

# Cyclisation décarboxylante photocatalytique : vers une stratégie générale de synthèse d'azaspirocycles et de glycomimétiques Inédits

Marine Desnoyers

# ► To cite this version:

Marine Desnoyers. Cyclisation décarboxylante photocatalytique : vers une stratégie générale de synthèse d'azaspirocycles et de glycomimétiques Inédits. Autre. Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : 2022STRAF007 . tel-04502852

# HAL Id: tel-04502852 https://theses.hal.science/tel-04502852v1

Submitted on 13 Mar 2024

**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.



**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG** 



# ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

# LIMA UMR 7042



soutenue le : 01 mars 2022

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg** Discipline/ Spécialité : Chimie

# **Cyclisation Décarboxylante**

# Photocatalytique – Vers une Stratégie

# Générale de Synthèse d'Azaspirocycles

et de Glycomimétiques Inédits

THÈSE dirigée par : Mr COMPAIN Philippe	Professeur, Université de Strasbourg
THÈSE encadrée par : Mr KERN Nicolas	Chargé de recherche, CNRS – Université de Strasbourg
RAPPORTEURS : Mme PY Sandrine Mr BEHR Jean-Bernard	Directrice de recherche, CNRS – Université Grenoble-Alpes Professeur, Université de Reims
AUTRES MEMBRES DU JURY	

AUTRES MEMBRES DU JURY : Mme MIESCH Laurence

Directrice de recherche, CNRS – Université de Strasbourg

A mon Papy.

« Happiness can be found even in the darkest of times

if only one remember to turn on the light. »

Albus Dumbledore

# REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse, Philippe Compain. Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe SYBIO et ce dès mon stage de M2. Merci pour ta disponibilité pour des réunions, souvent plus longues que prévues mais toujours passionnantes. Merci de m'avoir toujours conseillée et de m'avoir transmis ton savoir et ta rigueur scientifique toujours avec passion et bienveillance. Merci pour ton soutien tout au long de ce projet.

Je remercie ensuite mon encadrant, Nicolas Kern. Merci infiniment d'avoir toujours été présent que ce soit à la paillasse ou à ton bureau pour de longues discussions. Si parfois je me sentais perdue, je savais que tu avais toujours un plan B, un plan C, voire un plan D pour continuer à avancer. Ta passion et ton enthousiasme débordant pour la chimie m'ont permis d'apprendre et de progresser énormément, en suivant tes conseils toujours avisés. J'ai eu l'honneur d'être la première doctorante que tu encadrais en tant que nouveau chargé de rechercher et j'espère avoir été à la hauteur. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière mais aussi de ta vie personnelle.

Je tiens à remercier Dr Sandrine Py et Pr Jean-Bernard Behr d'avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse en tant que rapporteurs et Dr Laurence Miesch d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Je remercie aussi énormément les autres permanents de l'équipe, Damien Hazelard et Anne Bodlenner. Merci Anne pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Merci de toujours être à l'écoute quand les étudiants en ont besoin. Damien, merci pour ton aide quotidienne dans la gestion du laboratoire. Tu m'as transmis tout ce qu'il y avait à savoir sur la gestion parfois mystérieuse des commandes, devis et bons de commande. Merci également pour toutes ces discussions informelles au laboratoire qui égaient nos journées, elles me manqueront. Je tiens aussi à te remercier, ainsi que Sabine Choppin de m'avoir permis d'être monitrice des travaux pratiques de chimie organique de l'ECPM. J'ai énormément appris de cette expérience.

Je remercie également le Pr. Burkhard König pour sa collaboration lors des études mécanistiques de notre réaction. Merci à Rok Narobe qui a réalisé les expériences à ce sujet et qui a toujours été disponible pour discuter des résultats.

Vient le temps de remercier tous mes collègues du laboratoire.

Damien, ou devrais-je dire Dr Tardieu, merci de m'avoir accueilli au laboratoire en tant que stagiaire de M2. Tu m'as transmis ta rigueur à la paillasse et tu étais toujours disponible pour me prodiguer des conseils. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Maëva, en fin de thèse quand je suis arrivée au laboratoire, tu as quand même pris le temps de me former et m'apprendre tout ce qu'il y avait à savoir sur l'organisation du laboratoire, que tu m'as légué à ton départ. Merci énormément pour ta bonne humeur, tu étais un petit rayon de soleil au laboratoire.

Merci Yan. Je suis ravie de t'avoir rencontré. Malgré le dépaysement et les épreuves que tu as dû surmonter pendant ta thèse, tu as su relever le défi avec brio. Tu es la personne la plus courageuse que j'ai eu la chance de rencontrer. Je te souhaite le meilleur et espère un jour pouvoir rencontrer mon neveu.

Haijuan, ta persévérance à toutes épreuves m'impressionne. Malgré un sujet pas évident, tu es toujours motivée au laboratoire. Merci pour ton implication dans la vie du groupe, malgré la barrière de la langue qui aurait pu être au début un frein. Tes progrès sont incroyables et j'ai été heureuse de t'apporter toute l'aide que je pouvais à tes débuts. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta thèse.

Enfin viennent Adrien et Mylène. Impossible de séparer ce duo. Merci à tous les deux d'avoir apporté un vent de fraicheur au laboratoire, il y a maintenant plus d'un an. Merci Adrien pour ta bonne humeur. Tu as su tout de suite trouver tes marques dans le groupe et tu as voulu t'impliquer le plus tôt possible dans la vie du laboratoire. Je sais que je laisse le labo du R4N2 entre de bonnes mains. Mylène, même si tu es exilée au R3 puis maintenant au R4N0, merci pour toutes ces discussions, souvent très drôles, autour de notre repas de midi. Je vous souhaite à tous les deux le meilleur et n'ai absolument aucun doute quant à votre réussite.

Pour finir je souhaite bon courage à Natalia, la nouvelle recrue. Je te souhaite un bon début de thèse, mais encadrée par Nicolas, je ne me fais pas de souci. Merci pour toutes ces discussions passionnantes, notamment sur les différences entre la France et la Russie, lors de notre brève collocation. Merci aussi énormément pour le travail que tu as fourni lors de ton stage de M2 et encore maintenant en ton début de thèse.

Je remercie également tous les stagiaires que j'ai pu encadrer ou non : Arthur, Robin, Norbert, Yaya, Angélique, Juliane, Lena, Jean-baptiste, Juliette, Justine, Milena.

Un remerciement tout particulier à Milena. Je ne t'ai pas encadré pendant ton stage de M2, même si j'ai essayé de te prodiguer tous les conseils que je pouvais. Je te remercie pour ton humour incroyable. J'ai passé de super moments au laboratoire pendant ton stage. Je suis ravie d'avoir fait ta connaissance. Comme tu dirais « c'était le feu ». Encore merci.

Merci à Emeric Wasielewski, responsable de la plateforme RMN et à Matthieu Chessé, responsable de la plateforme analytique, pour leur travail acharné afin que tout le monde

puisse obtenir les analyses dont il a besoin. Matthieu, merci également pour toutes ces discussions informelles toujours très agréables.

Un grand merci à mes « amis de qualités » : Antoine, Alexandre, Alexandra, Laure, Cyrielle, Jeanne, Julia, Camille, Elisabeth et Marion. Merci pour tous ces week-ends de retrouvailles inoubliables. Merci également à Sophie et Fabien pour tous les goûters/jeux de société et les pyjama party.

Bien sûr, je remercie toute ma famille. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mes (nombreuses) années d'études.

Et « last but not least », merci à Alfred. Merci pour ta présence et ton soutien. Je n'en serai pas arrivée là sans toi. Merci pour tout, du fond du cœur.

Abrévia	ations	13
Introdu	ction Générale	17
l) lı	ntroduction	19
1)	Les glycomimétiques	19
2)	Structures contraintes	21
3)	Azaspirocycles	23
II) L	es spiro-iminosucres	24
1)	Formation du spirocycle par attaque nucléophile	24
2)	Réactions radicalaires	31
3)	Autres méthodes	33
III)	Objectifs et plan de thèse	
Chapitr Synthè	e 1 : Formation de Liaisons C-C par Décarboxylation Radicalaire se de Molécules d'Intérêt Biologique	e pour la 41
I) C	Décarboxylation radicalaire en synthèse totale	44
1)	Electrolyse de Kolbe	44
2)	Décarboxylation de Barton	45
3)	Réaction de Kochi	50
4)	Décarboxylation catalysée à l'argent	51
5)	Photocatalyse	54
6)	Systèmes Nickel/Zinc	62
II) C	Décarboxylation radicalaire pour la synthèse de produits non naturels	67
1)	Voie alternative de synthèse de médicaments	68
2)	Molécules non naturelles d'intérêt thérapeutique	70
III)	Post-modifications de molécules complexes	77
1)	Terpénoïdes, cas particulier des stéroïdes	77
2)	Autres terpénoïdes	81
3)	Peptides et acides aminés	84
4)	Composés pharmaceutiques	88
5)	Autres	90

IV)	Conclusion
Chapitr	e 2 : Synthèse d'Azaspirocycles par Catalyse Photoredox95
l) Ir	ntroduction
1)	Catalyse photoredox par lumière visible97
2)	Rétrosynthèse101
II) S	Synthèse de spirocycles par photocatalyse : Optimisation et champ d'applications.101
1)	Substrat modèle et optimisation101
2)	Champ d'application : substrats obtenus par alkylation107
III)	Tentative de contrôle de la stéréochimie de la réaction128
1)	Stratégie128
2)	Premier carbamate bicyclique et essai de cyclisation129
3)	Champ d'application : substrats obtenus par aldol-carbamoylation130
IV)	Conclusions et perspectives
V)	Partie expérimentale
Chapitr	e 3 : Vers la Synthèse de Spiro-iminosucres Inedits par Catalyse Photoredox
l) Ir	ntroduction
II) S	Synthèse d'aldéhydes acétyléniques énantiopurs236
1)	Formation de centres stéréogènes par réaction d'Aldol-Evans236
2)	Modification de sucres suivie d'alcynylation de Colvin
III)	Vers l'obtention de spiro-iminosucres
1)	Aldolisation-carbamoylation244
2)	Catalyse photoredox247
IV)	Conclusion
V)	Partie expérimentale252
Conclu	sion Générale & Perspectives281
Bibliog	raphie

# **ABREVIATIONS**

1,4-CHD	1,4-cyclohexadiène		
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane		
$\lambda_{\text{max}}$	longueur d'onde maximun d'absorption		
Α			
AAC	cycloaddition azoture-alcyne		
acac	acétylacétone		
ADN	acide désoxyribonucléique		
AIBN	azobisisobutyronitrile		
ARN	Acide ribonucléique		
С			
CFL	lampe fluorescente compacte		
CITU	hexafluorophosphate de tétrachloro-N-hydroxyphthalimide tétraméthyluronium		
CSA	acide camphresulfonique		
D			
DABO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane		
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène		
DCA	dicyanoanthracène		
DCC	N-N-dicyclohexylcarbodiimide		
DFJ	désoxyfuconojirimicyne		
DHA	dihydroanthracène		
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium		
DIC	N-N-diisopropylcarbodiimide		
DIPA	diisopropylamine		
DIPEA	N-N-diisopropyléthylamine		
DMA	diméthylacétamide		
DMAP	4-diméthylaminopyridine		
DMF	diméthylformamide		
DMP	periodinane de Dess-Martin		
DMPU	N-N-diméthylpropylène urée		
DMSO	diméthylsulfoxyde		
DMTHF	diméthyltétrahydrofurane		
DNJ	désoxynojirimicyne		

## Abréviations

DPPA		azoture de diphénylphosphoryle
DRJ		désoxyrhamnojirimycine
	Ε	
EDC		1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
	G	
Gcase		Glucorocérébrosidase humaine
	Н	
HAT		transfert d'atome d'hydrogène
HE		ester de Hantzsch
HMPA		Hexaméthylphosphoramide
HONB		N-hydroxy-5-norbonène-2,3-dicarboximide
HP		pyridine de Hantzsch
	I	
IC <sub>50</sub>		concentration inhibitrice médiane
	L	
LAH		aluminohydrure de lithium
LDA		diisopropylamidure de lithium
LEDs		diode électroluminescente
LIHMDS		bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LLS		séquence linéaire la plus longue
	Μ	
mCPBA		acide meta-chloroperoxybenzoïque
MIC		concentration minimum d'inhibition
	Ν	
NBS		<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC		carbène N-hétérocyclique
NHPI		N-hydroxyphthalimide
NMO		N-oxyde de N-méthylmorpholine
NMP		N-méthyl-2-pyrrolidone
	Ρ	
PC		photocatalyseur
PC*		photocatalyseur dans son état excité
PDC		cholorochromate de pyridinium
Phen		phénanthrène
PIFA		[bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzène

Q	
quant.	quantitatif
R	
r.d.	ratio diastéréoisomérique
S	
SCE	électrode au calomel saturé
т	
ТА	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBME	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
TCNHPI	N-hydroxytétrachlorophthalimide
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
V	

VIH virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION GENERALE

Ce projet de thèse s'inscrit dans la continuité des recherches effectuées au sein de notre laboratoire, SYBIO, qui portent sur la synthèse de glycomimétiques originaux. Des études récentes menées au sein de l'équipe, dans le cadre de thèses de doctorat, concernent la préparation de spiro-iminosucres. Les travaux de recherche de cette thèse s'intéressent donc à l'élaboration d'une méthodologie de synthèse de spiro-iminosucres par voie radicalaire, stratégie complémentaire à la chimie ionique. L'introduction générale de ce manuscrit présente les iminosucres et l'importance des structures contraintes. Une attention particulière est portée sur les différentes synthèse de spiro-iminosucres existantes.

# I) Introduction

## 1) Les glycomimétiques

Les glucides, communément appelés sucres, forment la famille de composés naturels la plus abondante sur Terre. Les sucres jouent un rôle biologique primordial. Ils constituent la base de macromolécules telles que les polysaccharides et glycoprotéines ainsi que de l'ADN et de l'ARN. Ils sont également impliqués dans la reconnaissance cellulaire et notamment le fonctionnement du système immunitaire. Cette forte présence a évidemment poussé les chimistes à s'intéresser de près à ces molécules. Malgré leur immense potentiel thérapeutique, la faible biodisponibilité des *O*-glycosides et leur fragilité face à l'hydrolyse enzymatique en font de mauvais candidats médicaments.<sup>1</sup> Dans le but de rendre ces composés plus stables, la synthèse de mimes de sucres, appelés glycomimétiques, s'est développée.

Les glycomimétiques sont des analogues structuraux de sucres pouvant posséder des propriétés « drug-like ». Ils sont conçus pour mimer le substrat d'une enzyme dans son état fondamental ou son état de transition.<sup>2</sup> Il en existe plusieurs familles tels que les carbasucres, les *C*-glycosides, les thiosucres et les iminosucres (Figure 1). L'oxygène endocyclique est remplacé par un méthylène dans le cas des carbasucres, par un atome de soufre pour les thiosucres et un atome d'azote pour les iminosucres. C'est l'oxygène dit anomérique qui est remplacé par un atome de carbone dans la famille des *C*-glycosides.



Figure 1 : Familles de glycomimétiques

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> [1] B. Ernst, J. L. Magnani, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661–677.

 $<sup>^2</sup>$  [2] T. M. Gloster, G. J. Davies,  $\textit{Org Biomol Chem 2010}, \ 8, \ 305-320.$ 

Parmi les glycomimétiques, les iminosucres constituent la famille la plus importante. Il en existe cinq classes principales, suivant leur structure : pyrrolidine, pipéridine, pyrrolizidine, indolizidine, nortropane (Figure 2).<sup>3,4</sup>



Figure 2 : Principales classes d'iminosucres naturels

Leur synthèse, dans un premier temps par intérêt purement académique (Paulsen<sup>5</sup>, Jones<sup>6</sup> et Hanessian<sup>7</sup>), a connu un essor considérable en 1966, lors de l'isolement de la nojyrimycine. Ce composé fut le premier iminosucre naturel aux vertus antibiotiques, isolé *via* fermentation de bactéries (*Streptomyces nojiriensis*) par le groupe d'Inouye.<sup>8</sup> La même année, Paulsen publie la synthèse de la deoxynojirimicyne (1-DNJ).<sup>9</sup> Son isolement à partir de feuilles de murier blanc et son activité biologique seront mises en évidence dix ans plus tard.<sup>10</sup> Depuis de nombreux iminosucres ont été isolés de bactéries, de champignons ou de plantes.<sup>11</sup> Une sélection d'iminosucres naturels est représentée Figure 3.



Figure 3 : Exemples d'iminosucres naturels

Cette classe de glycomimétiques pallie la faiblesse des sucres vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique tout en gardant un potentiel thérapeutique certain. Trois iminosucres ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en tant que médicament entre 1996 et 2016 (Figure

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> [3] A. E. Stütz, Ed., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH, Weinheim; New York, **1999**.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> [4] P. Compain, O. R. Martin, Eds. , *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, J. Wiley, Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ, USA, **2007**.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> [5] H. Paulsen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1962**, *1*, 597–597.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> [6] J. K. N. Jones, J. C. Turner, *J Chem Soc* **1962**, 4699–4703.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> [7] S. Hanessian, T. H. Haskell, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604–2610.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> [8] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J Antibiot Ser A* **1966**, *19*, 288–292.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> [9] H. Paulsen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 495–510.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> [10] H. Paulsen, in *Iminosugars Glycosidase Inhib. Nojirimycin Beyond*, Wiley- VCH, New York, **1999**.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> [11] N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.

4). Le Glyset<sup>®</sup> est le premier à être commercialisé en 1996 pour le traitement du diabète de type II.<sup>12</sup> Le Zavesca<sup>®</sup> est utilisé pour traiter la maladie de Gaucher de type I depuis 2003.<sup>13</sup> Et enfin le Galafold<sup>®</sup> entre en jeu en 2016 et est prescrit aux patients souffrant de la maladie de Fabry.<sup>14</sup>



Figure 4 : Iminosucres commercialisés en tant que médicaments

#### 2) Structures contraintes

En chimie médicinale, de nombreuses stratégies tendent vers l'incorporation de motifs (hétéro)cycliques originaux.<sup>15,16,17</sup> Ces molécules aux structures tridimensionnelles possédant un haut ratio de carbones sp<sup>3</sup>/sp<sup>2</sup> se différencient des squelettes aromatiques planaires historiquement utilisés pour construire des librairies de candidats.<sup>18</sup>

Les spirocycles sont des molécules dont deux cycles sont liés par un seul atome, appelé atome spirocyclique. Ces composés offrent un nombre restreint de conformations stables ce qui permet de contrôler l'orientation des substituants dans l'espace.<sup>19,20</sup> Or les effets conformationnels peuvent drastiquement affecter l'activité biologique des inhibiteurs de glycosidase comme le montre l'étude de l' $\alpha$ -1-*C*-nonyl-DIX. Cet inhibiteur compétitif réversible de la  $\beta$ -glucorocérébrosidase humaine (Gcase), enzyme impliquée dans la maladie de Gaucher, possède de hautes activité et sélectivité par rapport au composé possédant une conformation <sup>4</sup>*C*<sub>1</sub> « classique » en solution (Figure 5).<sup>21</sup> La restriction de conformations peut

<sup>20</sup> [20] Y.-J. Zheng, C. M. Tice, *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 831–834.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> [12] A. Mitrakou, N. Tountas, A. E. Raptis, R. J. Bauer, H. Schulz, S. A. Raptis, *Diabet. Med.* **1998**, *15*, 657–660.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> [13] T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683–4696.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> [14] A. Markham, *Drugs* **2016**, *76*, 1147–1152.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> [15] R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> [16] C. M. Marson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514–5533.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> [17] F. W. Goldberg, J. G. Kettle, T. Kogej, M. W. D. Perry, N. P. Tomkinson, *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 11–17.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> [18] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> [19] Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> [21] F. Oulaïdi, S. Front-Deschamps, E. Gallienne, E. Lesellier, K. Ikeda, N. Asano, P. Compain, O. R. Martin, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 353–361.

réduire le coût entropique de la liaison d'un inhibiteur à sa cible menant à une plus grande efficacité et à une meilleure sélectivité.<sup>22,23</sup>



Figure 5 : Iminosucres inhibiteurs de la Gcase humaine

Les spirocycles ont déjà fait leur entrée sur le marché de l'industrie pharmaceutique, prouvant leur potentiel en tant que médicaments (Figure 6).<sup>24,25</sup> La chance élevée de ces nouvelles structures – comparées aux composés (hétéro)aromatiques – de passer de candidats à réels médicaments ainsi que l'introduction de motifs inédits, facilement brevetables, en font des composés très étudiés.<sup>26</sup>



Figure 6 : Exemples de spirocycles approuvés en tant que médicament

La présence de petits cycles contraints mais stables en milieu physiologique (oxétane, azétidine, cyclobutane par exemple) peut également permettre d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques (pKa, lipophilie, solubilité...)<sup>27,28</sup> des molécules cibles. Le nombre restreint de conformations que prennent ces structures est complémentaire à l'utilisation de spirocyles. Les avantages liés à ces deux types de contraintes conformationnelles ont poussé les chimistes à s'intéresser aux spirocycles incorporant ces petits cycles.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> [20] Y.-J. Zheng, C. M. Tice, *Expert Opin. Drug Discov.* 2016, 11, 831–834.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> [22] C. G. Wermuth, B. Villoutreix, S. Grisoni, A. Olivier, J.-P. Rocher, in *Pract. Med. Chem.*, Academic Press, London, **2015**, pp. 73–96.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> [23] A. Sveiczer, A. J. P. North, N. Mateu, S. L. Kidd, H. F. Sore, D. R. Spring, Org. Lett. 2019, 21, 4600–4604.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> [24] E. Chupakhin, O. Babich, A. Prosekov, L. Asyakina, M. Krasavin, *Molecules* 2019, 24, 4165–4202.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> [25] K. Hiesinger, D. Dar'in, E. Proschak, M. Krasavin, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 150–183.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> [26] E. M. Carreira, T. C. Fessard, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> [27] M. R. Bauer, P. Di Fruscia, S. C. C. Lucas, I. N. Michaelides, J. E. Nelson, R. I. Storer, B. C. Whitehurst, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 448–471.

### 3) Azaspirocycles

Parmi les spirocycles, les structures azotées, ou azaspirocycles, sont particulièrement présentes au sein des composés naturels et biologiquement actifs.<sup>29,30</sup> Leur incorporation dans des molécules déjà connues a permis d'en améliorer les propriétés. Par exemple, Mykhailiuk *et al.* ont développé la synthèse d'un analogue spirocyclique de la bupivaïne, un anesthésiant. Ce composé (sous forme de racémate) s'est montré plus actif et moins toxique lors de tests chez la souris (Figure 7).<sup>31</sup>



#### Figure 7 : La bupivacaïne et son analogue spirocyclique

En lien avec cet engouement pour les structures contraintes incorporant des petits cycles, Carreira et Fessard ont recensé dans leur revue les synthèses d'un grand nombre de spirocycles.<sup>32</sup> Concernant la synthèse des azaspirocycles muni d'un cycle à 4 membres, les méthodes sont plutôt limitées, la construction du cycle étant effectuée généralement par S<sub>N</sub>2 ou *via* cycloaddition [2+2] thermique ou photochimique. De nouvelles stratégies pour la synthèse de 1-azaspirocycles permettraient d'obtenir une plus grande variété de composés de ce type.

Inspirés par ces tendances et l'importance des glycomimétiques, les chimistes ont commencé à développer la synthèse de « spiro-iminosucres ». En effet, la présence d'un atome d'azote endocyclique, protonable à pH physiologique, affecte l'activité biologique en mimant un état de transition et/ou en provocant des interactions électrostatiques avec les résidus carboxylates présent dans le site actif des glycosidases.<sup>33,34</sup> Les azaspirocycles sont donc des plateformes envisageables pour préparer des analogues d'iminosucres.

 <sup>&</sup>lt;sup>29</sup> [28] J. A. Burkhard, B. Wagner, H. Fischer, F. Schuler, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 3524–3527.
<sup>30</sup> [24] E. Chupakhin, O. Babich, A. Prosekov, L. Asyakina, M. Krasavin, *Molecules* 2019, *24*, 4165–4202.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> [29] A. A. Kirichok, I. O. Shton, I. M. Pishel, S. A. Zozulya, P. O. Borysko, V. Kubyshkin, O. A. Zaporozhets, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 5444–5449.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> [26] E. M. Carreira, T. C. Fessard, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> [30] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* 2002, *10*2, 515–554.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> [2] T. M. Gloster, G. J. Davies, *Org Biomol Chem* **2010**, *8*, 305–320.

## II) Les spiro-iminosucres

Alliant les propriétés des iminosucres et des spirocycles, il est évident que les spiroiminosucres ont attiré l'attention et les efforts de nombreux chimistes. De plus la complexité de ces petites molécules hautement fonctionnalisées constitue un défi de synthèse qui requiert le développement de nouvelles méthodes et stratégies.

Dans cette partie, une molécule spirocyclique polyhydroxylée et possédant un atome d'azote endocyclique sera considérée comme un spiro-iminosucre. Leur synthèse sera décrite en se concentrant sur l'étape de formation du spirocycle. C'est cette étape déterminante qui permettra de classer les différentes synthèses étudiées. La section sera découpée comme suit : formation du spirocycle par attaque d'un nucléophile, méthodes radicalaires et enfin les autres synthèses utilisant des outils tels que les cycloadditions ou la métathèse. L'activité biologique des composés sera donnée lorsqu'elle est disponible.<sup>35</sup>

### 1) Formation du spirocycle par attaque nucléophile

Comme mentionné précédemment, la principale méthode pour la formation d'azaspirocycles est la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (S<sub>N</sub>2), c'est également la plus représentée pour la synthèse de spiro-iminosucres. En fonction du composé ciblé, elle s'effectue *via* un mode intra- ou intermoléculaire.

Le groupe de Fuentes a synthétisé les premiers spiro-iminosucres comportant un motif azétidine (3,3-disubstituée).<sup>36</sup> A partir de dérivés de furanose ou de pyranose facilement accessibles, une courte séquence de 6 étapes permet d'obtenir les produits désirés dans les deux séries. La fermeture du motif 1,3-aminoalcool activé en azétidine est promue par l'hydrure de sodium (Schéma 1). Les propriétés antivirales du composé furanosique ont été testées contre le coronavirus murin (MCoV) sans résultats probants.<sup>37</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Revue détaillant les synthèses de spiro-iminosucres avant 2018 : [31] D. Hazelard, R. Hensienne, J.-B. Behr, P. Compain, in *Carbohydr.-Spiro-Heterocycles* (Ed L. Somsák), Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 261–290.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> [32] F. J. Sayago, M. Ángeles Pradera, C. Gasch, J. Fuentes, *Tetrahedron* **2006**, *6*2, 915–921.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> [33] A. J. A. Cobb, A. Dell'Isola, B. O. Abdulsattar, M. M. W. McLachlan, B. W. Neuman, C. Müller, K. Shankland, H. M. N. Al-Mulla, A. W. D. Binks, W. Elvidge, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18363–18380.

Méthode Intramoléculaire



Schéma 1 : Introduction d'une azétidine 3,3-disubstituée en position anomérique de furanoses et pyranoses

Mandal *et al.* ont préparé des structures similaires dans leurs travaux visant à l'étude des spironucléosides.<sup>38,39</sup> L'intermédiaire de cyclisation doublement mesylé est obtenu par aldolisation suivie d'une réaction de Cannizzaro à partir d'un aldéhyde facilement synthétisé. La cyclisation est effectuée par double substitution nucléophile intermoléculaire par la benzylamine avec un bon rendement de 71 % (Schéma 1). Le spironucléoside est ensuite atteint en 4 étapes. Cette méthode a aussi été utilisée par le groupe de Mascitti pour la synthèse d'inhibiteurs de SGLT2 (Sodium Glucose Transporter de type 2), étudiés pour le traitement du diabète.<sup>40</sup>

La synthèse de spiroaziridines a été décrite par Vasella *et al.*<sup>41</sup> L'alcène intermédiaire est formé en trois étapes à partir de la Validoxylamine A. L'aziridination directe de ce dernier fournissant de faibles rendements, une séquence en deux étapes passant par l'époxyde correspondant a été choisie. La réduction du groupe N<sub>3</sub> introduit par l'ouverture de l'époxyde mène à la fermeture du cycle qui induit le départ de l'alcool mésylé avec de bons rendements de 79 et 73 % pour chacun des diastéréoisomères (Schéma 2). Les deux spiroaziridines obtenues sont

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> [34] A. Roy, B. Achari, S. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3875–3879.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> [35] J. K. Maity, R. Ghosh, M. G. B. Drew, B. Achari, S. B. Mandal, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4305–4308.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> [36] V. Mascitti, R. P. Robinson, C. Préville, B. A. Thuma, C. L. Carr, M. R. Reese, R. J. Maguire, M. T. Leininger, A. Lowe, C. M. Steppan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1880–1883.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> [37] P. Kapferer, V. Birault, J.-F. Poisson, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2210–2227.

de faibles inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase de levure de bière, de la  $\beta$ -glucosidase d'amande douce et de la  $\beta$ -glucosidase de la bactérie *Caldocellum saccharolyticum*.

Plusieurs groupes ont aussi préparé des spiroaziridines comme intermédiaires de synthèse.<sup>42,43</sup> Par exemple dans le but d'obtenir des spiro-1,3-oxazolidine-2-thiones dérivées de sucres, Tatibouët *et al.* ont construit une structure spiroaziridinique par cyclisation nucléophile intramoléculaire. La stéréochimie des produits est contrôlée par l'emploi de conditions cinétiques ou thermodynamiques (Schéma 2).<sup>44</sup>



Schéma 2 : Synthèses d'aziridines spirofuranosiques et spiropyranosiques

Le premier iminosucre possédant un motif spirocyclopropyle *pseudo*-anomérique a été synthétisé par le groupe de Behr.<sup>45</sup> A partir de dérivés de sucres benzylés, le nitrile est obtenu en 2 étapes. Ce composé est engagé dans une réaction d'aminocyclopropanation induite par un complexe de titane de basse valence généré *in situ* (Schéma 3). La substitution nucléophile du mesylate par la cyclopropylamine formée est immédiate et l'azaspirosucre est obtenu avec des rendements allant de 38 à 45 % pour différents sucres (D-arabinose, L-xylose, D-ribose). Après déprotection totale, les propriétés inhibitrices des iminosucres ont été évaluées envers l'α-L-fucosidase de rein de boeuf. De manière générale, ils sont de plus faibles inhibiteurs que leurs analogues portant un méthyle à la place du motif cyclopropyle, à l'exception de celui

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> [38] H. Yanagisawa, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3399–3405.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> [39] S. Tardy, J. Vicente, A. Tatibouët, G. Dujardin, P. Rollin, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3108–3120.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> [39] S. Tardy, J. Vicente, A. Tatibouët, G. Dujardin, P. Rollin, Synthesis 2008, 2008, 3108–3120.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> [40] C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, Synlett **2006**, 223–226.



formé à partir du D-mannose qui s'est montré être un inhibiteur compétitif sélectif de cette enzyme.<sup>46</sup>

Schéma 3 : Synhèse d'iminosucres à motif spirocyclopropane

La réaction d'aminocyclopropanation a aussi été utilisée pour synthétiser des composés en série pyranose en partant du L-arabinose et D-lyxose (Schéma 3).<sup>47,48</sup> Les analogues spirocyclopropyle de désoxyrhamnojirimycine (DRJ) et de désoxyfuconojirimycine (DFJ) ont été préparés. Ici également, ces analogues d'iminosucres se sont révélés de plus faibles inhibiteurs que leurs équivalents méthylés malgré une constante d'inhibition de 18 µM vis-à-vis de la L-fucosidase de rein de bœuf pour la spirocyclopropyl-DFJ.

Un analogue spirocyclohexyle a aussi été synthétisé par Britton *et al.* Cette stratégie implique le couplage d'amines propargyliques avec des α-chloroaldéhydes. La réduction de l'alcyne, la formation et l'ouverture de l'époxyde se déroulent en un seul pot formant le spirocycle avec un très bon rendement de 78 % (Schéma 4). Après réaction avec le phosgène suivie d'une cis-

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> [41] C. Laroche, J.-B. Behr, J. Szymoniak, P. Bertus, C. Schütz, P. Vogel, R. Plantier-Royon, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047–4054.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> [42] M. Pearson, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3589–3594.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> [43] M. S. M. Pearson, N. Floquet, C. Bello, P. Vogel, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Bioorg Med Chem* **2009**, *17*, 8020–8026.

dihydroxylation de l'alcène, le spiro-iminosucre protégé sous forme de carbamate cyclique désiré est obtenu.<sup>49</sup>



Schéma 4 : Synthèse d'iminosucres à motif spirocyclohexane

Chen et Pinto ont publié la synthèse d'un analogue spiranique de la swainsonine, un iminosucre naturel.<sup>50</sup> La première étape d'aldolisation permet d'obtenir les quatre diastéréoisomères possibles avec un ratio 30 : 6 : 5 : 1. L'isomère majoritaire a été séparé par chromotographie sur colonne avec un rendement de 36 %. Après réduction/acylation de la cétone, l'ester benzylique est converti en carbamate par réarrangement de Curtius en présence d'alcool benzylique (Schéma 5). Le spirocycle est formé après déprotection de l'amine qui attaque l'alcool activé en mesylate. Aucune inhibition n'a été détectée vis-à-vis de la manosidase II de l'appareil de Golgi de drosophile ni de la glucoamylase maltase humaine.



Schéma 5 : Synthèse d'un analogue spiranique de la swainsonine

Le groupe de Harrison s'est intéressé à un autre azaspirocyle naturel, l'histrionicotoxine. Les auteurs ont développé une synthèse modèle permettant la construction d'un intermédiaire fonctionnalisé assimilable à un spiro-iminosucre.<sup>51</sup> L'aldéhyde, obtenu en trois étapes à partir du D-mannose, est soumis aux conditions de Henry pour introduire l'atome d'azote. L'inconvénient majeur de cette méthode est l'absence de contrôle stéréochimique malgré les très bons rendements. Après déprotection du groupement silylé entrainant un réarrangement, activation de l'alcool primaire et protection des alcools, la réduction du groupement NO<sub>2</sub> en amine entraine spontanément une S<sub>N</sub>2 qui permet la fermeture de la pipéridine (Schéma 6).

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> [44] V. Dhand, J. A. Draper, J. Moore, R. Britton, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> [45] W. Chen, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **2007**, *34*2, 2163–2172.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> [46] K. Brewster, J. M. Harrison, T. D. Inch, N. Williams, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 21–26.



Schéma 6 : Synthèse d'un 1-azaspiro[5.5]undecane

Schweiser et Zhang ont étudié la synthèse de spiro-iminosucres basés sur un squelette de proline.<sup>52,53</sup> A partir de la 2,3,4,6 tétra-*O*-benzyl-D-glucono-lactone commerciale, le *C*,*C*-glycoside est obtenu de façon stéréosélective en 5 étapes. L'amine peut alors subir une iodo-aminocyclisation. Cette réaction clef n'est pas totalement régiosélective et les trois isomères formés sont séparés après traitement des composés iodés par de l'acétate d'argent et saponification (Schéma 7).



Schéma 7 Synthèse de spiro-iminosucres par iodocyclisation

Plusieurs groupes se sont concentrés sur la synthèse de spirolactames. Dhavale *et al.* ont publié la synthèse de diazaspiro-sucres.<sup>54</sup> L'azoture, précurseur de la cyclisation, est préparé à partir du glucose. Son hydrogénolyse en amine permet une lactamisation spontanée avec un rendement de 86 %. Le spirocycle obtenu peut ensuite subir différentes modifications afin

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> [47] K. Zhang, F. Schweizer, *Synlett* **2005**, 3111–3115.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> [48] K. Zhang, F. Schweizer, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 576–585.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> [49] V. S. Parihar, N. J. Pawar, S. Ghosh, B. Chopade, N. Kumbhar, D. D. Dhavale, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52907–52915.

de fournir des composés possédant des cycles de tailles diverses (Schéma 8). Le spirocycle B est un inhibiteur de l' $\alpha$ -mannosidase de Jack bean (IC<sub>50</sub> = 80 nM) alors qu'une forte inhibition de la galactosidase est observée avec le composé D (IC<sub>50</sub> = 29 nM).



Schéma 8 : Synthèse de diazaspiro-sucres par lactamisation

La même méthode de lactamisation à partir de l'azoture a été utilisée pour synthétiser des spirolactames dérivés du D-glucose et du D-mannose (Figure 8).<sup>55</sup> Ces composés n'ont montré aucun pouvoir inhibiteur vis-à-vis de plusieurs glycosidases commerciales.



Figure 8 : Spirolactames préparés par Vankar et al.

Cette synthèse de spirolactames a aussi été utilisée en synthèse totale. Musilek *et al.* ont imaginé une stratégie partant du D-xylose pour la formation du fragment pyroglutamate présent dans la famille des oxazolomycines.<sup>56</sup> La création du spirolactame s'effectue par une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Seuls deux des quatre diastéréoisomères possibles ont été formés lors de cette réaction. Ils ont pu être isolés et pleinement identifiés (Schéma 9). Les auteurs ont décrit un modèle, basé sur celui de Zimmerman-Traxler, qui est en accord avec la stéréosélectivité observée. Les énolates *E* et *Z* sont formés indifféremment et c'est l'attaque de l'aldéhyde sur une seule face – controlée par la partie sucre – qui fournit les deux diastéréoisomères.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> [50] A. P. John Pal, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2519–2524.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> [51] P. Oleksak, J. Gonda, J. Imrich, D. Malinak, A. Lycka, K. Musilek, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131111.



Schéma 9 : Synthèse de spirolactames par aldolisation

Pour finir, La Ferla *et al.* ont publié la synthèse de spiro-iminosucres dont l'atome spirocyclique est l'azote (ammonium). Cette stratégie permet d'installer une charge positive permanente sur la molécule. Une double substitution nucléophile avec un composé dibromé et de la 1-déoxynojirimycine (DNJ) tetrabenzylée permet d'obtenir quatre analogues (Schéma 10). Aucune activité antibactérienne n'a été démontrée vis-à-vis des bactéries Gram positive ou Gram négative. De faibles inhibitions envers l' $\alpha$ -mannosidase de Jack Bean et l' $\alpha$ -glucosidase de levure de bière ont été montrées, avec un résultat prometteur du composé pipéridine (n = 2) envers l'amyloglucosidase comparable à celui de la DNJ.<sup>57</sup>



Schéma 10 : Synthèse d'analogues N-spiraniques cationiques de la DNJ

#### 2) Réactions radicalaires

Les réactions de cyclisation radicalaire sont généralement très efficaces pour la formation de cycles à 5 ou 6 membres. Il n'est donc pas étonnant d'en retrouver en chimie des sucres. L'utilisation de la chimie radicalaire pour la synthèse de spirosucres a été étudiée par Martín et Suárez.<sup>58</sup> Cette sous-partie ne s'intéressera qu'aux spiro-iminosucres, pour lesquels très peu de méthodes radicalaires ont été développées.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> [52] G. D'Orazio, A. M. Martorana, G. Filippi, A. Polissi, L. D. Gioia, B. L. Ferla, ChemistrySelect 2016, 1, 2444–2447.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> [53] A. Martín, E. Suárez, in *Carbohydr.-Spiro-Heterocycles* (Ed L. Somsák), Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 51–104.

#### Introduction Générale

Les groupes de Tanaka<sup>59,60</sup> et Chatgilialoglu<sup>61,62</sup> ont étudié la synthèse de spironucléosides par transfert d'atome d'hydrogène (HAT) intramoléculaire. A partir d'un alcène dibromé et sous l'action du couple hydrure de tributylétain/azobisisobutyronitrile (AIBN) le premier radical vinylique est formé. Un transfert d'atome d'hydrogène 1,5 permet la translocation du radical en position *pseudo*-anomérique. Une cyclisation selon un mode 5-*endo*-trig (défavorisée selon les règles de Baldwin<sup>63</sup> et Beckwith<sup>64</sup>) est suivie de l'élimination de l'atome de brome (Schéma 11). Une variété de spironucléosides a été obtenue depuis plusieurs séries de sucres, sous la forme d'un ou de deux diastéréoisomères avec des rendements allant de 32 à 78%. D'après les auteurs, la stéréosélectivité de la cyclisation est influencée par le groupement en C-2 du sucre. Après eux, Matsuda *et al.* ont également utilisé la réaction de HAT mais pour une cyclisation en 6-*endo*-trig (Schéma 11).<sup>65</sup> Plus récemment, Diederichsen *et al.* ont synthétisé des dérivés spiraniques de la guanosine grâce à cette méthode (Schéma 11).<sup>66</sup>



Schéma 11 : Synthèse de spironucléosides par 1,5-HAT

Suárez et *al.* ont à leur tour tiré profit d'un processus de HAT. Leur stratégie est fondée sur la formation d'un radical centré sur l'atome d'azote par irradiation du substrat en présence de diacétate d'iodobenzène et d'iode moléculaire.<sup>67,68</sup> L'abstraction de l'hydrogène en position *pseudo*-anomérique crée un nouveau radical centré sur un atome de carbone. Il est oxydé en ion oxonium qui réagit avec l'amine pour fournir le spirocycle désiré. La réaction est totalement

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> [54] A. Kittaka, H. Tanaka, Y. Odanaka, K. Ohnuki, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, J. Org. Chem. **1994**, 59, 3636–3641.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> [55] A. Kittaka, T. Asakura, T. Kuze, H. Tanaka, N. Yamada, K. T. Nakamura, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7081–7093.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> [56] T. Gimisis, C. Chatgilialoglu, J. Org. Chem. **1996**, 61, 1908–1909.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> [57] C. Chatgilialoglu, T. Gimisis, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2866–2876.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> [58] J. E. Baldwin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1976**, 734-736.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> [59] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> [60] Y. Yoshimura, T. Ueda, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4549–4552.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> [61] U. Diederichsen, J. Strohmeier, A. Nadler, D. Heinrich, A. Fitzner, *Heterocycles* 2010, 82, 713–728.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> [62] R. Freire, A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5113–5116.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> [63] A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6147–6155.

régiosélective et permet de synthétiser des cycles de tailles diverses (Schéma 12). Le même groupe a aussi appliqué cette méthode à la formation de spirolactames en passant par un radical amidyle.<sup>69</sup>



Schéma 12 : Synthèse de spiro-iminosucres par réaction de Suárez

Une autre méthode de cyclisation photoinduite est la cyclisation de Norrish-Yang. Le groupe de Thiem a synthétisé des spiro-iminosucres possédant des cycles à 7 membres grâce à cette photocyclisation.<sup>70,71</sup> D'après les auteurs, la formation d'un biradical induite par la lumière est suivie de la cyclisation de Yang formant un bicycle non isolé. Cet intermédiaire subit une réaction de rétro-aldol irréversible qui agrandit le cycle (Schéma 13). Le produit de scission n'a été isolé que dans le cas du substrat en série D-galactose (17 % contre 40 % de produit cyclisé). Des spiro-iminosucres en série mannose et glucose portant divers groupes protecteurs courants ont été synthétisés.



Schéma 13 : Synthèse de spiro-iminosucres par cyclisation de Yang

#### 3) Autres méthodes

D'autres méthodes ont aussi permis de synthétiser des spiro-iminosucres originaux telles que la métathèse, l'insertion C-H et les cycloadditions.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> [64] A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2027–2030.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> [65] C. E. Sowa, M. Stark, T. Heidelberg, J. Thiem, *Synlett* **1996**, *1996*, 227–228.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> [66] M. Stark, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1543–1556.

Bohrani *et al.* ont synthétisé une spiroaziridine basée sur un carbasucre à cinq membres.<sup>72</sup> Etonnamment l'aziridination directe de l'alcène exocyclique par PhI=NTs catalysée par le cuivre(I) produit le spirocycle isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 22 %. La réaction a pu être optimisée par l'emploi d'un précurseur de nitrène nosylé et d'un meilleur catalyseur pour atteindre 64 % de rendement (Schéma 14).



Schéma 14 : Synthèse de spiroaziridines par aziridination catalysée au cuivre

Lors de leur étude de la réactivité des diazo-*N*-hydroxypyrrolidines, Py *et al.* ont observé la formation d'un spiroiminosucre en présence d'un catalyseur de cuivre. Le composé résulte d'une insertion C-H du carbenoïde formé dans la liaison C-H benzylique distale (Schéma 15).<sup>73</sup>



Schéma 15 : Synthèse par insertion C-H

L'activation C-H a aussi été utilisée par notre groupe pour synthétiser des spiro-iminosucres possédant un cycle à 4 membres.<sup>74,75</sup> L'étape clef est la formation de la liaison carbone-azote du futur spirocycle de façon stéréocontrôlée grâce à l'insertion d'un nitrène dans une liaison C-H. Cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium. Le substrat est obtenu en 14 étapes à partir de la vitamine C. Le spirocycle peut être fermé, après allylation de l'atome d'azote, par une réaction de métathèse mettant en jeu le catalyseur de Grubbs de deuxième génération. Les différentes étapes de déprotection et/ou fonctionnalisation mènent à trois spiro-iminosucres inédits (Schéma 16). Des études biologiques préliminaires de ces composés ont permis d'identifier une nouvelle classe de correcteurs de F508del-CFTR

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> [67] M. Ahmadian, N. K. Khare, J. M. Riordan, A. E. Klon, D. W. Borhani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9899–9909.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> [68] E. L. Kui, A. Kanazawa, C. Philouze, J.-F. Poisson, S. Py, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 363–372.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> [69] P.-A. Nocquet, R. Hensienne, J. Wencel-Delord, E. Wimmer, D. Hazelard, P. Compain, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9176–9180.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> [70] P.-A. Nocquet, R. Hensienne, J. Wencel-Delord, E. Laigre, K. Sidelarbi, F. Becq, C. Norez, D. Hazelard, P. Compain, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2780–2796.

impliqués dans la mucoviscidose. La molécule portant la chaine butyle possède une activité proche du Miglustat<sup>®</sup>, candidat clinique pour le traitement de la mucoviscidose.



Schéma 16 : Synthèse de spiro-imminosucres cyclobutaniques

La métathèse cyclisante est une réaction très utile pour la formation de cycles de toutes tailles. Vankar *et al.* l'ont utilisée pour former des spirocycles possèdant un motif pipéridine ou azépane.<sup>76</sup> Les intermédiaires sont obtenus à partir de la gluconolactone tétrabenzylée. Les spirocycles sont formés par métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de première (azépane) ou seconde génération (pipéridine) avec de bons rendements. La dihydroxylation de la double liaison suivie de la déprotection des éthers benzyliques fournit les spiro-iminosucres (Schéma 17). Les tests biologiques sur différentes glycosidases ont montré que ces composés sont des inhibiteurs de l'α-mannosidase de Jack bean faibles mais sélectifs. Des spirolactames ont aussi été synthétisés par cette méthode et ne montrent aucune activité inhibitrice.



Schéma 17 : Synthèse de spiro-iminosucres par métathèse cyclisante

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> [50] A. P. John Pal, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2519–2524.
### Introduction Générale

Cette stratégie a aussi été appliquée par le groupe de Jarosz pour la synthèse d'azaspirocycles à partir du D-xylose. La double addition d'un réactif de Grignard sur un dérivé de bromonitrile permet d'obtenir l'iminosucre doublement alkylé en position *pseudo*-anomérique. Les deux composés – amine protégée ou libre – ont été soumis à des conditions de métathèse cyclisante (catalyseur de Grubbs de seconde génération). La dihydroxylation de la double liaison par le tétraoxyde d'osmium fournit les *cis*-diols. Il est intéressant de noter que l'osmylation s'effectue sur des faces opposées pour les deux composés, permettant l'obtention sélective des deux diastéréoisomères (Schéma 18).<sup>77</sup>



Schéma 18 : Synthèse d'azaspirocyles par métathèse cyclisante

Une autre famille de réactions utilisée pour la création de cycles concerne les cycloadditions. Les spirocycles n'y font pas exception. Le groupe de Miller a employé la réaction de nitroso Diels-Alder pour synthétiser des analogues spiraniques de nucléosides. Les cycloadduits sont obtenus avec de bons rendements et un bon stéréocontrôle de la formation des liaisons carbone-hétéroatome. Une hydrogénation catalytique permet de déprotéger l'amine et de couper la liaison N-O pour fournir le spiro-iminosucre (Schéma 19).<sup>78</sup>



Schéma 19 : Utilisation de la réaction de nitroso Diels-Alder pour la formation d'un spiro-iminosucre

Dhavale *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'iminosucres spiraniques possédant un motif morpholine, très présent en chimie médicinale. Pour ce faire, ils ont obtenu à partir du D-glucose un intermédiaire qui a pu être engagé dans une cycloaddition azoture-alcyne (AAC)

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> [71] M. Malik, G. Witkowski, M. Ceborska, S. Jarosz, Org. Lett. 2013, 15, 6214–6217.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> [72] W. Lin, A. Gupta, K. H. Kim, D. Mendel, M. J. Miller, Org. Lett. 2009, 11, 449–452

intramoléculaire. Le cycle furanose est ensuite transformé en pipéridine par amination réductrice du carbone anomérique (Schéma 20).



Schéma 20 : Synthèse de spiro-iminosucres par AAC

Les propriétés inhibitrices et antifongiques des composés déprotégés ont été évalués. Ils se sont tous les deux montrés être de puissants inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase de riz (IC<sub>50</sub> = 0,075  $\mu$ M pour le triol et IC<sub>50</sub> = 0,036  $\mu$ M pour le diol) et très actifs envers les levures *Candida albicans,* avec une concentration minimum d'inhibition (MIC) de 0,85  $\mu$ M pour le triol et de 0,025  $\mu$ M pour le diol.<sup>79</sup>

Des spirolactames peuvent être obtenus à partir de dérivés du glucose par cycloaddition de Staudinger.<sup>80</sup> La cycloaddition [2+2] s'effectue avec des rendements de 59 à 72 % et une bonne stéréosélectivité. En effet seulement deux diastéréoisomères sont formés avec des *ratio* diastéréoisomériques allant de 6 : 4 à 7 : 3.



Schéma 21 : Synthèse de spirolactames par cycloaddition de Staudinger

La synthèse d'iminosucres bispiraniques a été décrite par Morozov *et al.* La stratégie consiste en une séquence itérative d'additions nucléophiles et de cycloadditions 1,3-dipolaires sur des nitrones cycliques.<sup>81</sup> L'oxydation de l'hydroxyamine procède avec une régiosélectivité modérée mais cet inconvénient est pallié par le fait que les deux isomères permettent d'obtenir le même produit tricyclique par deux voies de synthèse différentes (Schéma 22).

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> [73] S. R. Chavan, K. S. Gavale, A. Khan, R. Joshi, N. Kumbhar, D. Chakravarty, D. D. Dhavale, ACS Omega **2017**, 2, 7203– 7218.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> [74] P. M. Chincholkar, V. G. Puranik, A. R. A. S. Deshmukh, *Tetrahedron* 2007, 63, 9179–9187.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> [75] D. A. Morozov, I. A. Kirilyuk, D. A. Komarov, A. Goti, I. Yu. Bagryanskaya, N. V. Kuratieva, I. A. Grigor'ev, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10688–10698.



Schéma 22 : Synthèse d'iminosucres bispiraniques par cycloaddition 1,3-dipolaire

Luo *et al.* ont développé une stratégie de synthèse de spiro-iminosucres à partir d'*exo*-glycals. Les *exo*-glycals dérivés du D-ribose, D-galactose ou de l'uridine sont convertis en azaspirocycles par une réaction d'annélation [3+2] avec une aziridine. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis, le triflate de scandium. Les spiro-iminosucres sont obtenus avec de très bons rendements et des *ratio* diastéréoisomériques allant de 1,2 : 1 à 3,1 : 1 (Schéma 23).<sup>82</sup>



Schéma 23 : Synthèse de spiro-iminosucres par [3+2] annélation

# III) Objectifs et plan de thèse

Le potentiel thérapeutique des iminosucres n'est plus à prouver.<sup>83</sup> La conception d'iminosucres conformationnellement contraints, tels que les spirocycles, pour améliorer leur activité et leur sélectivité est un domaine de recherche très actif.<sup>84</sup>,<sup>85</sup> Pourtant la synthèse de ces petites molécules riches en fonctionnalités et en centres stéréogènes reste difficile. De nombreuses

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> [76] J.-H. Zhang, C.-L. Pan, H.-H. Zhang, P.-F. Xu, Y.-C. Luo, Org. Chem. Front. **2021**, *8*, 2203–2207.

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> [4] P. Compain, O. R. Martin, Eds. , *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, J. Wiley, Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ, USA, **2007**.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> [77] R. Hensienne, D. Hazelard, P. Compain, Arkivoc 2019, 2019, 4–43.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> [31] D. Hazelard, R. Hensienne, J.-B. Behr, P. Compain, in *Carbohydr.-Spiro-Heterocycles* (Ed L. Somsák), Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 261–290.

méthodes se basent sur la formation d'un azoture pour introduire l'atome d'azote puis une substitution nucléophile pour la fermeture du cycle. Les réactions radicalaires sont très peu représentées, malgré la recrudescence des méthodes basées sur la formation de radicaux ces dernières années et notamment la réaction de décarboxylation radicalaire.

Le but des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit est l'obtention d'analogues d'iminosucres conformationnellement contraints de type spiranique en série pipéridine, pyrrolidine et azétidine (Figure 9). Une stratégie basée sur la décarboxylation radicalaire cyclisante induite par la lumière visible est développée pour atteindre cet objectif.



#### Figure 9 : Structures cibles

Le premier chapitre comporte une étude bibliographique de la méthode de décarboxylation radicalaire pour la synthèse de molécules biologiquement actives. Elle s'intéresse aux différentes synthèses totales ou post-fonctionnalisations de molécules complexes utilisant cette méthode (Schéma 24).



### Schéma 24 : Utilisation de la décarboxylation radicalaire pour la synthèse de molécules bioactives

Le second chapitre décrit le développement, l'optimisation et le champ d'application de la méthode de cyclisation décarboxylante photoinduite pour la synthèse d'azaspirocycles (Schéma 25).



Schéma 25 : Stratégie pour la synthèse d'azaspirocycles

Le troisième et dernier chapitre se concentre sur la synthèse de substrats énantiopurs afin d'accéder à des spiro-iminosucres inédits. Les différentes stratégies employées pour atteindre ces composés optiquement actifs seront décrites (Schéma 26).



Schéma 26 : Stratégie pour la synthèse de spiro-iminosucres originaux

CHAPITRE 1 : FORMATION DE LIAISONS C-C PAR DECARBOXYLATION RADICALAIRE POUR LA SYNTHESE DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE

La décarboxylation, réaction au cours de laquelle une molécule de dioxyde de carbone est libérée, est un procédé très répandu dans la Nature et d'une grande importance biologique. Ce processus peut par exemple se produire par catalyse enzymatique. Des décarboxylases sont ainsi impliquées dans la synthèse de carbohydrates et la transformation d'acides gras ou d'acides aminés.<sup>1</sup> Certaines de ces enzymes, notamment impliquées dans les métabolismes microbiens, génèrent des intermédiaires radicalaires par coupure homolytique de la liaison C-CO<sub>2</sub><sup>-</sup> dans les carboxylates.<sup>2</sup>

En chimie organique, les acides carboxyliques sont en général des molécules facilement accessibles, peu chères, abondantes et très stables. De nombreuses réactions permettent leur conversion pour accéder à des produits à haute valeur ajoutée ; parmi elles, les décarboxylations par voie radicalaire permettent de générer un radical alkyle très réactif tout en produisant du CO<sub>2</sub> inerte. Dès 1861, Borodin décrit ce type de processus lors de l'halogénation d'acides carboxyliques aliphatiques en présence de sels d'argent, réaction améliorée par Heinz et Clare Hunsdiecker dans les années 1930.<sup>3,4</sup> Une autre méthode célèbre est celle développée par Barton en 1962 qui a été largement utilisée en synthèse.<sup>5</sup> Depuis, de nouvelles stratégies notamment fondées sur la photocatalyse ont été explorées.<sup>6,7,8,9,10,11</sup>

Ce chapitre décrit l'utilisation des différentes méthodes de décarboxylation radicalaire pour la formation de liaisons carbone-carbone en se concentrant plus particulièrement sur la synthèse totale de produits naturels et la modification de molécules synthétiques complexes d'intérêt biologique (Schéma 27).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> [78] T. Li, L. Huo, C. Pulley, A. Liu, *Bioorganic Chem.* **2012**, *4*3, 2–14.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> [79] C. T. Walsh, Nat. Prod. Rep. 2020, 37, 100–135.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> [80] R. G. Johnson, R. K. Ingham, Chem. Rev. **1956**, 56, 219–269.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> [81] H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. B. **1942**, 75, 291–297.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> [82] D. H. R. Barton, D. Crich, G. Kretzschmar, J. Chem. Soc. Perkin 1 1986, 39–53.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> [83] J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 15632–15641.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> [84] Y. Jin, H. Fu, Asian J. Org. Chem. **2017**, *6*, 368–385.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> [85] L. McMurray, T. M. McGuire, R. L. Howells, Synthesis 2020, 52, 1719–1737.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> [86] H. Huang, K. Jia, Y. Chen, ACS Catal. **2016**, *6*, 4983–4988.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> [87] J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2018**, *20*, 323–361.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> [88] Y. Li, L. Ge, M. Muhammad, H. Bao, *Synthesis* **2017**, *49*, 5263–5284.



Schéma 27 : Méthodes de décarboxylation radicalaire

## I) Décarboxylation radicalaire en synthèse totale

### 1) Electrolyse de Kolbe

L'électrolyse de Kolbe, datant des années 1850, consiste en la décarboxylation d'acides carboxyliques pour former des radicaux alkyle en présence d'électrodes par oxydation anodique. Cette méthode a été peu utilisée pour la synthèse ciblée de composés complexes d'intérêt biologique. Son efficacité dans le contexte de réactions d'homodimérisation est cependant notable.<sup>12</sup> Ainsi dans ce contexte on peut citer la synthèse totale du C<sub>40</sub>-diol provenant des archées, organismes vivants unicellulaires.<sup>13</sup> Après huit étapes, le substrat de couplage est obtenu à partir de l'acide (*R*)-5-acétoxy-4-methylpentanoïque. L'acide carboxylique est soumis à un courant de 10 mA induit par des électrodes de platine pendant environ deux heures. L'ion carboxylate s'oxyde facilement et conduit à un radical primaire dont l'homocouplage fournit le dimère. Après saponification des acétates, ce composé à trente-huit carbones est ensuite homologué à chaque extrémité pour donner le C<sub>40</sub>-diol. Son énantiomère a également été préparé par cette voie (Schéma 28).

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> [89] N. Chen, Z. Ye, F. Zhang, Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 5501–5520.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> [90] B. A. Czeskis, L. G. Alexeev, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1246–1253.



Schéma 28 : Synthèse totale du C40-diol

### 2) Décarboxylation de Barton

La décarboxylation de Barton est l'une des méthodes les plus générales pour la génération de radicaux centrés sur un atome de carbone. Les acides carboxyliques sont convertis en esters de thiohydroxamate, aussi appelés esters de Barton qui sont enclins à subir une décarboxylation facile par thermolyse ou photolyse. Généralement initiée par un radical stannique (formé par l'AzobisIsoButyroNitrile – AIBN), la coupure homolytique de la liaison oxygène-azote forme le radical acyloxyle qui fragmente pour donner un radical alkyle et du CO<sub>2</sub>. En présence d'un donneur d'hydrogène (Bu<sub>3</sub>SnH, *t*-BuSH, (TMS)<sub>3</sub>SiH...), l'alcane correspondant est obtenu mais si un radicophile adéquat est introduit, il est possible de créer une liaison carbone-hétéroatome ou encore carbone-carbone. Une recombinaison avec le radical thiopyridyle formé est aussi possible. C'est le processus majoritaire si aucun réducteur ou oxydant n'est introduit dans le milieu réactionnel. La coupure homolytique de la liaison oxygène-azote peut également être initiée par photochimie, ce qui est le cas dans la majorité des exemples décrits en synthèse ciblée.

En 1997, cette méthode est utilisée pour la synthèse totale de la 5-*epi*-pupukean-2-one, produit de dégradation d'un isocyanopupukeanane isolé du mollusque *Phyllidia varicosa* et de l'éponge *Hymeniacidon* sp.<sup>14</sup> L'acide 3-méthylbenzoïque subit une séquence de cinq étapes de réduction, estérification, réaction de Diels-Alder, hydrolyse puis estérification pour donner un cétoester bicyclique (Schéma 29). Deux alkylations itératives dans un ordre précis (méthylation puis prénylation) permettent d'obtenir le seul diastéréoisomère visé. Une première stratégie fondée sur la cyclisation d'un énolate (généré par l'action de la LDA ou de *t*-BuOK) sur un époxyde (dérivé du motif prényle) ayant échoué, la décarboxylation de Barton à partir de l'ester de thiohydroxamate correspondant a été étudiée comme alternative. Après une séquence de quatre étapes à partir de l'ester insaturé dialkylé, la formation du radical en présence d'AIBN et de Bu<sub>3</sub>SnH est suivie d'une cyclisation selon un mode 5-*exo*-trig, menant

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> [91] B. J. Burreson, P. J. Scheuer, J. Finer, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4763–4764.

à la 5-*epi*-pupukean-2-one avec un rendement de 35 % et une diastéréosélectivité totale (Schéma 29).<sup>15</sup>



Schéma 29 : Synthèse totale de la 5-epi-pupukean-2-one

La Tyromycine A, isolée du champignon *Tyromyces lacteus* (Fr.) Murr, est un inhibiteur d'aminopeptidases impliquées dans la modulation du système immunitaire.<sup>16</sup> Samadi *et al.* ont effectué sa première synthèse totale en une étape à partir du diacide carboxylique correspondant.<sup>17</sup> La conversion du diacide en *bis*-ester de Barton s'effectue en présence de triphénylphosphine et de 2,2-dithiobis(pyridine-*N*-oxyde). L'irradiation du brut réactionnel par une lampe de tungstène génère le radical alkyle qui s'additionne sur l'anhydride citraconique (Schéma 30). L'élimination *in situ* du groupe thiopyridyle donne la Tyromycine A avec un rendement de 74 %. Des analogues ont aussi pu être synthétisés en faisant varier la taille de la chaine carbonée (n = 8, 9, 10 ou 12).



Schéma 30 : Synthèse totale de la Tyromycine A

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> [92] K. Kaliappan, G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc. Perkin* 1 **1997**, 3387–3392.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> [93] T. Aoyagi, H. Suda, M. Nagai, K. Ogawa, J. Suzuki, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Enzymol.* **1976**, *452*, 131–143.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> [94] S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1342–1343.

L'Indolizidine 167B fait partie d'une famille d'alcaloïdes isolés de la peau de grenouilles tropicales possédant des activités biologiques variées.<sup>18</sup> Sa synthèse totale stéréocontrôlée a été décrite par Pereira et Corvo.<sup>19</sup> La stratégie est fondée sur l'emploi d'un amino-acide racémique, la DL-norvaline, qui après condensation est converti en ester de Barton par couplage en présence de *N*,*N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). L'irradiation à basse température de l'acide carboxylique activé en présence d'un acrylamide chiral donne le produit d'addition avec de faibles inductions stéréochimiques sur les deux centres formés. Seul le composé diastéréomériquement pur, possédant la stéréochimie désirée sur le carbone C-4, est utilisé pour la cyclisation induite par le tribromure de bore. La liaison soufre-carbone est ensuite coupée par l'action du couple NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub>. Une hydrogénation catalytique permet d'obtenir l'Indolizidine 167B sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 31). Son énantiomère a aussi pu être synthétisé.



Schéma 31 : Synthèse totale de l'Indolizidine 167B

Theodorakis *et al.* ont publié la synthèse totale de l'Avarol, l'Avarone<sup>20</sup>, l'(-)-Ilimaquinone<sup>21</sup> et d'autres dérivés provenant d'organismes marins.<sup>22</sup> Ces différents sesquiterpènes sont connus pour leur large spectre d'activités biologiques allant d'agents contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) aux agents anti-leucémiques et anti-inflammatoires.<sup>23</sup> Leur stratégie se base sur la fonctionnalisation tardive du bicycle afin d'y introduire le motif quinone ou hydroquinone permettant ainsi la synthèse de plusieurs analogues à partir d'intermédiaires avancés communs. Une cétone  $\alpha$ , $\beta$ -insaturée sert de substrat de départ pour les deux voies et mène à deux acides carboxyliques, l'un possédant une double liaison exocyclique, l'autre

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> [95] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571–594.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> [96] M. C. Corvo, M. M. A. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 455–458.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> [97] T. Ling, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089–3091.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> [98] T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819–822.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> [99] T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12261–12267.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> [100] S. Loya, A. Hizi, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9323–9328.

endocyclique (Schéma 32). Ces derniers sont facilement convertis en esters de thiohydroxamate par l'action de la 2-mercapto-pyridine-*N*-oxyde en présence de DCC. Une décarboxylation par irradiation suivie du piégeage du radical primaire résultant par la benzoquinone construisent le motif quinone désiré de manière régiosélective. La benzoquinone est utilisée en excès puisqu'elle joue aussi le rôle d'oxydant du radical semiquinone résultant de cette addition, permettant d'obtenir le motif quinone désiré en une seule étape. En fonction de la voie suivie, différentes séquences d'oxydation et/ou réduction permettent d'obtenir l'Illimaquinone, l'Avarol et l'Avarone.



Schéma 32 : Synthèses totales de l'Avarol, l'Avarone et la (-)-Ilimaquinone

Li *et al.* se sont aussi intéressés à la synthèse totale de sesquiterpènes portant un motif quinone ou hydroquinone.<sup>24</sup> En partant du (-)-Sclaréol commercial, une stratégie analogue à celle de Theodorakis *et al.* a été suivie. Une dégradation oxydante de la chaîne carbonée conduit à l'acide homodrimanique, qui est ensuite converti en ester de Barton. Sa décarboxylation photoinduite est suivie d'un piégeage du radical primaire par la benzoquinone. Une réduction globale de la quinone suivie de la coupure réductrice de l'ester voisin permettent d'obtenir le (+)-Yahazunol (Schéma 33). Ce composé sert d'intermédiaire à la synthèse de nombreux analogues qui présentent des activités antifongiques intéressantes contre *Sclerotinia scleotiorum*, d'après les études préliminaires menées par les auteurs.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> [101] S. Zhang, X. Wang, J. Hao, D. Li, R. Csuk, S. Li, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 2010–2017.



Schéma 33 : Hémisynthèses du (+)-Yahazunol et ses dérivés

La décarboxylation de Barton a aussi été utilisée pour éliminer un groupement carboxyle sans formation de nouvelle liaison C-C (non illustré). En présence de BrCCl<sub>3</sub>, le radical généré par décarboxylation est piégé par l'atome de brome du BrCCl<sub>3</sub> puis le brome est éliminé. Il en résulte alors la création d'une double liaison carbone-carbone. Ces conditions sont une alternative aux réactions de décarboxylations oxydantes, telle que la décarboxylation de Kochi au Pb(IV), qui conduisent à un carbocation, ensuite déprotoné pour fournir l'alcène correspondant. Les synthèses totales de la spirotryprostatine B et A en sont des exemples.<sup>25,26</sup>

Il arrive aussi que la décarboxylation de Barton échoue, auquel cas l'acide carboxylique peut être activé sous forme d'un précurseur de radical alternatif. C'est le cas pour la synthèse totale de la (-)-Vincorine. Le groupe de MacMillan a publié sa synthèse en neuf étapes avec 9 % de rendement global à partir de produits commerciaux en 2013.<sup>27</sup> Les tentatives de cyclisation selon un mode 7-*exo*-dig initiées par décarboxylation d'un ester de Barton ont ici été peu fructueuses, avec seulement 18 % de rendement dû à la recombinaison du radical initialement généré avec le thiopyridyle présent. La synthèse de l'acyltellure correspondant a donc été effectuée. Cette décarbonylation, alternative à la décarboxylation, a récemment été appliquée en synthèse totale par Inoue *et al.* pour l'accès à des précurseurs complexes.<sup>28,29</sup> Initiée par thermolyse, la coupure homolytique de la liaison carbone-tellure suivie d'une élimination de monoxyde de carbone (CO) forme le radical alkyle qui peut attaquer la triple liaison menant à l'allène correspondant *via* élimination du radical thiyle depuis la position propargylique

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> [102] P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> [103] T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9503–9515.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> [104] B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442–6445.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> [105] T. Fukuda, M. Nagatomo, M. Inoue, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6468–6472.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> [106] D. Kuwana, M. Nagatomo, M. Inoue, Org. Lett. **2019**, *21*, 7619–7623.

terminale. Une hydrogénation catalytique partielle de l'allène permet d'obtenir la (-)-Vincorine (Schéma 34).



Schéma 34 : Synthèse totale de la (-)-Vincorine

### 3) Réaction de Kochi

La réaction de Kochi, décrite en 1965, permet la formation directe d'un radical alkyle à partir d'un acide carboxylique et de tétra-acétate de plomb.<sup>30</sup> Dans un premier temps un ester de Pb(IV) est formé, libérant de l'acide acétique. Cet ester subit une décarboxylation fournissant un radical alkyle et une espèce de Pb(III). Le radical peut être piégé par un donneur d'hydrogène ou un autre radicophile. Le nouveau radical est finalement oxydé par le Pb(III) pour donner un carbocation, réduit en alcane en présence de donneur d'hydrogène, ou un alcène en conditions oxydante et un diacétate de plomb.

Cette méthode est souvent utilisée pour la désaturation d'une liaison C-C en alcène, qui ne rentre pas dans le cadre de ce chapitre. On peut néanmoins citer son utilité dans les synthèses totales du  $\gamma$ -Lycorane,<sup>31</sup> de la Lennoxamine<sup>32</sup> et de la (*S*)-Curvularine.<sup>33</sup>

En 2014, Yoshimitsu *et al.* proposent la synthèse formelle de la Placentine en utilisant comme étape clef une cyclisation initiée par décarboxylation de type Kochi.<sup>34</sup> La placentine est un terpénoïde produit par la bactérie *Streptomyces platensis* qui possède des propriétés antibiotiques intéressantes.<sup>35</sup> Le précurseur de radical est obtenu en cinq étapes à partir de la

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> [107] J. K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 1811–1812.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> [108] A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716–1724.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> [109] J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3923–3925.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> [110] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> [111] G. A. I. Moustafa, Y. Saku, H. Aoyama, T. Yoshimitsu, Chem Commun 2014, 50, 15706–15709.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> [112] E. Martens, A. L. Demain, J. Antibiot. (Tokyo) 2011, 64, 705–710.

3-méthoxy-2-cyclohexénone, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un ratio de 1 : 1 en C-5. La décarboxylation au plomb est suivie d'une cyclisation de type 6-*exo*-dig sur la triple liaison qui fournit le composé désiré ainsi que son diastéréoisomère, non désiré, avec un *ratio* de 1 : 1. Les deux isomères sont obtenus avec une stéréosélectivité de 2 : 1 au niveau du carbone C-1 (Schéma 35). Le produit obtenu est un intermédiaire connu dans la synthèse totale de la Placentine.



Schéma 35 : Synthèse formelle de la placentine

## 4) Décarboxylation catalysée à l'argent

La catalyse à l'argent constitue une autre approche efficace pour la décarboxylation des acides carboxyliques. Cette réaction s'effectue typiquement en présence de peroxodisulfate en excès comme oxydant terminal *via* une série de cycles d'oxydo-réduction. L'argent Ag(I) est d'abord oxydé en Ag(II) par l'anion peroxodisulfate et réagit avec l'acide carboxylique pour donner un carboxylate d'argent qui fragmente et subit une perte de CO<sub>2</sub> régénérant le cation Ag(I). Le radical alkyle généré peut s'additionner sur un accepteur pour former un nouveau radical, qui est oxydé à son tour par le cation d'Ag(II) par transfert d'électron. Une déprotonation du cation obtenu fournit le produit de couplage. Cette réaction a été développée par Kochi et Anderson à la fin des années 60.<sup>36</sup>

Les Tanshiones forment une famille de diterpènes isolés de la sauge rouge, *Salvia miltiorrhiza*, originaire de Chine. Les racines de cette plante sont très utilisées en médecine traditionnelle.<sup>37</sup> La Tanshione I est l'un des composés bioactifs principaux de cette famille et possède des propriétés antibactériennes, antiinflammatoires et anticancéreuses. Sa synthèse totale en cinq

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> [113] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651–1659.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> [114] X. Wang, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* 2007, 27, 133–148.

étapes et 19 % de rendement global a été publiée en 2014 par Zhang *et al.*<sup>38</sup> L'acide 3-(*o*-tolyl)propanoïque subit une décarboxylation en présence de phosphate d'argent et de persulfate d'ammonium. Le radical alkyle s'additionne sur une bromoquinone – obtenue en deux étapes à partir de la bromovanilline. Cette réaction est régiosélective : l'addition s'effectue sur le carbone voisin de celui portant l'atome de brome (et non celui portant le groupe méthoxyle), probablement grâce aux effets électroniques induits par ces substituants. Une cyclisation catalysée au palladium permet d'obtenir le tricycle ABC. La double liaison endocyclique est formée par traitement du mélange réactionnel par NaOH aqueux en présence d'oxygène dans l'éthanol suivie d'une *O*-déméthylation en un pot qui mène au produit aromatique. La dernière étape est une réaction de Feist-Bénary qui permet d'obtenir la Tanshione I (Schéma 36). Une série d'analogues a pu être synthétisée par cette méthode.





Le même groupe a étudié la synthèse totale de la Marmycine A.<sup>39</sup> Cette molécule appartient à la famille des Angucyclines, composés isolés de bactéries possédant des activités biologiques telles que des propriétés antivirales ou anticancereuses.<sup>40</sup> La même stratégie de décarboxylation catalysée à l'argent est utilisée pour additionner le radical primaire dérivé de l'acide 3-(*o*-tolyl)propanoïque sur une bromoquinone, obtenue en trois étapes à partir du 1,5-diacétoxynaphtalène. La catalyse au palladium fournit ensuite le squelette quadricyclique par une réaction de type Heck. En parallèle, la synthèse de la partie glycosidique de la molécule ne fut pas aussi simple. L'instabilité de l'*endo*-glycal méthylé en position C-3 (non illustré) n'a pas permis aux auteurs de l'isoler. L'aminoglycosylation a donc été effectuée avec un *endo*-glucal analogue (non méthylé sur C-3) par catalyse à l'indium. Ainsi deux diastéréoisomères, analogues de la Marmycine A ont été obtenus (Schéma 37).

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> [115] M. Jiao, C. Ding, A. Zhang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2976–2981.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> [116] C. Ding, S. Tu, F. Li, Y. Wang, Q. Yao, W. Hu, H. Xie, L. Meng, A. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6111–6119.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> [117] K. Krohn, J. Rohr, in *Bioorganic Chem. Deoxysugars Polyketides Relat. Cl. Synth. Biosynth. Enzym.* (Ed J. Rohr), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1997**, pp. 127–195.



Schéma 37 : Synthèse totale d'analogues déméthylés de la Marmycine A

La Mollugine, isolée du rhizome *Galium mollugo* puis de différentes plantes de la famille des Rubiacées, possède des propriétés antitumorales, antimutagéniques et antivirales. Sa synthèse totale a été étudiée par De Kimpe *et al.*<sup>41</sup> La stratégie initiale était d'effectuer la prénylation de la naphtoquinone par décarboxylation radicalaire de l'acide 4-methyl-3-pentanoïque, catalysée à l'argent. Malheureusement cette méthode n'a fourni le composé désiré qu'avec 35 % de rendement induisant également la formation de quinone *bis*-prénylée. C'est pourquoi une seconde approche a dû être utilisée, *via* une prénylation nucléophile médiée par FeCl<sub>3</sub> en présence d'un prénylsilane trifluoré. Le reste de la synthèse se déroule sans encombre en huit étapes dont une époxydation de la double liaison et une cyclisation intramoléculaire, par catalyse acide. La Mollugine est finalement obtenue avec un rendement global de 11 % sur dix étapes (Schéma 38).

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> [118] S. Claessens, B. Kesteleyn, T. Nguyen Van, N. De Kimpe, *Tetrahedron* 2006, 62, 8419–8424.



Schéma 38 : Synthèse totale de la Mollugine

# 5) Photocatalyse

La photocatalyse redox induite par la lumière visible a émergé en tant qu'outil efficace pour initier des réactions radicalaires, et constitue désormais un moyen puissant pour la formation de nouvelles liaisons carbone-hétéroatome ou carbone-carbone. Les décarboxylations radicalaires ont lieu dans des conditions douces, sous irradiation par des lampes de faibles énergies à partir d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés activés tels que les esters de phthalimidoyle.<sup>42</sup> L'irradiation du photocatalyseur (PC), à une longueur d'onde donnée, permet de le faire passer dans son état excité PC\*. Cette nouvelle espèce est à la fois un meilleur réducteur et un meilleur oxydant que dans son état fondamental. Il peut alors réduire ou oxyder le substrat ou un accepteur/donneur d'électron, ce qui donne deux types de réactions : celle mettant en jeu un « quenching » réducteur et celle impliquant un « quenching » oxydant (Schéma 39).

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> [84] Y. Jin, H. Fu, Asian J. Org. Chem. 2017, 6, 368–385.



Schéma 39 : Mécanismes possibles de catalyse photoredox

Les décarboxylations oxydantes ont généralement lieu en présence d'un photocatalyseur d'iridium. Le photocatalyseur excité est oxydé par le substrat pour fournir un radical qui fragmente et décarboxyle pour mener au radical alkyle, dans le cas des esters de phtalimidoyles, développées notamment par Okada.<sup>43</sup> Si un photocatalyseur tel que l'éosine Y est utilisé, une décarboxylation réductrice est mise en jeu. Le photocatalyseur excité est réduit par un donneur d'électron et c'est le radical anion du PC qui réagit avec le substrat pour fournir le radical alkyle. Le radical formé (typiquement nucléophile) peut ainsi être engagé dans un couplage avec une oléfine (électro-appauvrie) par exemple. Le photocatalyseur réduit (ou oxydé) subira à son tour une oxydation (ou réduction) pour fermer le cycle catalytique. Cette réaction peut être effectuée par le substrat directement ou par un additif présent dans le milieu réactionnel (Schéma 40).<sup>44,45</sup>



Schéma 40 : Décarboxylation oxydante à partir d'acide carboxylique versus décarboxylation réductrice à partir d'esters de phthalimidoyle

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> [119] Keiji. Okada, Kazushige. Okamoto, Masaji. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> [120] S. P. Pitre, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2021**, acs.chemrev.1c00247.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> [121] L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.

Les esters de phthalimidoyle offrent une meilleure stabilité à la chaleur et à la lumière que les esters de Barton, ce qui en fait des substrats attractifs pour la décarboxylation. De plus ils permettent de s'affranchir des réactions parasites possibles avec le radical thiyle possible à partir des esters de thiohydroxamate.

Depuis le début des années 2010, Overman et son équipe ont décrit la synthèse de plusieurs produits naturels grâce à des stratégies employant la décarboxylation radicalaire induite par photocatalyse redox. Ils ont d'abord publié les synthèses totales de l'Aplyviolène<sup>46</sup> et des Cheloviolène A et B, <sup>47</sup> qui sont des diterpènoïdes issus d'éponges marines. Leur stratégie consiste en un couplage tardif des deux fragments complexes de la molécule cible. Les auteurs présentent une méthode stéréosélective et efficace pour la formation de cette liaison carbone-carbone. Les deux synthèses partent de la (+)-Fenchone. Pour l'Aplyviolène, après plusieurs étapes d'élaboration du squelette bicyclique composant le fragment ouest, ce substrat est converti en ester de phthalimidoyle. Le couplage radicalaire se déroule en présence du photocatalyseur [Ru(bpy)<sub>3</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(1 mol%), de DIPEA et d'ester de Hantzsch dans le dichlorométhane sous irradiation par la lumière bleue avec un rendement de 61 %. Huit étapes supplémentaires permettent d'atteindre l'Aplyviolène (Schéma 41). D'un autre côté, la (+)-Fenchone peut aussi être convertie en squelette bicyclique portant un alcool tertiaire en neuf étapes. Une réaction avec le chlorure d'oxalyle fournit l'oxalate de potassium correspondant, après traitement avec du K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Celui-ci subit une décarboxylation sous irradiation par la lumière bleue en présence de tributylamine, d'un catalyseur à l'iridium -Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbbpy)PF<sub>6</sub> – dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O. Le couplage avec l'alcène appauvri énantiopur est totalement diastéréosélectif au niveau des trois centres formés. Les (+)-Cheloviolènes A et B sont obtenues après quatre nouvelles étapes (Schéma 41). Il est à noter que l'utilisation de la photocatalyse a grandement amélioré ces synthèses totales qui avaient déjà été décrites via une addition de Michael,<sup>48</sup> méthode qui souffrait d'une préparation fastidieuse des intermédiaires. De plus, l'avantage de cette réaction photocatalysée est l'utilisation des fragments complexes en quantité équimolaire. Le même groupe a également synthétisé la Macfarlandine C en utilisant la même stratégie.49

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> [122] M. J. Schnermann, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9576–9580.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> [123] M. R. Garnsey, Y. Slutskyy, C. R. Jamison, P. Zhao, J. Lee, Y. H. Rhee, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6958–6976.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> [124] M. J. Schnermann, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16425–16427.

<sup>49 [125]</sup> T. K. Allred, A. P. Dieskau, P. Zhao, G. L. Lackner, L. E. Overman, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 6268–6272.



Schéma 41 : Synthèses totales de l'Aplyviolène et des Cheloviolènes A et B

Overman et al. ont aussi concentré leurs recherches sur d'autres diterpénoïdes, tels que la (-)-Solidagolactone (Schéma 42)<sup>50</sup> et le (-)-Chromodorolide B (Schéma 43).<sup>51</sup>

La synthèse totale de la (-)-Solidagolactone emploie la 3-methylcyclohex-2-èn-1-one comme produit de départ, laquelle est convertie en six étapes en un bicycle énantioenrichi. N'arrivant pas à obtenir l'oxalate de phthalimidoyle dérivé de l'alcool, les auteurs ont révisé la synthèse pour installer ici un ester de phthalimidoyle comme précurseur de radical. L'irradiation de ce substrat par la lumière bleue en présence de Ru(bpy)<sub>3</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, de vinylbuténolide, de DIPEA et d'ester de Hantzsch dans le dichlorométhane fournit un mélange d'isomères insaturés, lequel après traitement par le DBU mène au produit sous la forme d'un seul épimère. L'isomérisation de la double liaison par le trichlorure de rhodium permet d'obtenir la (-)-Solidagolactone (Schéma 42). Elle peut ensuite être convertie en (-)-Annomène et 16-hydroxycleroda-3,13-dien-15,16-olide (ou PL3), qui sont d'autres membres de la famille des *trans*-Clerodanes (non

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> [126] D. S. Müller, N. L. Untiedt, A. P. Dieskau, G. L. Lackner, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 660–663.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> [127] D. J. Tao, Y. Slutskyy, M. Muuronen, A. Le, P. Kohler, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 3091–3102.

illustrés).<sup>52</sup> Le produit de couplage par catalyse photoredox a aussi été synthétisé en utilisant un oxalate de césium (dérivé de l'alcool tertiaire correspondant) comme précurseur de radical, plus stable que l'oxalate de phthalimidoyle que les auteurs avaient tenté d'utiliser précédemment.<sup>53</sup>



Schéma 42 : Synthèse totale de la Solidagolatone

Finalement, un diterpénoïde complexe possédant dix centres asymétriques, le (-)-Chromodorolide B, a également été synthétisé. Cette fois la décarboxylation radicalaire, initiée à partir ďun ester de phthalimidoyle, est suivie d'une cascade d'addition/cyclisation/fragmentation qui permet la formation de deux nouvelles liaisons carbone-carbone et de quatre centres stéréogènes contigus en une seule étape. L'optimisation de cette cascade réactionnelle a permis d'obtenir le produit désiré avec une haute stéréosélectivité et un rendement de 57 % (Schéma 43). La première synthèse totale du (-)-Chromodorolide B est finalement achevée en 21 étapes et un rendement total de 2 % à partir de la (S)-ènedione commerciale.54

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> [126] D. S. Müller, N. L. Untiedt, A. P. Dieskau, G. L. Lackner, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 660–663.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> [128] C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270–11273.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> [127] D. J. Tao, Y. Slutskyy, M. Muuronen, A. Le, P. Kohler, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. **2018**, 140, 3091–3102.



Schéma 43 : Synthèse totale de la (-)-Chromodorolide B

Les motifs désoxyaminoglycosides sont présents dans plusieurs composés naturels bioactifs.<sup>55</sup> Parmi eux se trouve la *L*-Ossamine, fragment présent dans l'Ossamycine issue de *Streptomyces hygroscopicus*. La synthèse de ce motif a été décrite par le groupe de Fujimoto.<sup>56</sup> L'étape clef est la décarboxylation radicalaire d'un acide carboxylique, obtenu à partir de la D-thréonine, induite par un catalyseur d'iridium irradié par de la lumière visible. Le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 80 % en chimie de flux (contre 50 % en réacteur discontinu) et avec un *ratio* diastéréoisomérique de 62 : 38 (Schéma 44). Les approches précédentes nécessitaient quatre étapes pour cette transformation. Plusieurs étapes de déprotection, lactonisation et réduction permettent d'obtenir un intermédiaire clef dans la synthèse de la L-Ossamine, décrite par Voelter *et al.*<sup>57</sup>



Schéma 44 : Synthèse formelle de la L-Ossamine

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> [129] P. M. Flatt, T. Mahmud, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 358–392.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> [130] S. Inuki, K. Sato, T. Fukuyama, I. Ryu, Y. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1248–1253.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> [131] A. Malik, N. Afza, W. Voelter, *Liebigs. Ann. Chem.* **1984**, 636–640.

Les cyclobutanes sont des synthons particulièrement « versatiles » grâce à la réactivité unique conférée par la tension de cycle. Afin d'explorer d'avantage la fonctionnalisation des cyclobutanes, Reisman *et al.* ont étudié la synthèse totale de la (+)-Rumphellaone, composé isolé du corail *Rumphella antipathies* qui possède des propriétés antitumorales.<sup>58</sup> Le cyclobutane portant la fonction 8-aminoquinoliamide, facilement obtenu en trois étapes à partir de la diméthylcyclopentanone, subit une arylation C-H catalysée au palladium puis est hydrolysé. L'acide carboxylique formé, après quelques transformations supplémentaires sur le motif furanyle, est couplé avec la méthylvinylcétone en présence d'un catalyseur d'iridium (Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbbpy)PF<sub>6</sub>) sous irradiation par des LEDs bleues dans le DMF pour fournir la molécule cible (Schéma 45).<sup>59</sup>



Schéma 45 : Synthèse totale de la (+)-Rumphellaone

Les Zephycarinatines ont été isolées de *Zephyranthes carinata* Herbert, une plante d'origine mexicaine, par Yao *et al.* en 2017.<sup>60</sup> Le groupe de Ohno s'est intéressé à leur synthèse totale et a publié en 2020 celles des Zephycarinatines C et D ainsi que l'*epi*-Zephycarinatine D.<sup>61</sup> La stratégie est basée sur une *ipso*-cyclisation radicalaire qui permet de construire le spirocycle *via* une décarboxylation promue par un photocatalyseur d'iridium. Le spirocycle est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Sa structure déterminée par diffraction des rayons X indique que la cyclisation s'effectue à l'opposé du groupement *tert*-butyle, *via* approche par la face la moins encombrée. La synthèse est ensuite achevée en six étapes pour l'*epi*-Zephycarinatine D (Schéma 46). Pour son diastéréoisomère et la Zephycaratine C, trois étapes supplémentaires sont nécessaires.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> [132] H.-M. Chung, Y.-H. Chen, M.-R. Lin, J.-H. Su, W.-H. Wang, P.-J. Sung, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6025–6027.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> [133] J. C. Beck, C. R. Lacker, L. M. Chapman, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2315–2319.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> [134] G. Zhan, J. Zhou, J. Liu, J. Huang, H. Zhang, R. Liu, G. Yao, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2462–2471.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> [135] H. Takeuchi, S. Inuki, K. Nakagawa, T. Kawabe, A. Ichimura, S. Oishi, H. Ohno, *Angew. Chem.* **2020**, *13*2, 21396–21401.



Schéma 46 : Synthèses totales de Zephycarinatines

La Talatisamine est un diterpénoïde qui possède des propriétés antiarythmiques.<sup>62</sup> Sa structure hexacyclique représente un défi synthétique. Le groupe d'Inoue a décrit en 2020 la préparation des cycles ABCE de cette molécule utilisant comme étape clef une cyclisation décarboxylante.<sup>63</sup> Le bicycle AE est préparé en sept étapes à partir de la cyclohexénone. L'amine est ensuite transprotégée par un groupement Boc. La cétone est réduite par le DIBAL pour donner un seul diastéréoisomère. Après les différentes réductions et protections sélectives, l'intermédiaire pour la réaction de Keck – une allylation radicalaire – est obtenu. La réaction fournit les deux diastéréoisomères en quantité quasi équimolaire. Seul le diastéréoisomère de configuration désirée est utilisé pour la suite de la synthèse. Une fois l'acide carboxylique en main, une décarboxylation radicalaire est réalisée en présence de phénanthrène (Phen) et de dicyanobenzène. Dans ce système, c'est le radical cation du phénanthrène, formé par transfert d'électron entre le phénanthrène dans son état excité et le dicyanobenzène, qui réagit avec le carboxylate pour former le radical carboxyle.<sup>64</sup> La cyclisation en 7-*endo-trig* fournit le tétracycle ABCE avec un rendement de 20 % (Schéma 47). La structure a été confirmée par diffraction des rayons X.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> [136] M.-K. Song, H. Liu, H.-L. Jiang, J.-M. Yue, G.-Y. Hu, H.-Z. Chen, *Neuroscience* 2008, 155, 469–475.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> [137] K. Minagawa, D. Kamakura, K. Hagiwara, M. Inoue, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131385.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> [138] Y. Yoshimi, T. Itou, M. Hatanaka, *Chem. Commun.* **2007**, 5244.



Schéma 47 : Synthèse des cycles ABCE de la Talatisamine

## 6) Systèmes Nickel/Zinc

La décarboxylation radicalaire catalysée au nickel implique des conditions réactionnelles facilement mises en place, des réactifs à moindre coût et l'utilisation des esters de phthalimidoyle, composés stables et facilement manipulables. Il en existe deux types : les décarboxylations suivies d'une recombinaison radical-métal formant un complexe de nickel et les réactions de fragmentation/décarboxylation suivies d'une addition de type Giese.

Ces dernières sont supposément initiées par la réduction du Ni(II) en Ni(I) par la poudre de zinc. Un second transfert d'électron depuis ce complexe de basse valence permet d'obtenir le radical alkyle à partir de l'ester de phthalimidoyle, qui s'additionne sur une oléfine afin de fournir le produit de couplage (Schéma 48).<sup>65</sup>

L'autre classe met en jeu une transmétallation d'un complexe de nickel par un organozincique, qui joue le rôle de partenaire de couplage. Ce nouveau complexe agit comme un réducteur à un électron vis-à-vis de l'ester de phthalimidoyle, qui après fragmentation et décarboxylation, fournit un radical alkyle. L'addition du radical donne un complexe de Ni(III) qui subit une

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> [139] T. Qin, L. R. Malins, J. T. Edwards, R. R. Merchant, A. J. E. Novak, J. Z. Zhong, R. B. Mills, M. Yan, C. Yuan, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 260–265.

élimination réductrice afin de fournir le produit de couplage et de fermer le cycle catalytique (Schéma 48).<sup>66</sup>



Schéma 48 : Mécanismes de la décarboxylation radicalaire catalysée au nickel

En 2017, Baran *et al.* ont développé une méthode d'alcénylation par décarboxylation radicalaire.<sup>67</sup> En partant d'un acide carboxylique, activé *in situ* en ester de tétrachlorophthalimidoyle, en présence d'un complexe de nickel (généré depuis Ni(acac)<sub>2</sub> et un ligand bipyridine) et d'un organozincique hybridé sp<sup>2</sup> (RZnX) dans un mélange THF/DMF, le produit de couplage est obtenu avec des rendements allant de 40 à 93 %. Les organozinciques utilisés permettent un couplage Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> à partir d'oléfines mono-, di- et trisubstituées. Dans cet article, les auteurs mettent en avant l'utilité et l'efficacité de leur méthode en l'employant dans la synthèse de plus de soixante composés dont quinze produits naturels de différentes familles. Le nombre d'étapes « classiques » pour la préparation de ces molécules (précisé entre parenthèses) et le nombre d'étapes en utilisant leur stratégie sont précisés Schéma 49 pour une partie des composés naturels synthétisés.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> [140] J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174–2177.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> [141] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, T. Zhou, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2017**, *545*, 213–218.



#### Schéma 49 : Synthèses totales de produits naturels par catalyse au nickel par Ni(acac)<sub>2</sub> en présence de bpy

En 2018, le groupe de Baran propose également une stratégie divergente pour la synthèse de plusieurs diterpènes tels que les Subglutinols A et B et l'Higginsianine A.<sup>68</sup> Ces composés ont été décrits comme ayant des propriétés immunosuppressives et anti-hypertensives. La synthèse démarre avec le bromopentène qui est transformé en trois étapes, dont une cyclisation radicalaire électrochimique, en un bicycle qui est l'intermédiaire commun des différentes molécules cibles. La réduction de la cétone par l'aluminohydrure de lithium ou le Lsélectride permet d'obtenir deux diastéréoisomères différents (précurseurs des cycles THF en jonction cis ou trans). La méthode utilisée pour la voie de synthèse des Subglutinols A et B passe par un ester de tétrachlorophthalimidoyle à partir de l'intermédiaire possédant le groupe hydroxyle en position équatoriale. La décarboxylation/addition de Giese sur l'acrylate de méthyle est induite par le complexe de Ni(ClO<sub>4</sub>) en présence de poudre de zinc avec un rendement de 44 % à partir du brut réactionnel suivant l'activation en ester de phthalimidoyle (Schéma 50). Moins d'une dizaine d'étapes mènent ensuite aux molécules cibles dont un autre couplage décarboxylant pour le Subglutinol B. Dans le cas de l'Higginsianine A, la fonction hydroxyle en position axiale fournit en quatre étapes l'acide carboxylique attaché à un cycle THF avec jonction *cis* sous la forme de deux diastéréoisomères (obtenus avec un ratio de 1,3 : 1). La première décarboxylation/transmétallation met en jeu un organozincique pour un

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> [142] R. R. Merchant, K. M. Oberg, Y. Lin, A. J. E. Novak, J. Felding, P. S. Baran, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 7462–7465.

couplage organométallique de l'ester de tétrachlorophthalimidoyle correspondant. Le produit de couplage est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Après oxydation de l'alcool primaire, une seconde décarboxylation/addition de Giese a lieu. Six étapes supplémentaires sont nécessaires à l'obtention de l'Higginsianine A (Schéma 50).



Schéma 50 : Synthèses totales du Subglutinol A et B et de l'Higginsianine A

Les premières synthèses totales du Longirabdiol, de la Longirabdolactone et de l'Effusine ont été décrites en 2019 par Li *et al.*<sup>69</sup> La famille des *ent*-Kauranes, dont font partie ces trois composés, regroupe des diterpénoïdes qui possèdent un large spectre d'activités biologiques allant d'antibactériennes à anti-inflammatoires. Leurs structures poly-oxydées présentent un réel défi synthétique. La stratégie commence par le couplage et l'activation sous forme d'ester de phthalimidoyle d'un acide facilement accessible. Ce substrat était supposé réagir dans une réaction de décarboxylation/cyclisation dans les conditions développées par Baran, en présence d'un organozincique vinylique et d'un système NiCl<sub>2</sub>•glyme/di-*t*-butyldipyridine.<sup>70</sup> Cependant, seul un produit d'alcénylation sur la position du radical formé initialement – sans cyclisation, impliquant une recombinaison rapide avec le métal – a été isolé. Une étude approfondie, s'inspirant des conditions développées par les groupes de Reisman<sup>71</sup> et Weix<sup>72</sup>, a permis d'obtenir le bicycle désiré en présence de sels de cuivre (5 mol%), d'un ligand (5

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> [143] J. Zhang, Z. Li, J. Zhuo, Y. Cui, T. Han, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8372–8380.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> [140] J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174–2177.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> [144] N. Suzuki, J. L. Hofstra, K. E. Poremba, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2150–2153.

 <sup>&</sup>lt;sup>72</sup> [145] K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 5016–5019.

mol%), de poudre de zinc (3 équivalents), d'acide bromopropanoïque (7 mol%) et du bromostyrène (3 équivalents), avec un rendement de 60 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 4,2 : 1. Les étapes suivantes permettent d'obtenir la stéréochimie désirée sur le carbone quaternaire de la future spirolactone. Après activation en ester de phthalimidoyle, un couplage de Giese décarboxylant intermoléculaire avec l'acrylate de trifluoroéthyle catalysé par le complexe de nickel Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> permet d'obtenir l'intermédiaire qui est cyclisé par lactonisation intramoléculaire et désaturation par oxydation (Schéma 51). La synthèse est achevée par huit étapes à partir de la spiro-lactone. L'Effusine et la Longirabdolactone sont obtenues en deux et une étapes supplémentaires, respectivement.



Schéma 51 : Synthèses totales du Longirabdiol, de l'Effusine et de la Longirabdolactone

Les synthèses totales biomimétique de la Festuclavine et de la Pyroclavine sont accomplies par une séquence de couplage radicalaire.<sup>73</sup> Ces alcaloïdes de la famille de l'Ergoline sont étudiés comme traitement de maladies neurodégénératives telle que la maladie de Parkinson.<sup>74</sup> Pour obtenir le premier intermédiaire tricyclique, un dérivé du tryptophane est modifié en six étapes de protection/déprotection et un motif acrylate est installé *via* une réaction d'activation C(sp<sup>2</sup>)-H. L'acide carboxylique obtenu est activé en ester de phthalimidoyle par couplage au diisopropylcarbodiimide (DIC) puis soumis à une addition de Giese décarboxylante en présence de poudre de zinc et d'une quantité catalytique de perchlorate de nickel(II). La cyclisation est favorisée en 6-*exo-trig* grâce à la formation d'un cycle à six membres plus stable que son analogue à sept atomes selon les auteurs. De plus

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> [146] Y. Ge, H. Wang, H.-N. Wang, S.-S. Yu, R. Yang, X. Chen, Q. Zhao, G. Chen, Org. Lett. 2021, 23, 370–375.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> [147] T. Kvernmo, S. Härtter, E. Burger, *Clin. Ther.* **2006**, *28*, 1065–1078.

le radical formé en position  $\alpha$  d'un atome d'azote est nucléophile et donc plus susceptible d'attaquer la position électrophile de l'acrylate. Les conditions décrites sont celles donnant un meilleur *ratio* diastéréoisomérique avec comme produit majoritaire le composé *trans* souhaité (4,9 : 1). D'après le champ d'application étudié par les auteurs, cette diastéréosélectivité semble liée à l'encombrement stérique du substituant de l'alcène. Une fois l'atome d'azote indolique transprotégé et l'ester hydrolysé puis activé sous forme d'ester de tétrachlorophthalimidoyle (TCPI), un couplage décarboxylant Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> mettant en jeu cette fois un organozincique est effectué pour installer un motif isopropényle fournissant l'intermédiaire commun à la synthèse des deux molécules cibles. A cette étape le diastéréoisomère *trans* désiré peut être séparé de son isomère *cis* par colonne de chromatographie (*trans* 62 % et *cis* 15 %). Seules quelques étapes dans les deux voies distinctes sont encore nécessaires pour la formation du quatrième cycle et la formation de la (±)-Pyroclavine (Schéma 52).



Schéma 52 : Synthèses totales de la Festuclavine et de la Pyroclavine

# II) Décarboxylation radicalaire pour la synthèse de produits non naturels

En plus de la synthèse totale de produits naturels, les chimistes s'intéressent aussi à la synthèse de composés non naturels possédant des propriétés thérapeutiques. Certaines de ces molécules ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et sont commercialisées en tant que médicaments. Dans ce cas, le but est de trouver des alternatives à leur voie de synthèse classique. La plupart des molécules présentées ici sont encore à une étape de développement – plus ou moins avancée – dans le processus de la conception de nouveaux agents thérapeutiques.

Cette deuxième partie exposera la synthèse de produits non naturels par décarboxylation radicalaire selon un plan en deux parties articulées autour des médicaments ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et ceux encore à l'étude.

# 1) Voie alternative de synthèse de médicaments

Puisque les molécules présentées dans cette partie sont commercialisées, leur synthèse a déjà été réalisée et leurs activités biologiques sont connues. L'intérêt est donc de trouver une voie de synthèse alternative, impliquant moins d'étapes, des réactifs moins polluants ou bien des conditions plus douces, et autant que possible adaptables à grande échelle. C'est pourquoi la majorité des synthèses présentées utilisent des réactions décarboxylantes initiées par catalyse photoredox, utilisant des conditions douces.<sup>75</sup>

Le groupe de MacMillan a notamment synthétisé trois médicaments en employant une décarboxylation radicalaire induite par la lumière visible. Le premier composé préparé en 2014 est la Prégabaline (Lyrica®) du laboratoire Biogaran qui est utilisée en tant qu'anxiolytique et antiépileptique. Cette molécule est actuellement produite par addition conjuguée sur un dérivé de nitrile.<sup>76</sup> Les auteurs ont rapporté une séquence en trois étapes à partir de la glycine protégée. La nouvelle liaison carbone-carbone est créée avec un excellent rendement de 96 % en présence d'un catalyseur d'iridium irradié par une simple lampe fluorescente compacte (CFL) en présence de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, qui permet d'obtenir le carboxylate à partir de la *n*-Bocglycine.<sup>77</sup> Une déprotection en milieu basique puis des conditions acides – induisant une monodécarboxylation – mènent à la Pregabaline racémique (Schéma 53).



### Schéma 53 : Synthèse de la Pregabaline catalysée par un complexe d'iridium

Le même groupe a aussi développé une synthèse de composés bioactifs par décarboxylation impliquant une synergie entre un catalyseur d'iridium et un catalyseur au nickel. Cette stratégie a été employée pour la synthèse du Fenofibrate<sup>®</sup>,<sup>78</sup> un modulateur de cholestérol, et le Tirofiban<sup>®</sup>, un antiagrégant plaquettaire utilisé dans les cas d'infarctus du myocarde.<sup>79</sup> Le premier, une cétone dissymétrique, est préparé en trois étapes, avec rendement de 71 % pour

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> [85] L. McMurray, T. M. McGuire, R. L. Howells, *Synthesis* **2020**, *52*, 1719–1737.

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> [148] C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 392–398.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> [149] L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 10886–10889.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> [150] L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7929–7933.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> [151] C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2016**, *536*, 322–325.

l'étape de décarboxylation (Schéma 54). Le système catalytique permet d'initier la décarboxylation de l'oxalate pour former un radical acyle, lequel est intercepté dans le cycle catalytique impliquant le nickel pour conduire au produit de couplage croisé avec l'iodure d'aryle.



Schéma 54 : Synthèse du Fenofibrate® par catalyse photoredox

Le Tirofiban<sup>®</sup> est synthétisé par la même méthode de métallo-photoredox catalytique. L'étape de couplage décarboxylant est immédiatement suivie de la déprotection de l'éther silylé par des ions fluorure avec un rendement de 60 %. Il est à noter des conditions de catalyse photoredox impliquant un complexe d'iridium et un complexe de nickel sont aussi utilisées pour l'éthérification de l'intermédiaire obtenu, méthode également décrite par MacMillan *et al.*<sup>80</sup> Dans ce cas le catalyseur d'iridium permet de former le complexe de Ni(0) par transfert d'électrons, la quinuclidine servant de réducteur sacrificiel. Après déprotection en conditions acides, le Tirofiban<sup>®</sup> est isolé (Schéma 55).



Schéma 55 : Synthèse du Tirofiban®

En 2021, Baran *et al.* ont publié la synthèse de la Silodosine, commercialisée sous le nom Silodyx<sup>®</sup> en Europe, un médicament utilisé dans les cas d'hyperplasie de la prostate.<sup>81</sup> Précédemment la « disconnection » rétrosynthétique des fragments se faisait au niveau de l'atome d'azote et menait à la Silodosine en plus d'une douzaine d'étapes dont l'étape clef était

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> [152] J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *524*, 330–334.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> [153] T.-G. Chen, L. Mele, O. Jentzer, D. Delbrayelle, P.-G. Echeverria, J. C. Vantourout, P. S. Baran, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *79*, 153290.

soit une réaction d'hydrogénation<sup>82</sup> soit d'amination réductrice.<sup>83</sup> Les auteurs proposent un couplage décarboxylant qui permet d'obtenir l'intermédiaire clef en quatre étapes. Utilisant un système Nil<sub>2</sub>/ligand/zinc/LiBr, le couplage Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> a lieu entre le radical alkyle primaire – généré à partir d'un ester de phthalimidoyle – et une iodoindoline avec 45 % de rendement. Seules deux étapes supplémentaires, soit sept étapes au total (LLS), sont nécessaires pour obtenir la molécule cible (Schéma 56).





### 2) Molécules non naturelles d'intérêt thérapeutique

Dans les années 90, Barton *et al.* utilisent leur méthode de décarboxylation radicalaire pour synthétiser des analogues de la Sinefungine, qui est un antifongique et un antibiotique.<sup>84,85</sup> Pour cela, l'acide carboxylique du nucléoside est d'abord converti en ester de Barton. Sous l'action de la lumière, cet ester fragmente et décarboxyle avant de réagir avec l'accepteur, un acrylamide fonctionnalisé portant un motif aminoacide protégé. Le couple Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN sert à réduire la liaison C-SPy formée. Il est obtenu avec une stéréosélectivité totale au niveau du carbone *pseudo*-anomérique (l'addition se fait du côté le moins encombré stériquement) mais sans contrôle notable du second centre formé. Les deux épimères peuvent être séparés par colonne de chromatographie. Ils sont ensuite déprotégés par hydrogénolyse séparément pour

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> [154] P.-C. Yan, X.-Y. Zhang, X.-W. Hu, B. Zhang, X.-D. Zhang, M. Zhao, D.-Q. Che, Y.-Q. Li, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1449–1451.

<sup>83 [155]</sup> I. J. Barve, L.-H. Chen, P. C. P. Wei, J.-T. Hung, C.-M. Sun, *Tetrahedron* 2013, 69, 2834–2843.

 <sup>&</sup>lt;sup>84</sup> [156] D. H. R. Barton, S. D. Gero, F. Lawrence, M. Robert-Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, J. Med. Chem. 1992, 35, 63–67.
<sup>85</sup> [157] D. H. R. Barton, S. D. Gero, G. Negron, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, C. Vincent, Nucleosides Nucleotides 1995, 14, 1619– 1630.

fournir deux analogues de la Sinefungine. Les auteurs n'ont pas attribué de configuration absolue aux deux diastéréoisomères, mais ils ont remarqué que la double liaison de l'un des deux est réduite lors de l'hydrogénation catalytique (Schéma 57). Ces deux analogues possèdent des activités plus faibles que la molécule naturelle.



#### Schéma 57 : Synthèse d'analogues de la Sinefugine

En 2014, Chapleur *et al.* emploient la décarboxylation de Barton pour la synthèse de l'acide Liduronique et certains de ses dérivés, composants majeurs de l'héparine – un anticoagulant.<sup>86</sup> Leur stratégie permet d'obtenir un dérivé L-hexose, beaucoup moins commun dans la nature, à partir de l'acide α-D-glucose méthoxylé en position anomérique. En six étapes, le précurseur de cyclisation par décarboxylation est obtenu. La cyclisation sur l'alcyne se fait sous conditions photochimiques (irradiation UV) avec un rendement de 48 % et une terminaison par le *t*-BuSH. Trois étapes supplémentaires permettent d'atteindre le L-iduronate de méthyle (Schéma 58). La synthèse mène à la formation stéréosélective de cet isomère contrairement aux autres

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> [158] S. Salamone, M. Boisbrun, C. Didierjean, Y. Chapleur, *Carbohydr. Res.* **2014**, 386, 99–105.
méthodes existantes d'épimérisation du D-gluco vers le L-ido qui fournissent un mélange de dérivés D-gluco et L-ido.<sup>87,88</sup>



Schéma 58 : Synthèse du L-iduronate

L'hormone thyréotrope (TRH pour thyrotropin-releasing hormone) est un peptide synthétisé dans l'hypothalamus. Ses actions sur le système nerveux central en font un candidat intéressant pour le traitement de maladies neurologiques telles que l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer.<sup>89</sup> C'est pourquoi Jain *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'analogues de TRH.<sup>90</sup> Après une *N*-alkylation, le cycle imidazole subit une addition d'un radical alkyle, généré par décarboxylation catalysée à l'argent. Cette addition/réaromatisation se déroule avec de faibles rendements de 15 à 30 %, dus à la faible stabilité des radicaux intermédiaires selon les auteurs. Après hydrolyse de l'ester et transprotection de l'amine, une réaction de couplage médiée par le DIC permet d'installer le motif prolinamide. Le couplage final avec l'ester de (2,4,5-trichlorophenyl) dérivé de l'acide pyroglutamique (pGlu-OTCP) permet d'obtenir les analogues désirés (Schéma 59). Le dérivé substitué par un motif cyclopropyle a montré des activités anesthésiantes *in vivo*.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> [159] T. Chiba, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 379–389.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> [160] D. Medakovic, *Carbohydr. Res.* **1994**, 253, 299–300.

 <sup>&</sup>lt;sup>89</sup> [161] L. Prokai, K. Prokai-Tatrai, A. D. Zharikova, V. Nguyen, P. Perjesi, S. M. Stevens, *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 6025–6033.
<sup>90</sup> [162] V. Monga, C. L. Meena, N. Kaur, S. Kumar, C. Pawar, S. S. Sharma, R. Jain, *J. Heterocycl. Chem.* 2008, *45*, 1603–1608.

#### Chapitre 1



Schéma 59 : Synthèse d'analogues de TRH

L'équipe de Davioud-Charvet a montré le potentiel thérapeutique de plusieurs quinoline-5,8diones contre la malaria.<sup>91</sup> La stratégie utilisée pour fonctionnaliser leurs naphtoquinones et dérivés quinoliniques est une décarboxylation radicalaire catalysée à l'argent.<sup>92</sup> Les radicaux formés à partir d'acides phenylacétiques diversement substitués s'additionnent sur le substrat pour former la nouvelle liaison carbone-carbone après l'oxydation concomitante de l'adduit (Schéma 60). Cette méthode a permis de synthétiser une large gamme de composés diversement substitués afin d'identifier des relations structure-activité.



Schéma 60 : Synthèse de quinoline-5,8-diones pour le traitement de la malaria

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> [163] T. Müller, L. Johann, B. Jannack, M. Brückner, D. A. Lanfranchi, H. Bauer, C. Sanchez, V. Yardley, C. Deregnaucourt, J. Schrével, M. Lanzer, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11557–11571.

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> [164] D. A. Lanfranchi, E. Cesar-Rodo, B. Bertrand, H.-H. Huang, L. Day, L. Johann, M. Elhabiri, K. Becker, D. L. Williams, E. Davioud-Charvet, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6375.

L'idébénone est une molécule utilisée comme traitement expérimental dans le cas de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Sa synthèse rapide a été accomplie par Wang, Yang *et al.* à partir du 3,4,5-triméthoxytoluène, oxydé en une étape en coenzyme Q<sub>0</sub>, intermédiaire connu dans la synthèse de l'idébénone. La réaction du coenzyme Q<sub>0</sub> avec l'acide hydroxydécanoïque, catalysée par AgNO<sub>3</sub> en présence de persulfate de potassium mène à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone par décarboxylation radicalaire (Schéma 61). Celle-ci procède avec un rendement de 65 %.<sup>93,94</sup>



Schéma 61 : Synthèse d'idébénone

MacMillan *et al.* ont développé une méthode de macrocyclisation de peptides induite par la lumière visible. A partir d'un résidu d'acide carboxylique et sous l'action d'un catalyseur d'iridium irradié par de la lumière bleue, un radical primaire α-azoté est formé et peut ainsi réagir avec l'accepteur de Michael en position distale sur la chaine peptidique. Les auteurs ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de peptides macrocycliques incluant des cycles jusqu'à 47 chaînons, avec comme point d'orgue la préparation du COR-005 (Schéma 62), un analogue de la somatostatine actuellement en phase d'études cliniques pour le traitement de maladies hormonales (telles que l'acromégalie).<sup>95</sup>



Schéma 62 : Synthèse d'un analogue de la somatostatine

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> [165] J. Wang, X. Hu, J. Yang, *Synthesis* **2014**, *46*, 2371–2375.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> [166] J. Wang, S. Li, T. Yang, J. Yang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9029–9032.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> [167] S. J. McCarver, J. X. Qiao, J. Carpenter, R. M. Borzilleri, M. A. Poss, M. D. Eastgate, M. M. Miller, D. W. C. MacMillan, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 728–732.

La molécule K11777 est connue pour être un inhibiteur puissant de protéases à cystéine, notamment impliquées dans la progression des cancers. La synthèse de ce composé a été accomplie par le groupe d'Opatz en seulement trois étapes à partir de la L-phénylalanine protégée avec un rendement global de 27 % (Schéma 63). L'addition/élimination de la chaine peptidique avec une disulfone vinylique est effectuée par décarboxylation radicalaire induite par la lumière visible. Le DCA est utilisé comme photocatalyseur organique. Le produit d'addition est obtenu avec un rendement de 74 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 6 : 4.<sup>96</sup>



#### Schéma 63 : Synthèse de l'inhibiteur K11777

Les inhibiteurs de la protéase du VIH permettent, en bloquant ces enzymes, de stopper la reproduction du virus et donc de ralentir sa progression. En 2021, le groupe de Reiser a publié la synthèse d'inhibiteurs de la protéase du VIH diastéréoenrichis.<sup>97</sup> La première étape est un couplage radicalaire entre la *N*-Boc-sérine et une cyclopenténone énantiopure. Le catalyseur utilisé est un « acridinium de Fukuzumi », à savoir le 4CzIPN. Le photocatalyseur excité oxyde le carboxylate pour former le radical alkyle après décarboxylation. Après addition du radical sur la cyclopentenone, l'intermédiaire radicalaire est réduit en son anion correspondant par le radical anion du photocatalyseur. La conversion de l'énol par tautomérie mène à l'élimination du groupement -OBoc qui fournit une cyclopentenone. Cette dernière subit une réaction d'oxa-Michael produit deux diastéréoisomères avec un rendement de 86 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 2,2 : 1. Après réduction au NaBH<sub>4</sub>, les deux épimères peuvent être séparés par chromatographie et engagés dans le reste de la synthèse indépendamment. En trois étapes supplémentaires (identiques pour les deux séquences), dont l'installation d'un lien

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> [168] L. M. Kammer, B. Lipp, T. Opatz, J. Org. Chem. 2019, 84, 2379–2392.

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> [169] T. Krolo, A. Bhattacharyya, O. Reiser, Org. Lett. 2021, 23, 6283–6287.

carbamate *via* un carbonate mixte activé, les deux inhibiteurs (épimères) sont obtenus (Schéma 64).



Schéma 64 : Synthèse d'inhibiteurs de la protéase du VIH

Cui et Du ont développé une méthode de synthèse de composés possédant un motif pyrroloindole.<sup>98</sup> Ce squelette est présent par exemple dans l'Isatisine A, une molécule anti-VIH.<sup>99,100</sup> Leur stratégie se base sur la décarboxylation radicalaire d'un perester de *t*-butyle, catalysée par un sel de fer(II). Il est à noter que l'activation est également réalisable par un peroxyde d'acyle avec  $H_2O_2$ . Le radical alkyle s'additionne régiosélectivement sur un acrylamide indolique substitué par un arène formant un radical benzyle stabilisé ; le radical intermédiaire peut alors attaquer la position C-2 de l'indole pour former le tricycle après réaromatisation. Tous les produits sont obtenus avec un ratio diastéréoisomérique supérieur à 20 : 1 en faveur du composé *trans* avec des rendements allant jusqu'à 74 % (Schéma 65). Des squelettes de type dihydroquinolinone ont aussi été synthétisés avec une haute diastéréosélectivité et des rendements jusqu'à 91 %.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> [170] Z. Cui, D.-M. Du, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5149–5159.

 <sup>&</sup>lt;sup>99</sup> [171] J.-F. Liu, Z.-Y. Jiang, R.-R. Wang, Y.-T. Zheng, J.-J. Chen, X.-M. Zhang, Y.-B. Ma, *Org. Lett.* 2007, *9*, 4127–4129.
<sup>100</sup> [172] Y. G. Shelke, P. E. Hande, S. J. Gharpure, *Org. Biomol. Chem.* 2021, *19*, 7544–7574.



Schéma 65 : Synthèse de squelettes pyrroloindole catalysées au fer

## III) Post-modifications de molécules complexes

La dernière partie de ce chapitre concerne la post-fonctionnalisation de molécules complexes. Les composés modifiés à un stade tardif par diverses méthodes impliquant une décarboxylation radicalaire sont classés ici par famille de produits – naturels ou non. Cette partie présentera la modification de stéroïdes et autres terpénoïdes, de peptides et de divers composés d'intérêt pharmaceutique.

## 1) Terpénoïdes, cas particulier des stéroïdes

Les stéroïdes sont des lipides dérivant de triterpénoïdes. Ce sont des molécules naturelles présentes chez les plantes, les animaux et les champignons, incluant notamment des hormones (ex : testostérone). La post-fonctionnalisation à un stade tardif permet de générer une grande librairie de composés à partir d'un même intermédiaire et donc d'accélérer la découverte de nouvelles molécules qui seraient plus difficilement accessibles par des synthèses *de novo* plus laborieuses.<sup>101</sup>

Wang *et al.* ont développé une méthode de couplage radicalaire, sans catalyseur – métallique ou organique – qui se base sur l'électrochimie.<sup>102</sup> L'ester de phthalimidoyle, dérivé de l'acide carboxylique, est soumis à un courant de 2,5 V grâce à des électrodes de graphite et  $nBu_4NBF_4$  servant d'électrolyte. En présence d'un accepteur de Michael (sulfones  $\alpha,\beta$ -insaturées ou acrylates de benzyle) et d'ester de Hantzsch, la réaction de Giese fournit le produit de couplage désiré. Les oxalates de phthalimidoyle peuvent également être utilisés comme substrat pour cette transformation. Cette méthode robuste et chimiosélective a permis

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> [173] M. Moir, J. J. Danon, T. A. Reekie, M. Kassiou, *Expert Opin. Drug Discov.* 2019, 14, 1137–1149.

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> [174] X. Chen, X. Luo, X. Peng, J. Guo, J. Zai, P. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 3226–3230.

de fonctionnaliser des stéroïdes tels que l'acide déhydrocholique (Schéma 66) et l'acide oléanique.



acide déhydrocholique activé



Une réaction d'alcynylation à partir d'éthynylbenziodoxolones et d'acides carboxyliques catalysée à l'argent a été décrite par Li *et al.*<sup>103</sup> Cette stratégie met en jeu l'attaque d'un radical alkyle (formé grâce à AgNO<sub>3</sub> catalytique en présence de persulfate de potassium) sur la triple liaison suivie d'une  $\beta$ -élimination de l'adduit radicalaire fournit l'alcyne désiré et un radical benziodoxolonyle comme sous-produit intermédiaire (non illustré). La réaction fournit le dérivé alcynylé de l'acide déhydrolithocholique avec un rendement de 61 % (Schéma 67).



dérivé d'acide déhydrolithocolique

#### Schéma 67 : Modification de stéroïde par catalyse à l'argent en présence de persulfate de potassium

Palermo *et al.* ont décidé de modifier l'acide lithocholique pour lui ajouter un motif cinchonine, connu pour ses propriétés antiparasitaires.<sup>104</sup> Cette transformation a été effectuée grâce à une décarboxylation de Barton suivie d'un couplage sur la cinchonine et d'autres quinolines (Schéma 68) avec des rendements de 13 à 23 %. La recombinaison du groupement pyridine-2-thiol avec le radical alkyle primaire généré est en compétition avec le couplage Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup>. Les auteurs ont donc utilisé un grand excès de quinoline comme accepteur (dix équivalents) et cela peut expliquer les rendements faibles. La présence de deux atomes d'azote basiques a conduit à l'utilisation de deux équivalents d'acide camphresulfonique par équivalent de cinchonine. Le même groupe a également modifié l'acide lithocholique en le couplant avec une hydroquinone (Schéma 68).<sup>105</sup> Le nickel de Raney permet de réduire la liaison C-S formée et d'obtenir le produit désiré.

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> [175] X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330–14333.

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> [176] A. Leverrier, J. Bero, M. Frédérich, J. Quetin-Leclercq, J. Palermo, *Eur. J. Med. Chem.* 2013, *66*, 355–363.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> [177] G. E. Siless, M. E. Knott, M. G. Derita, S. A. Zacchino, L. Puricelli, J. A. Palermo, Steroids 2012, 77, 45–51.



Schéma 68 : Modifications de stéroïdes par décarboxylation de Barton

L'acide déhydrocholique a lui aussi été modifié. Bien qu'il possède trois cétones sensibles aux conditions basiques, les systèmes catalytiques nickel/zinc permettent de créer une nouvelle liaison carbone-carbone avec de très bons rendements. Baran et son équipe ont utilisé cette stratégie pour le modifier (Schéma 69)<sup>106</sup> ainsi que d'autres stéroïdes (acide fusidique, acide cholique...),<sup>107</sup> *via* un couplage Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> avec un dialkylzincique en présence de NiCl<sub>2</sub>(diglyme) catalytique et d'un ligand bipyridine. Les auteurs ont également pu réaliser des couplages Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> avec des arylzinciques. De plus, l'utilisation d'un système catalytique Fe/ligand fourni aussi de bons résultats. Fu *et al.* ont employé cette méthode pour fonctionnaliser ce stéroïde avec un motif *gem*-difluoroalcène *via* une séquence d'addition de Giese/réduction monoélectronique/élimination de fluorure (Schéma 69), constituant formellement un couplage Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup>.<sup>108</sup> Le système utilisé implique ici l'emploi de NiBr<sub>2</sub>(diglyme) en présence du ligand Pybox et de poudre de Zn. L'introduction d'atome de fluor dans des molécules bioactives permet souvent d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques et est très étudiée en chimie médicinale.<sup>109</sup> A partir des esters de phthalimidoyle correspondants, les auteurs ont pu modifier plusieurs stéroïdes et autres composés naturels.

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> [178] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Science* **2016**, 352, 801–805.

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> [141] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, T. Zhou, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2017**, *545*, 213–218.

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> [179] X. Lu, X.-X. Wang, T.-J. Gong, J.-J. Pi, S.-J. He, Y. Fu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 809–814.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> [180] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 320–330.



Schéma 69 : Modifications de stéroïdes catalysées au nickel par Baran et al. et Fu et al.

Le groupe d'Overman a développé une méthode de décarboxylation à partir d'oxalates de phthalimidoyle et catalysée par du complexe de ruthénium Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> irradié par de la lumière bleue en présence d'ester de Hantzsch et de DIPEA•HBF<sub>4</sub>. Cette technique leur a permis de fonctionnaliser des produits naturels tels que l'estrone (hormone œstrogène).<sup>110,111</sup> L'oxalate de NHPI est facilement obtenu à partir de l'alcool correspondant. L'addition sur la méthylvinylcétone se déroule *via* une approche du radicophile par la face la moins encombrée de la molécule, fournissant le produit avec un *ratio* diastéréoisomérique supérieur à 20 : 1 (Schéma 70) et un bon rendement de 68 %.



Schéma 70 : Modification de stéroïde par photocatalyse par un complexe de ruthénium

Différentes équipes se sont intéressés à la modification de l'acide cholique, un des stéroïdes les plus présents chez l'Homme. Aggarwal *et al.* l'ont utilisé dans une réaction cascade d'addition/cyclisation d'un radical sur des alcènes appauvris en électrons portant un halogène pour former un cyclopropane catalysée par le 4CzIPN.<sup>112</sup> Le groupe de Jamison a utilisé un complexe d'iridium [*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>] catalytique en présence de diacétate d'iodobenzène pour introduire un motif pyrrolo[1,2a]quinoxaline, ceci *via* une cascade réactionnelle initiée par le

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> [181] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342–15345.

<sup>&</sup>lt;sup>111</sup> [182] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, G. Pratsch, L. E. Overman, J. Org. Chem. 2015, 80, 6012–6024.

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> [183] C. Shu, R. S. Mega, B. J. Andreassen, A. Noble, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15430–15434.

couplage décarboxylant de l'acide cholique avec un isocyanate aromatique *ortho*-substitué par un motif pyrrole (Schéma 71).<sup>113</sup> Rueping *et al.* ont quant à eux employé l'ester de phthalimidoyle correspondant, qui a pu être couplé avec une imine grâce au rose Bengale, qui est solubilisé sous sa forme dianionique grâce au Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et à l'eau (Schéma 71).<sup>114</sup>



Schéma 71 : Modifications de l'acide cholique par photocatalyse

Yoshimi *et al.* ont aussi utilisé la photocatalyse, avec le couple phenanthrène/1,4dicyanobenzène comme photocatalyseurs pour modifier un stéroïde possédant plusieurs fonctions hydroxyle libres (non illustré). L'hydrolyse de l'ester méthylique et le couplage photoinduit se déroule en un pot. <sup>115</sup>

## 2) Autres terpénoïdes

Li *et al.* ont utilisé la catalyse à l'argent pour modifier l'acide glycyrrhétique obtenu à partir de la plante de réglisse. Les auteurs se sont concentrés sur l'incorporation des motifs phénanthridine et isoquinoline, très employés en chimie médicinale.<sup>116</sup> La réaction de l'acide carboxylique avec un biphénylisonitrile en présence d'une quantité catalytique d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, de persulfate de potassium et de phosphate de potassium dibasique fournit le produit de couplage avec un rendement de 78 % et un *ratio* distéréoisomérique de 1,5 : 1 (Schéma 72) démontrant

<sup>&</sup>lt;sup>113</sup> [184] Z. He, M. Bae, J. Wu, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451–14455.

<sup>&</sup>lt;sup>114</sup> [185] J. Jia, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 602–608.

<sup>&</sup>lt;sup>115</sup> [186] H. Saito, T. Kanetake, K. Osaka, K. Maeda, T. Morita, Y. Yoshimi, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 1645–1648.

<sup>&</sup>lt;sup>116</sup> [187] Q. Yao, X. Zhou, X. Zhang, C. Wang, P. Wang, M. Li, Org. Biomol. Chem. **2017**, *15*, 957–971.

la compatibilité des conditions réactionnelles avec le groupement hydroxyle et la fonction énone.



Schéma 72 : Modification de l'acide glycyrrhétique par catalyse à l'argent en présence de persulfate de potassium

L'acide glycyrrhétique a aussi été fonctionnalisé grâce à une décarboxylation catalysée par un carbène *N*-hétérocyclique (NHC).<sup>117</sup> Selon les auteurs Ohmiya *et al.*, l'aldéhyde et le NHC, généré *in situ*, forment un intermédiaire de Breslow qui réagit – sous sa forme énolate – avec l'ester de phthalimidoyle par un transfert mono-électronique (*via* un complexe de transfert de charge), produisant un radical cétyle et un radical alkyle. Le produit de couplage des deux radicaux est obtenu avec un rendement de 55 %, après élimination régénérant le catalyseur (Schéma 73). Un seul diastéréoisomère a été isolé.



Schéma 73 : Modification de l'acide glycyrrhétique par catalyse NHC et le mécanisme supposé

<sup>&</sup>lt;sup>117</sup> [188] T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854–3858.

Le groupe d'Overman a modifié ce même composé. La réaction de l'ester de phthalimidoyle correspondant avec l'α-(bromomethyl)styrène fournit le produit d'allylation par décarboxylation photocatalysée par un complexe ruthénium avec un rendement de 74 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 3 : 1 (non illustré).<sup>118</sup>

Toujours dans le domaine de la photocatalyse, d'autres équipes ont démontré l'efficacité de leurs méthodes pour la fonctionnalisation de terpénoïdes. Xiao *et al.* ont modifié l'acide ursolique de deux manières différentes. En 2015, ils ont employé une réaction d'alcynylation décarboxylante mettant en jeu le catalyseur d'iridium  $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$  en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et d'une éthynylbenziodoxolone.<sup>119</sup> L'alcyne est obtenu avec un rendement de 52 % à partir de l'acide carboxylique libre (Schéma 74) sans affecter l'alcène ou l'hydroxyle libre. Le même groupe a ensuite employé une stratégie impliquant un dérivé acétylé de l'acide ursolique activé en tant qu'ester de phthalimidoyle.<sup>120</sup> Grâce à un autre photocatalyseur d'iridium  $Ir(ppy)_2(dtbbpy)PF_6$  irradié par des LEDs bleues en présence de pyridine en milieu aqueux, une réaction en cascade de décarboxylation-addition-cyclisation-oxydation permet l'installation d'un motif benzazépine (Schéma 74). L'addition du premier radical alkyle est régiosélective sur le système carbonyle  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé. Cependant le produit de couplage est obtenu en tant que mélange équimolaire de deux diastéréoisomères.



Schéma 74 : Modification de l'acide ursolique par photocatalyse par des complexes d'iridium

<sup>&</sup>lt;sup>118</sup> [189] G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025–6036.

 <sup>&</sup>lt;sup>119</sup> [190] Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 11196–11199.
<sup>120</sup> [191] Y. Zhao, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* 2018, *20*, 224–227.

La stratégie employée pour fonctionnaliser l'acide cholique (présentée dans la partie précédente) par Aggarwal *et al.* a aussi été utilisée pour modifier l'acide déhydroabiétique.<sup>121</sup> Le substrat fournit le cyclopropane désiré après une réaction en cascade d'addition-cyclisation sur un alcène portant un halogène avec un excellent rendement de 85 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 78 : 22 (Schéma 75) en présence du photocatalyseur organique 4CzIPN irradié par des LEDs bleues et d'une base, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



Schéma 75 : Modification de l'acide déhydroabiétique par photocatalyse

## 3) Peptides et acides aminés

La modification de (poly)peptides constitue un outil d'intérêt majeur en biologie, dont le défi principal est le contrôle de la chimiosélectivité.<sup>122</sup> Ces macromolécules sont constituées d'un assemblage de peptides, eux-mêmes constitués acides aminés. Leur modification contrôlée permet d'obtenir de nouvelles biomolécules en maintenant l'intégrité de la protéine et ses fonctions. L'idéal est que ces réactions soient tolérantes à de nombreux groupes fonctionnels, sélectives, compatibles avec un milieu aqueux à pH neutre et température ambiante et sans utilisation de réactifs toxiques tout en étant rapides et efficaces afin d'éviter des purifications complexes.

Wang *et al.* ont appliqué leur méthode de couplage décarboxylant par électrochimie pour synthétiser un peptide macrocyclique.<sup>123</sup> Sans protection préalable des différents groupes fonctionnels – alcool ou amides libres – l'addition de Giese fournit le macrocycle avec un rendement de 39 % dans des conditions douces (Schéma 76). Le *ratio* diastéréoisomérique au niveau du nouveau centre formé est de 3,4 : 1.

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> [183] C. Shu, R. S. Mega, B. J. Andreassen, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430–15434.

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> [192] O. Boutureira, G. J. L. Bernardes, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2174–2195.

<sup>&</sup>lt;sup>123</sup> [174] X. Chen, X. Luo, X. Peng, J. Guo, J. Zai, P. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 3226–3230.



Schéma 76 : Macrocyclisation de peptide par électrolyse

La catalyse à l'argent a été utilisée par Dessolin *et al.* pour fonctionnaliser des dipeptides.<sup>124</sup> Plusieurs radicaux centrés sur le carbone (générés à partir d'acides aminés) ont pu être additionnés sur la naphtoquinone ou la ménadione dans des conditions utilisant le nitrate d'argent avec des rendements jusqu'à 60 %. Ensuite des dipeptides ont aussi été modifiés dans les mêmes conditions avec des rendements variant de 18 à 51 % (Schéma 77). La double addition, observée lors de la réaction de la naphtoquinone avec des acides aminés (dans le cas où R = H), est évitée grâce à l'encombrement stérique de la chaine peptidique, selon les auteurs.



Schéma 77 : Addition de polypeptides à des naphtoquinones

Le groupe de Baran a employé son système nickel/organozincique pour la modification de peptides.<sup>125</sup> Les auteurs ont même développé un réactif leur permettant d'obtenir plus efficacement l'ester activé à partir de l'acide carboxylique. En effet les conditions classiques utilisant le *N*-hydroxyphthalimide et le DIC fournissaient des rendements plutôt faibles, ainsi l'estérification est accomplie grâce au CITU (hexafluorophosphate de tétrachloro-*N*-hydroxyphthalimide tétraméthyluronium) facilement préparé.<sup>126</sup> Une fois l'acide carboxylique du peptide activé la catalyse au nickel en présence d'un organozincique permet de préparer différents peptides fonctionnalisés *via* une réaction d'alkylation, d'alcénylation ou d'alcynylation avec des rendements de 50 à 77 % (Schéma 78). Le CITU s'est aussi montré être un réactif d'utilité générale pour le couplage peptidique.

<sup>&</sup>lt;sup>124</sup> [193] G. Naturale, M. Lamblin, C. Commandeur, F.-X. Felpin, J. Dessolin, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 5774–5788.

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> [178] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Science* **2016**, 352, 801–805.

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> [194] J. N. deGruyter, L. R. Malins, L. Wimmer, K. J. Clay, J. Lopez-Ogalla, T. Qin, J. Cornella, Z. Liu, G. Che, D. Bao, J. M. Stevens, J. X. Qiao, M. P. Allen, M. A. Poss, P. S. Baran, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6196–6199.



Schéma 78 : Modification de peptides par catalyse au nickel en présence d'un organozincique

Enfin les conditions douces apportées par la photocatalyse induite par la lumière visible sont propices à la fonctionnalisation de molécules telles que les peptides. Yoshimi *et al.* ont utilisé le phenanthrène comme photocatalyseur accompagné du 1,4-dicyanobenzène.<sup>127,128</sup> La modification du tripeptide de valine (*N*-Boc-Val-Val-OH) par addition du radical alkyle formé sur l'acrylonitrile donne le produit désiré avec 82 % de rendement avec un *ratio* diastéréoisomérique de 1 : 1 (Schéma 79).<sup>129</sup>



Schéma 79 : Modification de peptides par photocalalyse

Les mêmes auteurs ont utilisé des conditions similaires pour la préparation de  $\gamma$ -amino-acides contraints.<sup>130</sup> Le radical formé après l'addition de Giese du radical alkyle sur la cétone  $\alpha$ , $\beta$ insaturée réagit avec le motif aromatique présent sur l'acide aminé *via* cyclisation. Le radical résultant est réduit par double transfert d'électron depuis le radical du 1,3-dicyanobenzène pour fournir un cycle à six chaînons qui contraint la structure linéaire du peptide (Schéma 80).

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> [195] Y. Yoshimi, M. Masuda, T. Mizunashi, K. Nishikawa, K. Maeda, N. Koshida, T. Itou, T. Morita, M. Hatanaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4652–4655.

<sup>&</sup>lt;sup>128</sup> [186] H. Saito, T. Kanetake, K. Osaka, K. Maeda, T. Morita, Y. Yoshimi, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 1645–1648.

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> [196] K. Maeda, H. Saito, K. Osaka, K. Nishikawa, M. Sugie, T. Morita, I. Takahashi, Y. Yoshimi, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1117–1123.

<sup>&</sup>lt;sup>130</sup> [197] K. Osaka, A. Usami, T. Iwasaki, M. Yamawaki, T. Morita, Y. Yoshimi, J. Org. Chem. **2019**, *84*, 9480–9488.



Schéma 80 : Synthèse de peptides contraints par cascade radicalaire

Le cuivre peut également être utilisé en photocatalyse. En 2021, Chen *et al.* ont décrit la macrocyclisation de chaines peptidiques en présence d'un catalyseur au cuivre irradié par de la lumière bleue et de DABCO à partir de l'acide activé en tant qu'ester de phthalimidoyle (Schéma 81).<sup>131</sup> Différents cyclopeptides ont été obtenus avec des rendements de 27 à 67 % et des *ratio* diastéréoisomériques allant de 2 : 1 jusqu'à 20 : 1 au niveau du centre formé, par alkylation C-H intramoléculaire. Dans les mêmes travaux, les auteurs ont également développé des conditions utilisant un complexe d'iridium comme photocatalyseur pour une addition du radical formé sur divers *N*-hétéroarènes en bout de chaine peptidique par réaction de type Minisci.



Schéma 81 : Exemple de macrocyclisation de chaînes peptidiques catalysée au cuivre irradié par de la lumière bleue

Le groupe de MacMillan a voulu développer des conditions de modification de protéines compatibles avec le milieu aqueux. De plus le choix du photocatalyseur, et donc du potentiel électrochimique, permet d'obtenir une sélectivité sur le site de la protéine qui sera fonctionnalisé. En effet un résidu carboxylate n'a pas le même potentiel redox s'il se trouve dans la chaine peptidique ou en bout de chaine. Les auteurs ont donc sélectionné la Lumiflavine en tant que photocatalyseur. Irradiée par de la lumière bleue, elle permet de décarboxyler seulement l'acide carboxylique terminal de la protéine. Le radical peut ensuite

<sup>&</sup>lt;sup>131</sup> [198] X. Hu, X. Chen, B. Li, G. He, G. Chen, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 716–721.

s'additionner sur un accepteur de Michael-Giese présent dans le milieu réactionnel.<sup>132</sup> Cette stratégie a été appliquée avec succès à l'insuline humaine qui a été modifiée avec la 3méthylène-2-norbornanone et un rendement global de 49 % (Schéma 82). L'insuline possédant deux chaines peptidiques reliés par des ponts disulfures, elle possède deux résidus carboxylates terminaux – un sur la chaine A et un sur la chaine B. Peu de produit dialkylé a été isolé (5 %), le reste du produit majoritaire (44 %) étant celui alkylé sur la chaine A.



Schéma 82 : Modification de l'insuline humaine par photocatalyse

## 4) Composés pharmaceutiques

Comme indiqué dans la partie II), les analogues de médicaments déjà commercialisés sont très étudiés afin d'obtenir des molécules plus actives et/ou possédant moins d'effets secondaires indésirables. Plutôt que de repenser toutes les étapes de synthèses, ces analogues peuvent parfois être obtenus avec une post-fonctionnalisation efficace de la molécule d'intérêt.

Li *et al.* ont récemment décrit une stratégie d'alkylation de pyridine catalysée par un acide de lewis (le chlorure de Zinc) *via* une décarboxylation d'ester de phthtalimidoyle.<sup>133</sup> Le radical persistant formé à partir de la 4-cyanopyridine et le bispinacoloborane induit une fragmentation de l'ester de phthalimidoyle formant un radical alkyle.<sup>134</sup> Cette méthode a permis de modifier plusieurs anti-inflammatoires présents sur le marché tel que l'ibuprofène (Schéma 83).

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> [199] S. Bloom, C. Liu, D. K. Kölmel, J. X. Qiao, Y. Zhang, M. A. Poss, W. R. Ewing, D. W. C. MacMillan, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 205–211.

<sup>&</sup>lt;sup>133</sup> [200] L. Gao, G. Wang, J. Cao, H. Chen, Y. Gu, X. Liu, X. Cheng, J. Ma, S. Li, ACS Catal. **2019**, *9*, 10142–10151.

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> [201] L. Gao, G. Wang, J. Cao, D. Yuan, C. Xu, X. Guo, S. Li, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11534–11537.



Schéma 83 : Pyridylation réductrice sélective catalysée par un acide de Lewis appliquée a des antiinflammatoires

Différentes méthodes de couplage décarboxylant ont été appliqués à la préparation d'analogues du Gemfibrozil, utilisé pour traiter un taux trop élevé de lipides dans le sang. L'équipe d'Aggarwal l'a modifié directement grâce au photocatalyseur organique 4CzIPN.<sup>135</sup> L'activation en ester de phthalimidoyle a été nécessaire pour Ohmiya *et al.* et leur catalyse par un NHC<sup>136</sup> ainsi que pour le groupe d'Overman qui utilise le ruthénium.<sup>137</sup> Dans les trois cas, les analogues sont obtenus avec de bons rendements, voire excellents pour les méthodes photocatalysées (Schéma 84).



Schéma 84 : Modification du Gemfibrozil

Phipps *et al.* ont aussi développé un couplage photocatalysé mais mettant en jeu un phosphate énantiopur. La réaction de Minisci entre le radical alkyle – formé à partir d'un ester de

<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> [183] C. Shu, R. S. Mega, B. J. Andreassen, A. Noble, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15430–15434.

<sup>&</sup>lt;sup>136</sup> [188] T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854–3858.

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> [189] G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025–6036.

phthalimidoyle dérivé d'un aminoacide *via* l'irradiation d'un catalyseur d'iridium – et une pyridine acceptrice se produit de manière énantiosélective grâce à la présence de l'acide chiral (*R*)-TRIP.<sup>138</sup> Cette stratégie a permis aux auteurs d'obtenir un analogue énantioenrichi de l'Etofibrate (excès énantiomérique de 93 %) à partir d'un acide racémique (Schéma 85). Un analogue monofonctionnalisé de la métyrapone a aussi été obtenu de façon sélective avec un bon rendement de 70 % alors que la molécule possède deux motifs pyridine.



Schéma 85 : Modification asymétrique de l'Etofibrate

Le laboratoire de recherche de Merck a aussi étudié la post-fonctionnalisation de composés bioactifs. DiRocco *et al.* ont décrit la méthylation d'hétérocycles d'un grand nombre de composés dont le Voriconazole qui est un antifongique.<sup>139</sup> L'utilisation de peresters en catalyse photoredox permet d'alkyler l'hétérocycle pyrimidinique en présence de TFA (Schéma 86). Malgré un bon rendement de 75 %, la réaction fournit les composés mono- et bi-alkylés avec un *ratio* de 2,9 : 1 dans le cas de la préparation du Voriconazole. La stratégie a été étendue à l'introduction de motifs éthyle et cyclopropyle.



Schéma 86 : Méthylation du Voriconazole par catalyse photoredox catalysée par un complexe d'iridium

## 5) Autres

D'autres molécules complexes peuvent être modifiées grâce à la décarboxylation radicalaire tels que les nucléosides ou les oligosaccharides. Des exemples sont décrits dans cette dernière partie.

<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> [202] R. S. J. Proctor, H. J. Davis, R. J. Phipps, *Science* **2018**, *360*, 419–422.

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> [203] D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway, M. Tudge, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 4802–4806.

Les nucléosides sont des motifs présents dans de nombreuses molécules biologiques comme l'ADN et l'ARN et ont montré un fort potentiel thérapeutique. Des nucléosides à purine possèdent par exemple des effets antiviraux ou antimicrobiens.<sup>140</sup> Guo *et al.* ont utilisé une réaction de Minisci pour l'alkylation de différents nucléosides.<sup>141</sup> L'acide carboxylique fournit un radical alkyle après décarboxylation catalysée à l'argent en présence de persulfate de potassium. Ce radical s'additionne ensuite régiosélectivement sur la position C-6 de l'hétérocycle avec de très bons rendements (Schéma 87).



Schéma 87 : Modifications de nucléosides catalysée à l'argent en présence de persulfate d'ammonium

Des fragments d'ADN ont pu être modifiés par décarboxylation photoinduite. L'addition d'un acide aminé sur le fragment d'ADN – fonctionnalisé avec un accepteur de Michael – se déroule par décarboxylation radicalaire induite par le photocatalyseur d'iridium.<sup>142</sup> Ces conditions douces sont compatibles avec une molécule complexe tel que l'ADN, puisque le produit attendu est obtenu avec un rendement de 89 % (Schéma 88). De nombreux acides aminés, naturels ou non naturels, ont pu être utilisés comme précurseurs de radicaux. Néanmoins cette méthode ne permet pas de conserver l'information stéréogénique de l'acide aminé utilisé.



Schéma 88 : Modification d'ADN par photocatalyse

<sup>&</sup>lt;sup>140</sup> [204] M. Brændvang, L.-L. Gundersen, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7144–7165.

<sup>&</sup>lt;sup>141</sup> [205] R. Xia, M.-S. Xie, H.-Y. Niu, G.-R. Qu, H.-M. Guo, Org. Lett. **2014**, *16*, 444–447.

<sup>&</sup>lt;sup>142</sup> [206] D. K. Kölmel, R. P. Loach, T. Knauber, M. E. Flanagan, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 2159–2165.

## Chapitre 1

Enfin certains groupes se sont intéressés à la modification de sucres par décarboxylation radicalaire. Hu et Chen ont concentré leurs efforts sur la fonctionnalisation d'un oligosaccharide, un dérivé de la Naringine.<sup>143</sup> Le couplage décarboxylant a lieu sur la molécule totalement déprotégée et l'allylation de l'adamantane se fait de manière totalement chimiosélective. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de 83 % en seulement une minute (Schéma 89).



#### Schéma 89 : Modification d'un dérivéde la Naringine par photocatalyse

Fu et al. ont modifié un dérivé du fructose grâce à leur méthode utilisant la catalyse au nickel. Ils ont ainsi pu obtenir un composé portant un motif difluorométhylène.<sup>144</sup>

## IV) Conclusion

Comme décrit dans ce chapitre, de nombreuses méthodes de décarboxylation radicalaire ont été développées pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. De l'électrolyse à la photocatalyse en passant par la décarboxylation de Barton, ces méthodes ont été largement utilisées pour la synthèse ou la modification de molécules complexes et d'intérêt thérapeutique. L'utilisation d'acides carboxyliques, peu chers et abondants, comme précurseurs de radicaux en fait une réaction particulièrement attractive.

La décarboxylation catalysée par photoredox a été particulièrement développée ces dernières années. Elle nous a semblé être la méthode de choix pour développer notre stratégie de synthèse unifiée de spiro-iminosucres inédits. Les conditions douces – température ambiante et lumière LED à basse énergie – et l'absence de réactifs très toxiques, tel que l'étain utilisé dans la décarboxylation de Barton, sont compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels. Bien que l'utilisation de l'acide carboxylique est possible, elle nécessite l'utilisation de catalyseur métallique tel que l'iridium, particulièrement onéreux. De plus l'utilisation d'un photocatalyseur organique permet d'éviter les traces éventuelles de métaux dans les produits

<sup>&</sup>lt;sup>143</sup> [207] C. Hu, Y. Chen, Org. Chem. Front. **2015**, *2*, 1352–1355.

<sup>&</sup>lt;sup>144</sup> [179] X. Lu, X.-X. Wang, T.-J. Gong, J.-J. Pi, S.-J. He, Y. Fu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 809–814.

finaux, ce qui est un avantage en chimie médicinale. Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation des esters de phthalimidoyle – espèces facilement accessibles et manipulables, ainsi que particulièrement stables.

Les résultats de cette approche radicalaire pour la synthèse d'azaspirocycles sont décrit dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2 : SYNTHESE D'AZASPIROCYCLES PAR CATALYSE PHOTOREDOX

Une partie des résultats présentés concernant la préparation des substrats, l'optimisation de la réaction de photocatalyse et les cyclisations photoredox ont été réalisées en collaboration avec des stagiaires de M2 qui ont participé à ce travail : Juliane Chaud, Arthur Klufts-Edel et Natalia Kiprova.

## I) Introduction

Les différentes méthodes courantes permettant la formation de liaisons C-C par décarboxylation radicalaire ont été présentées dans le chapitre précédent et la conclusion de ce chapitre exposait brièvement notre intention de développer une voie de synthèse unifiée d'azaspirocycles par catalyse photoredox (Schéma 90).



Schéma 90 : Rappel de la stratégie envisagée pour la synthèse d'azaspirocycles

Avant de développer les résultats que nous avons obtenus en suivant cette stratégie, l'utilisation des esters de phthalimidoyle en catalyse photoredox induite par la lumière visible et les photocatalyseurs usuels seront présentés brièvement. Une analyse rétrosynthétique des azaspirocycles ciblés sera ensuite détaillée.

## 1) Catalyse photoredox par lumière visible

Les chimistes sont continuellement à la recherche de nouvelles méthodes de synthèse plus douces et respectueuses de l'environnement. Il y a plus d'un siècle, Ciamician réalisait que la lumière était une source d'énergie abondante et inépuisable pouvant être exploitée en chimie (Figure 10).<sup>1</sup> Se questionnant sur la possibilité de remplacer le charbon par l'énergie solaire, il effectue différentes condensations aldoliques réalisées par photochimie.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> [208] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.



Figure 10 : G. Ciamician exposant ses fioles à la lumière du soleil sur le toit de son laboratoire<sup>2</sup>

Depuis, la photochimie,<sup>3</sup> qui permet d'amener une molécule dans son état excité, et la photocatalyse, basée sur un transfert d'électron, se sont montrées être d'une très grande utilité en chimie de synthèse.<sup>4,5,6</sup>Le fait que les molécules organiques n'absorbent généralement pas ou peu (et ne peuvent donc pas être excitées) a mené à l'utilisation de photocatalyseurs permettant de capter l'énergie lumineuse et de la transmettre à la réaction par transfert d'énergie ou transfert d'électrons.

Les photocalyseurs les plus utilisés sont des complexes métalliques polypyridiniques d'iridium ou de ruthénium. Parmi les plus courants se trouvent les catalyseurs commerciaux Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> et fac-Ir(ppy)<sub>3</sub>.<sup>7,8,9,10</sup> Des colorants organiques, telle que l'éosine Y<sup>11</sup>, ou des catalyseurs de type acridinium de Fukuzumi (Mes-Acr<sup>+</sup> ou 4CzIPN) peuvent aussi être employés (Figure 11). Leur maximum d'absorption ( $\lambda_{max}$ ) se situe dans la région visible du spectre de la lumière. Leurs potentiels redox standards par rapport à l'électrode au calomel saturé sont donnés Figure 11. Ils décrivent le potentiel associé à une demi-équation redox écrite dans la direction de la forme oxydée vers la forme réduite. Par exemple, à la demi-équation Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>3+</sup> + e<sup>-</sup>  $\rightarrow$ \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> est associé le potentiel E (Ru(III)/Ru(II)<sup>\*</sup>) = -0,81 V, ce qui signifie que l'état excité \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> est un meilleur donneur d'électron que l'état fondamental Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> car E (Ru(III)/Ru(II)) = + 1,29 V.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> <u>https://chemistry.unibo.it/en/department/presentation/history-of-the-department, le 22/11/2021.</u>

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> [209] N. Hoffmann, Chem. Rev. 2008, 108, 1052–1103.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> [210] L. Candish, K. D. Collins, G. C. Cook, J. J. Douglas, A. Gómez-Suárez, A. Jolit, S. Keess, *Chem. Rev.* 2021, acs.chemrev.1c00416.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> [85] L. McMurray, T. M. McGuire, R. L. Howells, Synthesis **2020**, *52*, 1719–1737.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> [211] R. Cauwenbergh, S. Das, Synlett **2021**, s-0040-1706042.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> [212] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> [213] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Chem. Rev. 2013, 113, 5322–5363.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> [214] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> [215] J. Xie, H. Jin, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> [216] D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699.



Figure 11 : Photocatalyseurs couramment utilisés en synthèse organique et leurs potentiels redox<sup>12</sup>

Un photon d'énergie appropriée (hv) excite le photocatalyseur de son état fondamental  $S_0$  vers son état excité singulet de plus basse énergie  $S_1$ . Un croisement intersystème génère l'état excité triplet de longue durée de vie. Une fois dans son état excité, le retour du photocatalyseur à son état fondamental peut libérer son énergie sous trois formes : par émission d'un photon (désactivation radiative ou luminescence – fluorescence ou phosphorescence), par transfert d'énergie (photosensibilisation) ou par transfert d'électron à une autre molécule (oxydation ou réduction). Nous ne nous intéresserons ici qu'au transfert d'électron (Figure 12).



Figure 12 : Diagramme de Jablonski d'un photocatalyseur

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> De Merck photocatalysts charts, compiled by D. DiRocco, 2014.

Comme décrit dans le Chapitre 1, la photocatalyse décarboxylante à partir d'esters de phthalimidoyle est un outil puissant pour le couplage de fragments complexes. Les esters de phthalimidoyle ont été décrits comme précurseurs de radicaux alkyle par Okada à la fin des années 1980.<sup>13</sup> D'abord impliqués dans des réactions de réductions en présence de *t*-BuSH, ils ont ensuite été utilisés pour réaliser divers couplages avec des accepteurs de Michael.<sup>14</sup> Le dérivé d'acide carboxylique présente les avantages d'être facile à préparer - par estérification de Steglich avec le *N*-hydroxyphthalimide – et beaucoup plus stable que les esters de Barton. Les mécanismes de photocatalyse peuvent impliquer un « quench » oxydant ou un « quench » réducteur suivant la nature des réactifs présents dans le milieu réactionnel, comme indiqué dans le Chapitre 1. Les esters de phthalimidoyle sont souvent impliqués dans des mécanismes avec « quench » réducteur (quand le photocatalyseur est un complexe de ruthénium ou de l'éosine Y) dans lequel une amine est nécessaire pour réduire le photocatalyseur à l'état excité avant le transfert d'électron vers le substrat. Le transfert d'électron du catalyseur réduit vers l'ester activé fournit le radical anion correspondant. Ce dernier fragmente pour donner le radical alkyle en libérant du CO<sub>2</sub> et l'anion du phthalimide (Schéma 91). Cependant si un complexe d'iridium tel que lr(ppy)3 est utilisé, un processus de « quench » oxydant où le photocatalyseur à l'état excité réagit directement avec l'ester de phthalimidoyle peut être observé puisque les potentiels redox le permettent (E = -1,23 V pour l'ester de phthalimidoyle et  $E(Ir(IV)/Ir(III)^*) = -1,73 V \text{ pour } Ir(ppy)_3).$ 



Schéma 91 : Fragmentation réductrice de l'ester de phthalimide après transfert d'électron

La décarboxylation d'ester de phthalimidoyle, méthode encore jamais appliquée à la synthèse d'azaspirocycles nous a semblé idéale et compatible avec notre intention de développer une stratégie de synthèse unifiée d'azaspirocycles.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> [119] Keiji. Okada, Kazushige. Okamoto, Masaji. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> [217] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 9401–9402.

## 2) Rétrosynthèse

Le premier objectif de ces travaux de thèse était de développer et d'optimiser une méthode de catalyse photoredox pour la préparation d'azaspirocycles. La stratégie envisagée pour la synthèse des composés cibles est décrite Schéma 92. L'acide aminé cyclique commercial est protégé par un carbamate benzylique sur l'atome d'azote et estérifié afin d'être engagé dans l'étape d'alkylation par un composé iodé portant l'accepteur de radicaux – un alcyne silylé ou un alcène. Deux types d'ester sont préparés pour avoir des conditions de déprotections complémentaires (acides ou basiques) et donc compatibles avec différents groupes fonctionnels. La déprotection de l'ester *t*-butylique ou méthylique suivie de l'activation de l'acide en tant qu'ester de phthalimidoyle permet d'obtenir l'intermédiaire clef prêt pour l'étape de cyclisation photoinduite.



#### Schéma 92 : Rétrosynthèse des azaspirocycles cibles

Le potentiel redox d'un ester de phthalimidoyle se situe généralement aux alentours de -1.20 V vs l'électrode au calomel saturé.<sup>15</sup> Il faudra donc choisir un système de catalyse compatible, capable de le réduire pour former le radical.

# II) Synthèse de spirocycles par photocatalyse : Optimisation et champ d'applications

## 1) Substrat modèle et optimisation

Notre stratégie de synthèse d'azaspirocycles repose sur la génération d'un radical tertiaire suivie de son addition intramoléculaire sur un accepteur de radicaux (alcène ou alcyne). Notre

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> [218] J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743–4749.

étude a débuté par la préparation d'un substrat modèle facilement accessible à partir de réactifs commerciaux. La L-proline est en effet un acide aminé cyclique beaucoup moins coûteux que son analogue à quatre atomes, l'acide L-azétidinique-2-carboxylique (L-Aze). L'accepteur de radicaux sera installé sur le cycle par une réaction d'alkylation par un composé iodé. Nous avons choisi d'utiliser dans un premier temps un alcyne, en anticipant que la formation d'une double liaison exocyclique permettrait une rapide post-fonctionnalisation de notre spirocycle. De plus cela simplifie l'analyse du produit obtenu en évitant la formation d'un mélange de diastéréoisomères au niveau du nouveau carbone sp<sup>3</sup> – qui seraient formés dans le cas de la cyclisation sur un alcène.<sup>16,17</sup>

La première étape a donc été la synthèse de l'accepteur de radicaux (Schéma 93). L'alkylation procédant avec de meilleurs rendements quand l'alcyne est protégé, un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) a été installé sur la triple liaison. Le pentynol a d'abord été protégé sous forme d'éther de THP pour donner le composé <u>1a</u>. L'installation du groupement TBS – par déprotonation de l'alcyne au *n*-butyllithium suivie du piégeage avec TBS-CI – et la déprotection de l'alcool en milieu acide se déroulent sans purification intermédiaire. Le composé iodé <u>3a</u> est obtenu à partir de <u>2a</u> par une réaction d'Appel.



Schéma 93 : Synthèse de la chaine iodée portant l'accepteur de radicaux

En parallèle le dérivé de proline <u>5a</u> a été synthétisé par protection de l'amine de la L-proline sous forme d'un carbamate benzylique avec un rendement quantitatif suivie de la *tert*butylation de l'acide carboxylique. Cette réaction a été effectuée dans des conditions d'estérification modifiées par Zipse<sup>18</sup> (développées initialement par Takeda<sup>19</sup> et Gooβen<sup>20</sup>) utilisant un catalyseur (DMAP) et un anhydride (Boc<sub>2</sub>O) en conditions basiques. Cette méthode permet de préparer des esters encombrés stériquement à température ambiante, avec pour

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> [219] S. Crespi, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790–9833.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> [220] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 58-102.

<sup>18 [221]</sup> I. Held, P. von den Hoff, D. S. Stephenson, H. Zipse, Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 1891–1900.

<sup>19 [222]</sup> K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, Synthesis **1994**, 1994, 1063– 1066

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> [223] L. Gooßen, A. Döhring, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 943–947.

seuls sous-produits le *tert*-butanol et du dioxyde de carbone. La réaction implique un mécanisme à double cycle catalytique. Le premier cycle met en jeu la DMAP pour la formation de l'anhydride mixte <u>A</u>. Le deuxième cycle catalytique qui implique de nouveau la DMAP permet la formation de l'ester <u>5a</u> (Schéma 94).



Schéma 94 : Mécanisme de la tert-butylation dans les conditions modifiées d'estérification de Takeda-Gooßen

Le composé <u>5a</u> a ensuite été déprotoné par une solution de LiHMDS dans le THF à - 30 °C pendant 30 min. L'addition de l'iodoalcyne <u>3a</u> à - 78 °C suivie d'une remontée à température ambiante permet d'obtenir le produit alkylé <u>6a</u> avec un très bon rendement de 90%. La température de déprotonation ainsi que le temps de réaction ont été optimisés pour atteindre ces rendements. En effet une dégradation du produit – sans isolation d'impuretés notables – a été remarquée si le temps de réaction excède cinq heures, entraînant une perte de rendement. L'énantiopureté initiale de la L-proline est perdue lors de cette étape. Ce phénomène n'a aucune importance puisque c'est sur ce même carbone que sera formé plus tard le radical tertiaire, entrainant la perte de l'information stéréogénique sur le carbone lié à l'ester de phthalimide. Nous avons décidé de préparer deux substrats modèles différents : l'un possédant un alcyne vrai, l'autre portant toujours l'alcyne silylé (Schéma 95). La déprotection de l'alcyne s'est déroulée en présence d'ions fluorure avec un rendement de 89 %. Les deux esters de *tert*-butyle <u>6a</u> et <u>8a</u> ont pu être engagés dans des conditions acides de déprotection afin d'obtenir un acide carboxylique libre qui a été immédiatement estérifié par le *N*-hydroxyphthalimide dans les conditions d'estérification utilisées par Overmann, inspirées des

conditions de Steglich et *al.* (Schéma 95).<sup>21</sup> Les deux esters de phthalimidoyle <u>7a</u> et <u>7b</u> ont ainsi été obtenus avec des rendements habituels de 75 % à 85 %.



Schéma 95 : Synthèse des deux substrats modèles à partir de la L-proline

Une fois ces composés en main, nous avons abordé les premiers essais de catalyse photoredox. L'alcyne silylé <u>**7a**</u> a été le premier substrat à être soumis aux conditions de photocatalyse. Des conditions classiques inspirées des travaux d'Overman *et al.*<sup>22</sup> (1 mol% Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, LEDs bleues) ont fourni le spirocycle <u>**9a**</u> désiré avec un rendement de 20 % (Tableau 1). Etonnamment, seul un diastéréoisomère majoritaire, l'alcène *E*, a été isolé. Sa stéréochimie a été déterminée par des expériences de RMN NOESY – interaction entre l'atome d'hydrogène vinylique et les atomes d'hydrogène du cycle azoté. Différents solvants ont été testés et le diméthylformamide s'est montré le plus efficace donnant le produit avec un rendement de 34 % (entrée 5). Le THF n'a quant à lui pas permis d'obtenir le produit désiré (entrée 3).

Nous avons ensuite décidé d'évaluer l'emploi d'un catalyseur organique, l'éosine Y. Ce photocatalyseur a été utilisé par König *et al.* pour la décarboxylation radicalaire d'un dérivé de

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> [182] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, G. Pratsch, L. E. Overman, J. Org. Chem. **2015**, *80*, 6012–6024.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> [189] G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025–6036.

proline.<sup>23</sup> Possédant des propriétés acido-basiques, la présence d'une base est nécessaire car seule sa forme dibasique est photoactive.<sup>24</sup> Ces conditions ont permis d'obtenir le spirocycle avec des rendements d'environ 45 % en présence de différentes amines tertiaires (entrées 6 à 8).

Pour améliorer les résultats, l'introduction d'un additif, le diester diéthylique d'acide 1,4dihydro-2,6-diméthyl-3,5-pyridinedicarboxylique – ou ester de Hantzsch (HE) – a été nécessaire (entrées 9 à 13). Cette source d'atome d'hydrogène, dont le rôle peut être de réduire le photocatalyseur à l'état excité ou de fournir un atome d'hydrogène au radical vinyle final a aussi été utilisé par Overman.<sup>25</sup> Les conditions retenues ont donc été l'utilisation de tributylamine (2 equiv.), d'ester de Hantzsch (1,5 equiv.) dans le DMF (0,1 M). Le photocatalyseur de ruthénium (2,5 mol%) fournit le produit ciblé avec un rendement de 74 % et l'éosine Y (5 mol%) donne un rendement de 65 %. La réaction se déroule à environ 30-35 °C sous l'effet des LEDs.

Il est à noter que le substrat dont l'amine est protégée par un groupement Boc n'a permis d'obtenir le spirocycle qu'avec un rendement de 35 %. C'est pourquoi le groupement Cbz a été préféré par la suite.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> [218] J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743–4749.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> [224] M. Majek, F. Filace, A. J. von Wangelin, *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 981–989.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> [189] G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025–6036.

Tableau 1 : Optimisation des conditions de photocatalyse sur le substrat modèle alcyne-TBS



Echelle : 0,05 ou 0,1 mmol, concentration : 0,1 M, temps de réaction : 16 h, atmosphère : Ar LEDs bleues pour [Ru], LEDs vertes pour éosine Y.

Entrée	Catalyseur (mol%)	R <sub>3</sub> N (équiv.)	Additif (equiv.)	Solvant	Rendement (%)
1	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	DIPEA (2)	-	$CH_2CI_2$	20
2	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	DIPEA (2)	-	CH₃CN	25
3	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	DIPEA (2)	-	THF	0
4	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	DIPEA (2)	-	DMSO	10
5	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	DIPEA (2)	-	DMF	34
6	Eosine Y (10)	DIPEA (2)	-	DMF	43
7	Eosine Y (10)	Et <sub>3</sub> N (2)	-	DMF	44
8	Eosine Y (10)	Bu₃N (2)	-	DMF	46
9	Eosine Y (10)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (1,5)	DMF	65
10	Eosine Y (10)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (2)	DMF	68
11	$Ru(bpy_3)Cl_2(1)$	Bu₃N (2)	HE (1,5)	DMF	71
12	Ru(bpy <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> (2,5)	Bu₃N (2)	HE (1,5)	DMF	74
13	Eosine Y (5)	Bu₃N (2)	HE (1,5)	DMF	65

L'alcyne vrai <u>**7b**</u> a ensuite été engagé dans les conditions optimisées de photocatalyse (Tableau 2). L'éosine Y s'est montrée très efficace pour la formation du spirocycle <u>**9b**</u> avec un rendement de 84 % pour un chargement à 5 mol% (entrée 3) contre 75 % en utilisant le catalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (entrée 2). La réaction a même pu être réalisée en conditions aqueuses (DMF/H<sub>2</sub>O 1 : 1) tout en conservant un bon rendement de 68 % (entrée 4). De bons rendements de 73 % et 68 % ont été obtenus dans des solvants polaires aux propriétés similaires au DMF (entrées 5 et 6) – sûrement en rapport avec une bonne solubilité de l'ester de Hantzsch dans ces solvants. Un photocatalyseur d'iridium, Ir(ppy)<sub>3</sub>, a aussi été employé donnant des rendements de 63 % à 73 % dans le DMF. La présence simultanée de tributylamine et d'ester de Hantzsch n'est pas nécessaire pour obtenir de bons rendements

(entrées 8 et 9), ce qui montre que le mécanisme de photoredox impliquant un complexe d'iridium est différent de celui impliquant l'éosine Y.

Tableau 2 : Suite de l'optimisation avec le substrat alcyne vrai



Echelle : 0,05 ou 0,1 mmol, concentration : 0,1 M, temps de réaction : 16 h, atmosphère : Ar LEDs bleues pour [Ru], LEDs vertes pour éosine Y.

Entrée	Catalyseur (mol%)	R₃N (équiv.)	Additif (équiv.)	Solvant	Rendement (%)
1	Eosine Y (10)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (1,5)	DMF	81
2	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2,5)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (1,5)	DMF	75
3	Eosine Y (5)	Bu₃N (2)	HE (1,5)	DMF	84
4	Eosine Y (5)	Bu₃N (2)	HE (1,5)	DMF/H <sub>2</sub> O	68
5	Eosine Y (5)	Bu₃N (2)	HE (1,5)	NMP	73
6	Eosine Y (5)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (1,5)	DMA	68
7	lr(ppy)₃ (2)	Bu <sub>3</sub> N (2)	HE (1,5)	DMF	73
8	lr(ppy)₃ (2)	Bu₃N (2)	-	DMF	65
9	lr(ppy)₃ (2)	-	HE (1,5)	DMF	63

Les conditions optimisées finales impliquent donc l'utilisation d'éosine Y (5 mol%), tributylamine (2 equiv.), ester de Hantzsch (1,5 equiv.) dans le DMF avec une concentration de 0,1M relative au substrat.

L'utilisation de l'ester de Hantzsch implique la formation de pyridine de Hantzsch pendant la réaction. La séparation du produit final et de cette pyridine s'est montrée difficile pour certains substrats. C'est pourquoi nous serons amenés à changer d'additif dans certains cas, comme mentionnés dans les sous-parties suivantes.

## 2) Champ d'application : substrats obtenus par alkylation

Après avoir établi les conditions optimales, nous nous sommes intéressés au champ d'application de la réaction en nous focalisant d'abord sur la taille de la chaine portant l'accepteur puis sur la taille du cycle azoté. Des substituants ou des hétéroatomes ont aussi été incorporés à la chaine latérale ou sur l'azacycle.
### a) Modification de la taille de la chaine portant l'accepteur de radicaux

Pour commencer, deux nouveaux iodoalcynes ont été synthétisés en utilisant la même stratégie de synthèse que pour le composé <u>3a</u> (Schéma 96). Les chaines iodées butynyle et hexynyle <u>3b</u> et <u>3c</u> ont été obtenues.



Schéma 96 : Synthèse d'iodoalcynes butynyl et hexynyl

Le dérivé de proline <u>5a</u> a ainsi pu être alkylé par ces deux iodoalcynes. L'alkylation impliquant le composé <u>3b</u> n'a fourni le produit <u>6b</u> qu'avec 28 % de rendement et une grande partie du produit de départ <u>5a</u> a été récupéré. L'iodoalcyne <u>3b</u> est sûrement prompt à l'élimination de l'iode qui formerait un alcène conjugué à la triple liaison. La suite de la synthèse a quand même été réalisée. Afin d'évaluer la possibilité de cyclisation selon un mode 4-*exo-dig*, nous avons décidé d'introduire un groupement phényle sur l'alcyne <u>8b</u> par couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène afin d'abaisser l'énergie d'activation de la cyclisation.<sup>26</sup> Les esters de phthalimidoyle <u>7c</u> et <u>7d</u> (Schéma 97) ont été obtenus et ont pu être engagés dans les conditions de décarboxylation cyclisante.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> [225] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 12608–12623.



#### Schéma 97 : Synthèse des esters de phthalimidoyle à chaines latérales à quatre et six carbones

Malgré la présence du groupement phényle, le composé <u>7d</u> n'a pas donné le produit de cyclisation 4-*exo*-dig dans les conditions optimales de photocatalyse. Seul le produit de décarboxylation réductrice a été isolé avec un rendement de 66 % (Schéma 98). La réduction du radical tertiaire formé est donc plus rapide que la réaction de cyclisation par attaque de l'alcyne. Le spirocycle <u>9c</u>, résultant de la cyclisation de <u>7c</u> selon un mode 6-*exo-dig*, a été obtenu avec un faible rendement de 19 % (Schéma 98). En remplaçant l'ester de Hantzsch par un autre donneur d'atome d'hydrogène, le 1,4-cyclohexadiène (1,4-CHD, 5 équiv.), la cyclisation n'a pas eu lieu et seul le produit réduit de décarboxylation a été obtenu (85 %). Il a alors été décidé de modifier ce substrat en remplaçant l'hydrogène de l'alcyne vrai par un groupement phényle pour tenter d'améliorer ce résultat.



Schéma 98 : Cyclisation décarboxylante en 6-exo et 4-exo

La synthèse de la chaine a été revue depuis le début afin de pouvoir utiliser ce nouvel iodoalcyne pour alkyler d'autres substrats par la suite. L'hexynol a donc été soumis aux conditions de couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène pour fournir l'alcool <u>2d</u>. La réaction d'Appel a permis d'obtenir le composé iodé <u>3d</u> (Schéma 99).



Schéma 99 : Synthèse de l'iodoalcyne à six carbones substitué par un groupement phényle

La réaction d'alkylation de <u>5a</u> en présence du composé <u>3d</u> a mené à l'ester de *tert*-butyle <u>11</u>. L'ester de phthalimidoyle <u>7e</u> a été obtenu en suivant la séquence réactionnelle habituelle de déprotection/activation de l'acide carboxylique (Schéma 100).



Schéma 100 : Synthèse de l'ester de phthalimide 7e

Dans les conditions optimales de décarboxylation cyclisante, le composé <u>7e</u> a fourni le spirocycle désiré <u>9e</u> avec un meilleur rendement que son analogue en série alcyne vrai. Cependant <u>9e</u> n'a pas pu être séparé de la pyridine de Hantzsch (HP) par colonne chromatographique sur gel de silice. Le rendement de 67 % a été déterminé par une

expérience de RMN du proton sur le mélange. Ce problème de purification étant lié à l'utilisation de l'ester de Hantzsch comme donneur d'atome d'hydrogène, il a été décidé de tester un nouvel additif : le 1,4-cyclohexadiène (1,4-CHD, 5 équiv.). Ces nouvelles conditions ont permis d'obtenir le spirocycle <u>9e</u> pur avec un rendement de 68 % (Schéma 101). La stéréochimie de l'alcène formé a été déterminée par expérience de RMN NOESY. L'interaction entre l'atome d'hydrogène vinylique et les atomes d'hydrogène du cyclohexane, ainsi que l'interaction des atomes d'hydrogène du phényle avec les atomes d'hydrogène du cycle azoté, suggèrent une stéréochimie Z de l'alcène.



Schéma 101 : Cyclisation décarboxylante de l'ester de phthalimidoyle <u>7e</u> dans les deux jeux de conditions

Les deux substrats modèles ont aussi été engagés dans les nouvelles conditions de catalyse photoredox (Schéma 102). Le spirocycle est toujours obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère. Cependant lors d'une réaction de spirocyclisation impliquant 50 équivalents de 1,4-CHD, le produit a été obtenu en tant que mélange des diastéréoisomères E et Z (avec un ratio d'environ 40 : 60). La terminaison de la réaction peut donc être différente selon le donneur d'hydrogène et sa quantité présente dans le milieu. Les deux jeux de conditions ont ainsi pu être testés pour les prochains substrats.



Schéma 102 : Spirocyclisation des substrats modèles en utilisant le 1,4-CHD

### b) Modification de la nature de la chaine portant l'accepteur de radicaux

Après avoir changé la taille de la chaine latérale, celle-ci a ensuite subi d'autres modifications. Le premier changement a été d'utiliser un alcène comme accepteur de radicaux en lieu et place de l'alcyne, puisque les alcènes, notamment électro-appauvris, sont d'excellents accepteurs de radicaux- la vitesse d'addition d'un radical sur un alcène électro-appauvri est d'environ 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> contre 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> sur un alcyne.<sup>27,28</sup>

Une réaction de Finkelstein à partir du 5-bromopentène a permis d'obtenir le 5-iodopentène **<u>3e</u>**. Après l'alkylation du composé **<u>5a</u>**, l'alcène a pu être fonctionnalisé grâce à des réactions de métathèse croisée (médiées par le catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération) afin d'obtenir les accepteurs de Michael désirés – un acrylate et une sulfone vinylique. Les esters de phthalimidoyle <u>**7f**</u> et <u>**7g**</u> ont été obtenus après la déprotection des acides carboxyliques et leur activation avec de bons rendements (Schéma 103).



Schéma 103 : Synthèse des esters de phthalimidoyle 7f et 7g par métathèse

Ces deux substrats ont permis d'obtenir les spirocycles correspondant avec de (très) bons rendements de 87 % et 72 %. La cyclisation en 5-*exo*-trig a fourni deux diastéréoisomères qui ont pu être séparés par colonne chromatographique sur gel de silice avec un *ratio* de 66 : 34 pour l'acrylate <u>7f</u> et de 63 : 37 pour la sulfone vinylique <u>7g</u> (Schéma 104). Les configurations relatives de ces deux diastéréoisomères n'ont pas encore été identifiées. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le 1,4-CHD comme donneur d'atome d'hydrogène. La formation de diastéréoisomères au niveau d'un centre sp<sup>3</sup> liée à l'utilisation d'alcènes nous a poussé à employer en priorité des alcynes par la suite. En effet, malgré la formation possible de deux diastéréoisomères *E* et *Z*, la modification de cet alcène peut mener vers un produit unique, par coupure oxydante menant à une cétone, dans le cadre de la synthèse de *pseudo*-spirosucres.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> [226] S. Jockusch, N. J. Turro, J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 3921–3925.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> [227] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373–376.



Schéma 104 : Décarboxylation cyclisante des esters de phthalimidoyle 7f et 7g

Nous avons ensuite évalué l'introduction de divers groupes fonctionnels ou espaceurs à la chaine latérale portant l'accepteur de radicaux. La synthèse d'un composé possédant un cycle aromatique comme espaceur – qui rigidifie la chaine – a donc été effectuée. L'alcool 2-iodobenzylique a été bromé en présence de tribromure de phosphore avant d'être utilisé pour l'alkylation du dérivé de proline <u>5b</u> – obtenu par estérification de Fischer à partir de la (Cbz)-proline <u>4</u>. L'utilisation d'un ester méthylique – et non *tert*-butylique – a été nécessaire car la déprotection en conditions acides (20% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) entraînait la détérioration du substrat. Un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène, ou le triisopropylactétylène, a permis d'installer la triple liaison sur le composé <u>14</u>. La saponification de l'ester méthylique suivie de l'estérification de Steglich a fourni l'alcyne vrai <u>7h</u> – le groupe triméthylsilyle étant lui aussi labile en conditions basiques – et l'alcyne silylé <u>7i</u> avec des rendements moyens (Schéma 105).



Schéma 105 : Synthèse des esters de phthalimidoyle aromatiques 7h et 7i

Grâce à cette structure rigidifiée par le cycle aromatique, nous voulions évaluer si la cyclisation se déroulerait selon un mode 5-*exo-dig* comme pour les autres substrats ou *via* un mode 6-*endo-dig*. Dans les premières conditions de photocatalyse en utilisant l'ester de Hantzsch, les deux produits résultats d'une cyclisation selon un mode 5-*exo*-dig ont été obtenu en mélange avec la pyridine de Hantzsch, avec des rendements de 42 % et 43 %, déterminés sur l'analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange. Une fois de plus, l'emploi du 1,4-cyclohexadiène a permis d'obtenir les spirocycles attendus (<u>9h</u> et <u>9i</u> – Schéma 106). L'analyse RMN <sup>13</sup>C et plus particulièrement l'analyse DEPT ont permis d'identifier le carbone vinylique terminal comme un carbone secondaire dans le produit <u>9h</u>, indiquant une double liaison exocyclique. Par analogie la structure du composé <u>9i</u> a pu être assignée. La stéréochimie de l'alcène a une fois de plus été attribuée grâce à une expérience de RMN NOESY, en observant une corrélation entre les signaux du groupement TIPS et les signaux des protons aromatiques, ainsi que l'intéraction entre l'atome d'hydrogène vinylique et les atomes d'hydrogène du cycle azoté.



Schéma 106 : Catalyse photoredox des esters de phthalimidoyle 7h et 7i

Ce motif spirocyclique possédant un noyau aromatique n'est pas sans rappeler le squelette des alcaloïdes présents dans les plantes de la famille des *Corydalis*, tels que l'Ochotensimine ou encore l'Impatiène A dont la synthèse totale a été publiée pour la première fois en 2021 (Schéma 107).<sup>29</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> [228] K. M. Korch, D. A. Watson, *Org. Lett.* **2021**, 23, 7285–7289.



Schéma 107 : Alkaloïdes issus de plantes de la famille Corydalis

Le prochain objectif était d'intégrer un hétéroatome dans le deuxième cycle. Nous avons donc imaginé une synthèse permettant d'incorporer un atome d'azote dans la chaine acétylénique. L'alkylation grâce au LiHMDS de l'ester méthylique <u>5b</u> par le bromoacétate de *tert*-butyle suivie d'une déprotection sélective de l'ester tert-butylique par l'acide trifluoroacétique a produit le composé 19. Nous avions ensuite deux possibilités. La première était la formation de l'anhydride 20 par saponification et réaction avec l'anhydride trifluoroacétique. L'ouverture de cet anhydride par l'amine propargylique 17 - préparée par amination réductrice de l'aldéhyde 16 lui-même dérivé du phénylacétylène – a permis d'obtenir l'acide 21 (Schéma 108). Cependant une fois activé en tant qu'ester de phthalimidoyle, une analyse poussée des spectres RMN a montré que ce composé n'était pas pur, l'ouverture de l'anhydride à l'étape précédente n'étant probablement pas totalement régiosélective. L'observation en solution de plusieurs rotamères – due au carbamate benzylique – n'avait pas permis de détecter ce mélange sur l'acide libre par simple analyse RMN <sup>1</sup>H. Nous avons donc opté pour la deuxième option. L'acide 19 a donc été converti en chlorure d'acyle avant de réagir avec l'amine propargylique 17 puis d'être saponifié pour fournir l'acide 21 sans problème de régiosélectivité. Son activation en ester de phthalimidoyle a donné le composé 7n (Schéma 108).



Schéma 108 : Synthèse du substrat 7n possédant deux atomes d'azote

Dans les conditions de spirocyclisation utilisant le 1,4-CHD, l'ester de phthalimidoyle <u>7n</u> a donné un mélange complexe. De nombreux spots étaient visibles sur la chromatographie sur couche mince. La présence du produit cyclisé n'a pas pu être détecté sur le spectre RMN du brut réactionnel. Il est à noter que la présence de rotamères complexifie grandement les analyses RMN. La conformation favorisée de la chaine portant l'alcyne pourrait être défavorable à la cyclisation, plaçant l'accepteur à trop grande distance du radical tertiaire formé.

La dernière modification apportée à la chaine portant l'accepteur a été d'introduire un centre stéréogène. En incorporant un centre stéréogène adjacent à l'alcyne, nous voulions étudier s'il pouvait induire un contrôle de la diastéréosélectivité de cette cyclisation. L'iodoalcyne <u>3g</u> a donc été préparé à partir de l'acide L-malique. L'acétal <u>22</u> a fourni la lactone hydroxylée <u>23</u> par réduction au borane suivie de sa déprotection en milieu acide (Schéma 109).



Schéma 109 : Synthèse de l'iodoalcyne 3g à partir de l'acide L-malique

Après une protection de l'alcool par un groupement silylé, le lactol <u>24</u> a été obtenu par réduction au DIBAL. Une réaction de Colvin – en présence de LDA et de triméthylsilyle diazométhane, inspiré des conditions de Fürstner<sup>30</sup> et Myers<sup>31</sup> – a mené à l'alcool acétylénique <u>25</u> avec un rendement de 38 %. Un groupement phényle a été installé sur l'alcyne par couplage de Sonogashira afin que l'iodoalcyne <u>39</u> ne soit pas pas terminal puisque la réaction d'alkylation est plus efficace avec des iodoalcynes substitués (Schéma 109).

La réaction d'alkylation de l'ester méthylique <u>5b</u> par l'iodoalcyne <u>3g</u> a été effectuée avec un rendement de 77 %. La saponification du composé <u>26</u> en milieu basique a fourni l'acide et a aussi déprotégé l'alcool silylé. Cette déprotection inattendue du groupement TBS a conduit à une décomposition partielle du produit ainsi qu'à une perte d'acide due à une colonne de chromatographie longue. Ce groupement hydroxyle a donc été reprotégé en présence de

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> [229] A. Fürstner, M. Wuchrer, *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 76–89.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> [230] A. G. Myers, S. D. Goldberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2732–2735.

triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle avant d'activer l'acide en tant qu'ester de phthalimidoyle (Schéma 110).



Schéma 110 : Synthèse de l'ester de phthalimidoyle 70 possédant un centre stéréogène adjacent à l'alcyne

L'ester de phthalimidoyle <u>**70**</u> a donc été soumis aux conditions standards de cyclisation décarboxylante (éosine Y, ester de Hantzsch et tributylamine). Le spirocycle <u>**90**</u> a été obtenu avec un rendement de 72 % sous la forme d'un mélange de rotamères et de diastéréoisomères (au niveau de l'alcène). La dérivatisation du spirocycle devrait permettre de simplifier l'analyse de la RMN <sup>1</sup>H du produit. L'analyse du spectre de masse semble confirmer la présence du spirocycle désiré. La présence du centre stéréogène adjacent à l'alcyne semble exercer une influence sur la stéréochimie de la cyclisation puisque l'analyse de RMN – dont l'analyse est toujours en cours – montrerait un diastéréoisomère majoritaire au niveau du centre spirocycle (<u>Schéma 111</u>).



Schéma 111 : Cyclisation décarboxylante de l'ester de phthlimidoyle 70

#### c) Modification du cycle azoté

Les modifications ont ensuite été appliquées au cycle azoté. La synthèse de substrats en série pipéridine et azétidine a été réalisée. Pour obtenir le cycle à six membres, l'acide pipécolique est utilisé comme substrat de départ. La même stratégie que pour la L-proline a été suivie (Schéma 112). L'étape d'alkylation par l'iodoalcyne <u>3a</u> n'a permis d'obtenir qu'un rendement faible de 27 %. Malgré plusieurs essais – différentes températures de déprotonation (- 78 °C, - 30 °C ou 25 °C) et utilisation d'autres bases (LiHMDS et LDA) – ce résultat n'a pas pu être amélioré. Le reste de la synthèse s'est déroulé sans encombre jusqu'à l'obtention de l'ester de phthalimidoyle <u>7j</u>.



#### Schéma 112 : Synthèse de l'ester de phthalimide 7 à partir de l'acide pipécolique

Dans les conditions de photocatalyse en présence de l'ester de Hantzsch, le spirocycle désiré **9** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 32 %. Cependant, le rendement a été quasiment doublé et a atteint 62 % en utilisant le 1,4-CHD comme donneur d'atome d'hydrogène (Schéma 113).



#### Schéma 113 : Cyclisation décarboxylante de l'ester de phthalimide 7

Comme les petits cycles sont de plus en plus utilisés en chimie médicinale,<sup>32</sup> la formation d'une spiroazétidine a constitué notre objectif suivant. Contrairement à ses analogues à cinq et six membres, l'acide aminé cyclique à quatre membres – L-Aze – est bien moins accessible, car relativement coûteux.<sup>33</sup> II a donc fallu synthétiser le cycle azétidinique *de novo*. La formation du cycle a été réalisée par une double S<sub>N</sub>2 entre la benzylamine et le 2,4-dibromobutanoate de méthyle.<sup>34</sup> L'hydrogénation catalytique de l'amine benzylique <u>33</u> a été suivie d'une transprotection en carbamate *tert*-butylique avec un rendement de 88 %. La déprotection de ce dernier en milieu acide, suivie de l'ajout de CbzCI a permis d'obtenir le composé <u>35</u> (Schéma 114). Il est à noter que la transprotection de l'amine benzylique en carbamate benzylique a été tentée sans donner de résultats probants (hydrogénation catalytique dans le

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> [231] M. R. Bauer, P. D. Fruscia, S. C. C. Lucas, I. N. Michaelides, J. E. Nelson, R. I. Storer, B. C. Whitehurst, RSC Med. Chem. **2021**, *12*, 448–471.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Sigma Aldrich (26/11/21) : 488 €/1g contre 14 €/1g pour la ∟-proline.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> [232] H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, A. W. Tremper, J. S. Wu, J. Org. Chem. 1981, 46, 2991–2999.

méthanol en présence ou non de HCl dans le dioxane), c'est pourquoi le passage par le carbamate *tert*-butylique a été nécessaire.





Le dérivé d'azétidine <u>35</u> a ensuite été engagé dans une réaction d'alkylation en présence de l'iodoalcyne <u>3a</u>. Tout comme pour le dérivé d'acide pipécolique, le rendement de cette réaction est faible à moyen (27 à 52 %). Cela pourrait être expliqué, dans ce cas, par l'instabilité de l'énolate d'ester formé.<sup>35</sup> En effet celui-ci serait enclin à la formation d'un cétène avec départ de méthanolate (Schéma 115). Si tel était le cas, l'utilisation de l'ester de *t*-butyle correspondant pourrait peut-être éviter ce processus compétitif.



Schéma 115 : Instabilité de l'énolate d'ester méthylique de l'azétidine

La synthèse a malgré tout pu mener à l'ester de phthalimidoyle <u>**7k**</u>, après déprotection de l'alcyne et activation de l'acide carboxylique (Schéma 116).



Schéma 116 : Synthèse de l'ester de phthalimidoyle azétidinique 7k

L'ester de phthalimidoyle a été engagé dans les conditions de catalyse photoredox et le spirocycle <u>9k</u> a été obtenu avec un rendement de 31 %. Malheureusement le peu de substrat disponible – du fait des rendements faibles de l'alkylation – n'a pas permis de réaliser d'autres essais pour améliorer ce résultat. Seules les conditions de deuxième génération, utilisant le 1,4-CHD, ont pu être testées (Schéma 117). L'utilisation d'un alcyne substitué par un

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> [233] C. A. Maryanoff, K. L. Sorgi, A. M. Zientek, J. Org. Chem. **1994**, 59, 237–239.

groupement phényle pourrait améliorer le rendement de la cyclisation, comme cela a été le cas pour la cyclisation selon un mode 6-*exo-dig*.



Schéma 117 : Essai de spirocyclisation de l'ester de phthalimidoyle azétidinique 7k

La dernière modification apportée sur le cycle azoté a été l'ajout d'un centre stéréogène en partant de la *trans*-hydroxyproline. Le substrat visé permettrait d'étudier l'influence d'un groupement encombrant en position C-4 sur la cyclisation. Notre hypothèse était que la présence de ce groupement engendrerait une gêne stérique pouvant entrainer une interaction déstabilisante lors de la cyclisation. L'attaque de l'alcyne par le radical serait donc favorisée depuis une face par rapport à l'autre (Schéma 118), l'état de transition se trouvant dans une conformation enveloppe favorisée dans le cas des alcènes et par extension des alcynes.<sup>36</sup>



Schéma 118 : Hypothèse de contrôle de la stéréochimie par gène stérique lors de la cyclisation radicalaire

D'un point de vue synthétique, une séquence réactionnelle analogue a été suivie. L'amine a d'abord été protégée en milieu aqueux en présence de chloroformiate de benzyle. Après estérification de Fischer, le groupement triisopropylsilyle a été introduit sur l'alcool libre. L'iodoalcyne <u>3a</u> a pu être utilisé dans l'étape d'alkylation qui a fourni deux diastéréoisomères de manière équimolaire avec un rendement de 93 %. La déprotection grâce au fluorure de tetrabutylammonium a mené à deux intermédiaires : l'un entièrement désilylé <u>42a</u> et l'autre dont l'alcyne est encore protégé par le groupement TBS, <u>42b</u>. L'alkylation directe en présence de l'alcyne vrai aurait pu être effectuée pour éviter ce problème de déprotection/reprotection de l'alcool, mais les rendements de l'étape d'alkylation sont typiquement plus faibles. L'emploi de fluorure d'argent pourrait être envisagé pour essayer de déprotéger l'alcyne sélectivement.<sup>37</sup> Après l'activation sous la forme d'ester de phthalimidoyle, les substrats <u>7I</u> et <u>7m</u> ont été obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un *ratio* de 1 : 1 (Schéma 119).

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> [59] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> [234] S. Kim, B. Kim, J. In, Synthesis 2009, 1963–1968.



Schéma 119 : Synthèse des esters de phthalimidoyle 71 et 7m à partir de la trans-4-hydroxy-L-proline

La cyclisation photoredox a été réalisée sur ces substrats dans les conditions utilisant l'ester de Hantzsch en présence de tributylamine (Schéma 120). L'alcyne vrai <u>71</u> a permis d'obtenir le spirocycle désiré avec un rendement acceptable de 64 % – comparativement au substrat portant un alcyne silylé (21 %). Une gêne stérique trop importante entre les deux groupements silylés encombrants de <u>7m</u> a peut-être limité le rendement de la cyclisation. D'après les premières analyses de RMN du proton du spirocycle <u>91</u>, il semblerait qu'un diastéréoisomère majoritaire au niveau du carbone spirocyclique soit formé. La présence de rotamères ne permet pas de conclure sans expériences supplémentaires. Au vu de ces résultats, une nouvelle stratégie pour contrôler la stéréosélectivité de la cyclisation a été imaginée et sera présentée dans la partie suivante.



Schéma 120 : Spirocyclisation des esters de phthalimidoyle 71 et 7m

### d) Résumé des composés synthétisés

Grâce à notre stratégie de décarboxylation radicalaire, plus d'une dizaine d'azaspirocycles avec des tailles de cycles différentes ont pu être synthétisés. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 3. Les deux systèmes de photocatalyse (Eosine Y/HE/tributylamine et Eosine Y/1,4-CHD/tributylamine) ont permis d'obtenir des rendements moyens à très bons. La substitution de l'alcyne par une groupement phényle a permis d'améliorer le rendement dans le cas de la cyclisation selon un mode 6-*exo*.



Tableau 3 : Spirocycles synthétisés par photocatalyse à partir des esters de phthalimidoyle obtenus par alkylation

### e) Etude mécanistique

Nous nous sommes aussi intéressés au mécanisme de la réaction de décarboxylation radicalaire afin d'étudier ce qu'il advient de chaque réactif. Ces études mécanistiques ont été réalisées en collaboration avec le Pr. B. König et Rok Narobe (Université de Regensburg).

Premièrement, le potentiel redox du substrat modèle <u>**7b**</u> a été mesuré dans le DMF en utilisant le ferrocène ( $E_0 = 0.5$  V par rapport à l'électrode au calomel saturée ou SCE) en tant que

référence interne (Figure 13). Le potentiel redox du composé <u>**7b**</u> est de - 1,23 V par rapport à la SCE, ce qui est cohérent avec les esters de phthalimidoyles dérivés de proline connus.<sup>38</sup>



Figure 13 : Voltammogramme cyclique du substrat modèle 7b dans le DMF

L'éosine Y est un photocatalyseur compliqué à étudier car il ne réagit pas depuis son état singulet mais depuis son état triplet<sup>39</sup> et donc les expériences de « quenching » de fluorescence ne sont pas concluantes. Il a donc été décidé de mener ces expériences en utilisant le photocatalyseur organique 4CzIPN, qui possède le même temps de vie à l'état excité que l'éosine Y ainsi que les mêmes plages de potentiels redox.

Il est à noter que la réaction de spirocyclisation de <u>**7b**</u> a aussi été réalisée en présence de 4CzIPN afin de vérifier que les résultats restaient les mêmes qu'avec l'éosine Y. Le spirocycle désiré a été obtenu avec un rendement de 72 %. Le 4CzIPN semblant avoir le même rôle que l'éosine Y, les études ont donc pu être réalisées avec ce catalyseur. L'éosine Y a néanmoins continué à être utilisée par la suite car ce catalyseur est bien moins onéreux.

Ces expériences de « quenching » de fluorescence ont montré que le photocatalyseur excité ne réagit pas directement avec l'ester de phthalimidoyle. Sa réduction en radical anion est effectuée par la tributylamine ou l'ester de Hantzsch dans les conditions où il est présent (Figure 14).

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> [218] J. Schwarz, B. König, Green Chem. 2016, 18, 4743–4749.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> [235] A. U. Meyer, C.-J. Yao, B. Ko, ACS Catal **2016**, 7.



Figure 14 : Expériences de « quenching » de fluorescence avec le substrat modèle, la tributylamine et l'ester de Hantzsch

Le radical anion peut alors à son tour réduire notre substrat afin d'obtenir le radical alkyle après décarboxylation (Schéma 121). Ces expériences montrent aussi que l'ester de Hantzsch est un très bon donneur d'électron, encore meilleur que la trialkylamine qui est souvent utilisée comme donneur d'électron sacrificiel.



Schéma 121 : Mécanisme supposé de la réaction de décarboxylation photoredox

Le rendement quantique de la réaction dans les deux systèmes de conditions a été mesuré. Pour le système éosine Y/1,4-CHD/Bu<sub>3</sub>N, le rendement quantique est de 10 %, élevé mais assez faible pour exclure une réaction radicalaire en chaine. L'éosine Y est stable dans ces conditions et sa quantité (5 mol%) pourrait probablement être diminuée. En comparaison, pour le système éosine Y/HE/Bu<sub>3</sub>N, l'éosine Y subit un blanchiment (« bleaching ») qui entraine sa perte d'activité.<sup>40</sup> Le photoblanchiment est un phénomène entrainant la perte de fluorescence d'une molécule. Le photocatalyseur est engagé dans une réaction qui empêche son retour dans un état photoexcitable et perd donc son activité photocatalytique. C'est sûrement la raison pour laquelle un chargement important en photocatalyseur est nécessaire pour obtenir des rendements reproductibles. Un rendement quantique de 32 % après trois heures a été mesuré. Il est possible que la réaction implique une chaine radicalaire.<sup>41</sup> De plus lors d'expériences de contrôle sans photocatalyseur, des conversions partielles ont été obtenues. Il est envisageable qu'un complexe de transfert de charge se forme entre le substrat et l'ester de Hantzsch et permette à la réaction d'avoir lieu.<sup>42,43</sup>

Afin de savoir ce qu'il advient du radical vinyle formé (Schéma 121), il faut déterminer quel additif sert de donneur d'atome d'hydrogène. Pour cela, nous avons réalisé des expériences avec des réactifs deutérés.

Le plus simple a été en premier lieu de réaliser la réaction dans le DMF deutéré – le solvant pouvant être impliqué dans la terminaison de la réaction. Dans ces conditions aucun atome de deutérium n'a été incorporé au spirocycle final, nous avons pu conclure que le solvant n'est pas le donneur d'hydrogène. Il a fallu ensuite déterminer si cet atome d'hydrogène pouvait venir de l'additif – ester de Hantzsch ou 1,4-CHD (Schéma 121). Cependant ces deux réactifs

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> [236] L. S. Herculano, L. C. Malacarne, V. S. Zanuto, G. V. B. Lukasievicz, O. A. Capeloto, N. G. C. Astrath, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 1932–1937.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> [237] L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 3730–3747.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> [238] M. O. Konev, L. Cardinale, A. Jacobi von Wangelin, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1316–1320.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> [239] D. Zhu, Q. Wu, H. Li, H. Li, J. Lang, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 3484–3488.

sont coûteux dans leur version deutérée. Nous avons donc décidé d'utiliser un autre additif, le dihydroanthracène deutéré, qui est facilement préparé à partir de l'anthracène-d<sub>10</sub>. La réduction de l'anthracène-d<sub>10</sub> a donc été effectuée en présence d'un complexe de Sml<sub>2</sub> et d'eau lourde pour obtenir le dihydroanthracène deutéré. Le résultat a été le même qu'avec le DMF deutéré : aucune incorporation de deutérium dans le produit final (Schéma 122).



Schéma 122 : Test de deutération lors de la spirocyclisation décarboxylante

D'après ces résultats, il est possible de supposer un autre mécanisme pour le système éosine Y/1,4-CHD/Bu<sub>3</sub>N. Le radical cation dérivé de la tributylamine jouerait ici le rôle de donneur d'atome d'hydrogène pour le radical vinyle final formant un cation iminium. Plutôt que de réduire le radical vinyle, le 1,4-CHD pourrait alors réduire l'iminium *via* un transfert d'hydrure régénérant ainsi la tributylamine (Schéma 123). Un essai de spirocyclisation avec une quantité catalytique de tributylamine (0,5 équiv.), d'éosine Y et de 1,4-CHD semble conforter cette hypothèse, fournissant un rendement de 67 % à partir du substrat modèle portant un alcyne vrai.



Schéma 123 : Hypothèse de mécanisme révisé pour la cyclisation radicalaire

Cette étude a permis de mesurer le potentiel redox de notre substrat et de déterminer le rôle de différents réactifs. Le système éosine Y/HE/Bu<sub>3</sub>N s'est montré plus complexe et difficile à étudier que le système éosine Y/1,4-CHD/Bu<sub>3</sub>N à cause de l'instabilité du photocatalyseur dans ces conditions.

Des expériences supplémentaires impliquant l'ester de Hantzsch deutéré ou le 1,4-CHD deutéré pourraient être menées pour prouver que l'additif joue bien un rôle de donneur d'hydrogène pour le radical vinylique final. Cependant, l'optimisation de la réaction a montré que l'ajout de ces additifs était indispensable pour obtenir des rendements supérieurs à 46 %, et comme le 1,4-CHD ne peut réduire l'éosine Y depuis son état excité, il est probable que son rôle soit de fournir un hydrogène pour terminer la réaction ou de régénérer la tributylamine. Une expérience impliquant le 1,4-CHD deutéré où l'on récupèrerait la tributylamine en fin de réaction nous permettrait de vérifier sa deutération ou non.

# III) Tentative de contrôle de la stéréochimie de la réaction

# 1) Stratégie

La stratégie de décarboxylation cyclisante étant validée, le prochain défi à relever était de contrôler la stéréosélectivité de la réaction. Pour ce faire, une nouvelle voie de synthèse a été imaginée utilisant comme substrat un carbamate bicyclique (Schéma 124). L'installation rapide de ce groupe protecteur d'amine permet d'obtenir une structure contrainte qui pourrait diriger la cyclisation. De plus le carbamate formé permet d'introduire un alcool masqué dans la molécule, ce qui permet de fonctionnaliser le spirocycle final, notamment vers une fonction hydroxyle inhérente aux sucres et leurs dérivés.



Schéma 124 : Rétrosynthèse du substrat en série carbamate bicyclique

## 2) Premier carbamate bicyclique et essai de cyclisation

Pour le substrat modèle, l'aldéhyde <u>44a</u> est dérivé de l'alcool <u>2a</u> par oxydation de Swern (Schéma 125). Il a ensuite été engagé dans la réaction d'aldolisation.



#### Schéma 125 : Synthèse de l'aldéhyde 44a par oxydation de Swern

Des tests préliminaires ont montré la fragilité de la fonction carbamate phénolique dans les conditions usuelles de *tert*-butylation (*t*-BuOH, Boc<sub>2</sub>O, DMAP ou encore (COCI)<sub>2</sub>, *t*-BuOH, DMAP). Le traitement du carbamate <u>45</u> par l'isourée de *tert*-butyle, fraichement préparée, permet d'effectuer la protection de l'acide sans dégrader la molécule (Schéma 126).<sup>44</sup> La réaction de <u>46</u> avec l'aldéhyde <u>44a</u>, après déprotonation au LiHMDS, a conduit aux carbamates bicycliques visés – par réaction d'aldolisation/carbamoylation – avec un bon rendement de 77 % et un *ratio trans/cis* de 76 : 24 – déterminé par analyse de RMN (1D et NOESY). La désilylation du mélange de diastéréoisomères a mené aux composés <u>48</u>-*trans* et <u>48</u>-*cis*. Un rendement modéré de 46 % a été obtenu pour l'étape de déprotection/activation en raison de l'isolement d'un seul diastéréoisomère <u>49a</u> (*trans*) par colonne chromatographique sur gel de silice (Schéma 126).



Schéma 126 : Synthèse du substrat modèle 49a en série carbamate bicyclique

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> [240] W. Craig, J. Chen, D. Richardson, R. Thorpe, Y. Yuan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4620–4623.

L'ester de phthalimidoyle <u>49a</u> a donc été obtenu. Il comporte une structure rigidifiée par son squelette bicyclique. Le composé <u>49a</u> a été engagé dans la réaction de cyclisation décarboxylante dans les conditions standards avec l'éosine Y, l'ester de Hantzsch et la tributylamine. Le spirocycle désiré <u>50a</u> a été obtenu avec un bon rendement de 76 % et une stéréosélectivité *cis* exclusivement (Schéma 127). Cette tendance à cycliser en *cis* est quasi universelle lors de la formation d'un cycle à cinq atomes fusionné.<sup>45,46</sup>La configuration du carbone portant l'ester de phthalimidoyle est sans importance puisqu'un radical tertiaire y est formé. C'est la configuration de l'atome de carbone adjacent qui définit la stéréochimie finale lors de la cyclisation.



Schéma 127 : Spirocyclisation photoredox de l'ester de phthalimidoyle 49a

La stratégie d'utilisation du carbamate bicyclique semble donc être prometteuse pour le contrôle de la stéréochimie de la cyclisation par contrainte conformationnelle. Le champ d'application de cette voie de synthèse sera d'abord exploré avec des aldéhydes simples et différentes tailles d'azacycles. L'utilisation d'aldéhydes polyfonctionnalisés vers la synthèse de spiro-iminosucres est étudiée dans le chapitre 3.

## 3) Champ d'application : substrats obtenus par aldol-carbamoylation

## a) Modification de l'azaspirocycle

Comme pour la série des carbamates benzyliques, différents aldéhydes et tailles d'azaspirocycle ont été testés dans la réaction de spirocyclisation. Le champ d'application pour les substrats simples est plus limité car le but principal de cette stratégie est l'utilisation d'aldéhydes énantiopurs, qui est développée dans le chapitre 3.

La synthèse du dérivé d'acide pipécolique a donc débuté. Tout comme pour le composé en série proline, l'acide aminé est protégé en carbamate phénolique avant d'être estérifié grâce à l'*iso*urée de *tert*-butyle préparée fraichement (Schéma 128).

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> [241] A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> [242] G. Stork, M. Kahn, J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 500–501.



Schéma 128 : Synthèse du dérivé 52 de l'acide pipécolique

Cependant lors du premier essai d'aldolisation en présence de l'aldéhyde <u>44a</u>, un faible rendement de 23 % a été obtenu. Un autre composé, identifié comme étant la molécule <u>54</u>, a été isolé avec un rendement de 31 % (Schéma 129).



Schéma 129 : Essai d'aldolisation/carbamoylation sur le composé 52

Il existe divers réarrangements menant à la formation de carbones quaternaires en position α d'un atome d'azote.<sup>47</sup> Parmi eux, Clayden *et al.* ont décrit la migration d'un groupement aryle d'un atome d'azote vers un atome de carbone sous l'action d'une base lithiée sur des énamines *N*-carbamoyle.<sup>48</sup> La formation du composé <u>54</u> pourrait être expliquée par un mécanisme analogue, impliquant l'attaque du carbanion sur le cycle aromatique (Schéma 130).



Schéma 130 : Hypothèse sur la formation du composé 54

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> [243] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4624.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> [244] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, A. Minassi, D. J. Tetlow, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6624–6625.

La réaction a donc été effectuée sans aldéhyde pour induire seulement le réarrangement. Le produit réarrangé <u>54</u> a été obtenu après purification avec un rendement de 45 % lors de la réaction de <u>52</u> avec LiHMDS (2 équivalents) à - 30 °C puis retour à température ambiante pour neutraliser la réaction (ajout de NH<sub>4</sub>Cl), sans optimisation des conditions (Schéma 131).



Schéma 131 : Réarrangement du composé 52 en présence de LiHMDS

Malgré le réarrangement non désiré, la synthèse a été poursuivie et un rendement de 62 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 1 : 1 a pu être obtenu pour l'étape d'aldolisation-carbamoylation grâce à une montée en échelle et une meilleure séparation par colonne chromatographique sur gel de silice. L'alcyne silylé a ensuite été déprotégé en présence d'ions fluorure puis l'ester de phthalimidoyle <u>49b</u> a été formé avec un rendement de 64 % et un *ratio* diastéréoisomérique de 1 : 1 (Schéma 132).



Schéma 132 : Synthèse complète de l'ester de phthalimidoyle 36b dérivé de l'acide pipécolique

En parallèle, un aldéhyde acétylénique possédant un groupement phényle a aussi été synthétisé pour pouvoir comparer l'efficacité de la cyclisation entre les deux alcynes. A partir du pentynol, une réaction de Sonogashira avec l'iodobenzène a mené à l'alcool <u>56</u>. Une réaction de Swern a permis d'oxyder ce dernier en aldéhyde <u>44b</u>, prêt pour l'aldolisation (Schéma 133).



Schéma 133 : Synthèse de l'aldéhyde 44b portant un phényle

L'aldolisation-carbamoylation avec cet aldéhyde a donné un rendement plus faible (30 %) et n'a été réalisée qu'une seule fois. L'ester de phthalimidoyle <u>49c</u> a tout de même pu être obtenu avec un rendement de 56 % sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères *cis* et *trans* en quantité équimolaire (Schéma 134).



Schéma 134 : Synthèse de l'ester de phthalimidoyle 49c

Les conditions standard de photocatalyse (Eosine Y, ester de Hantzsch et tributylamine) ont fourni le spirocycle **50b** avec un faible rendement de 28 % à partir du substrat **49b**. L'utilisation de l'alcyne phénylé **49c** a permis d'obtenir le produit cyclisé **50c** avec un rendement de 53 % dans les mêmes conditions. La stéréochimie *E* de l'alcène a été déterminée par analyse RMN NOESY en observant l'interaction du proton vinylique avec les atomes d'hydrogène du cycle azoté ainsi que l'interaction des atomes d'hydrogène aromatique avec les protons du cyclopentane. L'obtention d'un seul diastéréoisomère *cis* à partir d'un mélange équimolaire démontre la convergence de la cyclisation radicalaire à partir d'un mélange de diastéréoisomères. L'emploi du 1,4-CHD a permis une amélioration notable du rendement seulement pour la cyclisation de **49b** impliquant un alcyne vrai (Schéma 135). Finalement, l'activation de l'alcyne par un groupement phényle ne semble pas forcément requise pour la cyclisation selon un mode 5-*exo*.



Schéma 135 : Cyclisation décarboxylante des esters de phthalimides 50b et 50c

### b) Modification de la chaine portant l'accepteur de radicaux

Nous avons ensuite modifié l'aldéhyde utilisé pour la réaction d'aldolisation-carbamoylation. Un nouvel aldéhyde possédant six carbones a été préparé à partir de l'alcool <u>2d</u> par oxydation de Swern (Schéma 136).



Schéma 136 : Synthèse de l'aldéhyde 44c par oxydation de Swern

Les aldéhydes acétyléniques portant un groupement phényle <u>44b</u> et <u>44c</u> ont été utilisé dans la réaction d'aldolisation avec le dérivé de proline <u>46</u>. Le composé <u>57</u> (n=1) a été obtenu en mélange de deux diastéréoisomères avec un *ratio* de 5 : 1 alors que les deux diastéréoisomères du carbamate <u>58</u> (n = 2) ont pu être séparés (*ratio* diastéréoisomérique de 8 : 1). L'étape de déprotection/activation en ester de phthalimidoyle a fourni des rendements moyens – 41 % et 36 % – probablement dus à des temps de déprotection trop longs (Schéma 137). Les carbamates bicycliques possédant un alcyne phénylé semblent plus sensibles aux conditions acides que leurs analogues en série carbamate benzylique.



Schéma 137 : Synthèse des esters de phthalimidoyle 49d et 49e

Les expériences de cyclisation radicalaire par décarboxylation photoinduite n'ont pas encore été réalisées avec les esters de phthalimidoyles <u>49d</u> et <u>49e</u>.

# IV) Conclusions et perspectives

Les résultats exposés au cours de ce chapitre ont montré que la catalyse photoredox induite par la lumière visible était une méthode efficace pour la spirocyclisation d'esters de phthalimidoyle, *via* la génération d'un radical tertiaire.

Une première série de substrats a été préparée par alkylation avec des iodoalcynes. La proline et ses analogues en série pipéridine ou azétidine ont pu être cyclisés ainsi que des chaînes alcynes diverses.

Un deuxième jeu de conditions dans lesquelles HE est remplacé par 1,4-CHD a dû être développé dans le cas de certains substrats pour faciliter la purification des spirocycles obtenus. Ces conditions supplémentaires ont permis d'améliorer l'efficacité de plusieurs réactions de spirocyclisation.

Une étude du mécanisme de la réaction a pu être effectuée en collaboration avec l'équipe du Pr. B. König (Université de Regensburg). Celle-ci a permis de déterminer certains aspects clefs du mécanisme ainsi que la stabilité des deux systèmes catalytiques développés. Des études supplémentaires pourraient apporter des détails quant à la terminaison de la réaction. Par exemple, la récupération de la tributylamine après une réaction de spirocyclisation impliquant l'éosine Y et le 1,4-CHD deutéré permettrait de valider l'hypothèse selon laquelle le 1,4-CHD agirait comme un réducteur de l'iminium intermédiaire régénérant la tributylamine.

Dans un second temps, une nouvelle stratégie a été imaginée pour contrôler la stéréochimie de la cyclisation. A partir de carbamates bicycliques, les produits de cyclisation *syn* ont été obtenus exclusivement, même à partir d'un mélange diastéréoisomérique d'esters de phthalimidoyle. Devant ce résultat positif, nous avons choisi d'appliquer cette approche à la synthèse de spiro-iminosucres inédits à partir d'aldéhydes acétyléniques polyfonctionnalisés énantiopurs. Ces résultats seront exposés dans le chapitre suivant.

Finalement, plus d'une quinzaine de d'azaspirocycles originaux ont été préparés par catalyse photoredox dans ce chapitre (Tableau 4).



Tableau 4 : Récapitulatif des spirocycles synthétisés par catalyse photoredox

L'utilisation d'un alcyne comme accepteur de radicaux permet de simplifier l'analyse des spirocycles préparés mais aussi d'obtenir une double liaison exocyclique sur le produit final. Cet alcène peut servir de base à des post-modifications afin de fonctionnaliser facilement les

composés. Par exemple, le spirocycle <u>9b</u> issu de la cyclisation du substrat modèle a subi une coupure oxydante en présence de tétraoxyde d'osmium et de périodate de sodium en milieu aqueux. La cétone <u>59</u> correspondante a été obtenue avec un rendement de 60 % (Schéma 138). Une réduction du carbonyle est envisageable pour obtenir un alcool. La désaturation oxydante de la cétone en énone suivie d'une dihydroxylation permettrait d'obtenir un triol, ne laissant qu'un carbone non-hydroxylé sur le carbacycle.<sup>49</sup> De même, une hydroboration en présence de 9-BBN, permettrait d'obtenir un alcool primaire mimant la fonction hydroxyméthyle présente dans de nombreux (imino)sucres.



Schéma 138 : Coupure oxydante du spirocyle modèle

# V) Partie expérimentale

Cette partie est rédigée en anglais afin de faciliter son utilisation par des chimistes non francophones.

## Reaction and purification

Commercially available starting materials were purchased from commercial suppliers as Sigma-Aldrich Co., Alfa Aesar GmnH & Co., Acros Organics, Fluorochem or Carbosynth Lmtd and were used without further purification. Tetrahydrofuran (THF) was distilled over Na/benzophenone under Ar. Dichloromethane (DCM) was dried and stored over 4Å molecular sieves. Anhydrous reagent grade dimethylformamide (DMF) was purchased and used as received. Triethylamine (Et<sub>3</sub>N) was distilled over and stored over KOH under Ar.

Reactions were performed using standard glassware or vials under Ar unless otherwise specified. Thin Layer Chromatographies (TLC) were performed on aluminum sheets coated with silica gel  $60F_{254}$  purchased from E. Merck. Eluted TLC were revealed under UV light (254 nm) and with molybdophosphoric acid or potassium permanganate upon heating. Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 40-63 µm) purchased from E. Merck or using an automatic flash chromatography device.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> [245] M. Malinowski, R. Hensienne, N. Kern, D. Tardieu, A. Bodlenner, D. Hazelard, P. Compain, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4688–4700.

"Brine" means a saturated aqueous solution of sodium chloride. All aqueous solutions used were saturated unless specified.

# Characterisation

Proton (<sup>1</sup>H) and carbon (<sup>13</sup>C) Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on 400 MHz and 500 MHz Bruker spectrometers. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) relative to the solvent signals: CDCl<sub>3</sub> (residual CHCl<sub>3</sub>),  $\delta_H$  = 7.26 ppm,  $\delta_C$  = 77.16 ppm. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (*J* expressed in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer (DEPT) experiments. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C signals were assigned by 2D experiments (COSY, HSQC, HMBC and NOESY) when required. Partial integration values are given for compounds displaying rotameric mixtures on <sup>1</sup>H spectra.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One spectrophotometer and wavelengths are quoted in wave numers (cm<sup>-1</sup>). High Resolution Mass Spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). Optical rotations were measured at 589 nm (sodium lamp) and 20 °C on an Anton Paar MCP 200 polarimeter with a path length of 1 dm. The concentration (*c*) is indicated in gram per decilitre.

Reported compounds have only been characterised by NMR analysis and references are given for further characterisation. New substrates have mostly been fully characterised apart from some instable compounds or compounds obtained in too small quantities.

### General procedure A for the alkylation of substrate (GPA)

To a solution of LiHMDS (1M in THF, 1.2 eq) at -30 °C under Ar was added dropwise the susbtrate (1 eq) dissolved in THF. The reaction mixure was stirred at -30 °C for 30 min. At -78 °C was added dropwise the iodoalkyne (1.2 eq) dissolved in THF. The reaction was warmed up to room temperature and stirred until completion of the reaction, as monitored by TLC. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, then with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatograpy on silica gel eluting with appropriate solvent system to give the product.

### General procedure B for the aldolisation of substrate (GPB)

To a solution of LiHMDS (1M in THF, 1.2 eq) under Ar at -30 °C was added the substrate (1 eq) dissolved in THF. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 45 min. At -78 °C was added dropwise the aldehyde (1.2 eq) dissolved in THF. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred until completion of the reaction, as monitored by TLC. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (twice) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with the appropriate solvent system to give the product.

### **General procedure C1 for photocatalysis (GPC1)**

The phthalimide ester (1eq), Hantzsch ester (1.5 eq) and eosin Y (5 mol%) were charged in a dry vial under Ar. All the liquids (amine, solvent) were being degassed before addition. DMF (0.1 M) was added, followed by tributylamine (2eq). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under green LEDs irradiation. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with an aqueous solution of HCI (4N, four times). The acidic aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with an aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O. Finally, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with the appropriate solvent system to give the product.

## General procedure C2 for photocatalysis (GPC2)

The phthalimide ester (1eq) and eosin Y (5 mol%) were charged in a dry vial under Ar. All the liquids (amine, solvent, additive) are being degassed before addition. DMF (0.1 M) was added, followed by tributylamine (2eq) and 1,4-cyclohexadiene (5 eq). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under green LEDs irradiation. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with an aqueous solution of HCI (4N, four times). The acidic aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaOH (10%, four times). Basic aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O. Finally, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with the appropriate solvent system to give the product.

((benzyloxy)carbonyl)-L-proline (<u>4</u>)



To a solution of L-proline (5 g, 43.4 mmol, 1 eq) in aqueous NaOH (1M, 86 mL) at 0 °C was added benzyl chloroformate (6.5 mL, 43.4 mmol, 1 eq) dropwise. The reaction was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was acidified with an aqueous solution of HCI (1M) to reach pH = 1-2. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. ((benzyloxy)carbonyl)-L-proline (10.8 g, 43.4 mmol, quant.) was obtained as a white solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>50</sup>

**TLC**  $R_f = 0.14$  (EtOAc)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.25 – 5.10 (m, 2H, H-6), 4.43 (dd, J = 8.5, 3.2 Hz, 1H, H-1), 3.68 – 3.51 (m, 1H, H-4a), 3.46 (q, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H, H-4b), 2.30 (m, 1H,), 2.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.96 (tdd, J = 14.2, 10.3, 5.7 Hz, 2H).

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (5a)



To a solution of ((benzyloxy)carbonyl)-L-proline <u>4</u> (5 g, 20 mmol, 1 eq) in a mixture of dioxane/DCM (1.7 mL/5 mL) was added dimethylaminopyridine (122 mg, 1 mmol, 0.05 eq), triethylamine (5.6 mL, 40 mmol, 2 eq) and *tert*-butanol (2.1 mL, 22 mmol, 1.1 eq). At 0 °C, di*tert*-butyl dicarbonate (5.7 g, 26 mmol, 1.3 eq) was added to the mixture. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL). The organic layer was washed with an aqueous solution of HCI (0.5 M, 2 x 20 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 20 : 80) to give

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> [246] W. A. Loughlin, S. S. Schweiker, I. D. Jenkins, L. C. Henderson, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1576–1582.

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(*S*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate  $\underline{5a}$  (5.7 g, 18.7 mmol, 93%) as a colourless solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>51</sup>

TLC R<sub>f</sub> = 0.47 (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 5.30 – 5.04 (m, 2H, H-6), 4.25 (ddd, J = 18.6, 8.7, 3.4 Hz, 1H, H-1), 3.73 – 3.40 (m, 2H, H-4), 2.31 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.79 (overlapped m, 3H), 1.46 (s, 4H, H-<sup>t</sup>Bu), 1.35 (s, 5H, H-<sup>t</sup>Bu).

1-benzyl-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (5b)



To a solution of ((benzyloxy)carbonyl)-L-proline  $\underline{4}$  (2.5 g, 10 mmol, 1 eq) in MeOH (20 mL) was added dropwise concentrated sulphuric acid (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was poured into crushed ice and extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give 1-benzyl 2-methyl pyrrolidine-1,2-dicarboxylate  $\underline{5b}$  (2.27 g, 8.62 mmol, 86 %) as a viscous oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>52</sup>

**TLC**  $R_f = 0.23$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.21 – 5.01 (m, 2H, H-6), 4.37 (ddd, J = 22.3, 8.6, 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.74 (s, 1H, H-Me), 3.63 (ddd, J = 10.4, 8.0, 5.1 Hz, 1H, H-4a), 3.58 (s, 2H, H-Me'), 3.55 – 3.44 (m, 1H, H-4b), 2.30 – 2.13 (m, 1H, H-2a), 2.06 – 1.82 (m, 2H, H-2b and H-3).

2-(pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (1a)



<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> [247] P. Huy, H.-G. Schmalz, *Synthesis* **2011**, 954–960.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> [247] P. Huy, H.-G. Schmalz, *Synthesis* **2011**, 954–960

4-pentyn-1-ol (3 mL, 32.2 mmol, 1 eq) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (122.6 mg, 0.6 mmol, 0.02 eq) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). At 0 °C was added 3,4-dihydro-2H-pyran (5.9 mL, 64.5 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h then was warmed up to room temperature and stirred for 30 min. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) was added to the reaction mixture. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (25 mL). The aqueous layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et2O/Pentane 3 : 97 to 10 : 90) to give 2-(pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran <u>1a</u> (4.55 g, 27 mmol, 84%) as colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>53</sup>

**TLC**  $R_f = 0.32$  (Et<sub>2</sub>O/Pentane 3 : 97)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.59 (t, J = 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.95 – 3.73 (m, 2H, H-8), 3.58 – 3.33 (m, 2H, H-2), 2.30 (tdd, J = 6.9, 2.6, 1.0 Hz, 2H, H-10), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-12), 1.81 (m, 3H, H-THP and H-9), 1.76 – 1.66 (m, 1H, H-THP), 1.61 – 1.45 (m, 4H, H-THP).

5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (2a)



To a solution of 2-(pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran <u>**1a**</u> (4.45g, 26.4 mmol, 1 eq) in THF (40 mL) at - 40 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 18.2 mL, 29.1 mmol, 1.1 eq) dropwise. TBSCI (4.9 g, 31.7 mmol, 1.2 eq) dissolved in THF (8 mL) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) and Et<sub>2</sub>O (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used for next step without further purification.

The yellow oil was dissolved in MeOH (50 mL) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (763 mg, 4 mmol, 0.15 eq) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. MeOH was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (150 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> [248] Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Shindo, M. Taniguchi, M. Kondo, M. Sasho, J. Org. Chem. **1991**, 56, 119–125.
under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80 to 35 : 65) to give 5-(tert-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol <u>2a</u> (3.81 g, 19.25 mmol, 73%) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>54</sup>

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.42 (Et<sub>2</sub>O/Pentane 1 : 20)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-1), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.77 (tt, *J* = 6.9, 6.1 Hz, 2H, H-2), 0.92 (s, 9H, H-TBS), 0.08 (s, 6H, H-TBS).

tert-butyl(5-iodopent-1-yn-1-yl)dimethylsilane (3a)



5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol <u>**2a**</u> (2.5 g, 12.6 mmol, 1 eq), triphenylphosphine (4 g, 15.1 mmol, 1.2 eq) and imidazole (2 g, 20.2 mmol, 2.4 eq) were dissolved in  $CH_2Cl_2$  (25 mL). At 0 °C was added iodine (3.8 g, 15.1 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The reaction was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (20 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Pentane) to give tert-butyl(5-iodopent-1-yn-1-yl)dimethylsilane <u>**3a**</u> (3.27 g, 10.6 mmol, 84%) as a colourless liquid.

TLC R<sub>f</sub> = 0.33 (Pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1), 2.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3), 2.00 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2), 0.93 (s, 9H, H-TBS), 0.08 (s, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 105.5 (C-5), 84.2 (C-4), 32.2 (C-2), 26.2 (C-TBS), 21.0 (C-3), 16.6 (Cq-TBS), 5.3 (C-1), -4.3 (C-TBS).

IR v 2952, 2928, 2896, 2856, 2174, 1470, 1462, 1249, 1219, 836, 823, 808, 773, 679 cm<sup>-1</sup>

2-(but-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (1b)



<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> [249] T. M. Bertolini, Q. H. Nguyen, D. F. Harvey, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8675–8678.

To a solution of 3-butyn-1-ol (1.9 mL, 25 mmol, 1 eq.) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (95.1 mg, 0.5 mmol, 0.02 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) at 0 °C was added 3,4-dihydropyran (3.4 mL, 37.5 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then warm up at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) was added to the reaction mixture. The layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/pentane 2 : 98 to 10 : 90) to give 2-(but-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran <u>1b</u> (3.03 g, 19.65 mmol, 79 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>55</sup>

**TLC**  $R_f = 0.66$  (Et<sub>2</sub>O/Pentane 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.61 (dd, *J* = 4.3, 2.9 Hz, 1H, H-4), 3.88 – 3.76 (m, 2H, H-2a and H-7a), 3.53 (dt, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, H-7b), 3.48 (dddd, *J* = 11.3, 5.3, 3.9, 1.3 Hz, 1H, H-2b), 2.46 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H, H-8), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-10), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.68 (m,1H), 1.57 (m, 2H), 1.49 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 98.81 (C-4), 81.48 (C-9), 69.28 (C-10), 65.57 (C-2), 62.26 (C-7), 30.60, 25.48, 20.00, 19.45.

4-(tert-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (2b)



To a solution of 2-(but-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran <u>**1b**</u> (1.48 g, 9.6 mmol, 1 eq) in THF (14 mL) at – 40 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 6.6 mL, 10.56 mmol, 1.1 eq) dropwise. TBSCI (1.74 g, 11.52 mmol, 1.2 eq) dissolved in THF (4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed up to room temperature and stirred for 3 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>CI (20 mL) and Et<sub>2</sub>O (20 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used for next step without further purification.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> [250] F. Caussanel, P. Deslongchamps, Y. L. Dory, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4799–4802.

The yellow oil was dissolved in MeOH (18 mL) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (370 mg, 1.92 mmol, 0.2 eq) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. MeOH was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), water (25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 20 : 80) to give 4-(tert-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-ol <u>**2b**</u> (1.4 g, 7.59 mmol, 79%) a colourless oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>56</sup>

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.17 (Et<sub>2</sub>O/pentane 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-2), 0.92 (s, 9H, H-TBS), 0.09 (s, 6H, H-TBS).

tert-butyl(4-iodobut-1-yn-1-yl)dimethylsilane (3b)



4-(*tert*-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-ol <u>**2b**</u> (1.18 g, 6.4 mmol, 1 eq), triphenylphosphine (2.0 g, 7.68 mmol, 1.2 eq) and imidazole (1.0 g, 15.36 mmol, 2.4 eq) were dissolved in  $CH_2CI_2$  (12 mL). At 0 °C was added iodine (1.95 g, 7.68 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The reaction was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (25 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Pentane) to give *tert*-butyl(4-iodobut-1-yn-1-yl)dimethylsilane <u>**3b**</u> (1.47 g, 5 mmol, 78 %) as a colourless liquid.

## TLC R<sub>f</sub> = 0.61 (Pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-1), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 0.94 (s, 9H, H-TBS), 0.09 (s, 6H, H-TBS).

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> [251] R. D. Kavthe, Y. Ishikawa, I. Kusuma, N. Asao, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15777–15780.

2-(hex-5-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (1c)



To a solution of 5-hexynol (2 mL, 18.14 mmol, 1 eq) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (69 mg, 0.36 mmol, 0.02 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) at 0 °C was added 3,4-dihydropyran (3.3 mL, 36.27 mmol, 2 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then warmed up to room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h. After completion (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) was added to the reaction mixture. The layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/Pentane 3 : 97 to 10 : 90) to give 2-(hex-5-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran **1c** (1.96 g, 10.75 mmol, 59%) as a colourless oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>57</sup>

**TLC**  $R_f = 0.44$  (EtOAc/Cy 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.56 (dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.85 (ddd, *J* = 11.1, 7.7, 3.7 Hz, 1H, H-2a), 3.74 (dt, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H, H-8a), 3.49 (dtd, *J* = 11.1, 3.6, 1.3 Hz, 1H, H-2b), 3.40 (dt, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, H-8b), 2.22 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H, H-5), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-13), 1.90 – 1.73 (m, 1H), 1.75 – 1.45 (m, 8H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 98.93 (C-4), 84.52 (C-12), 68.48 (C-13), 67.03 (C-2), 62.42 (C-8), 30.86, 28.94, 25.62, 25.48, 19.74, 18.39.

6-(tert-butyldimethylsilyl)hex-5-yn-1-ol (2c)



To a solution of 2-(hex-5-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran <u>**1c**</u> (1.47 g, 8.06 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) under Ar at – 40 °C was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 5.54 mL, 8.87 mmol, 1.1 eq) dropwise. TBSCI (1.46 g, 9.68 mmol, 1.2 eq) dissolved in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 5 h. After

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> [248] Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Shindo, M. Taniguchi, M. Kondo, M. Sasho, J. Org. Chem. **1991**, *56*, 119–125.

completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of  $NH_4CI$  (15 mL) and  $Et_2O$  (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with  $Et_2O$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL) and brine (15 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used in next step without further purification.

The oil was dissolved in MeOH (15 mL) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (307 mg, 1.61, 0.02 eq) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. MeOH was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAC (50 mL). The organic layer was washed with NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cy 10 : 90 to 15 : 85) to give 6-(*tert*-butyldimethylsilyl)hex-5-yn-1-ol <u>**2c**</u> (1.0 g, 4.71 mmol, 58 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>58</sup>

**TLC**  $R_f = 0.09$  (Et<sub>2</sub>O/Pentane 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1), 2.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-4), 1.82 – 1.51 (m, 4H, H-2 and H-3), 0.92 (s, 9H, H-TBS), 0.07 (s, 6H, H-TBS).

tert-butyl(6-iodohex-1-yn-1-yl)dimethylsilane (3c)



To a solution of 6-(*tert*-butyldimethylsilyl)hex-5-yn-1-ol <u>2c</u> (830 mg, 3.89 mmol, 1 eq), triphenylphosphine (1.22 g, 4.67 mmol, 1.2 eq) and imidazole (640 mg, 9.33 mmol, 2.4 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL) under Ar at 0 °C was added iodine (1.18 g, 4.67 mmol, 1.2 eq) portionwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et2O/Pentane 2 : 98 to 10 : 90) to give *tert*-butyl(6-iodohex-1-yn-1-yl)dimethylsilane <u>3c</u> (937.2 mg, 2.9 mmol, 75 %) as a colourless liquid.

**TLC**  $R_f = 0.87$  (Et<sub>2</sub>O/Pentane 2 : 98)

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> [252] K. Windsor, T. C. Genaro-Mattos, H.-Y. H. Kim, W. Liu, K. A. Tallman, S. Miyamoto, Z. Korade, N. A. Porter, *J. Lipid Res.* **2013**, *54*, 2842–2850.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-1), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.00 – 1.90 (m, 2H, H-2), 1.69 – 1.57 (m, 2H, H-3), 0.92 (s, 9H, H-TBS), 0.08 (s, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 107.02 (C-5), 83.49 (C-6), 32.47, 29.37, 26.24 (C-TBS), 18.91, 16.65 (C<sub>q</sub>-TBS), 6.31 (C-1), -4.30 (C-TBS).

**IR v** 2951, 2928, 2856, 2173, 1470, 1462, 1249, 1210, 1045, 1007, 939, 918, 836, 824, 809, 773, 678, 594 cm<sup>-1</sup>

6-phenylhex-5-yn-1-ol (2d)



5-hexyn-1-ol (2 g, 20.38 mmol, 1 eq), Cul (78 mg, 0.4 mmol, 0.02 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (290 mg, 0.4 mmol, 0.02 eq) were dissolved in THF (70 mL) under Ar. lodobenzene (3.45 mL, 30.57 mmol, 1.5 eq) and DIPA (7.2 mL, 50.95 mmol, 2.5 eq) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc (70 mL) and NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70 to 40 : 60) to give 6-phenylhex-5-yn-1-ol <u>2d</u> (2 g, 11.48 mmol, 56 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>59</sup>

**TLC**  $R_f = 0.14$  (EtOAc/cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.36 (m, 2H, H-Ar), 7.30 – 7.22 (m, 3H, H-Ar), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-4), 2.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-OH), 1.76 – 1.63 (m, 4H, H-2 and H-3).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.59 (C-Ar), 128.27 (C-Ar), 127.65 (C-Ar), 123.95 (C<sub>q</sub>-Ar), 90.00 (C-5), 81.02 (C-6), 62.38 (C-1), 31.92, 25.08, 19.25.

(6-iodohex-1-yn-1-yl)benzene (<u>3d</u>)



<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> [253] C. Körner, P. Starkov, T. D. Sheppard, J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 5968–5969.

To a solution of 6-phenylhex-5-yn-1-ol <u>2d</u> (1.5 g, 8.6 mmol, 1 eq), triphenylphosphine (2.71 g, 10.33 mmol, 1.2 eq) and imidazole (1.4 mg, 20.66 mmol, 2.4 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) under Ar at 0 °C was added iodine (2.62 g, 10.33 mmol, 1.2 eq) portionwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(40 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et2O/Pentane 0 : 100 to 5 : 95) to give (6-iodohex-1-yn-1-yl)benzene <u>3d</u> (1.66 g, 5.84 mmol, 68 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>60</sup>

TLC R<sub>f</sub> = 0.77 (EtOAc/cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.37 (m, 2H, H-Ar), 7.32 – 7.24 (m, 3H, H-Ar), 3.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-1), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.06 – 1.96 (m, 2H, H-2), 1.77 – 1.69 (m, 2H, H-3).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.67 (C-Ar), 128.34 (C-Ar), 127.79 (C-Ar), 123.87 (C<sub>q</sub>-Ar), 89.34 (C-5), 81.35 (C-6), 32.62, 29.51, 18.53, 6.38.

5-iodopent-1-ene (3e)



5-bromo-1-pentene (4.47 g, 30 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (60 mL). Nal (17.9 g, 120 mmol, 4 eq) was added. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark for 2 h. After cooling at room temperature, he reaction mixture was diluted with water (150 mL). The aqueous layer was extracted with pentane (4 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure at room temperature to give 5-iodopent-1-ene <u>**3e**</u> (5.02 g, 25.6 mmol, 85 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>61</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H, H-4), 5.08 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, H-5a), 5.02 (ddt, J = 10.2, 2.1, 1.2 Hz, 1H, H-5b), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1), 2.17 (dtt, J = 7.6, 6.3, 1.4 Hz, 2H, H-2), 1.98 – 1.85 (m, 2H, H-3).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> [254] J. K. Crandall, W. J. Michaely, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4244–4248

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> [255] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7240–7244.



To a solution of 2-iodobenzyl alcohol (3 g, 12.69 mmol, 1 eq) in THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise PBr<sub>3</sub> (0,73 mL, 7.61 mmol, 0.6 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), few drops of water were added and the reaction mixture was stirred for 45 min before being concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a pad of silica eluting with cyclohexane. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 1-(bromomethyl)-2-iodobenzene <u>**3f**</u> (3.09 g, 10.4 mmol, 82 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>62</sup>

TLC R<sub>f</sub> = 0.80 (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 4.60 (s, 2H, H-7).

 $^{13}\textbf{C}$  NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.32 (Cq-1), 140.21 (C-3), 130.62, 130.21, 129.01, 100.18 (Cq-2), 38.90 (C-7).

2-(3-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acetic acid (22)



To a solution of L-(-)-malic acid (10 g, 74.8 mmol, 1 eq) in dry  $Et_2O$  (120 mL) at 0 °C under Ar was added cyclohexanone (7.75 mL, 74.8 mmol, 1eq) followed by BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (14.22 mL, 112.2 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred 1 h at 0 °C and then warmed up to room temperature and stirred for 24 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was dilluted with  $Et_2O$  (150 mL). The organic layer was washed with an aqueous solution of sodium acetate (10 %, 3 x 40 mL). The combined aqueous layers were extracted with  $Et_2O$  (4 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> [256] J. Ruiz, A. Ardeo, R. Ignacio, N. Sotomayor, E. Lete, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311–3324.

was recristallised (Et<sub>2</sub>O/pentane) to give 2-(3-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acetic acid <u>22</u> (12.32 g, 57.49 mmol, 77 %) as a colourless solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>63</sup>

**TLC**  $R_f = 0.56$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 (dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 1H, H-3), 2.99 (dd, *J* = 17.2, 3.9 Hz, 1H, H-2a), 2.84 (dd, *J* = 17.2, 6.5 Hz, 1H, H-2b), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 6H), 1.56 – 1.34 (m, 2H).

(S)-3-hydroxydihydrofuran-2(3H)-one (23)



To a solution of 2-(3-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acetic acid <u>22</u> (14 g, 65.35 mmol, 1 eq) in THF (50 ml) at 0 °C under Ar was added dropwise  $BH_3 \cdot Me_2S$  (12.4 mL, 130.7 mmol, 2 eq) in THF (35 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. MeOH was added to the reaction mixture and the reaction mixture was stirred for 1 h before being concentrated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in benzene (40 mL) and TsOH (110 mg, 065 mmol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (as monitored by TLC), solid NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture. The reaction mixture was filtered through a pad of celite eluting with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 50 : 50 to 70 : 30) to give (*S*)-3-hydroxydihydrofuran-2(3H)-one **23** (5.46 g, 53.52 mmol, 82 %) as an colourless oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>64</sup>

**TLC**  $R_f = 0.69$  (EtOAc/cyclohexane 70 : 30)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.51 (dd, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1H, H-4a), 4.43 (td, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.23 (ddd, *J* = 10.5, 9.2, 6.0 Hz, 1H, H-4b), 3.50 (s, 1H, H-OH), 2.60 (dddt, *J* = 12.5, 8.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H, H-3a), 2.28 (dtd, *J* = 12.7, 10.3, 8.7 Hz, 1H, H-3b).

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> [257] C. Álvarez, M. Pérez, A. Zúñiga, G. Gómez, Y. Fall, Synthesis **2010**, 2010, 3883–3890.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> [258] J. D. White, P. Hrnciar, J. Org. Chem. 2000, 65, 9129–9142.



To a solution of (*S*)-3-hydroxydihydrofuran-2(3H)-one <u>23</u> (1.24 g, 12.16 mmol, 1 eq) and imidazole (2.48 g, 36.49 mmol, 3 eq) in DMF (15 mL) at 0 °C under Ar was added TBSCI (4.95 g, 32.8 mmol, 2.7 eq) in DMF. The reaction mixture was stirred 48 h at room temperature. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) and Et<sub>2</sub>O (100 mL) were added. The organic layer was washed with water (3 x 50 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (three times), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) under Ar. At - 78 °C was added dropwise DIBAL-H (1M, 15.8 mL, 15.8 mmol, 1.3 eq). The reaction mixture was stirred for 2 h at - 78 °C. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was warmed up at room temperature and a saturated aqueous solution of Rochelle's salt was added. The reaction mixture was stirred overnight. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concetrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-one **24** (1.52 g, 6.96 mmol, 57 %) as a mixture of two anomers. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>65</sup>

**TLC**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/cyclohexane 25 : 75)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.24 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 0H), 5.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 4.03 (td, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (td, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.07 (dddd, *J* = 12.9, 8.6, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 12.9, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.78 (dtd, *J* = 12.6, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 7H), 0.86 (s, 8H), 0.10 (s, 6H), 0.01 (s, 6H).

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> [259] J. I. Nesman, K. Gangestad Primdahl, J. E. Tungen, F. Palmas, J. Dalli, T. V. Hansen, *Molecules* **2019**, *24*, 3228.



To a solution of DIPA (2.56 mL, 18 mmol, 2.6 eq) in THF (11 mL) at 0 °C under Ar was added *n*-BuLi (1.6 M, 11.3 mL, 18 mmol, 2.6 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. At - 78 °C was added TMSCHN<sub>2</sub> (2M in hexanes, 4.52 mL, 9 mmol, 1.3 eq). The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 1 h. (S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-one **24** (1.52 g, 6.96 mmol, 1 eq) was added dissolved in THF (9 mL). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added. The organic layer was washed with NH<sub>4</sub>Cl (60 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in MeOH (35 mL).  $K_2CO_3$  (2.88 g, 20.87 mmol, 3 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) to give (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-ol <u>**25**</u> (560 mg, 2.61 mmol, 38 %) as a colourless oil. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>66</sup>

**TLC**  $R_f = 0.20$  (EtOAc/cyclohexane 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.64 (ddd, J = 6.4, 5.0, 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.95 (tdd, J = 7.7, 6.4, 4.0 Hz, 1H, H-1a), 3.85 – 3.73 (m, 1H, H-1b), 2.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-OH), 2.26 (t, J = 5.4 Hz, 1H, H-5), 2.05 – 1.86 (m, 2H, H-2), 0.91 (s, 9H, H-TBS), 0.16 (d, J = 10.1 Hz, 6H, H-TBS).

(S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol (2e)



<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> [259] J. I. Nesman, K. Gangestad Primdahl, J. E. Tungen, F. Palmas, J. Dalli, T. V. Hansen, *Molecules* 2019, 24, 3228.

(*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-ol **<u>25</u>** (560 mg, 2.61 mmol, 1 eq), CuI (9.9 mg, 0.052 mmol, 0.02 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0.052 mmol, 0.02 eq) were dissolved in THF (5 mL) under Ar. lodobenzene (0.44 mL, 3.92 mmol, 1.5 eq) and DIPA (0.92 mL, 6.53 mmol, 2.5 eq) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70 to 40 : 60) to give (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol **<u>2e</u>** (570 mg, 1.96 mmol, 75 %) as a colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.26$  (EtOAc/cyclohexane 10 : 90)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.34 – 7.28 (m, 3H, H-Ar), 4.88 (dd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.06 – 3.96 (m, 1H, H-1a), 3.89 – 3.78 (m, 1H, H-1b), 2.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-OH), 2.14 – 1.93 (m, 2H, H-2), 0.94 (s, 9H, H-TBS), 0.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 6H, H-TBS).

Further analyses are ongoing.

(S)-tert-butyl((5-iodo-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)dimethylsilane (3g)



To a solution of (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol <u>**2e**</u> (570 mg, 1.97 mmol, 1 eq), triphenylphosphine (620 mg, 2.36 mmol, 1.2 eq) and imidazole (320 mg, 4.72 mmol, 2.4 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) under Ar at 0 °C was added iodine (600 mg, 2.36 mmol, 1.2 eq) portionwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane 100%) to give (*S*)-*tert*-butyl((5-iodo-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)dimethylsilane <u>3g</u> (550 mg, 1.37 mmol, 70 %) as a colourless liquid.

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.79 (EtOAc/cyclohexane 10 : 90)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 – 7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.35 – 7.29 (m, 3H, H-Ar), 4.70 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H, H-3), 3.38 – 3.27 (m, 2H, H-1), 2.33 – 2.18 (m, 2H, H-2), 0.94 (s, 9H, H-TBS), 0.20 (d, J = 8.9 Hz, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.67 (C-Ar), 128.50 (C-Ar), 128.45 (C-Ar), 122.83 (C<sub>q</sub>-Ar), 89.68 (C-4), 85.05 (C-5), 63.47 (C-3), 42.05 (C-2), 25.98 (C-TBS), 18.36 (C<sub>q</sub>-TBS), 2.03 (C-1), -4.17 (C-TBS), -4.75 (C-TBS).

Further analyses are ongoing

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>6a</u>)



Prepared following GPA in 90 % yield (2.15 g, 4.4 mmol) from <u>5a</u> (1.5 g, 4.9 mmol) using iodoalkyne <u>3a</u> (1.8 g, 5.9 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 5.9 mL, 5.9 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 15 : 85) gave <u>6a</u> as a colourless oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc/cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H HMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.27–7.38 (m, 5H, H-Ar), 4.98–5.24 (m, 2H, H-11), 3.77 (ddd, J = 10.6, 8.0, 4.8 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.67 (ddd, J = 10.6, 7.9, 5.5 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.48 (dtd, J = 10.5, 7.3, 3.1 Hz, 1H, H-4b), 2.11-2.34 (m, 2.5H, H-6 et H-7), 2.01-2.11 (m, 3H, H-2 et H-6), 1.93-2.01 (m, 0.5H, H-7), 1.85-1.94 (m, 1H, H-3), 1.75-1.85 (m, 1H, H-3), 1.42-1.53 (m, 1.5H, H-5), 1.32-1.40 (m, 9H, H-*t*Bu), 0.92 (s, 9H, H-TBS), 0.07 (s, 6H, H-TBS)

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sup>3</sup>) δ (ppm) 173.5 (C=O), 173.4 (C=O), 154.8 (C=O), 154.5 (C=O), 137.3 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.5 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar),128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 108.1 (C-8), 107.7 (C-8), 82.9 (C-9), 82.7 (C-9), 81.2 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.0 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 69.0 (C-1), 68.2 (C-1), 67.2 (C-11), 66.7 (C-11), 49.5 (C-4), 48.6 (C-4), 37.7 (C-2), 36.2 (C-2), 34.3 (C-7), 33.5 (C-7), 28.0 (C-*t*Bu), 27.9 (C-*t*Bu), 26.2 (C-TBS), 23.7 (C-5), 23.4 (C-5), 23.3 (C-3), 22.7 (C-3), 20.3 (C-6), 20.2 (C-6), 16.7 (C<sub>q</sub>-TBS), -4.3 (C-TBS)

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>SiNa 508.2853; found 508.2847.

**IR v** 2954, 2930, 2883, 2857, 2172, 1733, 1705, 1456, 1403, 1354, 1250, 1155, 1127, 1052 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(S)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>**7a**</u>)



To a solution of 1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>6a</u> (495 mg, 1 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (3.8 mL) was added trifluoroacetic acid (1.2 mL, 15.29 mmol, 15 eq). The reaction mixture stirred at room temperature for 2 h. Trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

The carboxylic acid obtained was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). *N*-hydroxyphthalimide (182.8 mg, 1.12 mmol, 1.1 eq) and dimethylaminopyridine (12.45 mg, 0.102 mmol, 0.1 eq) were added. *N*,*N*'-Diisopropylcarbodiimide (0.17 mL, 1.12 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Pentane 10 : 90 to 20 : 80) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(*S*)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>7a</u> (445 mg, 0.76 mmol, 76 %) as a viscous oil.

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc/cpentane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H HMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dt, *J* = 5.5, 3.3 Hz, 2H, H-NPhth), 7.79 (pd, *J* = 6.7, 5.8, 2.3 Hz, 2H, H-NPhth), 7.42 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H, H-11a'), 5.20 (dd, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 1H, H-11b), 5.07 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11a''), 3.89 (ddd, *J* = 10.6, 7.9, 4.4 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.78 (ddd, *J* = 10.5, 7.9, 4.8 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.53 (dtd, *J* = 10.5, 7.4, 3.3 Hz, 1H, H-4b), 2.56 (td, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 3H), 2.18 – 1.90 (m, 5H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.39 (dq, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H, H-TBS), 0.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sup>3</sup>) δ (ppm) 171.02, 170.56, 154.39, 154.35, 136.84, 136.49, 134.91, 134.80, 129.17, 129.12, 128.59, 128.51, 128.18, 128.09, 124.07, 124.03, 107.52, 107.12, 83.27, 83.15, 68.00, 67.73, 67.29, 67.08, 49.32, 48.52, 38.20, 36.52, 34.40, 33.27, 26.21, 23.42, 23.17, 20.07, 19.87, 16.63 (C-TBS), -4.32 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N2O<sub>6</sub>SiNa 597.2391; found 597.2380.

1-benzyl-2-(tert-butyl)-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (8a)



At 0 °C, a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 3.8 mL, 3.8 mmol, 1.5 eq) was added dropwise to а stirred solution of 1-benzyl-2-(tert-butyl)-(S)-2-(5-(tertbutyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate 6a (1.24 g, 2.55 mmol, 1 eg) in THF (4 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. After completion, a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (2 x 20 mL) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Pentane (5:95 to 15:85) to give 1-benzyl-2-(tertbutyl)-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate 8a (847 mg, 2.28 mmol, 89%) as a colourless oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Pentane 1:5)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.23 (m, 5H, H-Ar), 5.20 (dd, *J* = 23.1, 12.4 Hz, 1H, H-11a), 5.02 (dd, *J* = 27.8, 12.4 Hz, 1H, H-11b), 3.76 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 5.0 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.66 (ddd, *J* = 10.5, 7.8, 5.7 Hz, 1H,H-4a''), 3.54 – 3.44 (m, 1H, H-4b), 2.32 (ddd, *J* = 14.0, 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (overlapped m, 1.5H), 2.12 – 1.96 (overlapped m, 3.5H, H-2 + ), 1.95 – 1.77 (m, 3H, H-9 + H-3), 1.60 – 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 4.5H, H-tBu), 1.34 (s, 4.5H, H-tBu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.54 (Cq-10), 173.41 (Cq-10'), 154.82 (C=O), 154.49 (C=O), 137.26 (Cq-Ar), 136.51(Cq-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.28 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 127.97 (C-Ar),

84.62 (C-9), 84.19 (C-9'), 81.23 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.11 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.92 (C-1), 68.67 (C-1'), 68.47 (C-8), 68.14 (C-8'), 67.24 (C-11), 66.68 (C-11'), 49.52 (C-4), 48.61 (C-4'), 37.74, 36.22, 34.21, 33.50, 27.96 (C-*t*Bu), 27.93 (C-*t*Bu), 23.54, 23.40, 23.10 (C-3), 22.81 (C-3'), 18.88, 18.69.

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> 372.216; found 372.217.

**IR v** 3295, 2975, 2877, 1730, 1699, 1455, 1404, 1353, 1155, 1126, 1051 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (**7b**)



To a solution of 1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**8a**</u> (663 mg, 1.8 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL, 26.8 mmol, 15 eq). The reaction mixture stirred at room temperature for 2 h. Trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

The carboxylic acid obtain was dissolved in  $CH_2CI_2$  (7 mL). *N*-hydroxyphthalimide (320 mg, 1.96 mmol, 1.1 eq) and dimethylaminopyridine (43.6 mg, 0.36 mmol, 0.2 eq) were added. *N*,*N*'-diisopropylcarbodiimide (0.3 mL, 1.96 mL, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Pentane 15 : 85 to 30 : 70) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7b**</u> (621.7 mg, 1.35 mmol, 76%) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.5$  (EtOAc/pentane 7 : 20)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.84-7.92 (m, 2H, H-Ar), 7.73-7.83 (m, 2H, H-Ar), 7.37-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.31-7.37 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.31 (m, 2H, H-Ar), 5.49 (d, J=12.1 Hz, 0.6H, H-11a'), 5.15-5.27 (m, 1H, H-11b), 5.08 (d, J=12.1 Hz, 0.6H, H-11a''), 3.89 (ddd, J=10.6, 7.9, 5.0 Hz, 0.6H, H-4a''), 3.79 (ddd, J=10.6, 7.9, 5.0 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.49-3.59 (m, 1H, H-4b), 2.52-2.64 (m, 1.5H), 2.20-2.38 (m, 2.5H), 2.0-2.19 (m, 3H), 1.89-1.99 (m, 1.4H), 1.83 (t, J=2.6 Hz, 0.6H), 1.32-1.69 (m, 2.5H)

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 161.9 (C=O), 161.8 (C=O), 154.4 (C=O), 154.3 (C=O), 136.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.5 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.9 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 124.1 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 84.1 (C-8), 83.6 (C-9), 69.0 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.9 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 67.9 (C-1), 67.7 (C-1), 67.3 (C-11), 67.1 (C-11), 49.3, 48.5, 38.2, 36.5, 34.2, 33.2, 23.4, 23.0, 22.9, 22.5, 18.7, 18.4

**HRMS** (*m/z*): [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>K 499.127; found 499.127.

IR v 289, 2958, 2879, 1814, 1787, 1741, 1703, 1404, 1351, 1185, 1127, 1078, 968 cm-1.

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(4-(tert-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (**6b**)



Prepared following GPA in 28 % yield (213.3 mg, 0.45 mmol) from <u>5a</u> (500 mg, 1.64 mmol) using iodoalkyne <u>3b</u> (578.15 mg, 1.96 mmol) and LiHMDS (1.96 mL, 1.96 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) gave <u>6b</u> as a colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.54$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.19 (m, 5H, H-Ar), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-10a'), 5.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H, H-10b'), 4.98 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-10b''), 4.94 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-10a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 5.3 Hz, 0.45 H, H-4a'), 3.59 (ddd, *J* = 10.4, 7.7, 6.2 Hz, 0.55 H, H-4a''), 3.50 – 3.41 (m, 1H, H-4b), 2.45 (ddd, *J* = 13.8, 8.6, 6.3 Hz, 0H), 2.37 – 2.27 (m, 0H), 2.26 – 1.94 (m, 5H), 1.91 – 1.72 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 22.1 Hz, 9H, H-*t*Bu), 0.85 (s, 9H, H-TBS), 0.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.17 (C=O), 173.04 (C=O), 154.74 (C=O), 154.58 (C=O), 137.14 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.36 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.57 (C-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.19 (C-Ar), 128.11 (C-Ar), 127.99 (C-Ar), 127.96 (C-Ar), 107.98 (C-7), 107.41 (C-7), 82.90 (C-8), 82.63 (C-8), 81.40 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.24 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.75 (C-1), 67.99 (C-1), 67.35 (C-10), 66.76 (C-10), 49.50 (C-4), 48.60 (C-4), 37.50, 36.10, 33.77, 33.01, 27.92 (C-*t*Bu), 27.88 (C-*t*Bu), 26.21 (C-TBS), 23.37, 22.70, 16.62, 15.24, 14.96, -4.34 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>4</sub>Si: 494.2697, found: 494.2687.

**IR v** 2953, 2929, 2883, 2856, 2173, 1732, 1704, 1455, 1402, 1353, 1341, 1248, 1156, 1129, 1028, 836, 824, 809, 772, 752, 696, 681 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(tert-butyl)-2-(but-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (8b)



To a solution of 1-benzyl 2-(*tert*-butyl)-2-(4-(*tert*-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>6b</u> (380.5 mg, 0.8 mmol, 1 eq) in THF (2 mL) at 0 °C under argon was added dropwise a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.21 mL, 1.21 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2.5 h. After completion of the reaction (as moniored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 10 : 90) to give 1-benzyl 2-(tert-butyl) 2-(but-3-yn-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>8b</u> (231.4 mg, 0.65 mmol, 80 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.38$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.17 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H, H-10a'), 5.15 (d, J = 12.4 Hz, 0.5H, H-10b'), 5.06 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H, H-10b''), 5.03 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H, H-10a''), 3.76 (ddd, J = 10.7, 7.9, 5.2 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.66 (ddd, J = 10.4, 7.7, 6.0 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.54 – 3.46 (m, 1H, H-4b), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 0.5H), 2.26 – 2.01 (m, 5H), 1.92 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-8), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 4.5H, H-*t*Bu), 1.32 (s, 4.5H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.00 (C=O), 172.87 (C=O), 154.75 (C=O), 154.57 (C=O), 137.12 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.32(C<sub>q</sub>-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.52 (C-Ar), 128.21 (C-Ar), 128.09 (C-Ar), 127.98 (C-Ar), 127.95 (C-Ar), 84.48 (C-7), 84.00 (C-7), 81.43 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.30 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.65 (C-1), 68.42 (C-1), 68.24 (C-8), 67.89 (C-8), 67.34 (C-10), 66.74 (C-10), 49.47 (C-4), 48.55 (C-4), 37.49, 36.13, 33.55, 32.90, 27.92 (C-*t*Bu), 27.85 (C-*t*Bu), 23.28, 22.64, 13.78, 13.49.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>4</sub>: 380.1832, found: 380.1849.

**IR v** 3302, 2976, 2879, 1730, 1699, 1449, 1403, 1353, 1307, 1287, 1252, 1212, 1155, 1129, 1027, 845, 770, 733, 696, 630 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (10)



To a solution of 1-benzyl-2-(*tert*-butyl) 2-(but-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**8b**</u> (183.5 mg, 0.51 mmol, 1 eq), Cul (1.96 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq) in THF (2 mL) under Ar was added iodobenzene (0.09 mL, 0.77 mmol, 1.5 eq) and DIPA (0.18 mL, 1.28 mmol, 2.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chramotgraphy on silica gel (EtOAc/cyclohexane 5 : 95) to give 1-benzyl 2-(*tert*-butyl) 2-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>10</u> (188.1 mg, 0.43 mmol, 85 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.15 (m, 10H, H-Ar), 5.12 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-10a), 4.95 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-10b), 3.71 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 5.2 Hz, 0.45 H, H-4a'), 3.61 (ddd, *J* = 10.5, 7.7, 6.1 Hz, 0.55H, H-4a''), 3.48 (dtd, *J* = 10.2, 7.1, 3.2 Hz, 1H, H-4b), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.29 (tdd, *J* = 16.8, 8.3, 2.1 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.32 (s, 5H, H-*t*Bu), 1.27 (s, 4H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.15 (C=O), 173.03 (C=O), 154.79 (C=O), 154.60 (C=O), 137.11 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.39 (C<sub>q</sub>-Ar), 131.65 (C-Ar), 131.60 (C-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.52 (C-Ar), 128.32 (C-Ar), 128.28 (C-Ar), 128.21 (C-Ar), 128.07 (C-Ar), 127.94 (C-Ar), 127.72 (C-Ar), 127.60 (C-Ar), 124.10 (C<sub>q</sub>-Ar), 123.94 (C<sub>q</sub>-Ar), 90.17 (C-7), 89.65 (C-7), 81.42 (C-8), 81.28 (C-8), 80.79 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 80.58 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.76 (C-1), 68.01 (C-1), 67.36 (C-10), 66.75 (C-10), 49.54, 48.60, 37.59, 36.15, 33.68, 32.90, 27.94, 27.88, 23.37, 22.70, 14.76, 14.48.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>4</sub>: 456.2145, found: 456.2146.

**IR v** 2975, 2878, 1730, 1700, 1598, 1490, 1443, 1402, 1341, 1306, 1287, 1249, 1212, 1154, 1127, 1027, 846, 755, 692 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>7d</u>)



To a solution of 1-benzyl 2-(*tert*-butyl) 2-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**10**</u> (174.5 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.45 mL, 6 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dimethylaminopyridine (9.8 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (72 mg, 0.44 mmol, 1.1 eq). *N*-*N*'-diisopropylcarbodiimide (0.07, 0.44 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70) to 1-benzyl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl) 2-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>7d</u> (132.8 mg, 0.25 mmol, 63 %) as a visous oil.

**TLC**  $R_f = 0.15$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dt, J = 5.7, 2.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.78 (ddd, J = 8.9, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.43 – 7.23 (m, 10H, H-Ar), 5.49 (d, J = 12.2 Hz, 0.6H, H-10a'), 5.26 (d, J = 12.4 Hz, 0.4H, H-10b'), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 0.5H, H-10b''), 5.12 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H, H-10a''), 3.93 (ddd, J = 10.7, 7.9, 5.0 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.81 (ddd, J = 10.4, 7.9, 5.3 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.64 (tt, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H, H-4b), 2.92 (dt, J = 14.4, 7.4 Hz, 0.4H), 2.68 – 2.58 (m, 1.6H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.16 (ddq, J = 20.2, 12.5, 7.8 Hz, 1H), 2.03 (tddd, J = 12.5, 10.2, 7.3, 5.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.82 (C=O), 170.32 (C=O), 154.53 (C=O=, 154.28 (C=O), 136.67 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.36 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.92 (C-Ar), 134.81 (C-Ar), 131.66 (C-Ar), 131.61 (C-Ar), 129.11 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.05 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.43 (C-Ar), 128.34 (C-Ar), 128.11 (C-Ar), 128.08 (C-Ar), 127.85 (C-Ar), 127.79 (C-Ar), 124.07 (C-Ar), 124.03 (C-Ar), 89.19 (C-7), 88.69 (C-7), 81.21(C-8), 81.10 (C-8), 67.89 (C-1), 67.84 (C-1), 67.42 (C-10), 66.94 (C-10), 49.37, 48.54, 38.09, 36.45, 33.58, 32.55, 23.47, 22.90, 14.38, 14.09.

**HRMS** (*m/z*): [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>KO<sub>6</sub>: 561.1422, found: 561.1436.

**IR v** 3063, 3033, 2957, 2883, 1814, 1787, 1741, 1703, 1490, 1466, 1403, 1345, 1185, 1128, 1070, 1017, 967, 876, 756, 691 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(tert-butyl)-2-(6-(tert-butyldimethylsilyl)hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>6c</u>)



Prepared following GPA in 73 % yield (758.5 mg, 1.52 mmol) from <u>5a</u> (631.6 mg, 2.07 mmol) using iodoalkyne <u>3c</u> (800 mg, 2.48 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 2.48 mL, 2.48 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95) gave <u>6c</u> as a viscous oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.51 (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a'), 5.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.5H, H-12b'), 5.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-12b''), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.75 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 5.0 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.66 (ddd, *J* = 10.4, 7.7, 5.6 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.47 (dtd, *J* = 10.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H, H-4b), 2.32 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.73 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 4.5H, H-*t*Bu), 1.34 (s, 4.5H, H-*t*Bu), 1.31 – 1.10 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 9H, H-TBS), 0.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.75 (C=O), 173.65 (C=O), 154.74 (C-11), 154.38 (C-11), 137.32 (Cq-Ar), 136.56 (Cq-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.50 (C-Ar), 128.28 (C-Ar ,), 128.11 (C-Ar),

127.92 (C-Ar), 108.15 (C-9), 107.86 (C-9'), 82.80 (C-10), 82.68 (C-10'), 81.07 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 80.93 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 69.10 (C-1), 68.28 (C-1'), 67.12 (C-12), 66.59 (C-12'), 49.52 (C-4), 48.62 (C-4'), 37.68, 36.08, 34.21, 33.23, 28.87, 28.82, 27.95, 27.92, 26.21, 23.41, 22.94, 22.80, 22.71, 19.91, 19.82, 16.65, -4.31 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>Si: 522.3010, found: 522.3001.

**IR v** 2953, 2930, 2857, 2171, 1732, 1704, 1455, 1403, 1354, 1246, 1155, 1126, 1064, 836, 825, 808, 772, 696, 679 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(tert-butyl)-2-(hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (8c)



To a solution of 1-benzyl-2-(*tert*-butyl) 2-(6-(*tert*-butyldimethylsilyl)hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>6c</u> (500 mg, 1 mmol, 1 eq) in THF (2 mL) at 0 °C under argon was added dropwise a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h. After completion of the reaction (as moniored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5: 95 to 10: 90) to give 1-benzyl 2-(tert-butyl) 2-(hex-5-yn-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate **8c** (333.1 mg, 0.86 mmol, 86 %) as a viscous oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a'), 5.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-12b'), 5.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.5H, H-12b''), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.75 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 4.9 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.67 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.48 (dtd, *J* = 10.4, 7.2, 5.2 Hz, 1H, H-4b), 2.27 (ddd, *J* = 13.9, 12.3, 4.6 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H, H-10), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.54

(dtdt, *J* = 13.3, 8.7, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 15.7 Hz, 9H, H-<sup>t</sup>Bu), 1.31 – 1.14 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.72(C=O), 173.61 (C=O), 154.79 (C-11), 154.38 (C-11'), 137.32 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.52 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.50 (C-Ar), 128.29 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 127.92 (C-Ar), 84.64 (C-9), 84.38 (C-9'), 81.11 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 80.97 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 69.07 (C-1), 68.51 (C-1'), 68.34 (C-10), 68.26 (C-10'), 67.14 (C-12), 66.58 (C-12'), 49.51 (C-4), 48.60 (C-4'), 37.66, 36.07, 34.18, 33.22, 28.69, 28.58, 27.94 (C-*t*Bu), 27.91 (C-*t*Bu), 23.38, 22.95, 22.78, 22.66, 18.45, 18.34.

**HRMS** (*m/z*): [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>KNO<sub>4</sub>: 424.1885, found: 424.1907.

**IR v** 3295, 2974, 1730, 1700, 1454, 1403, 1353, 1306, 1253, 1155, 1125, 1065, 1025, 847, 770, 750, 697, 629 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>7c</u>)



To a solution of 1-benzyl-2-(*tert*-butyl) 2-(hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**8c**</u> (300 mg, 0.78 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.87 mL, 11.7 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (3.5 mL) was added dimethylaminopyridine (19 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (139.6 mg, 0.86 mmol, 1.1 eq). *N-N*<sup>2</sup>diisopropylcarbodiimide (0.13 mL, 0.86 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 30 : 70) to give 1benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(hex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7c**</u> (230 mg, 0.48 mmol, 62%) as a viscous oil. **TLC**  $R_f = 0.39$  (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87 (td, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H-NPhth), 7.78 (ddd, *J* = 10.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-NPhth), 7.42 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H, H12a'), 5.25 (d, *J* = 40.8 Hz, 1H, H-12b), 5.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.89 (ddd, *J* = 10.6, 7.9, 4.6 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.78 (ddd, *J* = 10.5, 8.0, 4.7 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.54 (dtd, *J* = 10.5, 8.4, 7.1 Hz, 1H, H-4b), 2.55 (dtd, *J* = 14.1, 7.3, 4.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.01 (m, 5H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.92 (dd, *J* = 3.0, 2.2 Hz, 1H, H-10), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.48 – 1.17 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.17 (C=O), 170.69(C=O), 161.85 (C=O) 154.31 (C=O), 136.87 (C<sub>q</sub>-Ar<sub>1</sub>), 136.47 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.89 (C-Ar), 134.78 (C-Ar), 129.11 (C-Ar), 129.07 (C-Ar), 128.58 (C-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.15 (C-Ar), 128.04 (C-Ar), 124.03 (C-Ar), 123.99 (C-Ar), 84.31 (C-9), 84.09 (C-9'), 68.69 (C-10), 68.61 (C-10'), 68.10 (C-1), 67.63 (C-12'), 67.16 (C-12), 49.31 (C-4), 48.53 (C-4'), 38.09, 36.37, 34.27, 33.02, 28.30, 28.17, 23.40, 22.89, 22.33, 22.06, 18.36, 18.19.

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 475.1864, found: 475.1871.

**IR v** 3281, 2957, 2941, 2870, 1810, 1785, 1741, 1704, 1449, 1439, 1403, 1356, 1217, 1184, 1152, 1122, 1067, 972, 902, 874, 791, 692, 647, 516 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(6-phenylhex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>11</u>)



Prepared following GPA in 56 % yield (845 mg, 1.83 mmol) from <u>5a</u> (1 g, 3.27 mmol) using iodo-compound <u>3d</u> (1.02 g, 3.6 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 3.93 mL, 3.93 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 10 : 90) gave <u>11</u> as a viscous oil..

**TLC**  $R_f = 0.47$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 – 7.23 (m, 10H, H-Ar)), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a'), 5.20 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.5H, H-12b'), 5.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-12b''), 5.00 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.79 (ddd, *J* = 10.6, 7.9, 4.9 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, J = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H, H-12a''), 3.69 (ddd, J = 10.4, 7.8, 5.5 Hz, 0.5H), 3.5 Hz, 0.5H, 3.5 Hz, 0.5 Hz, 0.5

0.5H, H-4a''), 3.51 (dq, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H, H-4b), 2.43 (td, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 2.45H), 1.99 – 1.78 (m, 2.45H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 10H, H-*t*Bu +1H), 1.27 (dddd, *J* = 18.0, 10.4, 8.0, 4.9 Hz, 0.5H).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.70 (C=O), 173.61 (C=O), 154.78 (C=O), 154.36 (C=O), 137.25 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 131.60 (C-Ar), 128.50 (C-Ar), 128.46 (C-Ar), 128.28 (C-Ar), 128.25 (C-Ar), 128.08 (C-Ar), 127.87 (C-Ar), 127.60 (C-Ar), 127.52 (C-Ar), 124.18 (C<sub>q</sub>-Ar), 124.06 (C<sub>q</sub>-Ar), 90.31 (C-9), 90.04 (C-9), 81.06 (C-10), 80.93 (C-10), 80.89 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 80.82 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 69.09 (C-1), 68.29 (C-1), 67.13 (C-12), 66.56 (C-12), 49.50 (C-4), 48.59 (C-4), 37.66, 36.06, 28.90, 28.85, 27.91, 27.88, 23.36, 23.05, 22.82, 22.75, 19.40, 19.31.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>4</sub>: 484.2458, found: 484.2451.

**IR v** 2973, 2934, 2873, 1730, 1701, 1598, 1490, 1454, 1403, 1353, 1305, 1253, 1213, 1154, 1124, 1066, 1024, 994, 846, 754, 629 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(6-phenylhex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>7e</u>)



To a solution of 1-benzyl 2-(*tert*-butyl) 2-(6-phenylhex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**11**</u> (600 mg, 1.3 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (12 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (1.45 mL, 19.5 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) was added dimethylaminopyridine (31.76 mg, 0.26 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (233.25 mg, 1.43 mmol, 1.1 eq). *N-N'*diisopropylcarbodiimide (0.22 mL, 1.43 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80) to give 1-benzyl 2-(1,3dioxoisoindolin-2-yl) 2-(6-phenylhex-5-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7e**</u> (560.3 mg, 1.02 mmol, 78%) as a viscous oil.

## TLC R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc/Cyclohexane 20 :80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (td, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.43 – 7.23 (m, 10H, H-Ar), 5.51 (d, J = 12.0 Hz, 0.6H, H-12a'), 5.23 (d, J = 12.4 Hz, 0.44H, H-12b'), 5.16 (d, J = 12.5 Hz, 0.4H, H-12b''), 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, H-12a''), 3.90 (ddd, J = 10.6, 7.9, 4.6 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.79 (ddd, J = 10.4, 7.9, 4.7 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.60 – 3.50 (m, 1H, H-4b), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.44 (td, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 3H), 2.13 (dddd, J = 21.1, 19.8, 9.2, 5.9 Hz, 1H), 1.96 (tdd, J = 13.6, 7.5, 4.1 Hz, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.19 (C=O), 170.72 (C=O), 154.32 (C=O), 136.84 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.88 (C-Ar), 134.77 (C-Ar), 131.63 (C-Ar), 129.13 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.08 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.59 (C-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.33 (C-Ar), 128.30 (C-Ar), 128.15 (C-Ar), 128.05 (C-Ar), 128.03 (C-Ar), 127.67 (C-Ar), 127.61 (C-Ar), 124.03 (C-Ar), 123.99 (C-Ar), 90.01 (C-9), 89.79 (C-9), 81.05 (C-10), 68.16 (C-1), 67.64 (C-12), 67.21 (C-12), 49.34 (C-4), 48.56 (C-4), 38.14, 36.41, 34.33, 33.05, 28.58, 28.48, 23.42, 22.90, 22.50, 22.28, 19.35, 19.20.

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 551.2177, found: 551.2172.

**IR v** 3064, 3033, 2939, 2872, 1814, 1787, 1741, 1703, 1598, 1489, 1466, 1454, 1404, 1352, 1261, 1213, 1185, 1146, 1126, 1079, 1022, 967, 908, 876, 756, 732, 692 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (12)



Prepared following GPA in 82 % yield (770 mg, 2.06 mmol) from <u>5a</u> (765 mg, 2.5 mmol) using iodoalkyne <u>3c</u> (589 mg, 3.0 mmol) and LiHMDS (3.0 mL, 3.0 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) gave <u>12</u> as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.6$  (EtOAc/Pentane 15 : 85)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 0.5H, H-8'), 5.69 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 0.5H, H-8''), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-11a'), 5.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.5H, H-11b'), 5.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-11b''), 5.03 – 4.87 (m, 2.5H, H-11a'' and H-9), 3.75 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 5.0 Hz, 0.5H, H-4a'), 3.66 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.7 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.47 (dtd, *J* = 10.5, 7.2, 5.6 Hz, 1H, H-4b), 2.28 (ddd, *J* = 14.0, 12.4, 4.8 Hz, 0.5H), 2.16 – 1.75 (m, 6.5H), 1.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 9H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.77 (C-10), 173.64 (C-10), 154.82 (C=O), 154.38 (C=O), 138.92 (C-8), 138.58 (C-8), 137.35 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.55 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.51 (C-Ar), 128.25 (C-Ar), 128.07 (C-Ar), 127.92 (C-Ar), 114.83 (C-9), 114.65 (C-9), 81.06 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 80.92 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 69.08 (C-1), 68.30 (C-1), 67.12 (C-11), 66.57 (C-11), 49.51, 48.60, 37.68, 34.34, 34.08, 33.92, 33.51, 31.05, 27.94, 27.92, 23.44, 23.42, 23.11, 22.82.

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(*E*)-2-(6-methoxy-6-oxohex-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>13a</u>)



To a stirred solution of compound <u>12</u> (373.5 mg, 1 mmol, 1 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) under argon was added methyl acrylate (0.27 mL, 3 mmol, 3 eq.) followed by a solution of Hoveyda-Grubbs II catalyst (12.9 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) in degassed  $CH_2Cl_2$  (1mL). The reaction mixture was stirred at 30 °C for 20 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 15 : 85 to 25 : 75) to give 1-benzyl 2-(tert-butyl) (E)-2-(6-methoxy-6-oxohex-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>13a</u> (412 mg, 0.95 mmol, 95 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.37$  (EtOAc/Pentane 15 : 85)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 6.95 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 0.5H, H-8'), 6.87 (dt, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 0.5H, H-8''), 5.85 – 5.72 (m, 1H, H-9), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-

11a'), 5.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-11b'), 5.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H, H-11b''), 4.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, H-11a''), 3.80 - 3.73 (m, 0.5H, H-4a'), 3.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-CO<sub>2</sub>Me), 3.69 - 3.59 (m, 0.5H, H-4a''), 3.47 (dtd, *J* = 10.4, 7.1, 5.2 Hz, 1H, H-4b), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.73 (m, 6H), 1.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 10H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.55 (C-10), 173.43 (C-10), 167.26 (C=O), 167.10 (C=O), 154.75 (C=O), 154.47 (C=O), 149.40 (C-8), 148.98 (C-8), 137.25 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.57 (C-Ar), 128.53 (C-Ar), 128.32 (C-Ar), 128.18 (C-Ar), 127.97 (C-Ar), 121.37 (C-9), 121.18 (C-9), 81.26 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.11 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 68.96 (C-1), 68.17 (C-1), 67.19 (C-11), 66.67 (C-11), 51.52, 49.52, 48.61, 37.70, 36.20, 34.45, 33.69, 32.52, 32.31, 27.93 (d, J = 3.2 Hz), 23.39, 22.79, 22.69, 22.38.

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(*E*)-2-(5-(phenylsulfonyl)pent-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>13b</u>)



To a stirred solution of compound <u>12</u> (560.2 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) and phenyl vinyl sulfone (514.9 mg, 3 mmol, 2 eq.) in  $CH_2CI_2$  (4.5 mL) under argon was added a solution of Hoveyda-Grubbs II catalyst (19.3 mg, 0.03 mmol, 2 mol%) in degassed  $CH_2CI_2$  (1 mL). The reaction mixture was stirred at 35 °C for 48 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 20 : 80 to 50 : 50) to give 1-benzyl 2-(tert-butyl) (E)-2-(5-(phenylsulfonyl)pent-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>13b</u> (512 mg, 1 mmol, 66 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.30$  (EtOAc/cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (ddt, *J* = 9.8, 7.1, 1.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.65 – 7.57 (m, 1H, H-Ar), 7.53 (dddd, *J* = 8.2, 6.4, 3.3, 1.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.40 – 7.21 (m, 5H, H-Ar), 6.97 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 0.6H, H-8'), 6.89 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 0.4H, H-8''), 6.31 (dt, *J* = 15.1, 1.5 Hz, 0.55H, H-9'), 6.23 (dt, *J* = 15.0, 1.5 Hz, 0.45H, H-9''), 5.24 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.4H, H-11a'), 5.16

(d, *J* = 12.5 Hz, 0.6H, H-11b'), 5.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.6H, H-11b''), 4.93 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.4H, H-11a''), 3.75 (ddd, *J* = 10.6, 7.8, 4.8 Hz, 0.4H, H-4a'), 3.70 – 3.62 (m, 0.6H, H-4a''), 3.46 (dtd, *J* = 10.6, 7.2, 3.0 Hz, 1H, H-4b), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 2.12 – 1.73 (m, 7H), 1.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 11H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.24 (C-10), 173.14 (C-10), 154.60 (C=O), 154.40 (C=O), 146.89 (C-8), 146.35 (C-8), 140.71 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.64 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.05 (C-9), 136.32 (C-9), 133.31 (C-Ar), 133.22 (C-Ar), 130.66 (C-Ar), 130.49 (C-Ar), 129.29 (C-Ar), 129.25 (C-Ar), 128.48 (C-Ar), 128.43 (C-Ar), 128.31 (C-Ar), 128.13 (C-Ar), 127.91 (C-Ar), 127.62 (C-Ar), 81.25 (C<sub>q</sub>-tBu), 81.08 (C<sub>q</sub>-tBu), 68.73 (C-1), 67.93 (C-1), 67.08 (C-11), 66.60 (C-11), 49.39, 48.47, 37.56, 36.07, 34.40, 33.60, 31.73, 31.54, 27.80, 23.21, 22.60, 22.20, 21.87.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>6</sub>S: 536.2077, found: 536.2054.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(*E*)-2-(6-methoxy-6-oxohex-4-en-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>7f</u>)



To a solution of <u>**13a**</u> (373 mg, 0.86 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (3.5 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.86 mL, 11.65 mmol, 13.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (2.5 mL) was added dimethylaminopyridine (10.5 mg, 0.086 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (155 mg, 0.95 mmol, 1.1 eq). *N-N'*diisopropylcarbodiimide (0.15 mL, 0.95 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 30 : 70) to give 1-benzyl-2-(1,3dioxoisoindolin-2-yl)-(E)-2-(6-methoxy-6-oxohex-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate  $\underline{7f}$  (360.5 mg, 0.69 mmol, 80 %) as a viscous oil.

## **TLC** $R_f = 0.14$ (EtOAc/pentane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (td, J = 5.3, 3.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.79 (ddd, J = 10.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.44 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 6.94 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 0.4H, H-8'), 6.82 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 0.6H, H-8''), 5.83 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 0.4H, H-9'), 5.73 (dt, J = 15.5, 1.5 Hz, 0.6H, H-9''), 5.51 (d, J = 12.0 Hz, 0.6H, H-11a'), 5.21 (d, J = 2.1 Hz, 0.8H, H-11b), 5.05 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, H-11a''), 3.89 (ddd, J = 10.8, 7.9, 4.6 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.82 – 3.75 (m, 0.4H, H64a''), 3.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H, H-CO2Me), 3.52 (dq, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H, H-4b), 2.64 – 2.48 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.17 – 1.88 (m, 3H), 1.61 – 1.26 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.04 (C-10), 170.57 (C-10), 167.16 (C=O), 167.00 (C=O), 154.40 (C=O), 154.27 (C=O), 148.79 (C-8), 148.41 (C-8), 136.80 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.93 (C-9), 134.82 (C-9), 129.14 (C-Ar), 129.10 (C-Ar), 128.65 (C-Ar), 128.59 (C-Ar), 128.23 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 124.08 (C-Ar), 124.04 (C-Ar), 121.58 (C-Ar), 121.50 (C-Ar), 68.00 (C-1) 67.70 (C-1), 67.32 (C-11), 67.09 (C-11), 51.56, 49.32, 48.55, 38.19, 36.53, 34.66, 33.48, 32.17, 32.01, 23.42, 22.91, 22.18, 21.91.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>: 543.1738, found: 543.1744.

**IR v** 2951, 2879, 1814, 1787, 1741, 1703, 1656, 1466, 1436, 1404, 1350, 1274, 1185, 1148, 1128, 968, 876, 769, 694 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(*E*)-2-(5-(phenylsulfonyl)pent-4-en-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**7q**)



To a solution of <u>13b</u> (482.8 mg, 0.94 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (4.5 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (1.0mL, 14.1 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room

temperature for 3 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7 mL) was added dimethylaminopyridine (11.5 mg, 0.094 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (169 mg, 1.03 mmol, 1.1 eq). *N*-*N*'-diisopropylcarbodiimide (0.16 mL, 1.03 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 40 : 60) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(*E*)-2-(5-(phenylsulfonyl)pent-4-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>7g</u> (458 mg, 0.76 mmol, 81 %).

**TLC**  $R_f = 0.36$  (EtOAc/pentane 50 : 50)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 – 7.84 (m, 4H, H-Ar), 7.79 (ddd, *J* = 11.2, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H6Ar), 7.64 – 7.58 (m, 1H, H-Ar), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.41 – 7.23 (m, 6H, H-Ar), 6.97 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 0.4H, H-8'), 6.84 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 0.6H, H-8''), 6.33 (dt, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 0.4H, H-9'), 6.20 (dt, *J* = 15.1, 1.5 Hz, 0.6H, H-9''), 5.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.6H, H-11a'), 5.25 – 5.14 (m, 0.8H, H-11b), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.6H, H-11a''), 3.88 (ddd, *J* = 10.6, 7.6, 4.4 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.78 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 4.8 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.52 (dt, *J* = 10.5, 7.3 Hz, 1H, H-4b), 2.61 – 2.46 (m, 1H), 2.30 – 1.87 (m, 6H), 1.61 – 1.50 (m, 0H), 1.50 – 1.35 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.91 (C-10), 170.43 (C-10), 154.46 (C=O), 154.22 (C=O), 146.42 (C-8), 145.94 (C-8), 140.70 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.67 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.71 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.43 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.97 (C-Ar), 134.87 (C-Ar), 133.47 (C-Ar), 133.41 (C-Ar), 131.03 (C-Ar), 130.99 (C-Ar), 129.42 (C-Ar), 129.11 (C-Ar), 129.07 (C-Ar), 128.77 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.16 (C-Ar), 127.75 (C-Ar), 124.10 (C-9), 124.06 (C-9), 67.92 (C-1), 67.71 (C-1), 67.38 (C-11), 66.98 (C-11), 49.31, 48.54, 38.18, 36.54, 34.69, 33.53, 31.51, 31.35, 23.35, 22.83, 21.87, 21.53.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S: 625.1615, found: 625.1598.

**IR v** 2957, 2924, 2854, 1813, 1786, 1740, 1702, 1466, 1446, 1404, 1353, 1306, 1288, 1185, 1143, 1083, 968, 876, 752, 694, 589, 548 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-methyl-2-(2-iodobenzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (14)



Prepared following GPA in 78 % yield (2.25 g, 4.69 mmol) from <u>5b</u> (1.58 g, 6.0 mmol) using iodo-compound <u>3f</u> (1.18 g, 6.0 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 6.55 mL, 6.55 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) gave <u>14</u> as a viscous oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.43 (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82 (ddd, J = 9.3, 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-10), 7.45 – 7.29 (m, 5H, H-Ar), 7.20 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 0.5 H, H-13'), 7.10 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 0.7 H, H-13''), 7.03 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 0.5 H, H-11'), 6.95 – 6.84 (m, 2H, H-11'' and H-12), 5.29 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H, H-6a'), 5.25 (d, J = 12.1 Hz, 0.5H, H-6b'), 5.14 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H, H-6a''), 5.06 (d, J = 12.1 Hz, 0.5H, H-6b''), 3.63 – 3.53 (m, 3H, H-7 and H-4a), 3.49 (s, 1H, H-Me''), 3.14 (ddd, J = 10.5, 7.5, 5.5 Hz, 0.5H, H-4b'), 3.06 (ddd, J = 10.4, 7.4, 6.0 Hz, 0.5H, H-4b''), 2.21 (ddt, J = 15.8, 13.7, 6.8 Hz, 1H, H-3a), 2.05 (dtd, J = 13.2, 7.5, 3.6 Hz, 1H, H-3b), 1.74 – 1.61 (m, 1H, H-2a), 1.13 – 1.01 (m, 1H, H-2b).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.48 (C=O), 174.36 (C=O), 154.65 (C=O), 154.38 (C=O), 140.58 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.31 (C<sub>q</sub>-Ar), 139.90 (C-10), 139.76 (C-10'), 137.17 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.30 (C<sub>q</sub>-Ar), 131.66 (C-12), 131.53 (C-12'), 128.65 (C-Ar), 128.58 (C-Ar), 128.47 (C-Ar), 128.35 (C-Ar), 128.21 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 128.07 (C-Ar), 103.57 (C-9), 103.42 (C-9'), 69.92 (C-1), 69.15 C-1'), 67.46 (C-6), 66.91 (C-6'), 52.77 (C-Me), 52.51 (C-Me'), 49.00 (C-4), 48.15 (C-4'), 42.76 (C-7'), 41.15 (C-7), 36.63 (C-3), 35.22 (C-3'), 23.13 (C-2), 22.62 (C-2').

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>I: 480.0666, found: 480.0684.

**IR v** 2951, 2878, 1738, 1697, 1434, 1403, 1354, 1343, 1251, 1235, 1167, 1107, 1012, 748, 732, 696, 645 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-methyl-2-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>15a</u>)



To a solution of 14 (950 mg, 1.98 mmol, 1 eq.), Cul (7.55 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq.) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27.8 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq.) in THF (7 mL) under argon was added trimethylsilylacetylene (0.42 mL, 2.97 mmol, 1.5 eq.) followed by DIPA (0.70 mL, 4.95 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 5: 95 to 10: 90) to 1-benzyl-2-methyl-2-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate **15a** (782.4 mg, 1.74 mmol, 88 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.51$  (EtOAc/Cyclohexane 25 : 75)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 – 7.28 (m, 7H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 0H), 6.88 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 0H), 5.13 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 0H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.9 Hz, 0H), 3.09 (ddd, *J* = 10.5, 7.5, 5.4 Hz, 0H), 3.02 (ddd, *J* = 10.4, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 1.97 (dt, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 1H), 1.12 – 0.93 (m, 1H), 0.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.70, 174.56, 154.64, 154.46, 139.84, 139.51, 137.27, 136.41, 132.37, 131.08, 130.95, 128.73, 128.65, 128.58, 128.57, 128.30, 128.07, 127.99, 126.65, 126.46, 124.56, 104.82, 104.65, 98.35, 98.28, 70.07, 69.28, 67.40, 66.80, 52.62, 52.38, 49.06, 48.25, 36.89, 36.62, 35.39, 35.29, 23.15, 22.67, 0.02.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>4</sub>Si: 472.1915, found: 472.1909.

**IR v** 2955, 2880, 2154, 1741, 1700, 1481, 1447, 1404, 1356, 1344, 1249, 1194, 1168, 1100, 1043, 1020 860, 839, 754, 697, 645 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-methyl-2-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>15b</u>)



To a solution of <u>14</u> (952.7 mg, 1.99 mmol, 1 eq.), Cul (7.57 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq.) and  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (27.9 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq.) in THF (10 mL) under argon was added triisopropylsilylacetylene (0.67 mL, 2.98 mmol, 1.5 eq.) followed by DIPA (0.70 mL, 4.95 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chramotgraphy on silica gel (EtOAc/pentane 5 : 95 to 10 : 90) to 1-benzyl-2-methyl-2-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>15b</u> (639.1 mg, 1.2 mmol, 66 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.58$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.59 – 7.27 (m, 6H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 0.5H), 6.86 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.22 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 14.1, 12.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 13.8, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.9 Hz, 0H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.13 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 21H), 1.05 – 0.87 (m, 1H).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>NNaO<sub>4</sub>Si: 556.2854, found: 556.2846.

**IR v** 2943, 2864, 2151, 1743, 1702, 1482, 1447, 1404, 1356, 1344, 1306, 1250, 1211, 1194, 1168, 1120, 1100, 1017, 995, 881, 801, 757, 676, 661, 639 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-ethynylbenzyl)pyrrolidine-1,2dicarboxylate (<u>**7h**</u>)



To a solution of <u>15a</u> (460 mg, 1.02 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O/THF (4 mL : 1 mL : 1.5 mL) was added LiOH (386 mg, 9.2 mmol, 9 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  (30 mL) and poured into aqueous 1M HCl. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) was added dimethylaminopyridine (25 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (184 mg, 1.13 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.18 mL, 1.13 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-ethynylbenzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7h**</u> (217.1 mg, 0.43 mmol, 42 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.55$  (EtOAc/Cyclohexane 50 : 50)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (ddd, *J* = 5.3, 3.1, 2.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.80 (ddd, *J* = 9.5, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.54 – 7.44 (m, 3H, H-Ar), 7.44 – 7.24 (m, 3H, H-Ar), 7.24 – 7.08 (m, 2HH-Ar), 6.96 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 0.4H, H-Ar), 6.92 – 6.85 (m, 0.6H, H-Ar), 5.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.6H, H-6a'), 5.42 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.4H, H-6b'), 5.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.4H, H-6b''), 5.21 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.6H, H-6a''), 3.94 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.4H, H-7a'), 3.80 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.4H, H-7a''), 3.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.6H, H-7b'), 3.71 – 3.56 (m, 2H, H-7b'' and H-4a), 3.14 (ddd, *J* = 10.5, 7.6, 5.5 Hz, 0.6H, H-4b''), 3.08 (ddd, *J* = 10.3, 7.5, 5.9 Hz, 0.4H, H-4b''), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.28 – 0.98 (m, 2H).

 $\label{eq:constraint} {}^{13}\textbf{C}~\textbf{NMR}~(125~\text{MHz},\text{CDCI}_3)~\delta~171.00~(\text{C-6}),~170.54~(\text{C-6}),~154.58~(\text{C=O}),~154.21~(\text{C=O}),~138.58~(\text{C}_q-\text{Ar}),~137.04~(\text{C}_q-\text{Ar}),~136.47~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.94~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.00~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C-Ar}),~133.22~(\text{C-Ar}),~133.09~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.82~(\text{C}_q-\text{Ar}),~134.8$ 

(C-Ar), 131.39 (C-Ar), 131.21 (C-Ar), 129.06 (C-Ar), 128.95 (C-Ar), 128.64 (C-Ar), 128.62 (C-Ar), 128.45 (C-Ar), 128.28 (C-Ar), 128.22 (C-Ar), 127.11 (C-Ar), 126.95 (C-Ar), 124.09 (C-Ar), 124.04 (C-Ar), 123.73 (C-Ar), 123.67 (C-Ar), 82.81 (C-14), 82.64 (C-14), 81.38 (C-15), 81.32 (C-15), 69.16 (C-1), 68.33 (C-1), 68.09 (C-6), 67.38 (C-6), 48.93, 48.16, 37.05, 36.99, 35.57, 35.52, 30.31, 27.04, 23.37, 22.77.

HRMS (*m/z*): [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>KO<sub>6</sub>: 547.1266, found: 547.1248.

**IR v** 3278, 2956, 1814, 1786, f 1741, 1699, 1484, 1467, 1447, 1404, 1348, 1185, 1126, 1080, 1061, 1015, 971, 920, 876, 759, 696 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**7i**)



To a solution of <u>15b</u> (639 mg, 1.2 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O/THF (4,8 mL : 1,2 mL : 1.5 mL) was added LiOH (452 mg, 10.77 mmol, 9 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL) and poured into aqueous 1M HCI. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) was added dimethylaminopyridine (29 mg, 0.24 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (254.5 mg, 1.56 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.24 mL, 1.56 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7i**</u> (351 mg, 0.53 mmol, 44 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/Cyclohexane 25 : 75)
<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (dt, J = 5.7, 2.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.80 (ddd, J = 8.3, 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.49 (ddt, J = 8.0, 3.5, 1.7 Hz, 4H, H-Ar), 7.42 – 7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.22 – 7.03 (m, 2H, H-Ar), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 0.4H, H-Ar), 6.86 – 6.79 (m, 0.6H, H-Ar), 5.65 (d, J = 12.0 Hz, 0.6H, H-6a'), 5.42 (d, J = 12.4 Hz, 0.4H, H-6b'), 5.21 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H, H-6b'' and H-6a''), 3.97 – 3.87 (m, 1H, H-7a), 3.71 – 3.52 (m, 2H, H-7b and H-4a), 3.15 – 3.01 (m, 1H, H-4b), 2.69 – 2.43 (m, 2H), 1.81 (tp, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.11 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 26H).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>Si: 687.2861, found: 687.2871.

3-phenyl-prop-2-ynal (16)



To a solution of phenylacetylene (1.1 mL, 10 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) under Ar at - 40 °C was added dropwise *n*-BuLi (1.58 M, 6.65 mL, 15.75 mmol, 1.05 eq). Then DMF (1.55 mL, 30 mmol, 2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at - 40 °C. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was poured into a stirred solution of aqueous  $KH_2PO_4$  (10%, 100 mL) and  $Et_2O$  (100 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure without heating. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) to give 3-phenyl-prop-2-ynal <u>16</u> (1.13 g, 8.7 mmol, 87 %) as a colourless liquid. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>67</sup>

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl\_3)  $\delta$  9.42 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H).

*N*-methyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine (17)



To a solution of <u>16</u> (262.1 mg, 2 mmol, 1 eq) in MeOH (10 mL) under argon was added dropwise methylamine (0.25 mL, 2 mmol, 1 eq). The reaction mixture was boiled to 75 °C then cooled down to room temperature. NaBH<sub>4</sub> (92.4 mg, 2.42 mmol, 1.2 eq) was added portionwise. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> [260] P. Wessig, G. Müller, R. Herre, A. Kühn, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2694–2719.

diluted with distilled water (100 mL). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give *N*-methyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine <u>17</u> (268.6 mg, 1.85 mmol, 92 %) as an oil. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>68</sup>

 $^{1}\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl\_3)  $\delta$  7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

1-benzyl-2-methyl-2-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (18)



Prepared following GPA in 76 % yield (2.88 g, 7.63 mmol) from <u>5b</u> (2.63 g, 10 mmol) using *tert*-butyl bromoacetate (1,75 mL, 12 mmol) and LiHMDS (12 mL, 12 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) gave <u>18</u> as a viscous oil.

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.56 (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 0H), 5.18 – 5.07 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 0H), 3.82 – 3.66 (m, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 14.2 Hz, 0H), 2.67 (ddd, *J* = 13.4, 8.8, 7.3 Hz, 0H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 13.0, 7.4, 5.3 Hz, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 11.1 Hz, 8H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.89, 173.76, 170.12, 169.90, 154.35, 154.10, 136.92, 136.43, 128.57, 128.55, 128.20, 128.16, 128.02, 127.89, 80.87, 80.56, 67.29, 66.91, 66.76, 65.98, 52.69, 52.50, 48.97, 48.13, 40.90, 39.24, 37.57, 36.11, 28.13, 23.33, 22.75.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> [261] S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 786–787.

2-(1-((benzyloxy)carbonyl)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetic acid (19)



To a solution of <u>**18**</u> (1.5 g, 3.97 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (12 mL) was added TFA (6 mL, 79.48 mmol, 20 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), TFA was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene) to give 2-(1-((benzyloxy)carbonyl)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetic acid 19 (1.29 g, 4.0 mmol, quant.) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.25 (d, *J* = 12.2 Hz, 0H), 5.19 – 5.08 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 0H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (dtd, *J* = 10.4, 7.1, 3.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.26 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 0H), 2.64 – 2.40 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 13.2, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 2H).

1-benzyl-2-methyl-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1-yl)amino)-2oxoethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**S1**</u>



To a solution of <u>19</u> (275.6 mg, 0.86 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (8 mL) under argon at 0 °C was added pyridine (0.35 mL, 4.29 mmol, 5 eq) followed by oxalyl chloride (0.09 mL, 1 mmol, 1.2 eq) and one drop of DMF. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Phenyl propargyl amine <u>17</u> (137 mg, 0.94 mmol, 1.1 eq) in solution in  $CH_2CI_2$  (7 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was dilluted with  $CH_2CI_2$  (40 mL). The organic layer was washed with aqueous HCl (1N, 2 x 20 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dired over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated

under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80) to give 1-benzyl-2-methyl-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1-yl)amino)-2-oxoethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (236.7 mg, 0.53 mmol, 62 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 – 7.27 (m, 11H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (dq, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.37 – 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 1.95 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.07, 170.17, 170.00, 154.64, 136.87, 131.83, 128.69, 128.49, 128.37, 127.97 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.76, 122.88, 84.40, 83.46, 67.54, 66.87, 52.70, 52.52, 48.90, 48.27, 48.19, 40.74, 37.45, 37.05, 36.86, 36.21, 36.15, 35.67, 35.09, 34.77, 33.47, 23.50, 22.95.

1-((benzyloxy)carbonyl)-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1-yl)amino)-2oxoethyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (<u>21</u>)



<u>S1</u> (236 mg, 0.53 mmol, 1 eq) was dissolved in MeOH/H2O (10 mL : 2 mL). LiOH monohydrate (202 mg, 8.42 mmol, 16 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. After completion of the reaction as monitored by TLC, the reaction mixture was acidified to pH~1 by addition of aqueous HCI (1N). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL). The combined organic layer were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude 1-((benzyloxy)carbonyl)-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1-yl)amino)-2-oxoethyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid **21** (234 mg, 0.54 mmol, quant.) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.27 (m, 10H), 5.27 – 4.99 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 0H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 17.0 Hz, 3H), 2.52 – 2.25 (m, 2H), 2.01 – 1.77 (m, 3H).

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1yl)amino)-2-oxoethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>7n</u>)



To a solution of the carboxylic acid <u>21</u> (189.7 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was added dimethylaminopyridine (5.3 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (78.3 mg, 0.48 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.075 mL, 0.48 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 30 : 70 to 40 : 60) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(2-(methyl(3-phenylprop-2-yn-1-yl)amino)-2-oxoethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>7n</u> (104.5 mg, 0.18 mmol, 41 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (ddd, J = 9.4, 5.4, 3.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.78 (ddd, J = 13.1, 5.4, 2.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.47 – 7.22 (m, 11H, H-Ar), 5.56 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 0.44H, H-7a'), 5.31 – 5.03 (m, 1.6H, H-7a'' and H-7b), 4.49 – 4.30 (m, 1H), 4.24 (d, J = 17.3 Hz, 0.3H), 4.12 – 4.04 (m, 0.2H), 3.87 (ddd, J = 10.2, 7.7, 5.1 Hz, 0.5H), 3.82 – 3.73 (m, 0.7H), 3.73 – 3.57 (m, 1.5H), 3.27 – 2.93 (m, 4H), 2.71 – 2.55 (m, 1.7H), 2.27 – 1.99 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.46, 170.04, 169.00, 168.52, 161.71, 154.63, 153.72, 136.70, 136.27, 134.94, 134.82, 131.85, 129.10, 128.73, 128.67, 128.52, 128.44, 128.41, 128.36, 128.11, 128.08, 124.09, 124.04, 84.19, 84.01, 67.90, 67.38, 66.93, 66.25, 49.02, 48.34, 40.81, 38.02, 37.18, 37.14, 36.65, 36.56, 35.48, 35.17, 34.56, 33.62, 23.59, 23.04.

1-benzyl-2-methyl-2-((*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**26**)



Prepared following GPA in 77 % yield (480 mg, 0.9 mmol) as a mixture of diastereoisomers from <u>5b</u> (307.88 mg, 1.17 mmol) using iodo-compound <u>3g</u> (515 mg, 1.29 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 1.29 mL, 1.29 mmol). Purification on silica gel chromatography (Et<sub>2</sub>O/Cyclohexane 15 : 85 to 30 : 70) gave <u>26</u> as a viscous oil..

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 – 7.27 (m, 10H), 5.27 – 5.05 (m, 2H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 7.4, 5.2 Hz, 0H), 3.84 – 3.76 (m, 0H), 3.76 – 3.71 (m, 0H), 3.71 (s, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (dddd, *J* = 16.0, 10.2, 7.7, 4.4 Hz, 3H), 1.99 – 1.63 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.03 – 0.77 (m, 9H), 0.21 – 0.10 (m, 6H).

 $^{13}\textbf{C} \textbf{NMR} (125 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \, \delta \, 175.09, 174.92, 154.65, 154.51, 137.10, 136.55, 131.70, 131.64, \\ 128.55, 128.40, 128.36, 128.31, 128.28, 128.14, 127.96, 127.75, 123.21, 123.08, 91.07, 90.80, \\ 84.41, 84.23, 68.57, 68.49, 67.70, 67.20, 66.78, 63.53, 63.44, 52.48, 52.27, 49.39, 48.58, \\ 37.67, 36.19, 33.48, 33.26, 31.26, 30.94, 30.27, 29.84, 25.98, 23.35, 22.88, 18.41. \\ \end{cases}$ 

Further analyses are ongoing.

1-((benzyloxy)carbonyl)-2-((S)-3-hydroxy-5-phenylpent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-2carboxylic acid (<u>27</u>)



To a solution of <u>26</u> (440 mg, 0.82 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O (6.4 mL : 1.6 mL) was added LiOH monohydrate (520 mg, 12.32 mmol, 15 eq). The reaction was stirred at room temperature for 5 days. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was acidified by addition of a aqueous solution of AcOH (20 %). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layer were washed with water (2 x 20 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70 to 50 : 50 then 50 : 50 + 1% AcOH to 70 : 30 + 1% AcOH) to give 1-((benzyloxy)carbonyl)-2-((S)-3-hydroxy-5-phenylpent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid <u>27</u> as a mixture of diastereoisomers (224 mg, 0.55 mmol, 67 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 – 7.27 (m, 10H), 5.47 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 0.4H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.2H), 4.71 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 0.2H), 4.60 (q, *J* = 6.1 Hz, 0.3H), 3.77 – 3.56 (m, 1.5H), 3.53 – 3.40 (m, 0.5H), 2.62 (tdd, *J* = 13.4, 3.8, 0.9 Hz, 0.4H), 2.47 (ddd, *J* = 12.9, 6.6, 4.6 Hz, 0.4H), 2.43 – 2.26 (m, 1.3H), 2.19 – 1.69 (m, 5H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.82, 172.73, 156.25, 154.65, 153.67, 136.48, 136.21, 135.63, 131.90, 131.83, 131.77, 129.09, 128.99, 128.87, 128.77, 128.64, 128.59, 128.51, 128.47, 128.43, 128.37, 128.27, 128.13, 127.95, 127.91, 122.60, 121.92, 121.76, 89.71, 86.60, 85.18, 84.76, 71.06, 70.76, 68.21, 67.71, 67.25, 64.93, 64.37, 62.63, 60.55, 48.94, 48.49, 47.86, 40.76, 39.48, 35.67, 33.17, 32.55, 32.21, 29.99, 29.49, 29.29, 23.73, 23.01, 22.93, 14.28.

1-((benzyloxy)carbonyl)-2-((S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (<u>28</u>)



The hydroxyacid 27 (200 mg, 0.49 mmol, 1 eq) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) under argon. 2,6-lutidine (0.57 mL, 4.9 mmol, 10 eq.) was added. At 0 °C was added dropwise TBSOTf (0.56 mL, 2.45 mmol, 5 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$ and water. The organic layer was washed with an aqueous solution of HCI (0.3M) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in DMF/H<sub>2</sub>O (2 mL : 0.2 mL) and heated at 70 °C for 2 h to hydrolyse the TBS-ester formed. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was dilluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL). The organic layer was washed with an aqueous solution of HCI (0.3M, 20 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine (3 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concetrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/CH2Cl2 10 : 90 to 40 : 60) to give 1- ((benzyloxy)carbonyl)-2-((*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-phenylpent-4-yn-1- yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid <u>28</u> as a mixture of diastereoisomers (90 mg, 0.17 mmol, 35 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 – 7.23 (m, 10H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 4.75 – 4.69 (m, 0.21H), 4.62 – 4.50 (m, 0.8H), 4.39 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 0.1H), 3.82 (dtd, *J* = 10.6, 5.6, 2.9 Hz, 0.3H), 3.68 (ddd, *J* = 10.6, 6.8, 4.6 Hz, 0.9H), 3.49 (ddtd, *J* = 15.7, 10.6, 7.6, 3.2 Hz, 0.9H), 2.60 – 2.14 (m, 3H), 2.05 – 1.60 (m, 5H), 1.23 – 1.01 (m, 5H), 0.92 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 9H), 0.20 – 0.06 (m, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.11, 156.45, 156.35, 136.26, 131.69, 128.69, 128.38, 128.33, 128.01, 127.98, 123.05, 90.59, 90.43, 84.72, 84.55, 69.84, 67.77, 67.73, 63.24, 63.18, 49.44, 49.04, 35.58, 33.41, 30.09, 29.94, 25.97, 23.07, 18.39, 18.20, 12.40, 1.15, -4.26, -4.81.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-((*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5phenylpent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**70**)



To a solution of the carboxylic acid <u>28</u> (85 mg, 0.16 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dimethylaminopyridine (2 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (29 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.028 mL, 0.18 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 15 : 85 to 20 : 80) to give 1-benzyl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl) 2-((*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)- 5-phenylpent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**70**</u> (92 mg, 0.14 mmol, 85 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 – 7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.78 (ddd, *J* = 10.3, 5.4, 3.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.46 – 7.22 (m, 10H, H-Ar), 5.51 – 5.37 (m, 1H, H-11a), 5.28 – 5.08 (m, 2H, H-11b and H-7), 4.71 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 0.1H), 4.58 (ddd, *J* = 12.7, 9.2, 5.8 Hz, 0.4H), 4.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.3H), 4.29 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 0.3H), 3.91 (ddt, *J* = 10.2, 7.9, 4.9 Hz, 0.8H, H-4a'), 3.79 (ddt, *J* = 9.8, 7.8, 4.9 Hz, 0.5H, H-4a''), 3.64 – 3.50 (m, 1H, H-4b), 2.76 – 2.55 (m, 2H), 2.52 – 2.07 (m, 4H), 1.98 (qq, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 1H), 1.18 – 1.00 (m, 6H), 0.97 – 0.83 (m, 9H, H-TBS), 0.25 – 0.04 (m, 6H, H-TBS).

Further analyses are ongoing. Awaiting scale up for full characterisation.

(R)-1-((benzyloxy)carbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (29)



To a solution of D-pipecolinic acid (4 g, 31 mmol, 1 eq) and NaCO<sub>3</sub> (4.92 g, 46.45 mmol, 1.5 eq.) in H<sub>2</sub>O (60 mL) at 0 °C was added benzyl chloroformate (5.28 mL, 37.16 mmol, 1.2 eq) dropwise. The reaction was warmed up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction, the basic solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 40 mL). The basic aqueous solution was acidified to pH~1 by addition of an aqueous solution of HCI (2M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure to give (R)-1-((benzyloxy)carbonyl)piperidine-2-carboxylic acid **29** (5.65 g, 21.46 mmol, 69 %) as a white solid.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.09 (s, 1H), 9.91 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 5H), 7.86 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 1H), 6.80 – 6.54 (m, 1H), 5.73 – 5.47 (m, 1H), 4.89 – 4.70 (m, 1H), 4.36 – 4.11 (m, 3H), 4.08 – 3.77 (m, 2H).

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(*R*)-piperidine-1,2-dicarboxylate (30)



To a solution of <u>29</u> (3 g, 11.4 mmol, 1 eq) in a mixture dioxane/DCM (1.32 mL/2.68 mL) was added dimethylaminopyridine (70 mg, 0.57 mmol, 0.05 eq), triethylamine (3.2 mL, 22.8 mmol, 2 eq) and *tert*-butanol (1.20 mL, 12.5 mmol, 1.1 eq). At 0 °C, ditert-butyl dicarbonate (3.2 g, 14.3 mmol, 1.3 eq) was added to the mixture. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  (30 mL). The organic layer was washed with an aqueous solution of HCl (0.5 M, 2 x 20 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5:95 to give 1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-(*R*)-piperidine-1,2-dicarboxylate <u>30</u> ( 3.09 g, 9.69 mmol, 85 %) as a colourless solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.4 (m, 5H), 5.14 (m, 2H), 4.77 (dd, J = 48.7, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 24.1, 14.2 Hz, 1H), 3.02 (ddt, 1H), 2.19 (dt, J = 14.2 Hz, 1H), 1.65 (m, 2.5H), 1.43 (d, J = 17.2 Hz, 10.5H, tBu), 1.25 (m, 1H).

1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,2dicarboxylate (<u>31</u>)



Prepared following GPA in 27 % yield (136 mg, 0.27 mmol) from <u>**30**</u> (320 mg, 1.0 mmol) using iodoalkyne <u>**3a**</u> (340 g, 1.1 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol). Purification on silica gel chromatography (Et<sub>2</sub>O/pentane 5 : 95 to 10 : 90) gave <u>**31**</u> as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 13.3, 9.7, 3.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.06 (m, 1H),

2.04 – 1.64 (m, 2H), 1.56 (tdd, *J* = 11.8, 7.7, 2.7 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.15, 128.56, 128.14, 128.06, 82.70, 80.92, 67.15, 63.86, 42.14, 32.18, 28.02, 26.26, 23.73, 20.29, 16.66, -4.26.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>Si: 522.3010, found: 522.3024.

**IR v** 2929, 2856, 2172, 1731, 1703, 1455, 1391, 1366, 1330, 1253, 1153, 1129, 1068, 836, 810, 773, 749, 732, 696 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(tert-butyl)-2-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,2-dicarboxylate (32)



To a solution of <u>**31**</u> (450 mg, 0.98 mmol, 1 eq) in THF (2 mL) at 0 °C under argon was added dropwise a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2.5 h. After completion of the reaction (as moniored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) to give 1-benzyl-2-(*tert*-butyl)-2-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,2-dicarboxylate <u>**32**</u> ( 327,6 mg, 0.83 mmol, 85 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.26 (m, 5H), 5.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 13.3, 9.8, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.8, 12.4, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.17, 156.38, 136.84, 128.52, 128.14, 128.04, 84.52, 80.96, 68.47, 63.76, 42.10, 32.08, 27.98, 23.52, 18.84.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>4</sub>: 408.2145, found: 408.2166.

**IR v** 3307, 2943, 1728, 1698, 1455, 1392, 1366, 1331, 1256, 1153, 1129, 1068, 751, 697, 630 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,2dicarboxylate (<u>7i</u>)



To a solution of <u>32</u> (212 mg, 0.55 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) under argon at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.61 mL, 8.25 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dimethylaminopyridine (13.44 mg, 0.11 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (98.7 mg, 0.6 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.094 mL, 0.06 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 20 : 80) to give 1-benzyl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl) 2-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,2-dicarboxylate **<u>7</u>** (210 mg, 0.44 mmol, 80 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.25$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 – 7.83 (m, 2H, H-Ar), 7.81 – 7.72 (m, 2H, H-Ar), 7.47 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.53 – 5.27 (m, 1H, H-12a), 5.16 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-12b), 3.94 (dt, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1H, H-5a), 3.24 (ddd, *J* = 14.0, 10.1, 4.0 Hz, 1H, H-5b), 2.35 (td, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.03 (m, 5H), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.39 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.69 (C=O), 161.97 (C=O), 156.24 (C=O), 136.49 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.79 (C-Ar), 129.15 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.20 (C-Ar), 123.97 (C-Ar), 83.98 (C-1), 68.86 (C-10), 67.85 (C-12), 63.06 (C-9), 41.72, 32.32, 23.13, 18.62.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 497.1683, found: 497.1714.

**IR v** 3290, 2948, 1812, 1786, 1741, 1698, 1404, 1350, 1266, 1214, 1186, 1148, 1068, 972, 877, 752, 695 cm<sup>-1</sup>.

Methyl-1-benzylazetidine-2-carboxylate (33)



To a stirred solution of 1,3-dibromopropionate (3.66 g, 14 mmol, 1 eq) in MeCN (30 mL) was added Et<sub>3</sub>N (5.87 mL, 42.24 mmol, 3 eq) and benzylamine (1.54 mL, 14 mmol, 1 eq). The reaction mixture was heated to reflux overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction was cooled down to room temperature. Water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with  $Et_2O$  (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/petroleum ether 15 : 85 to 40 : 60) to give methyl-1-benzylazetidine-2-carboxylate <u>33</u> (1,84 g, 9 mmol, 64 %) as an oil. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>69</sup>

**TLC**  $R_f = 0.39$  (EtOAc/PE 25 : 85).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.20 (m, 5H), 3.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.31 (dddd, *J* = 8.3, 6.7, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 9.3, 7.9, 6.7 Hz, 1H), 2.36 (ddt, *J* = 10.5, 9.2, 8.3 Hz, 1H), 2.20 (dtd, *J* = 10.5, 8.0, 2.5 Hz, 1H).

1-(*tert*-butyl)-2-methyl-azetidine-1,2-dicarboxylate (34)



To a solution of <u>33</u> (820 mg, 4 mmol, 1 eq) in EtOH (16 mL) was added Boc<sub>2</sub>O (1.3 g, 6 mmol, 1.5 eq) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% (280.51, 0.2 mmol, 0.05 eq). The solution was purged with H<sub>2</sub> and stirred overnight under an H<sub>2</sub> atmosphere. The solution was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/PE 10 : 90 to 50 : 50) to give 1-(tert-butyl)-2-methyl-azetidine-1,2-dicarboxylate <u>34</u> (760 mg, 3.53 mmol, 88 %) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>70</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> [262] S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, Org. Lett. 2006, 8, 4335–4338.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> [262] S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4335–4338.

**TLC**  $R_f = 0.61$  (EtOAc/PE 25 : 85).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.60 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 8.9, 8.0, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.64 – 2.41 (m, 1H), 2.16 (ddt, *J* = 11.3, 9.0, 5.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

1-benzyl-2-methyl-azetidine-1,2-dicarboxylate (35)



To a solution of <u>**34**</u> (1.25 g, 5.8 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16.5 mL) under argon at 0 °C was added TFA (4.15 mL, 55.87 mmol, 9.6 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. TFA was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene). The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16.5 mL) under argon. At 0 °C was added Et<sub>3</sub>N (2.42 mL, 17.42 mmol, 3 eq.) followed by benzyl chloroformate (1 mL, 6.97 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction is acidified to pH~1 by addition of a aqueous solution of HCl (1M). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90 to 30 : 70) to give 1-benzyl-2-methyl-azetidine-1,2-dicarboxylate <u>**35**</u> (770.8 mg, 3 mmol, 53 %) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>71</sup>

**TLC**  $R_f = 0.14$  (EtOAc/cyclohexane 20 : 80).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.23 – 4.93 (m, 2H), 4.71 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 9.1, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 9.1, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (dtd, *J* = 11.6, 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.23 (ddt, *J* = 11.4, 9.0, 5.5 Hz, 1H).

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> [263] S. Sun, I. Tirotta, N. Zia, C. A. Hutton, Australian Journal of Chemistry 2014, 67, 411–415.

1-benzyl-2-methyl-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)azetidine-1,2dicarboxylate (<u>36</u>)



Prepared following GPA in 52 % yield (448.8 mg, 1.045 mmol) from <u>35</u> (498.5 mg, 2.0 mmol) using iodoalkyne <u>3a</u> (678.2 g, 2.2 mmol) and LiHMDS (2.4 mL, 2.4 mmol). Purification on silica gel chromatography (Et<sub>2</sub>O/pentane 10 : 90) gave <u>36</u> as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/pentane 15 : 85).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.38 (m, 5H), 4.91-5.23 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.96-2.35 (m, 6H), 1.52-1.83 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 172.2, 155.9, 155.5, 136.8, 136.6, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 107.6,107.4, 83.2, 83.1, 71.2, 71.1, 66.8, 66.6, 52.6, 52.4, 46.3, 45.3, 34.1, 26.4, 25.8, 25.4, 23.3, 23.1, 20.1,16.6, -4.3.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>4</sub>Si 452.2220 ; found 452.2230.

**IR v** 2953, 2929, 2895, 2856, 2172, 1741, 1710, 1455, 1404, 1347, 1249, 1115, 1064, 971, 824, 774, 697, 679 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-methyl-2-(pent-4-yn-1-yl)azetidine-1,2-dicarboxylate (37)



To a solution of <u>**36**</u> (241.8 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in THF (1 mL) at 0 °C under argon was added dropwise a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for overnight. After completion of the reaction (as moniored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated

under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 10: 90) to give 1-benzyl 2-methyl 2-(pent-4-yn-1-yl)azetidine-1,2-dicarboxylate 37 (100.3 mg, 0.32 mmol, 64 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/pentane 15 : 85).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.35 (m, 5H), 4.99, 5.19 (m,2H), 3.99-4.08 (m,1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.14-2.23 (m, 4.5H), 2.01-2.13 (m, 1.5H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.58-1.84 (m,2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 155.9, 155.5, 136.9, 136.6, 128.6, 128.2, 128.0, 84.1, 84.0, 71.2, 71.0, 68.9, 52.6, 52.5, 46.3, 45.3, 34.0, 33.9, 25.8, 25.3, 22.8, 18.6

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub>: 338.135, found: 338.136.

**IR v** 3291, 2954, 1738, 1704, 1435, 1404, 1347, 1143, 1114, 1067, 738, 698, 635 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(pent-4-yn-1-yl)azetidine-1,2dicarboxylate (<u>7k</u>)



To a solution of <u>37</u> (93.6 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O (0.87 mL : 0.22 mL) was added LiOH monohydrate (82.3 mg, 1.96 mmol, 6.6 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL) and poured into aqueous 1M HCI. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (0.6 mL) was added dimethylaminopyridine (3.62 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (63 mg, 0.39 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.06 mL, 0.39 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 25 : 85 to 30 : 70) to 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(pent-4-yn-1-yl)azetidine-1,2-dicarboxylate <u>**7k**</u> (351 mg, 0.53 mmol, 44 %) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.2$  (EtOAc/pentane 20:80).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.81 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.35 (d, J = 12.2 Hz, 0.6H, H-10a'), 5.30 (s, 0.5H, H-10b'), 5.15 (s, 0.5H, H-10b''), 5.09 (d, J = 12.2 Hz, 0.6H, H-10a''), 4.25 – 4.10 (m, 1H, H-3a), 3.90 (td, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H, H-3b), 2.71 (ddd, J = 12.1, 9.2, 4.8 Hz, 1H, H-2a), 2.52 (ddd, J = 12.2, 9.1, 7.0 Hz, 1H, H-2b), 2.44 – 2.11 (m, 4H), 1.89 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H-8), 1.78 (dh, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 1.67 (tq, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.85 (C=O), 161.63 (C=O), 155.46 (C=O), 136.25 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.87 (C-Ar), 128.96 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.42 (C-Ar), 128.15 (C-Ar), 128.08 (C-Ar), 127.97(C-Ar), 124.04 (C-Ar), 83.43 (C-7), 70.13 (C-1), 69.08 (C-8), 67.30 (C-10), 45.34 (C-3), 33.51, 25.78 (C-2), 22.36, 18.33.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 469.1370, found: 469.1372.

**IR v** 3288, 2962, 1813, 1787, 1741, 1709, 1466, 1455, 1407, 1348, 1185, 1131, 1066, 1030, 967, 876, 737, 694639, 517 cm<sup>-1</sup>.

(2S,4R)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (38)



To a solution of trans-4-hydroxy-L-proline (6.56 g, 50 mmol, 1 eq) in aqueous NaOH (1M, 100 mL) and THF (50 mL) at 0 °C was added benzyl chloroformate (7.1 mL, 50 mmol, 1 eq) dropwise. The reaction was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was acidified with an aqueous solution of HCI (1M) to reach pH = 1-2. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give (2S,4R)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid 38 (12.92 g, 48.7 mmol, 97 %) as a viscous oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>72</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 2.39 – 2.05 (m, 2H).

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> [264] F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 139–143.



To a solution of <u>38</u> (6.63 g, 25 mmol, 1 eq) in MeOH (50 mL) was added concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12.5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into ca 200 g of crushed ice. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give 1-benzyl 2-methyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>39</u> (6.23 g, 22.3 mmol, 89 %) as a viscous oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>73</sup>

**TLC**  $R_f = 0.51$  (EtOAc).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 – 7.07 (m, 5H), 5.24 – 4.94 (m, 2H), 4.57 – 4.38 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1.5H), 3.53 (s, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H).

1-benzyl-2-methyl-(2*S*,4*R*)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>40</u>)



To a solution of <u>40</u> (6.15 g, 22 mmol, 1 eq) and imidazole (3.6 g, 52.85 mmol, 2.4 eq) in DMF (44 mL) at 0 °C under argon was added dropwise TIPSCI (5.65 mL, 26.42 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc (250 mL). The organic layer was washed with water (3 x 200 mL). The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (2 x 50 mL).

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> [265] D. Koch, S. Maechling, S. Blechert, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7112–7119.

The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) to give 1-benzyl 2-methyl (2S,4R)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate 40 (9.13 g, 20.96 mmol, 95 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.21 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 2H), 3.76 (s, 1.4H), 3.68 (ddd, *J* = 13.1, 11.1, 4.6 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 2.5H), 2.26 (dtdd, *J* = 13.1, 7.7, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.15 – 0.92 (m, 25H).

1-benzyl-2-methyl-(4*R*)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>41</u>)



Prepared following GPA in 93 % yield (1.15 g, 1.86 mmol) from <u>40</u> (871.2 mg, 2.0 mmol) using iodoalkyne <u>3a</u> (739.8 g, 2.4 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 2.4 mL, 2.4 mmol). Purification on silica gel chromatography (Et<sub>2</sub>O/pentane 5 : 95 to 15 : 85) as a mixture of diastereoisomers (1 : 1) as a viscous oil.

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

First diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.25 – 5.04 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 3.78 (ddd, J = 16.7, 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 1.5H), 3.59 – 3.53 (m, 0.5H), 3.53 – 3.46 (m, 1.9H), 2.42 – 1.93 (m, 6H), 1.52 – 1.31 (m, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 23H), 0.92 (d, J = 3.3 Hz, 10H), 0.07 (d, J = 5.1 Hz, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.16, 173.88, 154.66, 154.25, 136.91, 136.27, 128.37, 128.31, 128.19, 128.01, 127.71, 127.44, 107.50, 107.09, 82.88, 82.69, 68.80, 68.16, 68.00, 67.33, 67.03, 66.47, 57.00, 56.14, 52.18, 52.05, 46.18, 44.87, 34.83, 33.81, 25.97, 23.59, 23.35, 19.87, 19.77, 17.74, 16.38, 11.84, -4.56.

Second diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 5.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 6.7 Hz, 0.5H), 3.93 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 0.5H), 3.69 (s, 1.4H), 3.43 (s, 1.2H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 2.41 – 1.96 (m, 5H), 1.71 (ddq, *J* = 16.4, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.36 – 1.17 (m, 2H), 1.12 – 0.98 (m, 21H), 0.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 9H), 0.15 – 0.01 (m, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.68, 174.63, 154.50, 154.44, 137.01, 136.41, 128.62, 128.59, 128.46, 128.29, 128.03, 127.74, 107.92, 107.59, 82.89, 82.72, 68.84, 68.17, 67.99, 67.32, 67.19, 66.88, 56.13, 55.67, 52.54, 52.30, 45.62, 44.43, 34.68, 33.59, 29.84, 26.24, 23.40, 23.20, 20.16, 20.11, 18.05, 16.65, 12.12, -4.28.

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>NNaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 638.3667; found 638.3639.

**IR v** 2947, 2865, 2172, 1746, 1709, 1461, 1403, 1350, 1249, 1210, 1114, 1087, 1069, 1050, 996, 881, 836, 824, 810, 773, 679 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-methyl-(4*R*)-4-hydroxy-2-(pent-4-yn-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**42a**) and 1-benzyl-2-methyl-(4*R*)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**42b**)



To a solution of <u>41</u> (1.0 g, 1.73 mmol, 1 eq) in THF (4.5 mL) under argon was added TBAF (1M in THF, 3.8 mL, 3.8 mmol, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dired over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 50 : 50) to give the fully deprotected product <u>42a</u> (250.5 mg, 0.73 mmol, 42 %) and the TBS-alkyne <u>42b</u> (228.2 mg, 0.5 mmol, 29 %) both as a mixture of diastereoisomers (1 : 1).

## <u>42a</u> :

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.22 – 5.01 (m, 2H), 4.52 (s, 0.5H), 4.28 (dt, J = 9.7, 4.5 Hz, 0.5H), 4.08 – 3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.69 (s, 0.7H), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 0.2H), 3.56 – 3.43 (m, 1.80H), 3.37 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 0.4H), 2.45 – 1.84 (m, 4H), 1.81 – 1.64 (m, 1H), 1.53 – 1.19 (m, 1H).

<u>42b</u> :

**TLC** R<sub>f</sub> = 0.23 (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.23 – 5.00 (m, 2H), 4.51 (q, *J* = 6.0 Hz, 0.4H), 4.27 (dt, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 0.6H), 4.07 – 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.69 (s, 0.7H), 3.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.2H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 0.6H), 3.35 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 0.2H), 2.41 – 1.88 (m, 6H), 1.78 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.22 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 9H), 0.11 – -0.01 (m, 6H).

1-benzyl-2-methyl-(4*R*)-2-(pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>43</u>)



To a solution of <u>42a</u> (247.3 mg, 0.72 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (3.6 mL) was added 2,6-lutidine (0.13 mL, 1 mmol, 1.5 eq). At - 78 °C was added TIPSOTf (0.23 mL, 0.86 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 10 min. After completion of the reaction (as monitored by TLC), The reaction mixture was diluted with an aqueous solution of HCI (1M). The auqeous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) to give 1-benzyl-2-methyl-(4*R*)-2-(pent-4-yn-1-yl)-4-

((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>43</u> (324 mg, 0.65 mmol, 90 %) as a viscous oil.

First diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.24 – 4.98 (m, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 1.7H), 3.63 – 3.55 (m, 0.5H), 3.55 – 3.49 (m, 2H)f, 2.42 – 1.84 (m, 6H), , 1.56 – 1.32 (m, 2H), 1.10 – 0.96 (m, 21H).

Second diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.24 – 4.98 (m, 2H), 4.52 (pd, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 0.5H), 3.92 (dd, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 0.5H), 3.69 (s, 1.2H), 3.45 (s, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.42 – 1.84 (m, 6H), 1.75 (ddtt, *J* = 15.5, 12.1, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 1.56 – 1.32 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 21H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (of the mixture of diasteroisomer) 174.66, 174.56, 174.43, 174.09, 154.93, 154.52, 154.50, 154.43, 137.16, 136.99, 136.52, 136.36, 128.60, 128.55, 128.44, 128.26, 128.22, 128.03, 127.96, 127.76, 127.71, 84.43, 84.26, 84.14, 83.87, 69.03, 68.96, 68.86, 68.69, 68.53, 68.40, 68.23, 67.99, 67.57, 67.36, 67.31, 67.22, 66.91, 66.72, 57.38, 56.57, 56.21, 55.76, 52.54, 52.44, 52.33, 46.38, 45.50, 45.10, 44.40, 34.90, 34.51, 34.05, 33.64, 26.20, 23.47, 23.30, 23.07, 22.97, 18.76, 18.69, 18.66, 18.53, 18.05, 18.00, 12.09.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NNaO<sub>5</sub>Si 524.2803; found 524.2778.

**IR v** 3310, 2944, 2866, 1743, 1705, 1456, 1404, 1351, 1278, 1211, 1113, 1069, 996, 919, 881, 825, 768, 736, 682, 632 cm<sup>-1</sup>.

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(4*R*)-2-(pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>71</u>)



To a solution of <u>43</u> (289.2 mg, 0.58 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O (2.32 mL : 0.58 mL) was added LiOH monohydrate (125.24 mg, 5.19 mmol, 9 eq). The reaction mixture was stirred at room

temperature for overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL) and poured into aqueous 1M HCI. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting acid (239.5 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.45 mL) was added dimethylaminopyridine (6 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (88.12 mg, 0.54 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.84 mL, 0.54 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 10 : 90 to 20 : 80) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(4*R*)-2-(pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>**7**</u> (203.4 mg, 0.32 mmol, 62 %) as a mixture of diastereoisomers (1 : 1) as a viscous oil.

First diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$   $\delta$  7.88 (ddd, J = 6.6, 4.2, 2.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.83 – 7.75 (m, 2H, H6Ar), 7.43 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.48 (dd, J = 12.1, 9.5 Hz, 0.5H, H-11a'), 5.27 – 5.17 (m, 1H, H-11b), 5.08 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 0.5H, H-11a''), 4.70 (tp, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H, H-3), 4.09 (dd, J = 10.9, 6.5 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.96 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.42 – 3.35 (m, 1H, H-4b), 2.83 – 1.93 (m, 2.5H), 1.81 (q, J = 2.6 Hz, 0.5H), 1.64 – 1.34 (m, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 21H, H-TIPS).

## Second diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (ddd, *J* = 6.6, 4.2, 2.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.83 – 7.75 (m, 2H, H-Ar), 7.43 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.48 (dd, *J* = 12.1, 9.5 Hz, 0.5H, H-11a'), 5.27 – 5.17 (m, 1H, H-11b), 5.08 (dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 0.5H, H-11a'), 4.56 (dp, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.90 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.85 (dd, *J* = 10.6, 6.2 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.61 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 0.6H, H-4b'), 3.56 – 3.50 (m, 0.4H, H-4b''), 2.83 – 1.93 (m, 2.5H), 1.81 (q, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 1.64 – 1.34 (m, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 21H, H-TIPS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (of the mixture of diastereoisomers + rotamers) <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.72 (C=O), 170.24 (C=O), 169.68 (C=O), 161.75 (C=O), 154.44 (C=O), 154.39 (C=O), 154.31 (C=O), 154.23 (C=O), 136.77 (Cq-Ar), 136.40 (Cq-Ar), 136.33 (Cq-Ar), 134.92 (Cq-Ar), 134.86 (C-Ar), 134.81 (C-Ar), 134.73 (C-Ar), 129.22 (C-Ar), 129.16 (C-Ar), 129.12 (C-Ar), 128.64 (C-Ar), 128.62 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.16 (2C, C-Ar), 124.08 (4C, C-Ar), 84.11 (C-8), 83.94 (C-8), 83.68 (C-8), 83.45 (C-8), 69.29 (C-9), 69.13 (C-9), 68.99 (C-9), 68.93 (C-9), 68.80 (C-3), 68.57 (C-3), 68.19 (C-3), 67.93 (C-3), 67.86, 67.41 (2C, C-11), 67.29 (2C, C-11), 66.53 (C-1), 66.49 (C-1), 56.42 (C-4), 56.23 (C-4), 55.77 (C-4),

55.71 (C-4), 53.57, 46.47, 45.89, 44.95, 44.58, 34.96, 34.52, 34.03, 33.60, 29.84, 23.33, 22.98, 22.93, 22.53, 18.63 (2C), 18.39, 18.05 (2C), 12.10 (2C).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>Si 655.2810; found 655.27.83.

**IR v** 2943, 2866, 1817, 1790, 1745, 1708, 1464, 1406, 1351, 1211, 1186, 1114, 1094, 1067, 1014, 997, 969, 878, 694, 655 cm<sup>-1</sup>

1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(4*R*)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>7m</u>)



To a solution of <u>41</u> (236.1 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O (1.52 mL : 0.38 mL) was added LiOH monohydrate (82.62 mg, 3.45 mmol, 9 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL) and poured into aqueous 1M HCl. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting acid (178.7 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) was added dimethylaminopyridine (3.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (53.27 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.05 mL, 0.33 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 5 : 85 to 10 : 90) to give 1-benzyl-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-(4*R*)-2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>7m</u> (58.1 mg, 0.078 mmol, 23 %) as a mixture of diastereoisomers (2.5 : 1) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 – 7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.83 – 7.74 (m, 2H, H-Ar), 7.43 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.47 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 0.6H, H-11a'), 5.27 – 5.16 (m, 0.8H, H-11b), 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, H-11a''), 4.69 (dt, J = 17.5, 6.6 Hz, 1H, H-3), 4.09 (dd, J = 10.9, 6.7 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.96 (dd, J = 10.7, 6.5 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.36 (dd, J = 10.8, 6.2 Hz, 0.8H, H-4b),

2.82 – 1.95 (m, 6H), 1.86 – 1.66 (m, 1H), 1.16 – 0.99 (m, 23H, H-TIPS), 0.96 – 0.79 (m, 11H, H-TBS), 0.12 – 0.00 (m, 7H, H-TBS).

Second diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 – 7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.83 – 7.74 (m, 2H, H-Ar), 7.43 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.47 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 0.6H, H-11a'), 5.27 – 5.16 (m, 0.8H, H-11b), 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, H-11a''), 4.56 (dt, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.90 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 0.6H, H-4a'), 3.84 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 0.4H, H-4a''), 3.63 – 3.56 (m, 0.6H, H-4b'), 3.55 – 3.48 (m, 0.4H, H-4b''), 2.82 – 1.95 (m, 6H), 1.86 – 1.66 (m, 1H), 1.16 – 0.99 (m, 23H, H-TIPS), 0.96 – 0.79 (m, 11H, H-TBS), 0.12 – 0.00 (m, 7H, H-TBS).

**HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> 769.3675; found 769.3693.

**IR v** 2927, 2865, 2173, 1709, 1462, 1407, 1353, 1249, 1212, 1187, 1135, 1113, 1012, 995, 975, 881, 836, 824, 810, 773, 696, 679 cm<sup>-1</sup>.

(phenoxycarbonyl)-L-proline (45)



To a solution of L-proline (5 g, 43.4 mmol, 1 eq) in aqueous NaOH (1 M, 97 mL) at 0 °C was added phenyl chloroformate (5.5 mL, 43.4 mmol, 1 eq) dropwise. The solution was warmed up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the pH was adjusted to 1 by addition of an aqueous solution of HCl (1 M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give (phenoxycarbonyl)-L-proline <u>45</u> (9.79 g, 41.6 mmol, 96%) as a colourless solid. Analytical data were consistent with those reported in literature.<sup>74</sup>

**TLC**  $R_f = 0.55$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.14 (m, 5H, H-Ar), 4.50 (m, 1H, H-1), 3.63-3.69 (m, 2H, H-4), 2.18- 2.27 (m, 2H, H-2), 1.95-2.02 (m, 2H, H-3).

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> [266] A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.7 (C=O), 153.9 (C-5), 151.0 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.2 (C-Ar), 125.4 (C-Ar), 121.5 (C-Ar), 59.3 (C-1), 47.0 (C-4), 30.9 (C-2), 24.3 (C-3).

2-(*tert*-butyl)-1-phenyl-(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (<u>46</u>)



To a suspension of copper chloride (1.5 mg, 0.015 mmol, 0.03 eq) in tert-butanol (1.64 mL, 17.25 mmol, 3.45 eq) under Ar was added diisopropylcarbodiimide (2.34 mL, 15 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.

To a solution of (phenoxycarbonyl)-L-proline <u>45</u> (1.18 g, 5 mmol, 1 eq) in THF (15 mL) under Ar was added the previously prepared DIC adduct through a 0.2  $\mu$ m PTFE filter. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a pad of silica eluting with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give 2-(*tert*butyl)-1-phenyl-(*S*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate <u>46</u> (1.11 g, 3.79 mmol, 76 %) as a white solid.

TLC R<sub>f</sub> = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane 20:80).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.29 (m, 2H, H-Ar), 7.22 – 7.13 (m, 2H, H-Ar), 7.10 (m, 1H, H-Ar), 4.36 (ddd, *J* = 34.0, 8.5, 3.4 Hz, 1H, H-1), 3.77 (m, 0.4H, H-4a'), 3.72 – 3.60 (m, 1H, H-4b), 3.57 (m, 0.6H, H-4a''), 2.38 – 2.17 (m, 1H, H-2a), 2.11 – 1.86 (m, 3H, H-2b + H-3), 1.47 (s, 4H, H-*t*Bu), 1.46 (s, 5H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.95 (C=O), 171.61 (C=O), 153.23 (C-5), 152.93 (C-5'), 151.42 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.33 (C-Ar), 125.32 (C-Ar), 125.27 (C-Ar), 121.81 (C-Ar), 121.73 (C-Ar), 81.65 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 81.55 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 60.19 (C-1), 60.14 (C-1'), 47.25 (C-4), 47.08 (C-4'), 31.12 (C-2), 30.11 (C-2'), 28.14 (C-*t*Bu), 24.40 (C-3), 23.58 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> 292.1543; found 292.1528

**IR v** 2978, 1726, 1595, 1494, 1456, 1392, 1201, 1152, 1068, 918, 840, 754, 689 cm<sup>-1</sup>

5-phenylpent-4-yn-1-ol (56)



4-pentyn-1-ol (2.8 g, 30 mmol, 1 eq), Cul (110 mg, 0.6 mmol, 0.02 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (420 mg, 0.6 mmol, 0.02 eq) were dissolved in toluene (90 mL) under Ar. Iodobenzene (4.0 mL, 36 mmol, 1.2 eq) and Et<sub>3</sub>N (8.3 mL, 60 mmol, 2 eq) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted an aqueous solution of HCI (1M). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 30 : 70) to give 5-phenylpent-4-yn-1-ol (3.7 g, 23.13 mmol, 77 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>75</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.86 (tt, *J* = 7.0, 6.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H).

5-(tert-butyldimethylsilyl)pent-4-ynal (44a)



To a solution of oxalyl chloride (1.29 mL, 15 mmol, 1.5 eq) and anhydrous DMSO (1.78 mL, 25 mmol, 2.5 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) under Ar at -78 °C was added 5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol **2a** (1.98 g, 10 mmol, 1 eq.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) dropwise. After 30 min at -78 °C, triethylamine (8.34 mL, 60 mmol, 6 eq) was added. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. After completion (as monitored by TLC), an aqueous solution of HCl (1 M) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure carefully. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/Pentane 5 : 95) to give 5-(*tert*-butyldimethylsilyl)pent-4-ynal **44a** (1.6 g, 8.15 mmol, 81%) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>76</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> [267] M. Okutani, Y. Mori, J. Org. Chem. 2009, 74, 442–444.

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> [268] T. M. Bertolini, Q. H. Nguyen, D. F. Harvey, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8675–8678.

**TLC**  $R_f = 0.34$  (EtOAc/Cyclohexane 10:90).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-1), 2.69 – 2.60 (m, 2H, H-2), 2.53 (m, 2H, H-3), 0.88 (s, 9H, H-TBS), 0.04 (s, 6H, H-TBS).

5-phenylpent-4-ynal (44b)



Oxalyl chloride (1.29 mL, 15 mmol, 1.5 eq) and DMSO (1.76 mL, 25 mmol, 2.5 eq) were dissolved in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) under Ar at - 78 °C. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 15 min. 5-phenylpent-4-yn-1-ol <u>56</u> (1.6 g, 10 mmol, 1 eq) in solution in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 30 min and then  $Et_3N$  (8.3 mL, 60 mmol, 6 eq) was added. The reaction mixture was warmed up to room temperature. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  and acidified to pH~1 by addition of an aqueous solution of HCl (1M). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90) to give 5-phenylpent-4-ynal 44 (1.14 g, 7.2 mmol, 72 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>77</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (s, 1H, CHO), 7.42-7.27 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 2.76 – 2.72 (m, 4H)

## 6-phenylhex-5-ynal (44c)



Oxalyl chloride (0.22 mL, 2.58 mmol, 1.5 eq) and DMSO (0.37 mL, 5.17 mmol, 3 eq) were dissolved in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) under Ar at - 78 °C. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 15 min. Alcohol <u>2d</u> (300 g, 1.72 mmol, 1 eq) in solution in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) was added. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 30 min and then  $Et_3N$  (1.44 mL, 10 mmol, 6 eq) was added. The reaction mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 30 min. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  and

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> [269] R. J. Whitby, J. Stec, R. D. Blind, S. Dixon, L. M. Leesnitzer, L. A. Orband-Miller, S. P. Williams, T. M. Willson, R. Xu, W. J. Zuercher, F. Cai, H. A. Ingraham, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2266–2281.

acidified to pH~1 by addition of an aqueous solution of HCI (1M). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) to give 6-phenylhex-5-ynal <u>44c</u> (220 mg, 1.3 mmol, 76 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>78</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 2.66 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H).

*tert*-butyl-1-(4-(*tert*-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3Hpyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>47</u>)



Prepared following GPB in 77 % yield (913.9 mg, 2.32 mmol) as a mixture of 2 diastereoisomers (dr 76 : 24) from <u>46</u> (874 mg, 3 mmol) using aldehyde <u>44a</u> (706 mg, 3.6 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 3.6 mL, 3.6 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 30 : 70) gave <u>47</u> as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/Cyclohexane 30:70).

Major diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, H-6), 3.74 – 3.60 (m, 1H, H-4a), 3.22 (ddd, *J* = 11.4, 9.2, 4.4 Hz, 1H, H-4b), 2.51 – 2.30 (m, 3H, H-2 + H-8a), 2.09 – 1.98 (m, 1H, H-3a), 1.98 – 1.74 (m, 3H, H-3b + H-7), 1.73 – 1.62 (m, 1H, H-8b), 1.47 (s, 9H, H-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, H-TBS), 0.04 (s, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1 (C-5), 159.7 (C=O), 105.5 (C<sub>q</sub>-9), 84.2 (C<sub>q</sub>-TBS), 83.4 (C<sub>q</sub>*t*Bu), 79.9 (C-6), 75.4 (Cq-1), 45.6 (C-4), 35.6 (C-8), 31.2 (C-7), 28.0 (C-*t*Bu), 26.1 (C-TBS), 24.9 (C-3), 16.5 (C-2), -4.5 (C-TBS)

Minor diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.73 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H, H-6), 3.74 – 3.60 (m, 1H, H-4a), 3.32 (ddd, *J* = 11.2, 9.3, 3.9 Hz, 1H, H-4b), 2.51 – 2.30 (m, 3H, H-2 + H-8a), 2.09 – 1.98 (m,

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> [253] C. Körner, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968–5969.

1H, H-3a), 1.98 – 1.74 (m, 3H, H-3b + H-7), 1.73 – 1.62 (m, 1H, H-8b), 1.47 (s, 9H, H-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, H-TBS), 0.04 (s, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2 (C-5), 159.8 (C=O), 105.3 (C<sub>q</sub>-9), 84.05 (C<sub>q</sub>-TBS), 83.2 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 76.5 (C-6), 74.1 (C<sub>q</sub>-1), 46.2 (C-4), 35.6 (C-8), 30.3 (C-7), 29.3 (C-3), 28.0 (C-*t*Bu), 26.2 (C-TBS), 16.8 (C-2), -4.4 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 416.2228, found: 416.2202

**IR v** 2954, 2930, 2857, 2253, 1759, 1472, 1461, 1370, 1331, 1250, 1155, 1123, 1049, 909, 838, 825, 775, 728, 680, 647, 594, 468 cm<sup>-1</sup>

*tert*-butyl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)carboxylate (<u>48</u>)



To a solution of tert-butyl-1-(4-(*tert*-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3Hpyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate <u>47</u> (755.5 mg, 1.92 mmol, 1 eq) in THF (7 mL) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 2.88 mL, 2.88 mmol, 1.5 eq) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (3 x 30 mL). The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 15:85 to 30:70) to give *tert*-butyl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate <u>48</u> (439.6 mg, 1.57 mmol, 82%) as an oil and mixture of diastereoisomers (dr 87 : 13).

**TLC**  $R_f = 0.29$  (EtOAc/Cyclohexane 30:70).

Major diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.61 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, H-6), 3.79 – 3.63 (m, 1H, H-4a), 3.30 – 3.19 (m, 1H, H-4b), 2.54 – 2.32 (m, 3H, H-8a + H-2), 2.14 – 2.02 (m, 1H, H-3a), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 1.97 – 1.79 (m, 3H, H-3b + H-7), 1.73 (m, 1H, H-8b), 1.49 (s, 9H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1 (C-5), 159.6 (C=O), 83.4 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 82.3 (C-9), 79.9 (C-6), 75.4 (C-1), 69.6 (C-10) 45.5 (C-4), 35.7 (C-8), 30.7 (C-7), 28.0 (C-*t*Bu), 24.8 (C-3), 15.0 (C-2).

Minor diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.77 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H, H-6), 3.79 – 3.63 (m, 1H, H-4a), 3.35 (ddd, *J* = 11.1, 9.3, 3.9 Hz, 1H, H-4b), 2.54 – 2.32 (m, 3H, H-8a + H-2), 2.14 – 2.02 (m, 1H, H-3a), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 1.97 – 1.79 (m, 3H, H-3b + H-7), 1.73 (m, 1H, H-8b), 1.49 (s, 9H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2 (C-5), 159.7 (C=O), 83.2 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 82.4 (C-9), 76.4 (C-6), 75.4 (C-1), 69.6 (C-10) 46.3 (C-4), 35.7 (C-8), 30.7 (C-7), 27.9 (C-*t*Bu), 24.2 (C-3), 15.6 (C-2).

HRMS (*m/z*): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 280.1543, found: 280.1527.

**IR v** 2977, 2928, 2175, 1725, 1595, 1494, 1457, 1391, 1368, 1201, 1151, 1099, 1027, 977, 940, 891, 839, 754, 689, 493 cm<sup>-1</sup>

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**49a**)



To a solution of *tert*-butyl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)carboxylate <u>48</u> (293.3 mg, 1.05 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (3.5 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (1.17 mL, 15.75 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (7 mL) was added dimethylaminopyridine (17.1 mg, 0.14 mmol, 0.14 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (273.4 mg, 1.68mmol, 1.6 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.26 mL, 1.68 mmol, 1.6 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80) to give 1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-

carboxylate <u>49a</u> (239.9 mg, 0.65 mmol, 61%) as a viscous oil. Only the major diastereoisomer was recovered pur.

TLC R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 20:80).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (m, 2H, H-Phth), 7.84 – 7.80 (m, 2H, H-Phth), 4.85 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H, H-6), 3.78 (ddd, *J* = 11.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H, H-4a), 3.43 (ddd, *J* = 11.4, 9.0, 4.5 Hz, 1H, H-4b), 2.75 (ddd, *J* = 12.8, 6.9, 2.8 Hz, 1H, H-8a), 2.59 – 2.43 (m, 2H, H-2), 2.27 – 2.09 (m, 4H, H-3 + H-7), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-10), 2.01 – 1.97 (m, 1H, H-8b).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.39 (C-5), 161.54 (C=O), 158.89 (C=O), 135.23 (C-Ar), 128.86 (C<sub>q</sub>-Ar), 124.35 (C-Ar), 82.02 (C-9), 79.47 (C-6), 75.05, 70.13 (C-10), 45.98 (C-4), 36.38 (C-8), 30.70 (C-7), 25.28 (C-3), 15.09 (C-2).

HRMS (*m/z*): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 391.0901, found: 391.0884.

**IR v** 3287, 2930, 2174, 1814, 1767, 1743, 1468, 1368, 1185, 1149, 1049, 998, 966, 897, 766, 696, 518 cm<sup>-1</sup>

(*R*)-1-(phenoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (<u>51</u>)



To a solution of D-(+)-pipecolinic acid (6 g, 46.45 mmol, 1 eq) in aqueous NaOH (1 M, 85 mL) at 0 °C was added phenyl chloroformate (5.85 mL, 46.45 mmol, 1 eq) dropwise. The solution was warmed up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the pH was adjusted to 1 by addition of an aqueous solution of HCl (1 M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give (*R*)-1- (phenoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid <u>51</u> (10.26 g, 41.6 mmol, 89 %) as a white solid.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.79 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.05 (m, 3H), 5.15 – 4.98 (m, 1H), 4.32 – 4.12 (m, 1H), 3.26 (td, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 1.79 (tdd, *J* = 15.1, 11.2, 3.2 Hz, 3H), 1.56 (tdd, *J* = 16.8, 12.9, 9.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.55, 155.45, 154.83, 151.42, 151.31, 129.68, 129.39, 126.42, 125.57, 125.53, 121.86, 121.82, 121.02, 55.10, 54.53, 42.65, 42.18, 26.77, 26.65, 24.81, 24.51, 20.78, 20.72.

2-(tert-butyl)-1-phenyl-(R)-piperidine-1,2-dicarboxylate (52)



To a suspension of copper chloride (35.6 mg, 0.36 mmol, 0.03 eq) in tert-butanol (3.93 mL, 41.4 mmol, 3.45 eq) under Ar was added *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (5.6 mL, 36 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.

To a solution of <u>51</u> (3.0 g, 15 mmol, 1 eq) in THF (35 mL) under Ar was added the previously prepared DIC adduct through a 0.2  $\mu$ m PTFE filter. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a pad of silica eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 15 : 85) to give 2-(*tert*-butyl)-1-phenyl-(*R*)-piperidine-1,2-dicarboxylate <u>52</u> (1.56g, 6.3 mmol, 42%) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.30 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.24-4.16 (dd, 0.5H, J = 13.3, 2.5 Hz), 4.15- 4.06 (dd, 0.5H, J = 13.3, 2.5 Hz), 3.24 (td, 0.5H, J = 13.2, 3.2 Hz), 3.04 (td, 0.5H, J = 13.2, 3.1 Hz), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.58, 170.38, 155.11, 154.87, 151.52, 151.45, 129.25, 125.29, 125.24, 121.77, 121.76, 81.88, 81.68, 55.76, 55.12, 42.46, 42.13, 28.14, 26.87, 24.95, 24.58, 20.69, 20.53

HRMS (*m/z*): [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>KNO4 344.1259; found 344.1258.

**IR v** 2976, 2940, 2861, 1717, 1594, 1252, 753 cm<sup>-1</sup>

*tert*-butyl-1-(4-(*tert*-butyldimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxotetrahydro-3Hoxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-carboxylate (<u>53a</u>)



Prepared following GPB in 62 % yield (826.7 mg, 2.0 mmol) as a mixture of 2 diastereoisomers (dr 1 : 1) from <u>52</u> (1 mg, 3.27 mmol) using aldehyde <u>44a</u> (770 mg, 3.96 mmol) and LiHMDS (3.96 mL, 3.96 mmol). Purification on silica gel chromatography (Et<sub>2</sub>O/pentane 10 : 90 to 50 : 50) gave <u>53a</u> as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80).

Fisrt diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.45 (dd, J = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (dddt, J = 13.2, 11.5, 5.4, 1.6 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 0.5H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.47 – 1.19 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.35, 156.37,105.45, 84.06, 83.27, 77.98, 67.18, 40.38, 32.52, 28.97, 28.02, 27.56, 26.16, 23.78, 20.87, 16.65, 16.53, -4.39.

Second diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 3.78 (dddt, J = 13.2, 11.5, 5.4, 1.6 Hz, 1H), 2.84 (td, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.47 – 1.19 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.57, 156.55, 105.55, 84.28, 83.64, 81.63, 67.88, 39.94, 29.82, 28.09, 27.56, 26.16, 23.71, 20.92, 16.65, 16.44, -4.45.

HRMS (*m/z*):. [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>4</sub>Si 430.2384; found 430.2397.

**IR v** 2952, 2930, 2857, 2174, 1763, 1730, 1461, 1395, 1369, 1249, 1147, 1071, 1044, 836, 824, 809, 774, 758, 733, 679 cm<sup>-1</sup>.

tert-butyl-2-phenylpiperidine-2-carboxylate (54)



To a solution of LiHMDS (1M in THF, 1 mL, 1 mmol, 2 eq) under Ar at -30 °C was added <u>52</u> (152.7 mg, 0.5 mmol,1 eq) dissolved in THF (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at -30 °C for 45 min. The reaction was cooled down to - 78 °C and stirred for 1 h. The reaction mixture was warmed up to room temperature and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers

were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give tert-butyl-2-phenylpiperidine-2-carboxylate <u>54</u> (59.5 mg, 0.23 mmol, 45 %) as a viscous oil. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>79</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 3.01 (dtd, *J* = 11.9, 3.8, 1.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 1.76 – 1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.90, 143.98, 128.43, 127.23, 125.19, 81.38, 66.02, 43.89, 35.31, 28.06, 25.26, 22.68.

*tert*-butyl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)carboxylate (<u>55</u>)



To a solution of <u>53</u> (410 mg, 1.0 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (3 x 30 mL). The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/pentane 20 : 80 to 40 : 60) to give *tert*-butyl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-carboxylate <u>55</u> (293.36 mg, 0.65 mmol, 65%) as mixture of diastereoisomers (1 : 1) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80).

Fisrt diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.44 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.77 (dddt, J = 14.9, 13.3, 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 0.5H), 1.96 (td, J

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> [270] I. Mizota, Y. Tadano, Y. Nakamura, T. Haramiishi, M. Hotta, M. Shimizu, Org. Lett. **2019**, *21*, 2663–2667.

= 2.7, 1.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.44 – 1.15 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.22, 156.47, 83.32, 82.47, 77.83, 69.60, 67.13, 40.37, 32.41, 28.78, 27.98, 27.48, 23.79, 20.84, 15.21.

Second diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.29 (dd, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 3.77 (dddt, *J* = 14.9, 13.3, 5.3, 1.5 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 0.5H), 1.96 (td, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.44 – 1.15 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.57, 156.27, 83.65, 82.29, 81.49, 69.71, 67.85, 39.94, 32.41, 29.31, 28.09, 27.48, 23.68, 20.88, 15.21.

HRMS (*m/z*):. [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub> 316.1519; found 316.1517.

**IR v** 3286, 2976, 2938, 2863, 1759, 1729, 1450, 1397, 1369, 1304, 1279, 1242, 1149, 1045 cm<sup>-1</sup>.

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4a]pyridine-8a(1H)-carboxylate (**49b**)



To a solution of <u>55</u> (134.6 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (2.2 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.51 mL, 6.88 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2CI_2$  (2.2 mL) was added dimethylaminopyridine (11.21 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (82.3 mg, 0.5 mmol, 1.1 eq). *N*-*N*<sup>2</sup>diisopropylcarbodiimide (0.08 mL, 0.5 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70) to give 1,3dioxoisoindolin-2-yl-1-(but-3-yn-1-yl)-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-
carboxylate <u>49b</u> (112.8 mg, 0.3 mmol, 64%) as a mixture of diastereoisomers (1 : 1) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70).

Fisrt diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (td, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.86 – 7.77 (m, 2H, H-Ar), 4.84 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H, H-7), 3.92 (dtt, *J* = 13.6, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-5a), 3.25 (td, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H, H-5b), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 2H), 2.18 (ddt, *J* = 14.1, 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-11), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.39 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.13 (C=O), 161.54 (C=O), 155.86 (C=O), 135.23 (C-Ar), 128.83 (C-Ar), 124.33 (C-Ar), 82.08 (C-10), 77.70 (C-7), 70.13 (C-11), 68.04 (C-1), 40.73 (C-5), 32.90, 29.14, 23.60, 20.85, 15.33.

### Second diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (td, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.86 – 7.77 (m, 2H, H-Ar), 4.58 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H, H-7), 3.92 (dtt, *J* = 13.6, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-5a), 3.14 (ddd, *J* = 13.5, 12.4, 3.4 Hz, 1H, H-5b), 2.57 – 2.38 (m, 2H), 2.31 (dt, *J* = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 2.18 (ddt, *J* = 14.1, 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 3H, H-11 and others), 1.87 – 1.39 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.12 (C=O), 161.54 (C=O), 155.86 (C=O), 135.23 (C-Ar), 128.86 (C-Ar), 124.31 (C-Ar), 81.92 (C-10), 81.00 (C-7), 70.13 (C-11), 67.22 (C-1), 40.20 (C-5), 28.99, 27.66, 23.60, 20.70, 15.18.

HRMS (*m/z*):. [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> 405.1057; found 405.1029.

**IR v** 3288, 2949, 2866, 1812, 1763, 1743, 1467, 1451, 1403, 1368, 1244, 1185, 1155, 1083, 1016, 976, 877, 759, 696 cm<sup>-1</sup>.

*tert*-butyl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)tetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-carboxylate (**53b**)



Prepared following GPB in 30 % yield (221.5 mg, 0.6 mmol) as a mixture of 2 diastereoisomers (dr 1 : 1) from <u>52</u> (611 mg, 2 mmol) using aldehyde <u>44b</u> (380 mg, 2.4 mmol) and LiHMDS (1M

in THF, 2.4 mL, 2.4 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) gave <u>53b</u> as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.26$  (EtOAc/Cyclohexane 20:80).

Fisrt diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41-7.34 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 3H), 4.55 (dd, 1H, J = 8.9, 4.4 Hz), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.17 (td, 1H, J = 12.8, 3.6 Hz), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.48 (dt, 1H, J = 12.9, 2.8 Hz), 2.00-1.17 (complex m, 7H), 1.52 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.33, 156.38, 131.68, 128.35, 127.97, 123.56, 87.99, 83.69, 81.91, 78.13, 67.24, 40.43, 32.48, 29.61, 28.15, 23.71, 20.93, 16.21.

Second diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41- 7.34 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 3H), 4.38 (dd, 1H, J = 9.9, 3.8 Hz), 3.87-3.76 (m, 1H), 2.87 (td, 2H, J = 12.8, 3.6 Hz), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.09 (dt, 1H, J = 13.0, 2.9 Hz), 2.00-1.17 (complex m, 7H), 1.47 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.67, 156.60, 131.65, 128.32, 127.94, 123.51, 87.80, 83.30, 81.88, 81.82, 67.95, 39.98, 29.16, 27.98, 27.54, 23.84, 20.92, 16.2.

HRMS (*m/z*):. [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO4 370.2013; found 370.2005.

**IR v** 2976, 2937, 2863, 1759, 1728, 1598, 1242, 756 cm<sup>-1</sup>.

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)tetrahydro-3Hoxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-carboxylate (<u>49c</u>)



To a solution of <u>53b</u> (184.4 mg, 0.51 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (2 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.76 mL, 10.2 mmol, 20 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) was added dimethylaminopyridine (6.38 mg, 0.052 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (102.2 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq). *N*-*N*<sup>2</sup>diisopropylcarbodiimide (0.098 mL, 0.63 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80 to 30 : 70) to give 1,3-dioxoisoindolin-2-yl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)tetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine-8a(1H)-carboxylate <u>49c</u> (135 mg, 0.29 mmol, 56 %) as a mixture of diastereoisomers (1 : 1) as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.71$  (EtOAc/Cyclohexane 40 : 60).

Fisrt diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dt, 2H, J = 5.7, 3.0 Hz, H-Ar), 7.83-7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.47-7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.25 (m, 3H, H-Ar), 4.90 (dd, 1H, J = 7.6, 6.0 Hz, H7), 3.97-3.88 (m, 1H, H-5a), 3.26 (td, 1H, J = 13.3, 3.5 Hz, H-5b), 2.79-2.69 (m, 1H, H-8a), 2.68-2.60 (m, 2H, H-8b and H-9a), 2.30-2.21 (m, 1H, H-2), 2.09-1.45 (complex m, 6H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.20 (C=O), 161.49 (C=O), 155.75 (C-6), 135.18 (C-Ar), 131.79 (C-Ar), 128.24 (C-Ar), 127.89 (C-Ar), 128.80 (C-Ar), 124.26 (C-Ar), 123.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 87.45 (C-10), 82.07 (C-11), 77.99 (C-7), 67.23 (C-1), 40.68 (C-5), 32.86 (C-9), 29.27 (C-2), 23.55 (C-3), 20.82 (C-4), 16.26 (C-8)

Second diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dt, 2H, J = 5.7, 3.0 Hz, H-Ar), 7.83- 7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.47-7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.25 (m, 3H, H-Ar), 4.65 (dd, 1H, J = 10.4, 3.5 Hz, H-7), 3.97- 3.88 (m, 1H, H-5a), 3.15 (td, 1H, J = 13.1, 3.7 Hz, H-5b), 2.79-2.69 (m, 2H, H-8), 2.37-2.31 (m, 1H, H-9), 2.16- 2.10 (m, 1H, H-2), 1.84-1.78 (m, 1H, H-9), 2.09-1.45 (complex m, 5H)

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.14 (C=O), 161.49 (C=O), 155.92 (C-6), 135.18 (C-Ar), 131.70 (C-Ar), 128.33 (C-Ar), 127.99 (C-Ar), 128.77 (C-Ar), 124.26 (C-Ar), 123.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 87.49 (C-10), 82.25 (C-11), 81.30 (C-7), 68.06 (C-1), 40.14 (C-5), 29.36 (C-2), 27.67 (C-9), 23.55 (C-3), 20.65 (C-4), 16.08 (C-8)

HRMS (*m/z*):. [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>KO<sub>6</sub> 497.1109; found 497.1086.

**IR v** 2934, 2863, 1812, 1764, 1741, 1598, 1244, 756 cm<sup>-1</sup>.

*tert*-butyl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)dihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>57</u>)



Prepared following in 62 % yield (220 mg, 0.62 mmol) as a mixture of 2 diastereoisomers (5 : 1) from <u>46</u> (290 mg, 1 mmol) using aldehyde <u>44b</u> (170 mg, 1.1 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 1.15 mL, 1.15 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 15 : 85 to 30 : 70) gave <u>57</u> as a viscous oil.

Major diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (dp, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 3H), 4.67 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 11.4, 9.1, 4.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.49 (ddd, *J* = 12.4, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.17, 159.68, 131.64, 128.28, 127.90, 123.54, 87.75, 83.40, 81.74, 79.85, 75.42, 45.49, 35.68, 30.96, 28.00, 27.86, 24.89, 15.93.

Minor diastereoisomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (dp, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 3H), 4.84 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 11.2, 9.3, 4.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.49 (ddd, *J* = 12.4, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.30, 159.80, 131.60, 128.28, 127.90, 123.44, 87.86, 83.15, 81.82, 76.65, 74.72, 46.26, 30.49, 29.22, 28.00, 27.86, 24.26, 16.53.

Further analyses are ongoing.

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)dihydro-1H,3Hpyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**49d**)



To a solution of <u>57</u> (150 mg, 0.42 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (3.7 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.93 mL, 12.58 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2CI_2$  (2.1 mL) was added dimethylaminopyridine (5.1 mg, 0.042 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (75 mg, 0.46 mmol, 1.1 eq). *N*-*N*<sup>2</sup>diisopropylcarbodiimide (0.072 mL, 0.46 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 15 : 85 to 25 : 75) to 1,3-dioxoisoindolin-2-yl-3-oxo-1-(4-phenylbut-3-yn-1-yl)dihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate <u>49d</u> (78 mg, 0.17 mmol, 41 %) as a single diastereoisomer as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96 – 7.87 (m, 2H, H-Ar), 7.87 – 7.79 (m, 2H, H-Ar), 7.48 – 7.37 (m, 2H, H-Ar), 7.30 (dt, *J* = 4.5, 2.8 Hz, 3H, H-Ar), 4.92 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H, H-6), 3.79 (dt, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H, H-4a), 3.45 (ddd, *J* = 11.4, 9.0, 4.4 Hz, 1H, H-4b), 2.82 – 2.66 (m, 3H), 2.39 – 2.08 (m, 3H), 2.01 (ddd, *J* = 12.8, 10.5, 8.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.46 (C=O), 161.56 (C=O), 158.98 (C=O), 135.24 (C-Ar), 131.81 (C-Ar), 128.83 (C-Ar), 128.38 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.03 (C-Ar), 124.35 (C-Ar), 123.55 (C<sub>q</sub>-Ar), 87.45, 82.21, 79.76, 75.13, 45.94, 36.46, 30.93, 25.35, 16.02.

Further analyses are ongoing.

*tert*-butyl-3-oxo-1-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)dihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>58</u>)



Prepared following GPB in 29 % yield (124 mg, 0.34 mmol) from <u>46</u> (340 mg, 1 mmol) using aldehyde <u>44b</u> (172 mg, 1.1 mmol) and LiHMDS (1M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 15 : 85 to 25 : 75) gave <u>58</u> as a viscous oil. Only one diastereoisomer was isolated pure.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 4.50 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 11.4, 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 11.3, 9.2, 4.3 Hz, 1H), 2.60 – 2.36 (m, 3H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.27, 160.08, 131.68, 128.31, 127.79, 123.83, 89.04, 81.63, 81.12, 75.77, 45.61, 35.79, 31.02, 28.02, 24.88, 24.63, 19.11.

Further analyses are ongoing.

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-3-oxo-1-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)dihydro-1H,3Hpyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**49e**)



To a solution of <u>58</u> (112 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (2.8 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.68 mL, 9.0 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) was added dimethylaminopyridine (3.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (54.4 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.052 mL, 0.33 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 25 : 75) to give 1,3-dioxoisoindolin-2-yl 3-oxo-1-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)dihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate **49e** (53 mg, 0.12 mmol, 36 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 – 7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.84 – 7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.42 – 7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.25 – 7.21 (m, 3H, H-Ar), 4.69 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H-6), 3.78 (dt, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H, H-4a), 3.43 (ddd, *J* = 11.4, 8.8, 4.6 Hz, 1H, H-4b), 2.74 (ddd, *J* = 12.7, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 2.55 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 2.31 – 2.02 (m, 3H), 1.96 (tdd, *J* = 10.5, 8.3, 4.2 Hz, 2H), 1.79 (ddq, *J* = 13.4, 9.7, 6.8 Hz, 1H).

Further analyses are ongoing.

Benzyl-6-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (59)



To a solution of spirocycle <u>**9b**</u> (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in dioxane/H<sub>2</sub>O (0.75 mL : 0.25 mL) under an air atmosphere was added 2,6-lutidine (0.043 mL, 0.37 mmol, 2 eq) and NalO<sub>4</sub> (157 mg, 0.74 mmol, 4 eq) followed by potassium osmate(VI) dihydrate (1.36 mg, 0.0037 mmol, 0.02 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with water (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of  $CuSO_4$  (2 x 10 mL) and brine (15 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80) to give benzyl-6-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate 59 (30 mg, 0.11 mmol, 60 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.14 – 4.96 (m, 2H, H-10), 3.67 – 3.48 (m, 2H, H-4), 2.62 – 2.47 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.76 (m, 5H), 1.73 – 1.50 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 218.18 (C-8), 217.87 (C-8), 154.00 (C-9), 153.58 (C-9), 136.76 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.03 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.60 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.52 (C-Ar), 128.31 (C-Ar), 128.03 (C-Ar), 127.87(C-Ar), 70.49 (C-1), 70.12 (C-1), 67.65 (C-10), 66.89 (C-10), 48.48 (C-2), 47.79 (C-2), 37.70, 36.45, 36.39, 35.88, 34.81, 33.81, 24.06, 23.17, 18.97, 18.58.

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> 296.1257; found 296.1256.

**IR v** 2963, 2878, 1747, 1692 1405, 1355, 1338, 1135, 1096, 767, 748, 697 cm<sup>-1</sup>.

All the spirocycles were synthesised following GPC and/or GPD on 0.1 mmol of corresponding phthalimide ester. E/Z configuration of alkenes were determined by NOESY experiments when possible and the interactions are represented by arrows.

benzyl-(*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)methylene)-1-azaspiro[4.4]nonane-1carboxylate (<u>**9a**</u>)

<sup>9</sup> TBS GPC : 74 % as a viscous oil.



NOESY

GPD : 58 %

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.18 (m, 5H, H-Ar), 5.31 – 5.18 (m, 1H, H-9), 5.13 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-11a), 5.05 – 4.87 (m, 1H, H-11b), 3.76 – 3.50 (m, 2H, H-4), 2.61 – 2.49 (m, 0.5H, H-7), 2.48 – 2.30 (m, 1.5H, H-7), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.67 (m, 4H, H-3 + other H), 1.56 (m, 2H), 0.83

(d, *J* = 6.8 Hz, 9H, H-TBS), 0.22 – -0.32 (m, 6H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.58 (C=O), 165.79 (C=O), 154.66 (C<sub>q</sub>-Ar), 152.91 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.67 (C-Ar), 136.94 (C-Ar), 128.53 (C-Ar), 128.48 (C-Ar), 128.10 (C-Ar), 127.92 (C-Ar), 127.79 (C-Ar), 127.77 (C-Ar), 113.40 (C-9), 113.22 (C-9), 73.41 (C-1), 72.97 (C-1), 66.93 (C-11), 66.02 (C-11), 49.33 (C-4), 48.57 (C-4), 44.13, 42.66, 36.85, 35.61, 31.90 (C-7), 26.58 (C-TBS), 23.21, 23.14, 23.00, 22.57, 17.75, 17.55, 1.17, -4.59 (C-TBS), -4.71 (C-TBS)

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>2</sub>Si : 408.2329, found : 408.2322.

benzyl-6-methylene-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (9b)



GPC : 81 % as a viscous oil.

GPD : 74 %

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26-7.39 (m, 5H, H-Ar), 5.00-5.15 (m, 2H, H-9), 4.76-4.96 (m, 2H, H-11), 3.52-3.68 (m, 2H, H-4), 2.60-2.69 (m, 0.5H), 2.35-2.50 (m, 1.2H, H-7), 2.24-2.31 (m, 0.8H, H-7), 2.13-2.24 (m, 0.5H), 1.73-1.97 (m, 4.7H), 1.64-1.73 (m, 0.5H), 1.44-1.58 (m, 1.3H), 1.33-1.43 (m, 0.5H)

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4 (C=O), 156.6 (C=O), 154.6 (C<sub>q</sub>-Ar), 153.2 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.3 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 104.2 (C-9), 104.0 (C-9), 71.1 (C-1), 70.7 (C-1), 66.8 (C-11), 66.1 (C-11), 48.9, 48.2, 44.0, 42.6, 38.0, 36.7, 32.2, 32.1, 23.1, 23.0 (2C), 22.5

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub> : 294.146, found : 294.145

**IR v** 3068, 3033, 2953, 2872, 1693, 1402, 1351, 1214, 1134, 1103, 1068 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-6-methylene-1-azaspiro[4.5]decane-1-carboxylate (9c)



GPC : 19 % as a viscous oil.

GPD : 22 %

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.20 – 5.03 (m, 2H, H-12), 4.80 – 4.66 (m, 1H,H-10a), 4.49 (dt, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H, H-10b), 3.71 – 3.59 (m, 1H, H-4a), 3.58 – 3.42 (m, 1H, H-4b), 2.89 (td, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 0.6H, H-2a'), 2.55 (td, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 2.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.50 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.50 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H, H-2a''), 3.40 (ddt, J = 13.0, 3.9 Hz, 0.4H), 3.50 (ddt, J = 13.0, 3.9 Hz), 3.50 (ddt, J = 13.0, 3.9 Hz

14.2, 4.6, 2.3 Hz, 1H, H-8a), 2.22 – 2.06 (m, 2H, H-8b), 1.89 – 1.67 (m, 5H, H-3), 1.53 – 1.38 (m, 2H, H-2b), 1.35 – 1.17 (m, 1H).

 $^{13}\textbf{C}$  NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.51 (C=O), 147.70 (C=O), 137.59 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.37 (C-Ar), 127.85 (C-Ar), 127.79 (C-Ar), 127.70 (C-Ar), 107.43 (C-10), 107.22 (C-10),

68.91 (C-1), 68.44 (C-1), 66.76 (C-12), 66.16 (C-12), 49.04, 48.29, 39.49, 38.27, 37.14 (C-2), 36.39 (C-2), 33.98 (C-8), 33.84 (C-8), 26.91, 26.76, 24.71, 24.61, 21.73, 21.36.

**HRMS** (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub> : 308.1621, found : 308.1619.

**IR v** 2927, 2860, 1709, 1688, 1453, 1397, 1353, 1331, 1303, 1215, 1193, 1095, 891, 768, 696 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-(Z)-6-benzylidene-1-azaspiro[4.5]decane-1-carboxylate (9e)



GPC : 67 % (in mixture with HP)

GPD : 68 % as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 – 7.34 (m, 5H, H-Ar), 7.34 – 7.08 (m, 5H, H-Ar), 6.44 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-10), 5.08 (d, J = 13.0 Hz, 0.3H, H-12a'), 4.95 (d, J = 12.5 Hz, 0.7H, H-12a''), 4.87 (d, J = 13.0 Hz, 0.3H, H-12b'), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 0.7H, H-12b''), 3.56 (ddd, J = 11.7, 8.2, 4.0 Hz, 0.3H, H-4a'), 3.35 (ddd, J = 10.7, 8.0, 5.2 Hz,

0.7H, H-4a''), 3.22 – 3.13 (m, 0.3H, H-4b'), 2.96 – 2.84 (m, 1.7H, H-4b''), 2.65 – 2.55 (m, 1H, H-8a), 2.55 – 2.35 (m, 2H, H-8b), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.06 – 1.78 (m, 3H, H-3), 1.74 – 1.46 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.70 (C=O), 152.51 (C=O), 142.62 (C-9), 142.15 (C-9), 139.19 (C<sub>q</sub>-Ar), 138.71 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.27 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.12 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.45 (C-Ar), 128.28 (C-Ar), 128.22 (C-Ar), 128.04 (C-Ar), 127.85 (C-Ar), 127.61 (C-Ar), 127.43 (C-Ar), 127.07 (C-Ar), 126.15 (C-Ar), 125.73 (C-Ar), 123.12 (C-10), 123.06 (C-10), 67.50 (C-1), 67.15 (C-1), 66.65 (C-12), 65.93 (C-12), 48.38 (C-4), 47.76 (C-4), 39.82 , 38.86, 38.01 (C-8), 37.61 (C-8), 35.37, 34.89, 26.39, 26.28, 24.41, 24.38, 22.46 (C-3), 21.97 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub> : 384.1934, found : 384.1924.

**IR v** 2926, 2861, 1702, 1453, 1399, 1351, 1330, 1304, 1216, 1131, 1115, 1093, 1045, 1028, 765, 740, 698 m<sup>-1</sup>.

benzyl 6-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (9f)

 $_{CO_2Me}$  GPC : 87 % (r.d. 66 : 34) as a viscous oil.



GPD : 82 % (r.d. 52 : 48)

First diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.16 – 5.01 (m, 2H, H-11), 3.72 – 3.55 (m, 4H, H-Me and H-4a), 3.23 (dt, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H, H-4b), 2.61 – 2.50 (m, 2H, H-9), 2.41 (dd, *J* = 15.9, 8.3 Hz, 1H), 2.24

(dq, J = 15.4, 8.5 Hz, 1H, H-8), 1.95 (ddd, J = 11.8, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.51 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.45 (C=O), 154.75 (C=O), 137.32 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.56 (C-Ar), 127.90 (C-Ar), 127.76 (C-Ar), 71.87 (C-1), 66.40 (C-11), 51.45, 48.84 (C-4), 46.88 (C-8), 43.50, 37.29 (C-9), 35.30, 32.85, 24.85, 22.92.

Second diastereoisomer :

9

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.22 – 5.03 (m, 2H, H-11), 3.63 – 3.51 (m, 3.5H, H-Me and H-4a'), 3.44 - 3.29 (m, 1H, H-4b), 3.16 (d, J = 17.8 Hz, 0.5H, H-4a''), 2.52 (td, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H, H-8), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.60 (C=O), 153.38 (C=O), 137.31 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.55 (C-Ar), 127.95 (C-Ar), 127.91 (C-Ar), 71.97 (C-1), 66.17 (C-11), 51.59, 48.29 (C-4), 38.53, 35.01, 34.61 (C-8), 32.96, 29.34, 22.43, 20.00.

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub> : 354.1676, found : 354.1668.

**IR v** 2952, 2874, 1735, 1695, 1436, 1400, 1354, 1338, 1307, 1290, 1257, 1211, 1155, 1111, 768, 752, 697 cm<sup>-1</sup>.

benzyl 6-((phenylsulfonyl)methyl)-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (9g)

SO<sub>2</sub>Ph GPC : 72 % (r.d. 63 : 37) as a viscous oil

GPD: 71 % (r.d. 60: 40)

First diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.70 – 7.60 (m, 1H, H-Ar), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.40 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-11), 3.66 (ddd, *J* = 10.5, 7.1, 3.2 Hz, 1H, H-4a),

3.41 – 3.23 (m, 2H, H-4b and H-9a), 3.12 (dd, *J* = 14.5, 2.8 Hz, 1H, H-9b), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 1.88 – 1.63 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.38 – 1.24 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.64 (C=O), 140.12 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.00 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.61 (C-Ar), 129.35 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.05 (C-Ar), 127.64 (C-Ar), 72.17 (C-1), 66.62 (C-11), 57.63, 48.73 (C-9), 44.15 (C-4), 42.90, 37.42, 33.00, 25.17, 22.99.

Second diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.55 – 7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.41 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.20 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.3H, H-11a"), 4.92 (q, *J* = 12.5 Hz, 1.4H, H-11b), 4.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.3H, H-11a"), 3.66 – 3.46 (m, 1H, H-4a), 3.31 (ddd, *J* = 13.7, 10.3, 6.8 Hz, 2H, H-4b and H-8), 3.13 (dd, *J* = 13.8, 2.4 Hz, 1H, H-9a), 2.99 (dd, *J* = 14.2, 11.1 Hz, 1H, H-9b), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.80 – 1.50 (m, 6H), 1.45 – 1.17 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.04 (C=O), 139.28 (C**q**-Ar), 137.19 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.62(C-Ar), 129.30 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.23 (C-Ar), 127.98 (C-Ar), 127.69 (C-Ar), 72.44 (C-1), 66.10 (C-11), 57.84 (C-9), 48.35 (C-4), 36.39 (C-8), 33.28, 33.16, 28.58, 22.27, 19.99.

**HRMS** (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>4</sub>S : 436.1553, found : 436.1574.

**IR v** 2954, 2923, 2874, 2853, 1692, 1446, 1399, 1354, 1338, 1306, 1207, 1142, 1110, 1085, 1070, 1023, 768, 745, 688, 569 557, 533 cm<sup>-1</sup>.

Benzyl-1-methylene-1,3-dihydrospiro[indene-2,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (9h)



GPC: 42 % (in mixture with HP)

GPD : 54 % as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 – 7.01 (m, 8H, H-Ar), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H6ar), 5.48 (d, *J* = 45.0 Hz, 1H, H-9a), 5.19 – 5.05 (m, 1H, H-11a), 4.97 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-11b), 4.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-9b), 3.86 – 3.60 (m, 2.5H, H-4 and H-5a'), 3.49 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.5H, H-5a''),

2.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.5H, H-5b'), 2.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.5H, H-5b''), 2.16 – 1.78 (m, 4H, H-3 and H-2).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.09 (C=O), 154.98 (C=O), 154.65 (C<sub>q</sub>-Ar), 153.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 142.45(C<sub>q</sub>-Ar), 142.22 (C<sub>q</sub>-Ar), 139.36 (C-8), 139.16 (C-8), 137.26 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.46 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.94 (C-Ar), 128.88 (C-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.11 (C-Ar), 127.95 (C-Ar), 127.93 (C-Ar), 127.36 (C-Ar), 127.23 (C-Ar), 125.20 (C-Ar), 120.97 (C-Ar), 101.91 (C-9), 101.35 (C-9), 71.39

(C-1), 70.49 (C-1), 66.64 (C-11), 66.46 (C-11), 49.14 (C-4), 48.54 (C-4), 45.43 (C-6), 45.15 (C-6), 43.99, 43.42, 23.12.

HRMS (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> : 320.1645, found : 320.1644.

**IR v** 3363, 3064, 3032, 2953, 1693, 1454, 1404, 1354, 1290, 1242, 1177, 1113, 1086, 1025, 729, 696 cm<sup>-1</sup>.

Benzyl-(*E*)-1-((triisopropylsilyl)methylene)-1,3-dihydrospiro[indene-2,2'pyrrolidine]-1'-carboxylate (<u>9i</u>)



GPC: 43 % (in mixture with HP)

GPD : 53 % as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 – 7.54 (m, 1H, H-Ar), 7.41 – 7.02 (m, 7H, H-Ar), 6.89 (dt, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H, H-Ar), 5.41 (s, 1H, H-9a), 5.32 – 5.22 (m, 1H, H-HB and H-11a'), 5.06 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-11b), 4.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5H, H-11a''), 3.90 – 3.80 (m, 1H, H-6a' and H-4a), 3.79 –

3.65 (m, 1.2H, H-4b), 3.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 0.6H, H-6b'), 2.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 0.6H ; H-4b''), 2.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.4H, H-6a''), 2.13 – 1.81 (m, 4H, H-3 and H-3), 1.37 – 1.19 (m, 4H, H-TIPS), 1.15 – 0.93 (m, 17H, H-TIPS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.50 (C-8), 163.07 (C-8), 154.62 (C=O), 153.06 (C=O), 144.15 (C<sub>q</sub>-Ar), 143.90 (C<sub>q</sub>-Ar), 139.77 (C<sub>q</sub>-Ar), 139.60 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.46 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.60 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.04 (C-Ar), 128.79 (C-Ar), 128.51 (C-Ar), 128.17 (C-Ar), 128.08 (C-Ar), 127.87 (C-Ar), 127.41 (C-Ar), 127.28 (C-Ar), 126.45 (C-Ar), 126.19 (C-Ar), 125.47 (C-Ar), 125.40 (C-Ar), 123.52 (C-Ar), 123.48 (C-Ar), 112.31 (C-9), 111.46 (C-9), 74.58 (C-1), 73.56 (C-1), 66.61 (C-11), 66.33 (C-11), 49.81 (C-2), 49.04 (C-2), 45.95, 44.06, 43.94 (C-6), 42.30 (C-6), 22.95, 22.64, 19.29, 13.11 (2C).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>2</sub>Si : 498.2799, found : 498.2767.

**IR v** 2940, 2863, 1698, 1611, 1462, 1402, 1351, 1301, 1224, 1135, 1116, 1026, 994, 880, 764, 752, 719, 696, 658 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-1-methylene-6-azaspiro[4.5]decane-6-carboxylate (9j)



GPC : 32 % as a viscous oil

GPD : 62 %

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.11 – 5.01 (m, 2H, H-12), 4.88 – 4.79 (m, 2H, H-10), 3.87 (dddd, *J* = 13.2, 6.0,

4.2, 1.4 Hz, 1H, H-5a), 3.28 (ddd, *J* = 12.8, 8.5, 3.9 Hz, 1H, H-5b), 2.57 (m, 1H, H-8a), 2.40 – 2.24 (m, 1H, H-8b), 2.01 (tdd, *J* = 11.3, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 12.3, 7.1, 2.3 Hz, 1H), 1.78 (dtt, *J* = 12.6, 7.7, 2.4 Hz, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 4H), 1.58 – 1.38 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.22 (C=O), 137.00 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.51 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 127.97 (C-Ar), 103.08 C-10), 66.84 (C-1), 65.78 (C-12), 42.99 (C-4), 36.73, 34.90, 32.73 (C-8), 23.77, 23.07, 18.81.

HRMS (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> : 286.1802, found : 286.1807.

**IR v** 3067, 3032, 2941, 2865, 1691, 1447, 1401, 1336, 1262, 1252, 1239, 1199, 1171, 1142, 1094, 1060, 875, 768, 737, 696 cm<sup>-1</sup>

benzyl-5-methylene-1-azaspiro[3.4]octane-1-carboxylate (9k)



GPD : 31 % as a viscous oil

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.19 – 4.96 (m, 4H, H-10 and H-8), 3.92 (dq, *J* = 16.2, 7.9 Hz, 2H, H-3), 2.64 – 2.10 (m, 4H), 1.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.60 – 1.39 (m, 2H).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub> : 280.1308, found : 280.1313.

**IR v** 3068, 3033, 2954, 2928, 2888, 2855, 1702, 1406, 1350, 1238, 1136, 1115, 1026, 881, 838, 762, 696 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-(3*R*)-6-methylene-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1-azaspiro[4.4]nonane-1carboxylate (<u>91</u>)



GPC : 64 % (ratio to be determined) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 5H, H-Ar), 5.21 – 4.79 (m, 4H, H-), 4.75 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.49 (hept, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 0.3H), 2.49 (td, *J* = 12.1, 7.3 Hz, 0.5H), 2.36 (dd, *J* = 17.4, 7.5 Hz, 0.7H), 2.30 – 2.15 (m, 1.5H), 2.15 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 0.5H), 1.73 – 1.16 (m, 4H), 1.13 – 0.97 (m, 21H, H-TIPS).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>3</sub>Si: 466.2748, found: 466.2745.

**IR v** 3379, 3332, 2945, 2865, 2619, 1777, 1693, 1526, 1465, 1454, 1432, 1407, 1384, 1350, 1333, 1260, 1233, 1180, 1099, 1069, 1051, 1032, 1011, 991, 928, 895, 881, 780, 741, 698, 632, 601 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-(3*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)methylene)-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (<u>9m</u>)

GPC : 21 % (complex mixture of diastereoisomers) as a viscous oil

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (ddd, J = 10.7, 7.4, 3.3 Hz, 12H), 5.50 – 5.37 (m, 1H), 5.24 – 5.09 (m, 3H), 5.07 – 4.82 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.01 – 3.77 (m, 1H), 3.68 – 3.52 (m, 1H), 3.34 (dt, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H), 2.60 – 1.93 (m, 6H), 1.90 – 1.66 (m, 3H), 1.64 – 1.39 (m, 6H), 1.06 (hept, J = 4.6 Hz, 46H), 0.91 – 0.74 (m, 21H), 0.11 – -0.09 (m, 13H).

**IR v** 2945, 2926, 2826, 2865, 1705, 1462, 1403, 1351, 1246, 1216, 1186, 1132, 1095, 1033, 1006, 971, 919, 881, 825, 768, 733, 682 cm<sup>-1</sup>.

benzyl-(7S)-6-benzylidene-7-((triisopropylsilyl)oxy)-1-azaspiro[4.4]nonane-1carboxylate (**90**)



GPC: 72 % (complexe mixture of diastereoisomers) as a viscous oil.

<sup>1</sup>H NMR : complex mixture of diastereoisomer/rotamers

<sup>13</sup>C NMR : complex mixture of diastereoisomer/rotamers

**HRMS** (*m*/*z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>Si : 500.2591, found : 500.2594.

Further experiments are ongoing to complete the analysis

1-methylenehexahydro-5H,7H-cyclopenta[d]pyrrolo[1,2-c]oxazol-5-one (50a)



GPC : 76 % (r.d. > 98 : 2) as a viscous oil

GPD : 47 % (r.d. > 98 : 2)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.05 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H, H-10a), 4.96 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H, H-10b), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H-6), 3.78 – 3.62 (m, 1H, H-

4a), 3.10 (ddd, *J* = 11.6, 8.2, 6.8 Hz, 1H, H-4b), 2.65 (dddq, *J* = 15.2, 12.9, 7.6, 2.5 Hz, 1H, H-8a), 2.34 (dddd, *J* = 15.0, 7.6, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H-8b), 2.19 (ddd, *J* = 12.6, 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.94 (C-5), 152.51 (C-9), 107.91 (C-10), 86.56 (C-6), 75.03 (C-1), 44.93 (C-4), 32.56, 31.19 (C-8), 31.07, 26.39.

HRMS (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> : 180.1019, found : 180.1012.

**IR v** 2963, 2250, 1739, 1665, 1461, 1367, 1322, 1251, 1187, 1161, 1124, 1067, 1042, 998, 962, 906, 765, 727, 657, 515 cm<sup>-1</sup>.

1-methyleneoctahydro-5H-cyclopenta[4,5]oxazolo[3,4-a]pyridin-5-one (50b)



GPC: 28 % (in mixture with HE)

GPD : 50 % as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.27 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H, H-11a), 5.12 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H, H-11b), 4.47 (dt, J = 6.2, 1.1 Hz, 1H, H-7), 3.79 (ddt, J = 13.4, 4.2, 1.4 Hz, 1H, H-5a), 2.93 (td, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H, H-5b), 2.70 – 2.51 (m, 1H, H-9a), 2.29 (ddtd, J = 14.9, 7.5, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H-9b), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.45 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.88 (C-6), 151.63 (C-10), 110.04 (C-11), 86.65 (C-7), 65.78 (C-1), 38.89 (C-5), 32.35 (C-9), 32.30, 31.10, 25.02, 21.26.

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub> : 216.0995, found : 216.1001.

**IR v** 2937, 2855, 1745, 1447, 1403, 1291, 1266, 1241, 1138, 1050, 996, 756 cm<sup>-1</sup>.

Optical rotation  $[\alpha]_{p^{20}}$  = +28 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

1-((*E*)-benzylidene)octahydro-5H-cyclopenta[4,5]oxazolo[3,4-a]pyridin-5-one (**50c**)

13.6, 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-5a), 3.02 (ddd, *J* = 13.6, 12.8, 3.1 Hz, 1H, H-5b), 2.78 – 2.65 (m, 2H, H-9), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.72 (m, 4H), 1.69 – 1.50 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.99 (C-6), 144.72 (C-10), 136.98 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.88 (C-Ar), 128.43 (C-Ar), 127.39 (C-Ar), 125.22 (C-11), 85.99 (C-7), 67.61 (C-1), 38.92 (C-5), 32.21, 31.40, 28.63 (C-9), 24.96, 21.54.

**HRMS** (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> : 292.1308, found : 292.1328.

CHAPITRE 3 : VERS LA SYNTHESE DE SPIRO-IMINOSUCRES INEDITS PAR CATALYSE PHOTOREDOX

# I) Introduction

Au cours du chapitre précédent, il a été montré qu'il était possible de générer des radicaux tertiaires à partir d'esters de phthalimidoyle et de les piéger de manière intramoléculaire par des accepteurs tels que des alcènes électro-appauvris et des alcynes (terminaux, silylés et phénylés). Cette réaction impliquant un système photoredox avec l'éosine Y comme catalyseur organique est un outil efficace pour préparer des spirocycles. Il a également été montré que la diastéréosélectivité de la cyclisation peut être contrôlée dans le cas de substrats bicycliques obtenus (sous forme racémique) par réaction d'aldolisation-carbamoylation.

Le second objectif de ces travaux de thèse est de synthétiser des spiro-iminosucres originaux grâce à cette stratégie. La préparation d'aldéhydes acétyléniques énantiopurs (partenaires dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation) est donc nécessaire. La spirocyclisation de ces substrats employant les conditions développées dans le chapitre précédent devrait ainsi fournir les premiers précurseurs de spiro-iminosucres (Schéma 139).



Schéma 139 : Stratégie de synthèse de spiro-iminosucres par catalyse photoredox

Les aldéhydes sont préparés de deux manières. La première voie de synthèse implique la formation de nouveaux centres stéréogènes par aldolisation stéréoséléctive de type Evans. La seconde voie vise à employer des lactols dérivés du « pool-chiral » dans une réaction d'alcynylation de Colvin.

Ces deux stratégies sont exposées dans la première partie du chapitre. L'utilisation des aldéhydes obtenus dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation ainsi que les expériences de catalyse photoredox sont présentées dans la seconde partie.

## II) Synthèse d'aldéhydes acétyléniques énantiopurs

### 1) Formation de centres stéréogènes par réaction d'Aldol-Evans

#### a) Réaction d'Aldol-Evans : principe et mécanisme

L'aldolisation a été découverte indépendamment par Aleksandr Borodin et Charles A. Wurtz dans les années 1870.<sup>1,2</sup> Elle consiste en la réaction d'un aldéhyde et d'un dérivé d'acide énolisable pour former un produit carbonylé  $\beta$ -hydroxylé.<sup>3</sup> C'est l'une des réactions les plus efficace pour créer une nouvelle liaison carbone-carbone.<sup>4</sup>

Cette réaction formant jusqu'à deux nouveaux centres stéréogènes adjacents si l'énolate est substitué, quatre diastéréoisomères peuvent être obtenus. Evans a développé une stratégie utilisant des auxiliaires de chiralité sous la forme d'oxazolidinones – appelées copules d'Evans – pour contrôler la stéréochimie des produits d'aldolisation.<sup>5</sup>

La première étape est la formation de l'énolate. Celui-ci peut être de configuration E ou Z, qui déterminera la configuration d'un des centres stéréogènes formés. L'utilisation de triflates de bore dialkylés comme réactifs conduit généralement à l'énolate Z, avec des stéréosélectivités observées supérieures à 100 : 1.<sup>6</sup> La chélation du bore par les deux atomes d'oxygène permet de bloquer l'orientation de l'oxazolidinone. Ensuite la conformation impliquant une contrainte stérique moindre entre le substituant de l'oxazolidinone et le substituant du dérivé d'acide est favorisée, conduisant typiquement à l'énolate Z (Schéma 140).



Schéma 140 : Formation de l'énolate Z avec un triflate de bore dialkylé

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> [271] A. Borodin, Berichte Dtsch. Chem. Ges. 1873, 6, 982–985.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> [272] C. A. Wurtz, *Bulletin de la Société Chimique de Paris* **1872**, 17, 436–442.

<sup>3 [273]</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, Chem. - Eur. J. 2002, 8, 36–44.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> [274] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem Soc Rev* **2004**, 33, 65–75

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> [275] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 6120–6123.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> [276] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, J. Pure Appl. Chem. 1981, 53, 1109–1127.

Une fois l'énolate formé, il s'additionne sur l'aldéhyde. La forme active du complexe de bore est celui où la copule chirale s'oriente de façon à minimiser les interactions dipôle-dipôle entre les fonctions carbonyles.<sup>7</sup> Dans le cas de l'utilisation d'un triflate de bore dialkylé, le diastéréoisomère *syn* dit *syn*-aldol est toujours obtenu en majorité. Les produits *anti* sont généralement formés avec moins de 1 % de rendement.<sup>8,9</sup> Le modèle d'état de transition développé par Zimmerman et Traxler permet de rationaliser la formation de ce diastéréoisomère en particulier.<sup>10</sup> En plaçant l'aldéhyde de manière à limiter la gêne stérique (c'est-à-dire lorsque 'R' est orienté de façon *pseudo*-équatoriale), on obtient bien le produit *syn*-aldol (Schéma 141).





#### b) Synthèse d'un aldéhyde acétylénique par aldolisation d'Evans

La réaction d'aldolisation d'Evans a donc été choisie pour la préparation d'un aldéhyde polyfonctionnalisé énantiopur. Pour cela, il faut synthétiser les deux partenaires de la réaction : un dérivé d'acide énolisable liée à l'oxazolidinone chirale de configuration (*R*) et un

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> [277] E. A. Noe, M. Raban, J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 5811–5820.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> [278] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 2127–2129.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> [279] D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–86.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> [280] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

propionaldéhyde (non-énolisable). Ce dernier а été synthétisé à partir du triisopropylsilylacétylène lithié avec un rendement quantitatif.<sup>11</sup> Le deuxième partenaire d'aldolisation est obtenu à partir de la copule d'Evans lithiée et du chlorure de phénylacétyle. Les deux composés ont ensuite été engagés dans la réaction d'aldolisation d'Evans. L'emploi de n-Bu<sub>2</sub>BOTf en présence de triéthylamine à - 78°C conduit à l'énolate Z, lequel s'additionne sur l'aldéhyde 60. Un seul diastéréoisomère est isolé avec un rendement de 76 %, correspondant au produit de syn-aldol 62 (Schéma 142).12



Schéma 142 : Préparation du produit de syn-aldol 62

Avant de retirer la copule chirale, il a fallu protéger l'alcool libre formé lors de l'aldolisation. Il a d'abord été converti en éther de silyle en présence de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de lutidine avec un rendement de 90 %. Le carbonyle portant l'oxazolidinone a ensuite été réduit en alcool primaire par le tétrahydroborate de sodium dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O/MeOH. L'alcool correspondant a été oxydé en aldéhyde par le periodinane de Dess-Martin. L'aldéhyde acétylénique <u>64a</u> énantiopur a ainsi été obtenu (Schéma 143). Il est à noter que cet aldéhyde est sensible à l'épimérisation au cours d'un stockage prolongé, fournissant un mélange de diastéréoisomères. Les aldéhydes de ce type ont donc été stockés à - 18 °C et engagés le plus rapidement possible dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation.



Schéma 143 : Synthèse de l'aldéhyde acétylénique 64a

Par ailleurs, dans le but d'établir un mode de protection orthogonal pour cette fonction hydroxyle en présence de l'alcyne (également silylé), un éther benzylique a également été

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> [281] M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 6427–6428.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> [282] A. Riefert, M. Maier, *Synthesis* **2018**, *50*, 3131–3145.

synthétisé. Les conditions basiques étant à proscrire pour notre substrat – pour éviter une réaction de rétro-aldol ou d'épimérisation – des conditions alternatives à l'emploi classique de bromure de benzyle après déprotonation par l'hydrure de sodium ont été testées. L'utilisation du trichloroacétimidate de benzyle en milieu acide a permis d'obtenir le composé <u>63b</u> avec un rendement de 71 % (l'acide triflique en quantité catalytique a donné les meilleurs résultats). Le trichloroacétimidate de benzyle a été préparé de manière efficace en suivant la méthode d'Ikeuchi *et al.* faisant réagir l'alcool benzylique et le trichloroacétonitrile (Cl<sub>3</sub>CCN) en présence de DBU en quantité catalytique dans l'hexane.<sup>13</sup> Comme précédemment, l'auxiliaire de chiralité a été retiré pour donner un alcool qui a ensuite pu être oxydé pour fournir l'aldéhyde <u>64b</u> désiré avec un rendement global de 56 % pour ces deux étapes (Schéma 144).





Les deux aldéhydes ont ainsi pu être engagés dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation décrite dans la partie III de ce chapitre.

#### 2) Modification de sucres suivie d'alcynylation de Colvin

#### a) Réaction d'alcynylation de Colvin : principe et mécanisme

En 1973, Colvin a décrit la réaction entre le triméthylsilyldiazométhane lithié et des composés carbonylés pour former les alcynes correspondants.<sup>14</sup> Jusqu'aux années 1990, seuls trois exemples de cette procédure ont été publiés – par Colvin<sup>15</sup> ainsi que par Ohira.<sup>16</sup> C'est en 1994 que Shioiri a décidé d'étudier à nouveau cette réaction. Il a décrit des conditions générales pour la réaction d'aldéhydes avec le triméthylsilyldiazométhane en présence de LDA.<sup>17</sup>

La réaction du triméthylsilyldiazométhane avec des aldéhydes ou cétones mène à l'alcyne correspondant. Le mécanisme implique la déprotonation du triméthylsilyldiazométhane par une superbase. L'anion attaque le carbonyle pour former le diazoalcène après élimination de TMSOLi. Un réarrangement de Wolff avec élimination de diazote suivi d'une migration (d'un

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> [283] K. Ikeuchi, K. Murasawa, H. Yamada, Synlett **2019**, *30*, 1308–1312.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> [284] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151–152.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> [285] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1977**, 869–874.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> [286] S. Ohira, K. Okai, T. Moritani, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 721–722.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> [287] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107–108.

atome d'hydrogène dans le cas des aldéhydes ou d'un groupement carboné dans le cas des cétones) permet d'obtenir l'alcyne (Schéma 145).



Schéma 145 : Mécanisme du réarrangement de Colvin

Le réarrangement de Colvin a donc pu trouver des applications en synthèse totale notamment. Myers<sup>18</sup> et Fürstner<sup>19</sup> l'ont par exemple utilisée sur des lactols pour la synthèse de la Kédarcidine et de l'Hikizimycine, respectivement (Schéma 146). L'utilisation de ces aldéhydes masqués nécessite l'emploi d'une quantité de base lithiée supérieure aux conditions classiques afin d'ouvrir le lactol avant l'homologation.



Schéma 146 : Exemple d'utilisation du réarrangement de Colvin en synthèse totale

Dans le deuxième cas, l'alcyne silylé a été obtenu en plus de l'alcyne vrai. Une réaction de désilylation a fourni l'alcyne terminal avec un rendement global de 62 %.

### b) Synthèse d'aldéhydes acétyléniques à partir du pool chiral

Cette deuxième stratégie nous permet d'obtenir des aldéhydes acétyléniques à partir d'intermédiaires dérivés du « pool chiral », des furanosides adéquatement protégés.

Le premier substrat est préparé à partir du D-ribose. Le *cis*-diol a été protégé sous forme d'acétonide en conditions de catalyse acide. L'hémiacétal a ensuite été réduit par NaBH<sub>4</sub> en conditions aqueuses, le diol résultant étant alors soumis à une coupure oxydante en présence de NalO<sub>4</sub> sans purification intermédiaire.<sup>20</sup> Le lactol <u>66</u> obtenu – avec un ratio  $\alpha/\beta$  de 1 : 5 (sans conséquence pour la suite de la synthèse) – a pu être engagé dans les conditions de la

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> [230] A. G. Myers, S. D. Goldberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2732–2735.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> [288] A. Fürstner, M. Wuchrer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76–89.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> [289] U. Murali Krishna, K. D. Deodhar, G. K. Trivedi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4829–4836.

réaction de Colvin proches de celles de Fürstner. L'homologation de l'aldéhyde en alcyne suivie de la désilylation a fourni l'alcool <u>67</u> avec 60 % de rendement à l'échelle du gramme (Schéma 147).



Schéma 147 : Tentative de synthèse d'un aldéhyde acétylénique à partir du D-ribose

Le substrat en tant qu'aldéhyde masqué étant sensible à l'épimérisation sur le centre oxygéné adjacent au carbonyle, la question de la configuration absolue des centres stéréogènes de l'hydroxyalcyne obtenu se pose. D'après une étude menée par McDonald *et al.*, l'alcynylation de Colvin sur les dérivés de ribose n'entraine pas d'épimérisation des produits contrairement à la réaction d'Ohira-Bestmann.<sup>21</sup> En effet, grâce à une réaction de cycloisomérisation catalysée par un complexe de tungstène réalisée sur les alcynes obtenus par ces méthodes d'homologation, les auteurs ont pu obtenir des preuves d'épimérisation (ou non), par analyses de diffraction des rayons X ou analyse RMN selon les cas (Schéma 148). L'isomère *trans* formé, dans le cas de l'épimérisation, est probablement le plus stable thermodynamiquement.



Schéma 148 : Etude de l'épimérisation lors de réactions d'alcynylation par McDonnald et al.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> [290] F. E. McDonald, D. Ding, A. J. Ephron, J. Bacsa, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3295–3298.

N'ayant obtenu qu'un seul diastéréoisomère, il est raisonnable de penser que le centre stéréogène sensible dans notre substrat n'a pas épimérisé pendant l'alcynylation de Colvin. L'aldéhyde désiré n'a cependant pas été isolé, probablement du fait de sa volatilité ou son instabilité. C'est pourquoi nous avons opté pour des groupements protecteurs d'alcool de masse plus élevée et moins sensibles que l'acétonide, tels que des éthers benzyliques. En effet lors d'essais d'iodation de cet alcool (Ph<sub>3</sub>P/l<sub>2</sub>/imidazole), nous avons observé la déprotection de l'acétonide menant au diol correspondant.

Les intermédiaires suivants ont été synthétisés à partir de l'acide L-thréonique et de l'acide Disoascorbique afin d'obtenir théoriquement les diols *cis*<sup>22</sup> et *trans*.<sup>23</sup> Les deux lactones obtenues ont ensuite été protégées en présence de bromure de benzyle et d'oxyde d'argent. Compte tenu du coût de ce dernier réactif, d'autres moyens de protection avaient été testés au sein de notre équipe (NaH/BnBr ou TfOH/trichloroacétimidate de benzyle) mais s'étaient révélés infructueux. Dans le cas de la *cis*-lactone, la réaction de benzylation a fourni le produit dibenzylé souhaité avec un rendement de 47 % ainsi qu'un produit monobenzylé avec un rendement de 22 % malgré la durée prolongée de la réaction (72 h). La réduction des lactones protégées résultantes par le DIBAL-H a permis d'obtenir les deux lactols, <u>70-trans</u> et <u>70-cis</u>, avec des rendements quantitatifs. Ces derniers ont pu être engagés dans les conditions de la réaction d'alcynylation de Colvin. Les alcools <u>71-trans</u> et <u>71-cis</u> ont été obtenus avec de faibles rendements de 19 % et 34 % respectivement (Schéma 149). Ces résultats sont probablement imputables à l'élimination d'un groupement benzyle lors de la réaction, fortement suggéré par la présence d'alcool benzylique (détecté par CCM et RMN <sup>1</sup>H) dans les bruts réactionnels correspondants.



Schéma 149 : Synthèse de deux alcools acétyléniques à partir de l'acide L-thréonique et de l'acide Disoascorbique

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> [291] J. Dunigan, L. O. Weigel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225–6227.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> [292] J. Pabba, B. P. Rempel, S. G. Withers, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.

Malgré les faibles rendements obtenus lors de l'alcynylation, la synthèse de l'aldéhyde a été menée à terme. Les deux alcynes <u>71-trans</u> et <u>71-cis</u>, ont été engagés dans des réactions de couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène. Nous avons remarqué que la réaction d'aldolisation était plus efficace quand l'alcyne n'est pas terminal, de la même manière que pour la réaction d'alkylation utilisée dans le chapitre précédent. Enfin les alcools ont été oxydés par le périodinane de Dess-Martin pour donner les aldéhydes <u>73-trans</u> et <u>73-cis</u> correspondants avec des rendements de 78 % et 79 % (Schéma 150).



Schéma 150 : Couplage de Sonogashira et oxydation des alcools 71-trans et 71-cis

Afin de tenter d'améliorer l'efficacité de l'alcynylation, l'homologation a également été testée sur le lactol <u>70-trans</u> en employant le réactif de Ohira-Bestmann – le 1-diazo-2-oxopropylphosphonate. L'alcyne attendu a été obtenu avec un rendement légèrement amélioré de 39 % (Schéma 151). Cependant il faut noter que ce substrat (*trans*-diol dibenzylé) est certainement moins sensible à l'épimérisation que son diastéréoisomère *cis*. L'emploi de cette réaction pourrait être envisagé pour synthétiser d'autres alcools acétyléniques à condition qu'ils ne soient pas épimérisables.



Schéma 151 : Essai de réaction d'Ohira-Bestmann sur le lactol 70-trans

Quatre aldéhydes acétyléniques énantiopurs ont donc été synthétisés par homologation de Colvin ou aldolisation d'Evans. Ils ont été engagés dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation afin d'obtenir nos premiers substrats polyfonctionnalisés possédant des centres stéréogènes définis.



Schéma 152 : Aldéhydes acétyléniques disponibles pour la réaction d'aldolisation-carbamoylation

### III) Vers l'obtention de spiro-iminosucres

#### 1) Aldolisation-carbamoylation

Les différents aldéhydes ont donc été engagés dans la réaction d'aldolisation-carbamoylation. Le premier à avoir été utilisé est celui possédant un groupement phényle et un groupement hydroxyle silylé. Le carbamate phénolique <u>46</u> est déprotoné par une solution de LiHMDS avant de réagir avec l'aldéhyde <u>64a</u> à basse température (Schéma 153). A partir de ces deux réactifs, quatre diastéréoisomères peuvent théoriquement être obtenus (Schéma 153). Il y a deux isomères *trans* possibles ainsi que deux isomères *cis* (relation *cis/trans* définie ici entre l'ester et la chaine carbonée). Il faut cependant souligner que, comme démontré dans le chapitre précédent, la cyclisation décarboxylante procède de façon « diastéréoconvergente » : l'information stéréochimique du carbone lié à l'ester activé n'influence théoriquement pas l'issue de la cyclisation radicalaire 5-*exo*-dig (fournissant exclusivement des produits de cyclisation *cis*). Seuls deux spirocycles devraient être alors obtenus *in fine*, avec un contrôle stéréochimique induit par la configuration absolue du carbone oxygéné adjacent à l'ester.





Schéma 153 : Différents diastéréoisomères pouvant être obtenus suite à l'aldolisation-carbamoylation et les spirocycles correspondants

Seuls deux diastéréoisomères ont été isolés lors de cette aldolisation avec un *ratio* diastéréoisomérique de 37 : 63. Leur configuration n'a pas été identifiée à ce jour (Schéma 153). La présence de centres stéréogènes définis sur l'aldéhyde permet certainement une induction dans la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation-carbamoylation. La prochaine étape était la déprotection de l'ester de *tert*-butyle en conditions acides. Les deux

diastéréoisomères ont été engagés indépendamment avec de l'acide trifluoroacétique à température ambiante. Le diastéréoisomère majoritaire a fourni le tricycle <u>75</u>, issu d'une lactonisation avec perte du groupement TBS. Les conditions acides ont possiblement initié la déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. L'hydroxyle résultant a ensuite pu attaquer l'ester *tert*-butylique (lui-même probablement activé dans ces conditions) pour former la lactone. Cependant, à partir du diastéréoisomère minoritaire, c'est l'hydroxyacide <u>76</u> qui a été obtenu (Schéma 154). A partir d'études de modèles moléculaires, il semblerait que le diastéréoisomère minoritaire serait un diastéréoisomère *trans* : la lactonisation à partir de cet isomère apparaît comme plus difficile en raison de contraintes stériques et géométriques. Le diastéréoisomère majoritaire serait donc défini par une relation *cis* entre l'ester et la chaîne carbonée.



Schéma 154 : Réaction d'aldolisation-carbamoylation avec l'aldéhyde 64a et lactonisation

La tentative d'ouvrir la lactone et de protéger de nouveau le groupement hydroxyle s'est révélée infructueuse (LiOH/dioxane/H<sub>2</sub>O suivi de NaH puis TIPSCI). Il est possible que la lactone se soit ouverte pour former l'hydroxy-acide correspondant mais celui-ci a très probablement subi une nouvelle lactonisation suite à l'ajout de NaH puis TIPSCI. Pour éviter cette lactonisation indésirée, nous avons donc synthétisé l'aldéhyde <u>64b</u> possédant un éther de benzyle plus résistant aux conditions acides anhydres.

En comparaison avec l'aldolisation mettant en jeu un aldéhyde non fonctionnalisé, l'aldolisation avec l'aldéhyde <u>64b</u> a donné un rendement plus faible – 52 % contre 76 % – sans consommation totale de l'ester de départ. Avant de continuer, nous avons donc décidé d'étudier la déprotonation du carbamate phénolique <u>46</u>. Le substrat a donc été déprotoné dans différentes conditions (Tableau 5) puis du méthanol deutéré a été ajouté. L'incorporation de deutérium est estimée par analyse de la RMN du proton (analyse de l'intégrale partielle). Dans les conditions classiques (entrée 1), le produit deutéré a été formé avec un rendement de 70 %. La déprotonation semble donc être partielle sans récupération d'autres produits. L'augmentation du temps de déprotonation de 45 min à 1,5 h à permis d'obtenir 85 % de deutération (entrée 2). Le remplacement de LiHMDS par LDA n'a pas permis d'améliorer ces résultats. Les conditions de l'entrée 2 ont donc été donc utilisées par la suite.



Tableau 5 : Optimisation de la déprotonation du carbamate phénolique 46

L'aldéhyde <u>64b</u> a donc été engagé dans les nouvelles conditions d'aldolisationcarbamoylation. Le carbamate cyclique a été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères difficilement séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. Pour améliorer cette séparation, le brut réactionnel a été traité par des ions fluorures afin d'obtenir l'alcyne vrai correspondant, plus polaire. Deux diastéréoisomères ont été isolés avec un rendement global de 37 % sur deux étapes et un *ratio* diastéréoisomérique de 32 : 68. Seul l'ester majoritaire, dont la configuration n'a pas été confirmée à ce jour, a été déprotégé en conditions acides puis activé en tant qu'ester de phthalimidoyle <u>78a</u> avec 93 % de rendement (Schéma 155).



Schéma 155 : Réaction d'aldolisation-carbamoylation avec l'aldéhyde 64b et activation de l'acide

La même voie de synthèse a pu être appliquée à l'aldéhyde acétylénique <u>**73-trans.</u>** L'aldolisation-carbamoylation a ici à nouveau fourni deux diastéréoisomères (isolés) avec un *ratio* de 36 : 64 et un bon rendement de 63 % (Schéma 156). L'ester *tert*-butylique du diastéréoisomère majoritaire de <u>**77b**</u> a été déprotégé puis estérifié en présence de *N*-hydroxyphthalimide pour obtenir l'ester activé <u>**78b**</u>.</u>



Schéma 156 : Réaction d'aldolisation-carbamoylation avec l'aldéhyde 73-trans et activation de l'acide

Pour finir, le dernier aldéhyde acétylénique <u>73-cis</u> a été engagé dans les mêmes conditions. Seul un diastéréoisomère a pu être isolé avec un rendement de 31 % (Schéma 157). Le deuxième isomère, ainsi qu'un troisième à l'état de trace, présents dans le brut réactionnel n'ont pas pu être isolés pour être identifiés clairement. L'activation en tant qu'ester de phthalimidoyle n'a pas encore été réalisée.



Schéma 157 : Réaction d'aldolisation-carbamoylation avec l'aldéhyde 73-cis

Deux esters de phthalimidoyle énantiopurs ont donc été synthétisés. Ils ont pu être testés dans les conditions de spirocyclisation afin d'obtenir nos premiers spiro-iminosucres.

#### 2) Catalyse photoredox

Avec ces nouveaux substrats en main, nous avons étudié leur réactivité dans les conditions de décarboxylation cyclisante de deuxième génération. Malheureusement, les spirocycles désirés n'ont pas été obtenus (Schéma 158).



Schéma 158 : Tests de cyclisation décarboxylante des esters de phthalimidoyle 78b et 78a

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées quant à l'échec de la cyclisation. Premièrement, il est possible que la rotation facile de la chaine fonctionnalisée, conjointe à un encombrement stérique plus important que dans le cas des modèles, défavorise une « préorganisation » productive : en d'autres termes la conformation dominante de la chaine serait défavorable à la spirocyclisation des deux substrats. De plus les alcynes ne sont théoriquement pas les accepteurs de radicaux les plus réactifs par rapport aux alcènes – notamment électro-appauvris – vis-à-vis de notre radical tertiaire très nucléophile. En effet la vitesse de cyclisation selon un mode 5-*exo*-trig est typiquement d'environ 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> pour un alcène électro-appauvri<sup>24</sup> alors que selon un mode 5-*exo*-dig elle est d'environ 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>.s<sup>-1.25</sup> Si cette fonction était remplacée par un acrylate ou une sulfone aromatique, il est possible que la maximisation des effets polaires, permettant d'abaisser l'énergie de l'état de transition, favoriserait la formation de la liaison désirée. Cependant un centre stéréogène supplémentaire serait formé par la cyclisation en 5-*exo*-trig pouvant complexifier le mélange de diastéréoisomères qui serait obtenu.

La deuxième hypothèse est qu'une réaction parasite de 1,5-HAT aurait lieu entre un des radicaux formés et le groupement benzyle protégeant l'alcool. Pour les deux substrats, le radical vinylique formé après cyclisation pourrait potentiellement abstraire l'atome d'hydrogène en position benzylique pour fournir un nouveau radical. Ce nouveau radical subirait ensuite une fragmentation fournissant un radical stabilisé par délocalisation et du benzaldéhyde, rendant le processus favorable (Schéma 159).<sup>26</sup> La réaction n'ayant été effectuée qu'une seule fois, aucun des sous-produits n'a à ce jour été détecté pour prouver cette hypothèse de dégradation.



Schéma 159 : Réaction parasite de 1,5-HAT envisagée à partir du radical vinylique

Pour l'ester de phthalimidoyle <u>78b</u>, un tel processus d'abstraction [1,5] d'un atome d'hydrogène depuis une position activée pourrait également avoir lieu à partir du radical

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> [226] S. Jockusch, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3921–3925.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> [227] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373–376.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> [293] I. Rochigneux, M.-L. Fontanel, J.-C. Malanda, A. Doutheau, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 2017–2020.

tertiaire initialement formé par décarboxylation. L'atome d'hydrogène benzylique pourrait également être abstrait pour fournir un radical qui fragmenterait (Schéma 160).



Schéma 160 : Réaction parasite de 1,5-HAT envisagée à partir du radical tertiaire

L'abstraction d'un atome d'hydrogène benzylique est un processus très favorable car la liaison C-H possède une faible énergie (~ 85 kcal.mol<sup>-1</sup> contre ~ 110 kcal.mol<sup>-1</sup> pour une liaison C-H vinylique).<sup>27,28</sup> Il est donc possible que ces deux phénomènes se produisent lors des essais de spirocyclisation.

Bien que le phénomène d'abstraction d'atome d'hydrogène [1,5] soit le plus répandu, il n'est pas exclu que cette abstraction puisse également se dérouler selon un mode [1,6], moins répandu mais existant.<sup>29</sup> Les radicaux issus des esters de phthalimidoyle <u>78a</u> et <u>78b</u> ainsi que les différents radicaux intermédiaires pourraient également subir des abstractions d'atome d'hydrogène [1,6], non illustrées.

La protection des groupements hydroxyles en tant qu'éthers silylés permettrait d'éviter cette dégradation en éliminant la possibilité d'abstraction d'atome d'hydrogène [1,n].

# IV) Conclusion

Après avoir développé une méthode de spirocyclisation décarboxylante induite par la lumière visible, nous nous sommes focalisés sur la préparation de substrats polyfonctionnalisés énantiopurs afin de former nos premiers glycomimétiques.

Dans un premier temps, différents aldéhydes acétyléniques ont été synthétisés grâce à l'aldolisation d'Evans ou l'alcynylation de Colvin. Quatres aldéhydes ont pu être obtenus avec des groupements fonctionnels et/ou des configurations absolues différents. La substitution de l'alcyne a aussi pu être modifiée.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> [294] K. R. Przybylak, M. T. D. Cronin, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2010**, 955, 165–170.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> [295] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> [296] M. Nechab, S. Mondal, M. P. Bertrand, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 16034–16059.

L'utilisation d'autres furanosides provenant du « pool chiral » nous permettrait d'accéder à différentes configurations absolues par homologation de Colvin. De même la modification des conditions d'aldolisation mèneraient à d'autres produits aldoliques, tel que l'anti-aldol en remplaçant le système Bu<sub>2</sub>BOTf/Et<sub>3</sub>N par les conditions MgCl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N/TMSCl.<sup>30</sup> La modification de la configuration absolue de la copule d'Evans est aussi envisageable.

Ensuite la réaction d'aldolisation-carbamoylation a pu être étudiée. Après avoir optimisé le temps de déprotonation, les rendements ont pu atteindre 63 % et ont fourni des *ratio* diastéréoisomériques allant de 4 : 6 à 3 : 7. Les configurations absolues des diastéréoisomères isolés n'ont pas été déterminés à ce jour. Le caractère cristallin des esters de phthalimidoyle obtenus à la fin de la synthèse pourra peut-être permettre l'obtention de cristaux, susceptibles d'être analysés par diffraction des rayons X.

Malheureusement, une fois soumis aux conditions de décarboxylation radicalaire, les substrats n'ont pas fourni les spirocycles désirés. L'hypothèse principale pour l'expliquer est l'existence du réaction parasite de 1,5-HAT impliquant un des deux radicaux formés et la liaison C-H benzylique. Ce processus est fortement plausible au vu des énergies de liaisons impliquées et précédents en la matière. Afin d'éviter cette réaction parasite détériorant notre substrat, de nouveaux groupements protecteurs d'alcool sont envisagés tels que des groupements triisopropylsilyle déjà utilisés dans le chapitre 2 (Schéma 161). L'idéal serait aussi de préparer un ester dont la déprotection serait orthogonale à ces groupements silylés, comme un ester de benzyle par exemple. Cependant sa déprotection devra être étudiée pour ne pas affecter l'alcyne. L'utilisation de trichlorure de bore serait envisageable. L'activation de l'acide en tant qu'ester de phthalimidoyle se déroulerait alors sans toucher aux groupements protecteurs d'alcool.





Une autre alternative serait d'utiliser une protection de diol tel qu'un acétal, déjà étudiée dans ce chapitre. L'avantage de ce groupement protecteur cyclique pourrait être la rigidification de la chaine. La conformation privilégiée de la chaine carbonée portant l'accepteur alcyne serait peut-être plus favorable à la cyclisation que celle évaluées jusqu'à présent. Les acétals étant

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> [297] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393.

sensibles aux conditions acides, un ester de (triméthylsilyl)éthoxyméthyle pourrait être utilisé et déprotégé en présence d'ion fluorure avant l'activation en ester de phthalymidoyle (Schéma 162).



Schéma 162 : Utilisation d'un acétal cylique comme groupement protecteur du diol

Les spirocycles ainsi obtenus pourront être fonctionnalisés selon les plans exposés à la fin du chapitre précédent afin d'obtenir les premiers exemples de spiro-iminosucres. La déprotection du carbamate cyclique fournira une fonction hydroxyle supplémentaire (Schéma 163). Ainsi ces spiro-iminosucres inédits pourront être testés dans un premier temps au laboratoire en tant qu'inhibiteurs d'enzymes commerciales.



Schéma 163 : Perspectives de post-fonctionnalisation et déprotection des spirocycles obtenus par catalyse photoredox
# V) Partie expérimentale

## Reaction and purification

Commercially available starting materials were purchased from commercial suppliers as Sigma-Aldrich Co., Alfa Aesar GmnH & Co., Acros Organics, Fluorochem or Carbosynth Lmtd and were used without further purification. Tetrahydrofuran (THF) was distilled over Na/benzophenone under Ar. Dichloromethane (DCM) was dried and stored over 4Å molecular sieves. Anhydrous reagent grade dimethylformamide (DMF) was purchased and used as received. Triethylamine (Et<sub>3</sub>N) was distilled over and stored over KOH under Ar.

Reactions were performed using standard glassware or vials under Ar unless otherwise specified. Thin Layer Chromatographies (TLC) were performed on aluminum sheets coated with silica gel  $60F_{254}$  purchased from E. Merck. Eluted TLC were revealed under UV light (254 nm) and with molybdophosphoric acid or potassium permanganate upon heating. Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 40-63 µm) purchased from E. Merck or using an automatic flash chromatography device.

"Brine" means a saturated aqueous solution of sodium chloride.

## Characterisation

Proton (<sup>1</sup>H) and carbon (<sup>13</sup>C) Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on 400 MHz and 500 MHz Bruker spectrometers. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) relative to the solvent signals: CDCl<sub>3</sub> (residual CHCl<sub>3</sub>),  $\delta_H$  = 7.26 ppm,  $\delta_C$  = 77.16 ppm. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (*J* expressed in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer (DEPT) experiments. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C signals were assigned by 2D experiments (COSY, HSQC, HMBC and NOESY) when required. Partial integration values are given for compounds displaying rotameric mixtures on <sup>1</sup>H spectra.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One spectrophotometer and wavelengths are quoted in wave numers (cm<sup>-1</sup>). High Resolution Mass Spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). Optical rotations were measured at 589 nm (sodium lamp) and 20 °C on an Anton Paar MCP 200 polarimeter with a path length of 1 dm. The concentration (*c*) is indicated in gram per decilitre.

#### General procedure B for the aldolisation of substrate (GPB)

To a solution of LiHMDS (1M in THF, 1.2 eq) under Ar at -30 °C was added the substrate (1 eq) dissolved in THF. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 45 min. At -78 °C was added dropwise the aldehyde (1.2 eq) dissolved in THF. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred until completion of the reaction, as monitored by TLC. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (twice) and brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with the appropriate solvent system to give the product.

3-(triisopropylsilyl)propiolaldehyde (60)

$$\mathsf{TIPS} = 1 \\ 3 2 0$$

To a solution of (triisopropylsilyl)acetylene (4 mL, 17.8 mmol, 1 eq) in THF (30 mL) at 0 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 11.7 mL, 18.7 mmol, 1.05 eq) dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. At 0 °C was added dimethylformamide (2.8 mL, 35.6 mmol, 2 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into a 10% aqueous solution of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (100 mL) and Et<sub>2</sub>O (100 mL) at 0 °C. The layers were separated. The organic layer was washed with water (2 x 50 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). Finally, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated carefully under reduced pressure. The crude product was filtered through a pad of silica gel eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was concentrated carefully under reduced pressure to give 3-(triisopropylsilyl)propiolaldehyde <u>60</u> (3.77 g, 17.8 mmol, quant.) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>31</sup>

TLC R<sub>f</sub> = 0.74 (EtOAc/Cyclohexane 10:90)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H, H-1), 1.10 (s, 21H, H-TIPS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.62 (C-1), 104.60 (C-2), 100.76 (C-3), 18.51 (C-TIPS), 11.05 (C-TIPS).

(R)-4-benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidin-2-one (61)



To a solution of (*R*)-4-benzyl-oxazolidin-2-one (800 mg, 4.5 mmol, 1 eq) in THF (16 mL) at -78 °C was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.1 mL, 5 mmol, 1.1 eq) dropwise under Ar. Still at -78 °C was added phenylacetyl chloride (0.66 mL, 5 mmol, 1.1 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h. After completion (as monitored by TLC), the reaction mixture was warmed up to room temperature and was quenched by addition of a

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> [298] O. Robles, F. E. McDonald, Org. Lett. **2008**, *10*, 1811–1814.

saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). THF was evaporated under reduced pressure.  $CH_2Cl_2$  (50 mL) was added, layers were separated and the organic layer was washed with water (30 mL), a 10% aqueous solution of NaOH (50 mL), water (2 x 30 mL) and brine (40 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give (*R*)-4-benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidine-2-one (905 mg, 3 mmol, 68%) as a white solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>32</sup>

**TLC**  $R_f = 0.41$  (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70)

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 – 7.01 (m, 10H, H-Ar), 4.58 (m, 1H, H-4), 4.26 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3a), 4.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3b), 4.13 – 4.03 (m, 2H, H-7), 3.17 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, H-8a), 2.67 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1H, H-8b).

(*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4ynoyl)oxazolidin-2-one (<u>62</u>)



For this reaction, all the temperatures are measured in the reaction mixture.

To a solution of (*R*)-4-benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidine-2-one (600 mg, 2 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) under Ar at - 40 °C was added a solution of Bu<sub>2</sub>BOTf (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.4 mL, 2.4 mmol, 1.16 eq) dropwise, followed by triethylamine (0.36 mL, 2.4 mmol, 1.16 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. At -78 °C was added 3-(triisopropylsilyl)-2-propynal (470 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at – 78 °C and then for 3 h at 0 °C. After completion (as monitored by TLC), the reaction mixture as warmed up to room temperature. Phosphate buffer (pH = 7, 3 mL) was added, followed by MeOH (7 mL) and a mixture H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/MeOH (1:2, 12 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) to give (*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-phenyl-

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> [299] Y. Lu, P. W. Schiller, Synthesis 2001, 2001, 1639–1644.

5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoyl)oxazolidin-2-one (781,6 mg, 1.55 mmol, 76%) as a single diastereoisomer as a viscous oil.

**TLC**  $R_f = 0.39$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.44 – 7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.26 – 7.12 (m, 3H, H-Ar), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 5.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7), 5.08 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H, H-8), 4.80 – 4.66 (m, 1H, H-4), 4.19 – 4.06 (m, 2H, H-3), 3.07 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H-11a), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 8.6 Hz, 1H- H-11b), 2.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-OH), 1.06 (s, 21H, H-TIPS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.58 (C-1), 152.60 (C-6), 134.66 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.54 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.95 (C-Ar), 129.49 (C-Ar), 128.94 (C-Ar), 128.84 (C-Ar), 128.36 (C-Ar), 127.38 (C-Ar), 106.32 (C-9), 87.11 (C-10), 65.95 (C-3), 64.41 (C-8), 56.09 (C-7), 54.82 (C-4), 37.30 (C-11), 18.64 (C-TIPS), 11.17 (C-TIPS).

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>4</sub>Si : 528.2540; found : 528.25.17

**IR v** 3459, 2942, 2864, 1777, 1683, 1455, 1365, 1207, 1106, 1054, 997, 881, 757, 698, 672 cm<sup>-1</sup>

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_{D}^{20}$ : + 12.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

(*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoyl)oxazolidin-2-one (<u>63a</u>)



To a solution of <u>62</u> (3.1 g, 6.13 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (50 mL) under argon at 0 °C was added 2,6-lutidine (1.78 mL, 15.32 mmol, 2.5 eq) followed by TBSOTf (2.11 mL, 9.19 mmol, 1.5 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. After completion of the reaction (as monitored by TLC), an saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$  (50 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (43 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohxane 0: 100 to 5: 95) to give (*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-((*tert*-

butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoyl)oxazolidin-2-one <u>63a</u> (3.42 g, 5.52 mmol, 90 %).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.69 (ddt, *J* = 8.5, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.04 (dd, *J* = 13.6, 3.3 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 21H), 0.69 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.27 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.34, 152.64, 134.94, 134.87, 129.93, 129.55, 128.94, 128.49, 127.91, 127.36, 108.38, 85.42, 65.91, 65.50, 57.22, 54.98, 37.40, 25.54, 18.67 (d, *J* = 2.1 Hz), 18.08, 11.27, -5.01, -5.60.

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>KNO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> : 658.3145, found : 658.3128.

**IR v** 3063, 2947, 2864, 2172, 1772, 1693, 1462, 1454, 1389, 1367, 1350, 1253, 1227, 1207, 1180, 1106, 1073, 1054, 996, 886, 855, 834, 780, 759, 700, 674 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_D^{20}$ : + 28.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

(2*S*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-yn-1ol (S1)



To a solution of <u>63a</u> (3.42 g, 5.52 mmol, 1 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (110 mL : 20 mL : 20 mL) at 0 °C was added portionwise NaBH<sub>4</sub> (1.25 g, 33.0 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (70 mL) was carefully added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95) to give (2*S*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-yn-1-ol S1 (1.6 g, 3.58 mmol, 65 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.20 (m, 5H), 4.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 11.0, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 3.14 (dt, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 21H), 0.87 (s, 11H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.68, 129.06, 128.42, 127.30, 106.68, 88.26, 67.32, 64.35, 54.19, 25.77, 18.68, 18.22, 11.33, -4.60, -5.30.

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> : 469.2929, found : 469.2917.

**IR v** 2928, 2891, 2864, 2170, 1496, 1462, 1387, 1361, 1252, 1096, 1063, 1003, 882, 835, 778, 697, 670 cm<sup>-1</sup>.

## **Opt. Rot.** [*α*]<sup>20</sup><sub>*D*</sub>: + 10.9 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynal (**64a**)



To a solution of S1 (1.6 g, 3.58 mmol, 1 eq) and NaHCO3 (0.99 g, 11.82 mmol, 3.3 eq) in  $CH_2CI_2$  (25 mL) at 0 °C was added portionwise Dess-Martin periodinane (3.0 g, 7.16 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (50 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (50 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). The combined aqueous layers were extracted with  $CH_2CI_2$  (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a pad of silica eluting with  $CH_2CI_2$  to give (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynal **64a** (1.39 g, 3.12 mmol, 87 %) as a colourless liquid. *This aldehyde tends to epimerisation over storage or too long time on silica gel so it was use as fast as possible*.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 7.37 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 4.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.72 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H, H-2), 1.01 (d, J = 1.7 Hz, 21H, H-TIPS), 0.81 (s, 9H, H-TBS), 0.07 (s, 3H, H-TBS), -0.00 (s, 3H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.26 (C-1), 133.77 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.33 (C-Ar), 128.53 (C-Ar), 127.90 (C-Ar), 106.55 (C-4), 88.23 (C-5), 64.97 (C-2), 64.04 (C-3), 25.69, 18.63, 18.17, 11.26, -4.57, -5.29.

(*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4ynoyl)oxazolidin-2-one (**63b**)



To a solution of <u>62</u> (500 mg, 1 mmol, 1 eq) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) at 0 °C was added benzyl trichloroacetimidate (749 mg, 3 mmol, 3 eq) dissolved in hexanes (10 mL) followed by a few drops of TfOH. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (70 mL). The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95) to give (*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoyl)oxazolidin-2-one <u>63b</u> (417.9 mg, 0.71 mmol, 71 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.11 (m, 6H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 13.6, 3.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 13.6, 8.3 Hz, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 21H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.86, 152.73, 137.51, 134.75, 134.61, 129.70, 129.55, 128.93, 128.61, 128.30, 127.97, 127.68, 127.35, 105.28, 88.01, 70.43, 70.14, 65.87, 54.97, 54.51, 37.33, 18.73, 11.25.

**HRMS** (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>KO<sub>4</sub>Si : 634.2749, found : 634.27.48.

**IR v** 3088, 3064, 2842, 2891, 2864, 1780, 1694, 1496, 1454, 1386, 1364, 1208, 1096, 1071, 997, 909, 882, 731, 696, 679, 647 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_{D}^{20}$ : + 45.9 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>)

(2S,3R)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-yn-1-ol (S2)



To a solution of <u>63b</u> (459.7 mg, 0.77 mmol, 1 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (15 mL : 2.5 mL : 2.5 mL) at 0 °C was added portionwise NaBH<sub>4</sub> (175.11 mg, 4.63 mmol, 6 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>CI (20 mL) was carefully added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90) to give (2*S*,3*R*)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-yn-1-ol S2 (191.4 mg, 0.45 mmol, 59 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.23 (m, 10H), 4.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 11.0, 7.6, 4.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.27 (dt, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 21H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.46, 137.53, 128.97, 128.56, 128.45, 128.21, 127.98, 127.30, 104.02, 90.49, 72.19, 70.69, 64.42, 52.22, 18.73, 11.31.

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>KO<sub>2</sub>Si : 461.2273, found : 461.2291.

**IR v** 3421, 3030, 2942, 2890, 2864, 2166, 1496, 1454, 1383, 1366, 1334, 1244, 1205, 1063, 1028, 997, 918, 882, 737, 697, 676 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [*α*]<sup>20</sup><sub>*D*</sub>: + 62.0 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>)

(2R,3R)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynal (64b)



To a solution of S2 (1.18 g, 2.8 mmol, 1 eq) and NaHCO3 (0.78 g, 9.23 mmol, 3.3 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) at 0 °C was added portionwise Dess-Martin periodinane (2.37 g, 5.59 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  (50 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (50 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). The combined aqueous layers were extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a pad of silica gel eluting with  $CH_2Cl_2$  to give (2*R*,3*R*)-3-(benzyloxy)-2-phenyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynal **64b** (1.1 g, 2.63 mmol, 94 %) as a colourless liquid. *This aldehyde tends to epimerisation over storage or too long time on silica gel so it was use as fast as possible.* 

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-1), 7.38 – 7.22 (m, 10H, H-Ar), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-3), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 3.83 (dd, J = 5.6, 1.9 Hz, 1H, H-2), 1.06 (d, J = 4.1 Hz, 21H, H-TIPS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.57 (C-1), 137.38 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.43 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.10 (C-Ar), 128.66 (C-Ar), 128.55 (C-Ar), 128.20 (C-Ar), 127.97 (C-Ar), 103.41 (C-4), 90.90 (C-5), 70.63 (C-O*C*H2Ph), 68.95 (C-3), 62.67 (C-2), 18.68, 11.23.

**HRMS** (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>KO<sub>2</sub>Si : 459.2116, found : 459.2147.

**IR v** 3030, 2942, 2891, 2864, 1727, 1496, 1454, 1384, 1366, 1329, 1243, 1071, 1028, 996, 919, 882, 736, 697, 677 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_D^{20}$ : + 74.4 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

2,3-O-Isopropylidene-D-ribofuranose (65)



To a solution of D-ribose (20 g, 133.3 mmol, 1 eq) in acetone (200 mL) was added  $H_2SO_4$  (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The pH was adjusted to 6-7 by addition of Ca(OH)<sub>2</sub>. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in Et<sub>2</sub>O (60 mL) and washed with brine (3 x 30 mL) and water (2 x 30 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). The combined organic layers were dired over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give 2,3-O-Isopropylidene-D-ribofuranose <u>65</u> (19.93 g, 104.8 mmol, 79%) as a colourless solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>33</sup>

**TLC**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/Cyclohexane 50 : 50).

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38 (s, 2H, OH), 4.79 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H, H-Me), 1.29 (s, 3H, H-Me).

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> [300] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, Org. Lett. 2011, 13, 42–45.



To a slurry of NaBH<sub>4</sub> (3.84 g, 101.6 mmol, 1 eq) in water (200 mL) at 0 °C was added 2,3-O-Isopropylidene-D-ribofuranose <u>65</u> (19.32 g, 101.6 mmol, 1 eq) dissolved in water (400 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h. After completion of the first step (as monitored by TLC), acetic acid (7 mL) was added to reach pH = 6. At 0 °C NaIO<sub>4</sub> (21.73 g, 101.6 mmol, 1 eq) was added portionwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 3 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction was concentrated under reduced pressure (ca half of water was removed) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10:90) to give 2,3-*O*-Isopropylidene-*D*-erythrose <u>66</u> (10.26 g, 64 mmol, 63%) as a colourless solid. Analytical data were in accordance with those reported in literature.<sup>34</sup> (ratio anomer  $\alpha$ :  $\beta$  1:5).

**TLC**  $R_f = 0.34$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 : 95)

β anomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.40 (s, 1H, H-4), 4.82 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H, H-1a), 4.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1b), 1.45 (s, 3H, H-Me), 1.30 (s, 3H, H-Me).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 112.42 (C-6), 101.87 (C-4), 85.25 (C-3), 80.04 (C-2), 72.00 (C-1), 26.29 (C-Me), 24.82 (C-Me).

α anomer:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-4), 4.74 (ddd, *J* = 6.3, 3.7, 0.9 Hz, 1H, H-3), 4.47 (dd, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, *J* = 11.0, 0.9 Hz, 1H, H-1a), 3.53 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H, H-1b), 1.53 (s, 3H, H-Me), 1.36 (s, 3H, H-Me).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 113.56 (C-6), 97.57 (C-4), 79.68 (C-3), 78.36 (C-2), 67.73 (C-1), 26.06 (C-Me), 24.98 (C-Me).

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> [301] T. M. Chapman, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 3397–3414.



To a solution of diisopropylamine (6.78 mL, 48 mmol, 3.2 eq) in THF (18.5 mL) at 0 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 29 mL, 46.5 mmol, 3.1 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred 10 min. At 0 °C trimethylsilyldiazomethane (11.25 mL, 22.5 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min. At - 78 °C was added 2,3-O-Isopropylidene-D-erythrose 66 (2.4 g, 15 mmol, 1 eq) dissolved in THF (18.5 mL) dropwise. The reaction mixture was warm up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>CI (30 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in MeOH (46 mL) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.22 g, 45 mmol, 3 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O (1 : 1, 60 mL). The aqueous layer was extracted with Et2O (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/ Cyclohexane 15 : 85 to 30 : 70) to ((4S,5R)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol 67 (1.4 g, 8.96 mmol, 60 %) as a colourless liquid. Analytical data were in accordance to those reported in literature.<sup>35</sup>

**TLC**  $R_f = 0.11$  (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.81 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H, H-3), 4.23 (td, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.86 – 3.75 (m, 2H, H-1), 2.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 1.49 (s, 3H, H-Me), 1.32 (s, 3H, H-Me).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.54 (C-6), 78.92, 77.70, 76.22, 67.03, 62.63 (C-1), 27.59 (C-Me), 25.70 (C-Me).

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> [302] K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, S. A. Pujari, J. Chem. Sci. 2008, 120, 205–216.

(3R,4S)-3,4-dihydroxydihydrofuran-2(3H)-one (68-trans)



To a solution of calcium L-threonate (20 g, 64.46 mmol, 1 eq) in MeCN (100 mL) were added oxalic acid (3.24 mL, 68.33 mmol, 1.06 eq) and PTSA monohydrate (200 mg, 1.0 mmol, 0 ;016 eq). The reaction mixture was sitirred at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and filtered. The filter cake was washed with MeCN (50 mL) and the filtrate was evaporated. The resulting oil was dissolved in EtOAc. The mixture was concentrated under reduced pressure to give (3R,4S)-3,4-dihydroxydihydrofuran-2(3H)-one **68-trans** (6.85 g, 58.0 mmol, 90 %) as a white solid. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>36</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, MeOD) δ 4.41 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 4.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H; H-2), 3.94 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 1H, H-4b).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, MeOD) δ 176.0 (C-1), 73.4 (C-3), 72.7 (C-2), 69.7 (C-4).

D-erythronolactone (68-cis)



To a solution of D-isoascorbic acid (20 g, 113.56 mmol, 1 eq) in water (250 mL) at 0 °C was added Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 g, 227.11 mmol, 2 eq).  $H_2O_2$  (30 %, 25 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min then at 40 °C for 1 h. The reaction mixture was quenched by active charcoal until negative peroxyde test. The reaction mixture was filtered on Celite, eluting with water. The filtrate was acidified to pH~1 by addition of an aqueous solution oh HCl (6M) and concentrated under reduced pressure. The crude product was crystallised from EtOAc to give D-erythronolactone **68-cis** (5.83 g, 49.38, 43 %) as a white solid. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>37</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.25 – 4.18 (m, 1H).

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> [303] S. P. Sau, N. E. Fahmi, J.-Yu. Liao, S. Bala, J. C. Chaput, J. Org. Chem. 2016, 81, 2302–2307.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> [291] J. Dunigan, L. O. Weigel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225–6227.



To a solution of <u>68-trans</u> (5g, 42.34 mmol, 1 eq) in MeCN (140 mL) under argon were added Ca<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (28.82 g, 211.7 mmol, 5 eq) and BnBr (25.32 mL, 211.7 mmol, 5 eq). Ag2O (19.62 g, 84.68 mmol, 2 eq) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at room temperature in the dark for 24 h. Ag<sub>2</sub>O (19.62 g, 84.68 mmol, 2 eq) was added again. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a pad of Celite eluting with EtOAc. The filtrated was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 15 : 85) to give (3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3H)-one <u>69-trans</u> (9.25 g, 31.0 mmol, 73 %) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>38</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 - 6.95 (m, 10H, H-Ar), 5.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 4.36 - 4.27 (m, 1H, H-2), 4.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.07 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, H-4b).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3 (C-1), 137.0 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.7 - 128.0 (CHAr), 78.5 (C-3), 77.5 (C-2), 72.6 (OCH2Ph), 72.4 (OCH2Ph), 69.2 (C-4).

(3*R*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3H)-one (<u>69-cis</u>)



To a solution of <u>**68**-*cis*</u> (2.95 g, 25 mmol, 1 eq) in MeCN (100 mL) under argon were added  $Ca_2SO_4$  (17.0 g, 125 mmol, 5 eq) and BnBr (14.95 mL, 125 mmol, 5 eq). Ag2O (11.6 g, 50 mmol, 2 eq) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at room temperature in the dark for 24 h. Ag<sub>2</sub>O (11.6 g, 50 mmol, 2 eq) was added again. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC),

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> [304] J. Pabba, B. P. Rempel, S. G. Withers, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.

the reaction mixture was filtered through a pad of Celite eluting with EtOAc. The filtrated was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70 to 40 : 60) to give (3R,4R)-3,4-bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3H)-one <u>69-cis</u> (3.5 g, 11.73 mmol, 47 %) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>39</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.29 (m, 11H), 4.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.40, 137.27, 136.78, 128.69, 128.64, 128.34, 128.27, 128.17, 128.00, 74.26, 74.04, 72.55, 72.14, 69.64.

(3R,4S)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (70-trans)



To a solution of <u>69-trans</u> (9.25 g, 31 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) under argon at - 78 °C was added DIBAL-H (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 34.5 mL, 34.5 mmol, 1.11 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 2 h. The reaction mixture was warmed up to room temperature and a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (200 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give (3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol **70-trans** (9.35 g, 31 mmol, quant.) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>40</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.28 (m, 10H), 5.45 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 0.3H), 5.34 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.6H), 4.66 – 4.49 (m, 4H), 4.18 (dd, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 0.6H), 4.16 – 4.09 (m, 1.4H), 4.08 (dt, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 0.7H), 4.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 0.6H), 3.98 (dd, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 0.3H), 3.86 – 3.80 (m, 0.7H), 3.47 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.6H).

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> [305] J. Louvel, F. Chemla, E. Demont, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, Org. Lett. **2011**, *13*, 6452–6455.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> [306] J. Zeng, Q. Zhang, H.-K. Zhang, A. Chen, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20298.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.64, 137.46, 137.11, 136.97, 128.74, 128.70, 128.63, 128.40, 128.22, 128.16, 128.11, 128.03, 127.95, 127.86, 127.83, 101.10, 96.65, 85.19, 82.29, 81.34, 81.13, 73.07, 71.98 (2C), 71.71, 71.65, 69.25.

(3R,4R)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (70-cis)



To a solution of <u>69-cis</u> (3 g, 10 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (50 mL) under argon at - 78 °C was added DIBAL-H (1 M in  $CH_2CI_2$ , 11 mL, 34.5 mmol, 1.1 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 2 h. The reaction mixture was warmed up to room temperature and a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (70 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The aqueous layer was extracted with  $CH_2CI_2$  (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concetrated under reduced pressure to give (3*R*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol <u>70-cis</u> (3.0 g, 9.99 mmol, quant.) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>41</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.27 (m, 10H), 5.45 (dd, *J* = 3.6, 2.1 Hz, 0.30H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.78 – 4.53 (m, 4H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.09 (td, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 0.7H), 3.97 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 0.3H), 3.91 – 3.84 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.95, 137.90, 137.51, 137.47, 128.62, 128.51, 128.50, 128.13, 128.07, 128.02, 127.97, 127.92, 100.76, 95.62, 81.80, 78.48, 76.52, 72.76, 72.47, 72.36, 69.98, 69.78.

(2S,3S)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-ol (71-trans)



To a solution of diisopropylamine (1.5 mL, 10.65 mmol, 3.2 eq) in THF (5 mL) at 0 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 6.45 mL, 10.32 mmol, 3.1 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred 10 min. At 0 °C trimethylsilyldiazomethane (2.5 mL, 4.99 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min. At -78 °C

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> [307] A. B. Smith, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102.

was added <u>**70-trans</u>** (1.0 g, 3.3 mmol, 1 eq) dissolved in THF (5 mL) dropwise. The reaction mixture was warm up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/ Cyclohexane 10 : 90) to give (2*S*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-ol <u>**71-trans**</u> (331 mg, 1.12 mmol, 34 %) as a viscous oil.</u>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 10H), 4.86 (dd, *J* = 14.6, 11.7 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 6.1, 4.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.15, 137.38, 128.59, 128.58, 128.14, 128.11, 128.03, 80.48, 79.77, 76.34, 73.73, 71.22, 69.96, 62.38.

**HRMS** (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> : 319.1305, found : 319.1315.

**IR v** 3456, 3288, 3031, 2871, 2111, 1496, 1454, 1392, 1347, 1207, 1069, 1027, 909, 731, 695, 646 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: + 47.1 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

(2R,3S)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-ol (71-cis)

HO-BnÒ ́ОВп

To a solution of diisopropylamine (1.5 mL, 10.65 mmol, 3.2 eq) in THF (5 mL) at 0 °C under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 6.45 mL, 10.32 mmol, 3.1 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred 10 min. At 0 °C trimethylsilyldiazomethane (2.5 mL, 4.99 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min. At – 78 °C was added <u>**70-cis**</u> (1.0 g, 3.3 mmol, 1 eq) dissolved in THF (5 mL) dropwise. The reaction mixture was warm up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/ Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) to give (2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-ol

<u>**71-***cis*</u> (182.9 mg, 0.62 mmol, 19 %) as a viscous oil. Analytical data were consistent with those reported in the literature.<sup>42</sup>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.28 (m, 10H), 4.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 5.3, 4.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.00, 137.26, 128.57, 128.19, 128.15, 128.06, 128.01, 80.73, 80.54, 75.71, 73.20, 71.10, 69.09, 61.97.

(2S,3S)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol (72-trans)



To a solution of <u>**71-trans</u>** (882 mg, 2.98 mmol, 1eq), Cul (11.34 mg, 0.06 mmol, 0.02 eq) and  $Pd(PPh3)_2Cl_2$  (41.78 mg, 0.06 mmol, 0.02 eq) in THF (14 mL) under argon was added DIPA (1.0 mL, 7.44 mmol, 2.5 eq) and iodobenzene (0.5 mL, 4.46 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silical gel (EtOAc 10 : 90 to 20 : 80) to give (2S,3S)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol **72-trans** (895 mg, 2.4 mmol, 81 %) as a viscous oil.</u>

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 14H), 4.93 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 3.96 (p, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.30, 137.66, 131.95, 128.79, 128.59, 128.58, 128.46, 128.16, 128.13, 127.98, 122.40, 88.18, 85.03, 80.96, 73.81, 71.27, 70.82, 62.65.

**HRMS** (*m*/*z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> : 395.1618, found : 395.1635.

**IR v** 3437, 3062, 3030, 2917, 2849, 1489, 1454, 1391, 1341, 1258, 1207, 1068, 1027, 912, 754, 733, 690 cm<sup>-1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> [308] A. B. Smith, S. Dong, R. J. Fox, J. B. Brenneman, J. A. Vanecko, T. Maegawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9809–9828.

**Opt. Rot.** [*α*]<sup>20</sup><sub>*D*</sub>: + 71.5 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)



To a solution of <u>**71-cis**</u> (495 mg, 1.55 mmol, 1eq), CuI (5.9 mg, 0.03 mmol, 0.02 eq) and  $Pd(PPh3)_2Cl_2$  (21.77 mg, 0.03 mmol, 0.02 eq) in THF (7 mL) under argon was added DIPA (0.55 mL, 3.88 mmol, 2.5 eq) and iodobenzene (0.26 mL, 2.33 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silical gel (EtOAc 10 : 90 to 20 : 80) to give (2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-yn-1-ol **<u>72-cis</u>** (474.8 mg, 1.27 mmol, 82 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 14H), 4.94 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (dt, *J* = 5.8, 4.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.04, 137.46, 131.91, 128.74, 128.58, 128.47, 128.22, 128.15, 128.03, 127.99, 122.48, 87.53, 85.91, 80.95, 73.14, 71.16, 69.72, 62.21.

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> : 395.1618, found : 395.1608.

**IR v** 3440, 3062, 3031, 2926, 2868, 1489, 1454, 1443, 1392, 1351, 1331, 1307, 1207, 1068, 1027, 910, 754, 733, 690 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_D^{20}$ : + 120.1 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

(2R,3S)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-ynal (73-trans)



To a solution of <u>**72-trans**</u> (895 mg, 2.4 mmol, 1 eq) and NaHCO<sub>3</sub> (0.66 g, 7.93 mmol, 3.3 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) at 0 °C was added portionwise Dess-Martin periodinane (2.0 g, 4.8 mmol, 2

eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  (30 mL). The organic layer was washed with an aqueous saturated solution of  $Na_2S_2O_3$  (30 mL) and a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (30 mL). The combined aqueous layers were extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a pad of silica eluting with  $CH_2Cl_2$  to give (2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-ynal **73-trans** (694 mg, 1.87 mmol, 78 %) as a colourless liquid.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 7.53 – 7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.45 – 7.29 (m, 13H, H-Ar), 4.92 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 2H, OC*H*2Ph), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.72 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.06 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H, H-2).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.87 (C-1), 137.07 (C<sub>q</sub>-Ar), 132.00 (C-Ar), 129.00 (C-Ar), 128.63 (C-Ar), 128.49 (C-Ar), 128.33 (C-Ar), 128.32 (C-Ar), 128.26 (C-Ar), 128.10 (C-Ar), 122.13 (C-Ar), 88.94 (C-4), 84.10 (C-2), 84.00 (C-5), 73.70 (O*C*H2Ph), 71.15 (O*C*H2Ph), 69.10 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub> : 393.1461, found : 393.1471.

**IR v** 3470, 3064, 3031, 2925, 2869, 1736, 1490, 1454, 1331, 1208, 1070, 1027, 914, 756, 736, 694 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [*α*]<sup>20</sup><sub>*p*</sub>: + 66.2 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

(2S,3S)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4-ynal (73-cis)



To a solution of <u>**72-cis</u>** (454 mg, 1.22 mmol, 1 eq) and NaHCO<sub>3</sub> (0.34 g, 4.0 mmol, 3.3 eq) in  $CH_2CI_2$  (7.5 mL) at 0 °C was added portionwise Dess-Martin periodinane (1.0 g, 2.44 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with  $CH_2CI_2$  (30 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (30 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). The combined aqueous layers were extracted with  $CH_2CI_2$  (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered</u>

through a pad of silica eluting with  $CH_2Cl_2$  to give (2*S*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-5-phenylpent-4ynal <u>73-cis</u> (370.5 mg, 0.96 mmol, 79 %) as a colourless liquid.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1), 7.57 – 7.42 (m, 2H, H-Ar), 7.42 – 7.27 (m, 13H, H6Ar), 4.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.83 – 4.73 (m, 2H, OC*H*2Ph), 4.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3), 4.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 4.11 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H-2).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.90 (C-1), 137.20 (C<sub>q</sub>-Ar), 132.05 (C-Ar), 129.00 (C-Ar), 128.65 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.49 (C-Ar), 128.26 (C-Ar), 128.24 (C-Ar), 128.11 (C-Ar), 122.16 (C-Ar), 88.82 (C-4), 84.26 (C-2), 83.98 (C-5), 73.26 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71.16 (OCH<sub>2</sub>Ph), 69.31 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub> : 393.1461, found : 393.1480.

**IR v** 3064, 3031, 2927, 2867, 1737, 1490, 1454, 1340, 1208, 1072, 1027, 756, 737, 694 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [*α*]<sup>20</sup><sub>*D*</sub>: + 112.3 (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>)

*tert*-butyl-1-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**74**)



Prepared following GPB in 52 % yield (913.9 mg, 2.32 mmol) as 2 diastereoisomers (dr 37 : 63) from <u>46</u> (351.2 mg, 1.2 mmol) using aldehyde <u>64a</u> (643.4 mg, 1.45 mmol) and LiHMDS (1.45 mL, 1.45 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5 : 95 to 10 : 90) gave <u>74</u> as a viscous oil.

Minor diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 – 7.16 (m, 5H, H-Ar), 5.53 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-6), 5.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8), 3.67 (ddd, *J* = 11.5, 8.9, 7.0 Hz, 1H, H-4a), 3.07 (ddd, *J* = 11.5, 9.7, 4.2 Hz, 1H, H-4b), 2.93 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H, H-7), 1.97 (tddd, *J* = 16.1, 11.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H, H-3a), 1.87 (dddd, *J* = 12.9, 10.2, 6.4, 2.9 Hz, 1H, H-3b), 1.74 (ddd, *J* = 12.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H, H-2a), 1.59 (dt, *J* = 12.6, 10.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 9H, H-tBu), 0.94 (s, 9H, H-tBS), 0.91 (tt, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 20H, H-TIPS), 0.21 (s, 3H, H-TBS), 0.10 (s, 3H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.31 (C=O), 159.54 (C=O), 134.48 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.96 (C-Ar), 127.80 (C-Ar), 127.76 (C-Ar), 106.75 (C-9), 87.24 (C-10), 82.79 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 77.47 (C-6), 75.06 (C-1), 63.32 (C-8), 53.80 (C-7), 45.11 (C-3), 27.76 (C-2), 25.94, 18.57, 11.18, -4.38 (C-TBS), -5.10 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>36</sub>H<sub>59</sub>KNO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> : 680.3563, found : 680.3560.

**IR v** 2929, 2864, 1769, 1735, 1462, 1368, 1255, 1210, 1158, 1123, 1085, 1020, 882, 838, 810, 781, 748, 700, 677 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_D^{20}$ : + 56.5 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

Major diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 – 7.15 (m, 5H, H-Ar), 5.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.52 (dt, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H, H-4a), 3.32 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.13 (ddd, *J* = 10.8, 8.7, 4.3 Hz, 1H, H-4b), 2.13 – 2.01 (m, 2H, H-3), 1.98 – 1.86 (m, 1H, H-2a), 1.81 – 1.58 (m, 1H, H-2b), 1.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 11H, H-*t*Bu), 0.92 (dq, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 20H, H-TIPS), 0.89 (s, 9H, H-TBS), 0.17 (s, 3H, H-TBS), 0.06 (s, 3H, H-TBS).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.84 (C=O), 157.64 (C=O), 134.11 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.91 (C-Ar), 127.84 (C-Ar), 127.47 (C-Ar), 107.02 (C-9), 87.12 (C-10), 84.36 (C-6), 82.92 (C<sub>q</sub>-tBu), 74.23 (C-1), 63.27 (C-8), 51.97 (C-7), 43.91 (C-4), 34.79 (C-3), 28.01 (C-2), 25.92, 18.54, 11.15, - 4.44 (C-TBS), -4.94 (C-TBS).

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>36</sub>H<sub>59</sub>KNO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> : 680.3563, found : 680.3544.

**IR v** 2943, 2864, 1771, 1733, 1462, 1368, 1251, 1156, 1093, 1016, 988, 883, 838, 808, 781, 699, 677 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_{D}^{20}$ : + 12.9 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)

(3*R*,4*R*,4*aR*,10*aR*)-4-phenyl-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)tetrahydro-1H,3H,6H,8Hpyrano[3,4-d]pyrrolo[1,2-c]oxazole-1,6-dione (<u>**75**</u>)



To a solution of the major diastereoisomer  $\underline{74}$  (206 mg, 0.32 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) under argon was added TFA (0.72 mL, 9.62 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at

room temperature for 6 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene). The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80) to give (3R,4R,4aR,10aR)-4-phenyl-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)tetrahydro-1H,3H,6H,8H-pyrano[3,4-d]pyrrolo[1,2-c]oxazole-1,6-dione **75** (75 mg, 0.17 mmol, 52 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 5.43 (dd, *J* = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 11.6, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 11.6, 9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 12.5, 8.4, 3.8 Hz, 1H), 2.39 (dtd, *J* = 17.5, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.14 (dddd, *J* = 17.7, 8.9, 6.0, 4.3 Hz, 1H), 1.76 (ddd, *J* = 12.8, 9.9, 8.4 Hz, 1H), 1.11 – 1.01 (m, 21H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.52, 158.62, 132.67, 130.03, 128.80, 128.75, 99.40, 94.33, 80.31, 70.44, 69.08, 47.62, 46.44, 37.62, 25.66, 18.62, 11.23.

**HRMS** (*m*/*z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>KNO<sub>4</sub>Si : 492.1967, found : 492.1959.

**IR v** 2943, 2865, 1750, 1457, 1368, 1345, 1327, 1275, 1172, 1064, 1033, 996, 916, 882, 732, 698, 678, 662 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: - 31.5 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

1-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-phenyl-4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylic acid (<u>76</u>)



To a solution of the minor diastereoisomer <u>74</u> (184.1 mg, 0.29 mmol, 1 eq) in  $CH_2CI_2$  (2.5 mL) under argon was added TFA (0.85 mL, 11.47 mmol, 40 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene). The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 50 : 50 to 100 : 0 to AcOH/EtOAc 2 : 98) to give 1-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-phenyl-4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylic acid <u>76</u> (90.6 mg, 0.19 mmol, 67 %) as a viscous oil.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.26 (m, 5H), 5.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 11.4, 8.7, 7.3 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 11.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.13 (dd,

*J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 0.99 (s, 21H).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.58, 158.94, 133.75, 130.19, 128.66, 128.59, 105.39, 89.36, 78.16, 74.43, 64.29, 53.17, 45.59, 29.18, 25.04, 18.73, 11.05.

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>KNO<sub>5</sub>Si : 510.2073, found : 510.2061.

**IR v** 3400, 2942, 2865, 1740, 1462, 1384, 1214, 1070, 1016, 882, 761, 708, 677 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_D^{20}$ : + 16.7 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

*tert*-butyl-1-((1*R*,2*R*)-2-(benzyloxy)-1-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3Hpyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**77a**)



Prepared following GPB followed from <u>46</u> (266.2 mg, 0.91 mmol) using aldehyde <u>64b</u> (461.2 mg, 1.09 mmol) and LiHMDS (1.09 mL, 1.09 mmol). The crude product was directly deprotected using TBAF (1 M in THF, 1.82 mL, 1.82 mmol, 2 eq) in THF (6.4 mL). After completion of the reaction (as monitored by TLC), a saturated aqueous solution of NH4CI (20 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/Cyclohxane 10 : 90 to 20 : 80 and then Et<sub>2</sub>O/toluene 2.5 : 97.5 to 10 : 90) to give *tert*-butyl-1-((1*R*,2*R*)-2-(benzyloxy)-1-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate <u>77a</u> (155.4 mg, 0.34 mmol, 37 %) as 2 diastereoismers (32 : 68). Only one diastereoisomer was isolated pure as a viscous oil.

Major diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.26 (m, 10H, H-Ar), 5.11 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-6), 4.84 – 4.74 (m, 2H, H-8 and OC*H*2OPh), 4.47 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OC*H*2OPh), 3.57 – 3.43 (m, 2H, H-4a and H-7), 3.15 (ddd, *J* = 10.7, 9.0, 4.2 Hz, 1H, H-4b), 2.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-10), 2.07 (dddd, *J* = 13.4, 12.3, 6.1, 3.7 Hz, 2H, H-3a and H-2 a), 1.97 – 1.85 (m, 1H, H-3b), 1.42 (s, 10H, H-2b and H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.79 (C=O), 157.68 (C=O), 137.93 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.91 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.86 (C-Ar), 128.36 (C-Ar), 128.15 (C-Ar), 127.85 (C-Ar), 127.79 (C-Ar), 127.69 (C-Ar),

83.94 (C-6), 83.04 (C<sub>q</sub>-tBu), 80.58 (C-9), 76.28 (C-10), 74.25 (C-1), 71.32 (OCH2Ph), 68.96 (C-8), 50.51 (C-7), 43.95 (C-4), 34.79 (C-2), 28.00 (C-*t*Bu), 27.50 (C-3).

**HRMS** (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>KNO<sub>5</sub> : 500.1834, found : 500.1833.

**IR v** 3232, 3064, 3033, 2977, 2932, 1763, 1730, 1497, 1455, 1369, 1329, 1254, 1211, 1154, 1090, 982, 742, 699 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: - 35.2 (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>)

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-((1*R*,2*R*)-2-(benzyloxy)-1-phenylbut-3-yn-1-yl)-3oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (**78a**)



To a solution of major diastereoisomer  $\underline{77a}$  (130 mg, 0.28 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.63 mL, 8.45 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dimethylaminopyridine (0.7 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (50.5 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.048 mL, 0.31 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 20 : 80 to 30 : 70) to give 1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-((1*R*,2*R*)-2-(benzyloxy)-1-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate **78a** (144.8 mg, 0.26 mmol, 93 %) as a colourless solid.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 (dt, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.82 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.44 - 7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.34 - 7.23 (m, 4H, H-Ar), 5.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-6), 4.91 - 4.80 (m, 2H, H-8 and OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OC*H*2Ph), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.61 (dt, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H, H-4a), 3.42 (ddd, *J* = 10.5, 8.2, 4.1 Hz, 1H, H-4b), 2.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-10), 2.22 - 2.13 (m, 1H, H-3a), 2.12 - 1.99 (m, 2H, H-3b and H-2a), 1.72 - 1.57 (m, 1H, H-2b).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.16 (C=O), 156.68 (C=O), 137.95 (C=O), 135.10 (C-Ar), 133.36 (C<sub>q</sub>-Ar), 130.92 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.96 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.45 (C-Ar), 128.37 (C-Ar), 128.04 (C-Ar), 127.94 (C-Ar), 127.80 (C-Ar), 124.28 (C-Ar), 83.77 (C-6), 80.18 (C-9), 76.56 (C-10), 74.21 (C-1), 71.41 (OCH2Ph), 69.10 (C-8), 50.05 (C-7), 44.16 (C-4), 35.16 (C-2), 27.03 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 589.1372, found : 589.1356.

**IR v** 3285, 2926, 1813, 1767, 1741, 1497, 1467, 1455, 1372, 1327, 1216, 1185, 1141, 1088, 1020, 981, 920, 877, 752, 695, 666 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.** [α]<sup>20</sup>: - 120.3 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>)

*tert*-butyl-1-((1*R*,2*S*)-1,2-bis(benzyloxy)-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>77b</u>)



 $E = CO_2 tBu$ 

Prepared following GPB in 63 % yield (358.7 mg, 0.63 mmol) as 2 diastereoisomers (dr 36 : 64) from <u>46</u> (291.35 mg, 1.0 mmol) using aldehyde <u>73-trans</u> (444.54 mg, 1.2 mmol) and LiHMDS (1.2 mL, 1.2 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 9 to 20 : 80). Only one diastereoisomer was isolated pur as a viscous oil.

Major diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 – 7.25 (m, 15H, H-Ar), 5.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-6), 4.98 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-8), 4.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.24 (dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 1H, H-7), 3.65 (ddd, *J* = 11.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H, H-4a), 3.31 (ddd, *J* = 11.0, 9.1, 4.1 Hz, 1H, H-4b), 2.54 (ddd, *J* = 12.5, 7.1, 2.7 Hz, 1H, H-2a), 2.09 (dtdd, *J* = 12.5, 8.4, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-3a), 1.98 – 1.84 (m, 1H, H-3b), 1.78 (ddd, *J* = 12.5, 10.6, 8.5 Hz, 1H, H-2b), 1.27 (s, 9H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.98 (C=O), 158.80 (C=O), 138.04 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.83 (C<sub>q</sub>-Ar), 131.91 (C-Ar), 128.97 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.52 (C-Ar), 128.49 (C-Ar), 128.26 (C-Ar), 128.18 (C-Ar), 127.89 (C-Ar), 127.76 (C-Ar), 122.27 (C<sub>q</sub>-Ar), 88.83 (C-9), 85.32 (C<sub>q</sub>-tBu), 83.62 (C-6), 82.98 (C-10), 81.91 (C-7), 75.61 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73.39 (C-1), 71.46 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70.50 (C-8), 45.30 (C-4), 37.24 (C2), 27.93 (C-*t*Bu), 25.70 (C-3).

**HRMS** (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>KNO<sub>6</sub> : 606.2252, found : 606.2282.

**IR v** 3064, 3031, 2976, 2929, 1766, 1722, 1490, 1455, 1368, 1303, 1257, 1210, 1157, 1070, 1027, 843, 757, 695 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_{D}^{20}$ : + 75.7 (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>)

1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-((1*R*,2*S*)-1,2-bis(benzyloxy)-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-3oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>78b</u>)



To a solution of major diastereoisomer  $\underline{77b}$  (152.1 mg, 0.27 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (0.60 mL, 8.0 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction (as monitored by TLC), trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure (azeotropic evaporation with toluene).

To a solution of the resulting acid in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dimethylaminopyridine (0.65 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq) and *N*-hydroxyphthalimide (48 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq). *N-N'*-diisopropylcarbodiimide (0.046 mL, 0.29 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After completion (as monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 30 : 70) to give 1,3-dioxoisoindolin-2-yl-1-((1*R*,2*S*)-1,2-bis(benzyloxy)-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate **<u>78b</u>** (111.5 mg, 0.17 mmol, 63 %) as a colourless solid.

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95 – 7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.86 – 7.77 (m, 2H, H-Ar), 7.46 – 7.17 (m, 15H, H-Ar), 5.27 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6), 4.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-8), 4.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.61 – 4.55 (m, 1H, H-7), 3.69 (tt, *J* = 11.8, 7.2 Hz, 1H, H-4a), 3.49 (ddd, *J* = 11.0, 8.5, 4.8 Hz, 1H, H-4b), 2.77 (ddd, *J* = 13.1, 6.9, 3.7 Hz, 1H, H-2a), 2.34 – 2.14 (m, 2H, H-3), 2.09 – 1.95 (m, 1H, H-2b).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.06 (C=O), 161.53 (C=O), 157.47 (C=O), 138.09 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.73 (C<sub>q</sub>-Ar), 135.17 (C-Ar), 131.90 (C-Ar), 128.96 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.89 (C-Ar), 128.51 (C-Ar),

128.47 (C-Ar), 128.33 (C-Ar), 128.32 (C-Ar), 128.23 (C-Ar), 127.89 (C-Ar), 127.65 (C-Ar), 124.24 (C-Ar), 122.35 (C<sub>q</sub>-Ar), 88.89 (C-9), 85.44 (C-10), 82.87 (C-6), 79.23 (C-7), 73.80 (C-1), 73.51(OCH<sub>2</sub>Ph), 71.51 (OCH<sub>2</sub>Ph), 69.17 (C-8), 45.25 (C-4), 36.59 (C-2), 26.58 (C-3).

HRMS (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub> : 679.2051, found : 679.2087.

**IR v** 3064, 3031, 2926, 1770, 1742, 1647, 1490, 1467, 1454, 1366, 1184, 1130, 1068, 1027, 999, 961, 949, 756, 694 cm<sup>-1</sup>.

**Opt. Rot.**  $[\alpha]_{D}^{20}$ : + 70.0 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

*tert*-butyl-1-((1*S*,2*S*)-1,2-bis(benzyloxy)-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-3-oxodihydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a(5H)-carboxylate (<u>77c</u>)



Prepared following GPB in 31 % yield (140.8 mg, 0.25 mmol) as a single diastereoisomer from <u>46</u> (233.3 mg, 0.8 mmol) using aldehyde <u>73-cis</u> (356 mg, 0.96 mmol) and LiHMDS (0.96 mL, 0.96 mmol). Purification on silica gel chromatography (EtOAc/Cyclohexane 10 : 90 to 20 : 80) gave <u>77c</u> as a viscous oil. Another diastereoisomer was detected on crude's NMR but not isolated.

Major diastereoisomer :

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 – 7.41 (m, 2H, H-Ar), 7.41 – 7.30 (m, 10H, H-Ar), 7.29 – 7.21 (m, 3H, H-Ar), 4.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.72 – 4.65 (m, 2H, H-8 and OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OC*H*<sub>2</sub>Ph), 4.25 (dd, *J* = 6.0, 5.0 Hz, 1H, H-7), 3.61 (ddd, *J* = 11.0, 8.3, 7.0 Hz, 1H, H-4a), 3.28 (ddd, *J* = 11.1, 8.9, 4.4 Hz, 1H, H-4b), 2.40 (ddd, *J* = 12.7, 7.2, 3.1 Hz, 1H, H-2a), 2.07 (tdd, *J* = 12.9, 7.7, 4.1 Hz, 1H, H-3a), 1.98 – 1.84 (m, 1H, H-3b), 1.72 – 1.62 (m, 1H, H-2b), 1.34 (s, 9H, H-*t*Bu).

<sup>13</sup>**C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.26 (C=O), 158.54 (C=O), 138.00 (C<sub>q</sub>-Ar), 137.59 (C<sub>q</sub>-Ar), 131.82 (C-Ar), 128.74 (C-Ar), 128.59 (C-Ar), 128.45 (C-Ar), 128.36 (C-Ar), 128.35 (C-Ar), 128.21 (C-Ar), 128.06 (C-Ar), 127.67 (C-Ar), 122.63 (C<sub>q</sub>-Ar), 88.06 (C-9), 85.17 (C-10), 83.43 (C<sub>q</sub>-*t*Bu), 82.95 (C-6), 79.84 (C-7), 74.85 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73.60 (C-1), 71.18 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70.55 (C-8), 45.04 (C-4), 36.56 (C-2), 27.85 (C-*t*Bu), 26.09 (C-3).

Further analyses are ongoing.

CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES

L'objectif des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit consistait en la préparation de spiro-iminosucres, comme glycomimétiques conformationnellement contraints. Le projet reposait sur le développement d'une méthode de spirocyclisation décarboxylante induite par photocatalyse.

Une première étude à permis d'optimiser les conditions réactionnelles de la catalyse photoredox pour obtenir des azaspirocycles. A partir d'acides aminés cycliques adéquatement protégés (proline, acide pipecolique, L-aze), la synthèse des substrats de cyclisation se déroule en deux étapes : l'alkylation par un composé iodé portant l'accepteur alcyne ou alcène électro-appauvri et la déprotection/activation de l'acide carboxylique en tant qu'ester de phthalimidoyle (Schéma 164). La catalyse photoredox induite par la lumière visible, étape clef de notre synthèse, s'est montré une méthode efficace pour la spirocyclisation de ces esters *via* la génération d'un radical tertiaire.



Schéma 164 : Synthèse d'azaspirocycle par catalyse photoredox induite par la lumière visible

Différentes chaines iodées ont pu être utilisées : pentyle et hexyle ainsi que des chaines carbonées fonctionnalisées apportant un centre stéréodéfini à notre substrat. Le cycle azoté a lui aussi pu être substitué en démarrant la synthèse avec la 4-*trans*-hydroxyproline. Une quinzaine d'azaspirocycles a ainsi pu être obtenu par cyclisation décarboxylante catalysée par l'éosine Y irradiée par la lumière visible. Les substrats en série azétidine sont ceux qui ont donné les moins bons rendements, autant au niveau de l'alkylation que de la catalyse photoredox. Ils devront faire l'objet d'une optimisation pour tenter d'améliorer ces résultats.

Au cours de l'étude de la cyclisation décarboxylante, des expériences ont été menées en collaboration avec Pr. B. König afin de formuler des hypothèses quant au mécanisme de cette réaction. S'il est clair que l'ester de phthalimidoyle est réduit par le radical anion de l'éosine Y, formé lui-même par la réduction de son état excité par la tributylamine, la terminaison de la réaction n'est pas encore démontrée. Notre hypothèse est que le radical cation de la tributylamine jouerait le rôle de donneur d'atome d'hydrogène pour le radical vinyle final formant un cation iminium. Le 1,4-CHD pourrait alors réduire l'iminium *via* un transfert d'hydrure. Des expériences supplémentaires, telle que la récupération de la tributylamine

après une spirocyclisation impliquant l'éosine Y et le 1,4-CHD deutéré permettrait de valider cette hypothèse.

Dans le but de préparer des spiro-iminosucres, nous nous sommes ensuite concentrés sur le contrôle de la stéréochimie de notre réaction de spirocyclisation. Pour cela, de nouveaux substrats de cyclisation ont été synthétisés sous la forme de carbamates bicycliques à partir d'aldéhydes et des acides aminés précédemment utilisés protégés en carbamates phénolique par une réaction d'aldolisation-carbamoylation (Schéma 165). La décarboxylation cyclisante dans les conditions optimisées mène au diastéréoisomère *cis* uniquement. La configuration du produit de cyclisation est déterminée par celle du carbone adjacent au carbone où est formé le radical tertiaire.



Schéma 165 : Contrôle de la stéréosélectivité de la spirocyclisation grâce à un carbamate bicyclique

Forts de ce résultat, nous nous sommes focalisés sur la préparation d'aldéhydes polyfonctionnalisés énantiopurs afin de former nos premiers glycomimétiques spirocycliques. Ces aldéhydes ont été préparés selon deux voies de synthèse : une alcynylation de Colvin ou une réaction d'Aldol-Evans. La réaction d'aldol-carmoylation impliquant ces aldéhydes énantiopurs a permis d'obtenir des *ratios* diastéréoisomériques allant de 4 : 6 à 3 : 7. Les configurations des diastéréoisomères isolés n'ont pas encore été déterminées à ce jour mais leur caractère cristallin permettra peut-être d'obtenir des analyses de diffraction des rayons X.

Malheureusement, aucun des substrats polyfonctionnalisés n'a fourni de spirocycle, une fois soumis aux conditions de décarboxylation cyclisante. Notre hypothèse principale est que la présence de groupements benzyle pour protéger les fonctions hydroxyles induit des réactions parasites de 1,5-HAT lors de la catalyse photoredox. Ce processus radicalaire pourrait être évité en préparant des substrats dont les hydroxyles seraient protégés par des groupements silylés, tel que le groupements TIPS, ou alors par un groupement protecteur de diol, tel qu'un acétal cyclique. La synthèse devra être revue pour que toutes les conditions soient compatibles avec ces groupements protecteurs, notamment la nature de l'ester installé sur l'acide aminé en début de synthèse.

Une fois que nos premiers spirocyles polyfonctionnalisés auront été obtenu en série proline, les substrats en série azétidine pourront être aussi être préparés.

Les spirocycles ainsi obtenus pourront alors être post-fonctionnalisés afin de mener aux premiers spiro-iminosucres synthésisés par catalyse photoredox induite par la lumière visible (Schéma 166). Le profil d'inhibition de ces spiro-iminosucres pourra être évalué dans un premier temps au laboratoire sur un panel d'enzymes commerciales.



Schéma 166 : Perspectives de post-fonctionnalisation des spirocycles obtenu par catalyse photoredox

# BIBLIOGRAPHIE
- [1] B. Ernst, J. L. Magnani, "From carbohydrate leads to glycomimetic drugs" *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661–677.
- [2] T. M. Gloster, G. J. Davies, "Glycosidase inhibition: assessing mimicry of the transition state" *Org Biomol Chem* **2010**, *8*, 305–320.
- [3] A. E. Stütz, Ed., *Iminosugars as glycosidase inhibitors: Nojirimycin and beyond*Wiley-VCH, Weinheim; New York, **1999**.
- [4] P. Compain, O. R. Martin, Eds. , *Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications*J. Wiley, Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ, USA, **2007**.
- [5] H. Paulsen, "Preparation of 5-Acetamido-5-deoxy-D-xylopiperidinose" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597–597.
- [6] J. K. N. Jones, J. C. Turner, "5-Acetamido-5-deoxy-L-arabinose: A Sugar Derivative containing Nitrogen as the Hetero-atom in the Ring." *J Chem Soc* **1962**, 4699–4703.
- [7] S. Hanessian, T. H. Haskell, "Synthesis of 5-Acetamido-5-deoxypentoses. Sugar Derivatives Containing Nitrogen in the Ring <sup>1</sup>"*J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604–2610.
- [8] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, "The structure of nojirimycin, a piperidinose sugar antibiotic" *J Antibiot Ser A* **1966**, *19*, 288–292.
- [9] H. Paulsen, "Carbohydrates Containing Nitrogen or Sulfur in the 'Hemiacetal' Ring" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495–510.
- [10]H. Paulsen, "The early days of monosaccharides containing nitrogen in the ring."in *Iminosugars Glycosidase Inhib. Nojirimycin Beyond*, Wiley- VCH, New York, **1999**.
- [11]N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, "Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application" *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.
- [12]A. Mitrakou, N. Tountas, A. E. Raptis, R. J. Bauer, H. Schulz, S. A. Raptis, "Long-term effectiveness of a new α-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin-treated Type 2 diabetes mellitus" *Diabet. Med.* **1998**, *15*, 657–660.
- [13]T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, "Inhibition of Glycosphingolipid Biosynthesis: Application to Lysosomal Storage Disorders" *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683–4696.
- [14]A. Markham, "Migalastat: First Global Approval" Drugs 2016, 76, 1147–1152.
- [15]R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, "Rings in Drugs: Miniperspective" *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- [16]C. M. Marson, "New and unusual scaffolds in medicinal chemistry" *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514–5533.
- [17]F. W. Goldberg, J. G. Kettle, T. Kogej, M. W. D. Perry, N. P. Tomkinson, "Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality" *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 11–17.
- [18]F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, "Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success" *J. Med. Chem.* **2009**, *5*2, 6752–6756.
- [19]Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh, "The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.
- [20]Y.-J. Zheng, C. M. Tice, "The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery" *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 831–834.
- [21]F. Oulaïdi, S. Front-Deschamps, E. Gallienne, E. Lesellier, K. Ikeda, N. Asano, P. Compain, O. R. Martin, "Second-Generation Iminoxylitol-Based Pharmacological Chaperones for the Treatment of Gaucher Disease" *ChemMedChem* **2011**, *6*, 353–361.
- [22]C. G. Wermuth, B. Villoutreix, S. Grisoni, A. Olivier, J.-P. Rocher, "The Practice of Medicinal Chemistry" in *Pract. Med. Chem.*, Academic Press, London, **2015**, pp. 73–96.
- [23]A. Sveiczer, A. J. P. North, N. Mateu, S. L. Kidd, H. F. Sore, D. R. Spring, "Spirocycles as Rigidified sp<sup>3</sup>-Rich Scaffolds for a Fragment Collection" Org. Lett. **2019**, *21*, 4600–4604.
- [24]E. Chupakhin, O. Babich, A. Prosekov, L. Asyakina, M. Krasavin, "Spirocyclic Motifs in Natural Products" *Molecules* 2019, 24, 4165–4202.
- [25]K. Hiesinger, D. Dar'in, E. Proschak, M. Krasavin, "Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry" J. Med. Chem. 2021, 64, 150–183.
- [26]E. M. Carreira, T. C. Fessard, "Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities" *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.

- [27]M. R. Bauer, P. Di Fruscia, S. C. C. Lucas, I. N. Michaelides, J. E. Nelson, R. I. Storer, B. C. Whitehurst, "Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry" *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 448–471.
- [28] J. A. Burkhard, B. Wagner, H. Fischer, F. Schuler, K. Müller, E. M. Carreira, "Synthesis of Azaspirocycles and their Evaluation in Drug Discovery" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3524–3527.
- [29]A. A. Kirichok, I. O. Shton, I. M. Pishel, S. A. Zozulya, P. O. Borysko, V. Kubyshkin, O. A. Zaporozhets, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk, "Synthesis of Multifunctional Spirocyclic Azetidines and Their Application in Drug Discovery" *Chem. Eur. J.* 2018, *24*, 5444–5449.
- [30] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, "Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin" *Chem. Rev.* 2002, 102, 515–554.
- [31]D. Hazelard, R. Hensienne, J.-B. Behr, P. Compain, "Spiro Iminosugars: Structural Diversity and Synthetic Strategies" in *Carbohydr.-Spiro-Heterocycles* (Ed L. Somsák), Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 261–290.
- [32]F. J. Sayago, M. Ángeles Pradera, C. Gasch, J. Fuentes, "Expeditious synthesis of sulfoazetidine spiro-C-glycosides from ketose acetals" *Tetrahedron* **2006**, *6*2, 915–921.
- [33]A. J. A. Cobb, A. Dell'Isola, B. O. Abdulsattar, M. M. W. McLachlan, B. W. Neuman, C. Müller, K. Shankland, H. M. N. Al-Mulla, A. W. D. Binks, W. Elvidge, "Synthesis and antiviral activity of novel spirocyclic nucleosides" *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18363–18380.
- [34]A. Roy, B. Achari, S. B. Mandal, "An easy access to spiroannulated glyco-oxetane, thietane and -azetane rings: synthesis of spironucleosides" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3875–3879.
- [35] J. K. Maity, R. Ghosh, M. G. B. Drew, B. Achari, S. B. Mandal, "Introduction of Vinyl and Hydroxymethyl Functionalities at C-4 of Glucose-Derived Substrates: Synthesis of Spirocyclic, Bicyclic, and Tricyclic Nucleosides" *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4305–4308.
- [36] V. Mascitti, R. P. Robinson, C. Préville, B. A. Thuma, C. L. Carr, M. R. Reese, R. J. Maguire, M. T. Leininger, A. Lowe, C. M. Steppan, "Syntheses of C-5-spirocyclic C-glycoside SGLT2 inhibitors" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1880–1883.
- [37] P. Kapferer, V. Birault, J.-F. Poisson, A. Vasella, "Synthesis and Evaluation as Glycosidase Inhibitors of Carbasugar-Derived Spirodiaziridines, Spirodiazirines, and Spiroaziridines" *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2210–2227.
- [38]H. Yanagisawa, M. Kinoshita, S. Umezawa, "Studies on Aminosugars. XXIX. Syntheses of Nucleosides of 3-Amino-3-deoxy-3- *C* -hydroxymethyl-β-D-ribofuranose" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3399–3405.
- [39]S. Tardy, J. Vicente, A. Tatibouët, G. Dujardin, P. Rollin, "Carbohydrate-Based Spiro-1,3oxazolidine-2-thiones: Stereoselective Approaches Using Aziridines and Epoxides" *Synthesis* **2008**, *2008*, 3108–3120.
- [40]C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, "Synthetic Access to the First Spirocyclopropyl Iminosugar" *Synlett* **2006**, 223–226.
- [41]C. Laroche, J.-B. Behr, J. Szymoniak, P. Bertus, C. Schütz, P. Vogel, R. Plantier-Royon, "Spirocyclopropyl pyrrolidines as a new series of α-I-fucosidase inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* 2006, *14*, 4047–4054.
- [42]M. Pearson, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, "Synthesis of a 5-Spirocyclopropyl Deoxyrhamnojirimycin as a Constrained Naringinase Inhibitor" Synthesis 2007, 2007, 3589–3594.
- [43]M. S. M. Pearson, N. Floquet, C. Bello, P. Vogel, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, "The spirocyclopropyl moiety as a methyl surrogate in the structure of l-fucosidase and l-rhamnosidase inhibitors" *Bioorg Med Chem* 2009, *17*, 8020–8026.
- [44]V. Dhand, J. A. Draper, J. Moore, R. Britton, "A Short, Organocatalytic Formal Synthesis of (–)-Swainsonine and Related Alkaloids" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.
- [45]W. Chen, B. M. Pinto, "Synthesis of aza- and thia-spiroheterocycles and attempted synthesis of spiro sulfonium compounds related to salacinol" *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2163–2172.

- [46]K. Brewster, J. M. Harrison, T. D. Inch, N. Williams, "Model Studies of Histrionicotoxin. The Synthesis of the I -Azaspiro[5.5]- undecane Rings System from Carbohydrate Starting Materials" *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1987, 21–26.
- [47]K. Zhang, F. Schweizer, "Synthesis of Spirocyclic Glucose-Proline Hybrids (GlcProHs)" *Synlett* **2005**, 3111–3115.
- [48]K. Zhang, F. Schweizer, "Design and synthesis of glucose-templated proline–lysine chimera: polyfunctional amino acid chimera with high prolyl cis amide rotamer population" *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 576–585.
- [49]V. S. Parihar, N. J. Pawar, S. Ghosh, B. Chopade, N. Kumbhar, D. D. Dhavale, "Diazaspiro-iminosugars and polyhydroxylated spiro-bislactams: synthesis, glycosidase inhibition and molecular docking studies" *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52907–52915.
- [50]A. P. John Pal, Y. D. Vankar, "Azidation of anomeric nitro sugars: application in the synthesis of spiroaminals as glycosidase inhibitors" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2519–2524.
- [51]P. Oleksak, J. Gonda, J. Imrich, D. Malinak, A. Lycka, K. Musilek, "A stereoselective approach in preparation of γ-lactam precursors for oxazolomycin's synthesis" *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131111.
- [52]G. D'Orazio, A. M. Martorana, G. Filippi, A. Polissi, L. D. Gioia, B. L. Ferla, "*N*-Spirofused Bicyclic Derivatives of 1-Deoxynojirimycin: Synthesis and Preliminary Biological Evaluation" *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2444–2447.
- [53]A. Martín, E. Suárez, "Carbohydrate Spiro-heterocycles via Radical Chemistry" in *Carbohydr.-Spiro-Heterocycles* (Ed L. Somsák), Springer International Publishing, Cham, 2019, pp. 51–104.
- [54] A. Kittaka, H. Tanaka, Y. Odanaka, K. Ohnuki, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, "Vinyl Radical-Based Cyclization of 6-Substituted 1-(2-Deoxy-D-erythro-pent-1-enofuranosyl)uracils: Synthesis of Anomeric Spiro Nucleosides" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3636–3641.
- [55]A. Kittaka, T. Asakura, T. Kuze, H. Tanaka, N. Yamada, K. T. Nakamura, T. Miyasaka, "Cyclization Reactions of Nucleoside Anomeric Radical with Olefin Tethered on Base: Factors That Induce Anomeric Stereochemistry" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7081–7093.
- [56]T. Gimisis, C. Chatgilialoglu, "1,5-Radical Translocation Protocol for the Generation of C-1' Radicals in Nucleosides. Synthesis of Spiro Nucleosides through a Rare 5- *endo* - *trig* Cyclization" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1908–1909.
- [57]C. Chatgilialoglu, T. Gimisis, G. P. Spada, "C-1' Radical-Based Approaches for the Synthesis of Anomeric Spironucleosides" *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2866–2876.
- [58] J. E. Baldwin, "Rules for ring closure" J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 734.
- [59]A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, "Regio- and stereo-selectivity of alkenyl radical ring closure: A theoretical study" *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941.
- [60]Y. Yoshimura, T. Ueda, A. Matsuda, "Synthesis of 6,1'-propanouridine, fixed in synconformation by a spiro-carbon bridge" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4549–4552.
- [61]U. Diederichsen, J. Strohmeier, A. Nadler, D. Heinrich, A. Fitzner, "Synthesis of 8,1'-etheno and 8,2'-ethano Bridged Guanosine Derivatives Using Radical Cyclization" *Heterocycles* **2010**, *8*2, 713–728.
- [62] R. Freire, A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, "Synthesis of oxa-aza spirobicycles by intramolecular hydrogen abstraction promoted by *N* -radicals in carbohydrate systems" *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5113–5116.
- [63] A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, "Synthesis of oxa-aza spirobicycles by intramolecular hydrogen atom transfer promoted by *N*-radicals in carbohydrate systems" *Tetrahedron* 2009, 65, 6147–6155.
- [64]A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, "Intramolecular Hydrogen Abstraction Promoted by Amidyl Radicals. Evidence for Electronic Factors in the Nucleophilic Cyclization of Ambident Amides to Oxocarbenium Ions" Org. Lett. 2005, 7, 2027–2030.
- [65]C. E. Sowa, M. Stark, T. Heidelberg, J. Thiem, "Novel Approach to Sugar Derived Spiroannelated Heterocycles" *Synlett* **1996**, *1996*, 227–228.
- [66] M. Stark, J. Thiem, "Highly functionalized glyco-conjugated hexahydroazepindiones from saccharide imides via the Norrish type II reaction" *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1543–1556.

- [67]M. Ahmadian, N. K. Khare, J. M. Riordan, A. E. Klon, D. W. Borhani, "Enantioselective route to key intermediates in the synthesis of carbocyclic phosphoribosyltransferase transition state analogues" *Tetrahedron* 2001, *57*, 9899–9909.
- [68]E. L. Kui, A. Kanazawa, C. Philouze, J.-F. Poisson, S. Py, "Exploring the Metal-Catalyzed Reactions of α-Diazo-β-hydroxyamino Esters: Conversion of Cyclic Aldonitrones into Ketonitrones" *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 363–372.
- [69] P.-A. Nocquet, R. Hensienne, J. Wencel-Delord, E. Wimmer, D. Hazelard, P. Compain, "Synthesis of a new class of iminosugars based on constrained azaspirocyclic scaffolds by way of catalytic C–H amination" *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9176–9180.
- [70] P.-A. Nocquet, R. Hensienne, J. Wencel-Delord, E. Laigre, K. Sidelarbi, F. Becq, C. Norez, D. Hazelard, P. Compain, "Pushing the limits of catalytic C–H amination in polyoxygenated cyclobutanes" Org. Biomol. Chem. **2016**, *14*, 2780–2796.
- [71]M. Malik, G. Witkowski, M. Ceborska, S. Jarosz, "Synthesis of Polyhydroxylated Quinolizidines and Azaspiro[4.5]decanes from D -Xylose" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214–6217.
- [72]W. Lin, A. Gupta, K. H. Kim, D. Mendel, M. J. Miller, "Syntheses of New Spirocarbocyclic Nucleoside Analogs Using Iminonitroso Diels-Alder Reactions" Org. Lett. 2009, 11, 449– 452.
- [73]S. R. Chavan, K. S. Gavale, A. Khan, R. Joshi, N. Kumbhar, D. Chakravarty, D. D. Dhavale, "Iminosugars Spiro-Linked with Morpholine-Fused 1,2,3-Triazole: Synthesis, Conformational Analysis, Glycosidase Inhibitory Activity, Antifungal Assay, and Docking Studies" ACS Omega **2017**, *2*, 7203–7218.
- [74]P. M. Chincholkar, V. G. Puranik, A. R. A. S. Deshmukh, "Stereoselective synthesis of spiro-β-lactams using d-(+)-glucose derived chiral pool: remarkable influence of the torquoelectronic effect" *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9179–9187.
- [75]D. A. Morozov, I. A. Kirilyuk, D. A. Komarov, A. Goti, I. Yu. Bagryanskaya, N. V. Kuratieva, I. A. Grigor'ev, "Synthesis of a Chiral C<sub>2</sub> -Symmetric Sterically Hindered Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones" *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10688–10698.
- [76] J.-H. Zhang, C.-L. Pan, H.-H. Zhang, P.-F. Xu, Y.-C. Luo, "Sc(OTf) <sub>3</sub> catalyzed [3 + 2]annulation reaction of donor–acceptor aziridines with methylene *exo* -glycals: synthesis of chiral carbohydrate-spiro-heterocycles" *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2203–2207.
- [77]R. Hensienne, D. Hazelard, P. Compain, "Conformationally constrained fused bicyclic iminosugars: synthetic challenges and opportunities" *Arkivoc* **2019**, *2019*, 4–43.
- [78]T. Li, L. Huo, C. Pulley, A. Liu, "Decarboxylation mechanisms in biological system" *Bioorganic Chem.* **2012**, *43*, 2–14.
- [79]C. T. Walsh, "Biologically generated carbon dioxide: nature's versatile chemical strategies for carboxylyases" *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 100–135.
- [80]R. G. Johnson, R. K. Ingham, "The Degradation Of Carboxylic Acid Salts By Means Of Halogen The Hunsdiecker Reaction" *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219–269.
- [81]H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, "Über den Abbau der Salze aliphatischer Säuren durch Brom" *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1942**, *75*, 291–297.
- [82]D. H. R. Barton, D. Crich, G. Kretzschmar, "The invention of new radical chain reactions. Part 9. Further radical chemistry of thiohydroxamic esters; formation of carbon–carbon bonds" *J. Chem. Soc. Perkin* 1 1986, 39–53.
- [83] J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, "Visible-Light-Induced Decarboxylative Functionalization of Carboxylic Acids and Their Derivatives" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632–15641.
- [84]Y. Jin, H. Fu, "Visible-Light Photoredox Decarboxylative Couplings" *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 368–385.
- [85]L. McMurray, T. M. McGuire, R. L. Howells, "Recent Advances in Photocatalytic Decarboxylative Coupling Reactions in Medicinal Chemistry" Synthesis 2020, 52, 1719– 1737.
- [86]H. Huang, K. Jia, Y. Chen, "Radical Decarboxylative Functionalizations Enabled by Dual Photoredox Catalysis" *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4983–4988.
- [87] J. Schwarz, B. König, "Decarboxylative reactions with and without light a comparison" *Green Chem.* **2018**, *20*, 323–361.

- [88]Y. Li, L. Ge, M. Muhammad, H. Bao, "Recent Progress on Radical Decarboxylative Alkylation for Csp3–C Bond Formation" *Synthesis* **2017**, *49*, 5263–5284.
- [89]N. Chen, Z. Ye, F. Zhang, "Recent progress on electrochemical synthesis involving carboxylic acids" *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5501–5520.
- [90]B. A. Czeskis, L. G. Alexeev, "The total synthesis of the archaebaeterial C40-diol and its enantiomer based on (*R*)-5-acetoxy-4-methylpentanoic acid" *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1246–1253.
- [91]B. J. Burreson, P. J. Scheuer, J. Finer, J. Clardy, "9-Isocyanopupukeanane, a marine invertebrate allomone with a new sesquiterpene skeleton" *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4763–4764.
- [92]K. Kaliappan, G. S. R. Subba Rao, "Synthesis based on cyclohexadienes. Part 23.1 Total synthesis of 5-epi-pupukean-2-one" *J. Chem. Soc. Perkin* 1 **1997**, 3387–3392.
- [93] T. Aoyagi, H. Suda, M. Nagai, K. Ogawa, J. Suzuki, T. Takeuchi, H. Umezawa, "Aminopeptidase activities on the surface of mammalian cells" *Biochim. Biophys. Acta BBA - Enzymol.* **1976**, *452*, 131–143.
- [94]S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, "One-step Synthesis of Tyromycin A and Analogues" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1342–1343.
- [95] J. P. Michael, "Indolizidine and quinolizidine alkaloids" Nat. Prod. Rep. 1998, 15, 571–594.
- [96]M. C. Corvo, M. M. A. Pereira, "A radical approach towards indolizidine 167B" *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 455–458.
- [97]T. Ling, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis, "Enantioselective Total Synthesis of Avarol and Avarone" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089–3091.
- [98]T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, E. A. Theodorakis, "Synthesis of (−)-Ilimaquinone via a Radical Decarboxylation and Quinone Addition Reaction" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819–822.
- [99] T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, "Unified Synthesis of Quinone Sesquiterpenes Based on a Radical Decarboxylation and Quinone Addition Reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261–12267.
- [100] S. Loya, A. Hizi, "The interaction of illimaquinone, a selective inhibitor of the RNase H activity, with the reverse transcriptases of human immunodeficiency and murine leukemia retroviruses" *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9323–9328.
- [101] S. Zhang, X. Wang, J. Hao, D. Li, R. Csuk, S. Li, "Expediently Scalable Synthesis and Antifungal Exploration of (+)-Yahazunol and Related Meroterpenoids" *J. Nat. Prod.* 2018, *81*, 2010–2017.
- [102] P. R. Sebahar, R. M. Williams, "The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Spirotryprostatin B" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667.
- [103] T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, "Concise, asymmetric total synthesis of spirotryprostatin A" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9503–9515.
- [104] B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, "Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (-)-Vincorine" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442–6445.
- [105] T. Fukuda, M. Nagatomo, M. Inoue, "Total Synthesis of Diospyrodin and Its Three Diastereomers" *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6468–6472.
- [106] D. Kuwana, M. Nagatomo, M. Inoue, "Total Synthesis of 5- *epi* -Eudesm-4(15)-ene-1β,6β-diol via Decarbonylative Radical Coupling Reaction" *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7619– 7623.
- [107] J. K. Kochi, "The Mechanism of Oxidative Decarboxylation with Lead(IV) Acetate" *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1811–1812.
- [108] A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, "Formal Total Synthesis of (±)-γ-Lycorane and (±)-1-Deoxylycorine Using the [4+2]-Cycloaddition/Rearrangement Cascade of Furanyl Carbamates" J. Org. Chem. 2001, 66, 1716–1724.
- [109] J. R. Fuchs, R. L. Funk, "Total Synthesis of (±)-Lennoxamine and (±)-Aphanorphine by Intramolecular Electrophilic Aromatic Substitution Reactions of 2-Amidoacroleins" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3923–3925.
- [110] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, "Inhibitors of Inducible NO Synthase Expression: Total Synthesis of (S)-Curvularin and Its Ring Homologues" *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.

- [111] G. A. I. Moustafa, Y. Saku, H. Aoyama, T. Yoshimitsu, "A new route to platencin via decarboxylative radical cyclization" *Chem Commun* **2014**, *50*, 15706–15709.
- [112] E. Martens, A. L. Demain, "Platensimycin and platencin: promising antibiotics for future application in human medicine" *J. Antibiot. (Tokyo)* **2011**, *64*, 705–710.
- [113] J. M. Anderson, J. K. Kochi, "Silver(I)-catalyzed oxidative decarboxylation of acids by peroxydisulfate. Role of silver(II)" *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651–1659.
- [114] X. Wang, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, "New developments in the chemistry and biology of the bioactive constituents of tanshen" *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 133–148.
- [115] M. Jiao, C. Ding, A. Zhang, "Facile construction of 3-hydroxyphenanthrene-1,4-diones: key intermediates to tanshinone I and its A-ring-modified analogue" *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2976–2981.
- [116] C. Ding, S. Tu, F. Li, Y. Wang, Q. Yao, W. Hu, H. Xie, L. Meng, A. Zhang, "Synthesis Study on Marmycin A: Preparation of the C3'-Desmethyl Analogues" *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6111–6119.
- [117] K. Krohn, J. Rohr, "Angucyclines: Total syntheses, new structures, and biosynthetic studies of an emerging new class of antibiotics" in *Bioorganic Chem. Deoxysugars Polyketides Relat. Cl. Synth. Biosynth. Enzym.* (Ed J. Rohr), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1997**, pp. 127–195.
- [118] S. Claessens, B. Kesteleyn, T. Nguyen Van, N. De Kimpe, "Synthesis of mollugin" *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8419–8424.
- [119] Keiji. Okada, Kazushige. Okamoto, Masaji. Oda, "A new and practical method of decarboxylation: photosensitized decarboxylation of *N*-acyloxyphthalimides via electron-transfer mechanism" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.
- [120] S. P. Pitre, L. E. Overman, "Strategic Use of Visible-Light Photoredox Catalysis in Natural Product Synthesis" *Chem. Rev.* **2021**, acs.chemrev.1c00247.
- [121] L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, "Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis?" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.
- [122] M. J. Schnermann, L. E. Overman, "A Concise Synthesis of (-)-Aplyviolene Facilitated by a Strategic Tertiary Radical Conjugate Addition" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 9576– 9580.
- [123] M. R. Garnsey, Y. Slutskyy, C. R. Jamison, P. Zhao, J. Lee, Y. H. Rhee, L. E. Overman, "Short Enantioselective Total Syntheses of Cheloviolenes A and B and Dendrillolide C via Convergent Fragment Coupling Using a Tertiary Carbon Radical" *J. Org. Chem.* 2018, *83*, 6958–6976.
- [124] M. J. Schnermann, L. E. Overman, "Enantioselective Total Synthesis of Aplyviolene" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16425–16427.
- [125] T. K. Allred, A. P. Dieskau, P. Zhao, G. L. Lackner, L. E. Overman, "Enantioselective Total Synthesis of Macfarlandin C, a Spongian Diterpenoid Harboring a Concave-Substituted *cis* -Dioxabicyclo[3.3.0]octanone Fragment" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, *59*, 6268–6272.
- [126] D. S. Müller, N. L. Untiedt, A. P. Dieskau, G. L. Lackner, L. E. Overman, "Constructing Quaternary Stereogenic Centers Using Tertiary Organocuprates and Tertiary Radicals. Total Synthesis of *trans* -Clerodane Natural Products" *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 660– 663.
- [127] D. J. Tao, Y. Slutskyy, M. Muuronen, A. Le, P. Kohler, L. E. Overman, "Total Synthesis of (-)-Chromodorolide B By a Computationally-Guided Radical Addition/Cyclization/Fragmentation Cascade" *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3091–3102.
- [128] C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, "Oxalates as Activating Groups for Alcohols in Visible Light Photoredox Catalysis: Formation of Quaternary Centers by Redox-Neutral Fragment Coupling" *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 11270–11273.
- [129] P. M. Flatt, T. Mahmud, "Biosynthesis of aminocyclitol-aminoglycoside antibiotics and related compounds" *Nat Prod Rep* **2007**, *24*, 358–392.

- [130] S. Inuki, K. Sato, T. Fukuyama, I. Ryu, Y. Fujimoto, "Formal Total Synthesis of L -Ossamine via Decarboxylative Functionalization Using Visible-Light-Mediated Photoredox Catalysis in a Flow System" J. Org. Chem. 2017, 82, 1248–1253.
- [131] A. Malik, N. Afza, W. Voelter, "Stereospecific Syntheses of D-Ossamine and D-Tolyposamine" *Liebigs Ann Chem* **1984**, 636–640.
- [132] H.-M. Chung, Y.-H. Chen, M.-R. Lin, J.-H. Su, W.-H. Wang, P.-J. Sung, "Rumphellaone A, a novel caryophyllane-related derivative from the gorgonian coral Rumphella antipathies" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6025–6027.
- [133] J. C. Beck, C. R. Lacker, L. M. Chapman, S. E. Reisman, "A modular approach to prepare enantioenriched cyclobutanes: synthesis of (+)-rumphellaone A" *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2315–2319.
- [134] G. Zhan, J. Zhou, J. Liu, J. Huang, H. Zhang, R. Liu, G. Yao, "Acetylcholinesterase Inhibitory Alkaloids from the Whole Plants of *Zephyranthes carinata*" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2462–2471.
- [135] H. Takeuchi, S. Inuki, K. Nakagawa, T. Kawabe, A. Ichimura, S. Oishi, H. Ohno, "Total Synthesis of Zephycarinatines via Photocatalytic Reductive Radical ipso-Cyclization" *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 21396–21401.
- [136] M.-K. Song, H. Liu, H.-L. Jiang, J.-M. Yue, G.-Y. Hu, H.-Z. Chen, "Discovery of talatisamine as a novel specific blocker for the delayed rectifier K+ channels in rat hippocampal neurons" *Neuroscience* **2008**, *155*, 469–475.
- [137] K. Minagawa, D. Kamakura, K. Hagiwara, M. Inoue, "Construction of the ABCE-ring structure of talatisamine via decarboxylative radical cyclization" *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131385.
- [138] Y. Yoshimi, T. Itou, M. Hatanaka, "Decarboxylative reduction of free aliphatic carboxylic acids by photogenerated cation radical" *Chem. Commun.* **2007**, 5244.
- [139] T. Qin, L. R. Malins, J. T. Edwards, R. R. Merchant, A. J. E. Novak, J. Z. Zhong, R. B. Mills, M. Yan, C. Yuan, M. D. Eastgate, P. S. Baran, "Nickel-Catalyzed Barton Decarboxylation and Giese Reactions: A Practical Take on Classic Transforms" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 260–265.
- [140] J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, "Practical Ni-Catalyzed Aryl–Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters" *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174–2177.
- [141] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, T. Zhou, M. D. Eastgate, P. S. Baran, "Decarboxylative alkenylation" *Nature* 2017, *545*, 213–218.
- [142] R. R. Merchant, K. M. Oberg, Y. Lin, A. J. E. Novak, J. Felding, P. S. Baran, "Divergent Synthesis of Pyrone Diterpenes via Radical Cross Coupling" *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 7462–7465.
- [143] J. Zhang, Z. Li, J. Zhuo, Y. Cui, T. Han, C. Li, "Tandem Decarboxylative Cyclization/Alkenylation Strategy for Total Syntheses of (+)-Longirabdiol, (-)-Longirabdolactone, and (-)-Effusin" *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8372–8380.
- [144] N. Suzuki, J. L. Hofstra, K. E. Poremba, S. E. Reisman, "Nickel-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling of *N*-Hydroxyphthalimide Esters with Vinyl Bromides" *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2150–2153.
- [145] K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, "Decarboxylative Cross-Electrophile Coupling of *N* -Hydroxyphthalimide Esters with Aryl lodides" *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016–5019.
- [146] Y. Ge, H. Wang, H.-N. Wang, S.-S. Yu, R. Yang, X. Chen, Q. Zhao, G. Chen, "Biomimetic Total Syntheses of Ergot Alkaloids via Decarboxylative Giese Coupling" *Org. Lett.* **2021**, *23*, 370–375.
- [147] T. Kvernmo, S. Härtter, E. Burger, "A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists" *Clin. Ther.* **2006**, *28*, 1065–1078.

- [148] C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully, "Development of a Chemoenzymatic Manufacturing Process for Pregabalin" Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 392–398.
- [149] L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, "Carboxylic Acids as A Traceless Activation Group for Conjugate Additions: A Three-Step Synthesis of (±)-Pregabalin" J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 10886–10889.
- [150] L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, "Merging Photoredox and Nickel Catalysis: The Direct Synthesis of Ketones by the Decarboxylative Arylation of α-Oxo Acids" Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7929–7933.
- [151] C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger, D. W. C. MacMillan, "Metallaphotoredoxcatalysed sp3–sp3 cross-coupling of carboxylic acids with alkyl halides" *Nature* **2016**, *536*, 322–325.
- [152] J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, "Switching on elusive organometallic mechanisms with photoredox catalysis" *Nature* **2015**, *524*, 330–334.
- [153] T.-G. Chen, L. Mele, O. Jentzer, D. Delbrayelle, P.-G. Echeverria, J. C. Vantourout, P. S. Baran, "Convergent synthesis of (*R*)-silodosin via decarboxylative cross-coupling" *Tetrahedron Lett.* **2021**, *79*, 153290.
- [154] P.-C. Yan, X.-Y. Zhang, X.-W. Hu, B. Zhang, X.-D. Zhang, M. Zhao, D.-Q. Che, Y.-Q. Li, Q.-L. Zhou, "First asymmetric synthesis of Silodosin through catalytic hydrogenation by using Ir-SIPHOX catalysts" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1449–1451.
- [155] I. J. Barve, L.-H. Chen, P. C. P. Wei, J.-T. Hung, C.-M. Sun, "Enantioselective synthesis of (−)-(*R*) Silodosin by ultrasound-assisted diastereomeric crystallization" *Tetrahedron* **2013**, 69, 2834–2843.
- [156] D. H. R. Barton, S. D. Gero, F. Lawrence, M. Robert-Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, "Total synthesis of uracil analogs of sinefungin" *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 63–67.
- [157] D. H. R. Barton, S. D. Gero, G. Negron, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, C. Vincent, "Total Synthesis of the Thymidine Analogue of Sinefungin" *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 1619–1630.
- [158] S. Salamone, M. Boisbrun, C. Didierjean, Y. Chapleur, "From D-glucuronic acid to Liduronic acid derivatives via a radical tandem decarboxylation–cyclization" *Carbohydr. Res.* **2014**, *386*, 99–105.
- [159] T. Chiba, P. Sinaÿ, "Application of a radical reaction to the synthesis of L-iduronic acid derivatives from D-glucuronic acid analogues" *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 379–389.
- [160] D. Medakovic, "An efficient synthesis of methyl 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-P\_Lidopyranuronate" *Carbohydr. Res.* **1994**, *253*, 299–300.
- [161] L. Prokai, K. Prokai-Tatrai, A. D. Zharikova, V. Nguyen, P. Perjesi, S. M. Stevens, "Centrally Acting and Metabolically Stable Thyrotropin-Releasing Hormone Analogues by Replacement of Histidine with Substituted Pyridinium" *J. Med. Chem.* 2004, 47, 6025– 6033.
- [162] V. Monga, C. L. Meena, N. Kaur, S. Kumar, C. Pawar, S. S. Sharma, R. Jain, "Facile synthesis of N-α-boc-1,2-dialkyl-l-histidines: Utility in the synthesis of thyrotropin-releasing hormone (trh) analogs and evaluation of the cns activity" *J. Heterocycl. Chem.* 2008, 45, 1603–1608.
- [163] T. Müller, L. Johann, B. Jannack, M. Brückner, D. A. Lanfranchi, H. Bauer, C. Sanchez, V. Yardley, C. Deregnaucourt, J. Schrével, M. Lanzer, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, "Glutathione Reductase-Catalyzed Cascade of Redox Reactions To Bioactivate Potent Antimalarial 1,4-Naphthoquinones – A New Strategy to Combat Malarial Parasites" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11557–11571.
- [164] D. A. Lanfranchi, E. Cesar-Rodo, B. Bertrand, H.-H. Huang, L. Day, L. Johann, M. Elhabiri, K. Becker, D. L. Williams, E. Davioud-Charvet, "Synthesis and biological evaluation of 1,4-naphthoquinones and quinoline-5,8-diones as antimalarial and schistosomicidal agents" *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6375.
- [165] J. Wang, X. Hu, J. Yang, "Two-Step Synthesis of 2-(9-Hydroxynonyl)-5,6-dimethoxy-3methyl-1,4- benzoquinone" *Synthesis* **2014**, *46*, 2371–2375.

- [166] J. Wang, S. Li, T. Yang, J. Yang, "Single-step synthesis of idebenone from Coenzyme Q0 via free-radical alkylation under silver catalysis" *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9029–9032.
- [167] S. J. McCarver, J. X. Qiao, J. Carpenter, R. M. Borzilleri, M. A. Poss, M. D. Eastgate, M. M. Miller, D. W. C. MacMillan, "Decarboxylative Peptide Macrocyclization through Photoredox Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 728–732.
- [168] L. M. Kammer, B. Lipp, T. Opatz, "Photoredox Alkenylation of Carboxylic Acids and Peptides: Synthesis of Covalent Enzyme Inhibitors" *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2379–2392.
- [169] T. Krolo, A. Bhattacharyya, O. Reiser, "Accessing HIV-1 Protease Inhibitors through Visible-Light-Mediated Sequential Photocatalytic Decarboxylative Radical Conjugate Addition–Elimination–Oxa-Michael Reactions" *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6283–6287.
- [170] Z. Cui, D.-M. Du, "FeCl 2 Catalyzed Decarboxylative Radical Alkylation/Cyclization of Cinnamamides: Access to Dihydroquinolinone and Pyrrolo[1,2- a ]indole Analogues" J. Org. Chem. 2018, 83, 5149–5159.
- [171] J.-F. Liu, Z.-Y. Jiang, R.-R. Wang, Y.-T. Zheng, J.-J. Chen, X.-M. Zhang, Y.-B. Ma, "Isatisine A, a Novel Alkaloid with an Unprecedented Skeleton from Leaves of *Isatis indigotica*" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4127–4129.
- [172] Y. G. Shelke, P. E. Hande, S. J. Gharpure, "Recent advances in the synthesis of pyrrolo[1,2- *a*]indoles and their derivatives" *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7544–7574.
- [173] M. Moir, J. J. Danon, T. A. Reekie, M. Kassiou, "An overview of late-stage functionalization in today's drug discovery" *Expert Opin. Drug Discov.* 2019, 14, 1137– 1149.
- [174] X. Chen, X. Luo, X. Peng, J. Guo, J. Zai, P. Wang, "Catalyst-Free Decarboxylation of Carboxylic Acids and Deoxygenation of Alcohols by Electro-Induced Radical Formation" *Chem. – Eur. J.* 2020, 26, 3226–3230.
- [175] X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, "Silver-Catalyzed Decarboxylative Alkynylation of Aliphatic Carboxylic Acids in Aqueous Solution" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330– 14333.
- [176] A. Leverrier, J. Bero, M. Frédérich, J. Quetin-Leclercq, J. Palermo, "Antiparasitic hybrids of Cinchona alkaloids and bile acids" *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 355–363.
- [177] G. E. Siless, M. E. Knott, M. G. Derita, S. A. Zacchino, L. Puricelli, J. A. Palermo, "Synthesis of steroidal quinones and hydroquinones from bile acids by Barton radical decarboxylation and benzoquinone addition. Studies on their cytotoxic and antifungal activities" *Steroids* **2012**, *77*, 45–51.
- [178] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, "A general alkyl-alkyl cross-coupling enabled by redox-active esters and alkylzinc reagents" *Science* 2016, *352*, 801–805.
- [179] X. Lu, X.-X. Wang, T.-J. Gong, J.-J. Pi, S.-J. He, Y. Fu, "Nickel-catalyzed allylic defluorinative alkylation of trifluoromethyl alkenes with reductive decarboxylation of redox-active esters" *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 809–814.
- [180] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, "Fluorine in medicinal chemistry" *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 320–330.
- [181] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, L. E. Overman, "Direct Construction of Quaternary Carbons from Tertiary Alcohols via Photoredox-Catalyzed Fragmentation of *tert* -Alkyl N -Phthalimidoyl Oxalates" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342–15345.
- [182] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, G. Pratsch, L. E. Overman, "Fragment Coupling and the Construction of Quaternary Carbons Using Tertiary Radicals Generated From *tert* -Alkyl N -Phthalimidoyl Oxalates By Visible-Light Photocatalysis" J. Org. Chem. 2015, 80, 6012–6024.
- [183] C. Shu, R. S. Mega, B. J. Andreassen, A. Noble, V. K. Aggarwal, "Synthesis of Functionalized Cyclopropanes from Carboxylic Acids by a Radical Addition–Polar Cyclization Cascade" Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15430–15434.
- [184] Z. He, M. Bae, J. Wu, T. F. Jamison, "Synthesis of Highly Functionalized Polycyclic Quinoxaline Derivatives Using Visible-Light Photoredox Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 14451–14455.

- [185] J. Jia, Q. Lefebvre, M. Rueping, "Reductive coupling of imines with redox-active esters by visible light photoredox organocatalysis" *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 602–608.
- [186] H. Saito, T. Kanetake, K. Osaka, K. Maeda, T. Morita, Y. Yoshimi, "A strategy for generating alkyl radicals from aliphatic esters and lactones via sequential hydrolysis and photoinduced decarboxylation" *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1645–1648.
- [187] Q. Yao, X. Zhou, X. Zhang, C. Wang, P. Wang, M. Li, "Convenient synthesis of 6-alkyl phenanthridines and 1-alkyl isoquinolines via silver-catalyzed oxidative radical decarboxylation" *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 957–971.
- [188] T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, "*N* -Heterocyclic Carbene-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Aldehydes" *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854–3858.
- [189] G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, "Constructing Quaternary Carbons from N-(Acyloxy)phthalimide Precursors of Tertiary Radicals Using Visible-Light Photocatalysis" J. Org. Chem. 2015, 80, 6025–6036.
- [190] Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, "Decarboxylative Alkynylation and Carbonylative Alkynylation of Carboxylic Acids Enabled by Visible-Light Photoredox Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196–11199.
- [191] Y. Zhao, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, "Visible-Light Photocatalytic Decarboxylative Alkyl Radical Addition Cascade for Synthesis of Benzazepine Derivatives" *Org. Lett.* **2018**, *20*, 224–227.
- [192] O. Boutureira, G. J. L. Bernardes, "Advances in Chemical Protein Modification" *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2174–2195.
- [193] G. Naturale, M. Lamblin, C. Commandeur, F.-X. Felpin, J. Dessolin, "Direct C–H Alkylation of Naphthoquinones with Amino Acids Through a Revisited Kochi–Anderson Radical Decarboxylation: Trends in Reactivity and Applications" *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2012, 5774–5788.
- [194] J. N. deGruyter, L. R. Malins, L. Wimmer, K. J. Clay, J. Lopez-Ogalla, T. Qin, J. Cornella, Z. Liu, G. Che, D. Bao, J. M. Stevens, J. X. Qiao, M. P. Allen, M. A. Poss, P. S. Baran, "CITU: A Peptide and Decarboxylative Coupling Reagent" *Org. Lett.* 2017, *19*, 6196–6199.
- [195] Y. Yoshimi, M. Masuda, T. Mizunashi, K. Nishikawa, K. Maeda, N. Koshida, T. Itou, T. Morita, M. Hatanaka, "Inter- and Intramolecular Addition Reactions of Electron-Deficient Alkenes with Alkyl Radicals, Generated by SET-Photochemical Decarboxylation of Carboxylic Acids, Serve as a Mild and Efficient Method for the Preparation of γ-Amino Acids and Macrocyclic Lactones" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4652–4655.
- [196] K. Maeda, H. Saito, K. Osaka, K. Nishikawa, M. Sugie, T. Morita, I. Takahashi, Y. Yoshimi, "Direct modification of tripeptides using photoinduced decarboxylative radical reactions" *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1117–1123.
- [197] K. Osaka, A. Usami, T. Iwasaki, M. Yamawaki, T. Morita, Y. Yoshimi, "Sequential Intermolecular Radical Addition and Reductive Radical Cyclization of Tyrosine and Phenylalanine Derivatives with Alkenes via Photoinduced Decarboxylation: Access to Ring-Constrained γ-Amino Acids" *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9480–9488.
- [198] X. Hu, X. Chen, B. Li, G. He, G. Chen, "Construction of Peptide Macrocycles via Radical-Mediated Intramolecular C–H Alkylations" *Org. Lett.* **2021**, *23*, 716–721.
- [199] S. Bloom, C. Liu, D. K. Kölmel, J. X. Qiao, Y. Zhang, M. A. Poss, W. R. Ewing, D. W. C. MacMillan, "Decarboxylative alkylation for site-selective bioconjugation of native proteins via oxidation potentials" *Nat. Chem.* 2018, *10*, 205–211.
- [200] L. Gao, G. Wang, J. Cao, H. Chen, Y. Gu, X. Liu, X. Cheng, J. Ma, S. Li, "Lewis Acid-Catalyzed Selective Reductive Decarboxylative Pyridylation of *N* -Hydroxyphthalimide Esters: Synthesis of Congested Pyridine-Substituted Quaternary Carbons" ACS Catal. 2019, 9, 10142–10151.
- [201] L. Gao, G. Wang, J. Cao, D. Yuan, C. Xu, X. Guo, S. Li, "Organocatalytic decarboxylative alkylation of *N* -hydroxy-phthalimide esters enabled by pyridine-boryl radicals" *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11534–11537.
- [202] R. S. J. Proctor, H. J. Davis, R. J. Phipps, "Catalytic enantioselective Minisci-type addition to heteroarenes" *Science* **2018**, *360*, 419–422.

- [203] D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway, M. Tudge, "Late-Stage Functionalization of Biologically Active Heterocycles Through Photoredox Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802–4806.
- [204] M. Brændvang, L.-L. Gundersen, "Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2- and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines" *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7144–7165.
- [205] R. Xia, M.-S. Xie, H.-Y. Niu, G.-R. Qu, H.-M. Guo, "Radical Route for the Alkylation of Purine Nucleosides at C6 via Minisci Reaction" *Org. Lett.* **2014**, *16*, 444–447.
- [206] D. K. Kölmel, R. P. Loach, T. Knauber, M. E. Flanagan, "Employing Photoredox Catalysis for DNA-Encoded Chemistry: Decarboxylative Alkylation of α-Amino Acids" *ChemMedChem* 2018, 13, 2159–2165.
- [207] C. Hu, Y. Chen, "Chemoselective and fast decarboxylative allylation by photoredox catalysis under mild conditions" *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1352–1355.
- [208] G. Ciamician, "The Photochemistry of the Future" *Science* **1912**, *36*, 385–394.
- [209] N. Hoffmann, "Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis" *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [210] L. Candish, K. D. Collins, G. C. Cook, J. J. Douglas, A. Gómez-Suárez, A. Jolit, S. Keess, "Photocatalysis in the Life Science Industry" *Chem. Rev.* **2021**, acs.chemrev.1c00416.
- [211] R. Cauwenbergh, S. Das, "Photocatalysis: A Green Tool for Redox Reactions" *Synlett* **2021**, s-0040-1706042.
- [212] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, "Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis" *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 102–113.
- [213] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, "Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis" *Chem. Rev.* 2013, 113, 5322–5363.
- [214] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry" *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [215] J. Xie, H. Jin, A. S. K. Hashmi, "The recent achievements of redox-neutral radical C–C cross-coupling enabled by visible-light" *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203.
- [216] D. P. Hari, B. König, "Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis" *Chem Commun* **2014**, *50*, 6688–6699.
- [217] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, "Photosensitized decarboxylative Michael addition through *N*-(acyloxy)phthalimides via an electron-transfer mechanism" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402.
- [218] J. Schwarz, B. König, "Metal-free, visible-light-mediated, decarboxylative alkylation of biomass-derived compounds" *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743–4749.
- [219] S. Crespi, M. Fagnoni, "Generation of Alkyl Radicals: From the Tyranny of Tin to the Photon Democracy" *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790–9833.
- [220] A. Studer, D. P. Curran, "Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective" *Angew Chem Int Ed* **2016**, 45.
- [221] I. Held, P. von den Hoff, D. S. Stephenson, H. Zipse, "Domino Catalysis in the Direct Conversion of Carboxylic Acids to Esters" *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1891–1900.
- [222] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, "Dicarbonates: Convenient 4-Dimethylaminopyridine Catalyzed Esterification Reagents" *Synthesis* **1994**, *1994*, 1063–1066.
- [223] L. Gooßen, A. Döhring, "Lewis Acids as Highly Efficient Catalysts for the Decarboxylative Esterification of Carboxylic Acids with Dialkyl Dicarbonates" *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 943–947.
- [224] M. Majek, F. Filace, A. J. von Wangelin, "On the mechanism of photocatalytic reactions with eosin Y" *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981–989.
- [225] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, "Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.

- [226] S. Jockusch, N. J. Turro, "Radical Addition Rate Constants to Acrylates and Oxygen: α-Hydroxy and α-Amino Radicals Produced by Photolysis of Photoinitiators" *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3921–3925.
- [227] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, "A force-field study of alkenyl radical ring closure" *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373–376.
- [228] K. M. Korch, D. A. Watson, "Total Synthesis of (±)-Impatien A via Aza-Heck Cyclization" Org. Lett. **2021**, 23, 7285–7289.
- [229] A. Fürstner, M. Wuchrer, "Concise Approach to the 'Higher Sugar' Core of the Nucleoside Antibiotic Hikizimycin" *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76–89.
- [230] A. G. Myers, S. D. Goldberg, "Synthesis of the Kedarcidin Core Structure by a Transannular Cyclization Pathway" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2732–2735.
- [231] M. R. Bauer, P. D. Fruscia, S. C. C. Lucas, I. N. Michaelides, J. E. Nelson, R. I. Storer, B. C. Whitehurst, "Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry" *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 448–471.
- [232] H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, A. W. Tremper, J. S. Wu, "Preparation of. beta.lactams from azetidine-2-carboxylic acids and esters" *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2991–2999.
- [233] C. A. Maryanoff, K. L. Sorgi, A. M. Zientek, "Ketene and carbenoid behavior of .alpha.halo ester enolates" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 237–239.
- [234] S. Kim, B. Kim, J. In, "Facile Deprotection of Bulky (Trialkylsilyl)acetylenes with Silver Fluoride" *Synthesis* **2009**, 1963–1968.
- [235] A. U. Meyer, C.-J. Yao, B. Ko, "Metal-Free Perfluoroarylation by Visible Light Photoredox Catalysis" ACS Catal **2016**, 7.
- [236] L. S. Herculano, L. C. Malacarne, V. S. Zanuto, G. V. B. Lukasievicz, O. A. Capeloto, N. G. C. Astrath, "Investigation of the Photobleaching Process of Eosin Y in Aqueous Solution by Thermal Lens Spectroscopy" *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 1932–1937.
- [237] L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, "Mechanistic Studies in Photocatalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730–3747.
- [238] M. O. Konev, L. Cardinale, A. Jacobi von Wangelin, "Catalyst-Free *N*-Deoxygenation by Photoexcitation of Hantzsch Ester" *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1316–1320.
- [239] D. Zhu, Q. Wu, H. Li, H. Li, J. Lang, "Hantzsch Ester as a Visible-Light Photoredox Catalyst for Transition-Metal-Free Coupling of Arylhalides and Arylsulfinates" *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3484–3488.
- [240] W. Craig, J. Chen, D. Richardson, R. Thorpe, Y. Yuan, "A Highly Stereoselective and Scalable Synthesis of L -allo-Enduracididine" *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4620–4623.
- [241] A. L. J. Beckwith, "Regio-selectivity and stereo-selectivity in radical reactions" *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.
- [242] G. Stork, M. Kahn, "Control of ring junction stereochemistry via radical cyclization" *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500–501.
- [243] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, "Quaternary centres bearing nitrogen (α-tertiary amines) as products of molecular rearrangements" *Chem. Commun.* 2011, 47, 4624.
- [244] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, A. Minassi, D. J. Tetlow, "Tandem β-Alkylation-α-Arylation of Amines by Carbolithiation and Rearrangement of *N* -Carbamoyl Enamines (Vinyl Ureas)" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6624–6625.
- [245] M. Malinowski, R. Hensienne, N. Kern, D. Tardieu, A. Bodlenner, D. Hazelard, P. Compain, "Stereocontrolled synthesis of polyhydroxylated bicyclic azetidines as a new class of iminosugars" *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4688–4700.
- [246] W. A. Loughlin, S. S. Schweiker, I. D. Jenkins, L. C. Henderson, "Synthesis and evaluation of C8-substituted 4.5-spiro lactams as Glycogen Phosphorylase a inhibitors" *Tetrahedron* 2013, 69, 1576–1582.
- [247] P. Huy, H.-G. Schmalz, "Practical One-Pot Double Functionalizations of Proline" *Synthesis* **2011**, 954–960.
- [248] Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Shindo, M. Taniguchi, M. Kondo, M. Sasho, "Strong base-induced intramolecular cycloaddition of homophthalic anhydrides: an efficient

synthesis of polycyclic peri-hydroxy aromatic compounds" J. Org. Chem. **1991**, 56, 119–125.

- [249] T. M. Bertolini, Q. H. Nguyen, D. F. Harvey, "Construction of [4.3.1]Propellanes via Molybdenum Fischer Carbene Complexes" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8675–8678.
- [250] F. Caussanel, P. Deslongchamps, Y. L. Dory, "Comparative Effects of Conjugated and Deconjugated Isomeric Enones on the Transannular Diels-Alder Reaction" Org. Lett. 2003, 5, 4799–4802.
- [251] R. D. Kavthe, Y. Ishikawa, I. Kusuma, N. Asao, "Chemoselective Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling of Terminal Alkynes with Hydrosilanes by a Nanoporous Gold Catalyst" *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 15777–15780.
- [252] K. Windsor, T. C. Genaro-Mattos, H.-Y. H. Kim, W. Liu, K. A. Tallman, S. Miyamoto, Z. Korade, N. A. Porter, "Probing lipid-protein adduction with alkynyl surrogates: application to Smith-Lemli-Opitz syndrome" *J. Lipid Res.* 2013, *54*, 2842–2850.
- [253] C. Körner, P. Starkov, T. D. Sheppard, "An Alternative Approach to Aldol Reactions: Gold-Catalyzed Formation of Boron Enolates from Alkynes" *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 5968–5969.
- [254] J. K. Crandall, W. J. Michaely, "Cyclizations of .omega.-alkynyl halides by chromium(II) reduction" *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4244–4248.
- [255] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, "Asymmetric Reductive Carbocyclization Using Engineered Ene Reductases" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7240–7244.
- [256] J. Ruiz, A. Ardeo, R. Ignacio, N. Sotomayor, E. Lete, "An efficient entry to pyrrolo[1,2b]isoquinolines and related systems through Parham cyclisation" *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311–3324.
- [257] C. Álvarez, M. Pérez, A. Zúñiga, G. Gómez, Y. Fall, "Synthesis of Enantiomerically Pure 2,5-Disubstituted 3-Oxygenated Tetrahydrofurans" *Synthesis* **2010**, *2010*, 3883–3890.
- [258] J. D. White, P. Hrnciar, "Synthesis of Polyhydroxylated Pyrrolizidine Alkaloids of the Alexine Family by Tandem Ring-Closing Metathesis-Transannular Cyclization. (+)-Australine" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129–9142.
- [259] J. I. Nesman, K. Gangestad Primdahl, J. E. Tungen, F. Palmas, J. Dalli, T. V. Hansen, "Synthesis, Structural Confirmation, and Biosynthesis of 22-OH-PD1n-3 DPA" *Molecules* 2019, 24, 3228.
- [260] P. Wessig, G. Müller, R. Herre, A. Kühn, "Synthesis of Benzo[g]isochromenes through Photo-Dehydro-Diels–Alder Reaction" *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2694–2719.
- [261] S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, "Silver-catalyzed Preparation of Oxazolidinones from Carbon Dioxide and Propargylic Amines" *Chem. Lett.* 2009, 38, 786– 787.
- [262] S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, "Cleavage of Activated Cyclic Amines: Unprecedented Approach toward 2-Substituted Cyclobutanones" Org. Lett. 2006, 8, 4335– 4338.
- [263] S. Sun, I. Tirotta, N. Zia, C. A. Hutton, "Selective cleavage of carbamate protecting groups from azetidines with Otera's catalyst" *Australian Journal of Chemistry* 2014, 67, 411–415.
- [264] F. Fache, O. Piva, "Synthesis and applications of the first polyfluorous proline derivative" *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 139–143.
- [265] D. Koch, S. Maechling, S. Blechert, "Synthesis of (+)-7a-epi-7-deoxycasuarine via cross metathesis" *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7112–7119.
- [266] A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, "Tandem Radical Decarboxylation-Oxidation of Amino Acids: A Mild and Efficient Method for the Generation of *N* -Acyliminium Ions and Their Nucleophilic Trapping" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.
- [267] M. Okutani, Y. Mori, "Conversion of Bromoalkenes into Alkynes by Wet Tetra- *n* butylammonium Fluoride" *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 442–444.
- [268] T. M. Bertolini, Q. H. Nguyen, D. F. Harvey, "Construction of [4.3.1]Propellanes via Molybdenum Fischer Carbene Complexes" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8675–8678.

- [269] R. J. Whitby, J. Stec, R. D. Blind, S. Dixon, L. M. Leesnitzer, L. A. Orband-Miller, S. P. Williams, T. M. Willson, R. Xu, W. J. Zuercher, F. Cai, H. A. Ingraham, "Small Molecule Agonists of the Orphan Nuclear Receptors Steroidogenic Factor-1 (SF-1, NR5A1) and Liver Receptor Homologue-1 (LRH-1, NR5A2)" *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2266–2281.
- [270] I. Mizota, Y. Tadano, Y. Nakamura, T. Haramiishi, M. Hotta, M. Shimizu, "Tandem N, N-Dialkylation Reaction of N-Trimethylsilyl α-Iminoesters Utilizing an Umpolung Reaction and Characteristics of the Silyl Substituent: Synthesis of Pyrrolidine, Piperidine, and Iminodiacetate" Org. Lett. 2019, 21, 2663–2667.
- [271] A. Borodin, "Ueber einen neuen Abkömmling des Valerals" *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 982–985.
- [272] C. A. Wurtz, "Sur un aldéhyde-alcool" *Bulletin de la Société Chimique de Paris* **1872**, *17*, 436–442.
- [273] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, "The Aldol Addition Reaction: An Old Transformation at Constant Rebirth" *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44.
- [274] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, "Current progress in the asymmetric aldol addition reaction" *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 65–75.
- [275] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, "Stereoselective aldol condensations via boron enolates" *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 6120–6123.
- [276] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, "Chiral enolate design" *J. Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1127.
- [277] E. A. Noe, M. Raban, "Stereochemistry in trivalent nitrogen compounds. XXVIII. Conformational analysis and torsional barriers of imides and triamides" *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5811–5820.
- [278] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, "Enantioselective aldol condensations. 2. Erythroselective chiral aldol condensations via boron enolates" *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [279] D. A. Evans, J. R. Gage, "diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary: (2S,3S)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid" Org. Synth. 1990, 68, 83–86.
- [280] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, "The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I" *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- [281] M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen, "Highly Efficient Synthesis of alphabeta-Acetylenic Aldehydes From Terminal Alkynes Using DMF As the Formylating Reagent" *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6427–6428.
- [282] A. Riefert, M. Maier, "Approach to the Core Structure of 15-epi-Exiguolide" *Synthesis* **2018**, *50*, 3131–3145.
- [283] K. Ikeuchi, K. Murasawa, H. Yamada, "A Simple Method for the Preparation of Stainless and Highly Pure Trichloroacetimidates" *Synlett* **2019**, *30*, 1308–1312.
- [284] E. W. Colvin, B. J. Hamill, "One-step conversion of carbonyl compounds into acetylenes" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151–152.
- [285] E. W. Colvin, B. J. Hamill, "A simple procedure for the elaboration of carbonyl compounds into homologous alkynes" *J. Chem. Soc. Perkin* 1 **1977**, 869–874.
- [286] S. Ohira, K. Okai, T. Moritani, "Generation of alkylidenecarbenes by the alkenation of carbonyl compounds with lithiotrimethylsilyldiazomethane" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721–722.
- [287] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, "Extension of the Colvin Rearrangement Using Trimethylsilyldiazomethane. A New Synthesis of Alkynes" *Synlett* **1994**, 107–108.
- [288] A. Fürstner, M. Wuchrer, "Concise Approach to the 'Higher Sugar' Core of the Nucleoside Antibiotic Hikizimycin" *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76–89.
- [289] U. Murali Krishna, K. D. Deodhar, G. K. Trivedi, "Asymmetric oxidopyrylium-alkene [5+2] cycloaddition: a divergent approach for the synthesis of enantiopure oxabicyclo[5.4.0]undecanes" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4829–4836.
- [290] F. E. McDonald, D. Ding, A. J. Ephron, J. Bacsa, "Alkynylation of Pentose Derivatives with Stereochemical Fidelity: Implications for the Regioselectivity of Alkynyl Diol Cycloisomerizations to Cyclic Enol Ethers" *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3295–3298.

- [291] J. Dunigan, L. O. Weigel, "Synthesis of alkyl (2*S*,3*R*)-4-hydroxy-2,3-epoxybutyrates from sodium erythorbate" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225–6227.
- [292] J. Pabba, B. P. Rempel, S. G. Withers, A. Vasella, "Synthesis of Glycaro-1,5-lactams and Tetrahydrotetrazolopyridine-5-carboxylates: Inhibitors of β-D-Glucuronidase and α-L-Iduronidase" *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.
- [293] I. Rochigneux, M.-L. Fontanel, J.-C. Malanda, A. Doutheau, "Radical cyclisation of some 1,2,6-trideoxy-3,4-di-O-benzyl-6-halogeno-L-arabino-hex-1-ynitol derivatives" *Tetrahedron Letters* 1991, 32, 2017–2020.
- [294] K. R. Przybylak, M. T. D. Cronin, "Correlation between bond dissociation energies and spin distribution for the radicals of ethers: A DFT study" *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 2010, 955, 165–170.
- [295] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, "Bond Dissociation Energies of Organic Molecules" *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
- [296] M. Nechab, S. Mondal, M. P. Bertrand, "1, *n*-Hydrogen-Atom Transfer (HAT) Reactions in Which *n* ≠5: An Updated Inventory" *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16034–16059.
- [297] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, "Diastereoselective Magnesium Halide-Catalyzed anti-Aldol Reactions of Chiral N-Acyloxazolidinones" J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392–393.
- [298] O. Robles, F. E. McDonald, "Modular Synthesis of the C9–C27 Degradation Product of Aflastatin A via Alkyne–Epoxide Cross-Couplings" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811–1814.
- [299] Y. Lu, P. W. Schiller, "Stereospecific Syntheses of 2-Alkyl and 2-Phenyl Substituted 3-(2,6-Dimethyl-4-hydroxyphenyl)propanoic Acids" *Synthesis* **2001**, *2001*, 1639–1644.
- [300] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, "Direct *C* -Glycosylation of Organotrifluoroborates with Glycosyl Fluorides and Its Application to the Total Synthesis of (+)-Varitriol" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42–45.
- [301] T. M. Chapman, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, "Highly Diastereoselective Additions to Polyhydroxylated Pyrrolidine Cyclic Imines: Ready Elaboration of Aza-Sugar Scaffolds To Create Diverse Carbohydrate-Processing Enzyme Probes" *Chem. - Eur. J.* 2003, 9, 3397–3414.
- [302] K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, S. A. Pujari, "Synthetic studies on taxanes: A dominoenyne metathesis/Diels-Alder approach to the AB-ring" *J. Chem. Sci.* **2008**, *120*, 205–216.
- [303] S. P. Sau, N. E. Fahmi, J.-Yu. Liao, S. Bala, J. C. Chaput, "A Scalable Synthesis of α-L -Threose Nucleic Acid Monomers" *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2302–2307.
- [304] J. Pabba, B. P. Rempel, S. G. Withers, A. Vasella, "Synthesis of Glycaro-1,5-lactams and Tetrahydrotetrazolopyridine-5-carboxylates: Inhibitors of β-D-Glucuronidase and α-L-Iduronidase" *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.
- [305] J. Louvel, F. Chemla, E. Demont, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, "Synthesis of (-)-Swainsonine and (-)-8- *epi* -Swainsonine by the Addition of Allenylmetals to Chiral α,β-Alkoxy Sulfinylimines" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6452–6455.
- [306] J. Zeng, Q. Zhang, H.-K. Zhang, A. Chen, "Practical synthesis of transdihydroxybutyrolactols as chiral C4 building blocks and their application to the synthesis of polyhydroxylated alkaloids" *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20298.
- [307] A. B. Smith, R. J. Fox, J. A. Vanecko, "(+)-Sorangicin A Synthetic Studies. Construction of the C(1–15) and C(16–29) Subtargets" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102.
- [308] A. B. Smith, S. Dong, R. J. Fox, J. B. Brenneman, J. A. Vanecko, T. Maegawa, "(+)-Sorangicin A: evolution of a viable synthetic strategy" *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9809–9828.

« The way I see it, every life is a pile of good things and bad things. The good things don't always soften the bad things, but vice versa, the bad things don't necessarily spoil the good things or make them unimportant. » The Doctor



## Marine DESNOYERS



Cyclisation Décarboxylante Photocatalytique Vers une Stratégie Générale de Synthèse d'Azaspirocycles et de Glycomimétiques Inédits

## Résumé

Les iminosucres représente une des classes de glycomimétiques les plus importante et possède un potentiel thérapeutique certain. Trois d'entre eux ont déjà obtenu des autorisations de mise sur le marché en tant que médicaments. En chimie médicinale, de nombreuses stratégies tendent vers l'incorporation de motifs (hétéro)cycliques originaux ainsi que de motifs conformationnellement contraints.

L'objectif de ces travaux de thèse a été de mettre au point une méthode de décarboxylation cyclisante afin de synthétiser des spiro-iminosucres via la formation d'un radical tertiaire. Ce radical généré par catalyse photoredox induite par la lumière visible s'additionne sur un accepteur alcène ou alcyne selon un mode 5-exotrig/dig intramoléculaire. Cette stratégie a permis d'obtenir divers azaspirocycles inédits. La deuxième étude a consisté à appliquer cette méthode à des substrats polyfonctionnalisés afin d'obtenir des spiro-iminosucres. Mots clefs : glycomimétiques, azaspirocycles, spiro-iminosucres, décarboxylation radicalaire, catalyse

photoredox, cyclisation radicalaire.

## Résumé en anglais

Iminosugars are one of the most important class of glycomimetics and possess undoubtedly a therapeutic potential. Among them, three have been commercialised as drugs. In medical chemistry, loads of strategies tend toward the incorporation of novel (hetero)cyclic scaffolds and conformationnally constrained structures.

The aim of this PhD thesis was to develop a new method of cyclising decarboxylation in order to synthesise spiro-iminosugars via the formation of a tertiary radicals. These radical generated by photoredox catalysis induced by visible light can be added to alkenes or alkynes acceptors according to an intramolecular 5-exotrig/dig mode. This strategy allowed us to obtain various new azaspirocycles. The second part of the work consisted to apply this method to polyfunctionnalised substrates in order to synthesise spiro-iminosugars.

**Mots clefs** : glycomimetics, azaspirocycles, spiro-iminosugars, radical decarboxylation, photoredox catalysis, radical cyclisation