **183a-b** et **185a-b**) conduisent à un mélange diastéréomérique en α de la cétone en C10, les isomères *endo* (**186**, **187**) ne donnent qu'un seul isomère dont l'orientation de l'hydrogène est *cis* par rapport au pont de l'isoquinuclidine, alors que cette relation est *trans* dans le produit naturel. Comme évoqué précédemment (Schéma 285), il apparait judicieux d'effectuer l'élimination sur tous les isomères à ce point dans la synthèse afin de changer l'orientation de cet hydrogène une fois la double liaison présente.

Diverses conditions ont alors été essayées, mais malheureusement aucune n'a permis d'observer l'alcène désiré, ou son analogue conjugué avec le groupement ester (Tableau 46).

0 H MeO ₂ C 182a	N. О 	Elimination X	MeO ₂ Č 192
Entrée	Conditions		Résultats
1	H ₂ SO ₄ (conc., excès), DM	F, t.a 120h	Aucune conversion
2	SOCl ₂ (2.0eq), DABCO (5.0eq), DMF, 40°C 72h		Aucune conversion
3	MsCl $(5.0eq)$ Et _a N $(7.0eq)$	DCM 72h	

Tableau 46 : Conditions d'élimination tentées sur 182a-b et 184a-b			
	8	THF (dry) reflux, puis Martin sulfurane (1.6eq), reflux 16h	Aucune conversion
ACN (dry) reflux, puis réactif de Burgess (5.0ec	ACN (dry) reflux, puis réactif de Burgess (5.0eq), reflux 72h	sulfamate	
	7		Dégradation
	6	SOCl ₂ (excès), Pyridine (excès), t.a 16h	Dégradation
	5	TsOH (10.0eq), Toluene, 110°C 10h	Dégradation
	4	PMe ₃ (1.5eq), DIAD (1.5eq), THF, t.a 16h, puis 80°C 16h	Aucune conversion
		Collidine, 170°C, 16h	
		DBU (excès), Toluène, reflux	Mésylate
	3	MsCl (5.0eq), Et ₃ N (7.0eq), DCM, 72h,	

L'utilisation d'acides forts dans le but d'effectuer une élimination de type E_1 ne donne aucune conversion dans le cas de l'acide sulfurique dans le DMF (entrée 1), et une dégradation totale du réactif avec l'acide p-toluènesulfonique à reflux dans le toluène (entrée 5). Il semble

probable que dans ce cas le carbocation ne se forme pas, ou conduise à des réarrangements divers dégradant le produit de départ.

De même, les conditions d'élimination E₂ en présence de SOCl₂ ne donne aucune conversion avec DABCO comme base (entrée 2), et une dégradation avec un excès de SOCl₂ dans la pyridine (entrée 6). Les conditions de type Mitsunobu sans nucléophile (entrée 4) ne donne aucune conversion, malgré l'utilisation de la plus petite phosphine possible pour limiter l'encombrement stérique. Enfin, après formation du mésylate (entrée 3), ce dernier ne s'élimine pas en présence de DBU au reflux du toluène, ou dans la collidine à 170°C. ILe réactif est récupéré intact.

En dernier lieu nous avons essayé les élimination E_2 *syn* avec les réactifs de Burgess et le sulfurane de Martin. Ces réactifs pouvant se dégrader avant de réagir, ils sont introduits dans le mélange réactionnel chauffé à reflux au préalable. Cependant, même dans ces conditions, aucune conversion n'est observée pour le sulfurane (entrée 7), et une décomposition accompagnée de la formation du sulfamate dans le cas du réactif de Burgess (entrée 8).

Il semble donc que cette réaction d'élimination soit particulièrement difficile, probablement à cause de l'encombrement stérique crée par le squelette tétracyclique. De plus, la structure étant très contrainte, il semble plausible que la configuration requise pour l'élimination ne soit pas la bonne dans notre cas. En conséquence, nous nous sommes tournés vers la synthèse de l'alcaloïde en conservant l'alcool, en effectuant les réductions restantes sur les différents isomères afin d'obtenir une bibliothèque d'analogues du produit naturel.

4. Réductions et synthèse d'alcaloïdes

Afin d'obtenir les analogues de la Lannotinidine A, les deux dernières étapes sont la réduction de la cétone et la réduction du lactame pour donner l'amine libre. La cétone pouvant être réduite plus facilement que le lactame, il semble logique de commencer par cette fonction puis de réduire l'amide.

a. Analogues dérivés de l'isomère exo syn anti-clinal

Nous avons commencé l'étude des différentes réductions et la synthèse des analogues par l'isomère *exo syn*, ce dernier étant isolé en grande quantité. Le squelette tétracyclique étant encombré et contraint, nous avons envisagé de pouvoir effectuer la réduction de la cétone de manière totalement stéréosélective, notamment en utilisant la Selectride, réducteur très volumineux connu pour offrir d'excellentes sélectivités. Cependant, notre substrat possède aussi un ester qui peut être réduit lorsque la L-Selectride est utilisée, grâce à l'activation du lithium. Afin d'éviter une surréduction, la K-Selectride fût utilisée, cette dernière ne pouvant pas activer et réduire un ester, le potassium n'étant pas assez acide de Lewis.



Schéma 301 : Réduction des isomères 180 et 181

L'essai est donc conduit sur les cétones **180** et **181**. Etant donné que l'orientation de l'hydrogène α en C10 n'est pas connue, il est nécessaire d'effectuer la réaction en premier lieu sur chaque diastéréoisomère seul, afin de s'assurer de la sélectivité de la réaction. Lorsque chaque cétone est traitée par la K-Selectride entre -30°C et température ambiante, un seul produit est obtenu dans chaque cas, avec un rendement compris entre 62 et 66% (Schéma 301). Ce résultat valide ainsi notre hypothèse, et la K-Selectride semble alors un réducteur de choix pour ce substrat. Cependant il n'est pas possible de donner la configuration des centres par nOe sur les deux produits, les signaux n'étant pas assez résolus.

Cette sélectivité peut s'expliquer par une attaque préférentiellent *anti* par rapport au pont préférentielle dans les deux cas (Schéma 302). Afin d'illustrer ce propos, nous considérerons **180** ayant l'atome d'hydrogène en C10 vers le bas, et **181** l'ayant vers le haut.



Schéma 302 : Explication stéréochimique de la sélectivité

On remarque alors que dans le cas de **180**, l'attaque *anti* se produit avec une interaction 1,3 diaxiale défavorable avec le pont, conduisant préférentiellement ainsi à une attaque *syn*. Dans le cas du dérivé **181**, les attaques *syn* et *anti* se produisent chacune sur une face concave

défavorable. Cependant, l'attaque *syn* est en plus défavorisée par la même interaction avec le pont sur la face concave du cyclohexanone en conformation bateau, et ainsi l'attaque pseudoaxiale *anti* semble plus probable. L'orientation de l'oxygène serait donc la même pour les deux produits, **193** et **194**. Néanmoins, ces structures sont basées sur des rationalisations stéréochimiques, car la stéréochimie des produits n'a pas encore été déterminée expérimentalement.

Afin d'effectuer la réduction du lactame, les diastéréoisomères sont d'abord combinés et protégés par un acétate afin d'éviter des réactions secondaires. Cependant la réduction de l'amide pose un problème puisqu'il est aussi réactif que l'ester dans beaucoup de conditions réductrices. Nous avons alors essayé différentes conditions sélectives pour les amides, mais sans succès.



Schéma 303 : Tentative de réduction de l'amide

En effet, l'utilisation d'un complexe de rhodium couplé au phénylsilane ne donne aucune conversion du réactif (entrée 1), de même que pour le borane au reflux du THF (entrée 3). A contrario, le produit est complètement dégradé en utilisant le 9-BBN à température ambiante (entrée 2). Enfin, l'ajout de DIBAL dans l'espoir d'obtenir l'aminal ne conduit qu'à la déacétylation du produit (entrée 4).

L'échec des différents essais de réduction sur le lactame nous ont conduit vers l'hypothèse de pouvoir transformer ce dernier en thioamide, fonction plus facile à réduire et non compétitive avec les esters. La synthèse de ce dernier est effectuée sur l'autre diastéréoisomère du produit *exo syn*, les acétates **183a-b**. Contrairement à **180** et **181**, la réduction est conduite ici sur le mélange 1.5/1 obtenu précédemment.



Schéma 304 : Réduction de la cétone 183 puis acétylation

La cétone est ainsi réduite dans les conditions identiques, et conduit au mélange 1.5/1 inséparable, indiquant toujours une sélectivité totale de la réaction. Cependant, l'alcool est déprotégé durant la réaction, ce qui peut expliquer le rendement faible de 45%. Le réducteur

est probablement consommé dans le processus. Les diols obtenus sont alors protégés par des acétates de manière quantitative (Schéma 304).



Schéma 305 : Formation et réduction du thioamide

Le mélange des deux amides est ensuite converti en thioamide en utilisant le réactif de Lawesson avec 83% de rendement à 16h dans le dichlorométhane. Enfin, la réduction de ce dernier par formation *in-situ* de nickel borane conduit à la formation des deux alcaloïdes **202** et **203** comme espéré, avec 58% de rendement en une heure et demie (Schéma 305). Par chance, les deux diastéréoisomères sont séparables, mais l'analyse RMN ne permet une attribution des centres par nOe, les signaux n'étant pas assez résolus. De plus, les diverses tentatives de formation de cristaux ne furent pas concluantes. Ainsi la stéréochimie des deux derniers centres reste supposée comme pour **193** et **194** (Schéma 306).



Schéma 306 : Stéréochimie supposée des isomères 202 et 203

Dans cette partie, la synthèse d'un alcaloïde analogue de la Lannotinidine A a été réalisée avec succès à partir du produit de Diels-Alder *exo syn*. Nous allons voir dans la partie suivante l'application de cette voie synthétique à l'isomère *endo syn*.

b. Analogues dérivés de l'isomère endo syn anti-clinal

La synthèse d'un autre stéréoisomère des analogues d'alcaloïdes démarre en utilisant la cétone **186** avec l'alcool acétylé obtenu précédemment.



Schéma 307 : Réduction de la cétone endo syn 186

Comme observé pour l'isomère *exo syn*, la réduction est totalement diastéréosélective et l'alcool **204** est isolé seul avec 79% de rendement (Schéma 307). Il est à noter ici que contrairement à la réduction de **183**, l'acétate n'est pas touché ici, indiquant probablement une réduction plus rapide pour **186**. De plus, la configuration des nouveaux centres peut être attribuée par corrélation nOe, permettant de remonter à la structure de **186**.



Schéma 308 : Corrélations nOe de 204

Nous retrouvons les mêmes corrélations que pour **191** : le proton initialement en α de la cétone en C10 corrèle avec le pont et le proton en jonction du cycle isoquinuclidine en C6, indiquant une relation *cis* avec ces derniers. De plus, aucune corrélation n'est observée entre l'atome d'hydrogène à la base de l'alcool formé en C9 et celui en α de l'ester, confirmant une relation 1,3-*trans*. Enfin une faible corrélation entre l'atome d'hydrogène issu de la réduction et celui en jonction de cycle isoquinuclidine indique une relation *cis* (Schéma 308).

Le produit formé ici correspond à une attaque *syn* par rapport à l'atome d'hydrogène, l'attaque *anti* ayant lieu sur la face concave du bicycle (Schéma 309).



Schéma 309 : Mécanisme d'attaque du réducteur pour l'isomère endo syn

La réduction est ensuite tentée sur la lactone **191** observée précédemment. Cette dernière ayant la même configuration que **186**, nous nous attendons à la même sélectivité.



Schéma 310 : Essai de réduction de la lactone 191

La lactone étant très tendue, nous avons alors réalisé la réaction à plus basse température afin de suivre la conversion et éviter sa dégradation. Cependant, même à -50°C, le traitement de **191** par la K-Selectride ne conduit qu'à une dégradation totale du produit en seulement 1h30 (Schéma 310). Ceci peut s'expliquer par une réactivité accrue de l'ester du fait de la tension de cycle induite.

La même voie de synthèse que pour l'isomère *exo syn* est ensuite appliquée afin d'accéder à l'alcaloïde. L'alcool **204** est en premier lieu acétylé dans un mélange anhydride acétique/pyridine pour fournir l'acétate **205** de manière quantitative.



Schéma 311 : Echec de la formation du thioamide sur l'isomère endo syn

Cependant, contrairement à l'isomère *exo syn anti-clinal* **183**, l'utilisation du réactif de Lawesson sur le lactame **205** ne donne aucune conversion vers le thioamide **206**, même en réalisant la réaction au reflux du dichlorométhane pendant 3 jours avec un large excès d'agent de thionation (Schéma 311). Cette différence de réactivité n'est pour l'instant pas expliquée, les deux isomères étant *syn* (C2 et C11). Devant l'échec de ces conditions et n'ayant pas d'autres alternative en main afin d'accéder à l'alcaloïde, nous nous sommes alors intéressés à l'isomère *endo anti.*

c. Analogues dérivés de l'isomère endo anti

La synthèse de l'analogue alcaloïde démarre en utilisant la cétone **187** avec l'alcool acétylé obtenu précédemment (Schéma 312). Cependant, contrairement à **186**, la réduction dans la même condition conduit à un mélange de 3 produits. Dans la première fraction, une lactone **207** est isolée avec 33% de rendement, et dans la deuxième fraction un mélange inséparable 1.5/1 de deux produits non identifiés est obtenu avec 30% de rendement.



Schéma 312 : Réduction de la cétone 137

Le traitement de ce mélange par $Ac_2O/Pyridine conduit à un mélange encore inséparable 1.5/1 dans lequel on retrouve la lactone$ **207**, indiquant qu'un des deux produits est la lactone**209**avec l'alcool libre. De plus, le second produit**210**possède deux acétates, et par conséquent il est supposé ici qu'il s'agit de l'autre diastéréoisomère provenant de la réduction (Schéma 313).



Schéma 313 : Acétylation du mélange

La structure de la lactone **207** est élucidée par corrélation nOe (Schéma 314). En premier lieu, nous retrouvons la corrélation entre l'hydrogène au pied de l'acétate en C5 et celui en α de l'ester en C7, indiquant que ce dernier n'est pas épimérisé durant la réduction et que le centre est conservé. De plus, le proton initialement en α de la cétone en C10 corrèle avec le pont. Par conséquent ce centre n'est pas non plus épimérisé. Ainsi, il semble que dans ce cas précis la réduction se produise avec la sélectivité inverse à celle observée pour **187**, l'attaque étant *anti* et du côté de l'ester. Ainsi, l'alcoolate formé réalise la transestérification intramoléculaire pour conduire à la lactone.



Schéma 314 : Corrélations nOe observée sur le composé 207

Pour expliquer cette sélectivité étonnante, nous émettons l'hypothèse que lorsque la cyclohexanone est en conformation « chaise », l'interaction entre l'acétate et l'ester est défavorable. Ainsi, le cycle adopte une conformation « bateau » préférentielle dans l'état de transition et ainsi, la face d'attaque syn devient encombrée, conduisant à une attaque anti à l'extérieur du bicycle. De plus, on peut imaginer une réduction/lactonisation dans la même étape, favorisant encore plus cet état de transition. La sélectivité de l'addition est donc de 5/2 en faveur de la lactone (Schéma 73).



Schéma 315 : Explication mécanistique de la formation de 207

Afin d'inverser cette sélectivité, différentes conditions de réductions furent envisagées. Dans un premier temps, les conditions de réduction de Merwein-Ponndorf-Verley furent essayées. En effet, cette réduction est réversible et permet d'isoler le produit thermodynamique de la réaction, permettant d'avoir une meilleure sélectivité entre les deux composés. Cependant, traitement de la cétone **187** dans ces conditions ne donne aucune conversion (Schéma 316).





Dans un second temps, nous avons alors envisagé d'utiliser un acide de Lewis divalent pour favoriser un des conformères de la cétone. Dans un cas, l'acide de Lewis pourrait être coordonné entre l'acétate et l'ester, stabilisant ainsi le conformère chaise et conduisant à la sélectivité attendue initialement. Dans l'autre cas, l'acide de Lewis pourrait être chélaté entre l'ester et la cétone, favorisant le conformère bateau et activant la fonction cétone pour conduire cinétiquement à la formation de la lactone (Schéma 317).



Schéma 317 : Différence de réactivité envisagée avec un acide de Lewis

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons alors choisi le magnésium comme acide de Lewis en utilisant MgBr₂. En effet, ce dernier n'est pas capable d'activer assez un ester pour qu'il soit réduit mais active la cétone. Malheureusement, l'ajout de bromure de magnésium ne permet pas à la réaction d'avoir lieu, même à température ambiante pendant 2h, et par conséquent aucune conversion n'est observée (Schéma 318).



Schéma 318 : Essai de réduction en présence d'un acide de Lewis

Il semble ainsi que la stéréosélectivité et la chimiosélectivité dépendent intimement de l'arrangement tri-dimensionnelle des fonctions dans un système aussi compact. Une étude plus approfondie de chaque substrat est nécessaire pour obtenir les résultats désirés.

5. Etude de l'excès énantiomérique pour chaque diastéréoisomère

Nous avons étudié chaque étape de la synthèse vers les analogues de la Lannotinidine A. Cependant nous avons considéré cette synthèse comme racémique ne connaissant pas le rapport des énantiomères dans chaque cas. Comme évoqué dans le chapitre sur la réaction de Diels-Alder (Chapitre 3), les produits de cycloaddition sont obtenus en utilisant un catalyseur chiral et énantiopure. Si l'excès énantiomérique de chaque diastéréoisomère n'était pas mesurable après la réaction de Diels-Alder, nous nous proposons d'obtenir cette information sur les différents substrats en cours de synthèse. En effet, il apparait peu probable d'épimériser tous les centres des produits au cours de la synthèse, et ainsi connaitre l'excès énantiomérique à une étape permet de remonter à l'excès après réaction de Diels-Alder.

a. Excès énantiomérique de l'isomère endo anti

Il existe différentes méthodes permettant de déterminer l'excès énantiomérique d'un produit, la plus simple d'entre elle étant l'analyse par HPLC chirale. Cependant dans notre cas les produits ne sont pas UV visibles, et nous ne connaissons pas le temps de rétention de chaque énantiomère. Ainsi une analyse par HPLC chirale pourrait se révéler difficile, surtout si les énantiomères ne sont pas séparés.

Nous avons alors opté pour deux méthodes : la première est analytique et consiste à ajouter progressivement un complexe d'europium chiral à une solution contenant notre produit et d'analyser le mélange en RMN. Le complexe permet alors de séparer certains signaux en fonction des énantiomères. Cet effet est amplifié sur les fonctions où le complexe peut se coordonner^[219]. Dans notre cas, nous avons accès à différents alcools nus : les signaux en RMN du proton de l'hydrogène α sont éloignés du reste du spectre, et cette fonction peut coordiner le métal. Ainsi cette méthode semble idéale car simple à réaliser.

La seconde consiste à former deux diastéréoisomères à partir d'un mélange d'énantiomères en utilisant un autre réactif énantiopure. La méthode de choix dans ce cas est la formation de l'ester de Mosher à partir d'un des acides purs. Ce dernier porte un groupe CF₃, et ainsi grâce à une analyse RMN ¹⁹F du mélange, il est possible de connaitre la répartition des diastéréoisomères formés, et donc celle des énantiomères présents initialement (Schéma 319).



Schéma 319 : Exemple de détermination d'un ee par formation de l'ester de Mosher

Nous avons alors commencé notre étude sur la cétone *endo anti*, facilement accessible en 2 étapes depuis le mélange de produit de Diels-Alder (IV.2.c), l'alcool étant séparable des 3 autres diastéréoisomères après hydrolyse de l'éther d'énol silylé. Nous avons en premier lieu tenté la première méthode utilisant le complexe d'europium chiral, cette dernière étant la plus rapide.




Pour réaliser cette expérience, l'alcool est dissout dans le chloroforme deutéré, puis le complexe d'europium, ici l'Eu(hfc)₃ dérivé du camphre, est ajouté par portion de 0.1eq jusqu'à 0.5eq (Schéma 320). Le mélange est alors analysé après chaque ajout : en effet, il n'existe pas de quantité optimale à ajouter pour avoir la meilleure résolution et séparation. Cependant dans notre cas, les signaux ¹H sont tous déblindés après ajout de métal, et le proton α de l'alcool n'est pas séparé comme escompté. Ceci peut être dû à la présence d'autres fonctions pouvant coordonner le métal : cétone, ester, amide. Par conséquent l'ensemble des signaux de la molécule sont affectés par le complexe, donnant lieu à un spectre ininterprétable.

Devant l'échec de cette méthode, nous nous sommes alors tournés vers la formation de l'ester de Mosher. Ce dernier est obtenu de manière quantitative à partir de l'acide (R)-(+) en utilisant les conditions d'estérification de Steglich^[220] (Schéma 321).



Schéma 321 : Formation de l'ester de Mosher

Les signaux au pied de l'ester ne sont alors pas totalement séparés en RMN du proton, mais l'analyse ¹⁹F permet d'observer une séparation des signaux CF₃ des deux esters (Schéma 322).



Signal ¹H au pied de l'ester

Signal CF₃ de l'ester

Schéma 322 : Différents signaux RMN permettant de donner le rapport diastéréomérique

Le mélange diastéréomérique formé possède alors un ratio de 2.85/1, indiquant le même rapport énantiomérique sur l'alcool initiale, et donc un *ee* de 48%. Par conséquent, le diastéréoisomères *endo anti* est obtenu avec 48% d'*ee* dans la réaction de Diels-Alder.

b. Excès énantiomérique des isomères exo syn et endo syn

Nous nous sommes ensuite intéressés aux composés *exo syn* et *endo syn* : connaissant déjà l'*ee* de l'isomère *endo anti*, il semble intéressant de comparer les isomères

endo entre eux, ainsi que les isomères *syn* entre eux. En effet il semble probable que les isomères aient le même *ee* deux à deux, et ainsi par extrapolation nous aurions l'excès énantiomérique de l'isomère *endo syn*.

La méthode utilisant le complexe d'europium n'ayant pas été concluante précédemment (IV.5.a), nous nous sommes tourné vers la formation de l'ester de Mosher. Dans le cas de l'isomère *exo syn*, le mélange 1:1 d'alcools **182** a été choisi car obtenu facilement assez tôt dans la synthèse. Cependant, lorsque ce dernier est traité dans les même conditions que pour l'isomère *endo anti*, aucune conversion n'est observée, même lorsque la réaction est chauffée à reflux pendant 5 jours (Schéma 323). Cette absence de réaction peut s'expliquer par l'encombrement stérique généré par le groupement méthyl, ce dernier étant orienté vers l'alcool à l'inverse du produit *endo anti*.





L'excès énantiomérique du produit *exo syn* n'ayant pas pu être déterminé, nous nous sommes tournés vers l'isomère *endo syn*. Contrairement aux deux produits précédents, la cétone ayant l'alcool nu n'est pas facilement isolable, et nous avons étudié ce composé après réduction de la cétone, sur l'alcool **204**.



Schéma 324 : Essai de formation de l'ester de Mosher sur l'isomère endo syn

A notre surprise, l'estérification ne donne aucun résultat dans les mêmes conditions que pour l'isomère *exo syn* (Schéma 324). Cette absence de conversion peut encore s'expliquer par l'encombrement stérique. En effet l'alcool se trouve dans la face concave du bicycle, et le DCC et l'acide de Mosher étant volumineux, l'attaque ne se produit pas (Schéma 325).



Schéma 325 : Hypothèse expliquant l'absence de formation de l'ester pour le produit endo syn

Ainsi, nous n'avons pas pu obtenir l'excès énantiomérique des deux autres isomères. Il semble donc nécessaire de changer de méthode en utilisant l'HPLC chirale ou en réalisant l'estérification à un autre moment de la synthèse. De plus, il reste à déterminer quel est l'énantiomère majoritaire.

V. Récapitulatif des analogues synthétisés et conclusion

Dans ce chapitre nous avons vu la synthèse de différents analogues de la Lannotinidine A et l'étude de chaque étape de synthèse sur les différents diastéréoisomères obtenus après réaction de Diels-Alder. Ces derniers sont obtenus en seulement 8 étapes depuis l'acide 3-méthylglutarique avec un rendement total de 36%, ce qui constitue une approche totalement nouvelle pour la formation de ce type de polycycle.



Schéma 326 : Synthèse composé tricyclique en 8 étapes

L'isomère majoritaire *exo syn* **144** a pu ensuite être converti en 4 analogues différents. Etant donné la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation sur ce dérivé, les cétones **181/182** sont isolées avec 5% de rendement depuis **144** en trois étapes, et le mélange de cétone **183a-b** avec 31% sur 4 étapes. Ces faibles rendements sont dus à la difficulté de séparation des isomères ce qui rajoute des étapes de synthèse. Enfin, les cétones **183a-b** est converti vers les alcaloïdes **202** et **203** en 4 étapes avec 22% de rendement (Schéma 327). Ces derniers sont donc obtenus en 16 étapes depuis l'acide 3-méthylglutarique ce qui constitue une synthèse rapide pour un substrat complexe. Par contre, les stéréochimies sont basées sur des hypothèses mécanistiques, et nous ne savons pas encore à quel échantillon correspond chaque diastéréoisomère.



Schéma 327 : Synthèse des analogues exo syn

Une partie des trois autres produits de Diels-Alder peut être isolé, sous forme d'un mélange (1.65/1) des composés **145** et **146**. Ce mélange est converti vers les cétones **185** et **186** en 4 étapes avec respectivement 48% et 73% de rendement, basés dans cas sur le stéréoisomère de départ correspondant dans le mélange. L'isomère *endo syn* **186** est lui réduit pour donner l'alcool **204** avec 79% de rendement, mais l'absence de conversion vers le thioamide nous empêche de continuer vers l'amine (Schéma 328). Les stéréochimies ont été établies par nOe. Nous n'avons pas encore étudié la réduction du mélange de cétones **185a-b**, mais on peut s'attendre à ce que cela donne des résultats semblables à ceux obtenus pour le composé **183**, et donne accès à deux diastéréomères supplémentaires.



Schéma 328 : Synthèse des analogues endo syn et exo anti

Enfin, l'isomère *endo anti* **147** n'étant pas isolable totalement seul, sa voie de synthèse passe par l'aldolisation, suivie directement de l'hydrolyse, sur le mélange des 3 diastéréoisomères **145**, **146** et **147** permettant l'obtention de la cétone **187** avec 73% de rendement, basé sur le diastéréoisomère du produit de départ. La réduction de ce dernier conduit à la formation d'une

lactone **207** et une stéréosélectivité opposée à celle attendue. Cette dernière est donc obtenue en 4 étapes avec 24% de rendement (Schéma 329). Le diastéréoisomère supposé en C9 **208** est isolé en forme de diacétate (Schéma 313), en proportion ~ 3/1.



Schéma 329 : Synthèse de l'analogue endo anti

En conclusion, nous avons vu l'étude de la synthèse de la Lannotinidine A à travers 4 diastéréoisomères résultants de la réaction de Diels-Alder. Malheureusement le produit naturel n'a jamais pu être obtenu, faute de pouvoir éliminer l'alcool secondaire néanmoins une bibliothèque d'analogues tétracycliques a pu être synthétisée. Le squelette du produit naturel n'ayant jamais été synthétisé jusqu'à aujourd'hui, cette bibliothèque constitue un grand intérêt du point de vue synthétique et structural puisqu'elle pourra servir de base pour l'indentification des isomères naturels éventuels. De plus il semble possible de synthétiser d'autres analogues, afin d'étudier l'activité biologique de ces molécules.

L'objectif pour la suite de ce projet restera en premier lieu l'élaboration d'une voie vers le produit naturel et ses épimères, notamment en contournant la réaction d'élimination de l'alcool. Enfin, il semble nécessaire de déterminer l'excès énantiomérique de chaque isomère afin de mieux comprendre l'induction dans la réaction de Diels-Alder qui semble si particulière.

Conclusion et perspectives

Nous avons étendu la réaction de Julia modifiée sur les imides aux cas α-substitués, et nous avons montré que cette dernière fournit une voie hautement régiosélective pour la synthèse d'indolizidines et quinolizidines substituées. L'étude de la régiosélectivité a montré une sélectivité complète envers un seul régioisomère résultant de la réaction sur le groupement carbonyle le moins encombré dans toutes les conditions, à l'exception du système méthylindolizidine, pour lequel la régiosélectivité était plus modeste. L'utilité de cette transformation a ensuite été démontrée par la synthèse d'un alcaloïde naturel, la Pandalizine A. La formation exclusive du régioisomère le plus encombré a permis d'orienter notre choix de cible de synthèse vers la Lannotinidine A.

L'étude de la réactivité de l'énamide bicyclique a mis en évidence la faible réactivité de ce dernier dans la majorité des conditions essayées, à l'inverse des différentes études bibliographiques. Nous avons observé majoritairement l'absence de réaction de la part du substrat, ou la suraddition conduisant à la formation de systèmes tricycliques. La tension résultant du système bicyclique semble ainsi jouer un rôle significatif dans la réactivité de ces molécules, bien au-delà de la fonction chimique. Ces résultats ont alors orienté notre stratégie de synthèse vers l'utilisation de la réaction de Diels-Alder afin de former le squelette du produit naturel.

La réaction de Diels-Alder a ensuite été investiguée selon deux déconnexions. Dans la première, l'énamide ou la vinylsulfone servent de diénophile dans une cyclisation intramoléculaire, mais cette dernière s'est révélée inefficace. L'analyse de la transformation par études théoriques *ab initio*/DFT a permis de mieux comprendre l'absence de réaction, notamment à cause d'une tension de cycle trop importante. La deuxième déconnexion utilise l'énamide à l'intérieur d'un diène, et celle-ci s'est révélée concluante de manière intermoléculaire. La particularité de cette transformation a été mise en évidence. Cette dernière n'est réalisée qu'avec un seul catalyseur là où les conditions usuelles ne mènent qu'à une dégradation. Cette étude nous a permis de former le tricycle en 8 étapes avec 37% de rendement. La réaction de Diels-Alder sur le bicycle méthylé fournit 4 diastéréoisomères avec une sélectivité *syn/anti* de 4.8/1 et une diastéréosélectivité *exo/endo* de 3.15/1. La diastéréosélectivité relative semble être influencée autant par les interactions orbitalaires secondaires que l'encombrement stérique du catalyseur. L'induction menant à l'addition du diénophile du côté du groupe méthyl peut s'expliquer par une conformation bateau préférentielle de ce cycle dans l'état de transition.



Schéma 330 : Synthèse des composés tricycliques méthylés depuis l'acide 3-méthylglutarique

Enfin, nous avons vu l'étude de la synthèse de la Lannotinidine A et de ses stéréoisomères à travers ces 4 diastéréoisomères. Malheureusement le produit naturel ou ses diastéréoisomères n'a jamais pu être obtenu. Néanmoins l'étude de cette synthèse nous a permis de dégager des stéréosélectivités dans les différentes étapes. En premier lieu, la réaction d'aldolisation intramoléculaire se révèle être totalement diastéréosélective dans le cas des stéréoisomères issus de la réaction de Diels-Alder *anti* : dans ce cas, l'addition se fait de manière *anti-clinale*, résultant d'une interaction avec le groupe méthyl en C2. A l'inverse, pour les stéréoisomères *syn*, l'addition se produit majoritairement de manière *syn-clinale*. L'ensemble de ces structures a été attribué par nOe.



Schéma 331 : Aldolisation intramoléculaire sur les composés tricycliques

A partir de ces éther d'énols tétracycliques, une bibliothèque d'analogues a pu être synthétisée. En premier lieu les différentes cétones issues du diastéréoisomère *exo syn* ont pu être isolées sous forme de mélange (Schéma 332).



Schéma 332 : Cétones issues du diastéréoisomère exo syn

Les autres cétones ont pu être isolées sous forme d'un seul diastéréoisomère excepté pour le stéréoisomère *exo anti* obtenu en mélange (Schéma 333). A l'exception du mélange, chaque cétone a été caractérisée par nOe.



Schéma 333 : Autres cétones caractérisées

Ces cétones ont ensuite pu être réduites en alcools, et l'isomère *exo syn syn-clinal* converti vers l'amine libre. Dans le cas de **193** à **194**, l'orientation du centre en C9 est supposée d'après une explication stéréochimique (Schéma 334).



Schéma 334 : Alcools issus de l'isomère exo syn

L'ensemble des réductions des cétone a permis de dégager une stéréosélectivité et une chimiosélectivité selon l'arrangement tri-dimensionnel du système, menant à une réactivité différente pour chaque stéréoisomère.



Schéma 335 : Produits obtenus après réductions des stéréoisomères endo

Le squelette du produit naturel n'ayant jamais été synthétisé jusqu'à aujourd'hui, cette bibliothèque constitue un grand intérêt du point de vue synthétique et structural puisqu'elle pourra servir de base pour l'indentification de potentiels isomères naturels.

Perspectives

Les objectifs pour la suite de ce projet sont multiples. En premier lieu, il apparait important d'évaluer l'excès énantiomérique sur les trois diastéréoisomères restant (*exo syn*, *endo syn* et *exo anti*) afin de mieux comprendre la réaction de Diels-Alder qui semble si particulière. Nos efforts pour obtenir cette information avec l'ester de Mosher n'ayant pas été fructueux, il semblerait judicieux d'essayer une analyse par HPLC chirale sur les autres diastéréoisomères aux différentes étapes de synthèse.

De plus, il reste à déterminer quel énantiomère est en excès : cette étude peut être réaliser avec la bromoacroléine, la cycloaddition ne donnant que le produit *exo*. Si la cycloaddition semble conduire au stéréoisomère R en C11 avec le catalyseur (S,S), il semble logique que le stéréoisomère soit S avec l'autre catalyseur. Il faut alors étudier la transformation avec le lactame méthylé ainsi qu'avec l'autre énantiomère du catalyseur pour connaitre et rationnaliser le modèle de double induction asymétrique (Schéma 336).



Schéma 336 : Etude de l'induction sur la cycloaddition avec la bromoacroléine

L'utilisation de la bromoacroléine permet ainsi de connaitre l'induction sur les diastéréoisomères *exo syn* et *exo anti*. Afin de connaitre l'induction sur les diastéréoisomères *endo*, il semble possible d'utiliser l'acroléine avec un catalyseur dont l'orientation en C11 est connue. En effet, la réaction de Diels-Alder avec l'acroléine produit 4 diastéréoisomères qui sont ensuite convertis en alcools tétracycliques par aldolisation. Chacun pourra ensuite être séparé, et comparé au produit bromé après réduction. Connaissant le modèle d'induction sur le dérivé bromé, les diastéréoisomères créés dans l'étape de réduction peuvent être comparés, notamment avec la mesure de l'alpha D, à ceux de l'acroléine pour permettre de rationnaliser la double induction dans le cas *endo* (Schéma 337).



Schéma 337 : Accès au modèle d'induction pour chaque diastéréoisomère issus de l'acroléine par comparaison avec ceux de la bromoacroléine

Ensuite, le cœur du projet reste l'élaboration d'une voie de synthèse vers le produit naturel et ses différents épimères. L'étape d'élimination de l'alcool après cyclisation ne donnant aucun résultat, il semble important dans un premier temps d'essayer d'autres conditions, puis dans un second temps de contourner cette étape. Nous pouvons alors imaginer réaliser l'élimination non pas sur l'alcool seul, mais à partir d'un halogénoalcool en présence d'un métal grâce à une élimination réductrice. Ce dernier pourra être obtenu en utilisant le methyl (Z)-3-bromo-4-oxobut-2-enoate comme diénophile dans la réaction de Diels-Alder. La réaction étant très sélective pour le produit *exo* dans le cas de la bromoacroléine, nous envisageons que ce soit le cas ici aussi, permettant d'obtenir seulement deux diastéréoisomères *exo anti* et *exo syn*. Ainsi, après cyclisation, l'élimination de l'*alpha*-bromoalcool conduit à la formation de l'alcène (Schéma 338). Ce dernier est ensuite converti vers les produits naturels et leurs isomères par les transformations vues dans le chapitre 4. On peut espérer que la présence de l'insaturation en C5-C6 donnera une bonne sélectivité en C11 lors de l'hydrolyse de l'éther d'énol, plus proche de celui des diastéréomères endo. La stéréosélectivité de la réduction devrait être forte si la réduction est effectuée avant l'épimérisation de l'ester.



Schéma 338 : Autre voie de synthèse envisagée pour les produits naturels

Afin d'obtenir le produit naturel, il est nécessaire de contrôler le centre en C2 et le centre en C11. Dans le cas du centre en C2, ceci peut-être fait soit en séparant les deux diastéréoisomères obtenus dans la cycloaddition, soit en partant directement du lactame énantiopure ayant le méthyl correctement orienté ou encore à l'aide d'une résolution cinétique si la réaction de Diels-Alder est stoppée à une faible conversion (<50%). Ce dernier pourrait être obtenu par une version asymétrique de la réaction de Julia modifié en présence de ligands chiraux afin de déracémiser le substrat. Le contrôle de C11 serait alors effectué en choisissant le catalyseur conformément à l'étude réalisée avec la bromoacroléine (Schéma 339).



Schéma 339 : Voies envisagées pour obtenir la stéréochimie contrôlée en C2 et C11

Enfin, nous envisageons d'étudier l'activité biologique des différents analogues synthétisés jusqu'à maintenant, ces derniers étant très proches structuralement du produit naturel. De plus, il semble judicieux de synthétiser d'autres analogues, cette fois ci fonctionnels, toujours dans le but d'évaluer leur bioactivité.



Schéma 340 : Analogues potentiels de la Lannotinidine A

Par exemple, l'intermédiaire de synthèse étant une cétone, une amine substituée pourrait être introduite par amination réductrice. Enfin, l'ester pourrait être remplacé par un amide (Schéma 340). De plus, l'obtention de ces nouveaux analogues synthétiques pourrait permettre l'identification de nouveaux produits naturels portant eux-mêmes ces fonctionnalités.

Experimental section

General methods and materials

All commercially available reagents (highest purity available for reagent grade compounds) were used for the synthesis without further purification. Solvents were purchased dry. Thinlayer chromatography (TLC) was carried out on aluminum sheets coated with silica gel 60 F254 (Merck). TLC plates were inspected by UV light ($\lambda = 254$ nm, 365 nm) or revealed using KMnO4 in acidic water. Column chromatography was performed with silica gel Si 60 (40–63 µm). NMR spectra were recorded at 293 K, unless stated otherwise. Chemical shifts are referenced relative to deuterated solvent residual peaks. The following abbreviations are used to explain the observed multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; and br., broad. Complete signal assignments were based on 1D and 2D NMR correlations (COSY, HSQC and HMBC). High resolution mass spectra were recorded using a Bruker MicroToF-Q II XL spectrometer.

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione (1):



To a solution of succinimide (5.0g, 1.0 eq, 50.5 mmol) in acetone (180mL) were added tetrabutylammonium bromide (4.88g, 0.3 eq, 15.15 mmol), 1,4-dibromobutane (18.1 mL, 3.0 eq, 151.5 mmol) and K2CO3 (69.69g, 10.0 eq, 505 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h.

The reaction mixture was then filtered through a fritted and washed with acetone. Solvent was removed under vacuum and the crude mixture was filtered over silica gel chromatography with cyclohexane to remove excess of alkyl halide, then with ethyl acetate. The EtOAc phase was concentrated to give a yellow oil.

In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (9.28g, 1.1 eq, 55.55 mmol) was dissolved in dry DMF and cooled down to 0°C. Then NaH (2.42g, 1.2 eq, 60.6 mmol, 60% in oil) was added and the reaction mixture was stirred for 30min at 0°C. Then a solution of the imide in dry DMF was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16h. The reaction was quenched with 100mL of water and the aqueous layer was extracted with ether (5x80mL). The combined organic phases were washed with water (3x50mL) and brine (2x40mL), then dried over MgSO₄, filtered off and concentrated in vacuo. The product was purified over silca gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (1/1 v/v).

The title compound **1** was obtained as a yellow-oil (7.95g, 25.44 mmol, 50.0% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm)= 1.71-1.91 (m, 4H), 2.69 (s, 4H), 3.37 (t, *J*=7.0Hz, 2H), 3.57 (t, *J*=6.9Hz, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 26.5, 26.7, 28.1, 32.7, 38.0, 120.9, 121.4, 124.1, 126.0, 135.1 (C^{IV}), 153.2 (C^{IV}), 166.6 (C^{IV}), 177.1 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]+: C15H17N2O2S2: 321.0726. Found: 321.0728

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpyrrolidine-2,5-dione (2):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione **1** (400mg, 1.0 eq, 1.25mmol) was dissolved in dry THF (35mL) under argon, cooled down to -78°C. HMPA (2.0mL) was added followed by lithium hexamethyldisilazane (1.4mL, 1.2 eq, 1.4 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then iodomethane (154 μ L, 2.0 eq, 2.4 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 30min at -78°C then allowed to come to room temperature overnight. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give the title compound as a yellowish oil.

The oil was dissolved in ethanol/dichloromethane (10mL, 1/1 v/v). Then a mixture of ammonium molybdate (50mg, 0.04 mmol) in hydrogen peroxide (4.0mL) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. The reaction was then quenched with water (20mL) then extracted with EtOAc (4x20mL). The organic phase was washed with brine (20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuo. The crude compound was then filtered over silica gel with EtOAc, the solvent was removed to afford the title compound **2** as a colorless oil (290mg, 0.790mmol, 63.6% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm)= 1.21 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 1.61-1.86 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 16.6 (CH₃), 19.7 (CH₂), 26.1(CH₂), 34.5 (CH₂), 36.2 (CH), 37.4 (CH₂), 53.9 (CH₂), 122.4 (CH), 125.4 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 136.7 (C^{IV}), 152.6 (C^{IV}), 165.5 (C^{IV}), 176.3 (C=O), 180.5 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₆H₁₈N₂NaO₄S₂: 389.0600. Found: 389.0602

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-benzylpyrrolidine-2,5-dione (3):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione (1) (400mg, 1.0 eq, 1.25mmol) was dissolved in dry THF (35mL) under argon, cooled down to -78°C. HMPA (2.0mL) was added followed by lithium hexamethyldisilazane (1.4mL, 1.2 eq, 1.4 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then benzylbromide (299 μ L, 2.0 eq, 2.5 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 30min at -78°C then allowed to come to

room temperature overnight. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give the title compound as a yellowish oil.

The oil was dissolved in ethanol/dichloromethane (10mL, 1/1 v/v). Then a mixture of ammonium molybdate (50mg, 0.04 mmol) in hydrogen peroxide (4.0mL) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. The reaction was then quenched with water (20mL) then extracted with EtOAc (4x20mL). The organic phase was washed with brine (20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuo. The crude compound was then filtered over silica gel with EtOAc, the solvent was removed to afford the title compound **3** as a colorless oil (160mg, 0.362mmol, 29.0% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.62-1.74 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.42 (dd., *J*=4.3 Hz, *J*=18.6 Hz, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.46 (t., *J*=7.0 Hz, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 19.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 36.4 (CH₂), 37.6 (CH₂), 41.1 (CH), 54.0 (CH₂), 122.5 (CH), 125.5 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 136.8 (C^{IV}), 136.9 (C^{IV}), 152.8 (C^{IV}), 165.7 (C^{IV}), 176.2 (C=O), 179.2 (C=O) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₂₂N₂NaO₄S₂: 465.0913. Found: 465.0913

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)piperidine-2,6-dione (7):



To a solution of glutarimide (5.0g, 1.0 eq, 44.25 mmol) in acetone (180mL) were added tetrabutylammonium bromide (4.31g, 0.3 eq, 13.39 mmol), 1,4-dibromobutane (16.00 mL, 3.0 eq, 134 mmol) and K2CO3 (61.13g, 10.0 eq, 443 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h.

The reaction mixture was then filtered through a fritted and washed with acetone. Solvent was removed under vacuum and the crude mixture was filtered over silica gel chromatography with cyclohexane to remove excess of alkyl halide, then with ethyl acetate. The EtOAc phase was concentrated to give a yellow oil.

In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (8.04g, 1.1 eq, 48.15 mmol) was dissolved in dry DMF and cooled down to 0°C. Then NaH (2.10g, 1.2 eq, 52.53 mmol, 60% in oil) was added and the reaction mixture was stirred for 30min at 0°C. Then a solution of the imide in dry DMF was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16h.

The reaction was quenched with 100mL of water and the aqueous layer was extracted with ether (5x80mL). The combined organic phases were washed with water (3x50mL) and brine (2x40mL), then dried over MgSO4, filtered off and concentrated in vacuo. The product was purified over silca gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (1/1 v/v). The fractions were concentrated under vacuum, the crude compound was washed with cyclohexane (3x50mL)

and pentane (1x50mL). The title **7** compound was obtained as a yellow-white power (13.35g, 39.73 mmol, 91% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm)= 1.71 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=6.5Hz, 4H), 3.36 (t, *J*=7.0Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=6.9Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=6.9Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.9Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ(ppm)= 17.3 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.3 (CH₂), 33.0 (CH₂), 33.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 121.1 (CH), 121.6 (CH), 135.3 (C^{IV}), 153.3 (C^{IV}), 167.2 (C^{IV}), 172.6 (2xC=O) HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₆H₁₉N₂O₂S₂: 335.0882. Found: 335.0879 m.p.= 45-55°C

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpiperidine-2,6-dione (8):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)piperidine-2,6-dione **7** (400mg, 1.0 eq, 1.17mmol) was dissolved in dry THF (35mL) under argon, cooled down to -78°C. HMPA (2.0mL) was added followed by lithium hexamethyldisilazane (1.4mL, 1.2 eq, 1.4 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then iodomethane (145 μ L, 2.0 eq, 2.34 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 30min at -78°C then allowed to come to room temperature overnight. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give the title compound as a yellowish oil.

The oil was dissolved in ethanol/dichloromethane (20mL, 1/1 v/v). Then a mixture of ammonium molybdate (50mg, 0.04 mmol) in hydrogen peroxide (5.0mL) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. The reaction was then quenched with water (20mL) then extracted with EtOAc (4x20mL). The organic phase was washed with brine (20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuo. The crude compound was then filtered over silica gel with EtOAc, the solvent was removed to afford the title compound **8** as a colorless oil (430mg, 1.13mmol, 97% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.26 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 1.56-1.73 (m, 3H), 1.80-2.05 (m,

3H, 2.46-2.64 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.75 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.56-7.69 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 16.1 (CH₃), 19.8 (CH₂), 25.08 (CH₂), 26.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 37.1 (CH), 38.5 (CH₂), 54.2 (CH₂), 122.4 (CH), 125.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 136.7 (C^{IV}), 152.7 (C^{IV}), 166.6 (C^{IV}), 172.4 (C=O), 175.3 (C=O) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₇H₂₀N₂NaO₄S₂: 403.0757. Found: 403.0755

General procedure (GI) for enamides synthesis:

This procedure was done under argon and all reagents were dried beforehand. To a solution of sulfone (1.0 eq) in THF (5 mL) at -78 °C, was added BF₃.Et₂O (2-4 eq) and LiHMDS (2.5-5.0 eq). The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. Water (20mL) and EtOAc (20 mL) were added at -78 °C and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x15mL). The

combined organic layers were washed with brine (20mL), dried with Na_2SO_4 and the solvents concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dry THF (10 mL) and 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (2.5 eq) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified over silica gel chromatography cyclohexane/EtOAc mixtures as eluent.

General procedure (GII) for vinylsulfone synthesis:

This procedure was done under argon and all reagents were dried beforehand. To a solution of sulfone (1.0 eq) in THF (5 mL) at -78 °C, was added BF₃.Et₂O (2-4 eq) and LiHMDS (2.5-5.0 eq). The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. Acetyl chloride (2.5 eq) was added at -78 °C then the reaction mixture was able to come to room temperature for 16h. Water (20mL) and EtOAc (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x15mL). The combined organic layers were washed with brine (20mL), dried with Na₂SO₄ and the solvents concentrated under vacuum. The mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified over silica gel chromatography cyclohexane/EtOAc mixtures as eluent.

2-methyl-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (4a):

Synthesized according to **GI**: 1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpyrrolidine-2,5dione **2** (109 mg, 0.298mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (74µL, 2.0 eq, 0.596mmol), and lithium hexamethyldisilazane (745µL, 2.5eq, 1M in THF, 0.745mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v) as eluent to afford pure regioisomers **4a** and **4b** as a 2.5/1 ratio (22mg, 0.146mmol, 49% yield) as a yellowish oil.



A pure fraction of **4a** was isolated after column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (72/28 v/v) (15mg, 0.100mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.22 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= 17.2 (CH₂), 20.7 (CH₂), 21.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 35.5 (CH), 39.2 (CH₂), 97.6 (CH), 137.0 (C^{IV}), 177.3 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₉H₁₃NNaO: 174.0889. Found: 174.0892

1-methyl-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (4b):



A pure fraction of **4b** was isolated after column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (72/28 v/v) (1mg)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.19 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.43-3.70 (m, 3H), 4.68-4.74 (m, 1H) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₉H₁₃NNaO: 174.0889. Found: 174.0892

8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (5a):



Synthesized according to **GII**: 1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpyrrolidine-2,5dione **2** (110 mg, 0.30mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (75µL, 2.0 eq, 0.60mmol), and lithium hexamethyldisilazane (750µL, 2.5eq, 1M in THF, 0.75mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (6/4 v/v) as eluent to afford pure regioisomers **5a** and **5b** as a 2.5/1 ratio (83mg, 0.240mmol, 80% yield) as a colorless oil.

A pure fraction of **5a** was isolated after column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (6/4 v/v) (52mg, 0.150mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.31 (d, *J*=7.4Hz, 3H), 1.79-1.96 (m, 2H), 2.55-2.77 (m, 3H), 2.94-3.07 (m, 1H), 3.41-3.63 (m, 2H), 3.70-3.83 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ(ppm)= 16.9 (CH₃), 20.0 (CH₂), 23.1 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.3 (CH), 39.4 (CH₂), 106.3 (C^{IV}), 122.3 (CH), 125.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 136.8 (C^{IV}), 153.1 (C^{IV}), 154.0 (C^{IV}), 168.2 (C^{IV}), 178.6 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₆H₁₇N₂O₃S₂: 349.0675. Found: 349.0672

8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (5b):



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.48 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.78-1.98 (m, 2H), 2.22 (d, *J*=17.8 Hz, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=17.8 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ(ppm)= 20.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 23.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 37.7 (CH), 39.3 (CH₂), 106.5 (C^{IV}), 122.3 (CH), 125.5 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 136.8 (C^{IV}), 153.1 0 (C^{IV}), 159.6 (C^{IV}), 168.1 (C^{IV}), 174.8 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₆H₁₇N₂O₃S₂: 349.0675. Found: 349.0674

8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-benzyl-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (6a):



Synthesized according to **GII**: 1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-benzylpyrrolidine-2,5dione **3** (105 mg, 0.226mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (56µL, 2.0 eq, 0.452mmol), and lithium hexamethyldisilazane (570 μ L, 2.5eq, 1M in THF, 0.570mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v) as eluent to afford pure compound **6a** (81 mg, 0.195mmol, 83 %) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.63-1.70 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.14 (dd, *J*=4.1 Hz, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ (ppm)= 19.9 (CH₂), 23.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 37.2 (CH₂), 39.3 (CH₂), 41.0 (CH), 106.5 (C^{IV}), 122.3 (CH), 125.5 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 136.8 (C^{IV}), 137.2 (C^{IV}), 153.1 (C^{IV}), 153.9 (C^{IV}), 168.0 (C^{IV}), 177.2 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₂₀N₂NaO₃S₂: 447.0813. Found: 447.0811

Pandalizine A:



The mixture of regioisomers **5a** and **5b** (60 mg, 0.17mmol, 1.0 eq) was dissolved in 5mL of dichloromethane and DBU was added (51 μ L, 0.34mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred overnight before being quenched with water. The aqueous layer was extract with DCM (2x20 mL) and the organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered off and concentrated in vacuo. The crude was chromatographed on silica gel (9:1 DCM/AcOEt, v:v) to afford title compound as a colorless oil (19mg, 73% yield) and unreacted regioisomer **5b** (5mg).

Spectroscopic data was in accordance with literature^[91]

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.86-1.94 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 5.42 (t, *J*=4.6Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ (ppm)= 11.1 (CH₃), 21.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 110.2 (CH), 128.0 (CH), 134.1 (C^{IV}), 138.1 (C^{IV}), 169.6 (C=O)

3-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (9a):



Synthesized according to **GI**: 1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpiperidine-2,6dione **8** (100 mg, 0.267mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (66 μ L, 2.0 eq, 0.52mmol), and lithium hexamethyldisilazane (657 μ L, 2.5eq, 1M in THF, 0.657mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 v/v) as eluent to afford pure compound **9a** (18 mg, 0.108mmol, 41 %) as a yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 1.25 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.31-2.52 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= 17.9 (CH₂), 21.9(CH₂), 22.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 37.6 (CH), 40.7 (CH₂), 103.5 (CH), 136.0 (C^{IV}), 171.9 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₀H₁₅NNaO: 188.1046 Found: 188.1042

9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (10a):

Synthesized according to **GII**: 1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-methylpiperidine-2,6dione **8** (107 mg, 0.282mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (70µL, 2.0 eq, 0.564mmol), and lithium hexamethyldisilazane (704µL, 2.5eq, 1M in THF, 0.704mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v) as eluent to afford pure regioisomers **10a** and **10b** as a 15/1 ratio (70mg, 0.197mmol, 70% yield) as a colorless oil.



A pure fraction of **10a** was isolated after column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v) (60mg, 0.170mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= 16.8 (CH₃), 20.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 37.5 (CH), 41.3 (CH₂), 112.2 (C^{IV}), 122.3 (CH), 125.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 136.7 (C^{IV}), 152.0 (C^{IV}), 152.8 (C^{IV}), 168.3 (C^{IV}), 173.2 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₇H₁₈N₂NaO₃S₂: 385.061. Found: 385.0647

9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one 10b:



A pure fraction of **10b** was isolated after column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v) (1mg)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₇H₁₈N₂NaO₃S₂: 385.061. Found: 385.0649

(R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-((hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (11a):

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione **1** (1.00g, 1.0 eq, 3.125mmol) was dissolved in dry THF (120mL) under argon, cooled down to -78°C and lithium hexamethyldisilazane (9.5mL, 3.0 eq, 9.5 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then benzaldehyde (380 μ L, 1.2 eq, 3.75 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 1h30 at -78°C. The reaction was quenched at -78°C with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel

chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 - 6/4) to give diastereoisomers **11a** (700mg, 1.64 mmol, 52.5%) and **11b** (600mg, 1.408 mmol, 45.0%) as yellowish oils.



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.74-1.87 (m, 4H, H₇, H₈), 2.34 (dd, *J*=9.3Hz, *J*=18.3Hz, 1H, H_{3a}), 2.81 (dd, *J*=4.5Hz, *J*=18.3Hz, 1H, H_{3b}), 3.04-3.11 (m, 1H, H₂), 3.28-3.37 (m, 2H, H₉), 3.55-3.62 (m, 2H, H₆), 5.48 (br.s., 1H, H₁), 7.25-7.41 (m, 7H, H₅', H₆', H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.74 (d, *J*=8.0Hz, 1H, H₇'), 7.81 (d, *J*=8.2Hz, 1H, H₄')

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 26.6, 26.79 (C₈, C₇), 28.3 (C₃), 33.1 (C₉), 38.3 (C₆), 48.1 (C₂), 70.8 (C₁), 121.1 (C_{7'}), 121.5 (C_{4'}), 124.4 (C_{6'}), 125.4 (C₁₁), 126.2 (C_{5'}), 128.0 (C₁₃), 128.8 (C₁₂), 135.2 (C_{3a'}), 141.6 (C₁₀), 153.2 (C_{7a'}), 167.3 (C_{2'}), 177.2 (C₄), 178.8 (C₅)HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₂₂N₂NaO₃S₂: 449.0964. Found: 449.0962

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-((hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (11b):



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.61-1.78 (m, 4H, H₇, H₈), 2.40-2.60 (m, 2H H₃), 3.19-3.27 (m, 1H, H₂), 3.29-3.36 (m, 2H, H₉), 3.46-3.55 (m, 2H, H₆), 5.00 (d, *J*=7.4Hz, 1H, H₁), 7.27-7.45 (m, 7H, H₅', H₆', H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.76 (d, *J*=8.0Hz, 1H, H₇'), 7.87 (d, *J*=8.2Hz, 1H, H₄') ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 26.5, 26.6 (C₈, C₇), 30.8 (C₃), 32.9 (C₉), 38.1 (C₆), 46.7 (C₂), 74.0 (C₁), 121.1 (C₇'), 121.5 (C₄'), 124.3 (C₆'), 126.2 (C₅'), 126.7 (C₁₁), 128.8 (C₁₂, C₁₃), 135.2 (C_{3a}'), 139.5 (C₁₀), 153.3 (C_{7a}'), 166.8 (C₂'), 176.0 (C₄), 178.8 (C₅) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₂₂N₂NaO₃S₂: 449.0964. Found: 449.0964

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-((hydroxy(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione (12b):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)piperidine-2,6-dione **8** (1.00g, 1.0 eq, 3.0mmol) was dissolved in dry THF (50mL) under argon, cooled down to -78°C and lithium hexamethyldisilazane (6.0mL, 2.0 eq, 6.0 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then benzaldehyde (360μ L, 1.2 eq, 3.60 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 1h30 at -78°C. The reaction was quenched at -78°C with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (75/25 - 7/3) to give **12b** (670mg, 1.522 mmol, 50.8%) as yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.41-1.50 (m, 2H, H₃), 1.69-1.89 (m, 4H, H₈, H₉), 2.34-2.47 (m, 1H, H_{4a}), 2.60-2.75 (m, 2H, H₂, H_{4b}), 3.38 (t, *J*=7,9Hz, 2H, H₁₀), 3.85 (m, 2H, H₇), 4.90 (d, *J*=8.6Hz, 1H, H₁), 7.27-7.45 (m, 7H, H₆', H₅', H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.75 (d, *J*=7.6Hz, 1H, H₇'), 7.85 (d, *J*=8Hz, 1H, H₄')

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 20.4 (C₃), 26.8 (C₉), 27.1 (C₈), 32.2 (C₄), 33.1 (C₇), 39.4 (C₁₀), 49.1 (C₂), 75.2 (C₁), 121.1 (C₇), 121.6 (C₄), 124.3 (C₆), 126.1(C₅), 127.1 (C₁₂), 128.5 (C₁₄), 128.7 (C₁₃), 135.3 (C_{3a}), 140.3 (C₁₁), 153.3 (C_{7a}), 166.9 (C₂), 171.9 (C₅), 176.1 (C₆) HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₂₅N₂O₃S₂: 441.1299. Found: 441.1302

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (13b):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **11b** (546mg, 1.0 eq, 1.28mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, 2,6-lutidine (434 μ L, 3.0 eq, 3.84mmol) was added, followed by tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (588 μ L, 2.0eq, 2.56mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x40mL), and the combined organic phases were washed with brine (2x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (8/2) to give a yellow oil (650mg, 1.20mmol, 94%). The yellow oil was dissolved in DCM (5mL), aq. sat. NaHCO₃(sat.) (4mL) and mCPBA was added (1.27g, 4.0 eq, 4.81mmol). The reaction was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x30mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x40mL), aq. sat. NaHCO₃ (4x30mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filtered over silica gel with EtOAc to give a colorless oil **13b** (625mg, 1.09mmol, 85% yield over 2 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.07 (s, 3H, H₁₄), 0.08 (s, 3H, H₁₅), 0.90 (s, 9H, H₁₇), 1.36-1.52 (m, 2H, H₈), 1.55-1.66 (m, 2H, H₇), 2.62 (dd., *J*=8.9Hz, *J*=18.8Hz, 1H, H_{3a}), 2.76 (dd., *J*=3.9Hz, *J*=18.8Hz, 1H, H_{3b}), 3.25-3.32 (m, 3H, H₂, H₉), 3.41-3.47 (m, 2H, H₆), 5.31 (d, *J*=4.7Hz, 1H, H₁), 7.23-7.29 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.57-7.68 (m, 2H, H₅', H₆'), 8.01-8.05 (m, 1H, H₇'), 8.20-8.25 (m, 1H, H₄')

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= -5.1 (C₁₄), -4.7 (C₁₅), 18.2 (C₁₆), 19.6 (C₇), 25.8 (C₁₇), 26.1 (C₈), 29.7 (C₃), 37.2 (C₉), 48.6 (C₂), 53.9 (C₆), 73.1 (C₁), 122.5 (C₇), 125.6 (C₄'), 126.5 (C₁₁), 127.8 (C₆'), 128.2 (C₅'), 128.3 (C₁₂, C₁₃), 136.9 (C_{3a}'), 139.2 (C₁₀), 152.8 (C_{7a}'), 165.7 (C₂'), 176.6 (C₄), 176.9 (C₅)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]+: C₂₈H₃₇N₂O₅S₂Si: 573.1908. Found: 573.1905

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((R)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (13a):



(R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **11a** (330mg, 1.0 eq, 0.774mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, 2,6-lutidine (262 μ L, 3.0 eq, 2.32mmol) was added, followed by tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (356 μ L, 2.0eq, 1.56mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x40mL), and the combined organic phases were washed with brine (2x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (8/2) to give a yellow oil (200mg, 0.37mmol, 48%). The yellow oil was dissolved in DCM (5mL), aq. sat. NaHCO₃(sat.) (4mL) and mCPBA was added (461mg, 4.0 eq, 1.88mmol). The reaction was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x30mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂So₃ (2x40mL), aq. sat. NaHCO₃ (4x30mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. over silica gel with EtOAc to give a colorless oil **13a** (200mg, 0.349mmol, 45% yield over 2 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.17 (s, 3H, H₁₄), -0.02 (s, 3H, H₁₅), 0.84 (s, 9H, H₁₇), 1.72-1.84 (m, 2H, H₈), 1.86-1.96 (m, 2H, H₇), 2.23-2.35 (m, 1H, H_{3a}), 2.87-2.98 (m, 2H, H₂, H_{3b}), 3.47-3.63 (m, 4H, H₆, H₉), 5.42 (br. s., 1H, H₁), 7.26-7.40 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.57-7.70 (m, 2H, H_{5'}, H_{6'}), 8.01-8.05 (m, 1H, H₇), 8.20-8.25 (m, 1H, H_{4'})

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= -5.4 (C₁₄), -4.5 (C₁₅), 18.0 (C₁₆), 19.9 (C₇), 25.7 (C₁₇), 26.4 (C₈), 27.9 (C₃), 37.7 (C₉), 49.5 (C₂), 54.0 (C₆), 71.8 (C₁), 122.4 (C₇), 125.4 (C₁₁), 125.5 (C₄'), 127.7 (C₆'), 127.8 (C₁₃) 128.1 (C₅'), 128.6 (C₁₂), 136.8 (C_{3a'}), 142.0 (C₁₀), 152.7 (C_{7a'}), 165.6 (C₂'), 177.0 (C₄), 178.1 (C₅)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₈H₃₇N₂O₅S₂Si: 573.1908. Found: 573.1905

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione (14b):



(*S*)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl) piperidine-2,6-dione 12b (670mg, 1.0 eg, 1.52mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, 2,6-lutidine (515µL, 3.0 eq, 4.56mmol) was added, followed by tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (700µL, 2.0eq, 3.04mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was guenched with ag. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x40mL), and the combined organic phases were washed with brine (2x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (85/15) to give a yellow oil (605mg, 1.09mmol, 72%). The yellow oil was dissolved in DCM (5mL), aq. sat. NaHCO₃(sat.) (4mL) and mCPBA was added (1.22g, 5.0 eq, 5.45mmol). The reaction was stirred at r.t. for 16h. The mixture was guenched with water and the agueous layer was extracted with DCM (4x30mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x40mL), aq. sat. NaHCO₃ (4x30mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (85/15) to give a colorless oil 14b (340mg, 0.577mmol, 53% yield over two steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.08(TBS), 0.07(TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.45-1.63 (m, 3H, H_{3a}, H₈), 1.72-1.83 (m, 2H, H₉), 2.01-2.09 (m, 1H, H_{3b}) 2.32-2.54 (m, 2H, H₄), 2.88-2.94 (m, 1H, H₂), 3.48-3.53 (m, 2H, H₁₀), 3.66-3.71 (m, 2H, H₇), 5.56 (d, *J*=4.7Hz, 1H, H₁), 7.23-7.37 (m, 5H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.58-7.68 (m, 2H, H_{5'}, H_{6'}), 8.02 (m, 1H, H_{7'}), 8.22 (m, 1H, H_{4'}) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= -5.2 (TBS), -4.9 (TBS), 17.1 (C₃), 18.1 (TBS), 19.8 (C₉), 25.8 (C₁₂), 26.4 (C₂₂), 31.7 (C₄), 38.5 (C₇₇), 50.8 (C₉₇), 54.3 (C₁₄₀), 73.1 (C₄), 122.4 (C₇₇), 125.5

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₉H₃₈N₂NaO₅S₂Si: 609.1883. Found: 609.1882

(*S*)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((*S*)-(ethoxymeth oxy)(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione (18):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol -2-ylthio)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione 12b (1.00g, 1.0 eq, 2.27mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, N,N-diisopropylethylamine (1.93mL, 5.0 eq, 11.33mmol) was added, followed by chloromethyl ethyl ether(740µL, 3.5eq, 7.95mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (2x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (8/2) to give a yellow oil (710mg, 1.425mmol, 63%). The yellow oil was dissolved in DCM (10mL), ag. sat. NaHCO₃ (7mL) and mCPBA was added (1.405g, 4.0 eg, 5.70mmol). The reaction was stirred at r.t. for 48h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x50mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x30mL), aq. sat. NaHCO₃ (4x40mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3) to give a colorless oil **18** (510mg, 0.962mmol, 68% yield over two steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.15 (t, *J*=7.2Hz, 3H, H₁₇), 1.49-1.67 (m, 3H, H_{3a}, H₈), 1.75-1.86 (m, 2H, H₉), 1.95-2.06 (m, 1H, H_{3b}), 2.40-2.52 (m, 1H, H_{4a}), 2.56-2.66 (m, 1H, H_{4b}), 3.03-3.10 (m, 1H, H₂), 3.45-3.55 (m, 3H, H_{16a}, H₁₀), 3.65-3.75 (m, 3H, H_{16b}, H₇), 4.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H, H_{15a}), 4.70 (d, *J*=6.8Hz, 1H, H_{15b}), 5.38 (d, *J*=4.8Hz, 1H, H₁), 7.25-7.35 (m, 5H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.57-7.68 (m, 2H, H_{3a'}, H_{7a'}), 8.02 (m, 1H, H₇), 8.22 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 15.1 (C₁₇), 18.3 (C₃), 19.7 (C₉), 26.4 (C₈), 31.5 (C₄), 38.6 (C₇), 48.6 (C₂), 54.2 (C₁₀), 63.9 (C₁₆), 76.4 (C₁), 93.3 (C₁₅), 122.4 (C₇), 125.5 (C₄), 127.8 (C₆, C₁₂), 128.0 (C₁₄), 128.1 (C₅), 128.3 (C₁₃), 136.8 (C_{3a'}), 137.9 (C₁₁), 152.7 (C_{7a'}), 166.3 (C₂), 172.0 (C₅), 172.16 (C₆)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₆H₃₀N₂NaO₆S₂: 553.1437. Found: 553.1438

(S)-3-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (17b):



Synthesized according to **GI**: (S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tert butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl) piperidine-2,6-dione **14b** (180 mg, 0.314mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (78 μ L, 2.0 eq, 0.628mmol), and lithium hexamethyldisilazane (785 μ L, 2.5eq, 1M in THF, 0.785mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (85:15) as eluent to afford pure compound **17b** (47 mg, 0.131mmol ,41 %) as yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= -0.02 (s, 3H, H₁₄), 0.11(s, 3H, H₁₅), 0.94(s, 9H, H₁₇), 1.36-1.44(m, 1H, H_{3a}), 1.54-1.62(m, 1H, H_{7a}), 1.72-1.79(m, 1H, H_{7b}), 1.89-1.99(m, 3H, H_{3b}, H₆), 2.08-2.12(m, 1H, H_{4a}), 2.16-2.22(m, 1H, H_{4b}), 2.87-2.91(m, 1H, H₂), 3.40-3.45(m, 1H, H_{8a}), 3.89-3.94(m, 1H, H_{8b}), 4.54(t, *J*=3.5Hz, 1H, H₅), 5.72(d, *J*=4.0Hz, 1H, H₁), 7.19-7.22(m, 1H, H₁₃), 7.25-7.28(m, 2H, H₁₂), 7.34-7.36(m, 2H, H₁₁)

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ (ppm)=-5.0 (C₁₄), -4.8(C₁₅), 18.3(C₁₆), 19.5(C₃), 21.8(C₇), 22.2(C₆), 26.0(C₁₇), 28.6(C₄), 40.4(C₈), 51.1(C₂), 73.6(C₁), 103.3(C₅), 126.9(C₁₁), 127.0(C₁₃), 127.7(C₁₂), 135.6(C_{5a}), 142.0(C₁₀), 168.3(C₉)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₃₄NNaO₂S_i: 394.2173. Found: 394.2173

(S)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (15b):



Synthesized according to **GI** : (S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **13b** (105 mg, 0.182mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (45 μ L, 2.0 eq, 0.365mmol), and lithium hexamethyldisilazane (455 μ L, 2.5eq, 1M in THF, 0.455mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 v/v) as eluent to afford pure compound **15b** (30 mg, 0.085mmol, 46 %) as a yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= -0.05 (s, 3H, H₁₃), 0.08 (s, 3H, H₁₄), 0.91 (s, 9H, H₁₆), 1.30-1.38 (m, 1H, H_{6a}), 1.51-1.61 (m, 1H, H_{6b}), 1.77-1.90 (m, 2H, H₅), 2.47-2.61 (m, 2H, H₃), 3.00-3.08 (m, 1H, H₂), 3.20-3.39 (m, 2H, H₇), 4.43 (br.s., 1H, H₄), 5.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H, H₁), 7.18-7.34 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= -4.9 (C₁₃), -4.8 (C₁₄), 18.3 (C₁₅), 20.3 (C₆), 21.3 (C₅), 24.3 (C₃), 25.9 (C₁₆), 38.8 (C₇), 49.6 (C₂), 73.4 (C₁), 97.3 (C₄), 126.5 (C₁₀), 127.5 (C₁₂), 127.8 (C₁₁), 137.1 (C_{4a}), 140.5 (C₉), 173.5 (C₈)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₁H₃₁NNaO₂Si: 380.2016. Found: 380.2015

(S)-8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (16b):



Synthesized according to **GII**: (S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **13b** (105 mg, 0.182mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (112 μ L, 5.0 eq, 0.91mmol), and lithium hexamethyldisilazane (1.00mL, 5.5eq, 1M in THF, 1.0mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 v/v) as eluent to afford compound **16b** (70 mg, 0.126mmol, 70 %) as an inseparable mixture with benzothiazolone.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= -0.09 (s, 3H, H₁₃), 0.07 (s, 3H, H₁₄), 0.90 (s, 9H, H₁₆), 1.12-1.21 (m, 1H, H_{6a}), 1.65-1.74 (m, 1H, H_{6b}), 2.38-2.47 (m, 2H, H₅), 3.10-3.34 (m, 4H, H₂, H_{3a}, H₇), 3.53-3.62 (m, 1H, H_{3b}), 5.17 (d, *J*=4.4Hz, H₁), 6.86-6.91 (m, 2H, H₁₁), 6.98-7.03 (m, 1H, H₁₂), 7.13-7.17 (m, 2H, H₁₀), 7.55-7.66 (m, 2H, H₅', H₆'), 7.99-8.02 (m, 1H, H₇'), 8.18-8.22 (m, 1H, H₄')

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= -5.0 (C₁₃) -4.7 (C₁₄), 18.2 (C₁₅), 19.7 (C₆), 22.9 (C₅), 25.9 (C₁₆), 26.3 (C₃), 38.9 (C₇), 48.4 (C₂), 73.7 (C₁), 106.2 (C₄), 122.3 (C₇), 125.4 (C₄), 126.3 (C₁₀), 127.5 (C₅), 127.7 (C₆), 127.8 (C₁₁, C₁₂), 136.7 (C_{3a'}), 139.4 (C₉), 153.1 (C_{7a'}), 154.2 (C_{4a}), 168.0 (C_{2'}), 174.9 (C₈)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₈H₃₅N₂O₄S₂Si: 555.1802. Found: 555.1817

(R)-8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (16a):



Synthesized according to **GII**: (R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **13a** (100 mg, 0.175mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (86µL, 4.0 eq, 0.700mmol), and lithium hexamethyldisilazane (875µL, 5.0eq, 1M in THF, 0.875mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 v/v) as eluent to afford pure compound **16a** (60 mg, 0.108mmol, 60 %) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= -0.24 (s, 3H, H₁₃), -0.09 (s, 3H, H₁₄), 0.61 (s, 9H, H₁₆), 1.80-1.95 (m, 2H, C₆), 2.65-2.71 (m, 2H, C₅), 2.82-2.87 (m, 1H, H₂), 2.07-3.16 (m, 1H, H_{3a}), 3.51-3.63 (m, 3H, H_{3b}, H₇), 5.35 (d, *J*=1.4 Hz, H₁), 7.27-7.32 (m, 1H, H₁₂), 7.33-7.41 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 7.53-7.64 (m, 2H, H₅', H₆'), 7.97-8.01 (m, 1H, H₇'), 8.17-8.21 (m, 1H, H₅') ¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= -5.5 (C₁₃), -4.6 (C₁₄), 17.8 (C₁₅), 20.0 (C₆), 23.0 (C₅), 24.7 (C₃), 25.4 (C₁₆), 39.4 (C₇), 49.0 (C₂), 72.6 (C₁), 106,3 (C₄), 122.3 (C₇), 125.5 (C₄), 125.6 (C₁₀), 127.5 (C₁₂), 127.7 (C₅), 127.7 (C₆), 128.6 (C₁₁), 136.7 (C_{3a}), 142.1 (C₉), 153.1 (C_{7a}), 155.0 (C_{4a}), 168.0 (C₂), 176.1 (C₈)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₈H₃₅N₂O₄S₂Si: 555.1802. Found: 555.1807

(S)-3-((S)-(ethoxymethoxy)(phenyl)methyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (19):



Synthesized according to **GI**: (*S*)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((*S*)-(ethoxymethoxy)(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione **18** (100 mg, 0.19mmol) was used, with LiCl (40mg, 5.0 eq, 0.94mmol) or TiCl₄ (380 μ L, 2.0eq, 1M in toluene, 0.380mmol) and lithium hexamethyldisilazane (470 μ L, 2.5eq, 1M in THF, 0.470mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (65/35 v/v) as eluent to afford pure compound **19** as a colorless oil.

For LiCI: 11mg, 0.034mmol, 18 %

For TiCl₄: 16mg, 0.051mmol, 27%

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.09 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H₁₆), 1.27-1.37 (m, 1H, H_{3a}), 1.48-1.58 (m, 1H, H_{7a}), 1.62-1.72 (m, 1H, H_{7b}), 1.78-1.84 (m, 1H, H_{3b}), 1.86-1.93 (m, 2H, H₆), 2.16-2.22 (m, 2H, H₄), 2.92-2.97 (m, 1H, H₂), 3.35-3.47 (m, 2H, H_{15a}, H_{8a}), 3.59-3.67 (m, 1H, H_{15b}), 3.77-3.93 (m, 1H, H_{8b}), 4.49-4.52 (m, 1H, H₅), 4.56 (d, *J*=6.5 Hz, 1H, H_{14a}), 4.65 (d, *J*=6.5 Hz, 1H, H_{14b}), 5.43 (d, *J*=4.9 Hz, 1H, H₁), 7.15-7.30 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)=15.4 (C₁₆), 20.7 (C₃), 22.0 (C₇), 22.5 (C₆), 28.4 (C₄), 40.8 (C₈), 49.2 (C₂), 64.0 (C₁₅), 77.7 (C₁), 93.7 (C₁₄), 103.7 (C₅), 127.8 (C₁₃), 128.0 (C₁₁), 128.3 (C₁₂), 135.5 (C_{5a}), 139.3 (C₁₀), 168.3 (C₉)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₉H₂₅NO₃: 315.1834. Found: 315.1837

(Z/E)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-benzylidenepiperidine-2,6-dione (20)



Obtained when BCl₃ is used as Lewis acid in procedure **GI**, without treatment with DBU. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.71-1.82 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.61 (t, *J*=6.3Hz, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.56-3. (m, 2H), 3.87 (t, *J*=7.4Hz, 2H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.22 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₂₃N₂O₄S₂: 477.0913. Found: 477.0929

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((R)-(ethoxymethoxy)(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione (21):



Obtained when TiCl₄ is used as Lewis acid in procedure **GI**

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.11 (t, *J*=7.2Hz, 3H, H₁₇), 1.60-1.76 (m, 3H, H_{3a}, H₈), 1.85-2.01 (m, 3H, H_{3b}, H₉), 2.29-2.40 (m, 1H, H_{4a}), 2.60-2.66 (m, 1H, H₂), 2.72-2.83 (m, 1H, H_{4b}), 3.36-3.45 (m, 1H, H_{16a}), 3.54-3.62 (m, 3H, H_{16b}, H₁₀), 3.78 -3.85 (m, 2H, H₇), 4.56 (d, *J*=6.7Hz, 1H, H_{15a}), 4.64 (d, *J*=6.7Hz, 1H, H_{15b}), 5.53 (d, *J*=2.4Hz, 1H, H₁), 7.27-7.39 (m, 5H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.57-7.68 (m, 2H, H_{7a}), 8.02 (m, 1H, H₇), 8.22 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 14.9 (C₁₇), 16.3 (C₃), 19.8 (C₉), 26.6 (C₈), 31.8 (C₄), 38.8 (C₇), 49.2 (C₂), 54.3 (C₁₀), 64.0 (C₁₆), 76.5 (C₁), 93.8 (C₁₅), 122.4 (C_{7'}), 125.5 (C_{4'}), 126.6 (C₁₂), 127.7 (C_{6'}), 127.8 (C₁₄), 128.1 (C_{5'}), 128.5 (C₁₃), 136.8 (C_{3a'}), 139.1 (C₁₁), 152.8 (C_{7a'}), 165.7 (C_{2'}), 172.5 (C₅), 172.7 (C₆)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]+: C₂₆H₃₀N₂NaO₆S₂: 553.1437. Found: 553.1437

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione (23):



(*S*)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione **12b** (800mg, 1.0 eq, 1.81mmol) was dissolved in DCM (20mL), aq. sat. NaHCO₃ (7mL) and mCPBA was added (2.250g, 5.0 eq, 7.27mmol). The reaction was stirred at r.t. for 48h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x40mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x30mL), aq. sat. NaHCO₃ (5x40mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v) to give a colorless oil **23** (444mg, 0.941mmol, 52%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.38-1.48 (m, 2H, H₃), 1.62-1.72 (m, 2H, H₈), 1.79-1.90 (m, 2H, H₉) 2.30-2.42 (m, 1H, H_{4a}), 2.51-2.61 (m, 1H, H_{4b}), 2.66-2.75 (m, 1H, H₂), 3.50-3.58 (m, 2H, H₁₀), 3.71-3.79 (m, 2H, H₇), 4.90 (d, *J*=7.8Hz, 1H, H₁), 7.23-7.37 (m, 5H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.55-7.64 (m, 2H, H_{5'}, H_{6'}), 8.00 (m, 1H, H_{7'}), 8.20 (m, 1H, H_{4'})

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 19.8 (C₉), 20.1 (C₃), 26.4 (C₈), 32.0 (C₄), 38.7 (C₇), 48.9 (C₁), 54.16 (C₁₀), 75.0 (C₁), 122.5 (C_{7'}), 125.5 (C_{4'}), 127.0 (C₁₂), 127.7 (C_{6'}), 128.1 (C₁₄), 128.2 (C_{5'}), 128.6 (C₁₃), 136.8 (C_{3a'}), 140.2 (C₁₁), 152.7 (C_{7a'}), 166.3 (C_{2'}), 171.9 (C₅), 175.9 (C₆) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₃H₂₄N₂NaO₅S₂: 495.1019. Found: 495.1022

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (22):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione **11b** (120mg, 1.0 eq, 0.282mmol) was dissolved in DCM (5mL), aq. sat. NaHCO₃ (3mL) and mCPBA was added (280mg, 4.0 eq, 1.126mmol). The reaction was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x20mL). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x10mL), aq. sat. NaHCO₃ (5x40mL) and brine (20mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filtered over silica gel with EtOAc to give a colorless oil **22** (90mg, 0.197mmol, 70%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.57-1.84 (m, 4H, H₇, H₈), 2.42-2.61 (m, 2H, H₃), 3.19-3.28 (m, 1H, H₂), 3.39-3.56 (m, 4H, H₆, H₉), 5.01 (d, *J*= 7.0Hz, 1H, H₁), 7.29-7.37 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.59-7.68 (m, 2H, H₅', H₆'), 8.01-8.06 (m, 1H, H₇'), 8.21-8.26 (m, 1H, H₄')

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= 19.6 (C₇), 26.0 (C₈), 30.8 (C₃), 37.8 (C₆), 46.7 (C₂), 53.9 (C₉), 73.8 (C₁), 122.4 (C₇), 125.5 (C₄), 126.6 (C₁₁), 127.8 (C₆), 128.2 (C₅), 128.6 (C₁₃), 128.7 (C₁₂), 136.8 (C_{3a}), 139.5 (C₁₀), 152.7 (C_{7a}), 165.6 (C₂), 176.0 (C₄), 178.6 (C₅) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₂H₂₂N₂NaO₅S₂: 481.0862. Found: 481.0863

11-phenylhexahydro-9a,3-(epoxymethano)quinolizin-4(1H)-one (24):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)piperidine-2,6dione **23** (115 mg, 0.243mmol) was used, with dibutylboryl trifluoromethanesulfonate (52 μ L, 1.0 eq, 0.243mmol), and lithium hexamethyldisilazane (975 μ L, 4.0eq, 1M in THF, 0.975mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 – 6/4 v/v)) as eluent to afford pure compound **24** (22 mg, 0.109mmol, 45%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.61-1.76 (m, 2H, H_{6a}, H_{7a}), 1.82-1.97 (m, 5H, H_{3a}, H_{4a}, H_{5a}, H_{6b}, H_{7b}), 2.04-2.14 (m, 3H, H_{3b}, H_{4b}, H_{5b}), 2.85 (m, 1H, H₂), 3.28-3.37 (m, 1H, H_{8a}), 3.64-3.74 (m, 1H, H_{8b}), 5.04 (s, 1H, H₁), 7.22-7.36 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= 17.5 (C₆), 21.8 (C₇), 22.1 (C₃), 32.6 (C₅), 33.2 (C₄), 38.1 (C₈), 45.8 (C₂), 78.4 (C₁), 85.5 (C_{5a}), 125.5 (C₁₁), 127.9 (C₁₃), 128.6 (C₁₂), 141.5 (C₁₀), 172.4 (C₉)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₆H₁₉NNaO₂: 280.1308. Found: 280.1308

(S)-2-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)-1,5,6,7-tetrahydroindolizin-3(2H)-one (25):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidine-2,5dione **22** (90 mg, 0.197mmol) was used, with dibutylboryl trifluoromethanesulfonate (42μL, 1.0 eq, 0.197mmol), and lithium hexamethyldisilazane (788μL, 4.0eq, 1M in THF, 0.788mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (8/2 – 6/4 v/v)) as eluent to afford pure compound **25** (20 mg, 0.081mmol, 41%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.69-1.86 (m, 2H, H₆), 2.04-2.12 (m, 2H, H₅), 2.17-2.27 (m, 1H, H_{3a}), 2.32-2.40 (m, 1H, H_{3b}) 2.83-2.90 (m, 1H, H₂), 3.38-3.46 (m, 1H, H_{7a}), 3.65-3.71 (m, 1H, H_{7b}), 4.68-4.73 (m, 2H, H₄, H₁), 7.28-7.40 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz) : δ (ppm)= 20.4 (C₆), 21.5 (C₅), 26.6 (C₃), 39.2 (C₇), 46.7 (C₂), 76.1 (C₁), 99.2 (C₄), 127.1 (C₁₀), 128.3 (C₁₂), 128.6 (C₁₁), 135.9 (C_{4a}), 140.9 (C₉), 176.1 (C₈) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₁₅H₁₇NNaO₂: 266.1151. Found: 266.1154

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)pyrrolidine-2,5-dione (26):



Compound prepared from 1 according to litterature^[4]

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)piperidine-2,6-dione (27):



Compound prepared from 7 according to litterature^[4]

(3S,9S,9aS)-9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-((S)-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-9a-hydroxyoctahydro-4H-quinolizin-4-one (32a):



Synthesized according to **GI** without performing the Smiles rearrangement with DBU: (S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((S)-((tert-

butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)piperidine-2,6-dione **14b** (100 mg, 0.17mmol) was used, with borontrifluoride-diethyl ether (42 μ L, 2.0 eq, 0.34mmol), and lithium hexamethyldisilazane (340 μ L, 2.0eq, 1M in THF, 0.34mmol). The crude product was chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (85/15 – 75/25 v/v) as eluent to afford diastereoisomers **32a** (14mg, 0.024mmol, 14%) and **32b** (22mg, 0.037mmol, 22% yield) as a yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.97-2.27 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.76 (dd, *J*=13.0, 4.0Hz, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 5.67 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H), 7.59-7.72 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H)

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=587.8

(3S,9R,9aS)-9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-((S)-((tert-

butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-9a-hydroxyoctahydro-4H-quinolizin-4-one (32b):



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.55-1.72 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.73 (dd, *J*=13.0, 4.0Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.65 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H), 7.59-7.72 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H) MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=587.8

1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (29):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)piperidine-2,6-dione **27** (1.0g, 2.73mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (80mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (4.1mL, 4.1mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetic acid (400 μ L, 6.83mmo; 2.5eq) was added slowly, the solution was stirred 3min before adding DBU (1.6mL, 10.8mmol, 4.0eq) slowly. The reaction was then allowed to stir at room temperature for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography

with cyclohexane/EtOAc (1/1 v/v) to give title compound as a yellow oil (300mg, 1.91mmol, 70% yield).

Spectroscopic data was in accordance with litterature^[4].

9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (31):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)piperidine-2,6-dione **27** (600mg, 1.639mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (40mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (2.46mL, 2.46mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetyl chloride was added (291 μ L, 4.098mmol, 2.5eq) and the solution allowed to stir for 16h at room temperature. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v) to give title compound (380mg, 1.097mmol, 67% yield).

Spectroscopic data was in accordance with litterature^[4]

(4-chlorophenyl)(mesityl)iodonium trifluoromethanesulfonate (33):



Synthesized according to literature procedure^[162].

9-Acetyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (37):



Method 1: Mercury (II) oxide (82mg, 0.38mmol, 0.5eq) was dissolved in dry methanol (5mL) along with BF₃.Et₂O (27.5 μ L, 0.223mmol, 0.3eq) and a catalytic amount of trichloroacetic acid (3mg). The mixture was stirred 5min then a solution of 9-ethynyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **108** (130mg, 0.743mmol, 1.0eq) in methanol (3mL) was added and the resulting mixture stirred 1h30 at room temperature. Then ice water was added and the reaction stirred 15min before extraction with diethyl ether (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum.

The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (4/6 v/v) to give title compound (55mg, 0.285mmol, 38% yield) as a colorless oil.

Method 2: Aluminum trichloride (1.54g, 11.59mmol, 5.0eq) was dissolved in DCM (20mL) along with acetyl chloride (577 μ L, 8.11mmol, 3.5eq) and the mixture stirred 10min at room temperature. 1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (350mg, 2.32mmol, 1.0eq) was then added, and the reaction was stirred 2h at room temperature before being cooled down to 0°C and quenched with saturated NaHCO₃ and a solution of Rochelle's salt. The aqueous phase was extracted with DCM (3x) then the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filtered over silica gel with ethyl acetate to give the title compound as a yellow oil that crystallizes in the fridge (420mg, 2.18mmol, 94% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.72–1.89 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.53 (t, *J*=6.6Hz, 2H), 2.93–3.01 (m, 2H), 3.68–3.76 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 19.1, 21.0, 25.7, 27.5, 30.2, 33.3, 40.8, 114.7, 146.1, 170.5, 200.7.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₁H₁₆NO₂: 194.1176. Found: 194.1180

(E)-1-(hydroxymethylene)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (39) and 6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-quinolizine-1-carbaldehyde (38):



DMF (166µL, 2.15mmol, 1.1eq) was added to phosphorous oxychloride (200µL, 2.15mmol, 1.1eq) in a round bottom flask and stirred 10min at room temperature. Then dry 1,2-dichloroethane (5mL) was added followed by a solution of 1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (296mg, 1.95mmol, 1.0eq) in 5mL of dry DCE. The mixture was stirred 20min at room temperature then a solution of sodium acetate (1.0g, 12mmol, 6.0eq) in 10mL of water was added and the solution was heated to reflux for 20min. After cooling down to room temperature, water was added and the aqueous phase extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (3/7 v/v) to give compound **39** (87mg, 0.65mmol, 27% yield) as yellow oil and **38** (237mg, 1.326mmol, 68% yield) as a yellow powder.

39 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.78-1.88 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.76-4.82 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 12.96 (br. S, 1H, OH)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 21.8, 22.2, 23.3, 29.5, 39.5, 101.6, 105.5, 134.7, 157.8, 167.6.

38 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)=1.72-1.83 (m, 2H, H₆), 1.88-1.96 (m, 2H, H₂), 2.31 (t, *J*=6.4Hz, 2H, H₁), 2.63 (t, *J*=6.5Hz, 2H, H₅), 3.06 (t, *J*=6.2Hz, 2H, H₃), 3.75 (t, *J*=5.8Hz, 2H, H₇), 9.98 (s, 1H, H₁₀)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm)= 18.9, 20.1, 20.5, 24.0, 33.3, 41.5, 116.9, 153.0, 169.5, 188.6

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₀H₁₄NO₂: 180.1019. Found: 180.1014

General procedure for 3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5iJ]quinolizin-6-one synthesis:

This procedure was done under argon and all reagents were dried beforehand. Aldehyde (3.0eq) was dissolved in dry THF (10mL) along with BF₃.Et₂O (3.0 eq) and stirred 5min at room temperature. Then 1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (1.0 eq) in dry THF (2 mL) at was added and the mixture was stirred at room temperature for 16h. Aqueous saturated solution of NaHCO₃ and EtOAc (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x15mL). The combined organic layers were washed with brine (20mL), dried with Na₂SO₄ and the solvents concentrated under vacuum and the crude was purified over silica gel chromatography cyclohexane/EtOAc mixtures as eluent.

(1S,3S,3aS)-1,3-bis(4-nitrophenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5i*J*]quinolizin-6-one (41):

Synthesized with p-nitrobenzaldehyde (84mg, 0.6mmol) Products purified with cyclohexane/EtOAc $(1/1 \rightarrow 0/1 \text{ v/v})$



Trans diastereoisomer obtained as a yellow solid (32mg, 0.074mmol, 37% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.50-1.59 (m, 2H, H₂), 1.79-1.88 (m, 1H, H_{7a}), 1.89-1.98 (m, 2H, H₈), 2.03-2.14 (m, 1H, H_{7b}), 2.34-2.44 (m, 1H, H_{1a}), 2.48-2.55 (m, 1H, H₃), 2.60-2.70 (m, 1H, H_{1b}), 3.37-3.47 (m, 1H, H_{9a}), 4.23 (d, *J*=9.8 Hz, 1H, H₄), 4.27-4.37 (m, 1H, H_{9b}), 5.37 (s, 1H, H₅), 7.40-7.44 (m, 2H, H₁₁), 7.52-7.56 (m, 2H, H₁₁), 8.15-8.20 (m, 2H, H₁₂), 8.22-8.28 (m, 2H, H₁₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm)= 21.0 (C₈), 22.2 (C₂), 24.7 (C₇), 31.8 (C₁), 39.6 (C₃), 40.6 (C₉), 74.6 (C₄), 77.5 (C₅), 109.4 (C₆), 123.9 (C₁₂), 124.1 (C₁₂), 128.4 (C₁₁), 130.2 (C₁₁), 132.7 (C_{6a}), 146.2 (C₁₀), 146.4 (C₁₀), 148.1 (C₁₃), 148.2 (C₁₃), 167.4 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{23}H_{22}N_3O_6$: 436.1503. Found: 436.1500 Structure assigned with NOE experiment.

(1S,3S,3aR)-1,3-bis(4-nitrophenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5-iJ]quinolizin-6-one (42):


Cis diastereoisomer obtained as a yellow solid (39mg, 0.090mmol, 45% yield) ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.19-1.28 (m, 1H, H_{2a}), 1.36-1.47 (m, 1H, H_{7a}), 1.56-1.76 (m, 3H, H_{2b}, H_{7b}, H₈), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.39-2.53 (m, 1H, H_{1a}), 2.55-2.68 (m, 2H, H_{1b}, H₃), 3.53-3.64 (m, 1H, H_{9a}), 3.65-3.75 (m, 1H, H_{9b}), 5.27 (d, *J*=5.0 Hz, H₄), 5.31 (s, 1H, H₅), 7.47-7.52 (m, 2H, H₁₁), 7.53-7.58 'm, 2H, H₁₁'), 8.21-8.29 (m, 4H, H₁₂, H₁₂') ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm)= 21.1 (C₈), 21.9 (C₂), 23.6 (C₇), 32.8 (C₁), 38.7 (C₃), 41.7 (C₉), 76.9 (C₄), 80.2 (C₅), 114.6 (C₆), 123.9 (C₁₂), 124.0 (C₁₂'), 126.6 (C₁₁), 129.1 (C₁₁'), 132.2 (C_{6a}), 146.2 (C₁₀), 146.8 (C₁₀'), 147.5 (C₁₃), 148.2 (C₁₃'), 168.0 (C=O) HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₂₂N₃O₆: 436.1503. Found: 436.1500

Structure assigned with NOE experiment.

(1S,3S,3aS)-1,3-bis(4-bromophenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5i*J*]quinolizin-6-one (43):

Synthesized with p-bromobenzaldehyde (116.5mg, 0.63mmol) Products purified with cyclohexane/EtOAc ($7/3 \rightarrow 6/4 v/v$)



Trans diastereoisomer obtained as a yellow oil (46mg, 0.09mmol, 44% yield) ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.40-1.50 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=9.6Hz), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.10 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=7.4Hz, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ(ppm)= 22.1, 22.3, 24.6, 31.9, 39.5, 40.5, 74.3, 77.8, 110.3, 122.4, 122.6, 129.2, 131.0, 131.7, 131.8, 132.3, 138.4, 138.7, 167.6

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]+: C₂₃H₂₁Br₂NNaO₂: 523.9831. Found: 523.9825

(1S,3S,3aR)-1,3-bis(4-bromophenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5i*J*]quinolizin-6-one (44):



Cis diastereoisomer obtained as a yellow oil (35mg, 0.07mmol, 33% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ(ppm)= 1.40-1.48 (m, 1H), 1.57 (dd, *J*=6.3Hz, 12.9Hz, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.60 (dd, *J*=5.8Hz, 18.5Hz, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 5.08 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=7.4Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=7.4Hz, 2H)

 ^{13}C NMR (CDCl₃, 125MHz): $\delta(\text{ppm})\text{=}$ 21.2, 21.9, 23.6, 33.0, 39.9, 41.7, 77.0, 80.5, 115.7, 121.4, 122.5, 127.5, 129.9, 131.6, 131.8, 138.3, 139.1, 168.3

4,4'-((1S,3S,3aS)-6-oxo-3a,5,6,8,9,10-hexahydro-1H,3H,4H-pyrano[3,4,5-i*J*]quinolizine-1,3-diyl)dibenzonitrile (45):

Synthesized with p-cyanobenzaldehyde (83mg, 0.63mmol) Products purified with cyclohexane/EtOAc $(3/7 \rightarrow 0/1 \text{ v/v})$



Trans diastereoisomer obtained as a colorless oil (32mg, 0.081mmol, 39% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ(ppm)= 1.47-1.56 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=9.7Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.3Hz, 2H),

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ(ppm)= 21.0, 22.2, 24.7, 31.7, 39.5, 40.6, 74.8, 77.7, 109.4, 112.5, 112.6, 118.5, 118.5, 128.2, 129.5, 129.9, 132.4, 132.6, 144.3, 144.5, 167.4 HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₅H₂₂N₃O₂: 396.1707. Found: 396.1711

4,4'-((1S,3S,3aR)-6-oxo-3a,5,6,8,9,10-hexahydro-1H,3H,4H-pyrano[3,4,5-iJ]quinolizine-1,3-diyl)dibenzonitrile (46):



Cis diastereoisomer obtained as a colorless oil (33mg, 0.086mmol, 41% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.33-1.41 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 5.19 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.3Hz, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ(ppm)= 21.1, 21.8, 23.5, 32.8, 38.6, 41.7, 76.9, 80.4, 111.6, 112.6, 114.7, 118.6, 118.7, 126.5, 129.9, 132.1, 132.4, 132.5, 144.3, 145.0, 168.0

(1S,3S)-1,3-bis(4-methoxyphenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5i*J*]quinolizin-6-one (47):



Synthesized with p-methoxybenzaldehyde (71µL, 0.63mmol)

Products purified with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v)

Product obtained as an inseparable mixture 4/1 of trans and cis diastereoisomers (26mg, 0.064mmol, 30% yield)

(1S,3S)-1,3-diphenyl-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5-i*J*]quinolizin-6-one (48):



Synthesized with benzaldehyde (71 μ L, 0.63mmol)

Products purified with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v)

Product obtained as an inseparable mixture of trans, cis diastereoisomers and double bond isomerization (20mg, 0.058mmol, 27.5% yield)

(1S,3S)-1,3-bis(4-(tert-butyl)phenyl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5-iJ]quinolizin-6-one (49):



Synthesized with 4-tertbutyl-benzaldehyde (105µL, 0.63mmol)

Products purified with cyclohexane/EtOAc $(7/3 \rightarrow 6/4 \text{ v/v})$

Product obtained as an inseparable mixture 10/1 of trans and cis diastereoisomers (54mg, 0.118mmol, 56% yield)

(1R,3S,3aS)-1,3-di(furan-2-yl)-3a,4,5,8,9,10-hexahydro-1H,3H,6H-pyrano[3,4,5i*J*]quinolizin-6-one (50):



Synthesized with furfural (52µL, 0.63mmol)

Products purified with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v)

Product obtained as a yellow oil (30mg, 0.092mmol, 44% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.38-1.53 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 3H), 2.40-2.56 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.54 (d, *J*=10.0Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.26-6.29 (m, 2H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.35-6.38 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H)

9-iodo-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (51):



1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (30mg, 0.2mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DMF then silver oxide (II) (139mg, 0.6mmol, 3.0eq) was added, followed by iodine (75mg, 0.3mmol, 1.5eq). The solution was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with $Na_2S_2O_3$ (aq.) and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give title compound (22mg, 0.08mmol, 40% yield) as a white powder that decomposes upon heating.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.71-1.88 (m, 4H), 2.48 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.30-2.69 (m, 4H), 3.77-3.83 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 19.5, 24.4, 32.8, 34.4, 38.3, 40.2, 77.7, 136.5, 168.8 MS (ESI⁺): [M + H]⁺=278.1

1,9-dibromo-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (53):



1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (30mg, 0.2mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM then bomine (20 μ L, 0.4mmol, 2.0eq) was added. The solution was stirred at room temperature for 64h. The reaction was quenched with Na₂S₂O₃ (aq.) and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (65/35 v/v) to give title compound (53mg, 0.172mmol, 86% yield) as a yellow oil.

 $\label{eq:stars} \ensuremath{^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300MHz): \delta(ppm) = 1.75 - 1.96 \ (m, 2H), \ 2.12 - 2.21 \ (m, 2H), \ 2.55 - 2.65 \ (m, 3H), \ 2.92 - 3.06 \ (m, 1H), \ 3.15 - 3.26 \ (m, 1H), \ 4.31 - 4.42 \ (m, 1H), \ 5.50 - 5.55 \ (m, 1H) \ (m, 2H), \ 2.55 - 2.65 \ (m, 3H), \ 2.92 - 3.06 \ (m, 2H), \ 3.15 - 3.26 \ (m, 2H), \ 4.31 - 4.42 \ (m, 2H), \ 5.50 - 5.55 \ (m, 2H) \ (m, 2H), \ 5.50 - 5.55 \ (m, 2H), \ 5.50 -$

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 22.6, 28.2, 28.6, 34.0, 40.0, 46.7, 106.6, 135.1, 166.5 MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=309.9

8-methyl-2,3,6,7,9,10-hexahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-iJ]quinolin-5-one (54): and 8-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-iJ]quinolin-5-one (55):



Methyl vinyl ketone (33μ L, 0.4mmol, 2.0eq) was dissolved in dry THF (2.5mL) at 0°C, followed by BF₃.Et₂O (30μ L, 0.24mmol, 1.2eq) and the mixture was stirred 5min before adding 1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (30mg, 0.2mmol, 1.0eq). The solution was stirred at 0°C for 2h then at room temperature for 3h. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (6/4 v/v) to give title compound **54** and **55** as a 2/1 mixture (10mg, 0.049mmol, 25% yield, and with diethyl ether/methanol (95/5 v/v) to give compound **56**.

8-hydroxy-8-methyl-2,3,6,7,7a,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-i*J*]quinolin-5-one (56):



A pure fraction was isolated (7.5mg, 0.339mmol, 17% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.32 (s, 3H), 1.59-1.79 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 4H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 20.0, 21.6, 26.1, 27.4, 28.1, 32.5, 35.4, 40.5, 43.6, 69.9, 112.1, 129.2, 167.8 MS (ESI⁺): [M+H]⁺=222.4

N-hydroxybenzimidoyl chloride (59):



Synthesized according to literature procedure^[221].

1-methoxy-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (68):



1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **29** (25mg, 0.166mmol, 1.0eq) was dissolved in methanol (5mL) and diiode (63mg, 0.25mmol, 1.5eq) was added. The solution was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc ($6/4 \rightarrow 4/6 \text{ v/v}$) to give title compound as a yellow oil (22mg, 0.1245mmol, 75% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.71-1.94 (m, 3H), 1.99-2.19 (m, 3H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 21.2, 22.3, 25.5, 28.0, 40.0, 55.7, 76.0, 108.6, 134.7, 168.0 HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₀H₁₆NO₂: 182.1176. Found: 182.1173

1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (71):



9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **31** (50mg, 0.144mmol, 1.0eq) was dissolved in dry toluene (1mL) in a microwave vial. 1,3-butadiene (1.0mL, 2.985mmol, 20.7eq) was added and the reaction stirred at 110°C for 16h, then at 130°C for another 16h. The reaction was then concentrated under vacuo and purified over

silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (6/4 v/v) to give compound **71** and **72** as byproducts.

A pure fraction of **71** was isolated (9mg ,0.0337mmol, 23% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.71-1.85 (m, 4H, H₅, H₆), 2.63-2.71 (m, 2H, H₁), 2.84-2.92 (m, 2H, H₂), 3.11-3.18 (m, 2H, H₄), 3.78-3.84 (m, 2H, H₇), 7.30-7.37 (m, 1H, H₆), 7.42-7.49 (m, 1H, H₅), 7.83-7.87 (m, 1H, H₇), 7.94-7.99 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm)= 20.1 (C₅), 22.3 (C₆), 25.5 (C₂), 26.6 (C₄), 31.6 (C₁), 40.5 (C₇), 109.8 (C₃), 121.2 (C₆'), 122.7 (C₅'), 124.7 (C₇'), 126.3 (C₄'), 134.6 (C_{4a}), 143.0 (C_{3a}'), 153.5 (C_{7a}'), 167.4 (C₂'), 170.2 (C₈)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₆H₁₇N₂SO: 285.1056. Found: 285.1057

1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (72):



A pure fraction was isolated (7mg ,0.0253mmol, 17.6% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.82-1.93 (m, 2H, H₆), 2.13-2.28 (m, 3H, H₂, H₅), 2.56-2.71 (m, 3H, H₁, H₂), 3.51-3.61 (m, 1H, H₇), 4.01-4.16 (m, 3H, H₃, H₇), 4.97-5.04 (t, *J*=4.0 Hz, 1H, H₄), 7.33-7.40 (m, 1H, H₆), 7.43-7.50 (m, 1H, H₅), 7.81-7.87 (m, 1H, H₇), 7.95-8.01 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm)= 21.5 (C₆), 22.7 (C₅), 24.6 (C₂), 29.8 (C₁), 40.7 (C₇), 43.8 (C₃), 108.6 (C₄), 121.7 (C₆), 123.0 (C₅), 125.2 (C₇), 126.2 (C₄), 135.3 (C_{3a'}), 136.4 (C_{4a}), 152.3 (C_{7a'}), 167.7 (C₂), 172.8 (C₈)

diethyl 2,3-dimethylenesuccinate (74):



Procedure adapted from Chen et al.[222]

ethyl 2-(tributylstannyl)acrylate^[223] (650mg, 1.680mmol, 1.0eq) was dissolved in THF and copper nitrate (II) trihydrate (406mg, 1.680mmol, 1.0eq) was added. The resulting solution turned green, then orange and back to green after 10min of stirring. Ethyl acetate was added and the solution washed with ammonium hydroxide (5% wt. in water), brine and water. The organic phase was concentrated under vacuo then purified over silica gel chromatography with Pentane/Diethyl ether (95/5 v/v) to give title compound (70mg, 0.353mmol, 40% yield) ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), δ 6.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H)

(R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-hydroxyhexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione (75):

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione **7** (400mg, 1.0 eq, 1.19mmol) was dissolved in dry THF (30mL) under argon, cooled down to -78°C and lithium hexamethyldisilazane (1.43mL, 1.2 eq, 1.43 mmol, 1M in THF) was added dropwise. The

mixture was stirred for 1h at -78°C then sorbic aldehyde (680μ L, 3.0 eq, 3.58 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 1h30 at -78°C. The reaction was quenched at -78°C with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc ($6/4 \rightarrow 1/1$) to give diastereoisomers **75** (120mg, 0.28mmol, 23.5%) and **76** (400mg, 0.934 mmol, 77%) as colorless oil.



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.66-1.94 (m, 9H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.36 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.71-4.78 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 6.22-6.33 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H)

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-hydroxyhexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione (76):



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 1.55-1.87 (m, 9H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 3.36 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.82 (t.d., *J*=1.9 Hz, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.42 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.51 (dd., *J*=7.5 Hz, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.75 (dd., *J*=6.7 Hz, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.99-6.09 (m, 1H), 6.23 (dd., *J*=15.1 Hz, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H)

(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione (77):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-hydroxyhexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione **76** (400mg, 1.0 eq, 0.93mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, 2,6-lutidine (270µL, 3.0 eq, 2.8mmol) was added, followed by tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (430µL, 2.0eq, 1.87mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine (2x), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filtered over silica gel EtOAc to give a yellow oil. The yellow oil was dissolved in ethanol (10mL), catalytic amount of ammonium molybdate tetrahydrate was added (50mg) followed by hydrogen peroxide (4mL, 30% wt. In water). The reaction was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x) and brine. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over Silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (75/25) to give a colorless oil **77** (360mg, 0.627mmol, 67% yield over two steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm)= 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 1H), 2.66-2.80 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.72 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 5.44 (dd., *J*=5.8 Hz, *J*=15.2 Hz, 1H), 5.68 (dd., *J*=6.8 Hz, *J*=14.9 Hz, 1H), 5.93-6.05 (m, 1H), 6.23 (dd., *J*=15.1 Hz, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{40}N_2NaO_5S_2Si$: 599.2040. Found: 599.2046

(S)-3-((R,2E,4E)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (78):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione **77** (180mg, 0.313mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (10mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (470µL, 0.47mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetic acid (790µL, 0.79mmo; 2.5eq, 1M in THF) was added slowly, the solution was stirred 3min before adding DBU (187µL, 1.25mmol, 4.0eq) slowly. The reaction was then allowed to stir at room temperature for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with pentane/diethyl ether (8/2 v/v) to give title compound (50mg, 0.137mmol, 44% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 5.46 (dd, *J*=5.0 Hz, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.57-5.68 (m, 1H), 5.93-6.05 (m, 1H), 6.12-6.23 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ (ppm)= -5.1, -4.7, 18.1, 18.3, 19.6, 21.2, 22.2, 25.9, 28.9, 40.2, 49.4, 72.2, 103.3, 128.7, 130.2, 130.7, 131.2, 135.7, 168.3 HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₁H₃₆NO₂Si: 362.2510. Found: 362.2509

(S)-9-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-((R,2E,4E)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (79):



(S)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-3-((R,2E,4E)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)piperidine-2,6-dione **77** (180mg, 0.313mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (10mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (470 μ L, 0.47mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetyl chloride was added (56 μ L, 0.79mmol, 2.5eq) and the solution allowed to stir for 16h at room temperature. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with pentane/diethyl ether (7/3 v/v) to give title compound (120mg, 0.219mmol, 70% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 4H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.61-2.76 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.78-3.97 (m, 2H), 4.83-4.89 (m, 1H), 5.42 (dd, *J*=5.8 Hz, *J*=15.2 Hz, 1H), 5.57-5.79 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.08-6.20 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm)= -5.0, -4.6, 18.2, 18.4, 20.8, 25.0, 25.8, 26.0, 41.1, 49.6, 72.1, 112.5, 125.4, 127.5, 127.7, 129.3, 129.8, 130.8, 131.7, 136.7, 151.8, 152.8, 168.3, 170.1 HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₈H₃₈N₂NaO₄S₂Si: 581.1834. Found: 581.1940

3-((2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (81):



(S)-3-((R,2E,4E)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-dien-1-yl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4Hquinolizin-4-one **78** (30mg, 0.083mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF and tetrabutylammonium fluoride (160 μ L, 0.160mmol, 2.0eq, 1M in THF) was added. The solution was stirred for 16h. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum.

The crude residue was dissolved in dry DCM and manganese oxide (100mg) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16h then filtered on a pad of Celite and concentrated under vacuo. The crude was purified over silica gel chromatography with pentane/diethyl ether (8/2 v/v) to give title compound (10mg, 0.04mmol, 50% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.70-1.91 (m, 5H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 4.71-4.81 (m, 1H), 5.93-6.08 (m, 1H), 6.14-6.27 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 14.9, 10.8 Hz, 1H), 14.48 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 18.8, 22.1, 22.1, 22.2, 29.0, 40.0, 104.7, 120.2, 131.3, 135.4, 135.7, 138.8, 163.6, 168.8

(E)-3-(hex-4-enoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizin-4-one (82):



3-((2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **81** (10mg, 0.04mmol) was dissolved in 3mL of dry N-methylpyrrolidinone in a sealed tube. The mixture was stirred at 120°C for 16h then 170°C for 20h. The reaction was concentrated under vacuum. The crude was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (6/4 v/v) to give title compound as a yellow solid (5mg, 0.02mmol, 50% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.57 – 1.65 (m, 3H, H₁), 1.77 – 1.90 (m, 2H, H₁₀), 1.99 (tt, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 2H, H₁₁), 2.29-2.40 (m, 2H, H₄), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₉), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 4.03 (t, *J*=6.2Hz, 2H, H₁₂), 5.41 – 5.52 (m, 2H, H₂, H₃), 6.12 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, H₈), 8.08 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, H₇)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm)= 18.0 (C₁), 18.4 (C₁₀), 22.3 (C₁₁), 27.2 (C₄), 29.6 (C₉), 42.4 (C₁₂), 43.0 (C₅), 105.5 (C₈), 123.5 (C₈), 125.3, 130.6 (C₂, C₃), 142.4 (C₇), 154.4 (CON), 162.0 (C₆), 199.9 (C=O)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₅H₂₀NO₂: 246.1489. Found: 246.1490

3-((2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl)-3-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (83):



3-((2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one**81**(40mg, 0.163mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (5mL) along with potassium carbonate (135mg, 0.980mmol, 6.0eq) and methyl iodide (61µL, 0.980mmol, 6.0eq). The mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (5x). The combined organic phases were washed with water (3x) and brine, then dried over MgSO₄, filtered off and concentrated in vacuo. The product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (85/15 v/v) to give title compound as a colorless oil (5mg, 0.019mmol, 12% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.44 (d, *J*=4.2Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 5H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 6.11-6.29 (m, 2H), 6.38-6.58 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H) HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₆H₂₂NO₂: 260.1645. Found: 260.1643

(Z)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-3-(hydroxymethylene)piperidine-2,6-dione (86):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)piperidine-2,6-dione **7** (400mg, 1.0 eq, 1.20mmol) was dissolved in dry THF (35mL) under argon, cooled down to -78°C. Lithium hexamethyldisilazane (2.55mL, 2.1eq, 2.55mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then ethyl formate (289 μ L, 3.0eq, 3.56mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 30min at -78°C then allowed to come to room temperature overnight. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x50mL), and the combined organic phases were washed with brine (3x20mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with EtOAc to give the title compound as a red oil (435mg, 1.2mmol, 99% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.68-1.93 (m, 4H), 2.42 (t, *J*=6.7Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.85 (t, *J*=6.6Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=12.0Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=7.4Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=7.4Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 12.30 (d, *J*=12.1Hz, 1H)

6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-ol (87) :



Synthesized according to literature procedure^[210].

2-((6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-yl)thio)benzo[d]thiazole (88):



6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-ol **87** (800mg, 4.0mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (30mL) at 0°C with triphenylphosphine (1.57g, 6,0mmol, 1.5eq) and mercaptobenzothiazole (1.00g, 6.0mmol, 1.5eq). DIAD (1.16mL, 6.0mmol, 1.5eq) was added slowly and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether (3x). The combined organic phases were washed with water and brine, then dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated in vacuo. The product was purified over silica gel chromatography with pentane/Et₂O (85/15 v/v) to give title compound as a colorless oil (500mg, 1.43mmol, 36% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.45 -1.62 (m, 4H), 1.65-2.05 (m, 6H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.73-3.90 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 5.14 (dt, *J* = 10.1, 1.0 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 17.0, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, *J*=17.0, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₈H₂₃NO₂S₂: 350.1243. Found: 350.1242

2-((6-bromohex-1-en-3-yl)thio)benzo[d]thiazole (90):



2-((6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-yl)thio)benzo[d]thiazole **88** (3.8g, 10.9mmol, 1.0eq), was dissolved in methanol and p-toluenesulfonic acid monohydrate (207mg, 1.09mmol, 0.1eq) and the mixture was stirred at room temperature for 16h before being concentrated under vacuo. In another flask containing dry DCM (30mL) was added tetrabromomethane (3.62g, 10.9mmol, 1.0eq) and triphenylphosphine (2.86g, 10.9mmol, 1.0eq) at 0°C and stirred 10min. The crude compound was then added and the reaction stirred at room temperature 1h30 before being concentrated under vacuo. The product was purified over silica gel chromatography with pentane/Et₂O (8/2 v/v) to give title compound as a colorless oil (2.6g, 7.92mmol, 73% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.94-2.13 (m, 4H), 3.42-3.50 (m, 2H), 4.41-4.51 (m, 1H), 5.16 (dt, *J*=10.1, 1.0 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J*=17.0, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, *J*=17.0, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H) HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₃H₁₅BrNS₂: 327.9824. Found: 327.9830

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)hex-5-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (91):



To a solution of glutarimide (0.9g, 1.0 eq, 7.9 mmol) in acetone (80mL) were added tetrabutylammonium bromide (763mg, 0.3 eq, 2.37 mmol), 2-((6-bromohex-1-en-3-yl)thio)benzo[d]thiazole **90** (2.6g, 1.0 eq, 7.9 mmol) and K2CO3 (10.9g, 10.0 eq, 79 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h.

The reaction mixture was then filtered and washed with acetone. Solvent was removed under vacuum and the crude mixture was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (65/35) to give title compound as a colorless oil (1.4g, 3.88mmol, 49% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.65-1.97 (m, 6H), 2.63 (t, *J*=6.6Hz, 4H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 5.12 (dt, *J*=10.1, 1.0 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J*=17.0, 1.1 Hz, 1H), 5.84 (ddd, *J*=17.0, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₈H₂₁N₂O₂S₂: 361.1039 Found: 361.1046

(E)-Ethyl 4-oxobut-2-enoate (92):



Triethylphosphonoacetate (9.9mL, 50.0mmol, 1.0eq) and glyoxal dimethylacetal (7.54mL, 50.0mmol, 60% wt. in H_2O , 1.0eq) were dissolved in toluene. K_2CO_3 (6.9g, 50.0mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at reflux for 3h. Upon cooling, the mixture was washed with water (2x) then brine, dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under vacuum.

The crude mixture was dissolved in acetone/H₂O (120mL, 1:1 v/v), p-toluenesulfonic acid monohydrate (950mg, 5.0mmol, 0.1eq) was added and the reaction stirred at reflux for 2h30. Upon cooling, the mixture was extracted with ether (3x). The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ (2x) and brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was filtered on silica gel with ether to afford the title compound (6.2g, 48.8mmol, 97.6% over 2 steps) as a yellow oil.

Spectroscopic data was in accordance with literature ^[224].

Ethyl (4S,E)-4-((3R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)hex-5-en-1-yl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (93):

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)hex-5-en-1-yl)piperidine-2,6-dione **91** (400mg, 1.117mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (30mL), cooled down to -78° C and lithium hexamethyldisilazane (1.45mL, 1.2 eq, 1.445mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78° C then ethyl (E)-4-oxobut-2-enoate **92** (307mg, 2.0 eq, 2.23 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 1h30 at -78° C. The reaction was quenched at -78° C with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel

chromatography with cyclohexane/EtOAc (6/4) to give diastereoisomers **93** (130mg, 0.266 mmol, 23%) and **94** (340mg, 0.697mmol, 62%) as colorless oils.



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.28 (t, *J*=7.1Hz, 3H), 1.63-1.96 (m, 6H), 2.42-2.57 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1Hz, 2H), 4.28-4.41 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 2H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.74-5.90 (m, 1H), 6.19 (dt, *J*=15.6, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 15.5, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₄H₂₈N₂NaO₅S₂: 511.1332 Found: 511.1338

Ethyl (4R,E)-4-((3R)-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)hex-5-en-1-yl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (94):



¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.26 (t, *J*=7.1Hz, 3H), 1.63-2.02 (m, 7H), 2.44-2.67 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1Hz, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.74-5.90 (m, 1H), 6.07-6.17 (m, 1H), 6.83-6.93 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H) HRMS (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺: C₂₄H₂₈N₂NaO₅S₂: 511.1332 Found: 511.1338

2-((4-bromohex-5-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (97) :



Pyridine (740 μ L, 9.06mmol, 1.25eq) and triphenylphosphine (2.85g, 10.88mmol, 1.5eq) were dissolved in dry DCM (40mL), cooled down to 0°C, then bromine (465 μ L, 9.06mmol, 1.25eq) was added. The solution was stirred at 0°C for 10min then 6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-ol **87** (1.45g, 7.25mmol, 1.0eq) was added. The mixture was stirred at 0°C for 3h. The reaction was quenched with water and extracted with dichloromethane (3x). The combined organic phases were washed with NH₄Cl and brine, then dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated in vacuo. The product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (12/1 v/v) to give title compound as a yellow oil (1.1g, 4.18mmol, 58% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.45-1.62 (m, 4H), 1.65-1.88 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 3.35-3.55 (m, 2H), 3.71-3.89 (m, 2H) 4.47-4.61 (m, 2H), 5.06 (dd, *J*=10.0, 1.0Hz, 1H), 5.18-5.26 (m, 1H), 6.00 (ddd, *J*=16.9, 10.0, 9.0Hz, 1H).

6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-yl acetate (98) :



6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-en-3-ol **615** (500mg, 2.5mmol, 1.0eq) was dissolved in pyridine (6mL) and acetic anhydride (6mL). The solution was stirred for 3h at room temperature then concentrated under vacuo. Filtration on silica gel with EtOAc afforded title compound as a colorless oil (620mg, 2.5mmol quant.)

Spectroscopic data was in accordance with literature^[210].

Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (100) (1st diastereoisomer):

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)piperidine-2,6-dione **7** (2.0g, 5.99mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (120mL), cooled down to -78°C and lithium hexamethyldisilazane (7.19mL, 1.2 eq, 7.185mmol, 1M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C then ethyl (E)-4-oxobut-2-enoate (1.45mL, 2.0 eq, 11.98 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred 1h at -78°C. The reaction was quenched at -78°C with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (1/1) to give diastereoisomers **100** (800mg, 1.737 mmol, 29%) and **101** (1.65g, 3.59mmol, 60%) as colorless oils.



Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (101) (2nd diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (102) (1st diastereoisomer):



(E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2-Ethvl enoate 100 (370mg, 1.0 eg, 0.80mmol) was dissolved in dry DCM (10mL) under argon, cooled down to 0°C, 2,6-lutidine (271µL, 3.0 eq, 2.4mmol) was added, followed by tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (275µL, 2.0eg, 1.2mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h then at r.t. for 16h. The reaction was guenched with ag. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with HCI (0.1M in water), brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The yellow oil was dissolved in ethanol (10mL), ammonium molybdate tetrahydrate (50mg) and hydrogen peroxide (1mL, 30% wt. in H₂O) were added, the resulting mixture was stirred at room temperature for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with aqueous sodium thiosulfate (2x), water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography with cyclohexane/EtOAc (1/1 v/v) to afford the desired product **102** as a colorless oil (225mg, 0.370mmol, 46% yield over 2 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.29 (t, *J*=7.1Hz, 3H), 1.58 – 2.03 (m, 7H), 2.36 – 2.52 (m, 2H), 2.79 (dt, *J*=17.2, 4.9Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J*=7.9, 6.5, 2.9Hz, 2H), 3.74 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 4.20 (qd, *J*=7.1, 1.5Hz, 2H), 5.17 (dt, *J*=4.2, 2.0Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=15.6, 1.8Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=15.6, 4.3Hz, 1H), 7.55 – 7.68 (m, 2H), 7.98 – 8.07 (m, 1H), 8.18 – 8.25 (m, 1H)

 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101MHz) : $\delta(\text{ppm})\text{=}$ -5.2, -4.2, 14.4, 16.3, 18.1, 20.0, 25.9, 26.6, 31.9, 39.0, 47.4, 54.3, 60.8, 70.8, 122.4, 122.5, 125.6, 127.8, 128.2, 137.0, 148.4, 152.9, 165.8, 166.2, 172.4

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₈H₄₁N₂O₇S₂Si: 609.2118 Found: 609.2120

Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (103) (2nd diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-hydroxybut-2enoate **101** (1.65g, 1.0 eq, 3.57mmol) was dissolved in dry DCM (30mL) under argon, cooled down to 0°C, imidazole (1.2g, 5.0 eq, 17.85mmol) was added, followed by tertbutyldimethylsilyl chloride (1.88g, 3.5eq, 12.5mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 40h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The yellow oil was dissolved in DCM (40mL), NaHCO₃ (1.5g, 5.0eq, 17.84mmol) and mCPBA were added (2.2g, 2.5eq, 8.93mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16h. The mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with DCM (4x). The combined organic phases were washed with aq. sat. Na₂S₂O₃ (2x), aq. sat. NaHCO₃ (4x) and brine. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give a colorless oil **103** (1.4g, 2.3mmol, 64% yield over two steps).

 ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) : $\delta(\text{ppm})$ = 0.02 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.14-1.25 (m, 3H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.71 – 1.87 (m, 2H), 1.90 – 2.05 (m, 1H), 2.33 – 2.52 (m, 1H), 2.59 – 2.75 (m, 2H), 3.41 – 3.55 (m, 2H), 3.61 – 3.72 (m, 2H), 4.00 – 4.17 (m, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.92-6.04 (m, 1H), 6.70 – 6.81 (m, 1H), 7.55 – 7.68 (m, 2H), 7.98 – 8.07 (m, 1H), 8.18 – 8.25 (m, 1H) ^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz): $\delta(\text{ppm})$ = -5.23 -4.9, 14.2, 17.2, 18.0, 19.8, 25.7, 26.3, 32.1, 38.5, 48.5, 54.0, 60.4, 70.4, 122.3, 122.6, 125.4, 127.6, 128.0, 136.7, 146.1, 152.6, 165.6, 165.9, 171.8, 171.9

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]+: C₂₈H₄₁N₂O₇S₂Si: 609.2119 Found: 609.2120

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (104) (1st diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate **102** (870mg, 1.43mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (40mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (2.14mL, 2.14mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetic acid (204 μ L, 3.58mmol; 2.5eq) was added slowly, the solution was stirred 3min before adding DBU (854 μ L, 5.72mmol, 4.0eq) slowly. The reaction was then allowed to stir at room temperature for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (8/2 v/v) to give title compound as a yellow oil (277mg, 0.712mmol, 50% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.29 (t, *J*=7.1Hz, 3H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 4.66-4.70 (br.s, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.05 (dd, *J*=15.6Hz, 1.8Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=15.5Hz, 4.1Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ(ppm)= -5.1, -4.3, 14.4, 18.2, 19.1, 21.8, 22.2, 26.0, 28.8, 40.8, 47.7, 60.6, 71.7, 103.7, 121.4, 135.7, 150.2, 166.6, 168.0.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₁H₃₄NO₄Si: 391.2409 Found: 391.2416

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (105) (2nd diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(-1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate **103** (1.4g, 2.30mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (100mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (3.45mL, 3.45mmol, 1.5eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min. Then acetic acid (330 μ L, 5.75mmol, 2.5eq) was added slowly, the solution was stirred 3min before adding DBU (1.37mL, 9.2mmol, 4.0eq) slowly. The reaction was then allowed to stir at room temperature for 16h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/1 v/v) to give title compound as a yellow oil (590mg, 1.495mmol, 65% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.1, 3H), 1.35-1.51 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.20 – 2.44 (m, 2H), 2.68 (dt, *J*=11.0, 5.4, 1H), 3.43 (ddd, *J*=12.8, 7.5, 4.8, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.14 (qd, *J*=7.1, 3.1, 2H), 4.66 (td, *J*=4.0, 1.6, 1H), 5.19 (ddd, *J*=5.3, 3.6, 2.0, 1H), 6.02 (dd, *J*=15.5, 2.0, 1H), 6.83 (dd, *J*=15.5, 3.5, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= -5.06, -4.79, 14.34, 18.22, 19.72, 21.72, 22.27, 25.90, 29.00, 40.42, 48.85, 60.35, 71.43, 104.04, 121.68, 135.19, 147.85, 166.56, 167.55. HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₁H₃₄NO₄Si: 391.2408 Found: 391.2416

9-vinyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (107):



6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-quinolizine-1-carbaldehyde **38** (100mg, 0.559mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (10mL) and cooled down to -78°C. Methyl lithium (384 μ L, 0.615mmol, 1.1mmol, 1.6M in Et₂O) was added and the solution stirred for 20min. Water (5mL) and HCI (1M in water, 5mL) were added and the mixture stirred 2h at room temperature. The reaction was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filter over a short pad of silica gel with EtOAc to give title compound (80mg, 0.452mmol, 81% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.73-1.88 (m, 4H), 2.23 (t, *J*=6.6Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=6.5Hz, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.97 (dd, *J*=11.0, 1.1Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=17.1, 1.3 Hz, H), 6.70 (dd, *J*=17.1, 10.9 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 19.3, 21.2, 22.8, 24.8, 33.1, 40.5, 110.9, 113.4, 133.9, 134.5, 169.3

9-Ethynyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (108):



Trimethylsilyldiazomethane (540µL, 1.075mmol, 1.1eq, 2M in Et₂O) and n-BuLi (920µL, 1.075mmol, 1.1eq, 1.6M in hexane) were dissolved in dry THF (10mL) at -78°C and stirred for 5min then 6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-quinolizine-1-carbaldehyde **38** (175mg, 0.978mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred 1h at -78°C then 16h at room temperature. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (1/1 v/v) to give title compound (130mg, 0.743mmol, 76% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.72 - 1.85 (m, 4H), 2.23 (tt, *J*=6.3, 1.9, 2H), 2.51 (t, *J*=6.5, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm)= 19.1, 21.1, 27.3, 27.8, 33.2, 40.4, 80.1, 83.9, 96.5, 143.1, 168.7.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₁H₁₄NO: 176.1070. Found: 176.1075

9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (109):



9-acetyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **37** (420mg, 2.18mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (10mL) with triethylamine (755 μ L, 5.44mmol, 2.5eq) and cooled down to -78°C. Tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (551 μ L, 2.40mmol, 1.1eq) was added slowly, then the cooling bath was removed and the reaction stirred 15min at room temperature. Hexane (30mL) was added so that the ratio hexane/DCM was 3:1, followed by water (15mL) and the mixture was vigorously stirred 30min. The phases were separated, and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated to give the title compound that was used as crude.

9-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (125):



9-acetyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **37** (700mg, 3.62mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (13mL) with triethylamine (1.0mL, 7.24mmol, 2.0eq) and cooled down to -78°C. Triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.02mL, 3.80mmol, 1.05eq) was added slowly, then the cooling bath was removed and the reaction stirred 15min at room temperature. Hexane (40mL) was added so that the ratio hexane/DCM was 3:1, followed by water (20mL) and the mixture was vigorously stirred 30min. The phases were separated, and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated to give the title compound that was used as crude.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-formyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (110) (1st diastereoisomer):



DMF (70 μ L, 0.93mmol, 1.3eq) was added to phosphorous oxychloride (86 μ L, 0.93mmol, 1.3eq) in a round bottom flask and stirred 10min at room temperature. Then dry 1,2-dichloroethane (10mL) was added followed by a solution of ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **104** (280mg, 0.71mmol, 1.0eq) in 5mL of dry DCE. The mixture was stirred 20min at room temperature then a solution of sodium acetate (350mg, 4.3mmol, 6.0eq) in 10mL of water was added and the solution was heated to reflux for 20min. After cooling down to room temperature, water was added and the aqueous phase extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (8/2 v/v) to give title compound (170mg, 0.403mmol, 57% yield) as a yellow powder.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.29 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.20 (q.d, *J*=7.1Hz, 2.9Hz, 2H), 5.24 (d.t, *J*=1.8Hz, 3.9Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=7.1Hz, 1.7Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=4.3Hz, 15.5Hz, 1H), 9.96 (s, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm)= -5.3, -4.3, 14.3, 17.8, 18.1, 20.2, 20.3, 22.7, 25.8, 42.1, 47.9, 60.7, 71.6, 116.8, 122.2, 148.8, 153.1, 166.3, 169.7, 188.5.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-formyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (111) (2nd diastereoisomer):



DMF (148 μ L, 1.92mmol, 1.3eq) was added to phosphorous oxychloride (179 μ L, 1.92mmol, 1.3eq) in a round bottom flask and stirred 10min at room temperature. Then dry 1,2-dichloroethane (20mL) was added followed by a solution of ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **105** (582mg, 1.48mmol, 1.0eq) in 5mL of dry DCE. The mixture was stirred 20min at room temperature then a solution of sodium acetate (728mg, 8.88mmol, 6.0eq) in 10mL of water was added and the solution was heated to reflux for 20min. After cooling down to room temperature, water was added and the aqueous phase extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (75/25 v/v) to give title compound (400mg, 0.95mmol, 64% yield) as a yellow powder.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.79 (d.t, *J*=5.2Hz, 11.9Hz, 1H), 3.57 (d.t, *J*=3.8Hz, 16.1Hz, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 5.16-5.20 (m, 1H), 6.06 (dd, *J*=1.9Hz, 15.5Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=3.8Hz, 15.5Hz, 1H), 9.96 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ(ppm)= -5.0, -4.7, 14.4, 18.2, 18.6, 20.2, 20.4, 23.4, 25.9, 41.8, 49.1, 60.6, 71.0, 117.1, 122.5, 146.7, 152.5, 166.4, 169.2, 188.5.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-ethynyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (112) (1st diastereoisomer):



Trimethylsilyldiazomethane (222 μ L, 0.444mmol, 1.1eq, 2M in Et₂O) and n-BuLi (370 μ L, 0.444mmol, 1.1eq, 1.2M in hexane) were dissolved in dry THF (10mL) at -78°C and stirred for 5min then ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-formyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **110** (170mg, 0.403mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred 1h at -78°C then 30min at room temperature. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (85/15 v/v) to give title compound (40mg, 0.095mmol, 24% yield) as a colorless oil.

 $\label{eq:holdsymbol} \begin{tabular}{l} 1H NMR (CDCl_3, 400MHz): δ(ppm)= -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.16 (d.t, J=4.4Hz, 15.7Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.19 \end{tabular}$

(q.d, *J*=3.2Hz, 7.2Hz, 2H), 5.21-5.24 (m, 1H), 6.05 (dd, *J*=1.9Hz, 15.6Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=4.2Hz, 15.5Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ(ppm)= -5.2, -4.3, 14.4, 18.1, 18.2, 21.2, 25.9, 26.4, 27.2, 40.9, 47.7, 60.6, 71.5, 80.1, 83.8, 96.3, 121.7, 143.2, 149.6, 166.5, 168.4.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-ethynyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (113) (2nd diastereoisomer):



Trimethylsilyldiazomethane (1.07mL, 2.14mmol, 1.0eq, 2M in Et₂O) and n-BuLi (1.66mL, 2.14mmol, 1.0eq, 1.29M in hexane) were dissolved in dry THF (40mL) at -78°C and stirred for 5min then ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-formyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **111** (900mg, 2.14mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred 1h at -78°C then 40min at room temperature. The reaction was quenched with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (9/1 v/v) to give title compound (370mg, 0.89mmol, 42% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.69 (d.t, *J*=5.2Hz, 11.9Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.18 (d.t, *J*=3.9Hz, 16.1Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 5.16-5.20 (m, 1H), 6.04 (dd, *J*=1.9Hz, 15.5Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=3.8Hz, 15.5Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ(ppm)= -5.0, -4.7, 14.4, 18.3, 18.8, 21.2, 25.9, 27.0, 27.2, 40.6, 48.8, 60.5, 71.1, 80.4, 83.7, 96.9, 122.0, 142.6, 147.5, 166.5, 168.0.

Ethyl (E)-4-(9-acetyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (114) (1st diastereoisomer):



Mercury (II) oxide (10mg, 0.048mmol, 0.5eq) was dissolved in dry methanol (2mL) along with $BF_3.Et_2O$ (3.6µL, 0.029mmol, 0.3eq) and a catalytic amount of trichloroacetic acid (1mg). The mixture was stirred 5min then a solution of ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-ethynyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **112** (40mg, 0.096mmol, 1.0eq) in methanol (1mL) was added and the resulting mixture stirred 1h30 at room temperature. Then ice water was added and the reaction stirred 15min before extraction with diethyl ether (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel

chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give title compound (15mg, 0.034mmol, 36% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30-2.52 (m, 4H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.19 (q.d, *J*=3.1Hz, 7.2Hz, 2H), 5.21 (d.t, *J*=2.0Hz, 4.1Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*=1.9Hz, 15.6Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=4.2Hz, 15.5Hz, 1H)

Ethyl (E)-4-(9-acetyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)-4-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (115) (2nd diastereoisomer):



Mercury (II) oxide (93mg, 0.43mmol, 0.5eq) was dissolved in dry methanol (5mL) along with $BF_3.Et_2O$ (32µL, 0.26mmol, 0.3eq) and a catalytic amount of trichloroacetic acid (7mg). The mixture was stirred 5min then a solution of ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-ethynyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate **113** (360mg, 0.86mmol, 1.0eq) in methanol (3mL) was added and the resulting mixture stirred 2h at room temperature. Then ice water was added and the reaction stirred 15min before extraction with diethyl ether (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with cyclohexane/EtOAc (7/3 v/v) to give title compound (207mg, 0.49mmol, 57% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.36 (q.d, *J*=4.1Hz, 13.3Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.66 (d.t, *J*=5.2Hz, 11.9Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.09-4.19 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.02 (dd, *J*=1.9Hz, 15.5Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=3.8Hz, 15.5Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ(ppm)= -5.1, -4.8, 14.3, 18.2, 18.7, 21.0, 25.6, 25.9, 27.0, 30.2, 40.9, 48.8, 60.4, 70.8, 114.8, 122.0, 145.6, 147.3, 166.5, 169.9, 200.6.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-4oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (116) (1st diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(9-acetyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)-4-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate **114** (15mg, 0.035mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (3mL) with triethylamine (19 μ L, 0.14mmol, 4.0eq) and cooled down to -78°C. Tertbutyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (16 μ L, 0.069mmol, 2.0eq) was added slowly, then the cooling bath was removed and the reaction stirred 15min at room temperature. Hexane (9mL) was added so that the ratio hexane/DCM was 3:1, followed by water (5mL) and the mixture was vigorously stirred 30min. The phases were separated, and the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered off and evaporated to give title compound that was used as crude.

Ethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-4oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)but-2-enoate (117) (2nd diastereoisomer):



Ethyl (E)-4-(9-acetyl-4-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-quinolizin-3-yl)-4-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate **115** (207mg, 0.475mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (6mL) with triethylamine (264 μ L, 1.90mmol, 4.0eq) and cooled down to -78°C. Tertbutyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (273 μ L, 1.19mmol, 2.5eq) was added slowly, then the cooling bath was removed and the reaction stirred 15min at room temperature. Hexane (18mL) was added so that the ratio hexane/DCM was 3:1, followed by water (10mL) and the mixture was vigorously stirred 30min. The phases were separated, and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated to give the title compound that was used as crude.

(1R,1'R,2S,2'S)-1,1'-(propane-1,3-diyl)bis(2-((2,6diisopropylphenyl)carbamoyl)pyrrolidine 1-oxide) (Ligand A):



Compound prepared from N-Boc-L-Proline according to literature^[225].

2,6-bis((S)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridine (Ligand B):



Compound prepared according to literature^[226].

(R)-1,1'-([1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl)bis(3-methylthiourea) (Ligand C):



Methyl thioisocyanate (358mg, 4.9 mmol, 3 eq) was added to a solution of (R)-BINAM (232 mg, 0.82mmol, 1.0eq) in dry DCM (8mL). The mixture was stirred at reflux for 4 days. The solution was concentrated under reduced pressure to give title compound (351mg, 0.82mmol, 100% yield) as a white powder. Spectroscopic data was in accordance with literature^[214].

((4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphenylmethanol) (Ligand D):



Compound prepared according to literature^[227].

2-bromoacrolein (D1):

Acrolein (3.0mL, 44.95mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (70mL) then cooled to -78° C. Bromine (2.32mL, 44.95mmol, 1.0eq) was added over 10min and the resulting solution was stirred 40min. Triethylamine was added (6.25mL, 44.95mmol, 1.0eq) and the reaction was stirred at room temperature for 2h before being quenched with water. The aqueous phase was extracted with DCM (2x), then the organic phase was washed with a solution of brine/HCl (1M) 9:1, dried over Na₂SO₄, filtered off, and concentrated under vacuum without heating. The crude was filtered over silica gel with Pentane/Ether 1:1 to give title compound (2.73g, 22.46mmol, 50% yield).

Spectroscopic data was in accordance with literature^[228].

3-acryloyloxazolidin-2-one (D2):



To a suspension of 2-oxazolidinone (1.0g, 11.49mmol, 1.0eq), DMAP (140mg, 1.15mmol, 0.1eq) and acrylic acid (1.58mL, 22.99mmol, 2.0eq) in dry DCM (20mL) at 0 °C, was added dicyclohexylcarbodiimide (4.74g, 22.99mmol, 2.0eq) The reaction was stirred at room temperature for 56h. The dicyclohexylurea formed was filtered off washed with DCM. The organic phase was washed with sat. NaHCO₃, dried with Na₂SO₄ and concentrated under

vacuum to furnish the crude product, which was purified by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (7/3, v/v) to give title compound as a white solid (750mg, 5.31mmol, 46% yield). Spectroscopic data was in accordance with literature^[229].

Propiolaldehyde (D3):

Jones reagent was prepared by mixing chromium oxide (15.0g, 150mmol, 0.94eq), conc. sulfuric acid (10mL) and water (30mL). The reagent was added dropwise to a solution of propargyl alcohol (9.0g, 160mmol, 1.0eq) in butanone (25mL) while maintaining the temperature below 30°C with an ice bath. After addition is completed, the reaction is stirred 3h at room temperature. The phases were separated and the organic phase fractionally distilled. First fraction at 60°C afforded a 5mL mixture of title compound and butanone as a 1:2 ratio that was used for further experiment.

Spectroscopic data was in accordance with literature^[230]

Methyl (E)-4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-2-enoate (C):



Maleic anhydride (1.08g, 11.0mmol, 1.0eq) and 2-oxazolidinone (957mg, 11.0mmol, 1.0eq) were dissolved in dry DCM, triethylamine (1.67mL, 12.0mmol, 1.09eq) was added and the resulting mixture stirred 16h at room temperature.

The reaction was cooled down to 0°C, oxalyl chloride (944 μ L, 11.0mmol, 1.0eq) was added, and the mixture stirred 3h at room temperature, then cooled down again to 0°C. A solution of methanol (1.33mL, 33.0mmol, 3.0eq) in dry pyridine (5mL) was added, and the reaction stirred 1h at room temperature before being concentrated under vacuum.

The crude was purified on silica gel chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (1/1 v/v) as eluent to afford pure compound (1.14g, 5.72mmol, 52% yield).

Spectroscopic data was in accordance with literature^[231].

Methyl 4-oxobut-2-ynoate (E):



Propargyl alcohol (1.16mL, 20.0mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (40mL) with dihydropyran (1.82mL, 20.0mmol, 1.0eq), p-toluenesulfonic acid monohydrate (190mg, 1.0mmol, 0.05eq) and the reaction was stirred for 16h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was then filtered on silica gel with ether, and dried under vacuum to give 2.4g (17.14mmol, 86% yield) of a colorless liquid.

The protected alcohol was then dissolved in dry THF (30mL), cooled down to -78°C, n-BuLi (13.1mL, 18.85mmol, 1.1eq) was added and the solution stirred 20min before adding methyl

chloroformate (1.46mL, 18.85mmol, 1.1eq) at -78°C. The reaction was stirred 15min at -78°C then at -10°C 1h30. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under vacuum. The crude was then filtered on silica gel with ether, and dried under vacuum to give 3.6g (quant yield) of a colorless liquid.

The crude was dissolved in methanol (40mL) then p-toluenesulfonic acid monohydrate (325mg, 1.17mmol, 0.1eq) was added and after 3h of stirring at room temperature the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with ether (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give a colorless liquid (1.7g, 14.9mmol, 86% yield).

The alcohol (1.0g, 8.77mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (50mL) at 0°C then Dess-Martin periodinane (4.09g, 9.65mmol, 1.1eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1h30 before being quenched with saturated NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with DCM (3x), then the organic phase was washed with Na₂S₂O₃ (sat.), NaHCO₃ (sat.), brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Filtration on silica gel using pentane/ether (1/1 v/v) gave the title compound (550mg, 4.91mmol, 56% yield). Spectroscopic data matched the literature^[232].

(E)-Ethyl 4-oxobut-2-enoate (F):



Trimethylphosphonoacetate (8.1mL, 50.0mmol, 1.0eq) and glyoxal dimethylacetal (7.54mL, 50.0mmol, 60% wt. in H₂O, 1.0eq) were dissolved in toluene. K_2CO_3 (6.9g, 50.0mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at reflux for 3h. Upon cooling, the mixture was washed with water (2x) then brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum.

The crude mixture was dissolved in acetone/H₂O (120mL, 1:1 v/v), p-toluenesulfonic acid monohydrate (950mg, 5.0mmol, 0.1eq) was added and the reaction stirred at reflux for 2h30. Upon cooling, the mixture was extracted with ether (3x). The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ (2x) and brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was filtered on silica gel with ether to afford the title compound (4.5g, 39.4mmol, 79% over 2 steps) as a yellow solid.

Spectroscopic data was in accordance with literature^[233].

(S)-4-((1H-indol-3-yl)methyl)-3-tosyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-one (Cat E):



Compound prepared from L-Tryptophan according to literature^[234].

3-(10-methyl-5-oxo-2,3,6,7,7a,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-i*J*]quinoline-9-carbonyl)oxazolidin-2-one (121):



9-vinyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **107** (40mg, 0.226mmol, 1.0eq) and 3acryloyloxazolidin-2-one **D2** (35mg, 0.249mmol, 1.1eq) were dissolved in dry DMF (5mL) under argon and cooled down to 0°C. Diethylaluminium chloride (249 μ L, 0.249mmol, 1M in hexanes, 1.1eq) was added dropwise then the solution was stirred for 16h at room temperature. The reaction was quenched with water, and extracted with ether (4x). The organic phase was washed with water (3x), brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate to give title compound as a colorless oil (13mg, 0.040mmol, 18% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.90 (d, *J*=7.0Hz, 3H, H₉), 1.41-1.54 (m, 1H, H₂), 1.67-1.92 (m, 5H, H₂, H₄, H₁₂), 1.93-2.00 (m, 1H, H₁₁), 2.10-2.19 (m, 1H, H₁₁), 2.41-2.53 (m, 1H, H₁), 2.54-2.68 (m, 2H, H₁, H₈), 3.15-3.25 (m, 1H, H₁₃), 3.93-4.01 (m, 1H, H₇), 4.04-4.11 (m, 1H, H₇), 4.17-4.25 (m, 1H, H₁₃), 4.38-4.46 (m, 2H, H₆)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm)= 15.8 (C₉), 21.6 (C₁₂), 26.5 (C₁₁), 26.7 (C₄), 27.4 (C₂), 32.5 (C₁), 34.2, 34.4 (C₃, C₈), 40.5 (C₁₃), 42.7, 42.9 (C₅, C₇), 62.2 (C₆), 116.6 (C₁₀), 131.4 (C_{10a}), 153.3 (carbamate), 168.2 (amide ring), 174.8 (amide oxa).

methyl (7aS,8S,9S,10S)-10-methyl-5-oxo-9-(2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-2,3,6,7,7a,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-iJ]quinoline-8-carboxylate (124):



Dichloro-diisopropyltitanium (II) (100μ L, 0.1mmol, 1M in toluene, 0.5eq), (R,R)-TADDOL (Ligand D) (56mg, 0.12mmol, 0.6eq) were dissolved in dry toluene (5mL) containing 4A molecular sieves (150mg) and the mixture was stirred 1h at room temperature. 9-vinyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one 107 (35mg, 0.2mmol, 1.0eq) was added at $0^{\circ}C$ along with methyl (E)-4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-2-enoate C (44mg, 0.22mmol, 1.1eq) and the reaction was stirred at room temperature for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography with ethyl acetate to give title compound as a colorless oil (55mg, 0.148mmol, 74% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.03 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, H₁₀), 1.43-1.54 (m, 1H, H₂), 1.55-1.65 (m, 1H, H₁₃), 1.79-1.87 (m, 1H, H₁₂), 1.87-1.96 (m, 2H, H₂, H₁₃), 2.12-2.23 (m, 1H, H₁₂), 2.36-2.48 (m, 1H, H₁), 2.51-2.62 (m, 3H, H₁, H₃, H₉), 2.64-2.77 (m, 2H, H₄, H₁₄), 3.64 (s, 3H, H₅), 3.95-4.06 (m, 2H, H₇), 4.25 (t, *J*=11.0Hz, 1H, H₆), 4.34-4.42 (m, 2H, H₈), 4.60-4.67 (m, 1H, H₁₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm)= 17.20 (C₁₀), 21.61 (C₁₃), 25.61-25.64 (C₂, C₁₂), 31.94 (C₁), 36.74 (C₃), 38.11 (C₉), 40.00 (C₁₄), 42.98 (C₇), 46.32 (C₆), 49.67 (C₄), 52.16 (C₅), 61.81 (C₈), 114.90 (C₁₁), 129.96 (C_{11a}), 153.09 (R(**C**O)NCO), 167.61 (amide cycle), 173.58 (ester), 175.77 (carbamate).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=377.1

Structure assigned with NOESY.

(E)-9,9'-(but-1-ene-1,3-diyl)bis(1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one) (120) and 10-methyl-8-(6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-quinolizin-1-yl)-2,3,6,7,7a,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-iJ]quinolin-5-one (122a/b):



9-vinyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **107** (35mg, 0.2mmol, 1.0eq) was dissolved in toluene, then APTS (4mg, 0.02mmol, 0.1eq) was added and the mixture stirred at 40°C for 16h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to affords the two compounds as a 1/1.7 mixture (35mg, 0.2mmol, 100% yield). Chromatography on silica gel with ethyl acetate afforded an analytical sample of **120**:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.13 (d, *J*=7.1Hz, 3H, H₉), 1.72-1.85 (m, 8H, H₂, H₂', H₆, H₆'), 1.95-2.02 (m, 2H, H₅), 2.17-2.23 (m, 2H, H₅'), 2.44-2.55 (m, 6H, H₁, H₁', H₃), 2.58-2.64 (m, 2H, H₃'), 3.31-3.39 (m, 1H, H₈), 3.46-3.55 (m, 1H, H₇), 3.69-3.75 (m, 2H, H₇'), 5.53 (dd, *J*=15.5Hz, *J*=6.1Hz, 1H, H₁₀), 6.27 (d, *J*=15.5Hz, 1H, H₁₁)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 18.6 (C₉), 19.3 (C_{2'}), 19.8 (C₂), 21.4 (C_{6'}), 21.9 (C₆), 22.7 (C₅), 23.8 (C_{5'}), 24.8, 25.0 (C₃, C_{3'}), 33.1 (C₁, C_{1'}), 38.1 (C₈), 40.5, 40.7 (C₇, C_{7'}), 113.0 (C_{4'}), 117.8 (C₄), 125.9 (C₁₁), 129.7 (C_{4a}), 130.6 (C₁₀), 132.9 (C_{4a'}), 169.0 (C=O), 169.2 (C=O).

(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) tetrafluoroborate (Cr-SALEN-BF₄):



(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) chloride (300mg, 0.475mmol, 1.0eq) was dissolved in methyl tert-butyl ether (5mL) and silver

tetrafluoroborate (92mg, 0.475mmol, 1.0eq) was added. The solution was stirred 6h in the dark, then filtered on Celite and concentrated under vacuum to afford pure compound (300mg, 0.44mmol, 93% yield) as a brown solid^[132].

(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) hexafluoroantimonate (Cr-SALEN-SbF₆):



(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) chloride (228mg, 0.36mmol, 1.0eq) was dissolved in methyl tert-butyl ether (5mL) and silver hexafluoroantimonate (123mg, 0.36mmol, 1.0eq) was added. The solution was stirred 6h in the dark, then filtered on Celite and concentrated under vacuum to afford pure compound (310mg, 0.36mmol, 100% yield) as a brown solid^[132].

9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-12-carbaldehyde (126a/126b):



4A molecular sieves (300mg) was suspended in dry DCM (4mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) tetrafluoroborate **(Cr-SALEN-BF4)** (27mg, 0.039mmol, 0.1eq) was added, followed by acrolein (78µL, 1.17mmol, 3.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **108** (120mg, 0.39mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (1/1 -> 0/1 v/v, 1% Et₃N in the gel) to afford the Diels-Alder adduct (73mg, 0.20mmol, 52% yield) as an inseparable 1/1 mixture. MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=364.2

4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-12-carbaldehyde (127a/127b):



4A molecular sieves (300mg) was suspended in dry DCM (8mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) tetrafluoroborate **(Cr-SALEN-BF4)** (27mg, 0.04mmol, 0.1eq) was added, followed by acrolein (80 μ L, 1.20mmol, 3.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **125** (140mg, 0.40mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 72h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (6/4 – 35/65, 1% Et₃N in the gel) gave 70mg of Diels-Alder adducts (0.172mmol, 43% yield) as an inseparable 1/1.2 mixture.

(12S,12aR)-12-bromo-4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-12-carbaldehyde (128):



4A molecular sieves (160mg) was suspended in dry DCM (4mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) tetrafluoroborate **(Cr-SALEN-BF4)** (13mg, 0.02mmol, 0.1eq) was added, followed by 2-bromoacrolein **D1** (32 μ L, 0.4mmol, 2.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8hexahydro-4H-quinolizin-4-one **125** (70mg, 0.2mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (65/35, 1% Et₃N in the gel) gave the title compound as a yellow oil (20mg, 0.041mmol, 21% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.08-1.13 (m, 21H, TIPS), 1.66-1.74 (m, 3H, H₂, H₁₁), 1.80-1.90 (m, 2H, H₁₀, H₁₁), 1.91-1.98 (m, 1H, H₃), 2.11-2.20 (m, 1H, H₃), 2.25-2.35 (m, 3H, H₃, H₇), 2.36-2.43 (m, 1H, H₁), 2.51-2.65 (m, 2H, H₁, H₇), 2.97-3.03 (m, 1H, H₁₀), 3.46-3.53 (m, 1H, H₁₂), 4.49-4.55 (m, 1H, H₁₂), 9.63 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 13.3 (TIPS), 17.5, 17.8 (C₂, C₁₀), 18.2 (TIPS), 22.8 (C₁₁), 27.7, 27.8 (C₆, C₇), 30.2 (C₁), 33.3 (C₃), 40.3 (C₁₂), 64.8 (C₄), 77.7 (C₅), 115.2 (C₉), 143.8 (C₈), 171.7 (CON), 189.2 (CHO)

methyl 3-(9-oxo-4-((triisopropylsilyl)oxy)-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-pyrano[3,2-i]quinolizin-2-yl)propiolate (129):



4A molecular sieves (150mg) was suspended in dry DCM (4mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) hexafluoroantimonate (**Cr-SALEN-SbF6**) (17mg, 0.02mmol, 0.1eq) was added, followed by methyl 4-oxobut-2-ynoate **E** (44mg, 0.40mmol, 2.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **125** (70mg, 0.20mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 72h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (7/3 – 4/6, 1% Et₃N in the gel) gave 24 mg (0.052mmol, 26% yield) of the first diastereoisomer and 34mg (0.074mmol, 37% yield) of the second as yellow oil.

Diastereoisomer 1: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.00-1.16 (m, 21H, TIPS), 1.60-1.92 (m, 6H, H₂, H₃, H₆, H₇), 2.17-2.28 (m, 1H, H₂), 2.31-2.41 (m, 2H, H₁, H₁₀), 2.54-2.76 (m, 3H, H₁, H₈, H₁₀), 2.91-2.98 (m, 1H, H₆), 3.79 (s, 3H, H₁₅), 4.34 (dd, *J*=7.4Hz, *J*=13.3Hz, 1H, H₈), 4.66 (dd, *J*=3.7Hz, *J*=10.4Hz, 1H, H₁₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 13.1 (TIPS), 15.3 (C₂), 18.0 (TIPS), 18.1 (C₆), 22.8 (C₇), 30.7 (C₁), 34.2 (C₃), 36.0 (C₁₀), 37.8 (C₈), 53.0 (C₁₅), 61.4 (C₁₁), 76.3 (C₄), 85.4, 89.0, 114.1 (C₅), 144.0 (C₉), 153.7 (C₁₄), 171.3 (CON).

Diastereoisomer 2: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.97-1.15 (m, 21H, TIPS), 1.47-1.66 (m, 3H, H₂, H₆, H₇), 1.70-1.83 (m, 2H, H₃, H₇), 1.87-1.95 (m, 1H, H₃), 1.97-2.10 (m, 1H, H₂), 2.24-2.36 (m, 2H, H₁, H₁₀), 2.45-2.59 (m, 2H, H₁, H₁₀), 2.66-2.77 (m, 1H, H₈), 2.79-2.87 (m, 1H, H₆), 3.72 (s, 3H, H₁₅), 4.50 (dd, *J*=5.2Hz, *J*=13.3Hz, 1H, H₈), 4.48 (dd, *J*=5.0Hz, *J*=9.2Hz, 1H, H₁₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 13.2 (TIPS), 15.5 (C₂), 18.0 (C₆), 18.1 (TIPS), 23.1 (C₇), 29.6 (C₃), 31.1 (C₁), 34.5 (C₁₀), 35.8 (C₈), 53.0 (C₁₅), 59.9 (C₁₁), 76.3 (C₄), 85.5, 89.3, 115.1 (C₅), 142.3 (C₉), 153.6 (C₁₄), 170.3 (CON).

ethyl (E)-3-(9-oxo-4-((triisopropylsilyl)oxy)-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-pyrano[3,2-i]quinolizin-2-yl)acrylate (133) and ethyl 12-formyl-4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-11-carboxylate (131a/131b):



4A molecular sieves (300mg) was suspended in dry DCM (7mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) hexafluoroantimonate (Cr-SALEN-SbF₆) (34mg, 0.04mmol, 0.1eq) was added, followed by (E)-Ethyl 4-oxobut-2-enoate 9-(1-(99uL. 0.819mmol. 2.0eq). The solution stirred then 92 was 5min ((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one 125 (143mg, 0.41mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 72h. The reaction was guenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate $(8/2, 2 - 6/4 - 3/7, 1\% Et_3N)$ in the

gel) gave the title compound **133** as a colorless oil (42mg, 0.088mmol, 22% yield) followed by the Diels-Alder adduct **131a/131b** as a 1.2/1 mixture (102mg, 0.220mmol, 55% yield).

133 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.05-1.12 (m, 21H, TIPS), 1.30 (t, *J*=7.1Hz, 3H, H₁₆), 1.57-1.70 (m, 3H, H₂, H₆, H₇), 1.76-1.89 (m, 2H, H₃, H₇), 1.94-2.04 (m, 1H, H₂), 2.07-2.19 (m, 2H, H₃, H₁₀), 2.27-2.42 (m, 2H, H₁, H₁₀), 2.50-2.59 (m, 1H, H₁), 2.67-2.77 (m, 1H, H₈), 2.85-2.94 (m, 1H, H₆), 4.21 (d.q., *J*=7.1Hz, *J*=1.1Hz, 2H, H₁₅), 4.38 (dd, *J*=7.3Hz, *J*=13.3Hz, 1H, H₈), 4.44-4.50 (m, 1H, H₁₁), 6.11 (dd, *J*=1.8Hz, *J*=15.7Hz, 1H, H₁₃), 6.91 (dd, *J*=4.3Hz, *J*=15.7Hz, 1H, H₁₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 13.3 (TIPS), 14.4 (C16), 15.5 (C2), 18.0 (C6), 18.1 (TIPS), 23.3 (C7), 28.5 (C3), 31.1 (C1), 34.3 (C10), 35.7 (C8), 60.7 (C15), 67.8 (C11), 89.1 (C4), 115.2 (C5), 120.9 (C13), 142.9 (C9), 146.1 (C12), 166.5 (C14), 170.5 (CON).

3-methylglutarimide (134):



3-Methylglutaric acid (20.0g, 137.0mmol, 1.0eq) and urea (9.04g, 150.6mmol, 1.1eq) were heated without any solvent at 145°C for 2h, then at 185°C for 25min. After cooling down, the mixture was recrystallized with EtOH/H₂O (8/2 v/v), then washed with water to afford the title compound (14.8g, 116.5mmol, 85% yield) as white needles.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.08-1.13 (m, 3H), 2.1-2.34 (m, 3H), 2.60-2.74 (m, 2H), 7.98-8.27 (br.s, NH)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20.4, 25.6, 39.7, 172.6 (broad). MS (ESI⁺) : [M+Na]⁺ = 150.1

1-(4-bromobutyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione (135):



3-methylglutarimide **134** (7.0g, 55.12mmol, 1.0eq), K_2CO_3 (76.0g, 551.2mmol, 10.0eq), tetrabutylammonium bromide (5.32g, 16.54mmol, 0.3eq) and 1,4-dibromobutane (19.8mL, 165.4mmol, 3.0eq) were dissolved in acetone (250mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72h. The reaction was filtered off, washed with acetone and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (1/0 -> 0/1 v/v) afforded the title compound as a yellow oil (15.0g, 55.1mmol, 100% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ (ppm)= 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.17-2.36 (m, 3H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.3Hz, 2H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 20.4, 24.6, 26.9, 30.2, 33.2, 38.7, 40.8, 172.3 HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₀H₁₇BrNO₂: 262.0437. Found: 262.0442

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione (136):



Mercaptobenzothiazole (10.13g, 60.63mmol, 1.1eq) was dissolved in dry DMF (145mL), cooled to 0°C then sodium hydride (2.65g, 66.14mmol, 1.2eq) was added slowly. The mixture was stirred 15min at 0°C then 30min at room temperature and cooled down again to 0°C before adding a solution of 1-(4-bromobutyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione **135** (14.4g, 55.12mmol, 1.0eq) in 20mL of DMF. The reaction was allowed to come to room temperature then stirred 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ether (5x). The organic phase was washed with water (4x), brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with pentane/ether (1/0 – 0/1 v/v) gave title compound (14.3g, 41.1mmol, 75% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.04 (t, *J*=6.3Hz, 3H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.35 (t, *J*=7.1Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.3Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm)= 20.3, 24.6, 26.8, 27.2, 33.2, 39.0, 40.8, 121.0, 121.5, 124.3, 126.1, 135.2, 153.3, 167.1, 172.3.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₇H₂₁N₂O₂S₂: 349.1039. Found: 349.1037

1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione (137):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione **136** (14.3g, 41.1mmol, 1.0eq) was dissolved in ethanol (220mL). Then ammonium molybdate (1.0g, 0.822mmol, 0.02eq) and hydrogen peroxide (25.0mL, 246.6mmol, 30% wt. in H₂O, 6.0eq) were added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12h then quenched with water and then extracted with DCM (4x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filter off and concentrated under vacuo. The crude compound was then filtered over silica gel with ethyl acetate to afford the title compound as a white solid (13.8g, 36.3mmol, 88% yield). m.p=123-126°C

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.03 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm)= 19.9, 20.3, 24.6, 26.6, 38.4, 40.6, 54.3, 122.5, 125.6, 127.8, 128.2, 136.9, 152.8, 165.7, 172.2.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₇H₂₁N₂O₄S₂: 381.0937. Found: 381.0939

2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (138):



1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-4-methylpiperidine-2,6-dione **137** (2.0g, 5.26mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (200mL) and cooled to -78°C. LiHMDS (6.84mL, 6.84mmol, 1.3eq, 1M in THF) was added and the solution stirred 10min at this temperature then let come to room temperature over 1h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl and ether. The aqueous layer was extracted with ether (3x), and the combined organic phases were washed with NaOH (3M) (2x), brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography with pentane/ether (6/4 – 1/1 v/v) to give title compound (585mg, 3.54mmol, 67% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.89-2.16 (m, 5H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 17.0, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 20.6, 21.7, 22.4, 26.5, 37.8, 40.3, 41.1, 104.3, 134.9, 168.3.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₀H₁₆NO: 166.1226. Found: 166.1225

9-acetyl-2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (138a):



Aluminum trichloride (2.49g, 18.75mmol, 5.0eq) was dissolved in DCM (40mL) along with acetyl chloride (935 μ L, 13.15mmol, 3.5eq) and the mixture stirred 10min at room temperature. 2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **138** (620mg, 3.75mmol, 1.0eq) was then added, and the reaction was stirred 2h at room temperature before being cooled down to 0°C and quenched with saturated NaHCO₃ and a solution of Rochelle's salt. The aqueous phase was extracted with DCM (3x) then the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was filtered over silica gel with ethyl acetate to give title compound (770mg, 3.72mmol, 99% yield) as a yellow oil that crystallizes in the freezer.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ(ppm)= 1.01 (d, *J*=6.5Hz, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26-2.55 (m, 3H), 2.56-2.67 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= 20.8, 21.0, 25.7, 25.9, 30.3, 35.3, 40.8, 41.0, 115.0, 145.4, 170.3, 200.9.

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]+: C12H18NO2: 208.1332. Found: 208.1328
9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one (139):



9-acetyl-2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **138a** (770mg, 3.72mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (8mL) with triethylamine (1.04mL, 7.44mmol, 2.0eq) and cooled down to -78°C. Tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (900 μ L, 3.91mmol, 1.05eq) was added slowly, then the cooling bath was removed and the reaction stirred 15min at room temperature. Hexane (25mL) was added so that the ratio hexane/DCM was 3:1, followed by water (15mL) and the mixture was vigorously stirred 30min. The phases were separated, and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated to give title compound as a yellow oil that was used as crude.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 0.14 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.00 (d, *J*=6.3Hz, 3H), 1.66-1.87 (m, 3H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.00-2.23 (m, 4H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.40 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -4.5, -4.4, 18.3, 20.9, 21.5, 25.8, 26.3, 26.4, 35.0, 40.5, 41.1, 95.3, 115.5, 133.1, 156.7, 169.0.

Ethyl (E)-3-(4-(tert-butyldimethylsilyl)-11-methyl-9-oxo-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-pyrano[3,2-i]quinolizin-2-yl)acrylate (140), ethyl (2R,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-11-carboxylate (141) and ethyl (12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate (142a-c):



4A molecular sieves (1.36g) was suspended in dry DCM (30mL) and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-ditert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) hexafluoroantimonate (**Cr-SALEN-SbF6**) (142mg, 0.171mmol, 0.1eq) was added, followed by (E)-Ethyl 4-oxobut-2-enoate **92** (407 μ L, 3.426mmol, 2.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **139** (550mg, 1.71mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 72h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (75/25 – 6/4 – 3/7, 1% Et₃N in the gel) gave 3 fractions:

The first one contains a diastereomeric mixture 3:1 of the hetero Diels-Alder adduct ethyl (E)-3-(4-(tert-butyldimethylsilyl)-11-methyl-9-oxo-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-pyrano[3,2i]quinolizin-2-yl)acrylate **140** (24mg, 0.054mmol, 3% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= Can't be given due to mixture

¹³C NMR (Major)(100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -4.0, -3.6, 14.2, 17.5, 18.1, 22.6, 23.2, 25.1, 25.6, 34.4, 35.5, 36.1, 38.6, 40.7, 60.6, 67.5, 89.5, 115.2, 120.6, 142.9, 145.7, 166.4, 172.6



The second fraction contained pure ethyl (2R,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **141** (231mg, 0.516mmol, 30% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.12 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.92 (d, *J*=6.3Hz, H₃) 0.90-0.94 (m, 9H, TBS), 1.27 (t, *J*=7.2Hz, H₈), 1.46-1.54 (m, 1H, H₁), 1.57-1.66 (m, 1H, H₁₃), 1.67-1.83 (m, 2H, H₄, H₁₂), 1.89-2.09 (m, 3H, H₁, H₂, H₁₃), 2.15-2.24 (m, 1H, H₉), 2.40-2.54 (m, 2H, H₄, H₉), 2.74-2.89 (m, 2H, H₁₂, H₁₄), 3.00-3.12 (m, 1H, H₇), 3.36 (d, *J*=11.9Hz, 1H, H₆), 4.11-4.21 (m, 2H, H₈), 4.59 (dd, *J*=8.2Hz, 13.5Hz, 1H, H₁₄), 9.74 (s, 1H, CHO) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -3.8 (TBS), -3.7 (TBS), 14.2 (C₈), 18.3 (TBS), 18.9 (C₁₂), 21.2 (C₃), 23.1 (C₁₃), 25.8 (TBS), 27.9 (C₂), 31.8 (C₉), 36.5, 36.7 (C₇, C₁₄), 41.4 (C₄), 43.2 (C₁), 54.1 (C₆), 61.4 (C₈), 62.7 (C₅), 122.3 (C₁₁), 141.5 (C₁₀), 171.8, 174.1 (COX), 203.1 (CHO).

The third fraction contained the 3 other Diels-Alder product as an inseparable mixture **142a-c** (215mg, 0.48mmol, 28% yield).

Methyl (E)-3-((12aR)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-11-methyl-9-oxo-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-pyrano[3,2-i]quinolizin-2-yl)acrylate (143) and methyl (12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate (144, 145, 146, 147):



4A molecular sieves (3.0g) was suspended in dry DCM (50mL) previously degassed for 1h with argon, and (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminochromium(III) hexafluoroantimonate **(Cr-SALEN-SbF6)** (314mg, 0.778mmol, 0.1eq) was added, followed by (E)-methyl 4-oxobut-2-enoate **F** (846mg, 7.56mmol, 2.0eq). The solution was stirred 5min then 9-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-2-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-4H-quinolizin-4-one **139** (1.21g, 3.78mmol, 1.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 96h. The reaction was guenched with saturated

NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate $(75/25 - 6/4 - 4/6, 1\% \text{ Et}_3\text{N} \text{ in the gel})$ gave 3 fractions:

The first one contains a diastereomeric mixture 4:1 of the hetero Diels-Alder adduct methyl (E)-3-(4-(tert-butyldimethylsilyl)-11-methyl-9-oxo-3,5,6,7,9,10,11,12-octahydro-2H-

pyrano[3,2-i]quinolizin-2-yl)acrylate 143 (49mg, 0.113mmol, 3% yield).

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₃₇NO₅Si: 436.2514. Found: 436.2503



The second fraction contained pure methyl (2R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **144** (880mg, 2.02mmol, 53% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 0.12 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.90-0.94 (m, 12H, H₃, TBS), 1.41-1.53 (m, 1H, H₁), 1.54-1.64 (m, 1H, H₁₃), 1.64-1.78 (m, 2H, H₄, H₁₂), 1.86-2.06 (m, 3H, H₁, H₂, H₁₃), 2.11-2.22 (m, 1H, H₉), 2.37-2.54 (m, 2H, H₄, H₉), 2.72-2.91 (m, 2H, H₁₂, H₁₄), 3.00-3.12 (m, 1H, H₇), 3.36 (d, *J*=12.0Hz, 1H, H₆), 3.71 (s, 3H, H₈), 4.59 (dd, *J*=8.0Hz, 13.3Hz, 1H, H₁₄), 9.72 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -3.8 (TBS), -3.7 (TBS), 18.3 (TBS), 18.8 (C₁₂), 21.2 (C₃), 23.1 (C₁₃), 25.7 (TBS), 27.9 (C₂), 31.8 (C₉), 36.4, 36.5 (C₇, C₁₄), 41.4 (C₄), 43.2 (C₁), 52.5 (C₈), 54.1 (C₆), 62.7 (C₅), 122.3 (C₁₁), 141.4 (C₁₀), 171.7, 174.6 (COX), 203.1 (CHO). HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₃₇NO₅Si: 436.2514. Found: 436.2503



The third fraction contained the 3 other Diels-Alder product as an inseparable mixture (555mg, 1.27mmol, 34% yield). A 1/1 mixture (180mg) of methyl (2R,11S,12R,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate **145** and methyl (2S,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate **146** (les deux premiers) can be obtained by chromatographing using cyclohexane/ethyl acetate (4/6 v/v, 1% Et₃N in gel) as well as a 10mg analytical sample of methyl (2S,11S,12R,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate **147**:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.12 (s, 3H, TBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.94 (s, 9H, TBS), 1.05 (d, *J*=6.3Hz, 3H, H₃), 1.48-1.59 (m, 1H, H₁₃), 1.71-1.89 (m, 4H, H₁, H₁₂, H₁₃), 2.11 (dd, *J*=9.8Hz, *J*=18.3Hz, 1H, H₄), 2.18-2.32 (m, 2H, H₂, H₁₄), 2.34-2.41 (m, 1H, H₉), 2.73-2.92 (m,

4H, H₄, H₇, H₉, H₁₂), 3.50 (d, *J*=3.2Hz, 1H, H₆), 3.70 (s, 3H, H₈), 4.48 (dd, *J*=6.7Hz, *J*=13.2Hz, 1H, H₁₄), 9.67 (s, 1H, CHO) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -4.1, -3.5 (TBS), 17.3 (C₁₂), 18.3 (TBS), 22.3, 22.4 (C₃, C₁₃), 23.8 (C₂), 25.8 (TBS), 29.5 (C₉), 37.1 (C₇), 39.1, 39.3 (C₄, C₁₄), 40.9 (C₁), 52.5 (C₈), 53.8 (C₆), 64.1 (C₅), 114.5 (C₁₁), 144.7 (C₁₀), 170.7, 172.9 (CON, CO₂), 201.2 (CHO). HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₃₇NO₅Si: 436.2514. Found: 436.2503

(7aS,8S,9R,11aR)-7a-bromo-8-hydroxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinolin-12-one (148):



Method 1: (12S,12aR)-12-bromo-4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-12-carbaldehyde **128** (10mg, 0.021mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (3mL) with DIPEA (14µL, 0.083mmol, 4.0eq), then TBSOTf (14µL, 0.06mmol, 3.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (1/9, 1% Et₃N in the gel) gave the title compound as a white powder (5mg, 0.01mmol, 50% yield).

Method 2: (12S,12aR)-12-bromo-4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-12-carbaldehyde **128** (10mg, 0.021mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (3mL) and cooled down to -78°C. LiHMDS (25µL, 0.025mmol, 1M THF, 1.2eq) was added and the solution stirred 2h at this temperature. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (1/9, 1% Et₃N in the gel) gave the title compound as a white powder (5mg, 0.01mmol, 50% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ(ppm)= 1.07-1.13 (m, 21H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.90 (d, *J*=4.2Hz, 1H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : δ(ppm)= 13.2 (TIPS), 16.9, 18.1 (TIPS), 20.1, 21.1, 28.0, 28.3, 32.1, 39.6, 45.8, 63.0, 76.3, 77.2, 111.2, 144.2, 172.3 (CO).

MS (ESI+) : [M+H]+=484.1

X-RAY analysis: Space group: monoclinic C2, non-center-symmetric Flack parameter: 0 R=5.5%

5,8-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinolin-12-one (149a/149b):



9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-12-carbaldehyde **126a**/**126b** (73mg, 0.20mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (15mL) with DIPEA (140 μ L, 0.804mmol, 4.0eq), then TBSOTf (140 μ L, 0.6mmol, 3.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (75/25, 1% Et₃N in the gel) gave two diastereoisomers (31mg and 42mg, 17% and 23% yield respectively over 2 steps) as yellow oils.

Diastereoisomer 1: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.12 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.25-1.33 (m, 1H, H₆), 1.39-1.45 (m, 1H, H₅), 1.49-1.57 (m, H₃), 1.62-1.81 (m, 4H, H₆, H₁₁, H₂, H₂O below), 1.91-1.98 (m, 1H, H₃), 2.01-2.09 (m, 2H, H₇, H₁₀), 2.10-2.15 (m, 1H, H₇), 2.19-2.26 (m, H₂), 2.52-2.55 (m, 1H, H₁), 2.60-2.67 (m, 1H, H₁₂), 2.78-2.87 (m, 1H, H₁₀), 3.58-3.62 (m, 1H, H₄), 4.17-4.23 (m, 1H, H₁₂)

 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃) : $\delta(\text{ppm})\text{=}$ -4.5 (TBS), -4.4 (TBS), -3.9 (TBS), -3.9 (TBS), 16.6, 18.1 (TBS), 18.4 (TBS), 18.7, 22.6, 25.2, 25.9 (TBS), 31.5, 36.1, 37.6, 47.3, 48.8, 59.2, 73.6, 112.5 (C_9), 149.1 (C_8), 172.1 (CO).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=478.3

Diastereoisomer 2: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 0.05 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.94 (s, 9H, TBS), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 5H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.02-3.09 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H) ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)= -4.5 (TBS), -4.3 (TBS), -3.7 (TBS), -3.4 (TBS), 18.1 (TBS), 18.4 (TBS), 20.1, 22.1, 24.1, 25.9, 25.9, 26.0, 28.2, 30.3, 37.6, 47.2, 51.0, 58.3, 76.0, 113.5, 145.5, 172.9 (CO). MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=478.3

5-((triisopropylsilyl)oxy)-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinolin-12-one (150a/150b):



4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-12carbaldehyde **127a/127b** (70mg, 0.143mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (10mL) with DIPEA (120 μ L, 0.688mmol, 4.0eq), then TMSOTf (62 μ L, 0.34mmol, 2.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 64h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with ethyl acetate (7/3, 1% Et_3N in the gel) gave a mixture of diastereoisomers as a 1.3/1 ratio (70mg, 0.146mmol, 85% yield).

5-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,10,11-octahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-8,12(9H)-dione (152a/152b):



5-((triisopropylsilyl)oxy)-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9methanobenzo[i]quinolin-12-one **150a/150b** (70mg, 0.146mmol, 1.0eq, 1/1.3 diasteomeric ratio) was dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (30mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 10bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 16h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum to give the crude alcohols as a colorless oil in an inseparable 1.3/1 ratio. After drying for 16h, the crude was dissolved in dry DCM (10mL), Dess-Martin periodinane (723µL, 0.34mmol, 2.4eq) and the mixture was stirred 5h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and Na₂S₂O₃, and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (4/6 -> 3/7 v/v, 1% Et₃N in the gel) to afford the ketone (30mg, 0.074mmol, 51% over 2 steps) of as an inseparable 1/1.5 mixture. MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=404.3

ethyl 12-oxo-5-((triisopropylsilyl)oxy)-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (153a/153b):



ethyl 12-formyl-4-oxo-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-j]quinoline-11-carboxylate **131a/b** (102mg, 0.220mmol) was dissolved in dry DCM (15mL) with DIPEA (150 μ L, 0.880mmol, 4.0eq), then TMSOTf (117 μ L, 0.66mmol, 3.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 64h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (7/3, 1% Et₃N in the gel) gave a mixture of diastereoisomers (85mg, 0.154mmol, 70%). Chromatography on silica gel with cyclohexane/ethyl acetate (75/25, 1% Et₃N in the gel) afforded a first mixture of 2 diastereoisomers (64mg) followed by one pure diastereoisomer (21mg) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.08 (s, 9H, TMS), 1.04-1.11 (m, 21H, TIPS), 1.25 (t, *J*=7.1Hz, 3H, H₁₅), 1.36-1.43 (m, 1H, H₁₀), 1.57-1.65 (m, 1H, H₉), 1.66-1.89 (m, 4H, H₉, H₁₀,

H₁₁), 1.95-2.11 (m, 2H, H₃, H₅), 2.15-2.25 (m, 1H, H₁₂), 2.34-2.41 (m, 1H, H₁₂), 2.57-2.66 (m, 2H, H₄, H₁₃), 2.71-2.75 (m, 1H, H₁), 2.86-2.96 (m, H₅), 3.98-4.04 (m, 1H, H₁₄), 4.17-4.29 (m, 2H, H₁₃, H₁₄), 4.31 (dd, J=4.4Hz, J=7.8Hz, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 0.3 (TMS), 13.2 (TIPS), 14.2 (C₁₅), 18.1 (TIPS), 18.7 (C₉), 18.9 (C₅), 22.7 (C₁₁), 35.1, 35.2 (C₁₀, C₁₂), 37.2 (C₁₃), 38.4 (C₄), 45.7, 45.8 (C₁, C₃), 58.4 (C₈), 60.4 (C₁₄), 69.5 (C₂), 111.9 (C₇), 146.4 (C₆), 170.8 (CO₂), 175.1 (CON). MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=550.9

Ethyl (7S,7aR,9R,11aR)-8,12-dioxo-5-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (154a) and ethyl (7R,7aS,9R,11aR)-8,12-dioxo-5-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (154b):



Ethyl 12-oxo-5-((triisopropylsilyl)oxy)-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **153a**/**153b** (85mg, 0.154mmol, 1/1.2 ratio, 1.0eq) was dissolved in ethanol (10mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (30mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 4bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 16h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum to give the crude alcohols as a colorless oil.

In a separate flask, oxalyl chloride (17 μ L, 0.193mmol, 1.25eq) and dry DMSO (30 μ L, 0.424mmol, 2.75eq) were stirred together for 10min in dry DCM (10mL) before adding the dried mixture of alcohols at -78°C. The reaction was stirred at this temperature for 1h30 then triethylamine (96 μ L, 0.693mmol, 4.5eq) was added and the mixture was let to room temperature for 1h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (2/8 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave an inseparable mixture 1.2/1 of the two diastereoisomers **154a-b** (38mg, 0.080mmol, 52% over 2 steps).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺=476.7

Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate (155) and methyl (7R,7aS,8R,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (159):



(2R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-

1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **144** (224mg, 0.52mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (15mL) with DIPEA (453 μ L, 2.59mmol, 5.0eq), then TMSOTf (234 μ L, 1.29mmol, 2.5eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (75/25 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave an inseparable mixture 1/3 of the two diastereoisomers (**155/156**) (155mg, 0.31mmol, 60% yield).

The crude was dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (60mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 8bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 48h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5, v/v, 1% Et_3N in the gel) gave the unreacted protected alcohol **155** (31mg, 0.06mmol, 20% yield) followed by the unprotected alcohol **158** (80mg, 0.183mmol, 59% yield, 80% overall) as a colorless oil.

155: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.08 (s, 9H, TMS), 0.12 (s, 6H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 1.25 (d, *J*=6.8Hz, 3H, H₃), 1.31-1.37 (m, 1H, H₄), 1.63-1.73 (m, 2H, H₁₃), 1.97-2.10 (m, 3H, H₂, H₄, H₁₂), 2.13-2.21 (m, 1H, H₉), 2.29-2.41 (m, 2H, H₆, H₉), 2.65 (dd, *J*=1.1Hz, *J*=4.3Hz, 1H, H₁), 2.69-2.83 (m, 2H, H₁₂, H₁₄), 2.90-2.99 (m, 1H, H₇), 3.69 (s, 3H, H₈), 3.85 (d.t, *J*=4.7Hz, *J*=13.0Hz, 1H, H₁₄), 4.42 (dd.d, *J*=0.9Hz, *J*=4.3Hz, *J*=9.2Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -3.8, -3.5 (TBS), 0.3 (TMS), 18.3 (TBS), 19.3 (C₁₂), 21.3 (C₃), 21.7 (C₁₃), 25.9 (TBS), 31.2 (C₂), 33.5 (C₉), 37.2, 37.3, 37.4 (C₄, C₇, C₁₄), 45.6 (C₆), 51.4 (C₁), 52.0 (C₈), 59.0 (C₁₅), 67.9 (C₅), 113.4 (C₁₁), 143.4 (C₁₀), 174.5 (CON), 175.2 (CO₂). MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ = 508.3

158: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.12 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.97-1.03 (m, 1H, H₄), 1.08 (d, *J*=6.6Hz, 1H, H₃), 1.64-1.74 (m, 2H, H₁₃), 1.89(dd.d, *J*=1.1Hz, *J*=4.7Hz, *J*=12.7Hz, 1H, H₆), 1.93-2.12 (m, 3H, H₂, H₄, H₁₂, bit of OH below also), 2.28-2.37 (m, 1H, H₉), 2.39-2.49 (m, 1H, H₉), 2.56-2.60 (m, 1H, H₁), 2.67-2.80 (m, 2H, H₇, H₁₂), 2.85-2.94 (m, 1H, H₁₄), 3.54-3.63 (m, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, H₈), 3.91 (d.t, *J*=4.7Hz, *J*=13.1Hz, 1H, H₁₄), 3.95-3.99 (m, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -3.8, -3.5 (TBS), 18.3 (TBS), 18.6, 19.4 (C₃, C₁₂), 21.8 (C₁₃), 25.8 (TBS), 28.8 (C₂), 33.2 (C₉), 37.0 (C₄, C₁₄), 40.9 (C₇), 51.7 (C₁), 52.4 (C₆), 52.6 (C₈), 59.1 (C₁₅), 67.9 (C₅), 113.1 (C₁₁), 143.7 (C₁₀), 173.8 (CON), 175.0 (CO₂) [Looks like C₅, CON and CO₂ double, maybe cause OH bond]

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₃H₃₇NO₅Si: 436.2514. Found: 436.2503

Methyl (7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (159) and methyl (7R,7aS,8S,9S,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (160):



Methyl (2R,11S,12R,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **145** and methyl (2S,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-

1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **146** (94mg, 0.22mmol, 1/1 ratio, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (10mL) with DIPEA (151 μ L, 0.87mmol, 4.0eq), then TMSOTf (98 μ L, 0.54mmol, 2.5eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave 70mg of an inseparable mixture of the two diastereoisomers as well as 15mg of pure **159** (85mg overall, 0.17mmol, 78% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.08 (s, 9H, TMS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.93-0.96 (m, 1H, H₄), 1.14 (d, *J*=6.9Hz, 1H, H₃), 1.60-1.70 (m, 1H, H₁₃), 1.73-1.83 (m, 1H, H₁₃), 1.96-2.06 (m, 1H, H₁₂), 2.08-2.25 (m, 4H, H₂, H₄, H₆, H₉), 2.32 (dd.d, *J*=1.0Hz, *J*=4.8Hz, *J*=16.2Hz, 1H, H₉), 2.55-2.67 (m, 3H, H₁, H₇, H₁₄), 2.75-2.85 (m, 1H, H₁₂), 3.68 (s, 3H, H₈), 4.18-4.25 (m, 1H, H₁₄), 4.53 (dd, *J*=4.5Hz, *J*=7.9Hz, 1H, H₅)

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ (ppm)= -4.0, -3.9 (TBS), 0.3 (TMS), 18.3, 18.8, 20.2, 22.6 (C₃, C₁₂, C₁₃, TBS), 25.8 (TBS), 26.9 (C₂), 35.2 (C₉), 37.0 (C₁₄), 38.2 (C₇), 43.5 (C₄), 46.1 (C₆), 51.8, 52.0 (C₁, C₈), 59.2 (C₁₅), 65.9 (C₅), 112.9 (C₁₁), 146.3 (C₁₀), 171.8, 175.5 (CON, CO₂).

Methyl (7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (163) and methyl (7R,7aS,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate (164):



A mixture of methyl (2R,11S,12R,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **159** and methyl (2S,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **160** (70mg, 0.138mmol, 1.0eq) were dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (30mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 8bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 48h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude was then dissolved in pyridine (2mL) and acetic anhydride (2mL) and the reaction was stirred for 16h. The mixture was evaporated using toluene as a co-solvent, and chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (45/55 v/v, 1% Et₃N in the gel) to give title compound **163** (27mg, 0.060mmol, 94% over 2 steps) and **164** (33mg, 0.07mmol, 95% over 2 steps overall) as colorless oils.

163 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.11(s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.99-1.03 (m, 1H, H₄), 1.20 (d, *J*=6.9Hz, 3H, H₃), 1.60-1.74 (m, 1H, H₁₃), 1.77-1.86 (m, 1H, H₁₃), 1.94 (s, 3H, Ac), 1.99-2.08 (m, 1H, H₁₂), 2.18-2.38 (m, 5H, H₂, H₄, H₆, H₉), 2.59-2.69 (m, 2H, H₇, H₁₄), 2.77-2.88 (m, 2H, H₁, H₁₂), 3.64 (s, 3H, H₈), 4.21-4.28 (m, 1H, H₁₄), 5.59 (dd, *J*=4.3Hz, *J*=8.5Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -4.00, -3.9 (TBS), 18.3, 18.7, 20.2, 20.7 (C₃, C₁₂, Ac, TBS), 22.5 (C₁₃), 25.8 (TBS), 27.0 (C₂), 35.0 (C₉), 37.4 (C₁₄), 38.8 (C₇), 43.4 (C₄), 44.8 (C₆), 48.8 (C₁), 52.1 (C₈), 59.1 (C₁₅), 67.4 (C₅), 112.5 (C₁₁), 146.5 (C₁₀), 169.8, 171.3, 174.5 (CON, CO₂).

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₅H₄₀NO₆Si: 478.2619. Found: 478.2621

164 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.13 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.95 (d, *J*=7.3Hz, 3H, H₃), 1.38-1.43 (m, 1H, H₄), 1.68-1.76 (m, 2H, H₁₃), 1.92 (dd, *J*=9.8Hz, *J*=13.9Hz, 1H, H₄), 1.99 (s, 3H, Ac), 2.02-2.08 (m, 1H, H₁₂), 2.20-2.31 (m, 2H, H₂, H₆), 2.32-2.42 (m, 2H, H₉), 2.72-2.90 (m, 4H, H₁, H₇, H₁₂, H₁₄), 3.65 (s, 3H, H₈), 3.93 (d.t, *J*=4.7Hz, *J*=13.1Hz, 1H, H₁₄), 5.35 (dd, *J*=4.5Hz, *J*=9.3Hz, 1H, H₅)

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ (ppm)= 3.8, -3.5 (TBS), 18.3 (TBS), 19.5 (C₁₂), 20.6 (Ac), 21.5 (C₃), 21.7 (C₁₃), 23.9 (C₂), 25.9 (TBS), 33.5 (C₉), 37.3, 37.3 (C₄, C₁₄), 38.4 (C₇), 43.4 (C₆), 49.5 (C₁), 52.2 (C₈), 58.5 (C₁₅), 68.0 (C₅), 113.1 (C₁₁), 143.8 (C₁₀), 169.4, 170.4, 174.1 (CON, CO₂). HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₅H₄₀NO₆Si: 478.2619. Found: 478.2621

Methyl (7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate (165):



(2S,11S,12R,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-

1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **147** (15mg, 0.034mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (5mL) with DIPEA (24μ L, 0.136mmol, 4.0eq), then TMSOTf (16μ L, 0.086mmol, 2.5eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (75/25 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave title compound (10mg, 0.020mmol, 58% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.06 (s, 9H, TMS), 0.15 (s, 3H, TBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.95 (s, 9H, TBS), 1.04 (d, *J*=7.2Hz, 3H, H₃), 1.50 (dd, *J*=5.8Hz, 12.6Hz, 1H, H₄), 1.60-1.71 (m, 1H, H₁₃), 1.73-1.86 (m, 3H, H₄, H₆, H₁₃), 2.00-2.09 (m, 1H, H₁₂), 2.25-2.33 (m, 1H, H₉), 2.38-2.48 (m, 2H, H₉, H₁₄), 2.52-2.55 (m, 1H, H₁), 2.59-2.69 (m, 1H, H₂), 2.78-2.88 (m, 1H, H₁₂), 2.90-2.95 (m, 1H, H₇), 3.59 (s, 3H, H₈), 4.00-4.08 (m, 1H, H₁₄), 4.64-4.70 (m, 1H, H₅) 13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ (ppm)= -4.0, -3.5 (TBS), 2.1 (TMS), 18.4 (TBS), 18.7 (C₁₂), 21.9 (C₁₃), 22.8, 22.9 (C₂, C₃), 25.9 (TBS), 33.4 (C₉), 37.2 (C₁₄), 38.5 (C₇), 45.2 (C₄), 50.4 (C₆), 52.0 (C₈), 54.4 (C₁), 58.3 (C₁₅), 68.7 (C₅), 111.5, 147.0, 170.9, 173.4.

Methyl (7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (166):



Methyl (7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]guinoline-7-

carboxylate **165** (10mg, 0.020mmol, 1.0eq) was dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (4mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 8bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 48h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude was then dissolved in pyridine (1mL) and acetic anhydride (1mL) and the reaction was stirred for 16h. The mixture was evaporated using toluene as a co-solvent, and chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (4/6 v/v, 1% Et₃N in the gel) to give title compound (9mg, 0.019mmol, 94% over 2 steps) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.15 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS), 0.94 (s, 9H, TBS), 1.02 (d, *J*=7.1Hz, 3H, H₃), 1.55 (dd, *J*=5.0Hz, *J*=13.2Hz, 1H, H₄), 1.59-1.67 (m, 1H, H₁₃), 1.73-1.81 (m, 2H, H₄, H₁₃), 1.86 (dd *J*=4.1Hz, 1H, H₆), 1.99-2.07 (m, 1H, H₁₂), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.20-2.27 (m, 1H, H₉), 2.41 (t.d, *J*=3.2Hz, *J*=13.3Hz, 1H, H₁₄), 2.46-2.52 (m, 1H, H₉), 2.52-2.58 (m, 1H, H₂), 2.66 (dd, *J*=2.3Hz, *J*=3.3Hz, 1H, H₁), 2.77-2.88 (m, 1H, H₁₂), 3.11-3.15 (m, 1H, H₇), 3.61 (s, 3H, H₈), 3.99-4.06 (m, 1H, H₁₄), 5.68 (dd, *J*=3.8Hz, 1H, H₅)

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ (ppm)= -4.0, -3.5 (TBS), 18.4, 18.7 (C₁₂, TBS), 21.4, 21.9, 22.8 (C₃, C₁₃, Ac), 23.9 (C₂), 25.9 (TBS), 33.3 (C₉), 37.2 (C₁₄), 38.7 (C₇), 43.6 (C₄), 49.7 (C₆), 50.4 (C₁), 52.1 (C₈), 58.1 (C₁₅), 71.8 (C₅), 111.2 (C₁₁), 147.5 (C₁₀), 169.3, 170.8, 173.3 (CON, CO₂). HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₅H₄₀NO₆Si: 478.2619. Found: 478.2621

Methyl (7S,7aR,8R,9R,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (161), methyl (7R,7aS,8S,9R,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate (162) and methyl (7S,7aR,8S,9R,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (170)



A crude mixture of **145**, **146** and **147** (1/0.56/0.6) (400mg, 0.919mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (40mL) with DIPEA (640 μ L, 3.67mmol, 4.0eq), then TMSOTf (416 μ L, 2.30mmol, 2.5eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (7/3 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave an inseparable mixture of the three diastereoisomers.

The crude was dissolved in ethanol (10mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (60mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 8bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 48h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5, v/v, 1% Et₃N in the gel) an inseparable mixtrure of unprotected alcohols **161**, **162 and 170** (160mg, 0.367mmol, 40% overall) as a colorless oil.

Ethyl (7S,7aR,8R,9R,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (167a), ethyl (7R,7aS,8S,9R,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate (167b) and ethyl (7S,7aR,8S,9R,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8hydroxy-10-methyl-12-oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (167c)



The mixture ethyl (12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **142a-c** (200mg, 0.44mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (15mL) with DIPEA (305μ L, 1.76mmol, 4.0eq), then TMSOTf (245 μ L, 1.34mmol, 3.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under

vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (75/25 v/v, 1% Et_3N in the gel) gave an inseparable mixture of the three diastereoisomers.

The crude was dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (40mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 2bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 16h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5, v/v, 1% Et₃N in the gel) gave an inseparable unprotected alcohols **167a**, **167b** and **167c** (72mg, 0.160mmol, 36% overall) as a colorless oil.

Ethyl (7R,7aS,9R,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (173a/173b):



Ethyl (2R,11R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-*J*]quinoline-11-carboxylate **141** (67mg, 0.15mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (5mL) with DIPEA (130 μ L, 0.75mmol, 5.0eq), then TMSOTf (81 μ L, 0.45mmol, 3.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 64h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Filtration on silica gel chromatography with ethyl acetate (1% Et₃N in the gel) gave a mixture of inseparable diastereoisomers 1/1.3 (50mg, 0.096mmol, 64% yield).

Ethyl (7R,7aS,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-8,12-dioxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (174):



Ethyl (7R,7aS,9R,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate**173a-b**(130mg, 0.25mmol, 1/1.3 ratio, 1.0eq) was dissolved in ethanol (10mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (49mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 10bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 16h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum to give the crude alcohols as a colorless oil. After drying for 16h, the crude was dissolved in dry DCM (10mL), Dess-Martin periodinane (1.06mL, 0.50mmol, 2.0eq) and the mixture was stirred 2h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and Na₂S₂O₃, and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (1/1 -> 3/7 v/v,

1% Et_3N in the gel) to afford the ketone (16mg, 0.035mmol, 14% over 2 steps) of as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.14 (s, 6H, TBS), 0.94 (s, 9H, TBS), 1.02 (d, *J*=6.7Hz, 3H, H₃), 1.22-1.28 (m, 1H, H₄), 1.30 (d, *J*=7.2Hz, 3H, H₈), 1.74-1.82 (m, 1H, H₁₄), 2.02-2.12 (m, 1H, H₁₃), 2.27-2.48 (m, 4H, H₂, H₄, H₉), 2.59-2.68 (m, 1H, H₆), 2.72 (dd, *J*=1.5Hz, *J*=12.2Hz, 1H, H₅), 2.78-2.89 (m, 1H, H₁₃), 3.03-3.11 (m, 2H, H₁, H₁₅), 3.91 (d.t, *J*=5.1Hz, *J*=13.3Hz, 1H, H₁₅), 4.20-4.27 (m, 2H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -3.7, -3.4 (TBS), 14.1 (C₈), 18.3 (TBS), 19.9, 20.1 (C₃, C₁₃), 21.7 (C₁₄), 25.8 (TBS), 32.7, 33.0 (C₂, C₉), 38.3, 38.4, 38.9 (C₆, C₄, C₁₅), 54.3 (C₅), 60.0 (C₁₂), 61.4 (C₇), 63.5 (C₁), 111.5 (C₁₁), 144.6 (C₁₀), 169.4 (C_a), 173.4 (C_c), 205.0 (C_b).

Methyl (7S,7aR,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-8,12-dioxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate and methyl (7R,7aS,9S,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-8,12-dioxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (176a/176b):



A mixture of methyl (7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **161** and methyl (7R,7aS,8S,9S,10S,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-

methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **162** (80mg, 0.158mmol, 1.0eq) were dissolved in ethanol (5mL) in an autoclave, and palladium hydroxide on charcoal (32mg, 20% wt.) was added. The autoclave was sealed off, 10bars of hydrogen were put and the mixture was stirred 16h at room temperature. The mixture was filtered on Celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum to give the crude alcohols as a colorless oil.

In a separate flask, oxalyl chloride (20μ L, 0.237mmol, 1.5eq) and dry DMSO (34μ L, 0.574mmol, 3.0eq) were stirred together for 10min in dry DCM (10mL) before adding the dried mixture of alcohols at -78°C. The reaction was stirred at this temperature for 1h30 then triethylamine (110μ L, 0.79mmol, 5.0eq) was added and the mixture was let to room temperature for 1h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (2/8 v/v, 1% Et₃N in the gel) gave an inseparable mixture 1.65/1 of the two diastereoisomers (30mg, 0.069mmol, 44% over 2 steps).

Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aR)-10-methyl-5,12-dioxo-8-((trimethylsilyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (180/181):



Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7carboxylate **155** (50mg, 0.10mmol, 1.0eq) was dissolved in THF (3mL), NaHCO₃ (1mL, 5% wt. in H₂O) was added, followed by TBAF (500µL, 0.50mmol, 5.0eq, 1M in THF) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give a mixture 2/1 of the 2 diastereoisomers. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/1 v/v) gave 9mg of the first diastereoisomer **180** and 17mg of the second **181** (66% yield overall). The products need to be kept dry under inert atmosphere at -20°C to avoid epimerization. Attempt to characterize the products led to very fast epimerization in CDCl₃.

Methyl (7R,7aS,8R,9S,10R,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (182a/182b):



Methyl (7R,7aS,8R,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **158** (100mg, 0.231mmol, 1.0eq) was dissolved in THF (5mL), NaHCO₃ (2.3mL, 5% wt. in H₂O) was added, followed by TBAF (1.15mL, 1.15mmol, 5.0eq, 1M in THF) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5 v/v) gave an inseparable mixture of diastereoisomers 1/1 (20mg, 0.062mmol, 27% yield).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ = 322.4

Methyl (7R,7aS,8R,9R,10R,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (183a/183b):



methyl (7R,7aS,8R,9S,10R,11aR)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **158** (140mg, 0.322mmol, 1.0eq) was dissolved in pyridine (3mL) and acetic anhydride (3mL) and stirred at room temperature for 16h. The reaction was concentrated under vacuum to afford the crude acetylated product. It was then dissolved in THF (8mL), NaHCO₃ (3.2mL, 5% wt. in H₂O) was added, followed by TBAF (1.61mL, 1.61mmol, 5.0eq, 1M in THF) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ ethyl acetate (1/9 v/v) gave an inseparable mixture of diastereoisomers 1.5/1 (100mg, 0.277mmol, 86% yield over 2steps).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ = 364.4

Methyl (7R,7aS,8S,9R,10R,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (184a/184b):



(2R,12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate 144 (880mg, 2.02mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (40mL) with DIPEA (1.41mL, 8.12mmol, 4.0eq), then TMSOTf (735µL, 4.06mmol, 2.0eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with CHCl₃/iPrOH (8/2) (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was dissolved in dry THF (30mL), TBAF (6.0mL, 6.0mmol, 1M in THF, 3.0eq) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30min. The reaction was guenched with NH₄CI (sat.) and extracted with CHCl₃/iPrOH (7/3) (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (96/4 v/v) gave an inseparable mixture of unprotected alcohols 182a-b and **184a-b** (480mg, 1.50mmol, 75% yield over 2steps). $MS(ESI^{+}): [M+H]^{+} = 322.4$

Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aS)-5-hydroxy-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (193):



Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aR)-10-methyl-5,12-dioxo-8-((trimethylsilyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **180** (16mg, 0.041mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (4mL), cooled down to -30°C, then K-Selectride (45µL, 0.045mmol, 1M in THF, 1.1eq) was added and the solution was allowed to come to room temperature over 16h while stirring. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate gave title compound (10mg, 0.025mmol, 62% yield) as a single diastereoisomer as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.07 (s, 9H, TMS), 1.26 (d, *J*=7.1Hz, 3H, H₃), 1.31-.38 (m, 1H, H₁₂), 1.53-1.62 (m, 1H, H₁₃), 1.67-1.92 (m, 5H, H₄, H₉, H₁₂, H₁₃), 1.93-2.00 (m, 1H, H₉), 2.02-2.10 (m, 1H, H₂), 2.27(dd, *J*=7.9Hz, *J*=13.7Hz, 1H, H₄), 2.33-2.40 (m, 1H, H₆), 2.85 (dd, *J*=1.6Hz, *J*=4.0Hz, 1H, H₁), 3.02-3.11 (m, 1H, H₇), 3.23-3.33 (m, 1H, H₁₄), 3.43-3.51 (m, 1H, H₁₄), 3.97-4.02 (m, 1H, H₁₀), 4.33 (dd.d, *J*=1.1Hz, *J*=4.0Hz, *J*=9.3Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 0.2 (TMS), 21.5, 22.5, 24.1 (C₃, C₁₂, C₁₃), 29.9 (C₂), 33.4 (C₉), 36.2 (C₇), 38.3 (C₁₄), 39.8 (C₄), 43.3 (C₆), 46.2 (C₁₁), 50.9 (C₁), 51.8 (C₈), 59.0 (C₁₅), 68.2 (C₅), 71.5 (C₁₀), 176.2, 176.7 (COO, CON)

Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aS)-5-hydroxy-10-methyl-12-oxo-8-((trimethylsilyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (194):



Methyl (7R,7aS,8S,9S,10R,11aR)-10-methyl-5,12-dioxo-8-((trimethylsilyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **181** (27mg, 0.069mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (5mL), cooled down to -30°C, then K-Selectride (76 μ L, 0.076mmol, 1M in THF, 1.1eq) was added and the solution was allowed to come to room temperature over 16h while stirring. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/9 v/v) gave title compound (18mg, 0.045mmol, 66% yield) as a single diastereoisomer as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.06 (s, 9H, TMS), 1.28 (d, *J*=6.7Hz, 3H, H₃), 1.54-1.70 (m, 3H, H₉, H₁₂, H₁₃), 1.75-2.04 (m, 6H, H₂, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 2.06-2.24 (m, 2H, H₆, H₉), 2.60-2.64 (m, 1H, H₁), 2.86-2.97 (m, 1H, H₁₄), 3.01-3.10 (m, 1H, H₇), 3.66 (s, 3H, H₈), 3.92-3.99 (m, 1H, H₁₄), 3.99-4.02 (m, 1H, H₁₀), 4.40 (dd, *J*=3.6Hz, *J*=9.2Hz, 1H, H₅)

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ (ppm)= 0.2 (TMS), 18.9, 20.6, 21.4 (C₃, C₁₂, C₁₃), 31.5 (C₂), 33.3 (C₄), 35.5 (C₁₄), 36.7 (C₇), 38.2 (C₉), 41.0 (C₁₁), 49.5 (C₆), 51.7, 51.8 (C₁, C₈), 58.4 (C₁₅), 67.8 (C₅), 68.5 (C₁₀), 174.3, 176.1 (CO₂, CON).

Methyl (4aR,7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (186):



Methyl (7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **164** (30mg, 0.063mmol, 1.0eq) was dissolved in THF (3mL), NaHCO₃ (0.6mL, 5% wt. in H₂O) was added, followed by TBAF (315 μ L, 0.315mmol, 5.0eq, 1M in THF) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/9 v/v) gave title compound (15mg, 0.042mmol, 66% yield) as a single diastereoisomer as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.24 (d, *J*=7.2Hz, 3H, H₃), 1.21-1.26 (m, 1H, H₄), 1.52-1.67 (m, 2H, H₁₂, H₁₃), 1.75-1.84 (m, 1H, H₁₃), 1.95 (s, 3H, Ac), 2.14-2.23 (m, 1H, H₂), 2.36 (d,d, *J*=13.1Hz, *J*=11.4Hz, 1H, H₄), 2.42-2.52 (m, 3H, H₉, H₁₁, H₁₄), 2.53-2.61 (m, 1H, H₁₂), 2.69 (dd, *J*=3.0Hz, 1H, H₁), 2.73-2.82 (m, 2H, H₆, H₉), 2.98 (dd.d, *J*=3.8Hz, *J*=11.8Hz, *J*=14.6Hz, 1H, H₇), 3.67 (s, 3H, H₈), 4.12-4.19 (m, 1H, H₁₄), 5.66 (dd, *J*=3.3Hz, *J*=9.0Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 14.3 (C₁₃), 19.2, 19.4 (C₃, C₁₂), 20.6 (Ac), 27.0 (C₂), 36.0 (C₁₄), 40.6 (C₇), 42.7 (C₄), 43.1 (C₉), 46.7 (C₆), 49.2, 49.4 (C₁, C₁₁), 52.4 (C₈), 61.4 (C₁₅), 66.9 (C₅), 169.4, 172.0, 173.4 (CON, CO₂), 206.4 (C₁₀)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₉H₂₆NO₆: 364.1755. Found: 364.1747

Methyl (4aR,5S,7S,7aR,8R,9S,10R,11aS)-8-acetoxy-5-hydroxy-10-methyl-12oxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (204):



Methyl (4aR,7S,7aR,8R,9S,10R,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **186** (15mg, 0.042mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (5mL), cooled down to -30°C, then K-Selectride (46 μ L, 0.046mmol, 1M in THF, 1.1eq) was added and the solution was allowed to come to room temperature over 16h while stirring. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5 v/v) gave title compound (12mg, 0.033mmol, 79% yield) as a single diastereoisomer.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ(ppm)= 1.02 (dd, *J*=4.0Hz, *J*=12.4Hz, 1H, H₄), 1.19 (d, *J*=7.0Hz, 3H, H₃), 1.52-1.64 (m, 1H, H₁₃), 1.70 (t.d, *J*=2.8Hz, *J*=13.2Hz, 1H, H₉), 1.76-1.83 (m, 2H, H₁₂, H₁₃), 1.84-1.89 (m, 1H, H₁₁), 1.95 (s, 3H, Ac) 2.04-2.08 (m, 2H, H₉, H₁₂), 2.11-2.18 (m, 1H, H₂), 2.19-2.26 (m, 2H, H₄, H₆), 2.74-2.77 (m, 1H, H₁), 2.91-3.00 (m, 1H, H₇), 3.40-3.50 (m, 1H, H₁₄), 3.62 (s, 3H, H₈), 3.95-3.99 (m, 1H, H₁₀), 4.14-4.20 (m, 1H, H₁₄), 5.57 (dd, *J*=3.8Hz, *J*=8.9Hz, 1H, H₅)

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ(ppm)= 19.5, 19.8, 20.1, 20.7 (C3, C12, C13, Ac), 26.8 (C2), 35.1 (C7), 37.8, 37.9 (C9, C14), 40.1 (C11), 45.5 (C4), 46.8 (C6), 49.0 (C1), 51.9 (C8), 56.8 (C15), 67.3 (C5), 68.8 (C10), 169.8, 173.3, 175.8 (COO, CON).

(7R,7aS,8S,9R,10R,11aS)-7-(methoxycarbonyl)-10-methyldodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-5,8-diyl diacetate (202) and (203):



The mixture methyl (7R,7aS,8R,9R,10R,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **183a**/**183b** (100mg, 0.277mmol, 1.5/1 ratio, 1.0eq) was dissolved in dry THF (10mL), cooled down to -30°C, then K-Selectride (304μ L, 0.304mmol, 1M in THF, 1.1eq) was added and the solution was allowed to come to room temperature over 16h while stirring. The reaction was quenched with water and extracted with CHCl₃/iPrOH (7/3) (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give an inseparable 2/1 mixture of naked alcohols (40mg, 0.124mmol, 45% yield). The alcohols were acetylated using pyridine (2mL) and acetic anhydride (2mL) following the same method as above.

The diastereoisomers (35mg, 0.086mmol, 1.0eq) were dissolved in dry DCM (5mL), Lawesson reagent (19mg, 0.047mmol, 0.55eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was concentrated under vacuum then chromatographed on silica gel using ethyl acetate to furnish the thioamide as the same inseparable 2/1 mixture of diastereoisomers (30mg, 0.071mmol, 83% yield).

The mixture was dissolved in dry methanol/THF (4mL, 1/1 v/v) at 0°C, NiCl₂.6H₂O (135mg, 0.568mmol, 8.0eq) was added followed by NaBH₄ (41mg, 1.065mmol, 15.0eq). The solution became dark and stirred at 0°C for 1h30 before being filtered on Celite and washed with DCM. Column chromatography on silica gel using DCM/MeOH (97/3 v/v) gave the diastereoisomers **202** (8mg, 0.02mmol, 29%) and **203** (8mg, 0.02mmol, 29%) as yellow oil.

202 ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.14 (d, *J*=7.0Hz, 1H, H₃), 1.32-1.41 (m, 1H, H₁₂), 1.63-1.76 (m, 4H, H₁, H₁₂, H₁₃), 1.78-1.86 (m, 3H, H₄, H₉), 1.87-1.96 (m, 2H, H₉, H₁₁), 2.03 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.18-2.27 (m, 1H, H₂), 2.34 (dd, *J*=5.0Hz, 12.0Hz, 1H, H₆), 2.58-2.70 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 2.74 (td, *J*=4.0Hz, 12.2Hz, 12.2Hz, 1H, H₇), 2.92-3.05 (br, 1H, H₁₄), 3.24-3.35 (br, 1H, H₁₆), 3.66 (s, 3H, H₈), 4.87-4.90 (m, 1H, H₁₀), 5.00-5.03 (m, 1H, H₅)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 19,7 (C₃), 21.3, 21.5 (Ac), 23.7 (C₁₃), 25.6 (C₁₂), 28.1 (C₂), 28.5 (C₉), 36.4 (C₁), 37.7 (C₆), 42.1 (C₇), 43.0 (C₁₁), 50.7 (C₁₄), 52.2 (C₈), 52.8 (C₁₆), 72.4 (C₅), 73.0 (C₁₀), 169.8, 170.1, 174.5 (CO₂)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₁H₃₂NO₆: 394.2224. Found: 364.2219

203 ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ (ppm)= 1.21 (d, *J*=7.0Hz, 3H, H₃), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H, H₁), 2.03 (s, 3H, Ac), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.91-2.06 (m, 5H), 2.27-2.34 (m, 1H, H_{14 ou 16}), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.71 (td, *J*=4.4, 12.2Hz, 1H, H₇), 2.89 (br t, 1H, H_{14 ou 16}), 3.03 (br, 1H, H_{14 ou 16}), 3.64 (s, 3H, H₈), 3.86 (br, 1H, H_{14 ou 16}), 5.02-5.05 (m, 2H, H₅, H₁₀)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20.1 (C₃), 21.2, 21.3 (Ac), 22.5 (C₁₃), 26.8, 27.0, 27.8 (C₂), 32.7 (C₉), 36.0 (C₁), 41.4 (C₇), 52.1, 52.2, 52.4 (C₈, C₁₄, C₁₆), 70.9 (C₅, C₁₀), 169.9, 170.5 (CO₂)

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₂₁H₃₂NO₆: 394.2224. Found: 364.2219

Methyl (4aR,7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (187):



Methyl (7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **166** (20mg, 0.042mg, 1.0eq) was dissolved in dry THF (4mL), TBAF (126mL, 0.126mmol, 1M in THF 3.0eq) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30min. The reaction was quenched with NH₄Cl (sat.) and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/9 v/v) gave title compound as a single diastereoisomer (15mg, 0.04mmol, quant). After separation of the enantiomer via Mosher's ester formation, the *ee* is 48%.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.93 (d, *J*=7.2Hz, 3H, H₃), 1.43-1.54 (m, 2H, H₁₂, H₁₃), 1.57-1.68 (m, 2H, H₄, H₁₃), 1.88 (dd, *J*=9.7Hz, 13.5Hz, 1H, H₄), 2.07-2.12 (m, 4H, H₆, Ac), 2.20-2.24 (m, 1H, H₁₁), 2.34 (dd, *J*=5.3Hz, 15.2Hz, 1H, H₉), 2.55-2.67 (m, 2H, H₂, H₁₂), 2.74 (dd, *J*=2.7Hz, 4.2Hz, 1H, H₁), 2.84 (dd, *J*=2.2Hz, 15.8Hz, 1H, H₉), 3.08-3.16 (m, 1H, H₁₄), 3.17-3.25 (m, 1H, H₁₄), 3.45-3.51 (m, 1H, H₇), 3.59 (s, 3H, H₈), 5.61 (dd, *J*=2.5Hz, 4.3Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 17.2 (C₁₂), 18.6 (C₁₃), 21.2, 21.5 (C₃, Ac), 23.7 (C₂), 39.7 (C₁₄), 41.3 (C₇), 41.7 (C₄), 43.0 (C₉), 49.7 (C₁), 50.3 (C₁₁), 51.3 (C₆), 52.4 (C₈), 59.4 (C₁₅), 70.8 (C₅), 170.9, 172.1, 173.3 (COX), 205.8 (C₁₀).

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₉H₂₆NO₆: 364.1755. Found: 364.1745

Methyl (7R,7aS,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (185a/185b):



Methyl (7R,7aS,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-12oxo-2,3,4,6,7,7a,8,9,10,11-decahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **164** (17mg, 0.0357mg, 1.0eq) was dissolved in dry THF (4mL), TBAF (107mL, 0.107mmol, 1M in THF 3.0eq) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30min. The reaction was quenched with NH₄Cl (sat.) and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/9 v/v) gave title compound as an inseparable 1/1 mixture of diastereoisomers (13mg, 0.035mmol, quant). HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₉H₂₆NO₆: 364.1755. Found: 364.1745 Methyl (9S,10S,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (188, 189a-b, 190):



A mixture of methyl (12S,12aR)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-formyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,10,11,12-decahydropyrido[2,1-J]quinoline-11-carboxylate 145, 146 and 147 (the third fraction of the Diels-Alder reaction) (550mg, 1.27mmol, 1.0eq) was dissolved in dry DCM (35mL) with DIPEA (883µL, 5.08mmol, 4.0eg), then TMSOTf (460µL, 2.54mmol, 2.0eg) was added and the mixture stirred at room temperature for 16h. The reaction was guenched with water and extracted with CHCl₃/iPrOH (8/2) (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude was dissolved in dry THF (20mL), TBAF (3.81mL, 3.81mmol, 1M in THF, 3.0eq) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30min. The reaction was guenched with NH₄Cl (sat.) and extracted with CHCl₃/iPrOH (7/3) (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give 303 mg (0.95mmol, 75% yield) of crude unprotected alcohol. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (98/2 - 97/3 - 96/4 v/v) gave 2 fractions: the first fraction (219mg) contained 3 inseparable products (188, 189a-b, 191), and the second (190) (84mg) gave pure compound methyl (4aR,7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate 187 upon acetylating with Ac₂O/Pyridine. MS (ESI⁺) : $[M+H]^+ = 322.4$

methyl(7R,7aS,9S,10S,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate(185a-b)and(2aS,2a1R,4aR,8aR,10R,11S,11aR)-10-methyldecahydro-2H-8,11-methanobenzofuro[3,4-hi]quinoline-2,4,12(2a1H)-trione (191):



The first fraction of methyl (9S,10S,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **(189a-b, 188, 191)** (30mg, 0.0934mmol) was dissolved in pyridine (3mL) and acetic anhydride (3mL) and stirred at room temperature for 16h. The crude was concentrated under vacuum and chromatographed on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/9 v/v). The first fraction gave 21mg of **185a-b** and **186** as an in separable mixture. The second fraction contained (2aS,2a1R,4aR,8aR,10R,11S,11aR)-10-methyldecahydro-2H-8,11-methanobenzofuro[3,4-hi]quinoline-2,4,12(2a1H)-trione **191** (9mg, 0.031mmol) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 1.06-1.11 (m, 1H, H₄), 1.21 (d, *J*=7.1Hz, 3H, H₃), 1.50-1.61 (m, 1H, H₁₃), 1.63-1.71 (m, 1H, H₁₃), 1.73-1.82 (m, 1H, H₁₂), 2.26-2.30 (m, 1H, H₁₁), 2.31-2.40 (m, 3H, H₂, H₄, H₁₂), 2.68 (dd, *J*=8.2Hz, 11.0Hz, 1H, H₆), 2.78 (dd, *J*=8.7Hz, 16.6Hz, 1H, H₉), 2.90 (dd, *J*=9.9Hz, 16.6Hz, 1H, H₉), 3.12 (dd, *J*=3.2Hz, 4.2Hz, 1H, H₁), 3.19 (dd.d, *J*=8.7Hz, 9.9Hz, 11.0Hz, 1H, H₇), 3.30-3.44 (m, 2H, H₁₄), 5.17 (dd, *J*=4.3Hz, 8.1Hz, 1H, H₅) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 19.3 (C₁₃), 19.8 (C₃), 21.1 (C₁₂), 27.3 (C₂), 35.1 (C₇), 37.5 (C₉), 38.9 (C₁₄), 40.2 (C₄), 41.0 (C₆), 48.7, 49.0 (C₁, C₁₁), 58.8 (C₁₅), 75.4 (C₅), 174.4, 176.4 (COX), 209.4 (C₁₀).

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]+: C₁₆H₂₀NO₄: 290.1387. Found: 290.1389

(4aR,5R,8S,8aR,9S,10S,11S,12aS)-11-methyl-7,13-dioxodecahydro-2H,7H-1,10:5,8-dimethanobenzo[4,5]oxepino[4,3-b]pyridin-9-yl acetate (207):



methyl (4aR,7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-8-acetoxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **187** (30mg, 0.083mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (5mL), cooled down to -30°C, then K-Selectride (91 μ L, 0.091mmol, 1M in THF, 1.1eq) was added and the solution was allowed to come to 0°C 1h30 while stirring. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol (95/5 v/v) gave title compound **207** (9mg, 0.027mmol, 33% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm)= 0.97 (d, *J*=7.1Hz, 3H, H₃), 1.49-1.55 (m, 1H, H₄), 1.59-1.66 (m, 1H, H₁₃), 1.78-1.87 (m, 4H, H₄, H₉, H₆, H₁₂), 1.87-1.96 (m, 2H, H₁₁, H₁₂), 2.06-2.14 (m, 4H, H₁₃, Ac), 2.41-2.48 (m, 1H, H₂), 2.54 (d.t, *J*=5.6Hz, 11.4Hz, 1H, H₉), 2.67 (dd, *J*=1.7Hz, 2.4Hz, 1H, H₁), 2.82 (dd, *J*=2.1Hz, 5.4Hz, 1H, H₇), 3.26-3.34 (m, 1H, H₁₄), 3.54-3.62 (m, 1H, H₁₄), 4.63 (d, *J*=5.9Hz, 1H, H₁₀), 5.10 (dd, *J*=2.7Hz, 5.8Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 18.1 (C₁₃), 21.4, 21.5 (C₃, Ac), 24.1 (C₂), 39.1, 39.6, 40.1 (C₇, C₉, C₁₄), 41.0 (C₁₁), 44.5 (C₄), 48.6 (C₆), 50.5 (C₁), 58.4 (C₁₅), 70.8 (C₅), 82.4 (C₁₀), 170.2, 173.3, 175.4 (COX).

HRMS (ESI) Calcd. for [M+H]⁺: C₁₈H₂₄NO₅: 334.1649. Found: 334.1644

Methyl (4aR,7S,7aR,8S,9S,10S,11aR)-10-methyl-5,12-dioxo-8-(((R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)dodecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate (211):



The second fraction of methyl (9S,10S,11aR)-8-hydroxy-10-methyl-5,12-dioxododecahydro-1,9-methanobenzo[i]quinoline-7-carboxylate **190** (10.0mg, 0.031mmol, 1.0eq) was dissolved in dry THF (5mL), followed by dicyclohexylcarbodiimide (19mg, 0.094mmol, 3.0eq), DMAP (2mg, 0.019mmol, 0.6eq) and (R)-(+)-Mosher acid (22mg, 0.094mmol, 3.0eq). The reaction was stirred for 16h at room temperature then quenched with water and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x), then the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum. Column chromatography on silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1/1 v/v) gave an analytical amount of Mosher's ester mixture as a 2.85/1 ratio.

Bibliographie

- a) E. J. S. K. C. Nicolaou, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, 1996; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 44-122.
- [2] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.
- [3] M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. DiPietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Research* 2001, *61*, 1013.
- [4] H. V. Trinh, L. Perrin, P. G. Goekjian, D. Gueyrard, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2944-2953.
- [5] P. Siengalewicz, J. Mulzer, U. Rinner, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 72* (Ed.: H.-J. Knölker), Academic Press, **2013**, pp. 1-151.
- [6] G. Yang, Y. Wang, J. Tian, J.-P. Liu, *PLOS ONE* **2013**, *8*, e74916.
- [7] X. Ma, D. R. Gang, *Natural Product Reports* **2004**, *21*, 752-772.
- [8] D. Ma, Z. Zhong, Z. Liu, M. Zhang, S. Xu, D. Xu, D. Song, X. Xie, X. She, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4328-4331.
- [9] H. Yang, R. G. Carter, L. N. Zakharov, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9238-9239.
- [10] K. Koyama, H. Morita, Y. Hirasawa, M. Yoshinaga, T. Hoshino, Y. Obara, N. Nakahata, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3681-3690.
- [11] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44-57.
- [12] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1733-1738.
- [13] C. R. Johnson, J. R. Shanklin, R. A. Kirchhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6462-6463.
- [14] D. J. Peterson, J. Org. Chem. **1968**, *33*, 780-784.
- [15] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- [16] D. Gueyrard, R. Haddoub, A. Salem, N. S. Bacar, P. G. Goekjian, Synlett 2005, 2005, 520-522.
- [17] N. Gigant, S. Habib, M. Medoc, P. G. Goekjian, D. Gueyrard, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6501-6506.
- [18] N. Dussart, H. V. Trinh, D. Gueyrard, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4790-4793.
- [19] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836.
- [20] P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1978, 829-834.
- [21] P. J. Kocienski, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1980**, 1045-1050.
- [22] G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, J. Org. Chem. 1995, 60, 3194-3204.
- [23] I. E. M. a. J. Pospíšil, in *Category 6, Compounds with All-Carbon Functions, Vol. 47a*, 1st Edition ed. (Ed.: A. de Meijere), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2010**.
- [24] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1175-1178.
- [25] J. Bourdais, D. Abenhaim, B. Sabourault, A. Lorre, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 491-496.
- [26] a) W. E. Truce, Kreider, E.M. and Brand, W.W., in *Organic Reactions*, **1970**, pp. 99-215; b) A. I. Meyers, M. E. Ford, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1735-1742; c) V. L. Calo, L.; Pesce, G, *Gazz. Chim. Ital.* **1979**, *109*, 703-704.
- [27] N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939-1973.
- [28] G. H. J. B. Baudin, S. A. Julia, R. Lorne and O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336.
- [29] G. H. J. B. Baudin, S. A. Julia, R. Lorne and O. Ruel, Bull. Soc. Chim. Fr. 1993, 130, 856.
- [30] A. B. Charette, H. Lebel, J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 10327-10328.
- [31] N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *Synthesis* **1996**, *1996*, 652-666.

- [32] R. Bellingham, K. Jarowicki, P. Kocienski, V. Martin, *Synthesis* **1996**, *1996*, 285-296.
- [33] A. B. Charette, C. Berthelette, D. St-Martin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149-5153.
- [34] P. R. Blakemore, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2002, 2563-2585.
- [35] A. B. Charette, C. Berthelette, D. St-Martin, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6619.
- [36] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1998*, 26-28.
- [37] P. Liu, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10772-10773.
- [38] K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7546-7553.
- [39] J. Pospíšil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348-2352.
- [40] Y. Hirooka, M. Nitta, T. Furuta, T. Kan, *Synlett* **2008**, *2008*, 3234-3238.
- [41] K. C. Nicolaou, T. Lister, R. M. Denton, C. F. Gelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7501-7505.
- [42] X. Pu, D. Ma, J. Org. Chem. 2006, 71, 6562-6572.
- [43] J. Ren, Y. Liu, L. Song, R. Tong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2986-2989.
- [44] F. Billard, R. Robiette, J. Pospíšil, J. Org. Chem. 2012, 77, 6358-6364.
- [45] P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, *2000*, 365-366.
- [46] C. Aïssa, J. Org. Chem. 2006, 71, 360-363.
- [47] L. Zhu, C. Ni, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5089-5100.
- [48] A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105-7108.
- [49] D. A. Alonso, C. Nájera, M. Varea, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 573-577.
- [50] D. Mirk, J.-M. Grassot, J. Zhu, Synlett 2006, 2006, 1255-1259.
- [51] a) K. Ando, M. Oguchi, T. Kobayashi, H. Asano, N. Uchida, *J. Org. Chem.* 2020, *85*, 9936-9943; b) K. Ando, D. Takama, *Org. Lett.* 2020, *22*, 6907-6910.
- [52] R. Robiette, J. Pospíšil, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 836-840.
- [53] L. Legnani, A. Porta, P. Caramella, L. Toma, G. Zanoni, G. Vidari, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3092-3100.
- [54] C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1831-1844.
- [55] P. R. Blakemore, PhD thesis, University of Glasgow (Glasgow), **1999**.
- [56] A. Fürstner, C. Aïssa, C. Chevrier, F. Teplý, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5832-5837.
- [57] J. Pospíšil, I. E. Markó, Org. Lett. 2006, 8, 5983-5986.
- [58] S. Surprenant, W. Y. Chan, C. Berthelette, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4851-4854.
- [59] C. Bonini, L. Chiummiento, V. Videtta, F. Colobert, G. Solladié, *Synlett* **2006**, *2006*, 2427-2430.
- [60] B. Bourdon, M. Corbet, P. Fontaine, P. G. Goekjian, D. Gueyrard, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 747-749.
- [61] B. Bourdon, PhD thesis, Université de Lyon **2011**.
- [62] M. Corbet, B. Bourdon, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 750-754.
- [63] a) L. Tomas, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 4599-4601; b)
 L. Tomas, B. Bourdon, J. C. Caille, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, *2013*, 915-920.
- [64] L. Tomas, G. Boije af Gennäs, M. A. Hiebel, P. Hampson, D. Gueyrard, B. Pelotier, J. Yli-Kauhaluoma, O. Piva, J. M. Lord, P. G. Goekjian, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7452-7466.
- [65] S. Habib, F. Larnaud, E. Pfund, T. Lequeux, B. Fenet, P. G. Goekjian, D. Gueyrard, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1872-1875.
- [66] S. Habib, D. Gueyrard, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 871-875.
- [67] B. Gao, Y. Zhao, M. Hu, C. Ni, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7803-7810.
- [68] E. Rodrigo, J. L. García Ruano, M. B. Cid, J. Org. Chem. 2013, 78, 10737-10746.
- [69] H. V. Trinh, PhD thesis, Université de Lyon **2016**.
- [70] P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363.
- [71] Q. Yuan, D. Liu, W. Zhang, Org. Lett. 2017, 19, 1886-1889.
- [72] J. T. WrÓBel, J. Cybulski, Z. Dabrowski, *Synthesis* **1977**, *1977*, 686-688.
- [73] J. B. P. A. Wijnberg, H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179-187.

- [74] H. Heaney, M. O. Taha, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1993-1996.
- [75] A. Chihab-Eddine, A. Jilale, A. Daïch, B. Decroix, J. Heterocycl. Chem. 2000, 37, 1543-1548.
- [76] G. Takehiko, K. Michio, S. Minoru, S. Ryu, *Bull. Chem. Soc. Jap* **1989**, *62*, 1205-1210.
- [77] H. Neumann, D. Strübing, M. Lalk, S. Klaus, S. Hübner, A. Spannenberg, U. Lindequist, M. Beller, *Org. Bio. Mol. Chem.* **2006**, *4*, 1365-1375.
- [78] L.-X. Liu, Y.-P. Ruan, Z.-Q. Guo, P.-Q. Huang, J. Org. Chem. 2004, 69, 6001-6009.
- [79] X. Zhou, P.-Q. Huang, *Synlett* **2006**, *2006*, 1235-1239.
- [80] P.-Q. Huang, L.-X. Liu, B.-G. Wei, Y.-P. Ruan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927-1929.
- [81] P. Q. Huang, W. H. Meng, *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 99-101.
- [82] J.-X. Du, H.-Y. Huang, P.-Q. Huang, Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 3461-3466.
- [83] S.-H. Kim, Y. Park, H. Choo, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6657-6660.
- [84] C. M. Schuch, R. A. Pilli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973-1980.
- [85] K. T. Wanner, F. F. Paintner, *Liebigs Ann.* **1996**, *1996*, 1941-1948.
- [86] P. Deprez, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3781-3792.
- [87] G. M. Schwarzwalder, S. E. Steinhardt, H. V. Pham, K. N. Houk, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6014-6017.
- [88] S. Peixoto, M.-T. Martin, D. Crich, B. Delpech, C. Marazano, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9907-9910.
- [89] J. P. Michael, *The Alkaloids, Volume 75, Vol. 75*, Elsevier, 2016.
- [90] B. Raison, N. Dussart, L. Levy, P. G. Goekjian, D. Gueyrard, J. Org. Chem. 2020, 85, 864-875.
- [91] Y.-C. Tsai, M.-L. Yu, M. El-Shazly, L. Beerhues, Y.-B. Cheng, L.-C. Chen, T.-L. Hwang, H.-F. Chen, Y.-M. Chung, M.-F. Hou, Y.-C. Wu, F.-R. Chang, *J. Nat. Prod.* 2015, *78*, 2346-2354.
- [92] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7503-7509.
- [93] S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491-3494.
- [94] L. R. Liou, A. J. McNeil, A. Ramirez, G. E. S. Toombes, J. M. Gruver, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4859-4868.
- [95] A. Kaga, Y. L. Tnay, S. Chiba, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3506-3508.
- [96] G. Stork, S. R. Dowd, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2178-2180.
- [97] B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732-5740.
- [98] M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6039-6049.
- [99] L. Yang, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2461-2464.
- [100] L. Yang, C.-H. Lei, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3918-3921.
- [101] L. Yang, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 10390-10391.
- [102] S. Tong, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4417-4420.
- [103] S. Tong, X. Yang, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6492-6497.
- [104] X. Zhang, X.-M. Xu, L. Zhao, J. You, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3898-3901.
- [105] V. López-Carrillo, N. Huguet, Á. Mosquera, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978.
- [106] a) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 1697-1699; b) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* 1990, *46*, 4003-4018.
- [107] D. L. Comins, M. F. Baevsky, H. Hong, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10971-10972.
- [108] R. Yoneda, Y. Sakamoto, Y. Oketo, K. Minami, S. Harusawa, T. Kurihara, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3749-3752.
- [109] M. M. S. Andappan, P. Nilsson, H. von Schenck, M. Larhed, J. Org. Chem. 2004, 69, 5212-5218.

- [110] X. Wu, P. Nilsson, M. Larhed, J. Org. Chem. 2005, 70, 346-349.
- [111] J. Mo, L. Xu, J. Xiao, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 751-760.
- [112] E. A. Severino, E. R. Costenaro, A. L. L. Garcia, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305-308.
- [113] S. S. Kinderman, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, Org. Lett. 2001, 3, 2045-2048.
- [114] M. L. Bennasar, T. Roca, M. Monerris, D. García-Díaz, J. Org. Chem. 2006, 71, 7028-7034.
- [115] L. Manzoni, M. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623-2625.
- [116] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, Chem. Rev. 2011, 111, 4599-4657.
- [117] Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069-4072.
- [118] T. Lu, Z. Song, R. P. Hsung, Org. Lett. 2008, 10, 541-544.
- [119] W. Adam, S. G. Bosio, B. T. Wolff, Org. Lett. 2003, 5, 819-822.
- [120] P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7735-7738.
- [121] a) A. R. de Faria, E. L. Salvador, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 3651-3661;
 b) J. C. L. Ambrósio, R. H. d. A. Santos, C. R. D. Correia, *J. Braz. Chem. Soc.* 2003, *14*, 27-38; c) M. S. Valle, P. Retailleau, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 1957-1960; d) U. Gross, M. Nieger, S. Bräse, *Org. Lett.* 2009, *11*, 4740-4742.
- [122] V. M. de Almeida, R. J. dos Santos, A. J. da Silva Góes, J. G. de Lima, C. R. Duarte Correia, A. R. de Faria, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 684-687.
- [123] A. N. Baumann, F. Reiners, T. Juli, D. Didier, Org. Lett. 2018, 20, 6736-6740.
- [124] C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *Tetrahedron* **2021**, *94*, 132316.
- [125] L. E. Overman, P. J. Jessup, Tetrahedron Lett. 1977, 18, 1253-1256.
- [126] W. Oppolzer, L. Bieber, E. Francotte, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4537-4540.
- [127] C. W. Ludwig, L.-G., Acta Chem. Scand. 1989, 43, 676-679.
- [128] a) S. A. Kozmin, M. T. Green, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 8045-8047; b) S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 3039-3052; c) S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 7165-7166; d) S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 5252-5253; e) S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 9562-9573.
- [129] S. A. Kozmin, V. H. Rawal, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13523-13524.
- [130] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, M. Kar, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15909-15917.
- [131] T. Ohfusa, A. Nishida, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1893-1906.
- [132] Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 7843-7844.
- [133] B. Boren, J. S. Hirschi, J. H. Reibenspies, M. D. Tallant, D. A. Singleton, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8991-8995.
- [134] C. Gaulon, P. Gizecki, R. Dhal, G. Dujardin, Synlett 2002, 2002, 0952-0956.
- [135] C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192-4202.
- [136] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.* 2013, *42*, 902-923.
- [137] P. D. Leeson, R. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, K. Hoogsteen, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954-1968.
- [138] I. Graham, P. J. Stevenson, *ARKIVOC* 2003, 139-144.
- [139] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986-990.
- [140] a) H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 4598-4599; b) G. Dagousset, J. Zhu, G. Masson, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 14804-14813.
- [141] H. Xiong, R. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449-4453.
- [142] L. He, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang, Org. Lett. 2014, 16, 5972-5975.
- [143] S. Suga, T. Nishida, D. Yamada, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14338-14339.
- [144] M. G. Nilson, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833-3836.

- [145] a) H. Deng, X. Yang, Z. Tong, Z. Li, H. Zhai, *Org. Lett.* 2008, *10*, 1791-1793; b) B. Cheng, F. Wu, X. Yang, Y. Zhou, X. Wan, H. Zhai, *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 12569-12572.
- [146] T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370.
- [147] H. Ishibashi, K. Ohata, M. Niihara, T. Sato, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **2000**, 547-553.
- [148] H. Ishibashi, I. Kato, Y. Takeda, M. Kogure, O. Tamura, *Chem. Commun.* **2000**, 1527-1528.
- [149] T. Taniguchi, A. Ishita, M. Uchiyama, O. Tamura, O. Muraoka, G. Tanabe, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922-1925.
- [150] T. Taniguchi, K. Iwasaki, M. Uchiyama, O. Tamura, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4389-4390.
- [151] T. Taniguchi, G. Tanabe, O. Muraoka, H. Ishibashi, Org. Lett. 2008, 10, 197-199.
- [152] G. K. Friestad, Y. Wu, Org. Lett. 2009, 11, 819-822.
- [153] P. Renaud, S. Schubert, *Synlett* **1990**, *1990*, 624-626.
- [154] D. P. Curran, E. Eichenberger, M. Collis, M. G. Roepel, G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279-4288.
- [155] J. Guin, R. Fröhlich, A. Studer, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 779-782.
- [156] F. Drouet, J. Zhu, G. Masson, Adv. Syn. Cata. 2013, 355, 3563-3569.
- [157] S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. Eur. J.* 2015, *21*, 14205-14210.
- [158] T. Bach, J. Schröder, *Synthesis* **2001**, *112*, 1117-1124.
- [159] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* 2007, *316*, 582-585.
- [160] M. D. Clift, C. N. Taylor, R. J. Thomson, Org. Lett. 2007, 9, 4667-4669.
- [161] M. Bekkaye, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1510-1513.
- [162] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 278-281.
- [163] C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, Tetrahedron 2010, 66, 413-445.
- [164] A. Alix, C. Lalli, P. Retailleau, G. Masson, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 10389-10392.
- [165] J. O. S. Varejão, E. V. V. Varejão, S. A. Fernandes, Eur. J. Org. Chem. 2019, 2019, 4273-4310.
- [166] A. T. Francesco Fringuelli, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley, **2001**.
- [167] C. Spino, H. Rezaei, Y. L. Dory, J. Org. Chem. 2004, 69, 757-764.
- [168] R. J. S. Francis A. Carey, *Advanced Organic Chemistry Part B: Reaction and Synthesis*, Springer US, **2007**.
- [169] S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7381-7396.
- [170] K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 4092-4094.
- [171] K. N. Houk, L. J. Luskus, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 4606-4607.
- [172] E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3979-3982.
- [173] G. Stork, E. E. V. A. N. Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4501-4501.
- [174] M. Gates, G. Tschudi, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1109-1110.
- [175] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2023-2025.
- a) V. Z. Majid M. Heravi, *Recent Applications of Selected Name Reactions in the Total Synthesis of Alkaloids* Elsevier, **2021**; b) M. M. Heravi, V. F. Vavsari, *RSC Adv.* **2015**, 5, 50890-50912; c) K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807; d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, *41*, 1668-1698.
- [177] X. Li, L. Hu, J. Jia, H. Gu, Y. Jia, X. Chen, Org. Lett. 2017, 19, 5372-5375.
- [178] X. Liu, L. Hu, X. Liu, J. Jia, L. Jiang, J. Lin, X. Chen, *Org. Bio. Mol. Chem.* **2014**, *12*, 7603-7611.

- [179] L. Jiang, X. Liu, P. Yuan, Y. Zhang, X. Chen, J. Nat. Prod. 2017, 80, 805-812.
- [180] S. Danishefsky, T. Kitahara, J. Am. Chem. Soc. **1974**, *96*, 7807-7808.
- [181] B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 6442-6445.
- [182] Z. M. Png, H. Zeng, Q. Ye, J. Xu, Chem. Asian. J. 2017, 12, 2142-2159.
- [183] a) K. C. Nicolaou, J. J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C. K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 634-644; b) K. C. Nicolaou, J. J. Liu, C. K. Hwang, W. M. Dai, R. K. Guy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 1118-1120.
- [184] G. Huang, C. Kouklovsky, A. de la Torre, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4760-4788.
- [185] K. Narasaka, S. Shimada, K. Osoda, N. Iwasawa, *Synthesis* **1991**, *1991*, 1171-1172.
- [186] S. A. Snyder, D. A. Wespe, J. M. von Hof, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8850-8853.
- [187] M. E. Jung, D. Yoo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698-2701.
- [188] M. E. Jung, H. V. Chu, Org. Lett. 2008, 10, 3647-3649.
- [189] M. E. Jung, M. Guzaev, J. Org. Chem. 2013, 78, 7518-7526.
- [190] C. Wang, Z. Wang, X. Xie, X. Yao, G. Li, L. Zu, Org. Lett. 2017, 19, 1828-1830.
- [191] K. C. Nicolaou, L. Dong, L. Deng, A. C. Talbot, D. Y. K. Chen, *Chem. Commun.* 2010, 46, 70-72.
- [192] L. Dong, L. Deng, Y. H. Lim, G. Y. C. Leung, D. Y. K. Chen, *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 5778-5781.
- [193] F. Peng, M. Yu, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6586-6587.
- [194] F. Peng, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2104-2106.
- [195] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482-2486.
- [196] C. C. Nawrat, C. J. Moody, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2056-2077.
- [197] H. Mizoguchi, H. Oikawa, H. Oguri, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57-64.
- [198] a) M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. G. Earley, I. Marko, J. Org. Chem. 1986, 51, 2913-2927; b) W. A. Carroll, P. A. Grieco, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 1164-1165.
- [199] A. Mendoza, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 21-25.
- [200] a) P. A. Brown, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1986, 1303-1309; b) R.
 W. Jackson, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 1317-1320.
- [201] X.-Y. Liu, H. Cheng, X.-H. Li, Q.-H. Chen, L. Xu, F.-P. Wang, Org. Bio. Mol. Chem. 2012, 10, 1411-1417.
- [202] V. Singh, P. Bhalerao, S. M. Mobin, *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 3337-3339.
- [203] J. E. Spangler, E. J. Sorensen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6739-6745.
- [204] F. Löbermann, L. Weisheit, D. Trauner, Org. Lett. 2013, 15, 4324-4326.
- [205] a) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 866-867; b) J. M. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-L. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 8584-8592.
- [206] a) M. Guo, L. Minuti, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6138-6140; b)
 S. Alunni, L. Minuti, P. Pasciuti, A. Taticchi, M. Guo, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5353-5356; c) F. Fringuelli, L. Minuti, L. Radics, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4607-4610.
- [207] a) T. Sano, J. U. N. Toda, N. Kashiwaba, T. Ohshima, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* 1987, *35*, 479-500; b) T. O. Yoshisuke Tsuda, Takehiro Sano, and Jun Toda, *Heterocycles* 1982, *19*, 2027-2032.
- [208] D. S. u. E. B. Ferdinand Bohlrnann, Chem. Ber. 1967, 100, 542-546.
- [209] A. El-Awa, M. N. Noshi, X. M. du Jourdin, P. L. Fuchs, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2315-2349.
- [210] C. Crevisy, M. Couturier, C. Dugave, Y. L. Dory, P. Deslongchamps, Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 360-370.
- [211] I. Colomer, M. Velado, R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14201-14243.
- [212] L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1121-1150.
- [213] C. Haase, C. R. Sarko, M. DiMare, J. Org. Chem. 1995, 60, 1777-1787.
- [214] S. Harada, T. Morikawa, A. Nishida, Org. Lett. 2013, 15, 5314-5317.

- [215] X. Zhao, H. Mei, Q. Xiong, K. Fu, L. Lin, X. Liu, X. Feng, Chem. Commun. 2016, 52, 10692-10695.
- [216] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611-3612.
- [217] G. Rassu, L. Auzzas, V. Zambrano, P. Burreddu, L. Pinna, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1625-1628.
- [218] M. Fairley, L. J. Bole, F. F. Mulks, L. Main, A. R. Kennedy, C. T. O'Hara, J. García-Alvarez, E. Hevia, *Chem. Sci.* 2020, *11*, 6500-6509.
- [219] V. E. U. Costa, M. Axt, Magn. Reson. Chem. 1996, 34, 929-931.
- [220] M. F. El-Mansy, J. Y. Kang, R. Lingampally, R. G. Carter, Eur. J. Org. Chem. 2016, 2016, 150-157.
- [221] A. Savateev, N. V. Tarakina, V. Strauss, T. Hussain, K. ten Brummelhuis, J. M. Sánchez Vadillo, Y. Markushyna, S. Mazzanti, A. P. Tyutyunnik, R. Walczak, M. Oschatz, D. M. Guldi, A. Karton, M. Antonietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, *59*, 15061-15068.
- [222] F. Chen, J. Zhang, H. Jiang, X. Wan, Chem. Asian. J. 2013, 8, 1497-1503.
- [223] A. K. Ghosh, P. R. Nyalapatla, Org. Lett. 2016, 18, 2296-2299.
- [224] F. Cermola, L. Di Gioia, M. L. Graziano, M. R. Iesce, J. Chem. Res. 2005, 677-681.
- [225] Z. Yu, X. Liu, Z. Dong, M. Xie, X. Feng, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1308-1311.
- [226] H.-J. Kim, R. Asif, D. S. Chung, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4335-4338.
- [227] B. Weber, D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. 1992, 31, 84-86.
- [228] K. C. Nicolaou, W. E. Brenzovich, P. G. Bulger, T. M. Francis, Org. Bio. Mol. Chem. 2006, 4, 2119-2157.
- [229] C. K. Z. Andrade, R. O. Rocha, O. E. Vercillo, W. A. Silva, R. A. F. Matos, Synlett 2003, 2003, 2351-2352.
- [230] M. Hatano, T. Sakamoto, T. Mizuno, Y. Goto, K. Ishihara, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 16253-16263.
- [231] J. Knol, B. L. Feringa, *Synlett* **1995**, *1995*, 1025-1026.
- [232] K. Mikami, A. Yoshida, Y. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8515-8518.
- [233] L.-L. Shen, H.-S. Mun, J.-H. Jeong, Eur. J. Org. Chem. 2010, 2010, 6895-6899.
- [234] E. J. Corey, T. P. Loh, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8966-8967.

Vers la synthèse totale de la Lannotinidine A

La réaction de Julia modifiée a été étendue à divers dérivés d'acides au sein de notre laboratoire, et notamment sur les imides de manière intramoléculaire. Cette méthodologie permet de synthétiser des bicycles quinolizidines portant une fonction énamide ou vinylsulfone. Nous avons alors choisi d'utiliser cet intermédiaire clé pour effectuer la synthèse totale de la Lannotinidine A, un alcaloïde issu de la famille des Lycopodium isolé en 2005.

Ce produit naturel n'ayant jamais été synthétisé, cette thèse présente les différentes approches synthétiques étudiées pour réaliser cette synthèse. L'étude de chaque déconnexion a permis de dégager de nouvelles réactivités de la fonction énamide et l'importance du squelette dans les différentes transformations.

L'étude approfondie de chaque déconnexion nous a permis de dégager une voie de synthèse vers le produit naturel avec une réaction de Diels-Alder sur un substrat innovant. Grâce à cette réaction clé, nous avons alors pu synthétiser différents analogues tétracycliques de la Lannotinidine A et identifier les différents stéréoisomères associés. La synthèse d'une bibliothèque d'analogues du produit naturel a permis en plus de dégager des sélectivités dans les différentes étapes de synthèse, dépendantes des diastéréoisomères.

Mots clés : Synthèse totale, Julia modifée, quinolizidine, énamide, Diels-Alder, analogues.

Toward the total synthesis of Lannotinidine A

The scope of the modified Julia olefination has previously been broadened to various carboxylic acid derivatives in our laboratory, and more particularly to imides in an intramolecular fashion. This methodology allows us access to bicyclic quinolizidines bearing an enamide or vinylsulfone moiety. We chose to use this key intermediate in the total synthesis of the Lannotinidine A, a Lycopodium alkaloid isolated in 2005.

The natural product has never been synthesized before, and this thesis describes various synthetics approaches studied in order to obtain it. Examination of each disconnection revealed new reactivities of the enamide functional group and highlighted the importance of the rings system in the different transformations.

Thorough study of each disconnection unlocked a synthetic pathway toward the natural product using the Diels-Alder reaction on an innovative substrate. Thanks to this key reaction, various tetracyclic analogues of Lannotinidine A were synthesized, and the different stereoisomers identified. The synthesis of a library of analogues of the natural product also allowed for stereoselectivity rationalization on each step, depending on the diastereoisomer used.

Keywords: Total synthesis, modified Julia olefination, quinolizidine, enamides, Diels-Alders, analogues.