

N° d'ordre : 4341

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Mademoiselle Girard Emeline**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Etude de la réactivité des cycloheptatriènes silylés.
Synthèse et fonctionnalisation.**

Soutenance prévue le : 10 Novembre 2011

Avec avis de :

MM.

HAUDRECHY Arnaud (Professeur)	Rapporteur
PY Sandrine (Chargée de recherche, HDR, CNRS)	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

MM.

HAUDRECHY Arnaud (Professeur)	Rapporteur
PY Sandrine (Chargée de recherche, HDR, CNRS)	Rapporteur
GUICHARD Gilles (Directeur de recherche, CNRS)	Président
GUILLOU Catherine (Directrice de recherche, CNRS)	Examineur
LANDAIS Yannick (Professeur)	Directeur de thèse
DESVERGNES Valérie (Chargée de recherche, CNRS)	Co-directeur de thèse

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	5
CHAPITRE I ETAT DE L'ART DES CYCLOHEPTATRIENES.....	7
I-1 Cycloheptatriènes : Etat de l'art	9
I-1-1 L'équilibre cycloheptatriènes/norcaradiènes.....	10
I-1-2 Influence des substituants en C7 sur l'équilibre CHT-NCD	13
I-1-3 Influence des substituants sur la réactivité des CHT/NCD.....	18
I-2 Effets électroniques des groupements silylés	21
I-2-1 Effet σ	22
I-2-2 Effet α du silicium.....	22
I-2-3 Effet β du silicium.....	23
I-3 Cycloheptatriènes silylés en C7: étude bibliographique.....	24
I-4 Désymétrisation de polyènes cycliques : Etude bibliographique	25
I-4-1 Stratégies de désymétrisation.....	26
I-4-1-1 Processus intramoléculaire	26
I-4-1-2 Processus intermoléculaire	27
I-4-2 Stratégie de désymétrisation des CHT silylés.....	30
CHAPITRE II DESYMETRISATION DE CYCLOHEPTATRIENES SILYLES POUR LA SYNTHESE D'AMINOHEPTITOLS ET DE MIMES DE CALYSTEGINES.....	33
II-1 Synthèse de cycloheptatriènes silylés.....	35
II-2 Mécanisme de la dihydroxylation au tétr oxyde d'osmium	39
II-3 Désymétrisation de cycloheptatriènes silylés par dihydroxylation	42
II-4 Vers des aminocyclitols.....	45
II-4-1 Intérêt biologique des aminocyclitols.....	45
II-4-2 Vers un bicyclo[4.1.0]heptylamine original	47
II-4-3 Vers des aminoheptitols	48
II-4-3-1 Rappel bibliographique: aminoheptitols.....	48
a) Par aldolisation	48
b) Par cycloaddition intramoléculaire d'une nitronne sur une oléfine.....	50
c) Par ouverture d'époxyde	51
d) Evaluation biologique des aminoheptitols.....	52
II-4-3-2 Approche synthétique à des aminoheptitols à partir de CHT silylés.....	53
a) Introduction de la fonction amine.....	53
b) Identification des composés de cycloaddition.....	57

c) Fonctionnalisation	58
c-1 Vers les aminoheptitols silylés (cibles 137 et 138)	60
c-2 Vers des composés aminoheptitols (Cibles 55 et 139)	62
II-5 Vers des mimes de sucres bicycliques : les calystégines	66
II-5-1 Rappel bibliographique	66
II-5-1-1 Synthèse de calystégines par réaction de métathèse cyclisante	69
II-5-1-2 Réactions de cycloaddition intramoléculaire de nitroène et cycloadditions entre oléfine et oxide de nitrile	70
II-5-1-3 Cyclisation anionique d'époxyde	71
II-5-1-4 Ouverture de cyclopropane	72
II-5-1-5 Désymétrisation de cycloheptatriène et de cycloheptadiène	73
II-5-2 Approche synthétique aux calystégines par désymétrisation de CHT	74
II-5-2-1 Vers un analogue silylé 191 (Voie 1)	75
II-5-2-2 Vers un analogue de calystégine 56 (Voie 2)	79
II-5-2-3 Vers un analogue silylé 192 (Voie 3)	80
II-5-2-4 Vers un analogue de calystégine 193 (Voie 4)	81
II-6 Vers des nucléosides carbocycliques	84
II-7 Conclusion	85
CHAPITRE III REACTIVITE DES CYCLOHEPTATRIENES SILYLES VIS-A-VIS DE REACTION DE CYCLOADDITION DE TYPE [4+2]	87
III-1 [4+2] thermique: réaction avec les dérivés azo	89
III-1-1 Bibliographie	89
III-1-2 Etude de réactivité	90
III-1-2-1 Travaux antérieurs du groupe	90
III-1-2-2 Résultats et discussion	90
III-1-3 Désymétrisation des cycloadduits azo	95
III-1-3-1 Travaux antérieurs du groupe	95
III-1-3-2 Résultats et discussion	96
III-2 [4+2] thermique: réaction avec les dérivés nitroso	98
III-2-1 Littérature: généralités	98
III-2-2 Acyl-nitroso	101
III-2-2-1 Travaux antérieurs du groupe	101
III-2-2-2 Résultats et discussion	102
III-2-3 Pyridinyl-nitroso	104

III-2-3-1 Travaux antérieurs du groupe.....	104
III-2-3-2 Résultats et discussion.....	104
III-3 [4+2] photochimique: l'oxygène singulet.....	109
III-3-1 Principe	109
III-3-2 Résultats et discussion.....	110
III-4 Fonctionnalisation des composés de photo-oxygénation	116
III-4-1 Etude Bibliographique	116
III-4-1-1 Synthèse de cyclitols	116
III-4-1-2 Synthèse d'aminocyclitols	117
III-4-1-3 Synthèse de l'épicoccin G	118
III-4-1-4 Synthèse de la 9- <i>épi</i> -pyrénoïde	120
III-4-2 Vers des amino-carbasucres : résultats et discussion	121
III-4-2-1 Désymétrisation.....	121
III-4-2-2 Fonctionnalisation	123
a) Ouverture du cyclopropane	123
b) fonctionnalisation de l'oléfine	129
b-1 installation d'un époxyde	129
b-2 installation d'un triol	132
b-2-1 par dihydroxylation syn.....	132
b-2-2 par dihydroxylation anti	137
b-2-3 par ouverture de l'époxyde	137
b-2-4 réaction d'addition 1,4 avec un carbanion stabilisé	141
c) Amination réductrice de la cétone	141
III-4-3 Vers des disaccharides	142
III-4-4 Vers des mimes nucléosidiques.....	143
III-4-5 Vers squelettes bicycliques originaux	145
III-4-6 Vers des heptitols originaux	148
III-5 Conclusion.....	149
CONCLUSION GENERALE	153
PARTIE EXPERIMENTALE.....	159
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	269
ANNEXE: LISTE RECAPITULATIVE DES PRODUITS SYNTHETISES	281

Abréviations

Δ	reflux
ΔG	énergie de Gibbs
h ν	irradiation UV
°C	degrés Celsius
Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
AL	acide de Lewis
alc	alcaloïde
anal.	microanalyse
APTS	acide paratoluènesulfonique
aq.	aqueux
AQN	(anthraquinone-1,4-diyl) diéther
Ar	aromatique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Box	bisoxazoline
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat	quantité catalytique
Cbz	carboxybenzyle
CHT	cycloheptatriène
Cp	cyclopentadiényl
D40	diamètre de 40 mm
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
d.e.	excès diastéréomérique
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DET	diéthyl tartrate
DFT	density functional theory
DHQ	dihydroquinine
DHQD	dihydroquinidine
DIPEA	<i>N</i> -éthyl diisopropylamine ('base de Hünig')
DMAN	diméthylamino-naphthalénide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	1,1'-bis(diphénylphosphino)éthane
DRX	diffraction par Rayons X
E	électrophile

e.e.	excès énantiomérique
ent	énantiomères
Et	éthyle
EtOAc	acétate d'éthyle
eq.	nombre d'équivalent
Fuc	fucosidase
Glu	glucosidase
h	heure
HMPT	hexaméthylphosphotriamide
HMPA (HMPT en anglais)	hexaméthylphosphoramidate (partie expérimentale)
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HOMO	orbitale moléculaire la plus haute occupée (highest occupied molecular orbital)
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution (high resolution mass spectroscopy)
<i>i-</i>	<i>ipso</i>
INC	cycloaddition intramoléculaire entre oléfine et nitroène
<i>i</i> Pr	<i>isopropyle</i>
j	jour(s)
LDA	lithium diisopropylamide
LDMAN	lithium 1-(diméthylamino)naphthalénide
L-selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydrure
LUMO	orbitale moléculaire la plus basse non occupée (lowest unoccupied molecular orbital)
<i>m-</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	acide 3-chloroperoxybenzoïque
major	majoritaire
Man	mannosidase
Me	méthyle
min	minute
minor	minoritaire
MOM	méthoxy méthyle
Ms	mésyle = méthanesulfonyle
NCD	norcaradiène
NMM	4-Méthylmorpholine
NMO	4-Méthylmorpholine N-oxide
Nu	nucléophile
<i>o-</i>	<i>ortho</i>
[Ox]	oxydation
<i>p-</i>	<i>para</i>
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	dichromate de pyridinium
Ph	phényle
PHAL	1,4-phthalazinediyl diether

Piv	pivaloyle
PMA	Solution d'acide phosphomolybdique à 10% massique dans l' <i>isopropanol</i>
PM6	méthode de calcul semi-empirique
Pr	propyl
pyr	pyridine
PYR	2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
<i>t-</i> = <i>tert-</i>	<i>tertio</i>
T.A.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS=TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	triflate = trifluorométhane sulfonate
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
Thexyl	Dimethylhexylsilyl trifluoromethanesulfonate
THF	tétrahydrofurane
TLC	Chromatographie sur couche mince
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
TPAP	tetrapropylammonium perruthénate
TPP	5,10,15,20-Tetraphenyl-21H,23H-porphine
TTMS	silyl(triméthylsilyle)
Ts	tosyle = paratoluènesulfonyle

Introduction générale

Cette thèse s'inscrit dans un projet de désymétrisation de polyènes cycliques pour la synthèse de mimes de sucres. Nos travaux se sont concentrés sur les cycloheptatriènes (CHT) bien moins étudiés que les cyclohexadiènes et les cyclopentadiènes et qui possèdent la particularité d'être le siège d'une isomérie de valence pour conduire à la formation réversible de norcaradiènes (NCD) (Schéma 1).

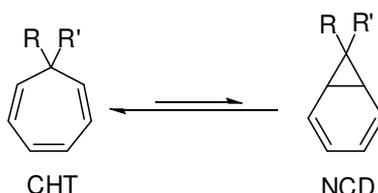


Schéma 1

Les travaux présentés dans ce manuscrit s'attachent plus particulièrement à l'étude des effets des groupements silylés d'une part sur l'équilibre CHT/NCD et d'autre part sur leur réactivité vis-à-vis des réactions de cycloaddition visant à les désymétriser. L'utilisation des composés obtenus pour la synthèse de mimes de sucres constitue un aspect majeur de nos travaux.

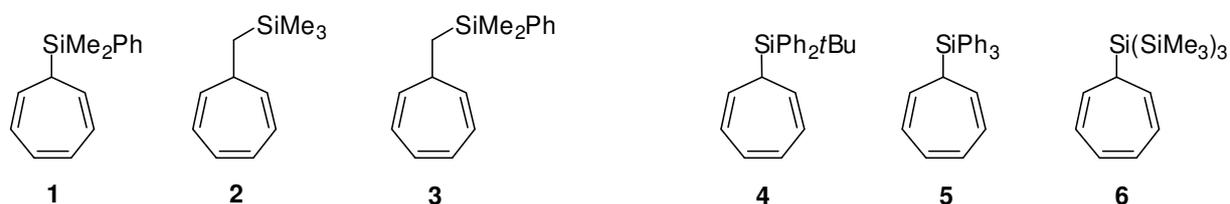


Schéma 2

Ce manuscrit débute par une étude bibliographique rapportant l'état de l'art concernant les connaissances sur les CHT et leur réactivité. Afin d'appréhender l'influence d'une substitution en C7 par un groupement silylé, les effets électroniques et stériques généraux des groupements silylés y sont rapportés. Pour finir, nous présenterons notre stratégie de désymétrisation ainsi que les grands principes de cette méthodologie.

La synthèse de trois nouveaux CHT silylés (**4**, **5** et **6**, Schéma 2) est exposée au début du second chapitre. L'étude de l'équilibre CHT/NCD vis-à-vis d'une réaction de cycloaddition [3+2] (dihydroxylation de Sharpless) y est ensuite exposée. Nos résultats concernant la valorisation des produits obtenus pour la synthèse d'amineheptitols originaux, de calystéginés et de mimes nucléosidiques sont ensuite rapportés (Schéma 3).

Introduction générale

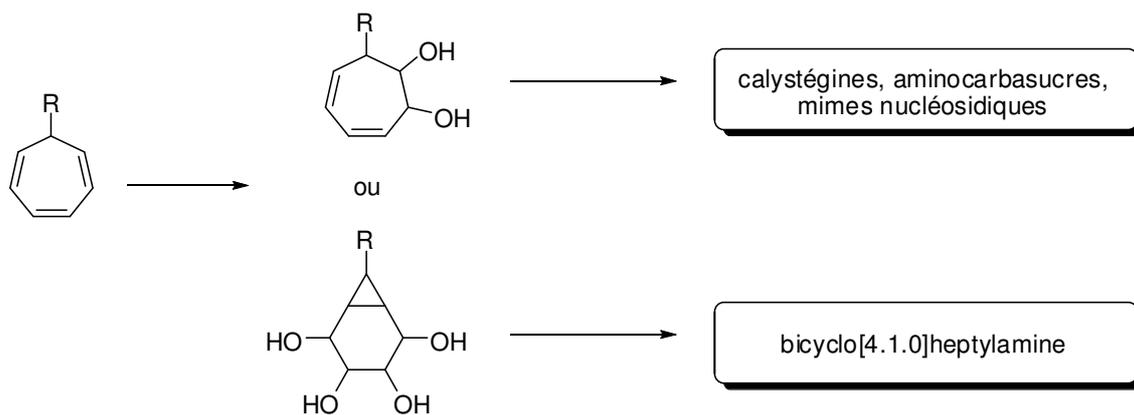


Schéma 3

Nos travaux se sont ensuite concentrés sur l'étude de la réactivité des CHT/NCD silylés dans le cadre de cycloadditions [4+2] avec des diénofiles variés (azo, nitroso et oxygène singlet) ce qui constitue la première partie du troisième chapitre (Schéma 4).

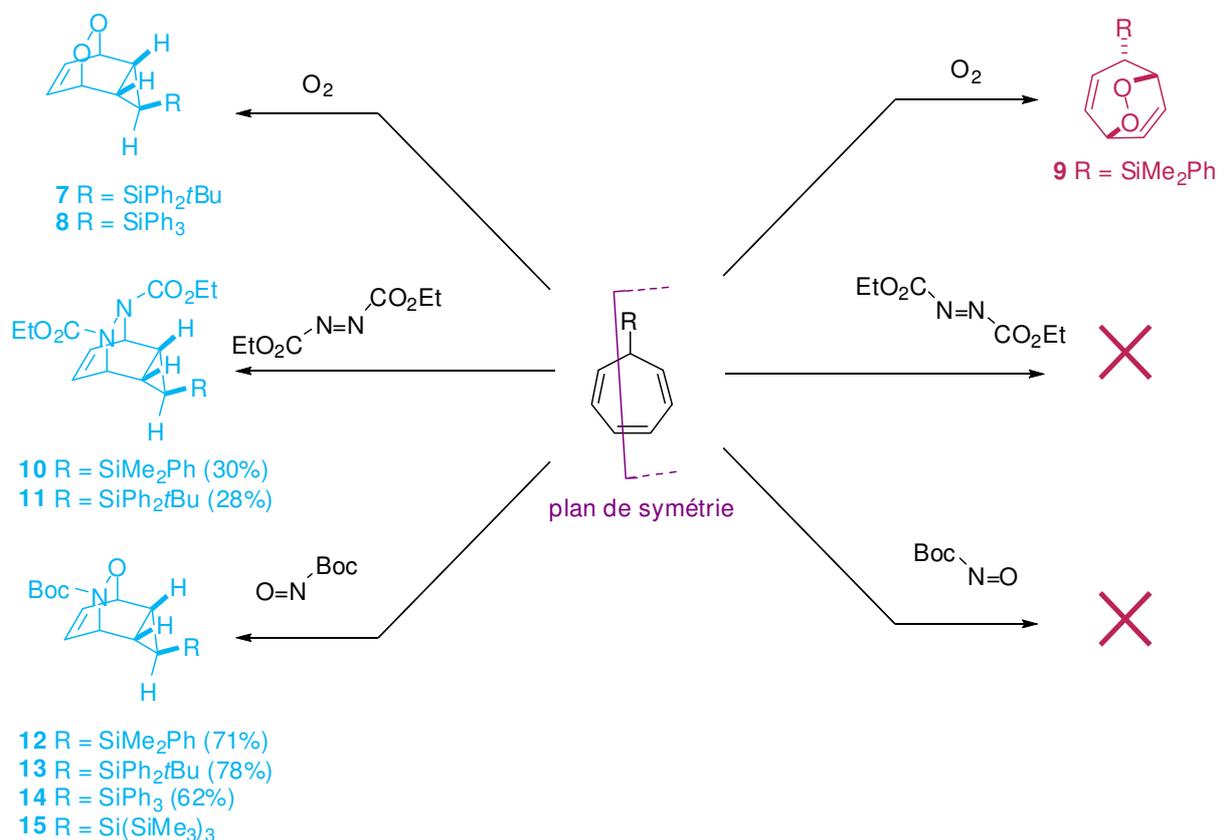


Schéma 4

Ces travaux ont mis en évidence que les substituants portés par le silicium permettent de moduler la réactivité. La fonctionnalisation des endoperoxides issus des réactions de photo-oxygénations pour la synthèse de précurseurs de mimes de sucres a conclu ce travail.

Chapitre I

Etat de l'art des cycloheptatriènes

I-1 Cycloheptatriènes : Etat de l'art

Les polyènes cycliques à cinq et six chaînons ont été très largement utilisés dans la synthèse de mimes de sucres notamment dans notre laboratoire. Les cycles de taille moyenne (de 7 à 9 chaînons) permettraient d'atteindre de nouvelles cibles. De plus, des polyènes cycliques de taille moyenne tels que les cycloheptatriènes et les cyclooctatriènes sont en équilibre dynamique avec leurs isomères bicycliques ce qui représente un intérêt supplémentaire (Schéma 5). En effet, le contrôle de cet équilibre ouvrirait la voie à une grande diversité structurale.

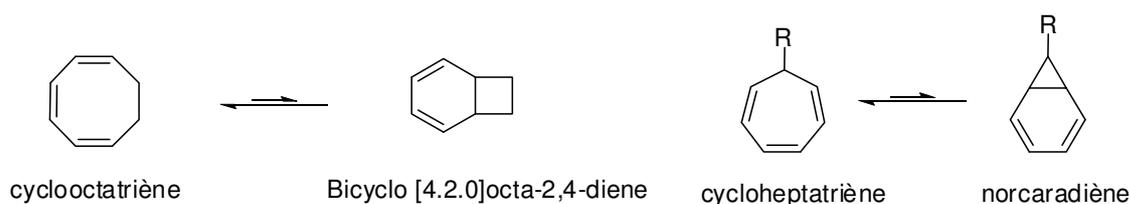


Schéma 5: équilibre dynamique

Cet équilibre dynamique est appelé isomérisation de valence. Sa première mise en évidence a été rapportée par Cope en 1952, qui isola des bicyclo[4.2.0]octa-2,4-diène à partir des cyclooctatriènes.¹ Ces isomérisations peuvent être définies comme des équilibres thermiques entre deux isomères. Une des particularités des isomérisations de valence est la réorganisation structurale de la molécule par un mécanisme complètement concerté (Schéma 6).



Schéma 6: isomérisation de valence du cyclooctatriène

De la même façon, les cycloheptatriènes sont en équilibre avec leurs isomères norcaradiènes (NCD) (Schéma 7). Cet équilibre est réversible et modulable en fonction des substituants R et R' en C7 et des autres positions du cycle.



Schéma 7: isomérisation de valence du cycloheptatriène

¹ Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4867-4871.

L'équilibre dynamique qui lie un cycloheptatriène à son isomère norcaradiène a été bien étudié et de nombreuses revues sont aujourd'hui disponibles sur ce sujet.^{2,3,4,5}

Notre équipe s'intéresse plus particulièrement aux cycloheptatriènes (CHT) et à leurs isomères norcaradiènes (NCD). Au cours de sa thèse réalisée au sein de notre laboratoire, le Dr. R. Beniazza a mis en évidence des réactivités originales des cycloheptatriènes silylés.⁶ Le travail rapporté dans ce manuscrit s'attachera notamment à comprendre l'influence des groupements silylés en position C7 sur l'équilibre de valence afin de développer de nouvelles approches synthétiques *via* une méthodologie de désymétrisation.

Afin d'appréhender au mieux cet équilibre, ce premier chapitre présentera tout d'abord une étude bibliographique des aspects fondamentaux relatifs aux cycloheptatriènes et à leurs isomères. Les effets d'une substitution par un groupement silylé seront ensuite discutés et notre stratégie pour la synthèse de mimes de sucres sera présentée.

I-1-1 L'équilibre cycloheptatriènes/norcaradiènes

Les cycloheptatriènes substitués peuvent être présents sous la forme de deux conformères bateaux où le groupement R en position C7 peut être en *endo* (position axiale) ou en *exo* (position équatoriale). Chacun d'entre eux peut être le siège d'une isomérisation de valence conduisant à un norcaradiène. Ainsi quatre formes peuvent être observées et peuvent potentiellement réagir (Schéma 8). Cet équilibre peut être influencé par la substitution en C7. De manière générale, celle-ci favorise les formes *exo* où le substituant est en position équatoriale.

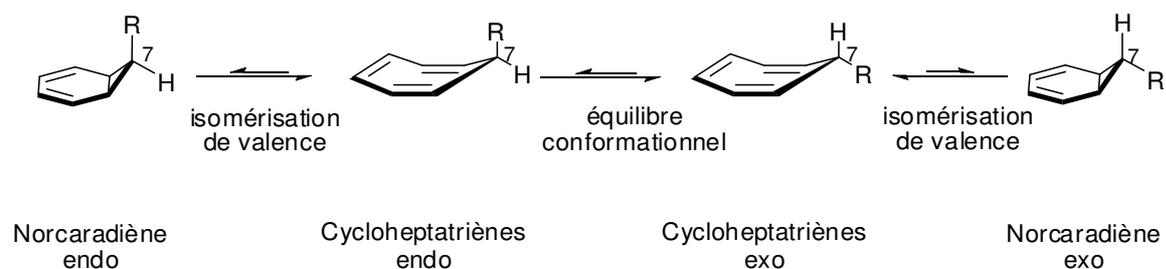


Schéma 8: Isomérisation de valence des deux conformères du cycloheptatriène

Des expériences d'hydrogénation indiquent que la réduction des oléfines du cycloheptatriène (non substitué) demande plus d'énergie que la réduction de l'oléfine de trois cycloheptènes.

² Jarzęcki, A. A.; Gajewski, J.; Davidson, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6928-6935.

³ Kurtz, D. W.; Johnson, R. P., *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 873-874.

⁴ McNamara, O. A.; Maguire, A. R., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9-40.

⁵ Vogel, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 4278-4287.

⁶ Beniazza, R., Thèse, *Synthèse et désymétrisation de cycloheptatriènes silylés. Application à la synthèse de mimes de sucres* **2009**, Bordeaux

Cette plus grande stabilité énergétique du cycloheptatriène serait due à son homo-aromaticité.⁷ D'autre part, des études par RMN à basse température indiquent que l'hydrogène en position axiale du cycloheptatriène est blindé par rapport à l'hydrogène en position équatoriale. Ce phénomène pourrait lui aussi être expliqué par l'homo-aromaticité du cycloheptatriène: cette différence de déplacement chimique serait dû à un effet de champs créant un cône de blindage (Schéma 9).^{8,9}

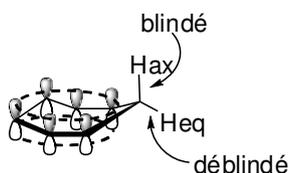


Schéma 9: déplacement chimique des deux hydrogènes selon leur position axiale ou équatoriale.

Bien que la question de l'homo-aromaticité du cycloheptatriène soit toujours débattue, de nombreuses études appuient cette hypothèse.¹⁰ Cette homo-aromaticité ne serait que faiblement modulable par une substitution en C7.

Le modèle de Walsh propose de représenter le cyclopropane comme la conjugaison de 3 méthylènes hybridés sp^2 . Dans le cadre de l'homo-aromaticité de ces composés, on pourrait alors supposer que les formes norcaradiènes possèdent un caractère aromatique plus important que les cycloheptatriènes. Pourtant, des calculs théoriques indiquent que les norcaradiènes sont globalement moins aromatiques que les cycloheptatriènes, car le cyclopropane serait moins efficace que les oléfines du cycloheptatriène pour permettre une délocalisation d'électrons.

Dans le cadre de l'étude de ces équilibres, il convient aussi d'examiner les états de transition entre les quatre formes CHT et NCD.

⁷ Turner, R. B.; Meador, W. R.; von E. Doering, W.; Knox, L. H.; Mayer, J. R.; Wiley, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4127-4133.

⁸ Anet, F. A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 458-460.

⁹ Jensen, F. R.; Smith, L. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 956-957.

¹⁰ Chen, Z.; Jiao, H.; Wu, J. I.; Herges, R.; Zhang, S. B.; Schleyer, P. v. R., *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 10586-10594. Et références citées en son sein.

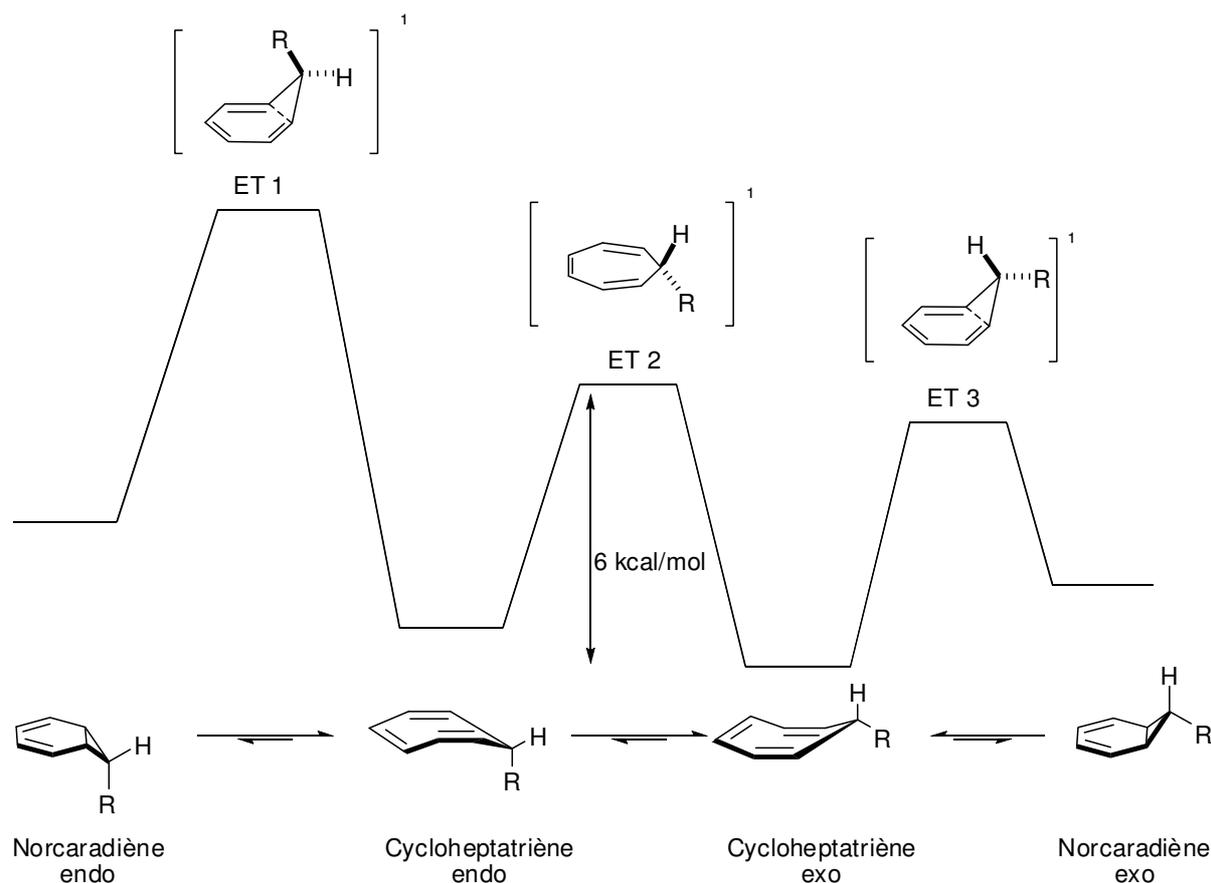


Schéma 10: équilibres et états de transition entre les quatre formes CHT et NCD

Comme signalé précédemment, les cycloheptatriènes sont préférentiellement sous forme bateau; ainsi, pour réaliser l'interconversion entre les deux formes CHT *endo* et *exo*, le cycloheptatriène doit passer par un état de transition plan (**ET2**, Schéma 10). Cet état serait anti-aromatique en raison de l'hyperconjugaison entre les oléfines et le groupement CH_2 , conduisant ainsi à la formation d'un système à "8 électrons π ".

La barrière d'interconversion entre les deux CHT est estimée à 6 kcal/mol selon des études RMN et des études théoriques.^{8, 9} Une barrière de cette taille permettrait donc une interconversion rapide entre les formes CHT *endo* et *exo*. Cette barrière pourrait être modulée par une substitution en position C7. Par exemple, la substitution par un groupement CF_3 électroattracteur inverserait l'hyperconjugaison et donc augmenterait l'aromaticité de l'état de transition plan (**ET 2**). La barrière d'interconversion entre les formes CHT *endo* et *exo* serait alors diminuée.¹⁰

La formation des norcaradiènes à partir des cycloheptatriènes est, quant à elle, une réaction de fermeture de cycle concertée disrotatoire (Schéma 11).^{11,12} Les états de transition disrotatoires (**ET1** et **ET3**) ont un très fort caractère aromatique.

¹¹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395-397.

¹² Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-853.

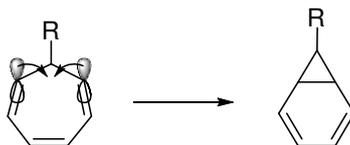
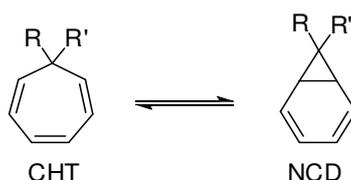


Schéma 11: fermeture de cycle disrotatoire

I-1-2 Influence des substituants en C7 sur l'équilibre CHT-NCD

Notre équipe s'est intéressée depuis quelques années aux cycloheptatriènes substitués en position C7 par un groupement silylé. Afin de pouvoir appréhender les effets d'une telle substitution, le paragraphe suivant présente une étude bibliographique des effets des substituants en C7. Nous ne traiterons pas de l'influence de la substitution des autres positions sur l'équilibre tautomérique.

De nombreuses études se sont déjà intéressées à l'influence des substituants en C7 sur l'équilibre CHT/NCD; une méthode de choix est l'analyse par RMN avec variation de température. Le tableau suivant présente une sélection de résultats issus de différentes publications (Table 1).



entrée	Substituant R, R'	CHT	NCD
A ¹³	CN, H	100%	
B ¹⁴	CN, CN		100%
C ¹⁵	CN, CONH ₂		100%
D ¹⁶	CF ₃ , CF ₃	100%	
E ¹⁷	CN, CF ₃	présent ¹⁸	présent ¹⁸
F ¹⁹	CO ₂ H, H	97%	3%
G ²⁰	CHO, H	93%	7%

Table 1: Influence de la substitution en C7 sur l'équilibre norcaradiène/cycloheptatriène.

Dans l'ensemble, il semblerait que des groupements π -accepteurs forts (entrées **B** et **C**, Table 1) permettent de déplacer l'équilibre vers l'isomère norcaradiène alors que les groupements π -donneurs favoriseraient la forme cycloheptatriène (entrées **D** et **E**, Table 1). On notera que pour qu'un déplacement total de l'équilibre vers la forme norcaradiène soit observé, les effets π -accepteurs doivent être très prononcés (entrées **B**, **C**, **E**, Table 1).

Schreiner et son équipe ont étudié l'influence des effets π sur l'équilibre, en synthétisant un cycloheptatriène portant un groupement diisopropylbore (π -accepteur) (Schéma 12).²¹

¹³ Bushweller, C. H.; Sharpe, M.; Weininger, S. J., *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 453-456.

¹⁴ Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 652-653.

¹⁵ Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1458-1468.

¹⁶ Lambert, J. B.; Durham, L. J.; Lepoutere, P.; Roberts, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3896-3899.

¹⁷ Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1149-1150.

¹⁸ Bien que la proportion des deux isomères ne soit pas rapportée, leur présence est décrite.

¹⁹ Wehner, R.; Guenther, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 923-924.

²⁰ Balci, M.; Fischer, H.; Günther, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 301-302.

²¹ Gridnev, I. D.; Tok, O. L.; Gridneva, N. A.; Bubnov, Y. N.; Schreiner, P. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1034-1043.

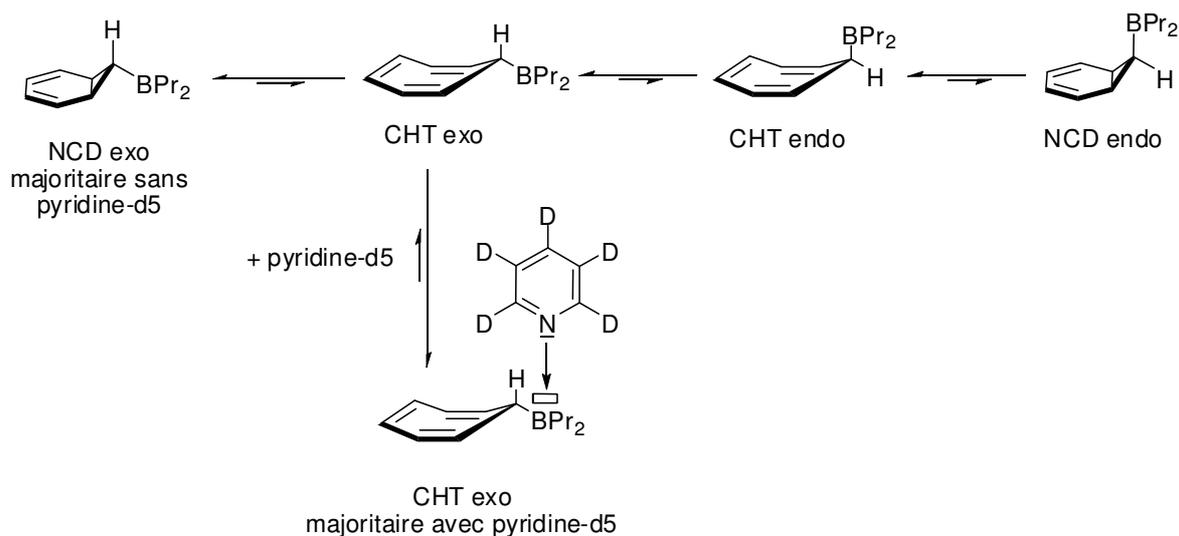


Schéma 12: déplacement de l'équilibre par coordination de la pyridine au Bore

Dans un solvant RMN classique (tel que le CD_2Cl_2 , CDCl_3 et CCl_4), des études RMN à basse température indiquent que l'équilibre est déplacé vers l'isomère norcaradiène *exo*. Lorsque le substrat est placé en solution dans de la pyridine- d_5 , un complexe se forme et seul l'adduit entre la pyridine et la forme cycloheptatriène *exo* est observé. La liaison dative entre le doublet non liant de la pyridine et l'orbitale p libre du bore conduirait à une diminution du caractère π -accepteur du substituant et donc déplacerait l'équilibre vers la forme cycloheptatriène.

L'effet des substituants en fonction de leur caractère π -accepteur ou π -donneur a été expliqué par Hoffmann²² et Günther²³ par des interactions des orbitales frontières des cyclopropanes substitués en s'appuyant sur le modèle de Walsh.²⁴ A partir de ce modèle représentant le cyclopropane comme la conjugaison de 3 méthylènes hybridés sp^2 , deux orbitales (une sp^2 et une 2p) sont disponibles pour des interactions avec des substituants. Le déplacement de l'équilibre CHT/NCD serait dû aux interactions des orbitales 3E' et 4E' du cyclopropane et des π^* et 2p du substituant (Schéma 13).

²² Hoffmann, R., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 2907-2909.

²³ Günther, H., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 5173-5176.

²⁴ Walsh, A. D., *Nature* **1947**, 159, 712-713.

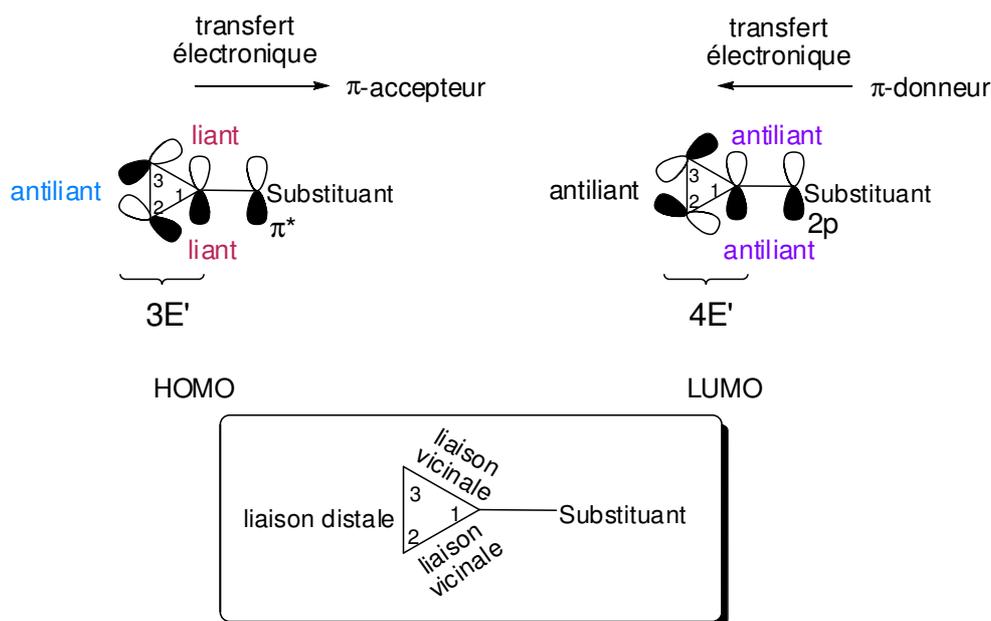


Schéma 13: interactions des orbitales frontières du cyclopropane et des substituants

Un effet π -accepteur d'un substituant permettrait un transfert de densité électronique de l'orbitale 3E' du cyclopropane vers la π^* du substituant. L'interaction **liante** au sein des liaisons **vicinales** serait alors affaiblie ce qui entraînerait un allongement de leurs longueurs. L'interaction **antiliante** de la liaison **distale** serait quant à elle diminuée, ce qui entraînerait une réduction de sa longueur.

A l'inverse, un effet π -donneur du substituant entraîne une donation électronique de son orbitale 2p vers l'orbitale 4E' du cyclopropane ce qui renforce le caractère **antiliant** de la liaison **distale**. Ainsi les trois liaisons du cyclopropane sont allongées. Appliqué au norcaradiène, l'allongement des liaisons du cyclopropane défavorise la forme norcaradiène au profit de la forme cycloheptatriène.

Une étude cristallographique sur des cyclopropanes est en accord avec cette hypothèse pour les effets π -accepteurs (Schéma 14).²⁵ En effet, un cyclopropane non substitué aurait une longueur de liaison de 1.51Å. La substitution par des groupements π -accepteurs tels que des acides carboxyliques conduirait ainsi à un allongement des liaisons vicinales et à un raccourcissement de la liaison distale.

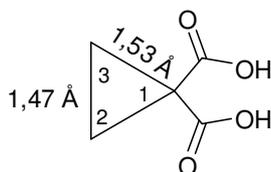


Schéma 14

²⁵ Allen, F. H., *Acta Cryst. B* **1980**, 36, 81-96.

En contradiction avec la théorie des orbitales moléculaires, une étude sur des cycloheptatriènes substitués par une amine montre que les groupements π -donneurs favoriseraient la forme norcaradiène.²⁶ Ce résultat pourrait être expliqué par les travaux sur les cyclopropanes réalisés par l'équipe de Kollmar. Ils concluent que les groupements π -donneurs auraient un faible pouvoir stabilisant/déstabilisant car le cyclopropane ne serait pas un bon π -accepteur. A l'inverse, les groupements π -accepteurs interagiraient fortement avec le cyclopropane qui serait un bon π -donneur (Schéma 15).²⁷

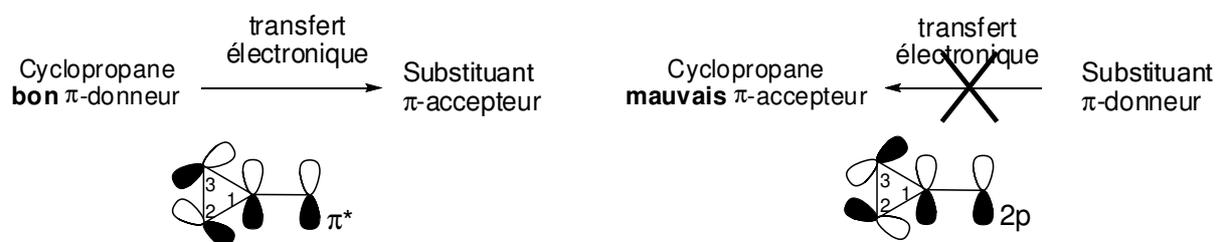


Schéma 15

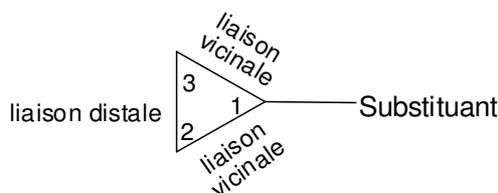
Selon ces dernières considérations, l'observation de la forme cycloheptatriène lors d'une disubstitution par des groupements fluorés (π -donneur) n'est plus expliquée (entrée **D**, Table 1). L'équipe de Clark et Ragué von Schleyer a apporté des éléments nouveaux en considérant les effets σ -donneurs et accepteurs des substituants du cyclopropane (Table 2).²⁸ Ces résultats sont soutenus par une autre étude théorique sur les cycloheptatriènes.²⁹

²⁶ Staley, S. W.; Fox, M. A.; Cairncross, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4524-4526.

²⁷ Durmaz, S.; Kollmar, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6942-6945.

²⁸ Clark, T.; Spitznagel, G. W.; Klose, R.; Schleyer, P. v. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4412-4419.

²⁹ Tang, T.-H.; Lew, C. S. Q.; Cui, Y.-P.; Capon, B.; Csizmadia, I. G., *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, 305, 149-164.



effet électronique du substituant	liaisons vicinales (C1-C2 et C1-C3)	liaison distale (C2-C3)	Isomère favorisé
π -accepteur	allongée	raccourcie	NCD
π -donneur	allongée	raccourcie	NCD
σ -attracteur	raccourcie	allongée	CHT
σ -donneur	allongée	raccourcie	NCD

Table 2: Effets théoriques des substituants sur les longueurs de liaison d'un cyclopropane

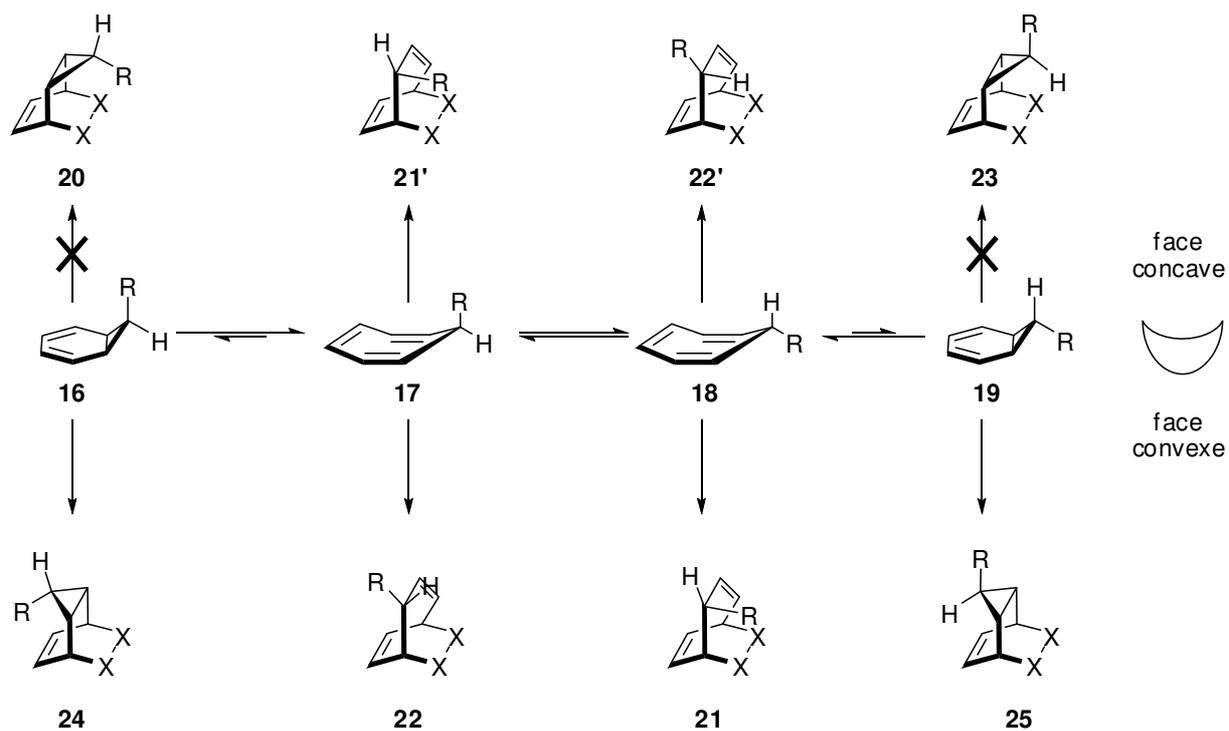
Les substituants σ -attracteurs auraient un effet indirect qui serait à l'opposé des groupements π -accepteurs et favoriseraient donc l'isomère cycloheptatriène. Cette hypothèse expliquerait que des substituants fluorés (entrée **E** et **D**, Table 1) qui sont σ -attracteurs et π -donneurs, favorisent la forme cycloheptatriène. A l'inverse, les groupements σ -donneurs auraient un effet similaire aux substituants π -accepteurs favorisant la forme norcaradiène.

I-1-3 Influence des substituants sur la réactivité des CHT/NCD

A notre connaissance, Adam et son équipe sont les seuls à avoir étudié au début des années 80, la réactivité des CHT/NCD en fonction de la substitution en C7.^{30,31} Leurs travaux se sont concentrés sur l'utilisation de deux diénophiles pour des réactions de cycloadditions [4+2]: l'oxygène singulet et la triazoline dione (Table 3). Lors d'une cycloaddition, six produits peuvent être obtenus. Chaque norcaradiène peut réagir sur chacune de ses faces donnant ainsi quatre composés: **20**, **23**, **24** et **25**. Les deux conformères cycloheptatriènes peuvent aussi réagir sur chaque face, mais le produit **21'** issu de l'attaque sur la face concave de **17** est identique au produit **21** issu de l'attaque sur face concave de **18**; il en va de même pour **22'** et **22**. Ainsi seuls ces deux produits peuvent être formés à partir des cycloheptatriènes.

³⁰ Adam, W.; Balci, M.; Pietrzak, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6285-6291.

³¹ Adam, W.; Balci, M.; Pietrzak, B.; Rebollo, H., *Synthesis* **1980**, 820-823.



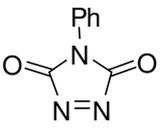
Diénoophile	Substituant	24	22	21	25
$^1\text{O}_2$	Me	-	10%	34%	32%
	<i>t</i> Bu	-	-	27%	64%
	Ph	-	-	3%	61%
	CN	33%	-	-	42%
	CO ₂ Me	-	-	-	84%
	CHO	-	-	-	58%
	OMe	-	-	67%	-
	CN	50%	-	-	41%
	CO ₂ Me	-	-	-	82%
	CHO	-	-	-	63%
	OMe	-	-	-	75%
	Ph	-	-	-	92%

Table 3

La réaction sur la face concave des norcaradiènes n'est jamais observée très certainement en raison de l'encombrement stérique générée par le cyclopropane. A l'identique, il est

envisageable que les réactions aient lieu seulement sur les faces convexes des deux conformères cycloheptatriènes. On notera qu'à part le cas d'une substitution par un substituant CN, les réactions sur les formes *endo* des NCD (conduisant aux produits **20** et **24**) ne sont pas observées. Si seules les faces convexes des cycloheptatriènes réagissent, les réactions sur les formes *exo* prédominent aussi pour les CHT. Les auteurs proposent qu'un encombrement stérique déstabilise les formes *endo* au profit des formes *exo*. Le nitrile étant petit et linéaire, la gêne ne serait pas aussi importante avec ce substrat qu'avec les autres substituants.

Des réactions sur les formes norcaradiènes sont observées bien que celles-ci soient minoritaires d'après les études RMN (Table 3). Ces résultats peuvent s'expliquer en suivant le principe de Curtin-Hammett qui statue que les proportions des produits de réactions sont indépendantes des populations des conformères de départ; les produits formés dépendent exclusivement de la différence des barrières d'activation à condition que l'équilibre conformationnel soit plus rapide que la vitesse de la réaction (Schéma 16).^{32,33}

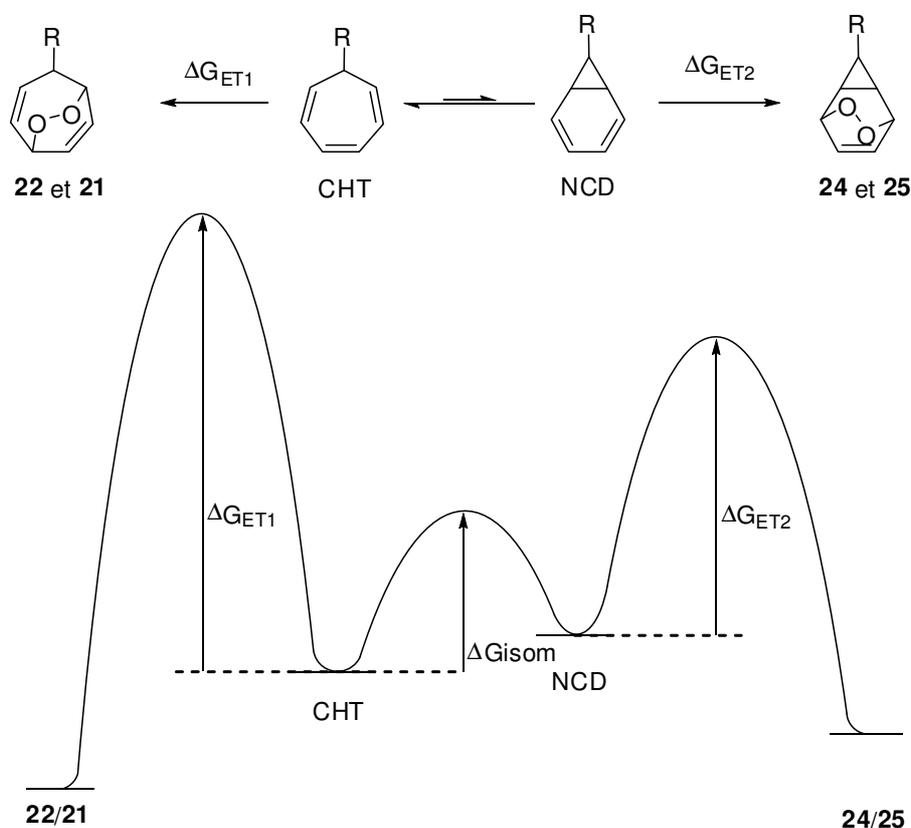


Schéma 16: Principe de Curtin-Hammett

Ainsi à condition que ΔG_{isom} soit plus faible que les ΔG_{ET} , la réaction la plus rapide a lieu (selon le chemin ayant le ΔG_{ET} le plus faible), et ce quelles que soient les populations des isomères en présence. Les produits **24** et **25** sont donc observés car la réaction sur le norcaradiène est plus rapide que la réaction sur le cycloheptatriène ($\Delta G_{ET2} < \Delta G_{ET1}$). Selon l'équipe d'Adam, cette différence de vitesse de réaction en faveur du norcaradiène serait due à

³² Seeman, J. I., *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83-134.

³³ Gold, V., *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1725-1801.

la bonne conjugaison du diène en comparaison avec la partie diène twistée du cycloheptatriène (Schéma 17).³⁰

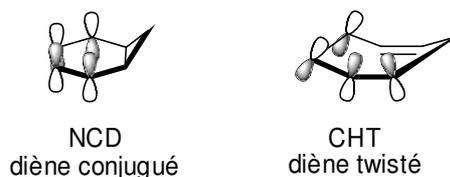


Schéma 17

Lorsque la triazoline dione est utilisée, seuls les produits sur les norcaradiènes **24** et **25** sont observés, alors que l'oxygène singulet conduit à des mélanges où des produits de réaction sur les cycloheptatriènes (**22** et **21**) sont aussi obtenus. Les auteurs expliquent cette différence par la grande réactivité de l'oxygène singulet en tant que diénophile par rapport à la triazoline dione.³⁰ Avec l'oxygène singulet, les barrières d'activation (ΔG_{ET}) seraient inférieures ou comparables aux barrières d'isomérisation (ΔG_{isom}). La réaction sortirait alors complètement ou en partie du cadre d'un régime de type Curtin-Hammett, les ratios des composés formés seraient alors influencés par les populations des isomères de départ. Dans le cas de l'oxygène singulet, la nature du groupement en C7 aurait alors une influence. Ces travaux (1979) sont parus avant les études de Kollmar (1980) et de Clark (1984), aussi seuls les effets π ont été considérés pour rationaliser les résultats obtenus. Le groupement OMe étant π -donneur (et σ -attracteur), il favorise la forme cycloheptatriène. Les réactions avec les groupements π -accepteurs (CN, CHO, CO₂Me) resteraient dans le cadre du principe de Curtin-Hammett. Bien que les résultats entre les différents groupements alkyles ne soient pas discutés dans ces publications, l'augmentation de l'effet σ -donneur semble bien favoriser la forme norcaradiène (Me \rightarrow *t*Bu).

Notre étude porte sur les cycloheptatriènes substitués en C7 par un groupement silylé. Au vu des résultats précédents, il semble essentiel de comprendre les propriétés intrinsèques du silicium afin d'appréhender son influence sur l'équilibre et sur la réactivité des CHT/NCD. Aussi la prochaine partie explicite les propriétés électroniques et stériques des groupements silylés.

I-2 Effets électroniques des groupements silylés

Quatre composantes sont à l'origine des effets électroniques des groupements silylés: l'effet inductif, l'effet de champ, le recouvrement (p-d) π et l'hyperconjugaison.^{34,35}

³⁴ Bassindale, A. R.; Taylor, P. G., *Activating and Directive Effects of Silicon*, in *Organic Silicon Compounds-PATAI'S Chemistry of Functional Groups*. **1989**, John Wiley & Sons, Ltd. p. 893-963.

³⁵ Bassindale, A. R.; Glynn, S. J.; Taylor, P. G., *Activating and Directive Effects of Silicon*, in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds-PATAI'S Chemistry of Functional Groups*. **1998**, John Wiley & Sons, Ltd. p. 355-430.

I-2-1 Effet σ

Sous la dénomination "d'effet inductif" se retrouvent deux effets tous les deux liés à la capacité d'un atome (ou d'un groupe d'atome) à attirer ou à repousser les électrons.

Le phénomène ayant lieu dans les liaisons σ est lui-même nommé effet inductif. Il est relié à l'électronégativité des atomes. Le silicium étant moins électronégatif que le carbone, la liaison est polarisée ($C^{\delta-}-Si^{\delta+}$). Les groupements trialkyl-silylés sont considérés comme des groupements σ -donneurs à courte distance (< 2 carbones). La polarisation de la liaison C-Si se traduit par l'attaque préférentielle des nucléophiles sur le silicium et du carbone sur les électrophiles. Cette polarisation est aussi traduite par le caractère acide de Lewis faible du centre silylé.³⁶

Le phénomène rendant compte d'une polarisation à travers l'espace et non plus à travers les liaisons est appelé effet de champ. Il s'agit de la polarisation d'un système π voisin par le moment dipolaire du substituant. Il est difficile de prédire cet effet pour des groupements SiR_3 car ils sont extrêmement dépendants de la nature de R. Des mesures sur des cycles aromatiques substitués par des groupements silylés indiquent que $SiPh_3$ est σ -attracteur alors que $SiMe_3$ est σ -donneur, cette différence est imputée à l'effet de champ.³⁴

I-2-2 Effet α du silicium

Expérimentalement, les groupements SiR_3 sont capables de stabiliser des anions positionnés en α (effet α du silicium), ce qui suppose que le silicium est un bon π -accepteur quel que soit les substituants alkyles portés par celui-ci. L'explication communément admise est que les orbitales d vides du silicium (relativement basses en énergie) peuvent recevoir une partie de la densité électronique de l'orbitale p d'un carbanion ou du doublet électronique d'un hétéroatome (**26**, Schéma 18). En raison de la géométrie des 5 orbitales 3d, aucune conformation particulière n'est nécessaire.

L'hyperconjugaison est définie comme un recouvrement latéral entre une orbitale σ et une orbitale p relativement proches en énergie. Ainsi un recouvrement latéral entre l'orbitale σ^* de la liaison C-Si et une orbitale p adjacente peut aussi expliquer l'effet α des groupements silylés (**27**, Schéma 18).

³⁶ Fleming, I., *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83-111.

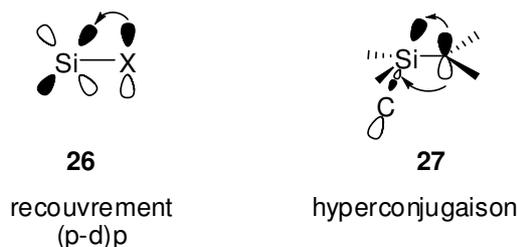


Schéma 18: Explication orbitalaire de l'effet π -accepteur du silicium

I-2-3 Effet β du silicium

Le phénomène d'hyperconjugaison permet aussi d'expliquer la grande stabilité des carbocations positionnés en β du silicium. Il s'agit alors d'un recouvrement latéral entre l'orbitale riche σ de la liaison C-Si et l'orbitale p vacante du carbocation (Schéma 19). Cet effet β du silicium permettrait aussi de stabiliser des radicaux dans cette même position.

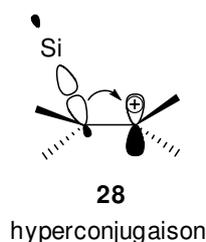


Schéma 19: explication orbitalaire de l'effet π -donneur de la liaison C-Si

Au vu des effets de substituants déjà publiés, la position des équilibres entre les quatre formes CHT et NCD devrait pouvoir être modulée en fonction des groupements portés par le silicium qui changeraient l'effet σ . L'effet π -accepteur en α devrait favoriser la forme norcaradiène par stabilisation des orbitales de Walsh du cyclopropane. L'effet π -donneur en β devrait affecter le caractère anti-aromatique de l'état de transition entre les deux cycloheptatriènes *endo* et *exo* et donc la barrière énergétique de cet état de transition.

Il est important de retenir que bien que ces effets électroniques permettent d'expliquer la réactivité des organosilanes, ils ne doivent pas être surestimés. Les effets stériques doivent aussi être pris en considération. Le silicium a un rayon atomique plus important que celui du carbone (respectivement 1.32 Å et 0.914 Å), aussi SiMe_3 est plus volumineux que son analogue CMe_3 . Toutefois l'encombrement stérique est compensé par la longueur des liaisons C-Si (1.88 Å plus longues que les liaisons C-C qui sont de 1.44 Å).³⁷ Cet encombrement peut être représenté par la valeur de A qui est de 2.5 kcal/mol pour SiMe_3 et de 5 kcal/mol pour CMe_3 ce qui indique que ce dernier bien que plus petit conduit à plus d'encombrement

³⁷ Gordon, A. J.; Ford, R. A., *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References*. 1972, John Wiley & Sons.

stérique.³⁸ Quelques exemples semblent en effet indiquer qu'un encombrement stérique important en C7 favoriserait la forme norcaradiène.^{4,10}

I-3 Cycloheptatriènes silylés en C7: étude bibliographique

La première synthèse d'un cycloheptatriène silylé a été réalisée en 1972 par Ashe. Sa méthode met en jeu une cyclopropanation par le silyl diazométhane **30** sur une molécule de benzène en présence de cuivre I (Schéma 20).³⁹

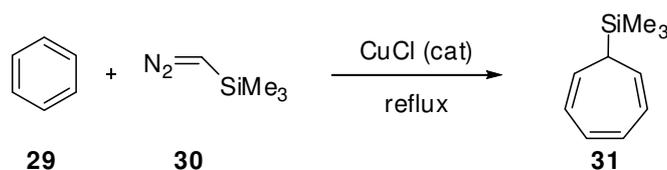


Schéma 20

En dehors des travaux de notre groupe, le cycloheptatriène silylé de Ashe est le seul rapporté dans la littérature et est seulement décrit sous sa forme cycloheptatriène. Une réaction de cycloaddition avec du diméthylidicarboxylate d'acétylène conduit à la formation exclusive du produit de réaction **33** sur le norcaradiène (Schéma 21).

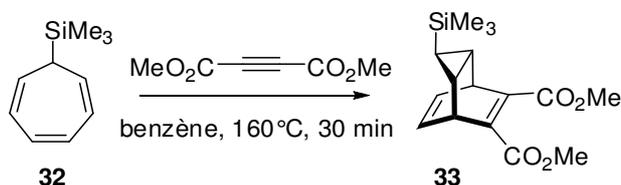


Schéma 21

La synthèse de cycloheptatriènes substitués peut aussi être réalisée à partir du tétrafluoroborate de tropylium par addition nucléophile d'espèces organométalliques.^{40,41,42} Cette dernière méthode présente l'avantage d'être modulable et facile à mettre en œuvre. Les composés silyl-métalliques étant simples à synthétiser à partir de chlorosilane^{43,44,45} ou de

38 Kitching, W.; Olszowy, H. A.; Drew, G. M.; Adcock, W., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5153-5156.

39 Ashe, A. J., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2053-2054.

40 Hassall, K. S.; White, J. M., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1737-1739.

41 Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T.; Ma, H.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S. W., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2665-2668.

42 Dushenko, G. A.; Mikhailov, I. E.; Zschunke, A.; Hakam, N.; Mügge, C.; Minkin, V. I., *Mendeleev Commun.* **1997**, *7*, 50-51.

43 Calas, R.; Dunogues, J., *J. Organomet. Chem. Libr.* **1976**, *2*, 277-404.

44 Auer, G.; Oestreich, M., *Chem. Commun.* **2006**, 311-313.

45 George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403-406.

disilane,^{46,47,48} nos synthèses ont utilisé le tétrafluoroborate de tropylium et des nucléophiles métalosilylés. Antérieurement aux travaux que défend ce manuscrit, notre équipe avait synthétisé un cycloheptatriène silylé et deux cycloheptatriènes méthyl-silylés (Schéma 22).^{49,6}

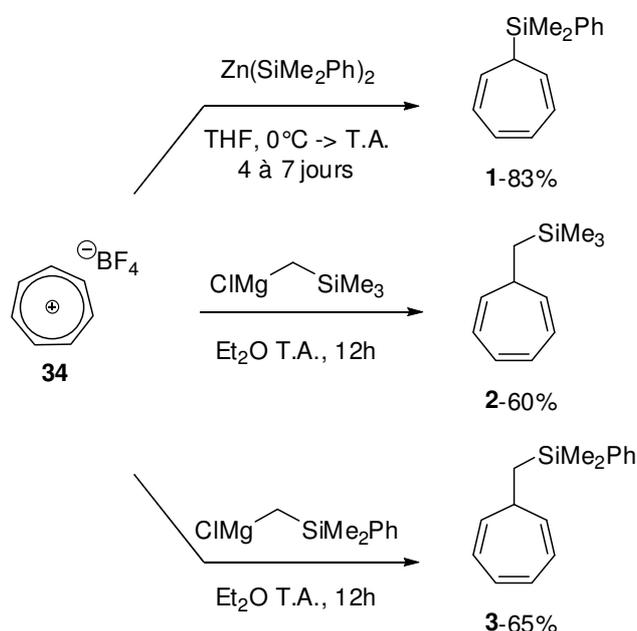


Schéma 22: Synthèses de cycloheptatriènes silylés développées par notre équipe

Des essais de cycloadditions avaient été réalisés pour évaluer leurs réactivités. Les résultats étant très dépendants de la nature des réactifs, ces travaux ne seront pas présentés dans ce chapitre d'introduction mais en temps voulu au sein des différents chapitres. Pour notre étude sur l'influence du groupement silylé sur la réactivité des cycloheptatriènes, trois nouveaux cycloheptatriènes silylés ont été synthétisés, cette étude fera l'objet du début du second chapitre.

Les cycloheptatriènes sont des composés symétriques. Nos travaux s'inscrivent donc dans la thématique de désymétrisation pour la synthèse de molécules naturelles que développe notre équipe depuis de nombreuses années. Les prochaines pages résument les grands principes de désymétrisation et explicitent notre stratégie.

I-4 Désymétrisation de polyènes cycliques : Etude bibliographique

La désymétrisation permet l'accès à des intermédiaires de synthèse avancés, employés notamment pour la synthèse de composés naturels. Appliquée aux polyènes cycliques, la

⁴⁶ Marschner, C., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1998, 221-226.

⁴⁷ Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 608-611.

⁴⁸ Gutekunst, G.; G. Brook, A., *J. Organomet. Chem.* **1982**, 225, 1-3.

⁴⁹ Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, 10, 4195-4198.

désymétrisation consiste à contrôler deux paramètres: la diastéréodifférenciation des deux faces diastérotopiques (partie de gauche, Schéma 23) et la différenciation des deux doubles liaisons énantiotopiques (partie de droite, Schéma 23). La diastéréo-différenciation est contrôlée par un centre prochiral porteur du substituant R.

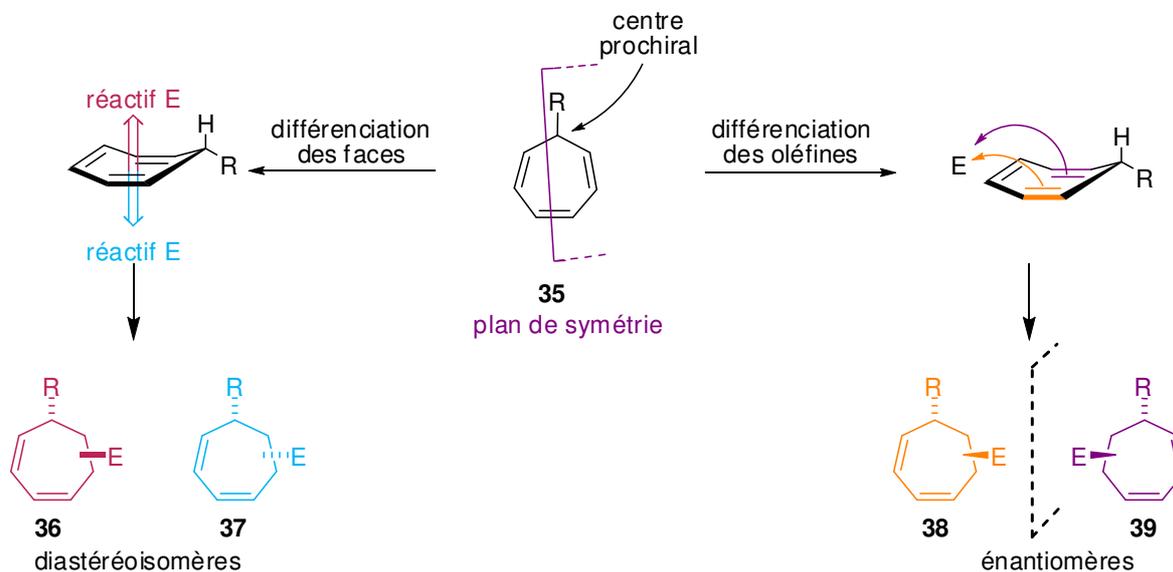


Schéma 23: désymétrisation conceptuelle des cycloheptatriènes

Suite à l'étape de désymétrisation, la ou les oléfine(s) n'ayant pas réagi peuvent alors être fonctionnalisées. De nombreuses méthodes stéréosélectives de désymétrisation de polyènes cycliques ont été rapportées par des réactions diverses: cycloadditions, additions de Michael, halocyclisations, cyclisations radicalaires, métathèse cyclisante...^{50,51,52,53} Dans les paragraphes suivants, les différentes stratégies de désymétrisation seront illustrées par des exemples.

I-4-1 Stratégies de désymétrisation

I-4-1-1 Processus intramoléculaire

Lors de désymétrisations par réaction intramoléculaire, la différenciation des deux oléfines est le seul facteur à maîtriser (l'approche se faisant de manière syn). L'exemple suivant a été développé par l'équipe de Nakada (Schéma 24).⁵⁴

⁵⁰ Nakahara, K.; Fujioka, H., *Symmetry* **2010**, 2, 437-454.

⁵¹ Studer, A.; Schleth, F., *Synlett* **2005**, 2005, 3033,3041.

⁵² Hoffmann, R. W., *Synthesis* **2004**, 2004, 2075,2090.

⁵³ Rahman, N. A.; Landais, Y., *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1369-1395.

⁵⁴ Honma, M.; Nakada, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9007-9011.

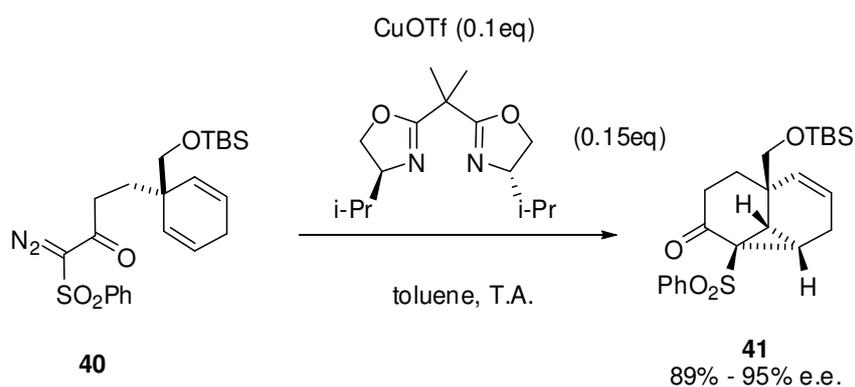


Schéma 24: Désymétrisation par cyclopropanation

La diastéréodifférenciation faciale est effectuée à l'aide du bras diazo (réaction d'insertion). Le carbène formé est alors lié au catalyseur de type Cu^{I} porteur d'un ligand chiral qui va effectuer une différenciation entre les oléfines du cyclohexadiène.

I-4-1-2 Processus intermoléculaire

Lors de processus intermoléculaires, la discrimination diastéréofaciale doit être prise en compte. Une méthodologie récente développée par l'équipe de Studer utilise des allylsilanes comme source d'espèces allyl-métalliques (Schéma 25).⁵⁵

⁵⁵ Umeda, R.; Studer, A., *Org. Lett.* **2007**, 9, 2175-2178.

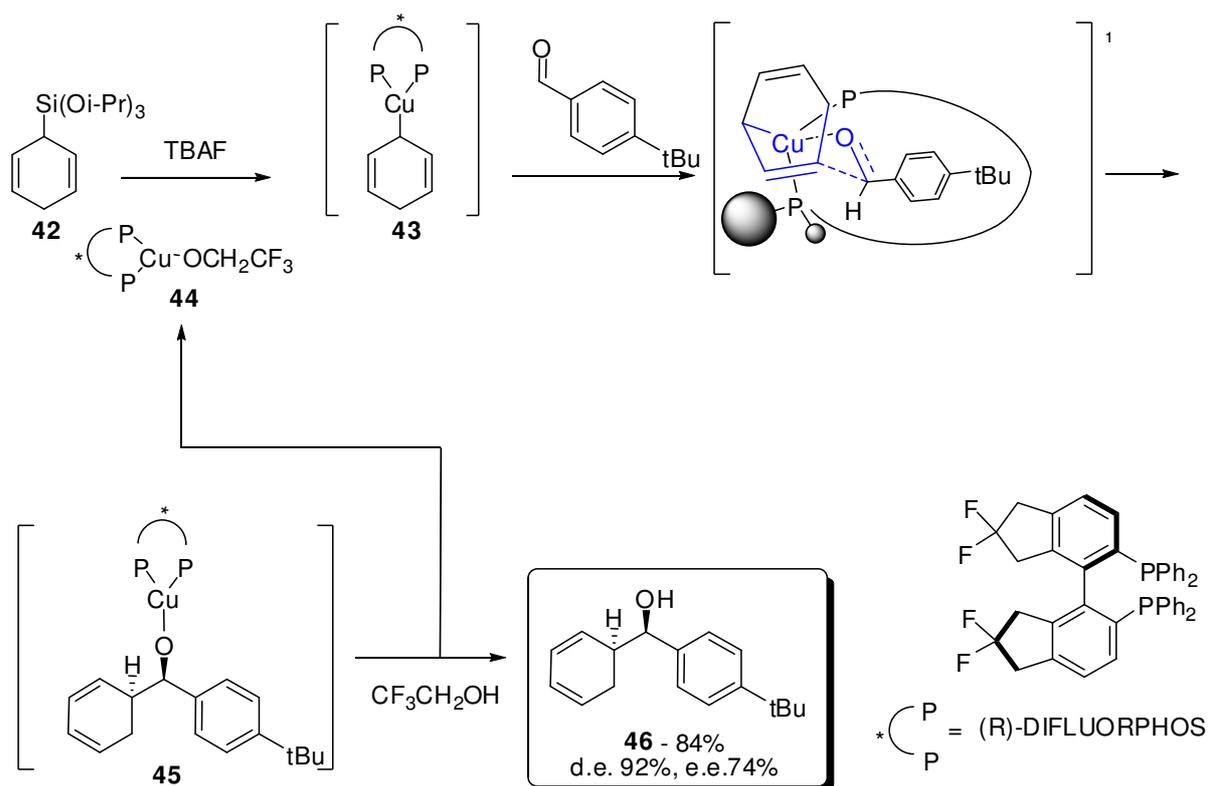


Schéma 25: Désymétrisation de cyclohexadiène par transmétallation et allylation d'aldéhyde

Le cyclohexadiène silylé de départ est obtenu très facilement par réduction de Birch du triisopropoxysilylbenzène. Le TBAF induit la désilylation en présence d'une forme du catalyseur **44** pour conduire au complexe chiral **43** (la désilylation en absence de complexe métallique est très lente). La réaction avec l'aldéhyde conduit à l'alcoolate **45** *via* un état de transition chaise à l'origine du contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité. L'hydrolyse de cet alcoolate conduit à la formation du composé **46** et à la régénération du catalyseur **44**.

Notre équipe s'intéresse à la désymétrisation depuis de nombreuses années et a développé plusieurs méthodes de désymétrisation,^{56,57,58} l'une d'entre elle s'appuyant sur l'utilisation d'un groupement silylé pour encombrer une des faces du diène cyclique tel que présenté ci-après (Schéma 26).^{59,53,60}

⁵⁶ Lebeuf, R.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4755-4758.

⁵⁷ Rousseau, G.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4441-4444.

⁵⁸ Beniazza, R.; Dunet, J.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3913-3916.

⁵⁹ Landais, Y.; Parra-Rapado, L., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 401-418.

⁶⁰ Angelaud, R.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8845-8848.

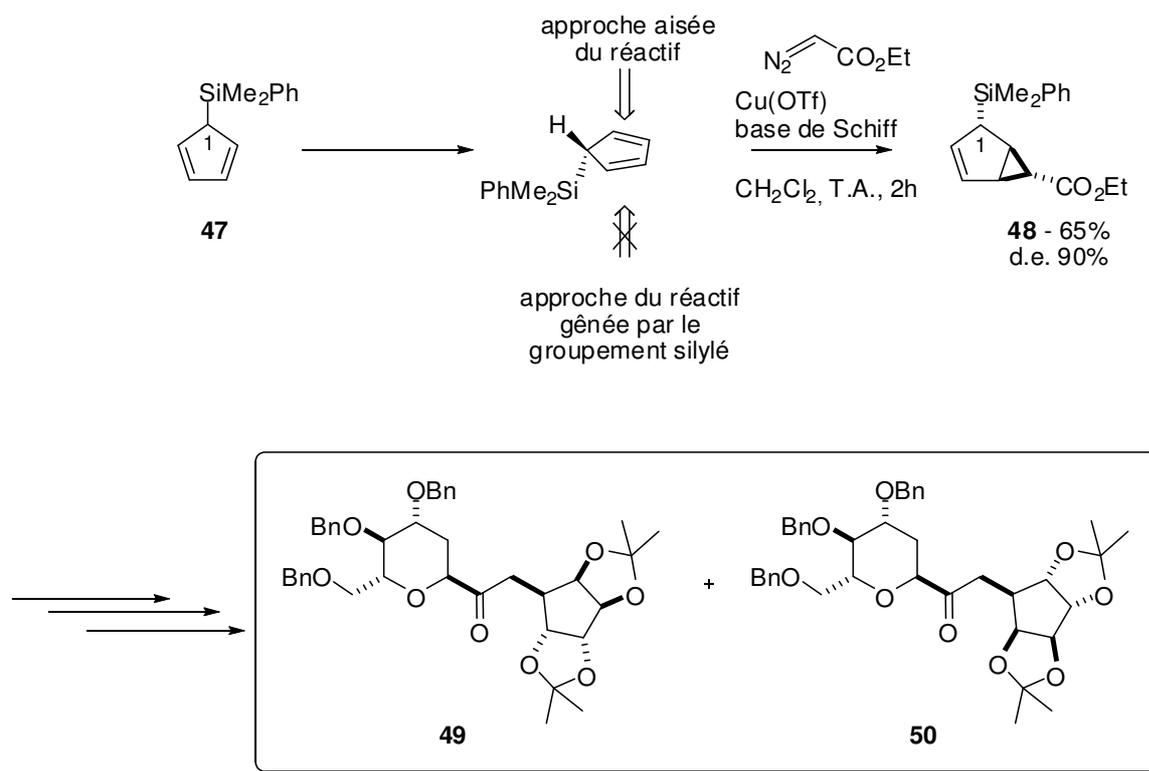


Schéma 26: Désymétrisation de cyclopentadiène silylé pour la synthèse de carbo-C-furanoside

A partir du cyclopentadiène silylé **47**, la cyclopropanation permet la formation de 4 centres stéréogènes de façon contrôlée. Le diastérocontrôle est lié à la gêne stérique imposée par le groupement silylé qui contraint le réactif à approcher en *anti*. Les composés **48** sont obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères au niveau du centre 1, ce qui n'est pas problématique pour la suite de la synthèse car ce centre stéréogène n'est pas conservé.⁶¹ Un énantiocontrôle (e.e. de 72%) peut être obtenu par l'utilisation d'un complexe chiral Cu^I-PyBox mais n'a pas été utilisé dans la suite de la synthèse.⁵³ Après plusieurs étapes d'aménagement fonctionnel, une réaction de couplage avec d'un dérivé lithié du 2-désoxyglucosyl a permis l'obtention de deux carbo-C-furanosides **49** et **50**.

De la même façon, la désymétrisation de cyclohexadiènes silylés a été réalisée pour la synthèse de carbasucres (Schéma 27).⁵³

⁶¹ Le diastéréoisomère majoritaire est celui qui est représenté.

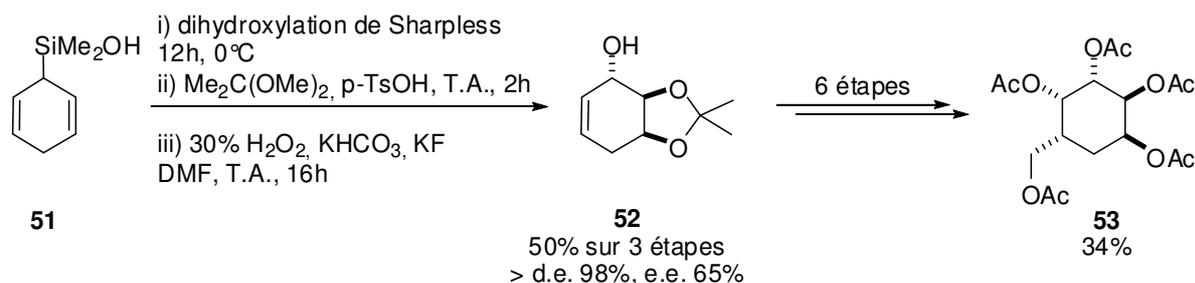


Schéma 27: Désymétrisation de cyclohexadiène silylé par dihydroxylation de Sharpless

Les excès diastéréomériques induits par les groupements silylés sont là encore excellents. Les excès énantiomériques sont satisfaisants. Le groupement silylé est oxydé avec rétention de configuration par une réaction de Tamao-Kumada-Fleming.^{62,63,64,65,66,67} Après transformation, le *pseudo-α-D*-galactopyranose **53** est obtenu.

De nombreuses autres synthèses ont été développées au sein de notre équipe à partir des substrats **47** et **51**.^{68,53,69,70,71,72,73}

I-4-2 Stratégie de désymétrisation des CHT silylés

L'efficacité des groupements silylés pour discriminer les deux faces des cyclopentadiènes et des cyclohexadiènes est bien établie. Le travail de cette thèse s'est intéressé à leurs analogues supérieurs: les cycloheptatriènes silylés. Toutefois, il ne s'agit pas d'une simple extension de méthodologie car bien que notre stratégie cherche à utiliser des groupements silylés pour différencier les faces de nos diènes, nous supputons qu'ils pourraient aussi avoir une influence sur l'équilibre norcaradiène/cycloheptatriène. Ainsi, nous comptons utiliser le groupement silylé pour tenter d'obtenir majoritairement un produit diastéréoisomère parmi les 6 possibles. Chacun étant présent sous la forme de deux énantiomères, un énantioc contrôle permettrait la formation préférentielle d'un produit sur 12 possibles (Schéma 28).

⁶² Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M., *Organometallics* **1983**, 2, 1694-1696.

⁶³ Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2120-2122.

⁶⁴ Tamao, K.; Ishida, N., *J. Organomet. Chem.* **1984**, 269, c37-c39.

⁶⁵ Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.

⁶⁶ Fleming, I.; Sanderson, P. E. J., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4229-4232.

⁶⁷ Jones, G. R.; Landais, Y., *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599-7662.

⁶⁸ Angelaud, R.; Landais, Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8841-8844.

⁶⁹ Landais, Y.; Zekri, E., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6547-6551.

⁷⁰ Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9613-9624.

⁷¹ Landais, Y., *Chimia* **1998**, 52, 104-111.

⁷² Angelaud, R.; Landais, Y.; Schenk, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1407-1410.

⁷³ Angelaud, R.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5202-5203.

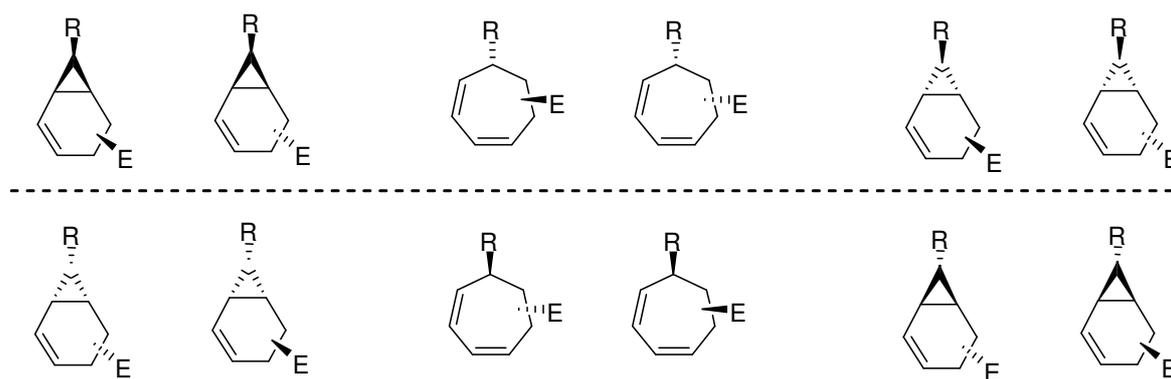


Schéma 28

Afin de déterminer s'il est possible d'orienter la réactivité sur un isomère plutôt qu'un autre, notre étude va utiliser différents groupements silylés et étudier la réactivité des cycloheptatriènes/norcaradiènes vis-à-vis de réactions de cycloaddition.

Ainsi, nous pourrions atteindre des squelettes carbonés bicycliques à 6 chaînons ou monocycliques à 7 chaînons offrant un accès à des cibles originales (Schéma 29). De plus, les groupements silylés ont un bon potentiel en synthèse organique dans la mesure où ce sont des groupements hydroxyles masqués.

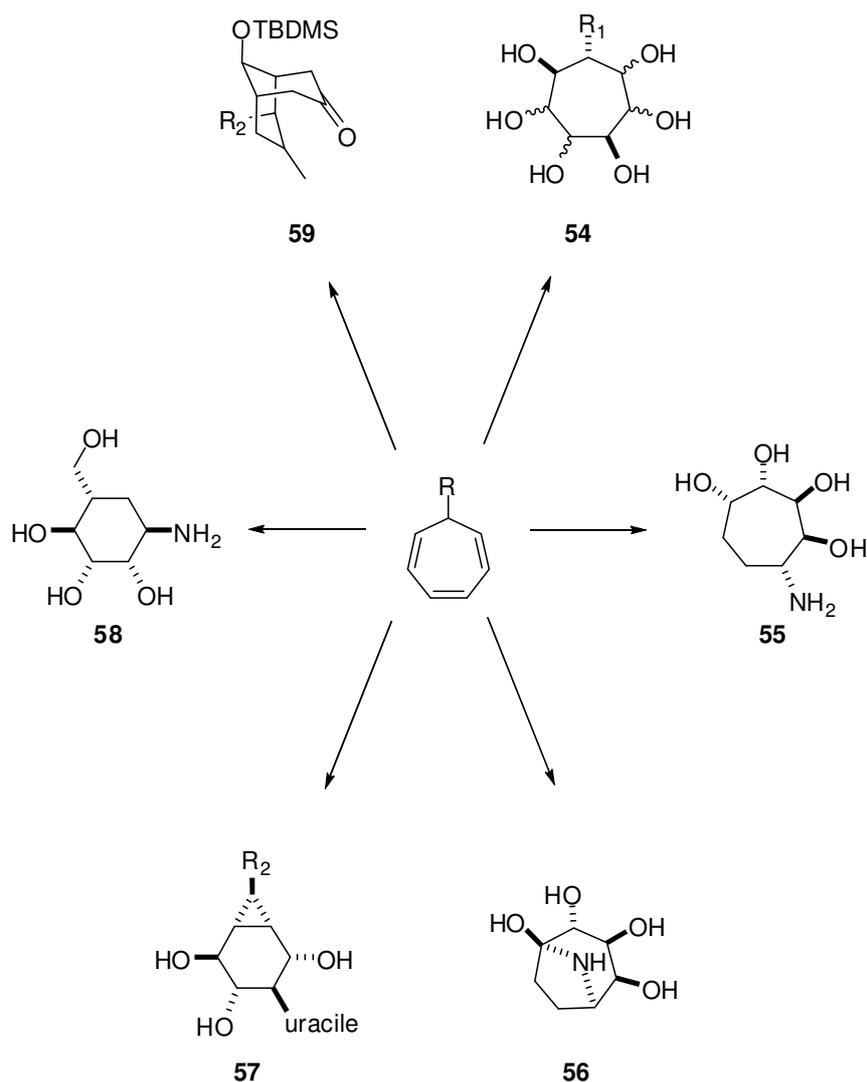


Schéma 29: cibles originales envisagées selon la forme CHT/NCD qui réagit

Le prochain chapitre présentera la synthèse de nos substrats et leur réactivité vis-à-vis de réactions de dihydroxylation de Sharpless. Des approches synthétiques à des molécules de type carbasucres tels que les aminoheptitols et des analogues de calystégines y seront aussi rapportées.

Le troisième chapitre fera état de notre étude sur la réactivité des CHT/NCD silylés dans le cadre de cycloadditions [4+2] avec des diénophiles variés (azo, nitroso et oxygène singulet). Ce chapitre se terminera par la fonctionnalisation des produits issus des réactions de photo-oxygénation comme précurseurs de molécules d'intérêt biologique.

Chapitre II

Désymétrisation de cycloheptatriènes
silylés pour la synthèse d'aminoheptitols
et de mimes de calystégines

II-1 Synthèse de cycloheptatriènes silylés

Quatre cycloheptatriènes silylés ont été synthétisés pour étudier l'influence des groupements portés par le silicium sur la désymétrisation (Schéma 30). La synthèse du substrat **1** ayant été précédemment réalisée par le Dr. R. Beniazza au sein de notre groupe,⁴⁹ la synthèse des trois autres composés a été réalisée par analogie et optimisée (Schéma 30).⁷⁴

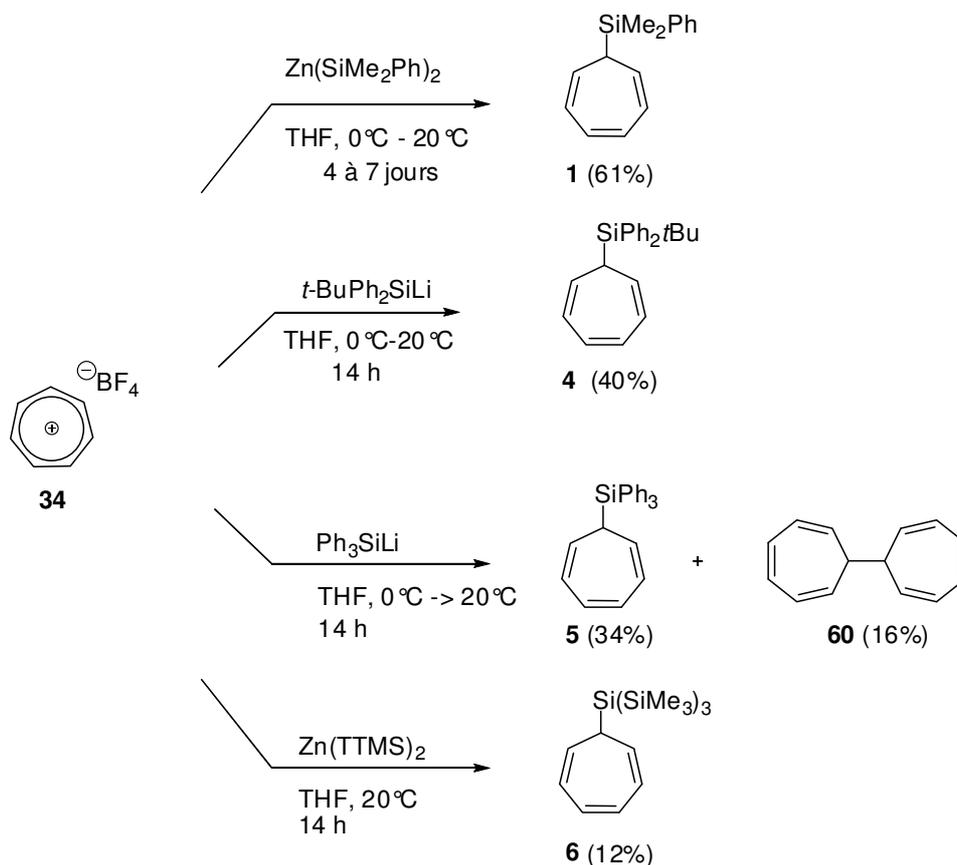


Schéma 30: Synthèse de cycloheptatriène silylés

74 L'échelle des réactions conduisant à **1**, **4** et **5** a été augmentée jusqu'à 10 g de façon à pouvoir utiliser ces substrats en synthèse. Toutefois les purifications se sont avérées complexes car les produits sont apolaires, tout comme les impurétés (silanols et siloxanes).

Les substrats **5** et **6** ne seront pas utilisables en synthèse et ne seront utilisés que pour des études méthodologiques. En effet le rendement de **6** est trop faible malgré les différentes sources de métal essayées ($t\text{BuOK}$, MeLi et ZnCl_2) ; de plus le substrat doit être utilisé rapidement après avoir été synthétisé car il se dégrade en quelque jours sous atmosphère d'azote à -40°C . Le composé **5** quant à lui nécessite une purification très longue qui demande l'utilisation de grandes quantités de solvants et de silice (10 L d'éther de pétrole, 90 g de silice pour 200 mg de produit). Le sous-produit **60** a été isolé et caractérisé lors de la réaction entre le tropylium et Li-SiPh_3 . Ce résultat a déjà été rapporté par Doering^{73a} et par Gridnev²⁰ respectivement avec l'emploi de poudre de zinc et de LiSnMe_3 . Il s'agirait de la réduction du tropylium en radical cycloheptatriényle qui réagirait sur lui-même.

73a) Von E. Doering, W.; Knox, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 352-356.

Chapitre II

Dans l'hypothèse d'un équilibre rapide entre les isomères CHT/NCD à température ambiante, le spectre RMN devrait apparaître comme une moyenne des signaux de chaque forme. Toutefois les spectres RMN expérimentaux sont très proches des spectres théoriques qui seraient attendus pour les cycloheptatriènes, et ce quel que soit le substituant silylé (Schéma 31).

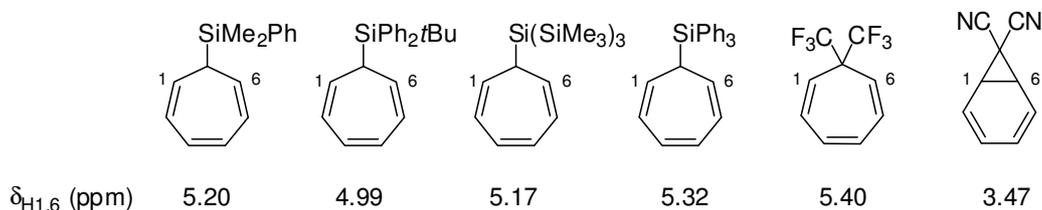


Schéma 31: déplacement chimique de la position 2 sur les cycloheptatriènes/norcaradiène⁷⁵

Cela laisse supposer que le cycloheptatriène est l'isomère majoritaire et qu'une faible population des isomères norcaradiènes est présente. Toutefois des calculs théoriques réalisés en phase gaz (DFT B3LYP 6-31 G(d)) par le Dr. F. Robert au sein de notre équipe, indiquent que les barrières énergétiques entre les formes norcaradiènes *exo* et cycloheptatriènes *exo* sont inférieures à 10 kcal/mol, ce qui laisse présager un équilibre rapide entre ces formes quel que soit le substituant⁷⁶ (Schéma 32). On peut alors supposer que des réactions puissent se réaliser sélectivement sur les isomères norcaradiènes sous un régime de Curtin-Hammett, tel que R. Beniazza l'avait observé pour des réactions de cycloaddition [4+2].^{49,6} Les calculs indiquent aussi que les deux conformères *endo* et *exo* des cycloheptatriènes sont en équilibre rapide. A l'inverse, les énergies des barrières entre les formes CHT *endo* et NCD *endo* silylées sont trop importantes pour que l'on puisse supposer un équilibre rapide. Ainsi, le norcaradiène *endo* et les autres formes devraient apparaître comme deux composés différents en RMN. La forme norcaradiène *endo* n'étant pas visible en RMN à 300 MHz, il est raisonnable de considérer que cet isomère n'est pas présent à plus de 1% dans notre milieu (seuil de détection RMN).

⁷⁵ Concernant les déplacements chimiques du 1-(trifluorométhyl)cyclohepta-2,4,6-trienecarbonitrile et du bicyclo[4.1.0]hepta-2,4-diene-7,7-dicarbonitrile, voir : McNamara, O. A.; Maguire, A. R., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9-40.

⁷⁶ Lorsque les substituants sur le silicium ne sont pas identiques, un nombre important de conformères pour chaque forme est possible. Aussi les calculs des énergies des états de transitions n'ont pas été effectués pour les composés **1** et **4**.

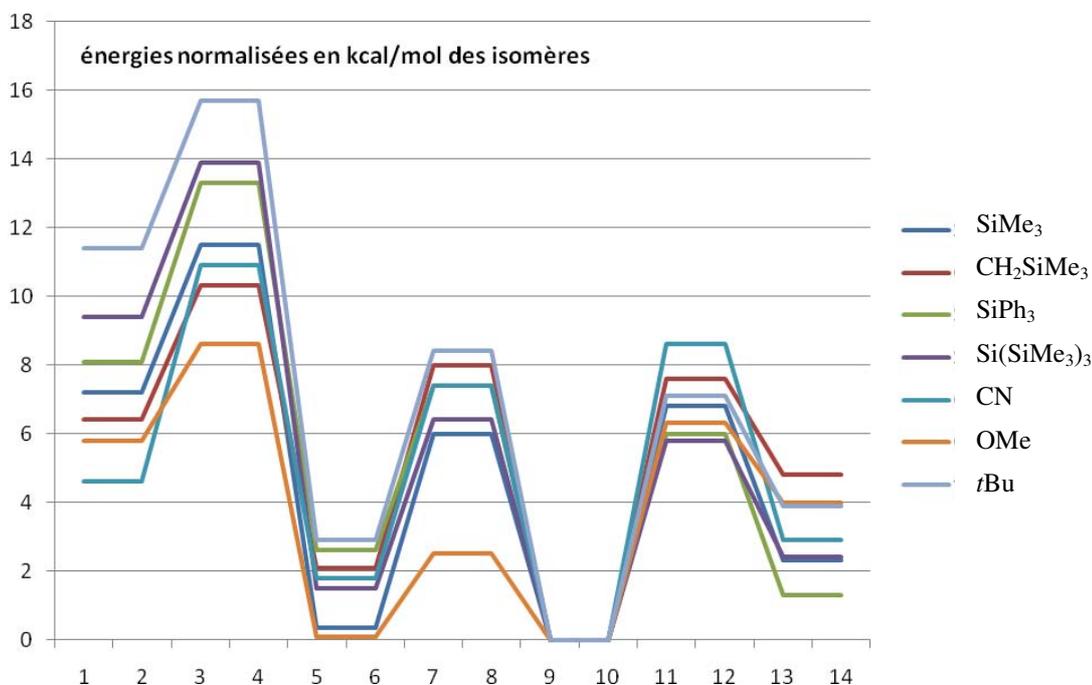
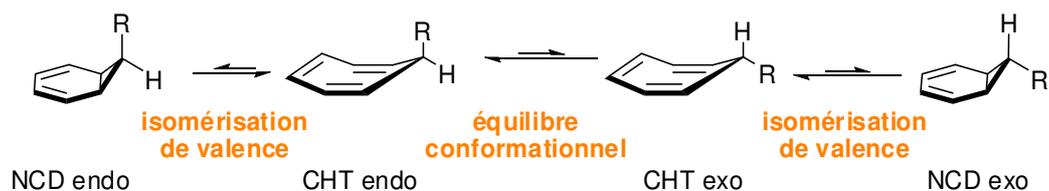


Schéma 32: Calcul des niveaux d'énergie des cycloheptatriènes et norcaradiènes par DFT B3LYP 6-31 G(d)

A partir des quatre substrats synthétisés, nous nous sommes proposés d'étudier l'effet des groupements portés par le silicium au cours d'une cycloaddition de type [3+2]. En effet, la dihydroxylation employant du tétraoxyde d'osmium est une méthode de choix pour la désymétrisation et a été par ailleurs très largement employée comme le montrent les exemples récents suivants.

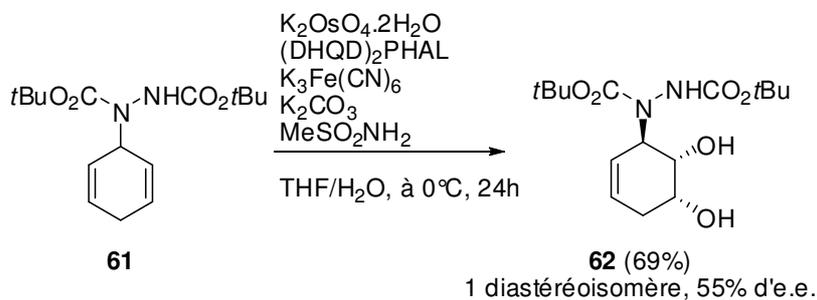


Schéma 33

L'équipe de L. Micouin a employé la dihydroxylation pour accomplir la désymétrisation de cyclohexadiènes de façon analogue aux désymétrisations déjà réalisées par notre équipe

(Schéma 33).⁷⁷ L'hydrazine permet de discriminer une des deux faces du cyclohexadiène et un seul diastéréoisomère est obtenu. Le complexe chiral permet la différenciation des oléfines et un excès énantiomérique de 55% est obtenu.

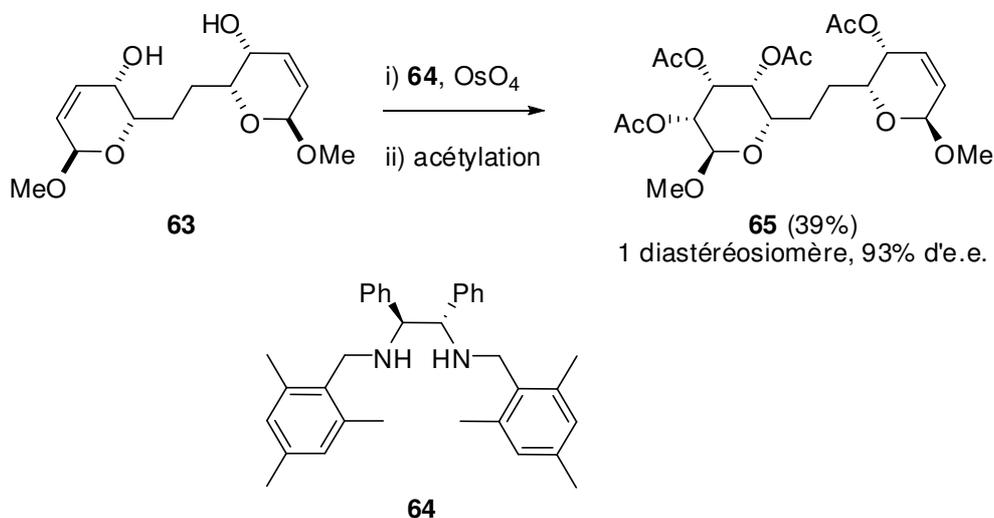


Schéma 34

L'équipe de Nelson a rapporté une désymétrisation efficace du composé méso **63** par dihydroxylation (Schéma 34).⁷⁸ Le complexe chiral d'osmium approche sur la face opposée au groupement méthoxy, cet encombrement stérique étant à l'origine du très bon diastéréocontrôle observé. Huit centres asymétriques sont révélés avec un très bon excès énantiomérique de 93%.

La désymétrisation par dihydroxylation a aussi démontré son efficacité sur des cycles de tailles supérieures à 6 chaînons.^{79,80}

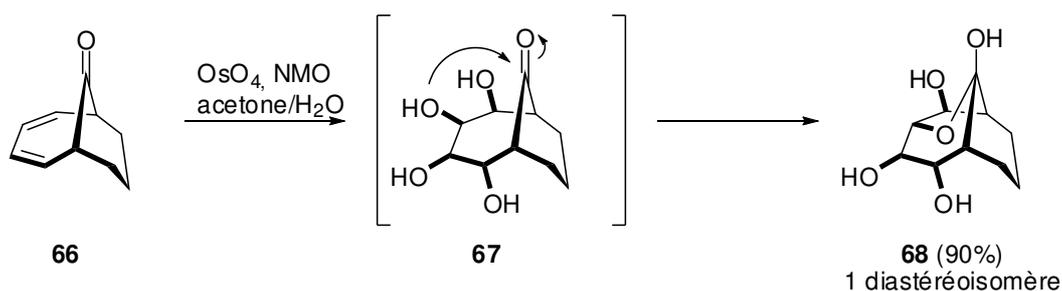


Schéma 35

⁷⁷ Errasti, G.; Koundé, C.; Mirguet, O.; Lecourt, T.; Micouin, L., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2912-2915.

⁷⁸ Hodgson, R.; Mahid, T.; Nelson, A., *Chem. Commun.* **2001**, 2076-2077.

⁷⁹ Mehta, G.; Pallavi, K.; Katukojvala, S., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4519-4522.

⁸⁰ Favre, S.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5107-5110.

Des cyclononadiènes ont été élégamment désymétrisés par une réaction tandem dihydroxylation-cyclisation par l'équipe de Mehta (Schéma 35).⁷⁹ Un très bon diastérocontrôle a été obtenu lors de l'étape de dihydroxylation conduisant à la formation du composé méso **67**, la formation de l'hémiacétal étant la vraie étape de désymétrisation (celle-ci n'est donc pas énantiosélective).

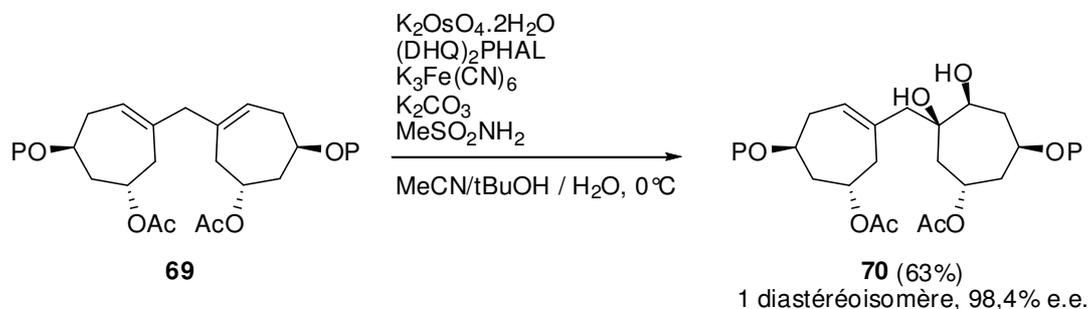


Schéma 36

L'équipe de P. Vogel a réalisé une désymétrisation du bis-cycloheptène **69** par dihydroxylation (Schéma 36).⁸⁰ Un seul composé diastéroisomériquement et énantiomériquement pur, portant 6 centres stéréogènes, a été obtenu.

En introduisant deux fonctions hydroxyles *syn* de façon énantiocontrôlée, la dihydroxylation est une méthode de choix pour notre étude de désymétrisation sur les cycloheptatriènes silylés. Une fois fonctionnalisés, ces diols pourront servir de précurseurs à la synthèse multi-étapes de mimes de sucres.

II-2 Mécanisme de la dihydroxylation au tétroxyde d'osmium

La dihydroxylation à l'aide de OsO₄ est la méthode la plus efficace pour la synthèse de diols *syn* à partir d'une oléfine (Schéma 37). En effet, l'oléfine n'a pas besoin d'être activée ou fonctionnalisée de façon particulière. De plus, cette réaction est très tolérante vis à vis des autres groupements fonctionnels présents sur la molécule.

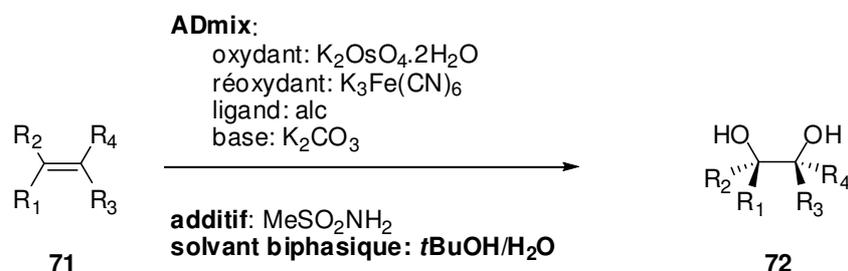


Schéma 37: dihydroxylation asymétrique de Sharpless

La méthode appelée aujourd'hui dihydroxylation asymétrique de Sharpless utilise en quantité catalytique une forme peu toxique de tétr oxyde d'osmium: l'osmate (VI) de potassium dihydraté ($K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$). Le mécanisme de cette dihydroxylation a été fortement controversé dans les années 60 mais est aujourd'hui accepté comme étant une cycloaddition concertée [3+2].⁸¹ L'osmium (VIII) se complexe à l'oléfine **74** (Schéma 38). Le milieu biphasique permet l'hydrolyse du complexe **75** à l'interface entre les deux phases libérant ainsi le diol **76** dans la phase organique et de l'osmium (VI) dans la phase aqueuse. Ce dernier est réoxydé en complexe d'osmium (VIII) par du ferricyanure de potassium en milieu basique (K_2CO_3) et peut ainsi recommencer un cycle.

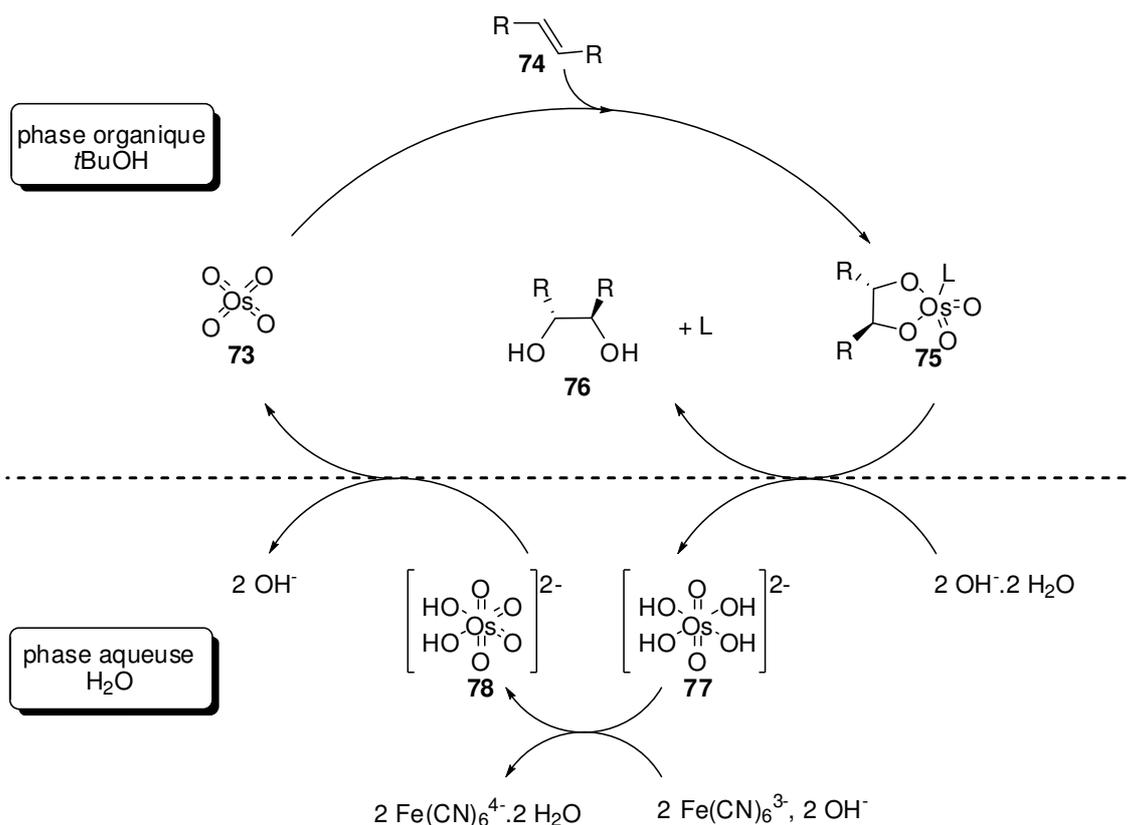


Schéma 38: Cycle catalytique de la dihydroxylation en version asymétrique de Sharpless

La dihydroxylation au tétr oxyde d'osmium peut être réalisée en version asymétrique. Les ligands dérivés des alcaloïdes de type cinchona employés aujourd'hui ont été mis au point par l'équipe de Sharpless. Ces travaux s'étaient appuyés sur les études de Criegee⁸² et de Griffith⁸³ (Schéma 39).

⁸¹ Deubel, D. V.; Frenking, G., *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645-651.

⁸² Criegee, R., *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 153-155.

⁸³ Cleare, M. J.; Hydes, P. C.; Griffith, W. P.; Wright, M. J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 941-944.

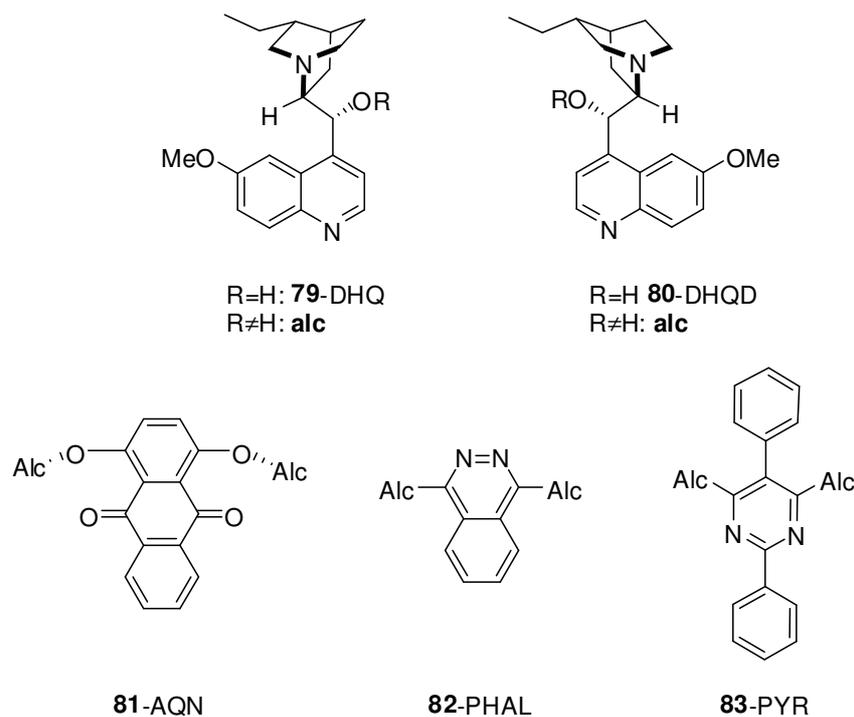


Schéma 39: Ligands dérivés des alcaloïdes (alc) de type cinchona

Une rationalisation permet aujourd'hui de choisir le ligand le mieux adapté aux différents types d'oléfines afin d'optimiser les résultats.⁸⁴

L'emploi de l'osmate (VI) de potassium dihydraté $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ a permis la préparation commerciale du mélange catalytique appelé l'AD-mix[®] mais le choix du ligand est alors restreint au $(DHQ)_2PHAL$ (AD-mix α) ou $(DHQD)_2PHAL$ (AD-mix β).⁸⁵

Ces mélanges optimaux ne sont pas seulement l'œuvre de l'équipe de Sharpless. Depuis 1912, de nombreuses études ont tenté de développer des versions catalytiques satisfaisantes de dihydroxylation au tétr oxyde d'osmium. Avant l'emploi du ferricyanure de potassium, les réoxydants étaient des métaux chlorés,⁸⁶ l'eau oxygénée,⁸⁷ ou la NMO (procédé Upjohn)⁸⁸. Les rendements et les excès énantiomériques n'étaient pas alors aussi satisfaisants que dans la version stœchiométrique en raison de la suroxydation des oléfines et de la présence d'un second cycle catalytique racémique. La combinaison du mélange de solvant biphasique et du ferricyanure de potassium utilisée aujourd'hui, a été développée par l'équipe de Yamamoto en 1990.⁸⁹ En 1992, l'équipe de Sharpless a conjugué ce mélange biphasique avec les ligands qu'elle avait développé et a publié ainsi la version connue aujourd'hui sous le vocable « dihydroxylation asymétrique de Sharpless ». L'équipe de Sharpless a aussi découvert que

⁸⁴ Pour une revue qui rationalise les différentes avancées, notamment le choix des ligands en fonction de l'oléfine voir Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

⁸⁵ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

⁸⁶ Hofmann, K. A., *Ber. Chem.* **1912**, *45*, 3329-3336.

⁸⁷ Milas, N. A.; Sussman, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302-1304.

⁸⁸ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

⁸⁹ Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

l'utilisation de la méthanesulfonamide accélère l'hydrolyse du complexe glycolate d'osmium **75** dans le cas des réactions avec des oléfines non-terminales.⁹⁰

II-3 Désymétrisation de cycloheptatriènes silylés par dihydroxylation

Des dihydroxylation de Sharpless ont donc été réalisées sur nos quatre substrats. Les polyols ont ensuite été protégés pour la suite de la synthèse. Le choix du groupement protecteur sera discuté dans la partie synthèse.

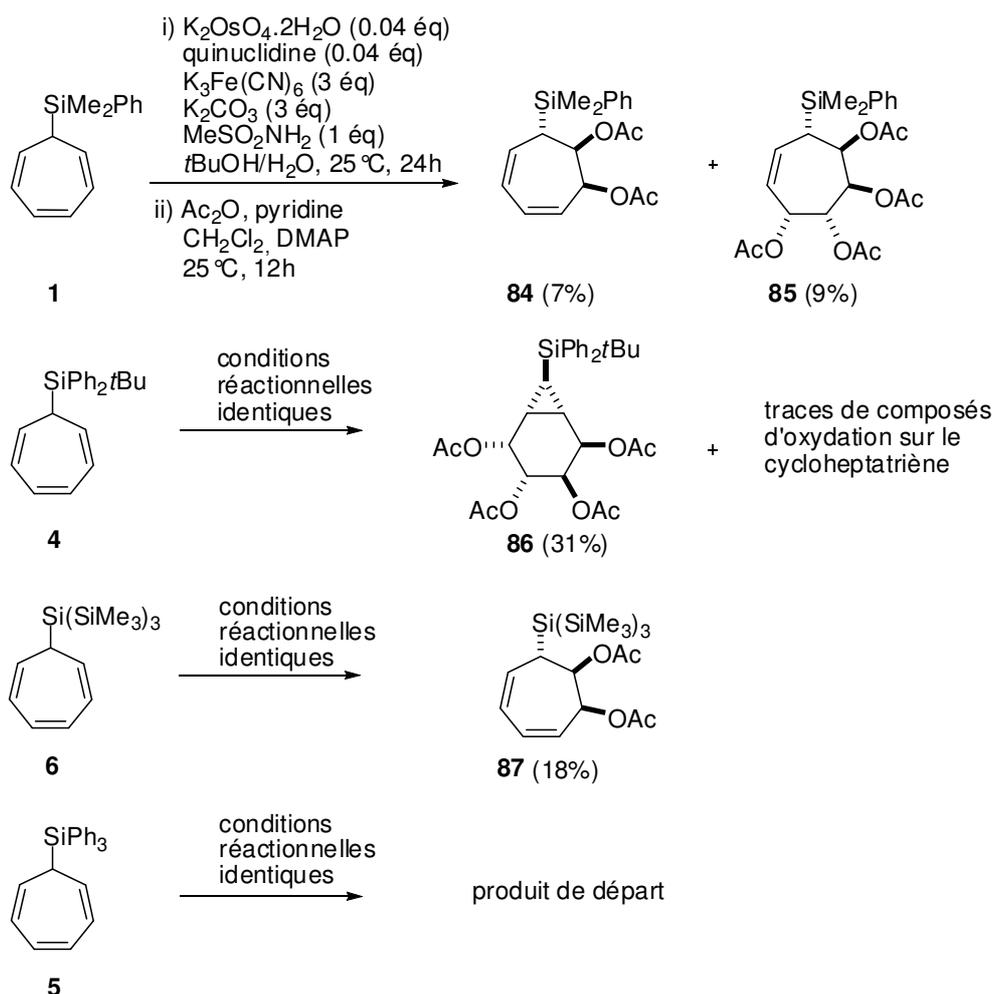


Schéma 40: dihydroxylation des triènes silylés⁹¹

Nous avons mis en évidence qu'un groupement silylé permettait de diriger la réaction préférentiellement sur l'un des deux isomères cycloheptatriène/norcaradiène. Ainsi la réaction sur les substrats **1** et **6** a conduit aux diols de la forme cycloheptatriène (**84** et **87**), alors que le

⁹⁰ Cette publication relate aussi du mode opératoire pour la préparation de l'AD-mix: Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771

⁹¹ La stéréochimie relative du composé **87** a été assignée par analogie au composé **84**.

composé **4** réagit majoritairement sous la forme norcaradiène. Le cycloheptatriène **5**, quant à lui, ne réagit pas dans les conditions utilisées (Schéma 40).

Bien que les configurations relatives des composés obtenus n'ait pas toujours pu être élucidée, un seul diastéréoisomère est systématiquement obtenu. Cela confirme que le groupement silylé permet de différencier efficacement les faces du (ou des) conformère(s) qui réagit(ssent). Il semble d'ailleurs naturel de penser que la dihydroxylation se fait en *anti* du groupement silylé pour des raisons stériques conduisant aux stéréoisomères **84** et **87** représentés dans le Schéma 40 (l'élucidation des stéréochimies relatives des composés **84**, **85** et **86** sera expliquée au cours de ce manuscrit; la stéréochimie relative du composé **87** a été attribuée par analogie).

Nos essais de dihydroxylation ont été effectués avec de la quinuclidine comme ligand. Les essais en version asymétrique utilisant le ligand (DHQ)₂PYR (connu comme étant le plus approprié pour des oléfines cycliques et donc *Z*) ont été réalisés par N. Kouchieu sur le substrat **1** et n'ont conduit qu'à des excès énantiomériques de 45%. Ce résultat modeste est relativement satisfaisant dans la mesure où la dihydroxylation d'oléfines *Z* ne donne que rarement de très bons excès énantiomériques.⁸⁴

Des méthodes de dédoublement cinétique ont été tentées afin d'enrichir énantiomériquement nos composés: sur des substrats similaires, R. Beniazza a montré que l'acétylation par voie enzymatique (PS-C: *Pseudomonas cepacia* lipase) était problématique dû à l'obtention du mélange inséparable des deux produits monoacétylés. Cette mauvaise séparation chromatographique pourrait être expliquée par des transferts d'acétates intramoléculaires. L'analyse par HPLC chirale indique qu'un énatioenrichissement a bien lieu mais le fait que les produits ne soient pas isolables rend cette méthode non satisfaisante.

D'autre part, une méthode de dédoublement cinétique par acétylation de diol *méso* et de diol *trans* a été développée par l'équipe du Pr. Schreiner.^{92,93} Lors de son passage en tant que Professeur invité à l'université de Bordeaux 1, il nous a proposé d'inclure le diol issu de la dihydroxylation du cycloheptatriène **1** dans le cadre de l'extension de sa méthodologie à des structures fonctionnalisées. Cette étude n'a pas donné de résultat satisfaisant en raison de la fragilité du diol issu de la dihydroxylation du substrat **1**. Une autre méthode de dédoublement cinétique développée par Oestreich, basée sur la silylation d'une fonction hydroxyle sur des diols *syn*, pourrait également être utilisée.⁹⁴

Il est à noter que lors de la dihydroxylation des substrats **1** et **4**, des composés suroxydés portant 4 fonctions hydroxyles sont obtenus (composés **85** et **86**, Schéma 40). Pour contrer ce problème, les quantités de réoxydant (K₃Fe(CN)₆) ont été diminuées de 3 équivalents aux 2 équivalents nécessaires à la régénération de l'espèce **78** dans le cycle catalytique (Schéma 38). Dans le cas du triène **1**, la quantité de tétrol **85** obtenue a été diminuée et la quantité de diol **84** augmentée, comme attendu. Les rendements ont ainsi pu être améliorés mais restaient encore modestes.

⁹² Müller, C. E.; Zell, D.; Schreiner, P. R., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647-9650.

⁹³ Hrdina, R.; Muller, C. E.; Schreiner, P. R., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2689-2690.

⁹⁴ Rendler, S.; Oestreich, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 248-250.

De façon à utiliser ce substrat en synthèse multi-étapes, il nous fallait optimiser les premières étapes. Aussi, nous avons supprimé la purification laborieuse du triène **1** qui de plus est fragile, et nous l'avons directement employé pour réaliser la dihydroxylation suivie d'une protection fonctionnelle (Schéma 41). Le composé bis-acétate **84** est ainsi obtenu en 3 étapes avec un rendement global satisfaisant de 34% au lieu de 10%.

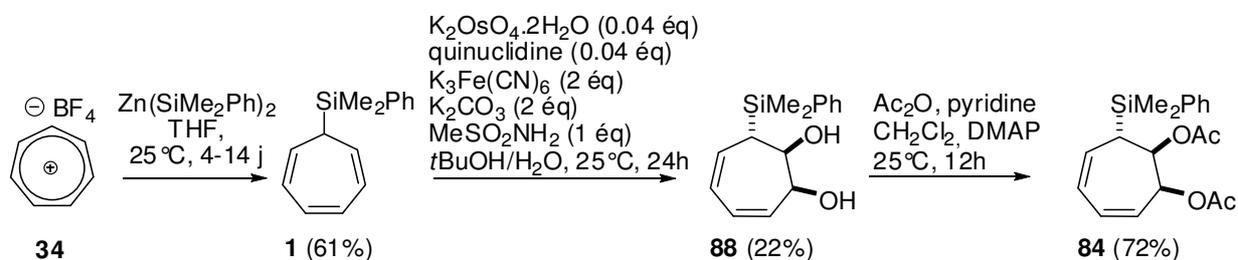


Schéma 41

Le tétracétate **86** est lui-aussi un composé de suroxydation. Comme précédemment, la quantité de ré-oxydant a été diminuée jusqu'à un équivalent au risque de compromettre la réaction (Schéma 42). Cette fois-ci, le diol **89** n'a pas été obtenu et le tétracétate **86** reste le composé majoritaire, ce qui permet de conclure que le diol **89** est plus réactif que le substrat **4** de départ. Le diol **86** n'est pas symétrique ce qui indique que les deux dihydroxylation se font à l'opposée l'une de l'autre. De plus, si la forme NCD *endo* n'est pas présente dans le milieu comme discuté précédemment, alors la stéréochimie relative du composé **86** peut être supposée comme présentée ci-dessous.

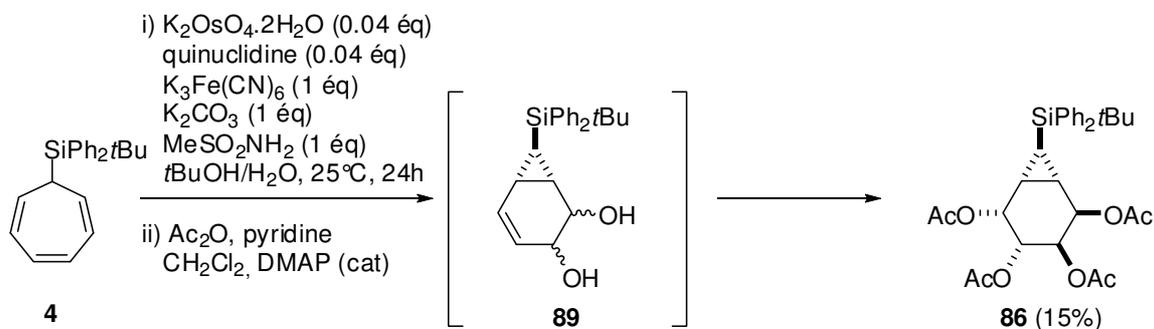


Schéma 42

Les substrats **84**, **85** et **86** (Schéma 43) ont ensuite servi de précurseurs lors de l'approche synthétique à des mimes de sucres de type polyols.

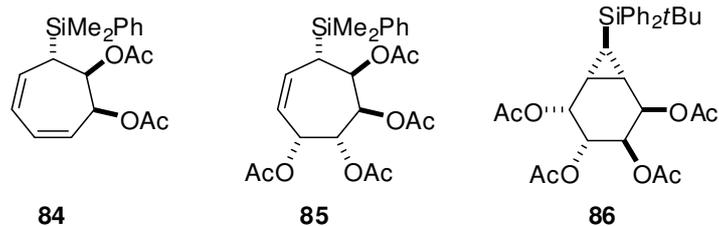


Schéma 43

II-4 Vers des aminocyclitols

II-4-1 Intérêt biologique des aminocyclitols

Les aminocyclitols sont des cycloalcanes portant au moins une fonction amine et trois fonctions hydroxyles. Le développement de ces composés commence en 1966, lorsque McCasland publie la première synthèse de carbasucres.⁹⁵ Il définit les pseudo-sucres comme des mimes de sucres où l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote, de soufre, de phosphore, de sélénium ou de carbone. Il a été supposé que ces mimes de sucres pourraient se substituer aux sucres naturels au niveau du site actif de certaines enzymes et ainsi inhiber ces dernières, impliquées dans le processus d'élaboration des oligosaccharides à la surface des cellules.⁹⁶ Les mimes de sucres ont connu, dès les années 70, un fort développement dû aux activités biologiques prometteuses qu'ils présentent.⁹⁷ En effet, ils peuvent inhiber les glycosidases impliquées dans de nombreux processus physiologiques (digestion, infections virales, régulation du diabète).^{98,99} D'un point de vue mécanistique, les glycosidases hydrolysent les liaisons glycosidiques entre les unités oses par une addition d'une molécule d'eau sur un intermédiaire oxocarbenium (Schéma 16).¹⁰⁰

⁹⁵ McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J., *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.

⁹⁶ McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841-2844.

⁹⁷ Gloster, T. M.; Davies, G. J., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305-320. Et références citées.

⁹⁸ Asano, N., *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479-1492.

⁹⁹ Bojarová, P.; Kren, V., *Trends Biotechnol.* **2009**, *27*, 199-209.

¹⁰⁰ Simmonds, M. S. J.; Kite, G. C.; Porter, E. A., *Taxonomic Distribution of Iminosugars in Plants and Their Biological Activities. Iminosugars as Glycosidase Inhibitors.* **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

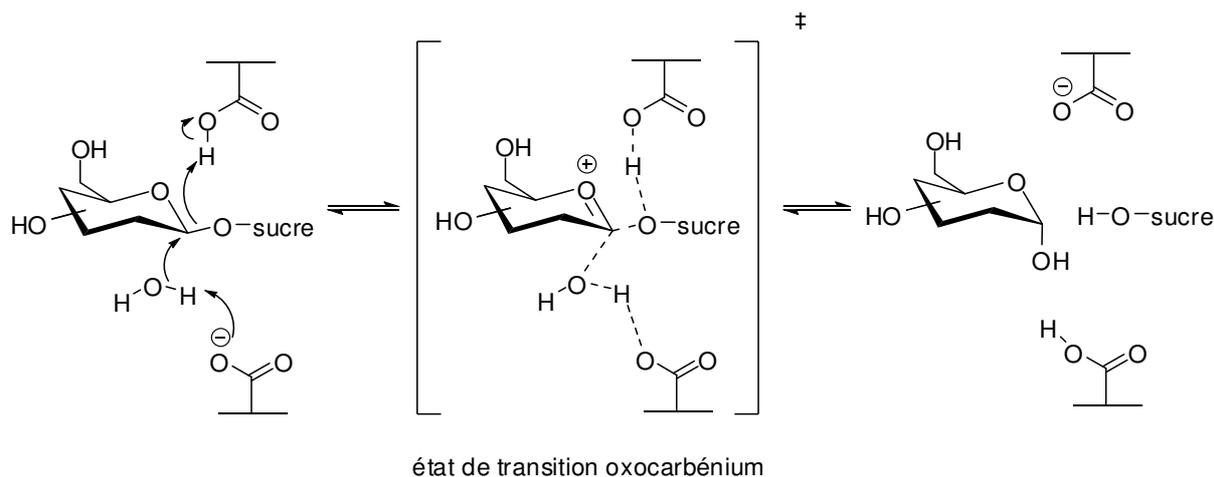


Schéma 44: Mécanisme général d'action d'une glycosidase (avec inversion de configuration).

Les mimes de sucres inhibiteurs de glycosidases sont classés en plusieurs catégories dont les thio-sucres, les imino-sucres, les amino-carbasucres.⁹⁸

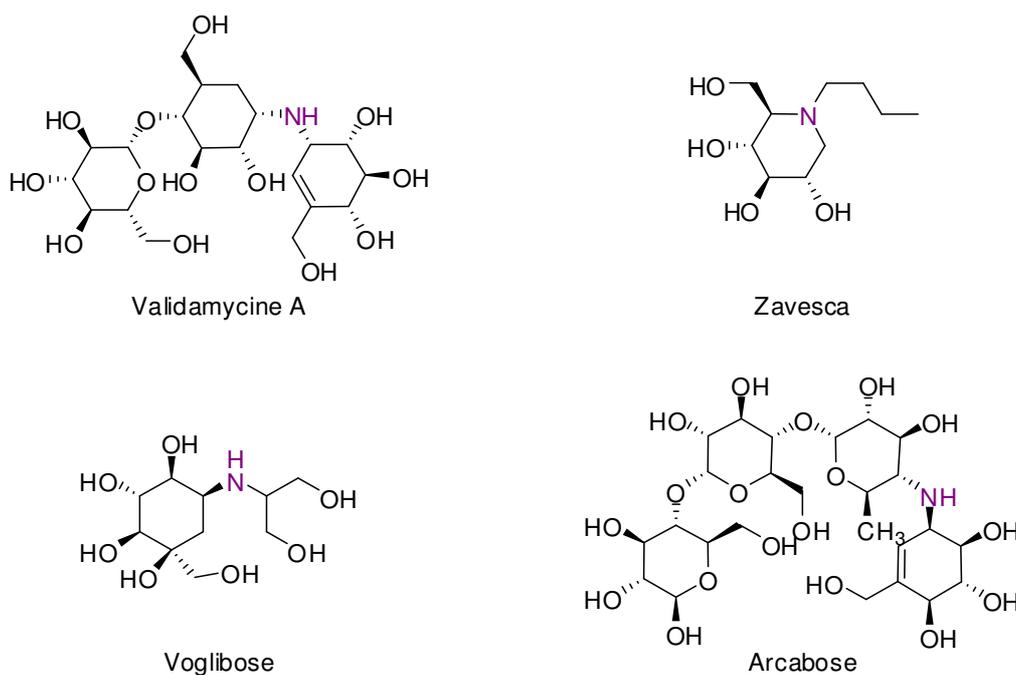


Schéma 45: mimes de sucres utilisés dans l'industrie pharmaceutique

Certains de ces composés sont d'ailleurs aujourd'hui utilisés dans le traitement du diabète tel que le voglibose et l'arcabose qui font tous les deux partie de la famille des aminosucres. La validamycine A est aussi un aminosucre et est employée pour ses propriétés antibiotiques. Le Zavesca est un iminosucre administré dans le traitement de la maladie de Gaucher.

La recherche d'aminocyclitols ayant des activités biologiques intéressantes s'est beaucoup concentrée sur les amino-carbasucres à 5 et 6 chaînons.¹⁰¹ Nous nous sommes donc intéressés à des structures originales à 7 chaînons, peu étudiées et à des bicycles originaux dérivés de nos CHT.

II-4-2 Vers un bicyclo[4.1.0]heptylamine original

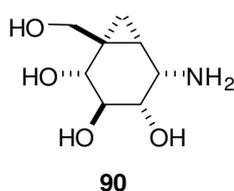


Schéma 46

A partir du composé **86** polyhydroxylé, nous avons tenté d'atteindre une bicyclo[4.1.0]heptylamine originale en 3 étapes. En effet, cette structure présente un intérêt biologique tel que l'a montré l'équipe de Tanaka en 2001 avec le composé **90** qui est le meilleur inhibiteur d' α -glucosidases de levure connu à ce jour ($K_i = 0.107 \mu\text{M}$) (Schéma 46).¹⁰² A l'heure actuelle, seules 10 structures de bicyclo[4.1.0]heptylamines ont été rapportées, 9 d'entre-elles possédant des activités inhibitrices des glycosidases.¹⁰³

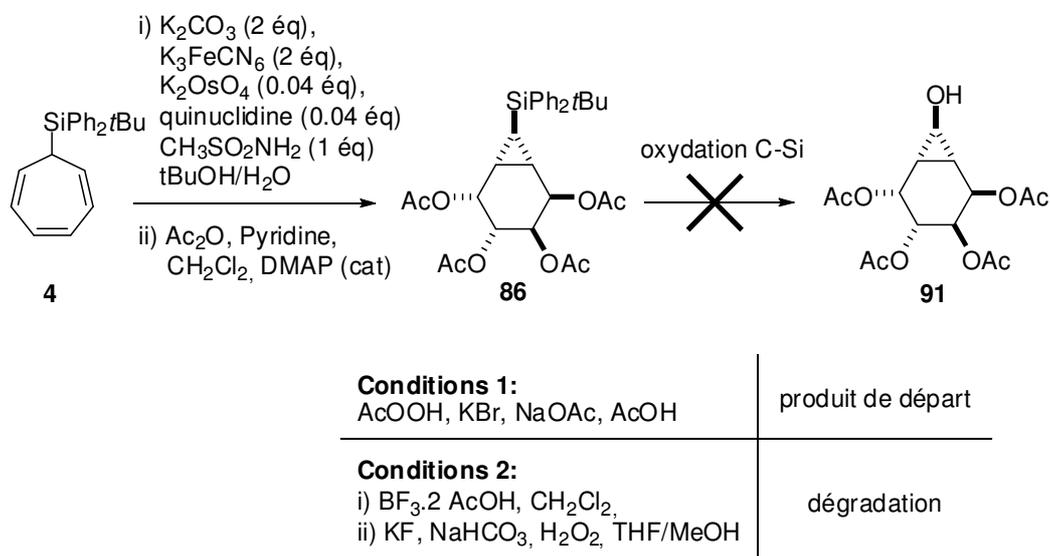


Schéma 47: Oxydation de la liaison C-Si portée par un cyclopropane

¹⁰¹ Pour une revue sur les aminocyclitols et leur utilisation en chimie médicinale voir : Diaz, L.; Delgado, A., *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2393-2418.

¹⁰² Tanaka, K. S. E.; Winters, G. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Bennet, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 998-999.

¹⁰³ Wang, Y.; Bennet, A. J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1731-1738.

L'oxydation de la liaison C-Si dans les conditions de Fleming (**conditions 1**) et de Tamao-Fleming (**conditions 2**) ont été testées sur notre polyol protégé. Malheureusement, aucune de ces deux méthodes n'a conduit à la formation du produit attendu. A notre connaissance, l'oxydation d'une liaison C-SiPh₂tBu n'a jamais été réalisée sur un cyclopropane. Nous n'avons pas poussé plus loin nos tentatives d'accès au squelette **91** et notre intérêt s'est porté sur les amino-carbasucres à 7 chaînons dont peu de synthèses ont été rapportées à ce jour. En théorie, les cycles à 7 chaînons devraient être plus flexibles que leurs analogues à 5 ou 6 chaînons. Par conséquent, l'étude de leurs conformations présente un intérêt dans le contexte de l'activité inhibitrice de glycosidases.¹⁰⁴

II-4-3 Vers des aminoheptitols

II-4-3-1 Rappel bibliographique: aminoheptitols

La première synthèse d'aminohéptitols a été publiée en 1974.¹⁰⁵ Ces espèces ont été très peu étudiées, ce qui nous permet ici d'être exhaustifs quant aux synthèses rapportées dans la littérature. Celles-ci sont toujours basées sur l'emploi de composés issus du pool chiral.

a) Par aldolisation

Par exemple, Casiraghi et ses collaborateurs ont réalisé la synthèse de l'aminocycloheptitol **97** et de l'acide aminocycloheptitol **98** en utilisant le diénoxy pyrrole **92** et le dérivé de l'acide tartrique **93** (Schéma 48).¹⁰⁶

¹⁰⁴ Legler, G., *Glycosidase Inhibition by Basic Sugar Analogs and the Transition State of Enzymatic Glycoside Hydrolysis*. Iminosugars as Glycosidase Inhibitors. **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

¹⁰⁵ I. Dyong, R. B., *Chem. Ber.* **1974**, *106*, 944-945.

¹⁰⁶ Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5881-5885.

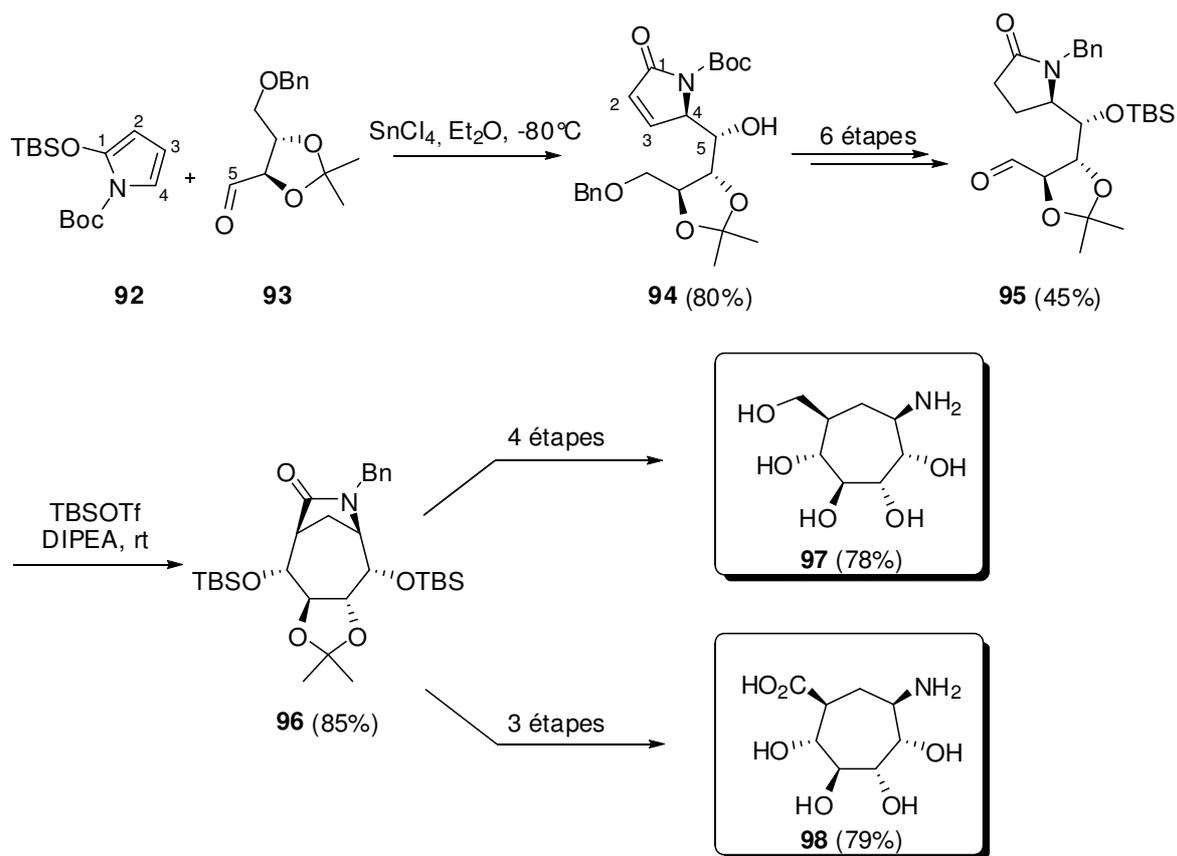


Schéma 48: synthèse d'aminocyclitols à partir d'un dérivé d'acide tartrique

L'étape-clé de cette synthèse est une réaction de Mukaiyama vinylogue entre **92** et **93** qui permet l'obtention du lactame insaturé **94**. Celui-ci est oxydé de façon à installer une fonction aldéhyde qui pourra à son tour réagir dans une aldolisation cyclisante. L'aminocyclitol **97** est obtenu à l'aide de quatre étapes supplémentaires. La synthèse est diastéréosélective et le dérivé de l'acide tartrique permet d'obtenir un composé énantiomériquement pur.

Les composés issus du pool chiral ne sont souvent présents que sous la forme d'un seul énantiomère. La synthèse des amino-cyclitols se limite alors à l'obtention d'un seul énantiomère.

L'équipe de Casiraghi a malgré tout pu accéder aux énantiomères des aminocyclitols **97** et **98** en utilisant un dérivé du D-arabinose **99** (Schéma 49).

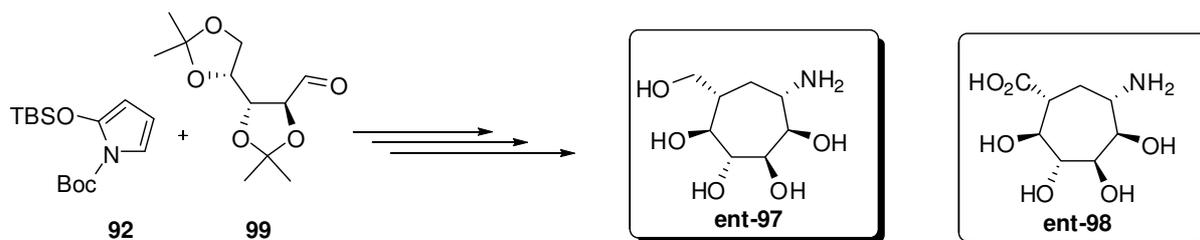


Schéma 49: Synthèse d'aminocyclitols à partir d'un dérivé du D-arabinose.

b) Par cycloaddition intramoléculaire d'une nitrone sur une oléfine

Mandal et ses collaborateurs ont, quant à eux, utilisé le D-glucose afin de synthétiser le précurseur **100**¹⁰⁷ nécessaire à leur synthèse d'aminohéptitol nucléosidique **105**.¹⁰⁸ L'étape-clé est une cycloaddition intramoléculaire (INC : Intramolecular Nitronne Cycloaddition) entre une oléfine et une nitrone telle que **102** générée *in situ*. La cyclisation est régiosélective (selon une réaction 7-*endo*) et conduit à l'héptitol attendu **105**.

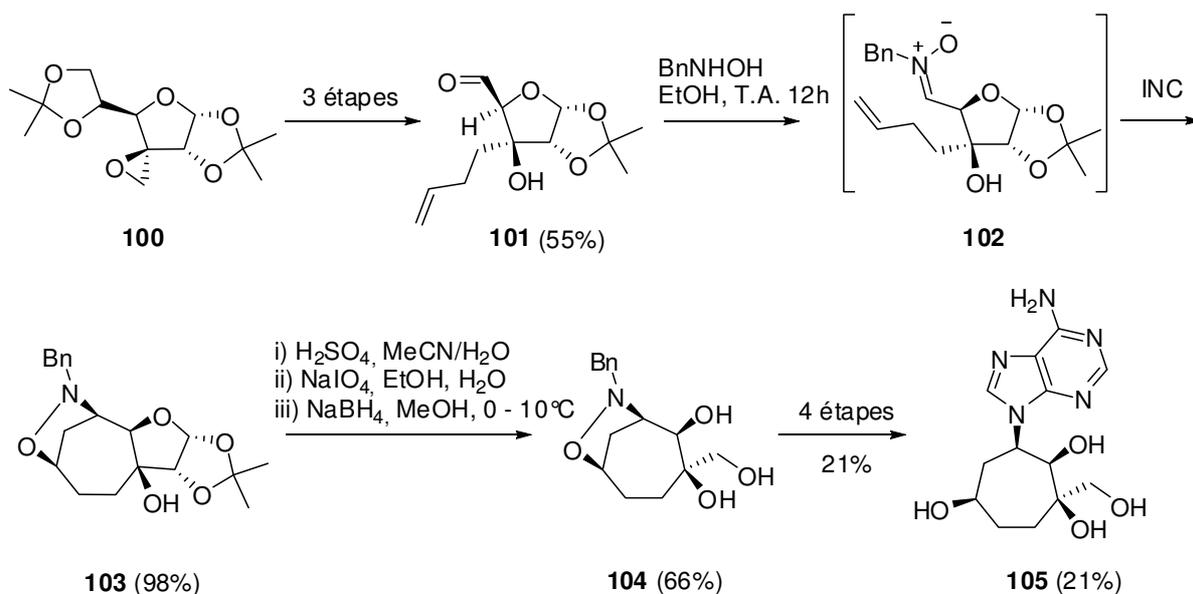


Schéma 50: synthèse d'un analogue de nucléoside à partir d'un dérivé du D-glucose

Cette cycloaddition est régio et diastérocontrôlée et permet de créer deux centres asymétriques supplémentaires. L'hydrolyse de l'acétonide et l'oxydation du diol ainsi généré permet d'ouvrir le cycle à 5 chaînons. Au final, seulement 2 des 4 centres du précurseur **100** sont conservés. Une réduction et la rupture de la liaison N-O est réalisée. La base azotée est finalement installée en 3 étapes afin d'obtenir l'aminohéptitol nucléosidique **105**. La même équipe a élégamment réalisé la synthèse de l'énantiomère de ce composé en utilisant le même substrat de départ **100**.¹⁰⁹

Une approche identique a été utilisée par l'équipe de Yamada qui a récemment rapporté la synthèse d'un aminohéptitol et d'un nortropane à partir d'un dérivé du D-ribose **106**.¹¹⁰

¹⁰⁷ Patra, R.; Bar, N. C.; Roy, A.; Achari, B.; Ghoshal, N.; Mandal, S. B., *Tetrahedron* **1996**, 52, 11265-11272.

¹⁰⁸ Bar, N. C.; Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8948-8951.

¹⁰⁹ Roy, A.; Chakrabarty, K.; Dutta, P. K.; Bar, N. C.; Basu, N.; Achari, B.; Mandal, S. B., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2304-2309.

¹¹⁰ Shing, T. K. M.; Wong, W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T., *Org. Lett.* **2007**, 9, 207-209.

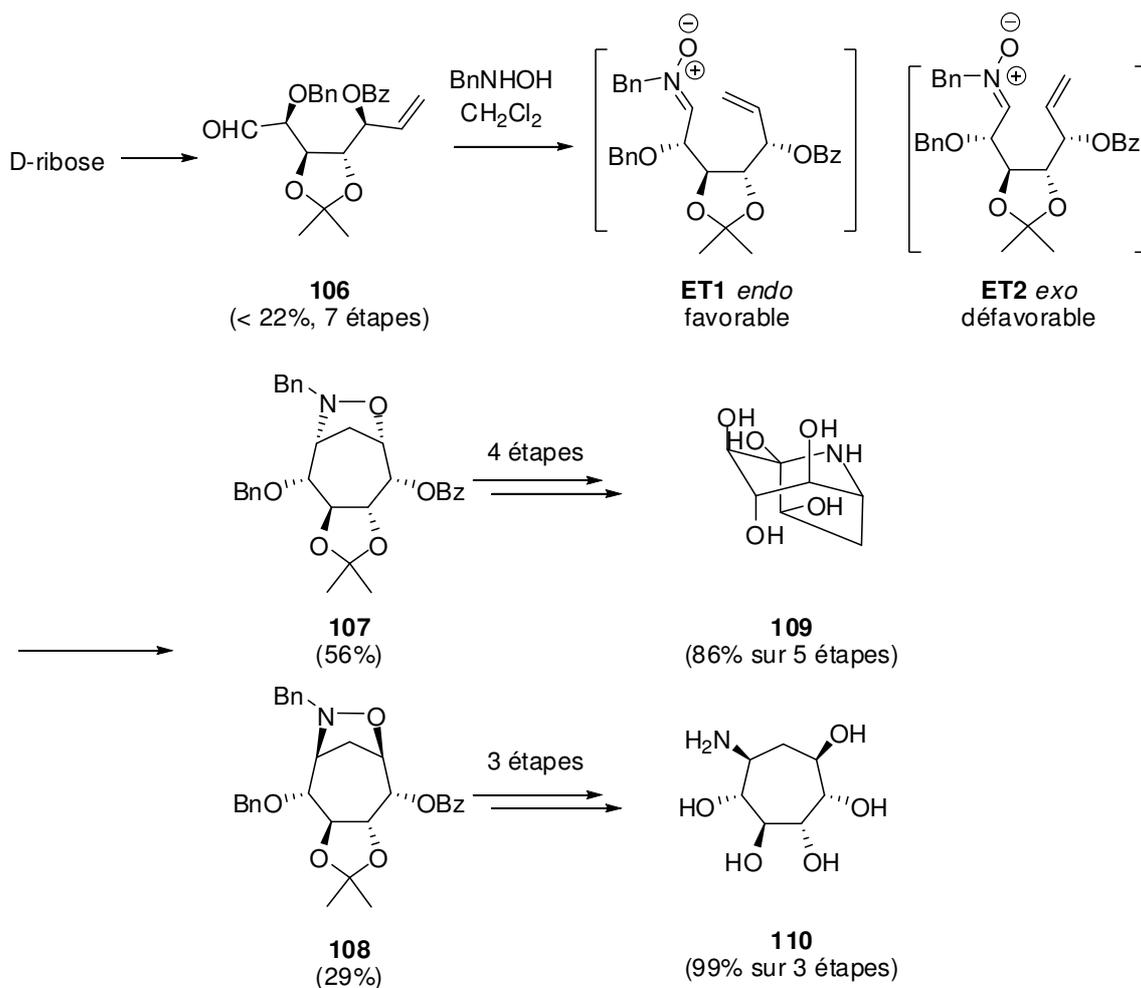


Schéma 51: Synthèse d'amine heptitol et de tropane à partir du D-ribose.

L'étape-clé est là encore une "INC". La réaction est régiosélective, ce qui est expliqué par la plus grande stabilité de la géométrie de l'intermédiaire ET1 par rapport à la conformation ET2, ce premier favorisant une cyclisation en 7-*endo*. La réaction procède de façon peu diastéréosélective (Schéma 51), avec la formation des produits **107** et **108** qui sont utilisés dans la synthèse du tropane polyhydroxylé **109** et de l'amine heptitol **110**.

c) Par ouverture d'époxyde

Le Merrer et son équipe ont proposé une synthèse divergente partant de synthons issus du D-mannitol (**111**) ou du L-*iditol*,¹¹¹ lesquels subissent une double alkylation suivie d'un réarrangement de Brook (Schéma 52).¹¹² Il est à noter que cette méthodologie permet d'orienter la synthèse vers des hexitols ou vers des heptitols en fonction des conditions de réaction.

¹¹¹ Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3293-3296.

¹¹² Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Lecourt, T.; Le Merrer, Y., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4475-4478.

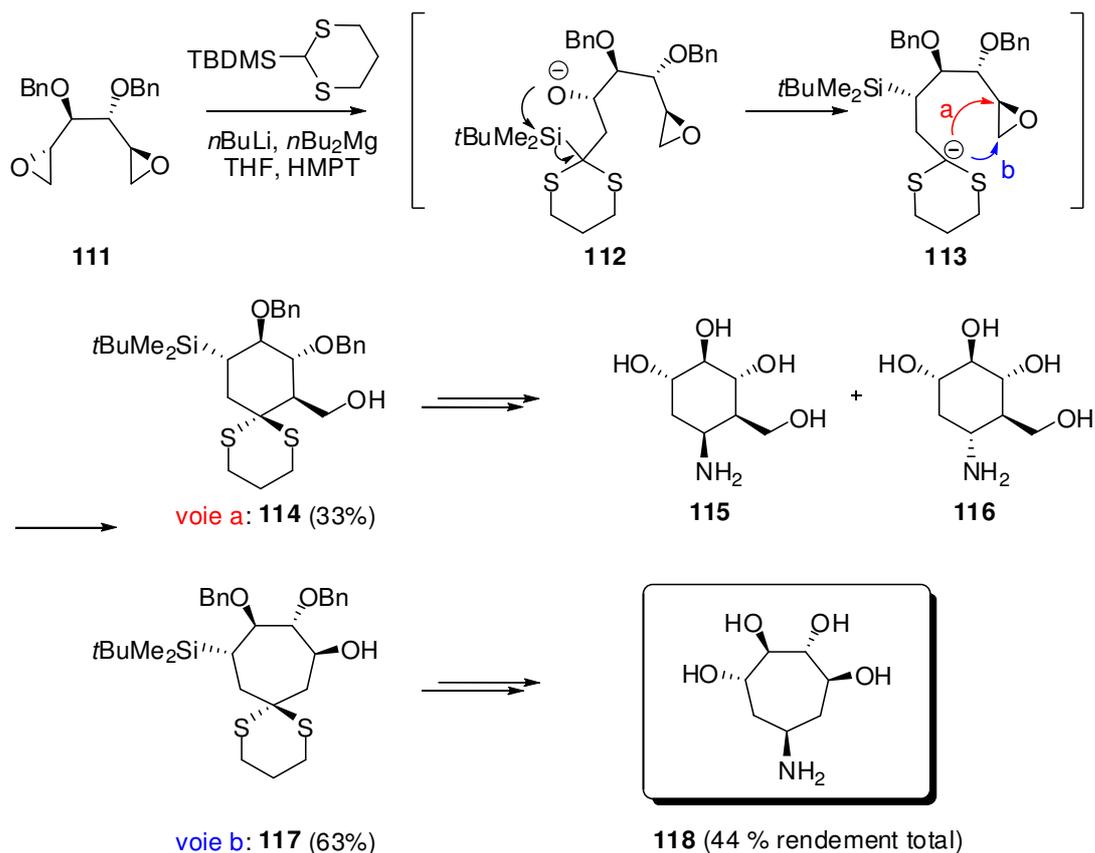


Schéma 52: Synthèse d'aminoheptitol par Le Merrer à partir du D-mannitol

d) Evaluation biologique des aminoheptitols

A partir de ces composés, LeMerrer et son équipe ont décrit les seules activités biologiques des aminoheptitols.¹¹³ L'activité inhibitrice de ces composés sur des glycosidases commerciales a été testée (Schéma 53). Ces composés présentent de faibles activités, les meilleurs résultats étant une inhibition compétitive de l' α -D-glucosidase de la levure de pain comparable aux activités observées pour leurs analogues iminosucres **119**. La configuration *ido* ou *manno* ne module pas l'activité de façon significative. Les aminoheptitols **118** ont été *N*-substitués mais leur inhibition envers les enzymes testées est diminuée par rapport à leurs homologues qui portent une amine primaire.¹¹⁴

¹¹³ Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Dintinger, T.; Tellier, C.; Le Merrer, Y., *Tetrahedron* **2003**, 59, 8705-8720.

¹¹⁴ Substitution par un groupement *n*-butyl, bis-hydroxyméthylméthylène et par la partie aglycone du voglibose

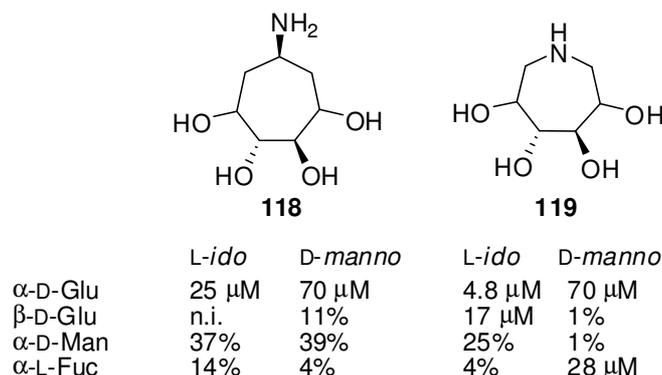


Schéma 53: Comparaison de l'inhibition des aminoheptitols **118** et des iminosucres **119**¹¹⁵ (pourcentage d'inhibition à 1mM et K_i en μ M)

II-4-3-2 Approche synthétique à des aminoheptitols à partir de CHT silylés

a) Introduction de la fonction amine

Les activités inhibitrices des aminoheptitols étant considérablement meilleures lorsque ces derniers présentent des amines primaires plutôt que secondaires, il semble que celles-ci aient un rôle essentiel. Afin d'introduire cette fonction amine sur nos substrats, nous avons choisi de réaliser une réaction de cycloaddition [4+2] d'un acyl-nitroso sur le diène **84** (Schéma 54). Cette méthode permet aussi l'ajout d'une fonction hydroxyle supplémentaire et a déjà été utilisée par Lallemand pour la synthèse de calystégines.¹¹⁶

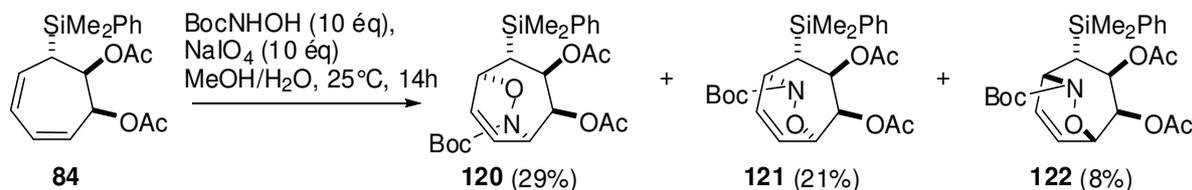


Schéma 54: Cycloaddition [4+2] sur le diène **84**.

Concernant la sélectivité, trois isomères sur les quatre possibles ont été isolés. La réaction est diastéréosélective et l'acyl-nitroso formé *in situ* réagit préférentiellement sur la face opposée au bis-acétate pour conduire aux composés **120** et **121**. Cette diastéréosélectivité est à l'opposée de celle observée pour les cyclohexadiènes silylés déjà étudiés par notre équipe. En effet, les deux réactions sur chaque oléfine se faisaient préférentiellement sur la face opposée au groupement silylé pour des raisons stériques.^{59, 60, 68} Des calculs théoriques réalisés par le Dr. F. Robert, nous indiquent que le diène **84** a ses deux doubles liaisons coplanaires dans sa conformation la plus stable (Schéma 55). On peut alors supposer que cette conformation est

¹¹⁵ α -D-glucosidase de la levure de boulanger, β -D-glucosidase de l'amande, α -D-mannosidase des haricots blancs (Jack beans) et α -L-fucosidase de rein bovin.

¹¹⁶ Soulié, J.; Betzer, J.-F.; Muller, B.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9485-9488.

proche de l'état de transition nécessaire à une cycloaddition. Les facteurs stériques contrôlent la stéréosélectivité de la réaction. Une des faces est masquée par un des acétates, ce qui favorise l'approche de l'acyl-nitroso sur la face opposée. Toutefois, cette face est partiellement masquée par le groupement silylé mais la longueur de la liaison C-Si (1.88 Å) éloigne ce substituant, rendant donc une approche de l'acyl-nitroso possible.

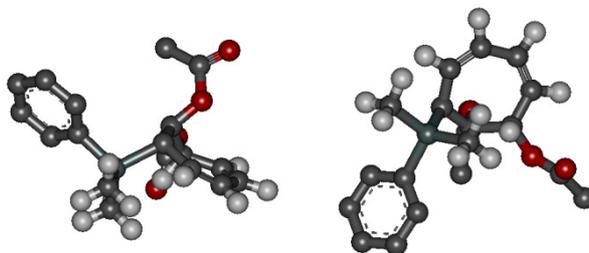


Schéma 55: minimisation de l'énergie de **84** par modélisation moléculaire en PM6

La régiosélectivité des réactions d'hétéro-Diels-Alder est sous contrôle orbitalaire. Le mauvais régiocontrôle indique donc que les coefficients orbitalaires de la HOMO du diène sont proches.

D'autre part, sur le diol **123** (issu de la déprotection de **120**), l'équipe du Prof. Schreiner (Université de Giessen) a réalisé des essais de dédoublement cinétique afin d'obtenir des composés énanti enrichis (Schéma 56). Les excès énantiomériques vont de 42 à 88% mais des transferts d'acétate sont observés en quelques heures.⁹² Ce dernier point indique qu'une fonctionnalisation rapide de ces composés serait nécessaire pour utiliser cette méthode pour la synthèse de composés énantiomériquement enrichis. Ces résultats étant apparus tardivement, nous n'avons malheureusement pas pu les mettre à profit pour réaliser des synthèses d'aminoheptitols énanti enrichis.

Chapitre II

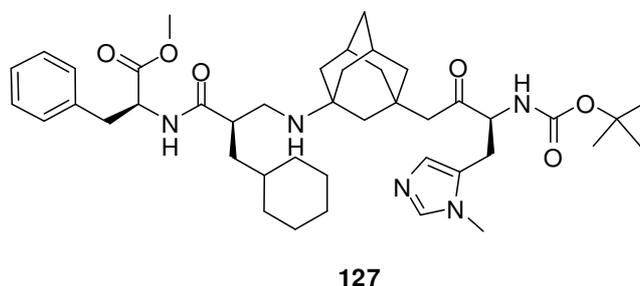
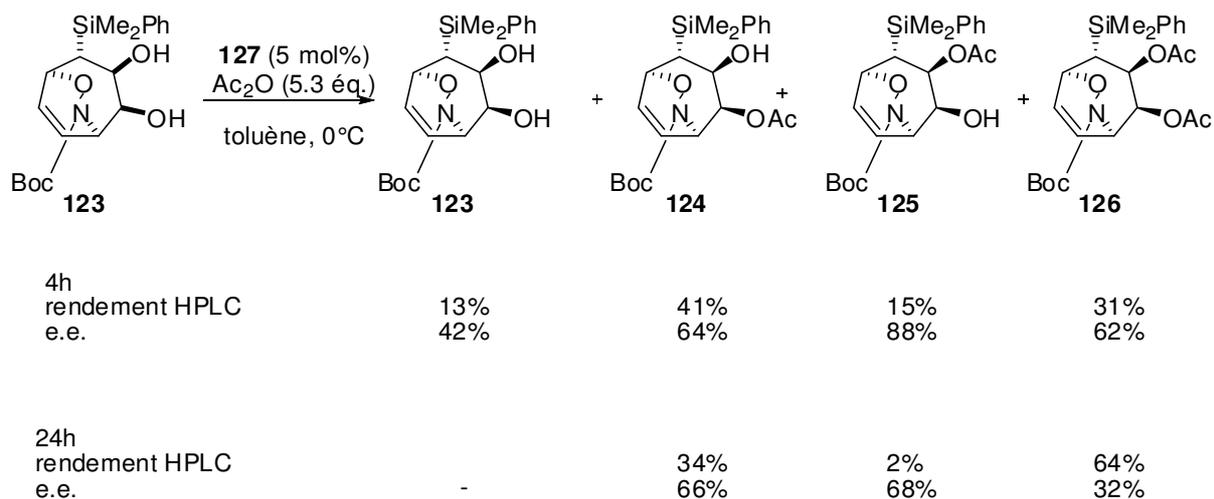


Schéma 56: dédoublement cinétique de nos substrats par l'équipe du Prof. Schreiner¹¹⁷

Pour améliorer la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition avec les acyl-nitroso, différents groupements protecteurs ont été envisagés pour le diol. La protection par des acétates offre l'avantage d'un clivage dans des conditions complètement orthogonales au reste de la synthèse, ce qui permettrait une manipulation plus aisée de ce composé polyhydroxylé (très polaire). Toutefois nous pouvions trouver un avantage certain à jumeler l'étape de déprotection du diol avec une autre étape de la synthèse.

Ainsi, le diol a été protégé par un acétonide. Ce groupement avait en théorie l'avantage de rigidifier le système et de l'encombrer. Se déprotégeant en milieu acide, il était alors possible de coupler la déprotection avec l'oxydation de la liaison C-Si dans des conditions de Fleming. La séquence en trois étapes séquentielles sans purification intermédiaire a permis l'obtention du diol protégé **128** avec un rendement correct de 36%. La cycloaddition a ensuite été réalisée conduisant aux quatre isomères possibles (Schéma 57). La sélectivité est donc moindre que pour les acétates, ce qui restreint considérablement l'intérêt synthétique de ce substrat. La purification étant de surcroît difficile; la synthèse avec un acétonide a donc été abandonnée.

¹¹⁷ L'énantiomère dessiné ne correspond pas forcément à l'énantiomère majoritaire.

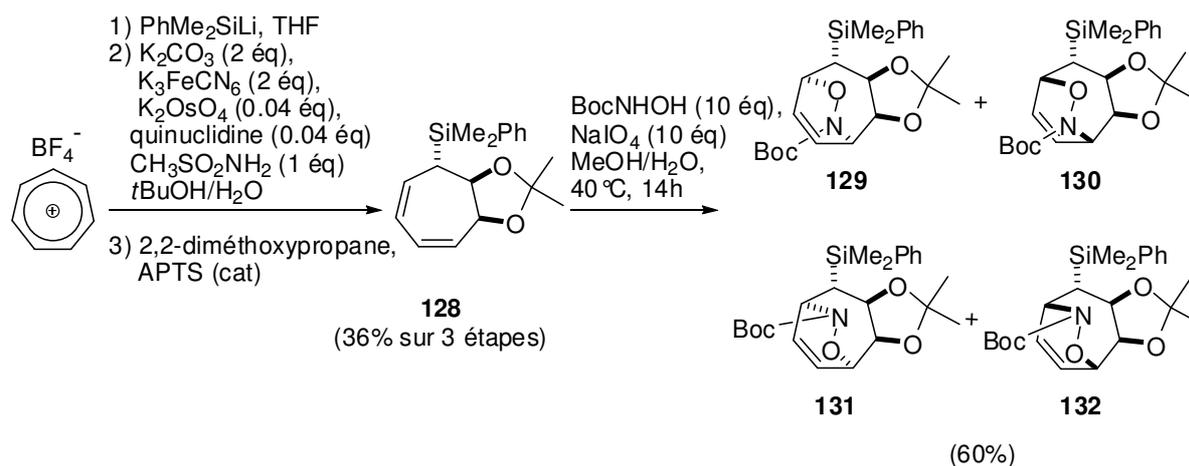


Schéma 57: Synthèse des cycloadduits-acétonides

La protection du diol **88** par des éthers benzylés a alors été envisagée. Ils ont pour avantage d'augmenter l'encombrement stérique d'une des deux faces. Leur déprotection pourrait alors être réalisée de façon concomitante avec l'hydrogénation de l'oléfine.

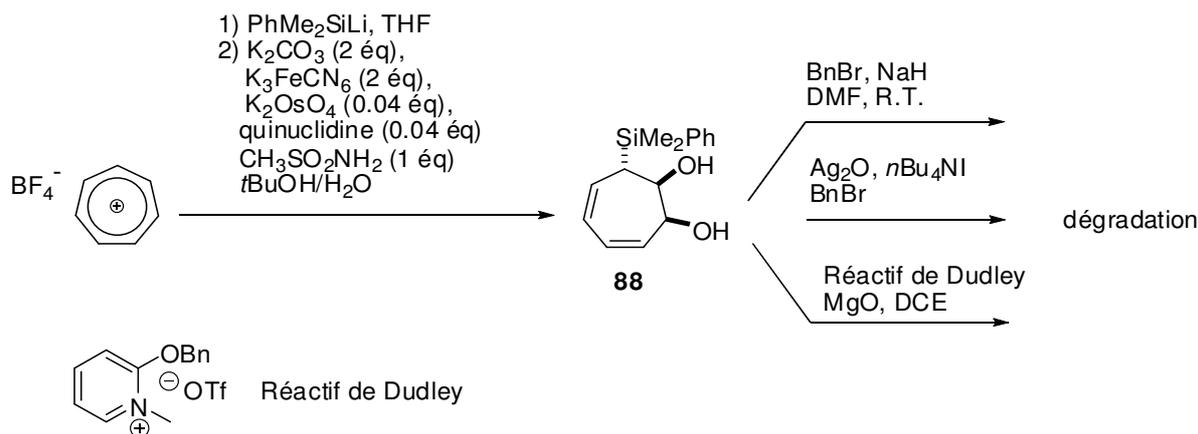


Schéma 58: Protection du diol avec des benzyles.

Les conditions basiques ne conduisent qu'à la dégradation du substrat (Schéma 58). Nous avons alors tenté de réaliser la benzylation selon la méthode mise au point par Dudley.¹¹⁸ Malheureusement, ces conditions réputées neutres ne conduisent qu'à de la dégradation. Bien qu'aucun produit propre n'ait pu être isolé, la perte du groupement silylé a été mise en évidence par RMN. Ce résultat n'est pas surprenant car les allylsilanes sont des fonctions très réactives.^{119,120,121}

¹¹⁸ Poon, K. W. C.; House, S. E.; Dudley, G. B., *Synlett* **2005**, 2005, 3142,3144.

¹¹⁹ Chan, T. H.; Fleming, I., *Synthesis* **1979**, 1979, 761,786.

¹²⁰ Takahiko, A.; Shigeaki, I., *Chem. Lett.* **1997**, 26, 1077-1078.

¹²¹ Blanco, F. J.; Cuadrado, P.; González, A. M.; Pulido, F. J., *Synthesis* **1996**, 1996, 42,44.

b) Identification des composés de cycloaddition

La stéréochimie relative du premier cycloadduit majoritaire **120** a été déduite à partir d'une structure obtenue par diffraction des rayons X d'un intermédiaire de synthèse (le composé **133a**, Figure 1).

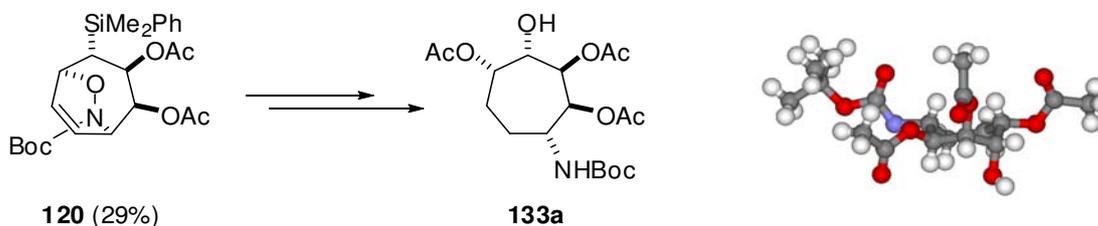


Figure 1: Structure de **133a** qui a permis de déduire la stéréochimie relative des centres de **120**

La structure du deuxième cycloadduit majoritaire **121** a été obtenue par diffraction des rayons X (Figure 2).

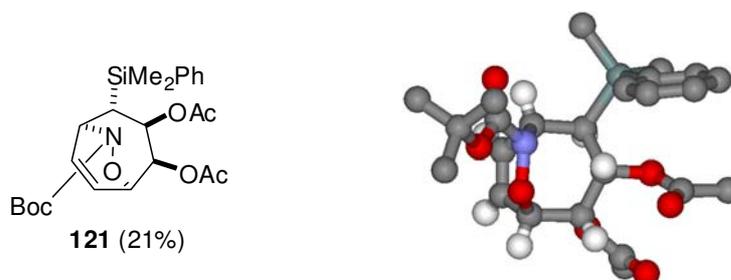
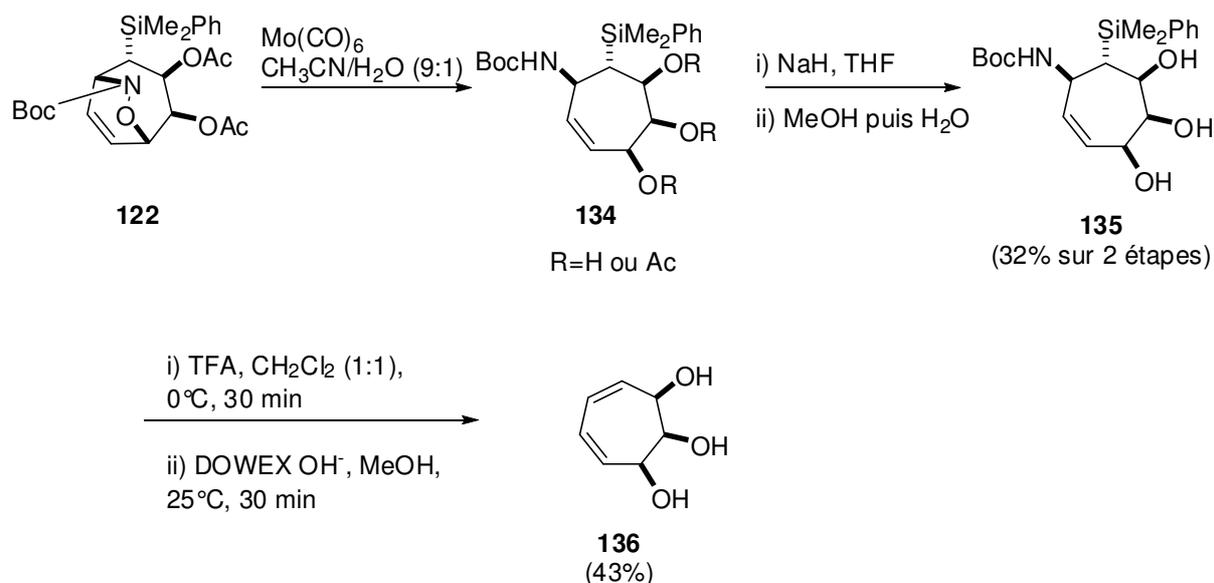


Figure 2: Structure de **121** par DRX

La stéréochimie du cycloadduit minoritaire **122** a été élucidée lorsque nous avons voulu tester des conditions de réaction. En effet, en raison du faible rendement des réactions de cycloadditions sur **84**, nous ne comptons pas utiliser ce produit pour réaliser des synthèses multi-étapes. Aussi, nous l'avons employé pour tester les conditions d'ouverture du pont N-oxy avec du molybdène hexacarbonyle (Schéma 59). Le composé **134** résultant de l'ouverture de la fonction nitroso de **122**, conduit à un spectre RMN présentant de nombreux acétates. Deux hypothèses sont possibles : la migration d'acétate sur l'hydroxyle libre ou des rotamères en raison de la présence de la fonction carbamate. Afin d'éliminer cette première hypothèse, nous avons déprotégé les acétates. L'utilisation de conditions basiques fortes avait aussi pour but de vérifier la stabilité du groupement silylé. Le groupement silylé semble stable dans ces conditions et le produit **135** est obtenu sous la forme de plusieurs rotamères. Enfin nous avons décidé de tester les conditions de déprotection du Boc avec du TFA. Afin d'éviter un traitement aqueux en fin d'expérience, une résine DOWEX OH⁻ a été utilisée pour revenir à un pH basique.

Schéma 59: identification de la structure du cycloadduit **122**

Ces conditions acides ont conduit à l'élimination des substituents SiMe_2Ph et NH_2 par une réaction de type Peterson.¹²² Les analyses RMN montrent que le produit **136** est symétrique ce qui nous permet de conclure quant à la structure du composé **122**.

c) Fonctionnalisation

Afin de pouvoir réaliser une synthèse multi-étapes, les rendements de l'étape de cycloaddition ont été optimisés pour atteindre les 58% présentés précédemment (Table 4).

Entrée	Oxydant	Nombre d'équivalents d'oxydant	Type d'addition	Rendement de 121 + 122 ¹²³
1	NaIO_4	4	addition lente d'1 équivalent sur 1h puis de deux équivalents sur 1h	44 %
2	NaIO_4	10	addition lente sur 5h	58 %
3	NaIO_4	10	addition fractionnée (5 additions d'une heure)	49 %
4	$n\text{Bu}_4\text{NIO}_4$	10	addition fractionnée (5 additions d'une heure)	20%

Table 4: Optimisation des conditions d'oxydation

Deux oxydants ont été testés, le périodate de sodium donnant de meilleurs rendements a été choisi pour la suite de la synthèse. L'addition de l'oxydant doit être réalisée de manière lente

¹²² Hudrlik, P. F.; Peterson, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464-1468.

¹²³ Bien que le composé **123** soit aussi synthétisé dans toutes ces conditions, celui-ci n'a pas été pris en considération pour ces rendements.

car le temps de vie du nitroso intermédiaire dans le milieu est très court (de l'ordre de la milliseconde en solution diluée¹²⁴). Ainsi, 10 équivalents d'oxydant et de N-Boc hydroxylamine sont nécessaires pour atteindre une conversion totale du diène. Quelles que soient les conditions utilisées, les ratios entre les produits formés sont identiques. La réaction est réalisable à l'échelle du gramme, ce qui entraîne par ailleurs un problème de purification.

Ainsi, les composés **120** et **121** sont obtenus avec des rendements suffisants pour une utilisation en synthèse multi-étapes. Quelles que soient les conditions, le ratio des différents produits est toujours identique. Cette faible régiosélectivité a été valorisée par la synthèse d'aminoheptitols présentant une variété structurale. Quatre cibles ont été envisagées (Schéma 60):

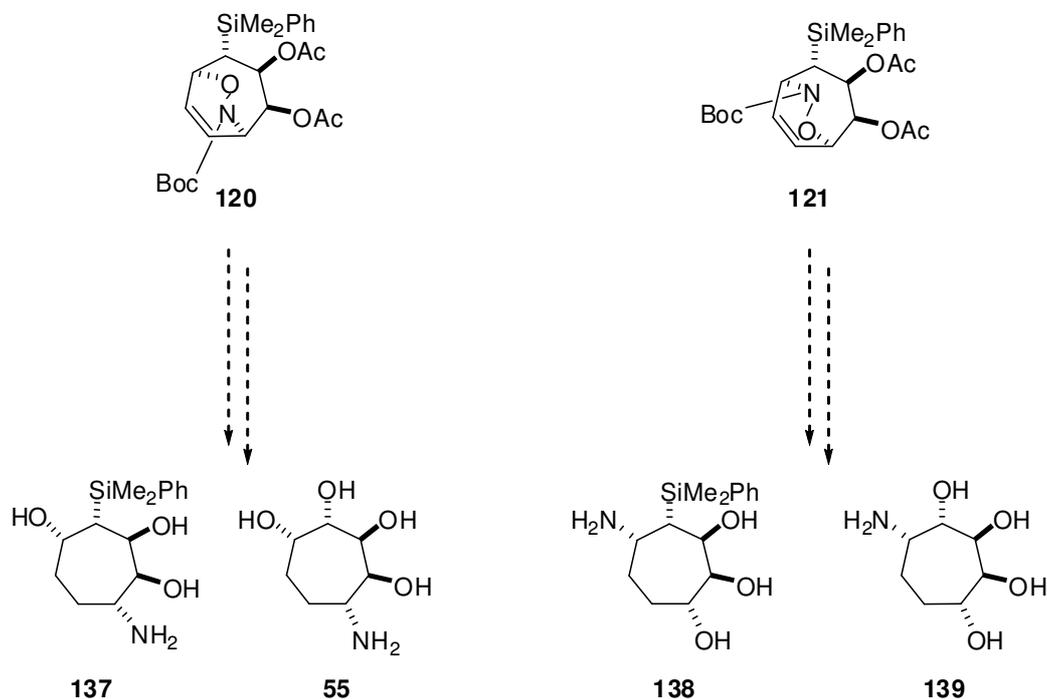


Schéma 60: Cibles d'aminoheptitols envisagées

Deux de nos cibles gardent le groupement silylé. En effet, des composés portant des groupements silylés ont montré des activités biologiques intéressantes.^{125,126}

¹²⁴ Cohen, A. D.; Zeng, B.-B.; King, S. B.; Toscano, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1444-1445.

¹²⁵ Gatley, S.; West, R., *Drug Dev. Res.* **2007**, *68*, 156-163.

¹²⁶ Franz, A. K., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **2007**, *10*, 654-671.

c-1 Vers les aminoheptitols silylés (cibles **137** et **138**)

Bien que l'hydrogénolyse en présence de nickel de Raney permette de réaliser la réduction de l'oléfine et la coupure de la liaison N-O, cette réaction s'est avérée non reproductible dans nos mains et des mélanges de produit ont été obtenus: l'oléfine est systématiquement réduite mais la rupture de la liaison N-O n'était réalisée que partiellement (même sous une pression de 20 bars dans un dispositif de type H-cube). Les rendements étaient meilleurs en réalisant les deux étapes l'une après l'autre sans purification. Les oléfines de **120** et **121** ont donc été réduites en présence de palladium sur charbon et de H₂; les rendements sont quantitatifs. Pour l'ouverture de la fonction nitroso, l'utilisation du molybdène hexacarbonyle^{127,128} a été préférée à la méthode au SmI₂^{129,130} car elle s'est avérée moins capricieuse. La méthode employant de l'acétate de zinc et de l'acétate de cuivre dans de l'acide acétique¹³¹ avait été tentée sans succès sur le substrat **120**.

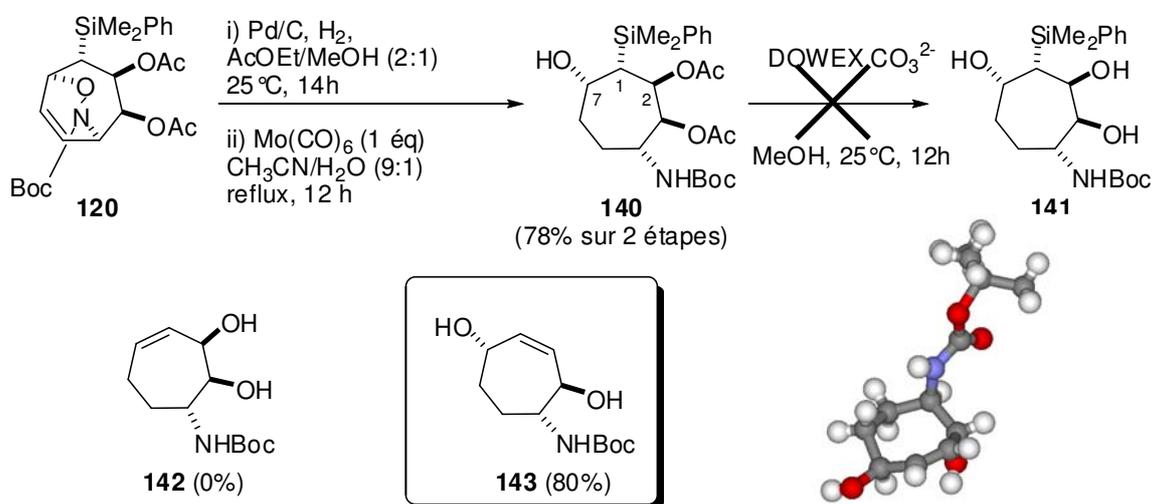


Schéma 61: Ouverture du nitroso et déprotection

Le composé **140** est obtenu avec de très bons rendements. Deux étapes de déprotections supplémentaires devaient permettre d'atteindre **141** (Schéma 61). La déprotection des acétates en milieu basique a été réalisée à l'aide d'une résine basique (DOWEX CO₃²⁻). L'emploi des résines permet de travailler dans des conditions douces, très simples à mettre en œuvre, en milieu protique et permet d'éviter les extractions où les produits polyhydroxylés peuvent passer en phase aqueuse. Malheureusement, la déprotection s'accompagne d'une élimination de type Peterson.¹²² Le mécanisme admis en milieu basique suppose une élimination *syn* des substituants PhMe₂Si et OH en position 7 qui conduirait au produit **142** (Schéma 61).

¹²⁷ Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354.

¹²⁸ Nitta, M.; Kobayashi, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1401-1406.

¹²⁹ Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Wager, T. T., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7419-7422.

¹³⁰ Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755-11772.

¹³¹ Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337-7345.

Pourtant seul le composé **143** est obtenu et provient de l'élimination des groupements silylé et acétate qui sont en *anti* l'un de l'autre. Un mécanisme plausible pourrait faire intervenir un silicium pentacoordiné par l'alcool en position 7 suivi d'une élimination concertée de l'acétate pour conduire au composé **143** (Schéma 62).¹³²

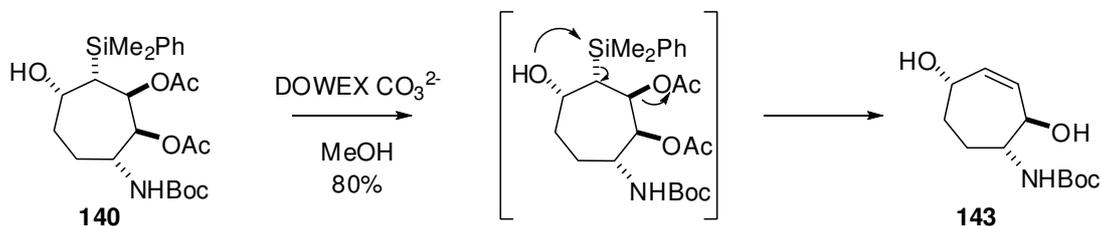


Schéma 62: oléfination de Peterson en milieu basique conduisant au produit **143**

Ce composé a ensuite été fonctionnalisé en deux étapes pour obtenir l'aminoheptitol **145** (Schéma 63). Une dihydroxylation selon le procédé Upjohn⁸⁸ conduit à un seul diastéréoisomère mais sa stéréochimie n'a pas pu être établie. Une analyse RMN réalisée par le Dr. T. Richard (groupe GESVAB, Université de Bordeaux 2) actuellement en cours devrait permettre son élucidation. De plus, une étude conformationnelle sera aussi réalisée et devrait permettre de mieux connaître la conformation des cycles à 7 chaînons polyhydroxylés dans un solvant protique car aucune étude de ce type n'a été réalisée à ce jour.

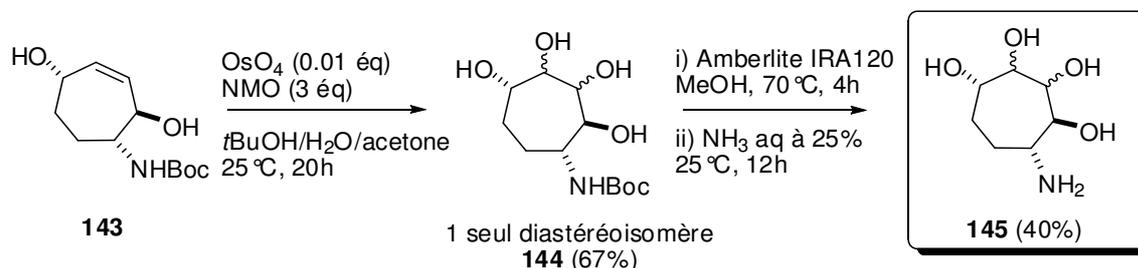
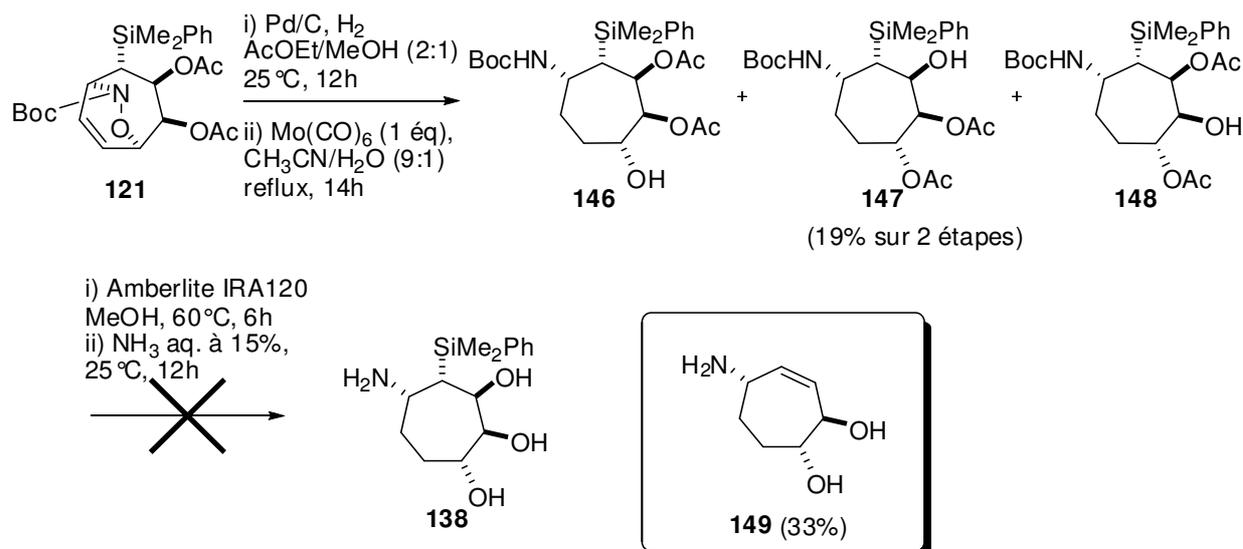


Schéma 63

En parallèle à ce travail, nous avons tenté d'atteindre la cible **138** à partir de **121** (Schéma 64). L'ouverture de l'hydroxylamine a été réalisée de la même façon que pour **140**, toutefois des mélanges de produits ont été obtenus. Les spectres RMN du mélange brut réactionnel présentent de multiples pics au niveau des acétates (entre 1.5 et 2 ppm), ce qui suggère une migration d'acétate sur l'hydroxyle libre. Il pourrait aussi s'agir de rotamères.

¹³² Staden, L. F. v.; Gravestock, D.; Ager, D. J., *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.

Schéma 64: Essais de synthèse de l'aminoheptitol silylé **138**

Devant les problèmes d'élimination rencontrés pour le régioisomère **140** dans des conditions pourtant non drastiques, nous avons décidé de réaliser la déprotection de l'amine des composés **146**, **147** et **148** avant la déprotection des fonctions hydroxyles. Une résine échangeuse d'ions acide a été utilisée selon le protocole de l'équipe de Rawalpally.¹³³ Dans ce protocole, le substrat déprotégé reste accroché sur la résine sous la forme d'un sel d'ammonium et un traitement à l'ammoniaque est nécessaire pour le décrocher. L'étape à l'ammoniaque permet ainsi de déprotéger les acétates restant sur la molécule. Là encore, la dégradation du substrat par élimination de Peterson est observée et seul le composé **149** est récupéré.

Les tentatives d'obtention des deux cibles **137** et **138** ont été abandonnées car l'élimination du groupement silylé est apparue inévitable.

c-2 Vers des composés aminoheptitols (Cibles **55** et **139**)

La liaison C-Si du produit d'hydrogénation de **120**, soit **150**, a ensuite été oxydée dans les conditions de Fleming, et l'alcool formé a été protégé sous la forme d'acétate afin de faciliter la manipulation du produit. La liaison N-O a enfin été clivée pour donner le composé **133** (Schéma 65).

¹³³ Rawalpally, T.; Ji, Y.; Cleary, T.; Edwards, B., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 478-482.

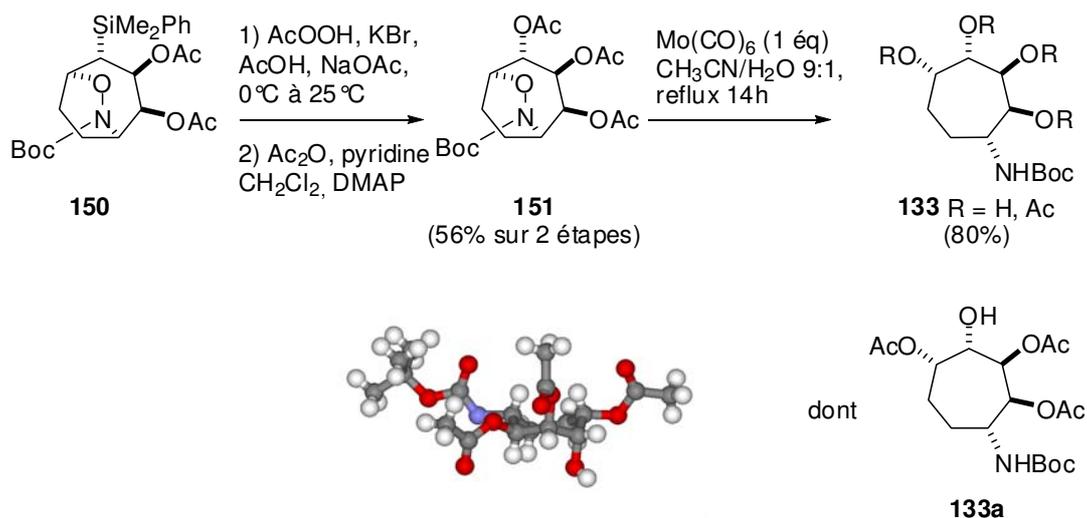


Schéma 65: Fonctionnalisation de **150**.

L'aminoheptitol protégé **133a** est alors obtenu en mélange avec des produits issus de la migration des acétates sur la fonction hydroxyle libre (ce qui a été confirmé par une analyse par diffraction des rayons X). De la même façon, la migration d'acétate a été observée pour le régioisomère **154a** (ce résultat a lui aussi été confirmé par analyse par diffraction des rayons X) (Schéma 66).

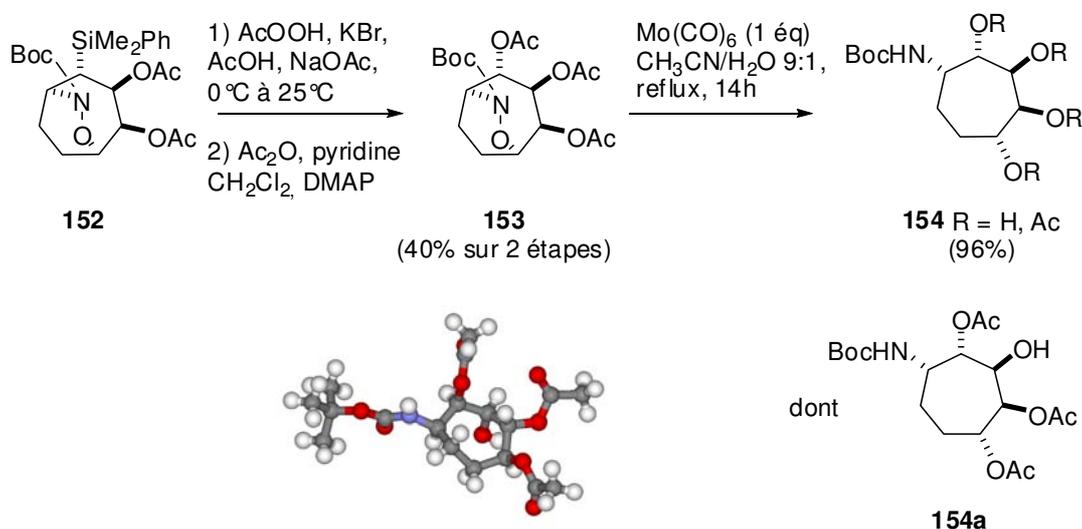


Schéma 66: Fonctionnalisation de **152**

A ce stade, seules les déprotections sont à réaliser et la migration des acétates ne constitue plus un problème.

En revanche, l'ordre des étapes de déprotection s'est avéré crucial pour l'obtention du produit désiré. En effet, lorsque nous avons tenté de réaliser la déprotection de l'amine avant la déprotection des fonctions ester, un acétate restait toujours présent sur la molécule finale. Il semble qu'un acétate ait migré sur l'amine et les conditions d'hydrolyse d'un amide en amine décrites dans la littérature sont drastiques. Ce problème avait déjà été rencontré au laboratoire

et les tentatives de déprotection des amides N-acétate n'avaient pas été fructueuses.¹³⁴ Aussi les étapes de déprotection ont été réalisées dans l'ordre inverse: les acétates ont tout d'abord été enlevés à l'aide d'une résine basique. Le produit obtenu **155** a ensuite été placé sur résine acide. L'emploi des résines s'est avéré extrêmement avantageux; en effet, leur utilisation permet d'éviter les extractions, lesquelles, avec des produits polyhydroxylés tels que **155** et **156** entraînent des pertes importantes de produits. Aucune purification n'est nécessaire, aucun sel n'est ajouté. De plus les réactions se font dans le méthanol, bon solvant pour des produits tels que **155** et **156** contrairement au dichlorométhane habituellement employé pour cliver les groupements protecteurs Boc avec un large excès de TFA. Par ailleurs, cette méthode avait été préalablement essayée et la déprotection du groupement Boc n'avait été que partielle.

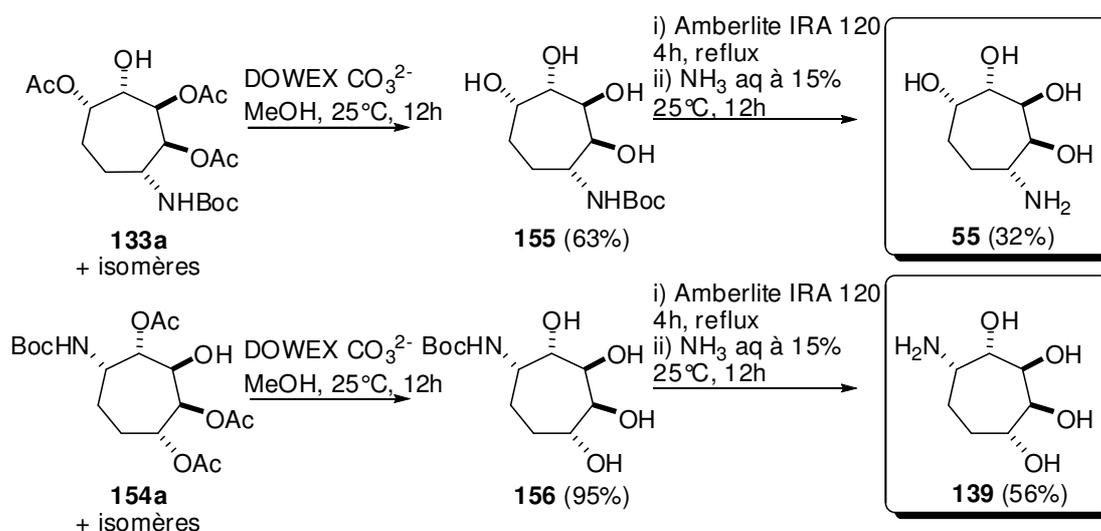


Schéma 67: Déprotection des aminoheptitols

Les aminoheptitols **55** et **139** obtenus ont été testés par l'équipe du Prof. C. Tarnus (ENSC Mulhouse) sur différentes enzymes commerciales, parmi lesquelles l' α -D-glucosidase de la levure de boulanger ayant conduit aux meilleures inhibitions comme observé par l'équipe de LeMerrer. Dans notre cas, aucune inhibition n'a été observée à 100 μM . Toutefois, une activation de trois enzymes a été observée à cette concentration (Table 5). Les concentrations en substrats étant importantes, il est difficile de savoir comment les aminoheptitols induisent cet effet. Une co-cristallisation avec les enzymes permettrait de connaître la façon dont les substrats **55** et **139** se lient au site actif.

¹³⁴ Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Mehta, G.; Blanchard, N.; Robert, F.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 791-799.

Enzymes	aminoheptitol 55	aminoheptitol 139
α -glucosidase	30-35%	20-25%
α -galactosidase	30%	23%
β -galactosidase	25%	25%

Table 5: Taux d'activation de trois enzymes par les aminoheptitols

Ces aminoheptitols présentent néanmoins une structure originale et ce travail a fait l'objet d'une publication.¹³⁵ Une étude conformationnelle du composé **55** est en cours (Dr. T. Richard, Université de Bordeaux 2) et devrait nous permettre de mieux connaître la géométrie de ces molécules en solution.

Les aminoheptitols semblent en outre être biologiquement liés aux calystégines. En effet, ces composés seraient soit des intermédiaires dans la biosynthèse des calystégines soit des produits de dégradation de celles-ci (Schéma 68).¹³⁶

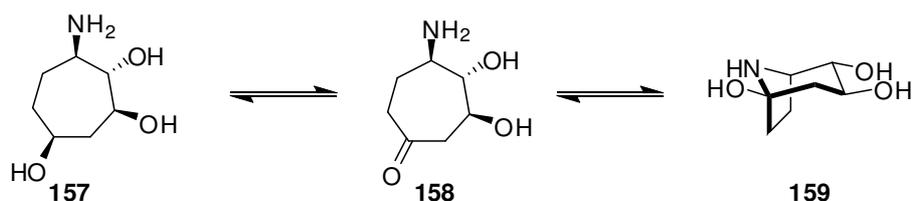


Schéma 68: Les aminoheptitols précurseurs ou produits de réduction des calystégines.

Nous avons donc imaginé accéder à un autre type d'inhibiteurs de glycosidase potentiels: les analogues de calystégines dont la synthèse devrait simplement différer par une étape d'oxydation supplémentaire (Schéma 69).

¹³⁵ Girard, E.; Desvergnès, V.; Tarnus, C.; Landais, Y., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5628-5634.

¹³⁶ Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K., *Phytochemistry* **1996**, 42, 719-721.

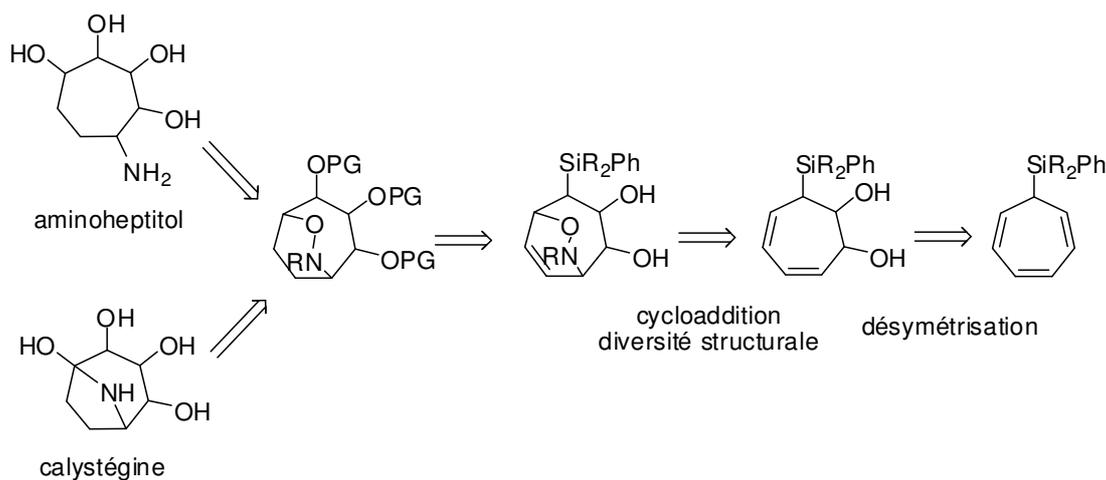


Schéma 69: rétrosynthèse commune aux aminoheptitols et aux calystégines.

II-5 Vers des mimes de sucres bicycliques : les calystégines

II-5-1 Rappel bibliographique

Les calystégines ont été découvertes en 1988 par l'équipe de Tepfer *via* l'extraction de *Calystegia sepium*, de *Convolvulus arvensis* et de *Atropa belladonna*.^{137,138,139} Ce sont des espèces tropaniques qui font partie des iminosucres et présentent donc la caractéristique de posséder un azote à l'intérieur du cycle (Schéma 70).

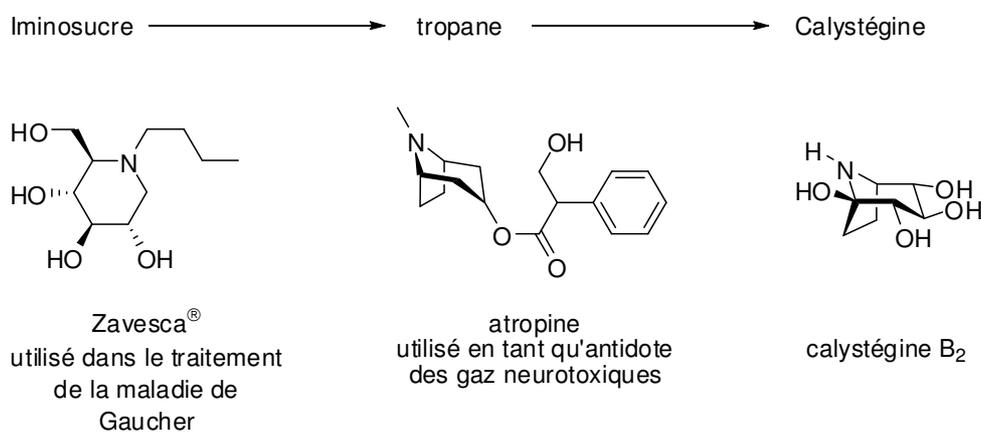


Schéma 70

¹³⁷ Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C., *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161.

¹³⁸ Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D., *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125-2127.

¹³⁹ Ducrot, P. H.; Lallemand, J. Y., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3879-3882.

Ces composés ont connu un fort engouement^{140,141,142} depuis la découverte de leur activité inhibitrice envers les glycosidases par Molyneux¹⁴³ et par Asano.¹⁴⁴ Comme tout iminosucre, les calystégines peuvent se protoner à pH physiologique et ainsi mimer l'état de transition oxocarbénum admis pour les glycosidases. De plus, ces bicycles sont plus rigides que leurs analogues monocycliques, ce qui leur confèrent une contrainte conformationnelle intéressante. En particulier dans le cas de la calystégine B₂ qui est pseudo-symétrique et peut théoriquement se lier de deux façons différentes avec les glycosidases: avec l'azote remplaçant l'oxygène *endocyclique* (**160**) ou avec l'azote en position anomérique (**160'**).¹⁴⁵ Les calystégines présentent aussi une fonction héli-aminal.

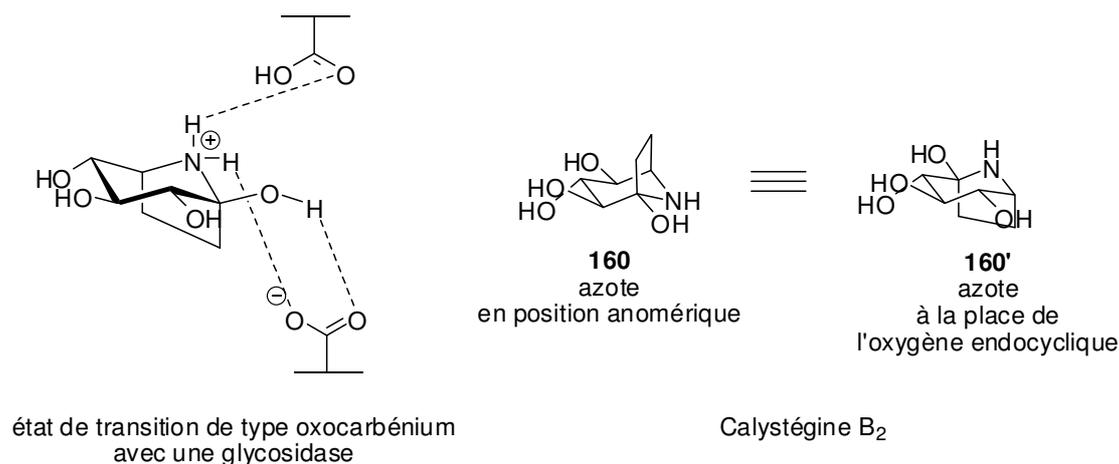


Schéma 71: particularité des calystégines

La dénomination A, B ou C donnée aux calystégines dépend du nombre de groupements hydroxyles présents sur la molécule (de trois à cinq) (Schéma 72).

Les calystégines les plus polyhydroxylés sont les plus actives vis-à-vis des glycosidases courantes.¹⁴⁰

¹⁴⁰ Molyneux, R. J.; Nash, R. J.; Asano, N., *Chapter Four The chemistry and biological activity of calystegines and related nortropane alkaloids*, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, S.W. Pelletier, Editor. **1996**, Pergamon. p. 303-343.

¹⁴¹ Dräger, B., *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211-223.

¹⁴² Biastoff, S.; Dräger, B., *Chapter 2 Calystegines*, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, A.C. Geoffrey, Editor. **2007**, Academic Press. p. 49-102.

¹⁴³ Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Goldmann, A.; Tepfer, D. A.; Elbein, A. D., *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *304*, 81-88.

¹⁴⁴ Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K., *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369-376.

¹⁴⁵ Gloster, T. M.; Madsen, R.; Davies, G. J., *ChemBioChem* **2006**, *7*, 738-742.

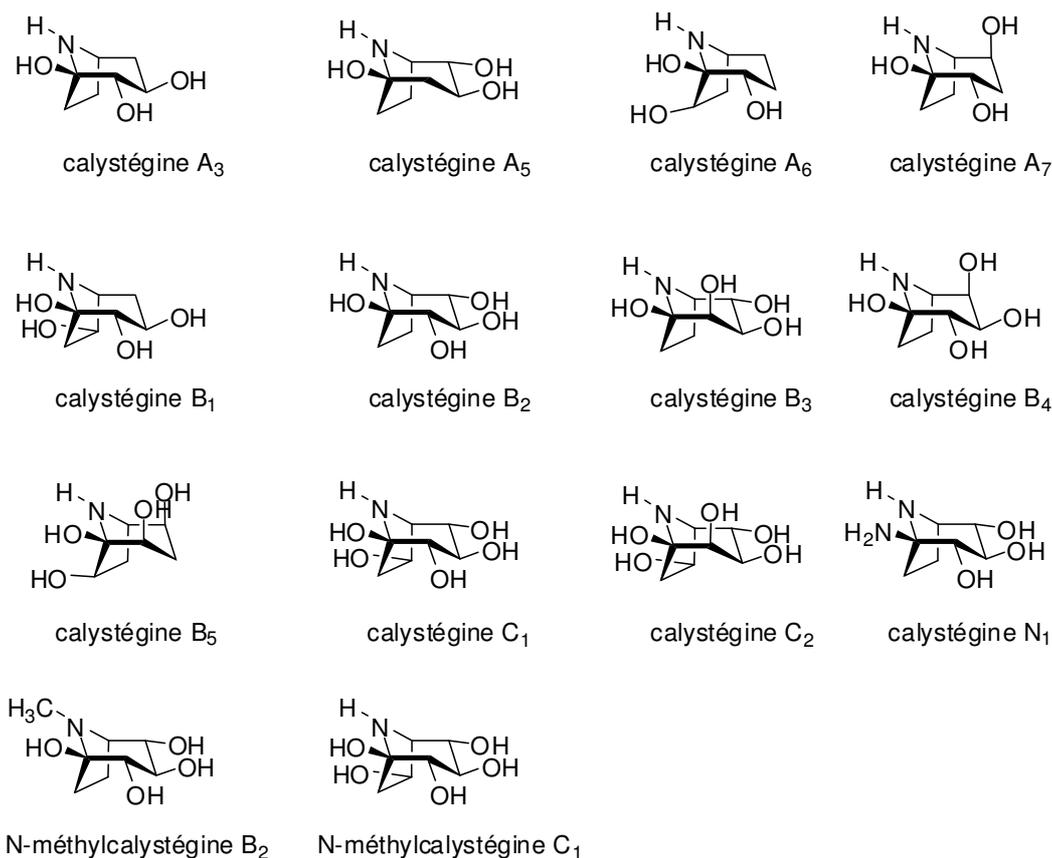


Schéma 72: Les calystégines naturelles.

Au départ, la configuration absolue des calystégines n'a été élucidée que pour la calystégine B₂, la configuration des autres calystégines a été soit supposée comme étant analogue en raison des considérations biosynthétiques, soit confirmée par la synthèse de ces composés. Aussi la synthèse de calystégines permet la vérification des structures proposées.¹⁴⁶ D'autre part, bien que leurs activités d'inhibiteurs de glycosidases soient aujourd'hui démontrées, leurs activités envers d'autres enzymes sont encore méconnues. La synthèse de calystégines non naturelles et d'analogues est un domaine de recherche en grande expansion.^{147,148,149,150}

L'enjeu principal des synthèses de calystégines et de leurs analogues est la formation du cycle à 7 chaînons. On distinguera cinq approches synthétiques principales en version énantiopure:

1. La métathèse cyclisante (Ring Closing Metathesis-RCM),
2. La réaction de cycloaddition de nitroène (Intramolecular Nitroène Cycloaddition-INC) et la cycloaddition entre une oléfine et un oxyde de nitrile
3. La cyclisation anionique d'époxyde
4. L'ouverture de cyclopropane

¹⁴⁶ Skaanderup, P. R.; Madsen, R., *Chem. Commun.* **2001**, 1106-1107.

¹⁴⁷ Aguilar, M.; Gloster, T. M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Davies, G. J.; Llebaria, A.; Casas, J.; Egado-Gabás, M.; García Fernández, J. M., *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2612-2618.

¹⁴⁸ Fernández, J. M. G.; Mellet, C. O.; Benito, J. M.; Fuentes, J., *Synlett* **1998**, *1998*, 316,318.

¹⁴⁹ García-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; García Fernández, J. M., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7879-7884.

¹⁵⁰ Koulocheri, S. D.; Pitsinos, E. N.; Haroutounian, S. A., *Synthesis* **2002**, *2002*, 1707,1710.

5. La fonctionnalisation de cycloheptadiènes et de cycloheptatriènes

Les quatre premières méthodes utilisent des dérivés de sucres de façon à contrôler la stéréochimie des calystéginines finales.

II-5-1-1 Synthèse de calystéginines par réaction de métathèse cyclisante

La métathèse cyclisante est la méthode la plus usitée pour la synthèse de calystéginines. Afin d'illustrer cette méthode, le paragraphe ci-dessous relate le travail de l'équipe de Hanna qui a réalisé une réaction domino: élimination réductrice/amination/alkylation sur le dérivé du glucose **161** (Schéma 73).¹⁵¹ Le diène **162** a été obtenu majoritairement et a été engagé dans la réaction de métathèse qui a permis l'obtention du cycloheptène **164**. L'oléfine restante a ensuite subi une hydroboration suivie d'une oxydation de façon à introduire la cétone nécessaire pour la génération du second cycle. La calystéginine B₂ a été obtenue après déprotection.

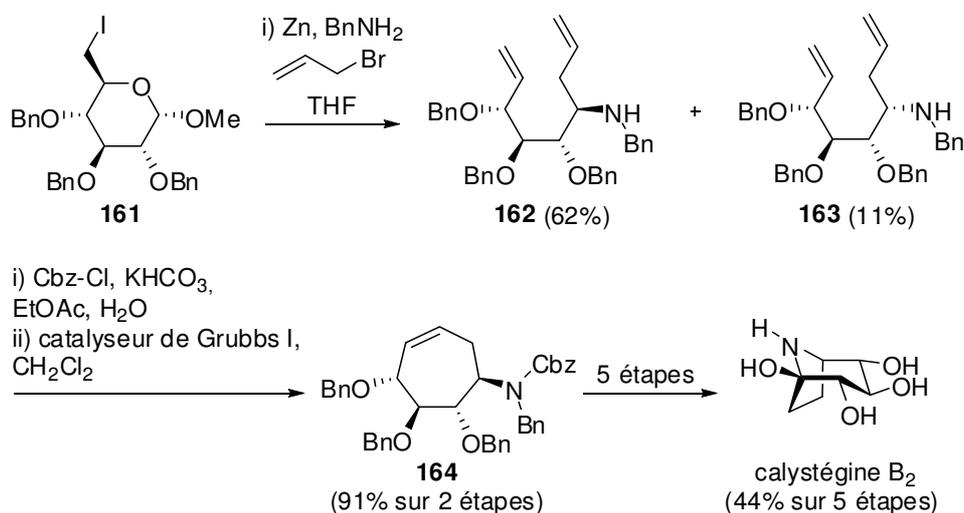


Schéma 73: Synthèse de calystéginine par séquence domino-RCM

Ces deux étapes clés ont été mises au point par l'équipe de Madsen pour la formation de cycles à 6 chaînons.^{152,153} L'équipe de Hanna a développé la réaction sur des cycles à 7 et 8 chaînons¹⁵⁴ et a été la première à rapporter la synthèse des calystéginines. Par cette méthode, l'équipe de Madsen a publié une synthèse extrêmement similaire quelques mois plus tard¹⁴⁶ et a utilisé la même stratégie pour la synthèse des calystéginines B₃, B₄¹⁵⁵ et A₃.¹⁵⁶

¹⁵¹ Boyer, F.-D.; Hanna, I., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1275-1277.

¹⁵² Hyldtoft, L.; Storm Poulsen, C.; Madsen, R., *Chem. Commun.* **1999**, 2101-2102.

¹⁵³ Hyldtoft, L.; Madsen, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8444-8452.

¹⁵⁴ Hanna, I.; Ricard, L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2651-2654.

¹⁵⁵ Skaanderup, P. R.; Madsen, R., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2115-2122.

¹⁵⁶ Monrad, R. N.; Pipper, C. B.; Madsen, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3387-3395.

II-5-1-2 Réactions de cycloaddition intramoléculaire de nitronne et cycloadditions entre oléfine et oxide de nitrile

La formation du cycle à 7 chaînons par une cyclisation de type INC a déjà été présentée dans le chapitre concernant la synthèse des aminoheptitols. Une méthodologie très similaire développée par le groupe de Duréault est la cycloaddition entre un oxide de nitrile et une oléfine (Schéma 74).^{157,158}

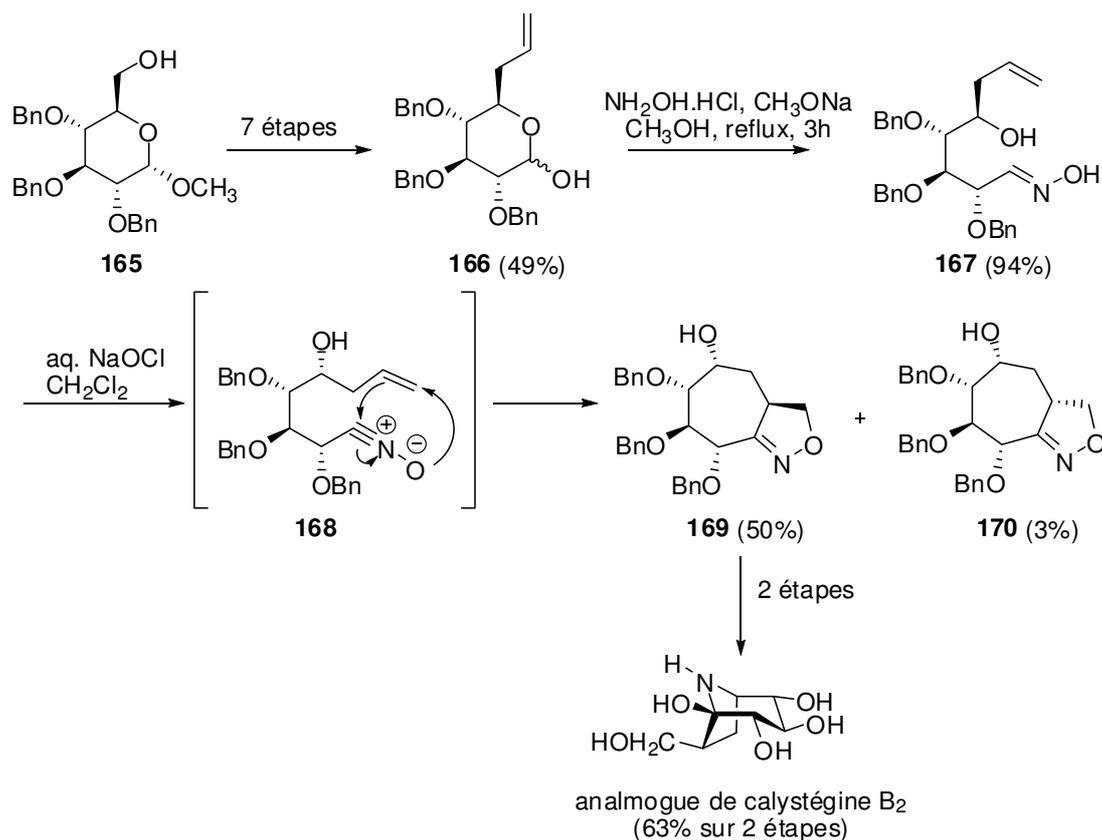


Schéma 74: Synthèse de la calystégine B₂ par cycloaddition intramoléculaire entre un nitrile-oxide et une oléfine.

Le synthon clef **166** est un dérivé du glucose, qui requiert toutefois de nombreuses étapes de synthèse. L'étape-clef est très sélective et le rendement satisfaisant de **169** est expliqué par le fait que la réaction n'est pas totale. Cette élégante synthèse est achevée par la transformation de l'alcool libre en azoture, suivi d'une hydrogénolyse au palladium sur charbon dans l'acide acétique qui permet, en une seule étape, la réduction de l'azoture en amine, la déprotection des alcools, l'ouverture de l'isoxazoline et la transformation de l'imine en cétone.

¹⁵⁷ Duclos, O.; Duréault, A.; Depezay, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1059-1062.

¹⁵⁸ Duclos, O.; Mondange, M.; Duréault, A.; Depezay, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8061-8064.

II-5-1-3 Cyclisation anionique d'époxyde

L'équipe de Redlich a rapporté une synthèse de la (-)-calystégine B₃ à partir de la D-glucosamine (Schéma 75).¹⁵⁹ La fonction amine présente sur la molécule de départ a été protégée par un groupement trifluoroacétyl afin que cette dernière n'interfère pas avec l'oxydation ultérieure en aldéhyde. La formation de l'époxyde **172** selon la méthode de Corey-Chaykovsky¹⁶⁰ est diastéréosélective compte-tenu des contraintes stériques générées par les benzyles.

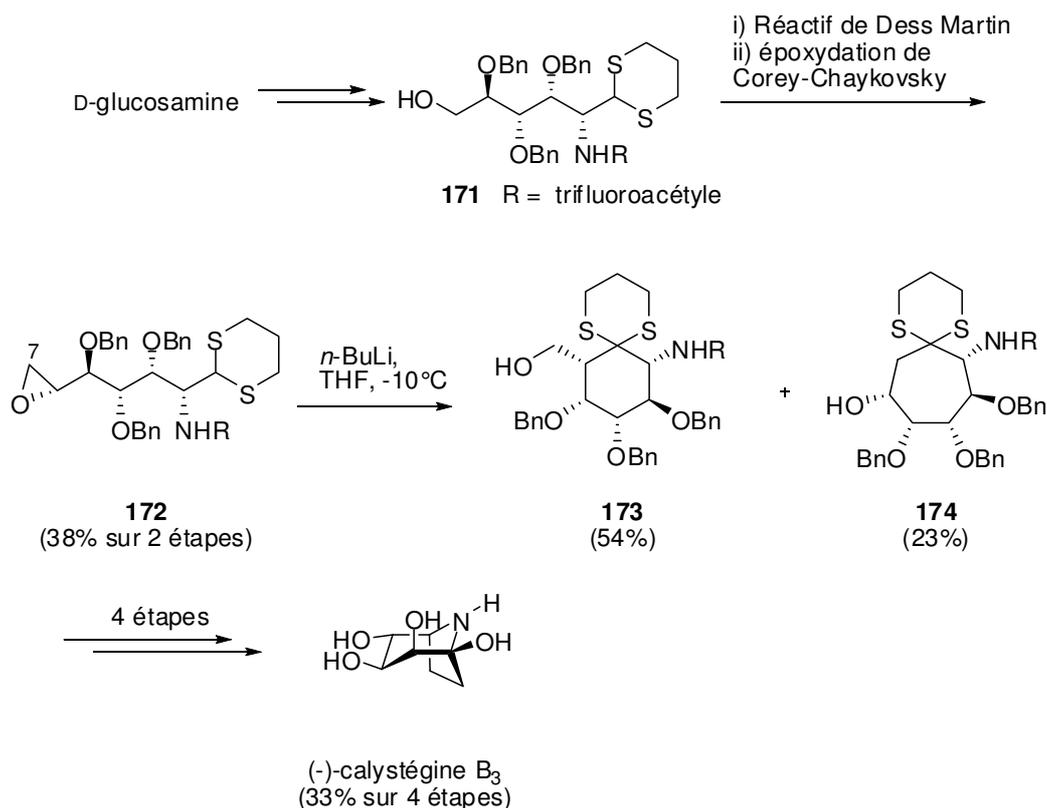


Schéma 75: Synthèse de l'énantiomère de la calystégine B₃ par le groupe de Redlich.

La cyclisation de Corey-Seebach¹⁶¹ a permis l'obtention de deux composés **173** et **174**. L'ouverture d'époxyde favorise la formation de cycles à 6 chaînons (facteurs géométrique et énergétique); la formation du cycle à 7 chaînons qui est défavorisée d'après les règles de Baldwin,¹⁶² est malgré tout observée car la position 7 de l'époxyde est plus réactive. La déprotection de **174** a conduit à l'énantiomère de la calystégine B₃.

¹⁵⁹ Chen, Y.-L.; Redlich, H.; Bergander, K.; Fröhlich, R., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3330-3339.

¹⁶⁰ Corey, E. J.; Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.

¹⁶¹ Seebach, D.; Corey, E. J., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.

¹⁶² Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

II-5-1-4 Ouverture de cyclopropane

Lallemand et son équipe ont utilisé l'exoglucal **175** issu du D-glucose pour réaliser leur squelette carbasucre^{163,164,165} *via* un réarrangement de Ferrier.¹⁶⁶ Le carbone nécessaire pour obtenir un cycle à 7 chaînons a été introduit par une cyclopropanation de type Simmons-Smith.

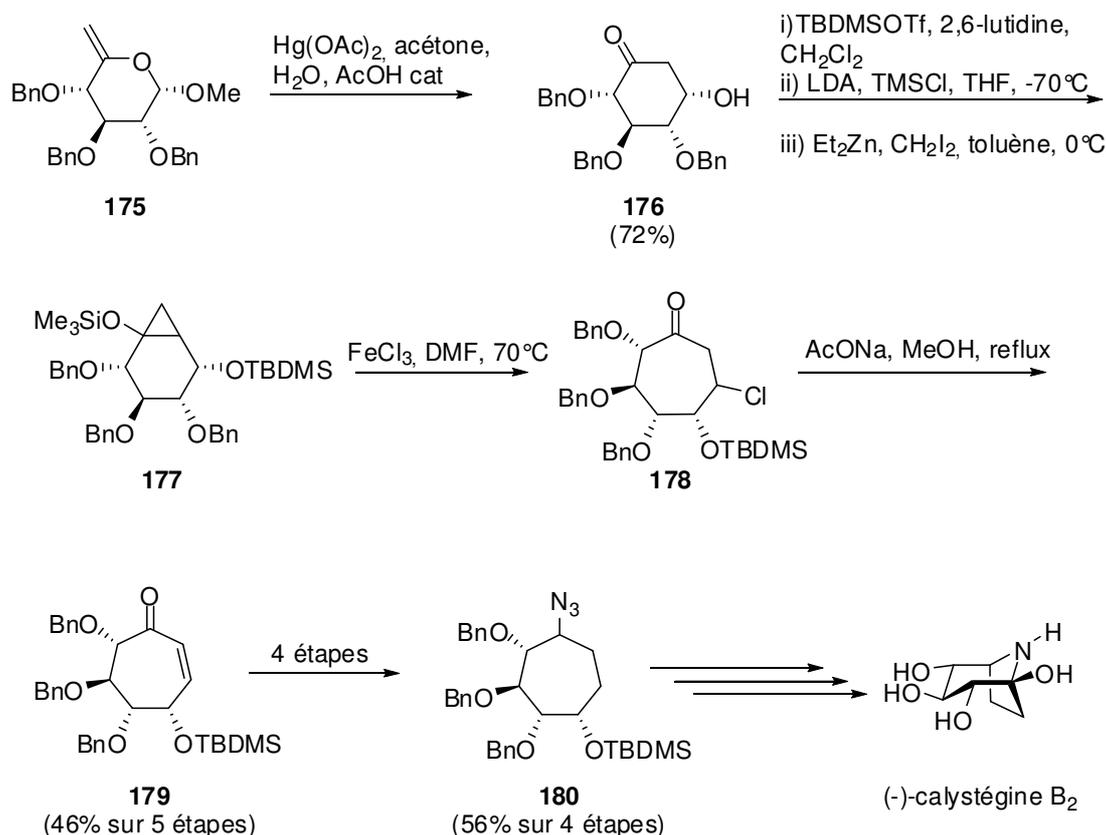


Schéma 76: synthèse de l'énantiomère de la calystégine B2 par ouverture du cyclopropane.

L'expansion du cycle de **177** a été réalisée avec du trichlorure de fer. L'énone **179** est fonctionnalisée pour introduire la fonction amine et une cétone est installée en bonne position afin de générer l'aminal présent dans le produit naturel. La déprotection des groupes benzyles a ensuite permis l'accès à l'énantiomère de la calystégine B₂.

¹⁶³ Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H.; Henryon, V.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y., *Synlett* **1992**, 1992, 357,359.

¹⁶⁴ Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y., *Synlett* **1992**, 1992, 969,971.

¹⁶⁵ Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron* **1994**, 50, 10443-10458.

¹⁶⁶ Ferrier, R. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.

II-5-1-5 Désymétrisation de cycloheptatriène et de cycloheptadiène

Une réaction de cycloaddition entre le cycloheptadiène **181** et l'acyl-nitroso chiral **182** permet d'introduire l'amine de façon énantiocontrôlée (Schéma 77).¹⁶⁷

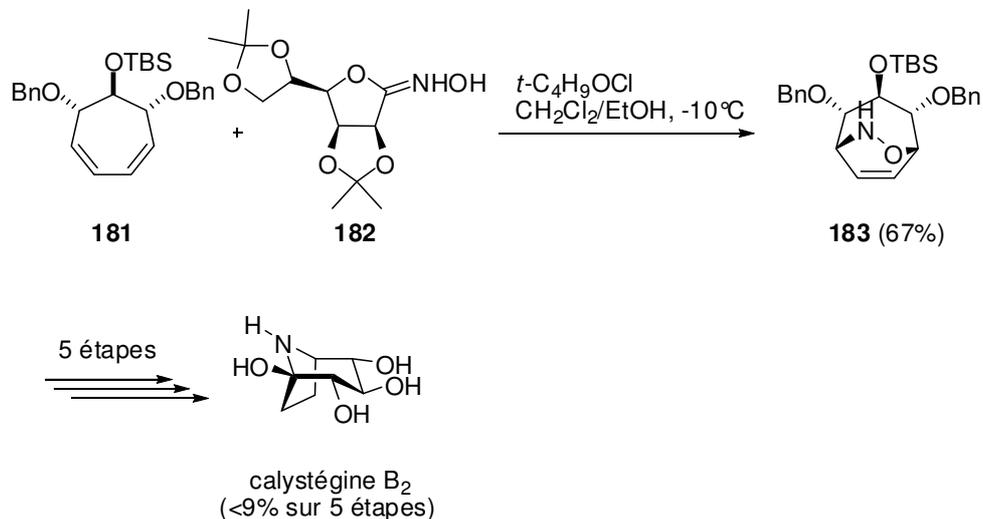


Schéma 77: Synthèse de la calystégine B₂ par désymétrisation de cycloheptadiène

L'énantiosélectivité de l'étape de désymétrisation repose sur la nature de l'acyl-nitroso qui est un dérivé du mannose. L'azote est ensuite protégé par un carbamate de benzyle (Cbz) et la suite de la synthèse est identique à celle déjà réalisée en version racémique par cette même équipe.^{168,116} Cette méthode améliore d'autant plus les résultats publiés précédemment que la synthèse de la calystégine B₂ est désormais réalisée en 12 étapes au lieu de 17.

Les cycloheptatriènes ont déjà été utilisés en 1995 pour l'élégante synthèse de calystégines par Johnson et Scott.¹⁶⁹ Leur approche a consisté à fonctionnaliser la tropolone **184** tout en conservant sa symétrie pour ensuite la désymétriser par dédoublement enzymatique (Schéma 78).

¹⁶⁷ Faitg, T.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y.; Ricard, L., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2165-2174.

¹⁶⁸ Soulié, J.; Faitg, T.; Betzer, J.-F.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15137-15146.

¹⁶⁹ Johnson, C. R.; Bis, S. J., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 615-623.

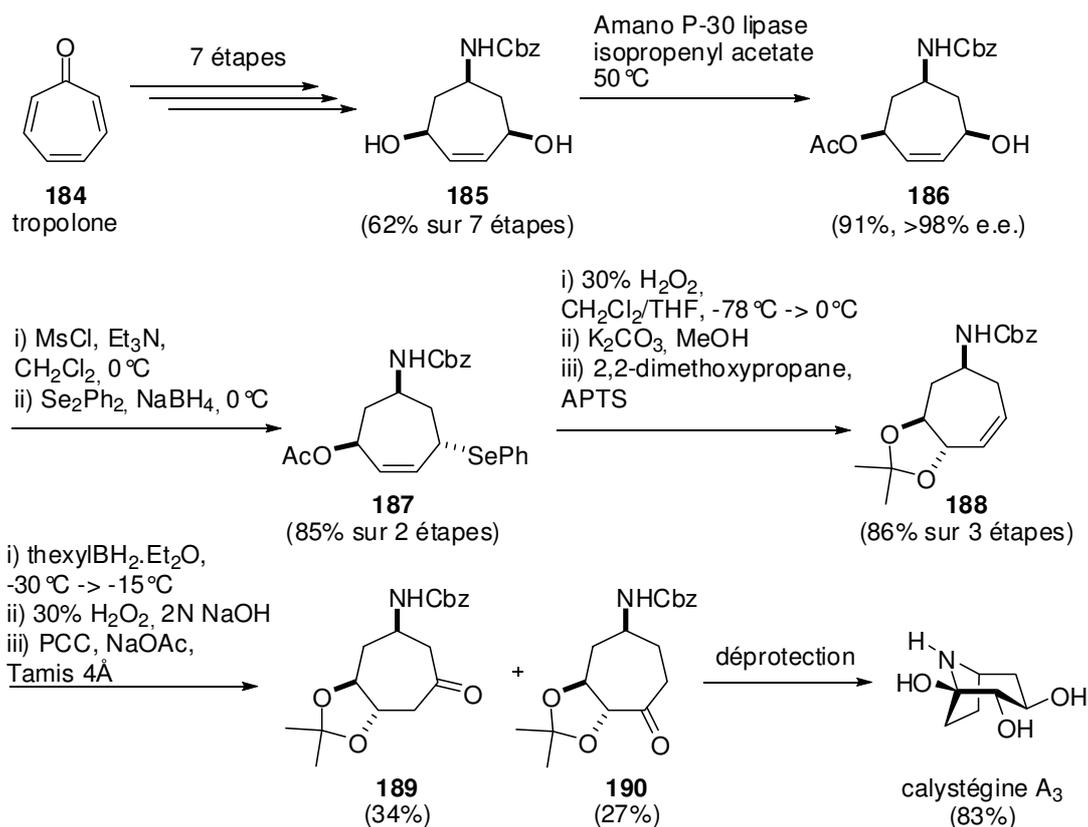


Schéma 78: Synthèse de la calystégine A₃ par Johnson et Scott.

La synthèse totale de la calystégine A₃ a été réalisée avec 12% de rendement. Dans cette même publication, la synthèse de l'énantiomère de la calystégine A₃ est aussi réalisée en deux étapes supplémentaires.

II-5-2 Approche synthétique aux calystégines par désymétrisation de CHT

Notre approche a consisté à utiliser les composés **150** et **152** comme intermédiaires avancés dans la synthèse de quatre analogues de calystégines (Schéma 79). En effet, en utilisant notre approche, seuls des analogues peuvent être synthétisés, ceci étant dû à la conformation *syn* obtenue par dihydroxylation de Sharpless alors que les fonctions hydroxyles correspondantes dans les calystégines naturelles sont en *anti* l'une de l'autre. Des essais d'époxydation (de Shi, *m*-CPBA, H₂O₂) afin d'obtenir un diol *trans* avaient préalablement été réalisés au laboratoire mais n'avaient conduit qu'à la dégradation du triène de départ.

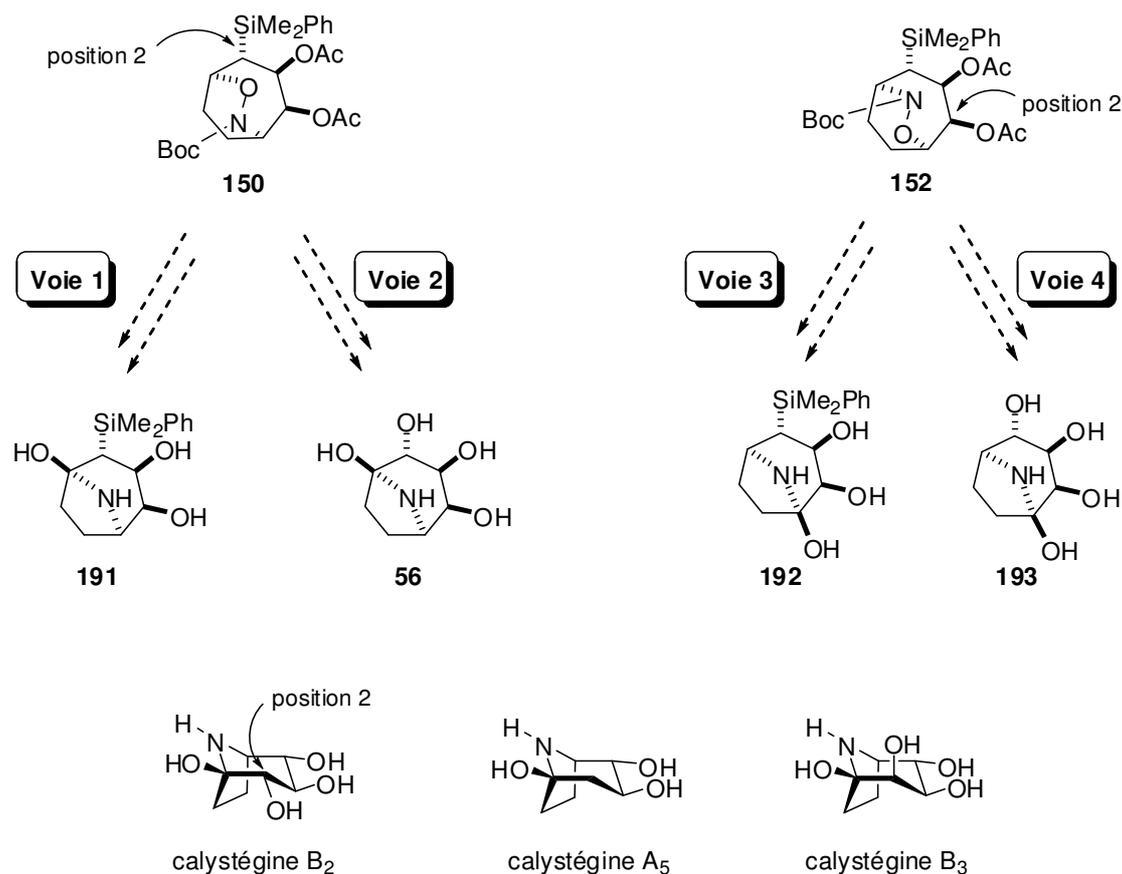


Schéma 79: Cibles d'analogues de calystégines

L'étude de relation entre structure et réactivité réalisée par l'équipe d'Asano¹⁴⁴ permet de confirmer le potentiel de notre approche: la position équatoriale de l'hydroxyle en C2 est essentielle à l'activité biologique; son absence élimine toute activité biologique vis-à-vis des β -glucosidases et des α - et β -galactosidases (calystégine A₅). Vis-à-vis de ces mêmes enzymes, l'inhibition diminue lorsque l'hydroxyle est en axial (calystégine B₃). Sur l'intermédiaire **150**, le groupement silylé occupe la position 2; une fois oxydé il pourra être inversé par une réaction de Mitsunobu pour être placé en position équatoriale. A partir de l'intermédiaire **152**, la position 2 est occupée par un groupement hydroxyle déjà installé lors de la dihydroxylation.

II-5-2-1 Vers un analogue silylé 191 (Voie 1)

Comme vu précédemment, la réduction de la liaison N-O de **150** peut se faire avec très bons rendements. L'ouverture et l'oxydation par voie radicalaire en une seule étape ont été tentées avec du diméthylzinc en présence de dioxygène (Schéma 80). La méthode est similaire à celle utilisée par Tomioka pour réaliser des abstractions d'hydrogène sur des

éthers;¹⁷⁰ cependant sur nos substrats, seul le réactif de départ a été récupéré. La réaction n'a jamais été employée pour abstraire des hydrogènes en α d'un nitroso.

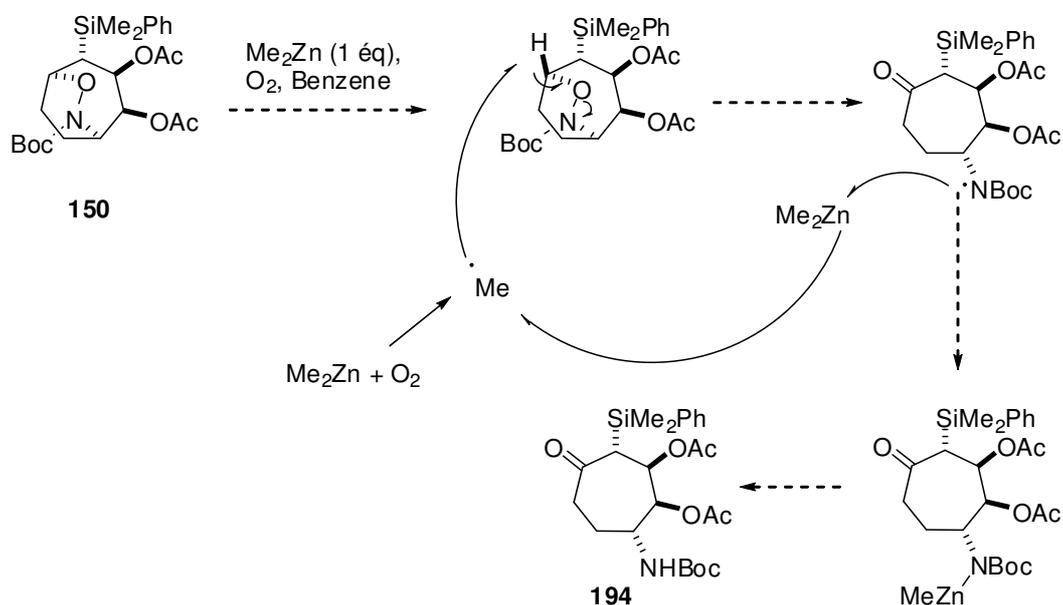
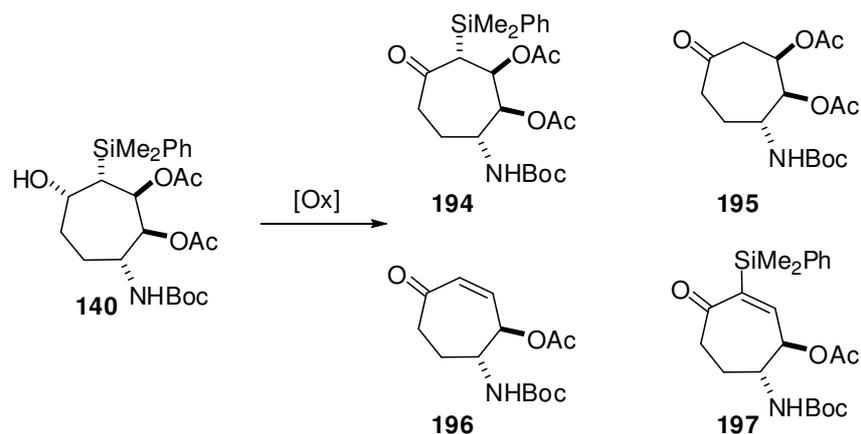


Schéma 80: Ouverture et oxydation du nitroso en une étape

Nous avons alors décidé de réaliser les deux étapes séparément, de façon classique (la première étape a été vue précédemment cf. Schéma 61). Le composé **140** a été soumis à diverses conditions d'oxydation (Figure 3).

¹⁷⁰ Akindele, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K., *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345-355.



Entrée	Conditions d'oxydation	Rendements (%)			
		194	195	196	197
1	NMO (2 eq), TPAP (0.2 eq), CH ₂ Cl ₂ , Tamis Moléculaire (TM) 4Å, 25°C, 12h	-	-	44	-
2	PCC, CH ₂ Cl ₂ , TM 4Å, 25°C, 12h	13	52	13	-
3	PCC, CH ₂ Cl ₂ , TM 4Å, 25°C, 2h ^a	-	-	63	< 18
4	PDC, CH ₂ Cl ₂ , TM 4Å, 25°C, 12h	19	15	18	-
5	Pd(OAc) ₂ (0.05 eq), O ₂ , Et ₃ N (0.1 eq), THF/Toluène, TM 4Å, 25°C, 12h ¹⁷¹	-	-	-	-
6	oxydation de Swern ¹⁷²	-	-	>90% ¹	-

Figure 3: Conditions d'oxydation testées. a) Le gel de silice de la colonne chromatographique est traitée à la triéthylamine. 1) conversion RMN

Le composé désiré **194** n'est pas stable et se dégrade par élimination du groupement silylé et de l'acétate pour donner **196** (Schéma 81).

¹⁷¹ Schultz, M. J.; Park, C. C.; Sigman, M. S., *Chem. Commun.* **2002**, 3034-3035.

¹⁷² Omura, K.; Swern, D., *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

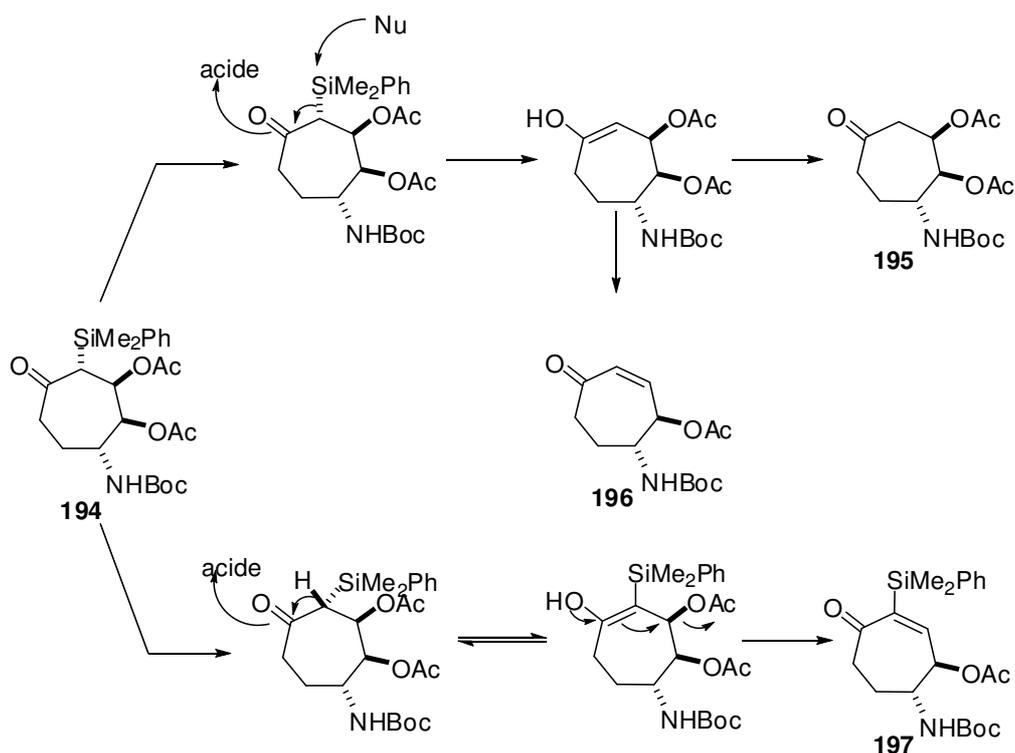


Schéma 81: Mécanismes proposés pour les éliminations en milieu acide.

Devant la formation de ces composés de dégradation dans des conditions légèrement acides (PCC et TPAP), nous avons essayé des conditions plus douces avec le PDC (entrée 4), basiques avec l'oxydation de Swern (entrée 6) et de l'acétate de palladium et de l'oxygène. Dans tous les cas le composé **194** n'est pas obtenu avec des rendements satisfaisants.

Dans le cas des oxydations au PCC et au PDC, la dégradation peut avoir lieu soit dans le mélange réactionnel, soit en cours de purification. En effet, les analyses RMN ne permettent pas de conclure à cause des propriétés paramagnétiques des sels de chrome. Aussi, pour déterminer si le composé **194** se dégrade pendant la réaction où pendant la purification sur colonne, la silice a été désactivée dans l'expérience 3. Le composé **196** a été obtenu très majoritairement ce qui confirme que le composé **194** se dégrade très facilement quel que soit le milieu utilisé. Dans tous les cas, cette dégradation pose un problème pour la suite de la synthèse car la déprotection des acétates se fera en milieu basique et la déprotection du Boc en milieu acide.

L'oxydation de l'alcool libre n'étant pas possible sans dégradation, cette voie de synthèse a dû être abandonnée ainsi que la cible **191**.

II-5-2-2 Vers un analogue de calystégine **56** (Voie 2)

Suite aux problèmes de migration des acétates rencontrés lors de l'oxydation de la liaison C-Si (cf III-4-2), nous comptons réaliser l'ouverture de la liaison N-O avant l'oxydation de Fleming et avoir une voie concomitante pour les cibles **191** et **56**.

Toutefois, nous venons de voir qu'il n'était pas possible de réaliser l'oxydation pour obtenir une cétone sans dégradation, nous avons donc décidé de modifier notre cible en oxydant le groupement silylé en alcool, ce dernier étant converti finalement en cétone. La localisation de la fonction hémiaminal est alors modifiée (molécule **200**), conduisant à l'inversion des cycles à 5 et 6 chaînons sur la calystégine visée. Ainsi le cycle à 5 chaînons serait polyhydroxylé (Schéma 82).

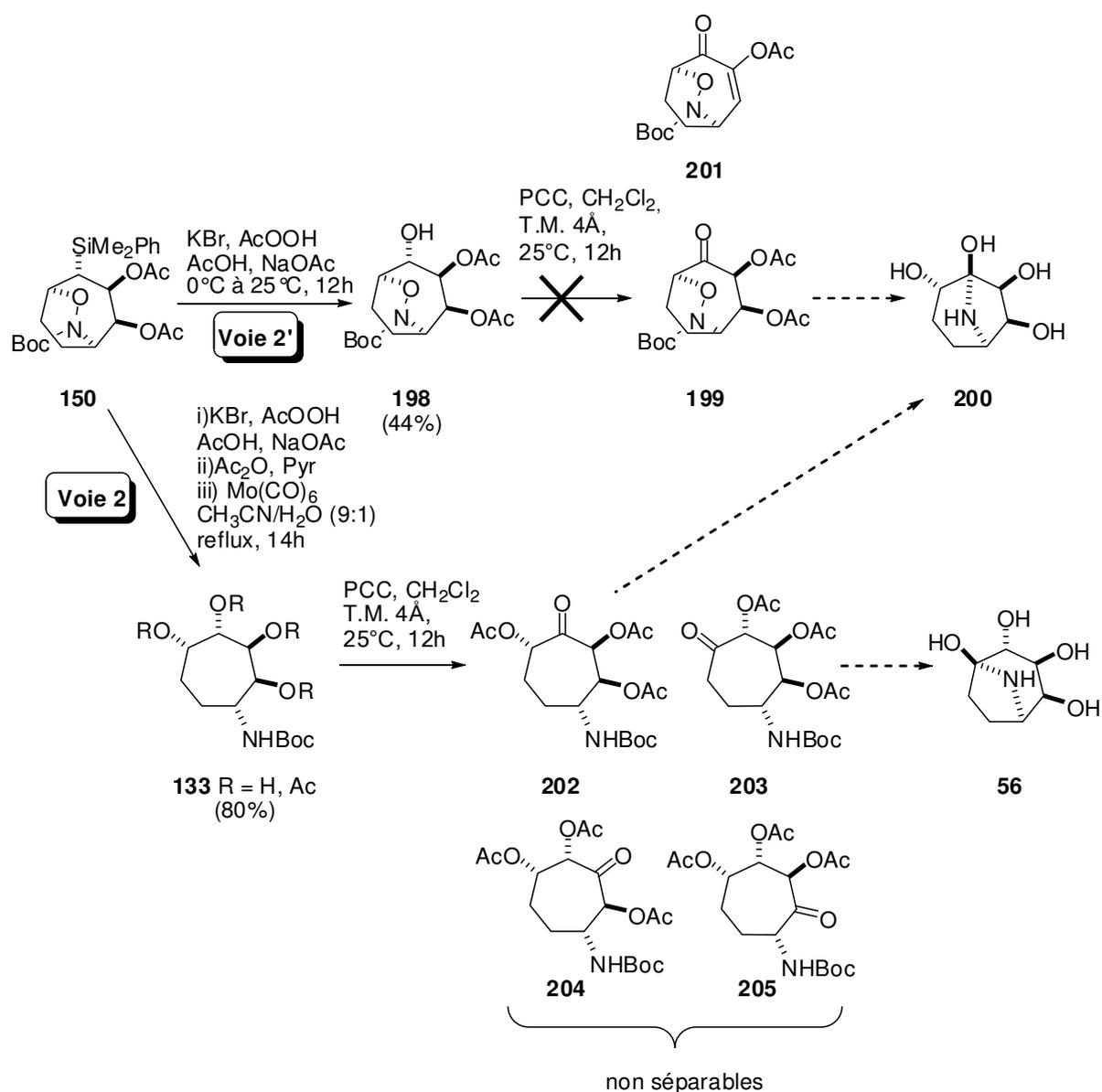


Schéma 82: Oxydation de **199** et de **133** pour obtenir les cibles **200** et **56**

Malheureusement, l'oxydation de l'alcool **198** conduit à un mélange de composés non séparables. L'analyse par spectrométrie de masse indique que le produit désiré **199** est présent avec un composé de dégradation qui a perdu un acétate et qui possède une oléfine: l'énone **201** a vraisemblablement été obtenue.

Une autre approche a consisté à oxyder le mélange **133** obtenu après migration des acétates en espérant que les produits oxydés **202**, **203**, **204** et **205** seraient séparables et que l'un d'entre eux serait majoritaire. La purification conduit à l'obtention de deux produits d'oxydation non séparables dont les structures n'ont pas pu être déterminées.

Les voies de synthèse 2 et 2' ont été à leur tour abandonnées.

II-5-2-3 Vers un analogue silylé **192** (Voie 3)

Nous avons vu précédemment qu'une incertitude subsistait sur la présence d'un ou de plusieurs composés après ouverture du nitroso sur le substrat **152** (Schéma 83). Deux hypothèses avaient été envisagées: la migration d'acétate (déjà observée dans des séries similaires) ou la présence de rotamères. Des études RMN par variation de température n'ont pas été possibles. Nous avons supposé que dans le cas de migrations, celles-ci pouvaient être liées aux acides de Lewis utilisés pour réaliser l'ouverture du nitroso. Aussi, plusieurs conditions d'ouvertures ont alors été testées, notamment une méthode où le molybdène hexacarbonyle est employé en quantité catalytique,¹⁷³ mais aucune amélioration n'a été observée.

¹⁷³ Li, F.; Brogan, J. B.; Gage, J. L.; Zhang, D.; Miller, M. J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4538-4540.

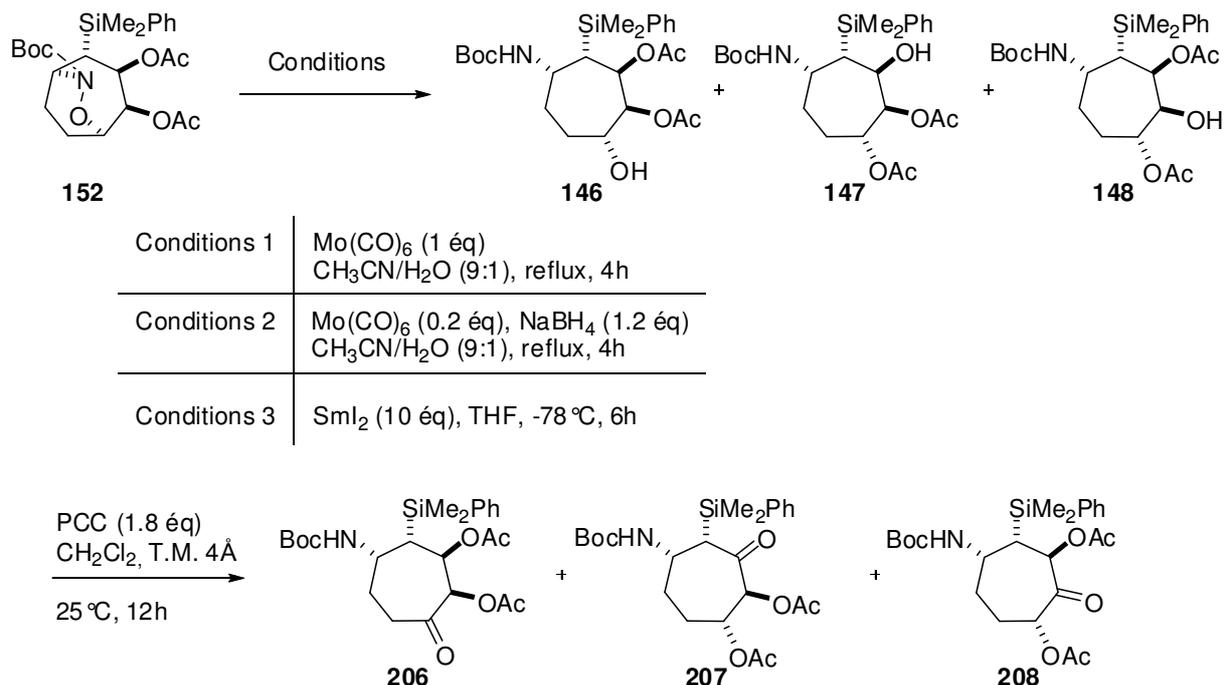


Schéma 83: Oxydation du mélange de **146**, **147** et de **148**

La même stratégie que précédemment a donc été étudiée. Si la migration d'acétate a lieu, l'oxydation du mélange devrait conduire à 3 composés **206**, **207** et **208** où la migration ne serait plus possible et qui seraient potentiellement séparables. Le mélange brut présente plusieurs produits et la purification est complexe. Deux produits oxydés ont été séparés mais les spectres RMN ne sont pas satisfaisants ce qui peut s'expliquer par la présence de rotamères. Ainsi l'hypothèse de la migration des acétates a été confirmée. Dans la mesure où des éliminations semblent inévitables lors de la déprotection des acétates lorsque le groupement silylé est présent, nous n'avons pas privilégié la synthèse de calystégines par cette voie.

II-5-2-4 Vers un analogue de calystégine 193 (Voie 4)

Suite aux problèmes de migration rencontrés lors de l'ouverture du nitroso quel que soit l'ordre des étapes (avant ou après l'oxydation de Fleming), nous avons encore une fois tenté d'oxyder le mélange (Schéma 84). Le produit formé majoritairement a été isolé et analysé.

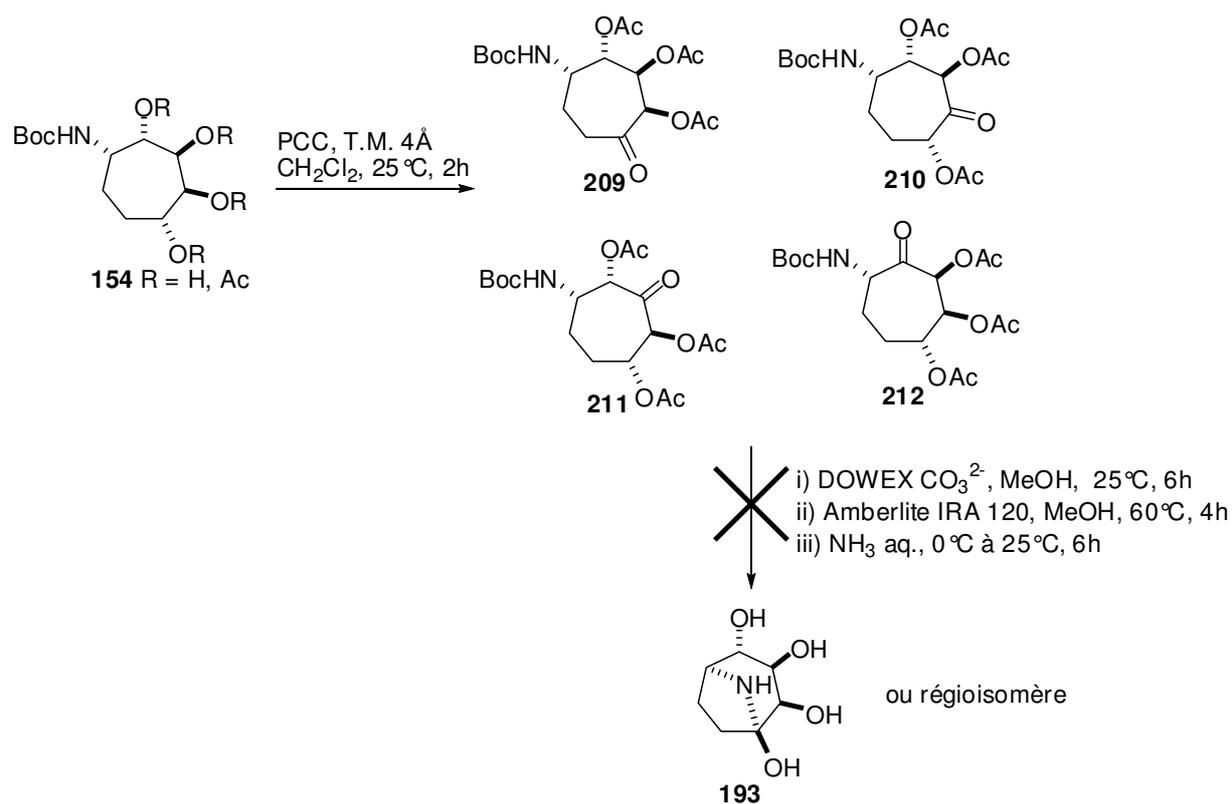


Schéma 84: Voie 4

La corrélation du C=O de la cétone en couplage longue distance HMQC avec un CH₂ et avec deux CH au pied d'un acétate suggérait que la structure soit **209** ou **210** (Figure 4).

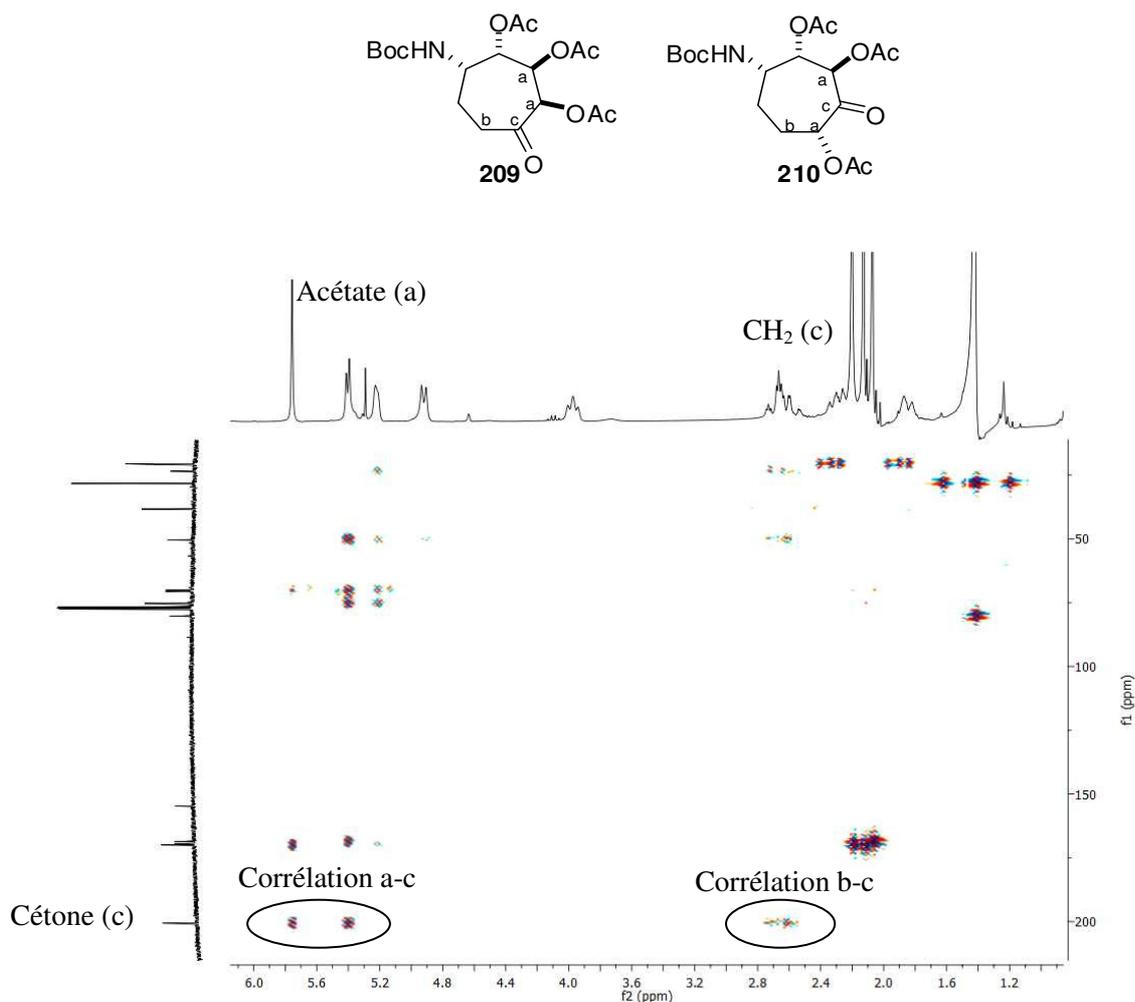


Figure 4: HMBC indiquant des indices quand à la position de la cétone.

Pour ces deux composés, la formation d'un héli-aminal intramoléculeire est possible. Ils permettraient donc d'atteindre des mimes de calystégines après déprotections. Devant ces résultats encourageants, les acétates ont été déprotégés à l'aide de la résine basique puis de la résine acide. Malheureusement, seuls des produits de dégradation non identifiés ont été obtenus. Cette voie a donc elle aussi été abandonnée.

Ainsi des mimes de calystégines ne semblent pas accessibles à partir des intermédiaires **150** et **152**. Les éliminations d'acétates et du groupement silylé lors des étapes d'oxydation ne permettent pas l'accès à nos cibles. De plus, les migrations d'acétates conduisent à des mélanges de produits qui n'ont pas pu être séparés. L'oxydation de ces mélanges n'ayant pas permis de séparation plus satisfaisante, nous avons renoncé à atteindre des mimes de calystégines et nous nous avons tenté une synthèse rapide de mimes de nucléoside qui posséderait une partie sucre à 7 chaînons.

II-6 Vers des nucléosides carbocycliques

Les nucléosides où le squelette de la partie sucre est carboné présentent de très bonnes activités antivirales notamment contre les immunodéficiences. Ainsi des carbocycles à 5 et à 6 chaînons ont été étudiés mais aucun cycle à 7 chaînons n'a été synthétisé.^{174,175,176} Une méthode de couplage entre bases azotés et allylsilanes efficace qui pourrait être appliquée à nos substrats, a été développée par l'équipe de Takahata et de Yoshimura (Schéma 85).¹⁷⁷ Le mécanisme procède *via* un carbocation généré par la réaction entre l'iode hypervalent et l'allyl-silane, celui-ci étant ensuite piégé par attaque nucléophile de l'uracile.

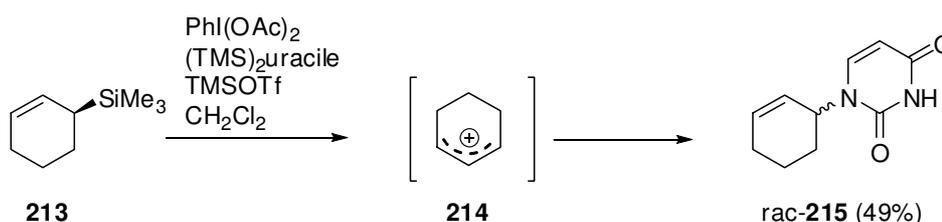


Schéma 85: Couplage entre un cycloalkényl silane et de l'uracile par l'équipe de Takahata

Sur le substrat **85**, la fonction allyl-silane présente devrait nous permettre de réaliser une réaction similaire et d'obtenir, en une seule étape, l'analogue nucléosidique protégé **216** (Schéma 86).

¹⁷⁴ Vince, R.; Hua, M., *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17-21.

¹⁷⁵ Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736-745.

¹⁷⁶ Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Richard Challand, S.; A. Earl, R.; Guedj, R., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611-10670.

¹⁷⁷ Yoshimura, Y.; Ohta, M.; Imahori, T.; Imamichi, T.; Takahata, H., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3449-3452.

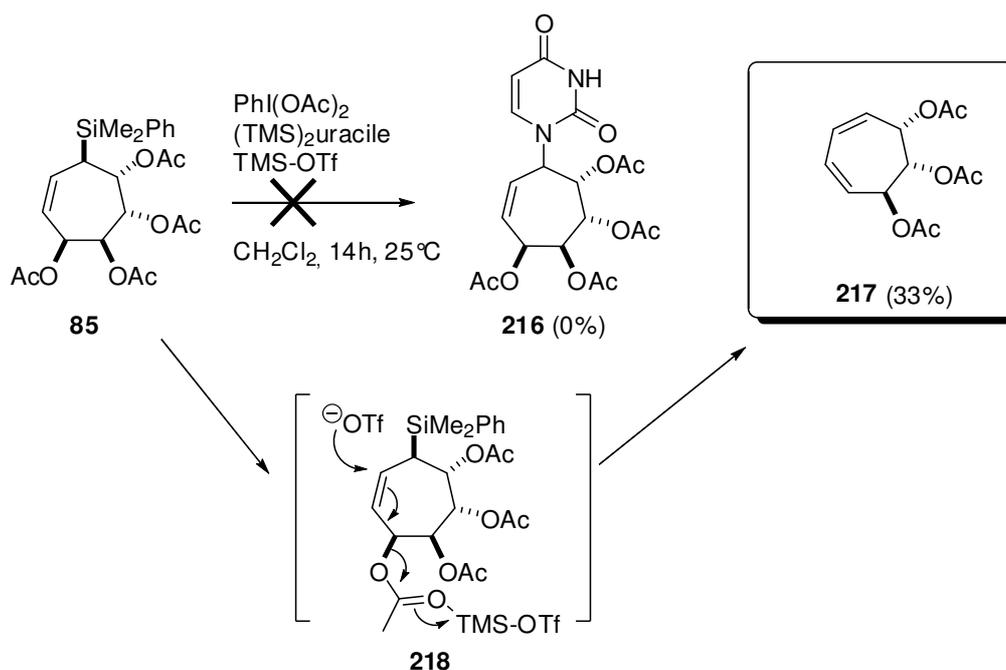


Schéma 86: Essai de couplage oxydant pour former un analogue nucléosidique

Le produit de couplage **216** n'est pas formé et le produit de dégradation **217** est le seul composé isolé (Schéma 86). Les acétates sont connus pour être labiles et leur élimination est ici le facteur limitant. La réaction a aussi été tentée sur le diène **84** mais sans succès. La publication de Takahata et Yoshimura décrit cette réaction sur des substrats substitués par des hydroxyles protégés par des TBDPS. Au vu des difficultés de protections fonctionnelles déjà rencontrées sur des substrats similaires, il est probable qu'une protection seulement partielle soit obtenue due à l'encombrement stérique des TBDPS.

La dégradation de **85** en **217** nous a toutefois permis de déterminer la topologie du tétracétate **85** car la RMN du composé **217** ne présente pas de plan de symétrie. Ainsi les deux dihydroxylations sont réalisées en *trans* l'une par rapport à l'autre. La première dihydroxylation se faisant en *trans* du groupement silylé (cf. p57), la stéréochimie des centres du composé **85** a pu être déterminée.

II-7 Conclusion

Cette étude a permis de démontrer qu'il était possible de contrôler la sélectivité des réactions de cycloaddition [3+2] sur des cycloheptatriènes silylés en jouant sur la nature des groupements portés par le silicium. Ainsi le groupement silylé a permis à la fois d'orienter la réaction sur un seul isomère et sur une seule face. L'énantiosélectivité reste cependant décevante.

A partir des composés synthétisés, plusieurs types de mimes de sucres ont été envisagés: un bicyclo[4.1.0]heptylamine, des calystégines et aminoheptitols par une voie concomitante ainsi que des nucléosides carbocycliques.

Chapitre II

Pour synthétiser les calystégines et les aminoheptitols, une cycloaddition d'un acyl-nitroso a été réalisée. Cette étape est diastéréosélective mais n'est pas régiocontrôlée. Nous avons choisi de tirer partie de cette mauvaise régiosélectivité pour atteindre une grande diversité structurale: 8 cibles ont été examinées.

Aucune des synthèses de calystégine n'a abouti dû aux migrations et éliminations d'acétates. Deux autres groupements protecteurs ont été testés pour le diol: les benzyles et les acétonides, mais ils n'ont pas permis de réaliser une synthèse multi-étapes.

Trois aminoheptitols originaux ont cependant été synthétisés en moins de 10 étapes et permettent de démontrer l'efficacité d'une telle approche (Schéma 87). En effet, dans ce cadre-ci, la migration des acétates n'était plus problématique dans la mesure où seules les déprotections restaient à réaliser. Celles-ci n'ont toutefois pas été triviales, l'ordre des étapes de déprotection s'est avéré crucial et les méthodes de déprotection "classiques" ne nous permettaient pas de déprotéger l'amine. L'emploi de résine a été salutaire et a permis l'obtention des amino-heptitols **55** et **139** et **145**.

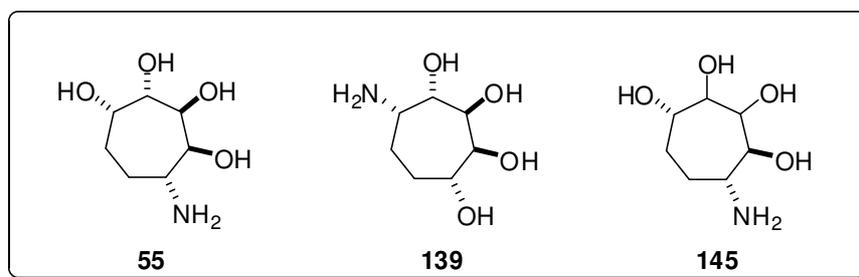


Schéma 87: Structures des deux amino-heptitols synthétisés et testés

Deux d'entre eux ont été testés par l'équipe du Pr. C. Tarnus. Ces molécules n'ont malheureusement aucune activité vis-à-vis des glycosidases testées mais sont à l'origine d'un phénomène intéressant d'activation des α -glucosidase et des α -et β -galactosidases. Une étude conformationnelle des composés **55** et **145** est en cours et devrait permettre l'enrichissement des connaissances sur la géométrie spatiale des cycles polyhydroxylés à 7 chaînons.

La réaction de couplage pour atteindre des nucléosides carbocycliques n'a par ailleurs pas fonctionné, tout comme l'oxydation de Tamao-Fleming nécessaire à l'obtention du bicyclo[4.1.0]heptylamine.

Chapitre III

Réactivité des cycloheptatriènes silylés
vis-à-vis de réaction de cycloaddition de
type [4+2].

Dans un second temps, ce travail de thèse a porté sur la poursuite d'une étude de réactivité des cycloheptatriènes vis-à-vis de réactions [4+2] qui avait déjà été initiée par Redouane Beniazza au cours de sa thèse dans notre équipe.⁶ Trois cycloheptatriènes silylés avaient alors été développés (Schéma 88).

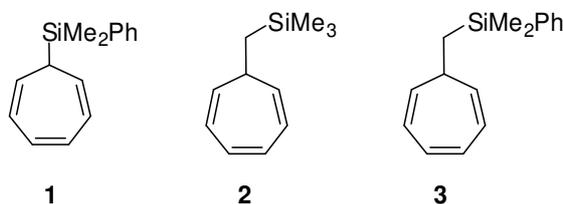


Schéma 88: Cycloheptatriènes développés par R. Beniazza et N. Kouchieu

L'extension de cette étude à d'autres CHT fait l'objet de ce chapitre (Schéma 89). Au cours de celui-ci, seront d'abord présentés les résultats obtenus lors de l'étude de réactions de Diels-Alder thermiques (avec des azo-dicarboxylates et des acyl-nitroso). Dans un second temps, l'étude réalisée sur la réactivité des cycloheptatriènes silylés vis-à-vis de cycloaddition [4+2] photochimique (photooxygénation) sera discutée. Ce manuscrit s'achèvera sur la valorisation des cycloadduits obtenus pour la synthèse de mimes de sucres.

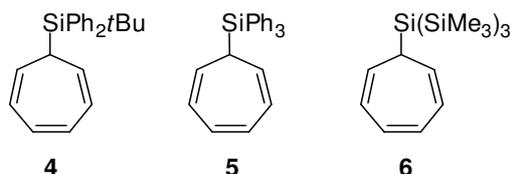


Schéma 89: Cycloheptatriènes développés au cours de ces travaux

III-1 [4+2] thermique: réaction avec les dérivés azo

III-1-1 Bibliographie

Les réactifs azo-dicarboxylates sont connus pour avoir deux types de réactivité vis-à-vis des diènes. Ils peuvent être de bons diénophiles dans le cadre de réactions de Diels-Alder ou s'additionner en position allylique par ène-réaction.^{178,179} En 1961, Cinnamon et Weiss ont montré que leur réaction sur le cycloheptatriène (non substitué) conduit au produit de ène-réaction.¹⁸⁰ Puis, Adam et Balci ont étudié l'influence des substituants du cycloheptatriène sur sa réaction avec la triazoline dione en tant que diénophile (cf. chapitre 1).^{30,181} Il nous a alors semblé intéressant de s'interroger sur l'effet d'un substituant silylé du cycloheptatriène lors des réactions avec des azo-dicarboxylates (Schéma 90).

¹⁷⁸ Gillis, B. T.; Beck, P. E., *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1947-1951.

¹⁷⁹ Nair, V.; Biju, A. T.; Mathew, S. C.; Babu, B. P., *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 810-820.

¹⁸⁰ Cinnamon, J. M.; Weiss, K., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2644-2648.

¹⁸¹ Balci, M.; Atasoy, B., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4033-4036.

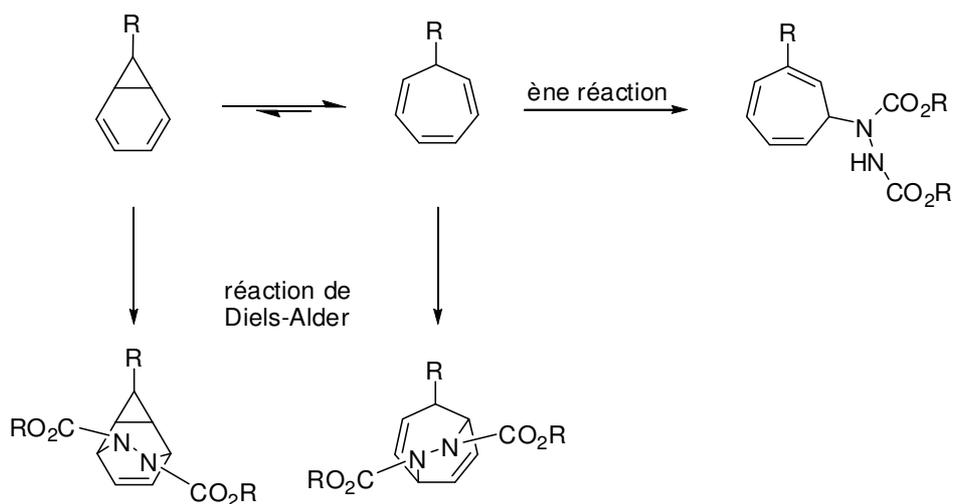


Schéma 90: Réactions possibles entre un cycloheptatriène et un azo-dicarboxylate

III-1-2 Etude de réactivité

III-1-2-1 Travaux antérieurs du groupe

Une réaction de cycloaddition, déjà réalisée au sein de notre laboratoire, a permis de montrer que lorsque de la triazoline dione **219** est utilisée, le substrat **2** réagit exclusivement sur la forme norcaradiène (Schéma 91). Cette réaction extrêmement simple à mettre en œuvre conduit à un seul diastéréoisomère (**220**) qui est obtenu avec un très bon rendement.

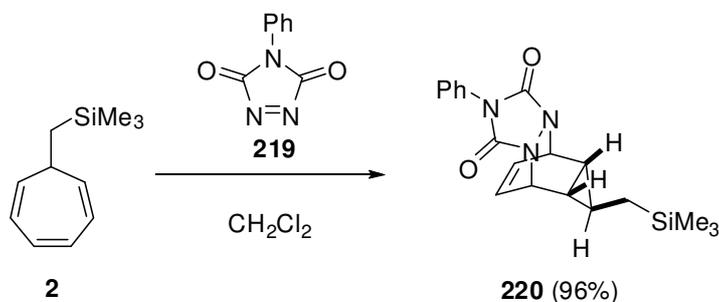


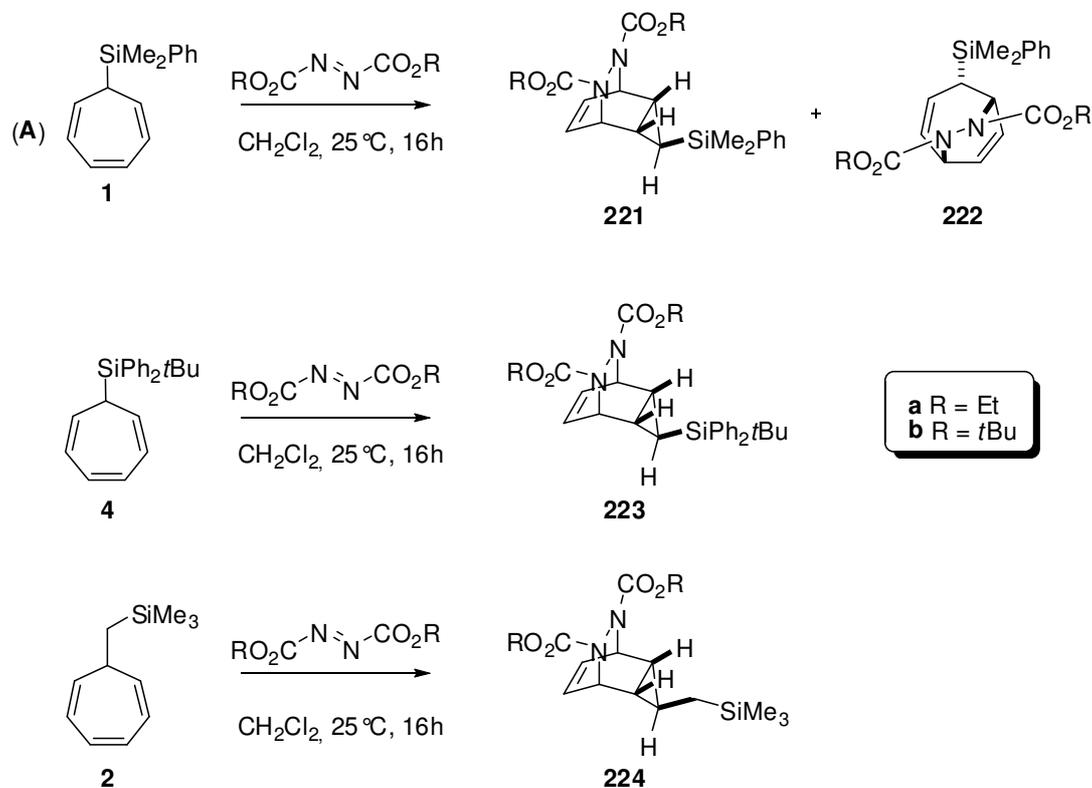
Schéma 91

Devant ces résultats prometteurs, une étude de la réactivité des cycloheptatriènes silylés vis-à-vis des azo-dicarboxylates a été menée sur nos différents substrats.

III-1-2-2 Résultats et discussion

Dans un premier temps, deux azo-dicarboxylates ont été choisis pour nos essais: le di-éthyle azo dicarboxylate (DEAD) et le di-*tert*butyl azo dicarboxylate. Sur les substrats **1** et **4**, les

réactions se sont avérées quantitatives, les rendements faibles sont dus aux pertes au cours des purifications (Entrées **A**, **B**, **C** et **D**, Table 6). La réaction sur le substrat **2** s'est montrée incomplète et a conduit à des mélanges dont seul le composé **224a** a pu être isolé et identifié (Entrée **F**, Table 6). Les réactions ont pu être réalisées sans solvant. La réaction ène n'a pas été observée: il semblerait que la substitution du cycloheptatriène l'empêche.



Entrée	Substrat	R	Résultat (rendements)
A	1	Et	221a/222a (28% du mélange; ratio 90:10)
B	1	<i>t</i> Bu	221b (33%); 222b (25%)
C	4	Et	223a (28%)
D	4	<i>t</i> Bu	223b (75%)
E	2	Et	224a (25%) + mélange de composés non identifiés
F	2	<i>t</i> Bu	mélange de produits non séparables et non identifiés

Table 6 Réaction du DEAD et du di-*tert*butyl azo dicarboxylate sur 3 cycloheptatriènes¹⁸²

Seule la réaction sur le substrat **1** conduit au produit issu de la réaction sur le cycloheptatriène (**222a** et **b**). Un seul diastéréoisomère est présent indiquant que le groupement silylé permet bien de réaliser une discrimination des faces du cycloheptatriène. On peut supposer que la

¹⁸² La stéréochimie relative a été attribuée par analogie au composé **220**.

réaction a lieu en *anti* du groupement silylé pour des raisons stériques comme observé précédemment (cf. chapitre 2).

Les réactions se font donc majoritairement sur les formes norcaradiènes conformément aux résultats de cycloadditions avec des composés azo déjà obtenus dans notre équipe. Les réactions de cycloaddition sont sous contrôle orbitalaire et les énergies des HOMO et LUMO du diène et du diénophile doivent permettre de prédire la réactivité des composés.¹⁸³ L'écart énergétique entre HOMO₁-LUMO₂ (ΔE_A) et HOMO₂-LUMO₁ (ΔE_B) permet de savoir quelles orbitales considérer. Plus l'écart est faible, meilleure est l'interaction orbitalaire au sein de l'état de transition et plus grande est la stabilisation de l'orbitale HOMO formée (Schéma 92). Dans le cas des réactions de cycloaddition entre CHT/NCD et les composés azo, les énergies des orbitales HOMO₁ du diène et LUMO₂ du diénophile sont celles qui permettent la meilleure interaction. Les réactions de cycloadditions avec des composés azo se font en demande électronique normale.

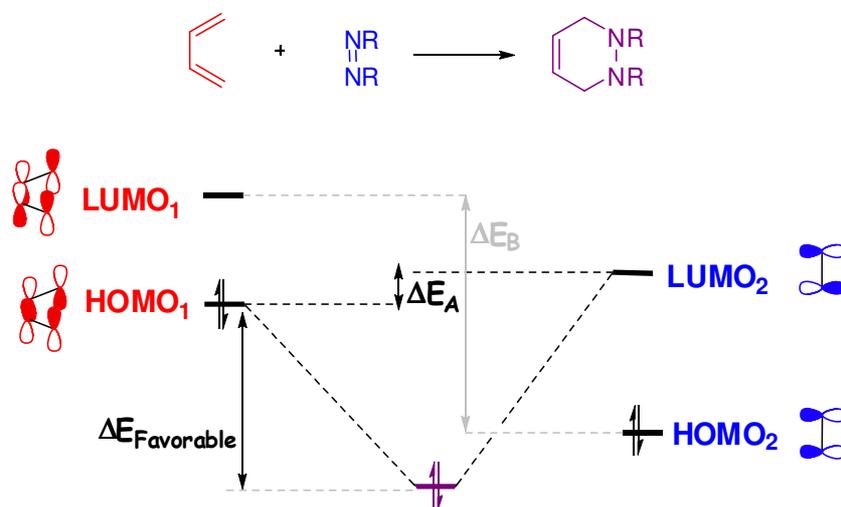
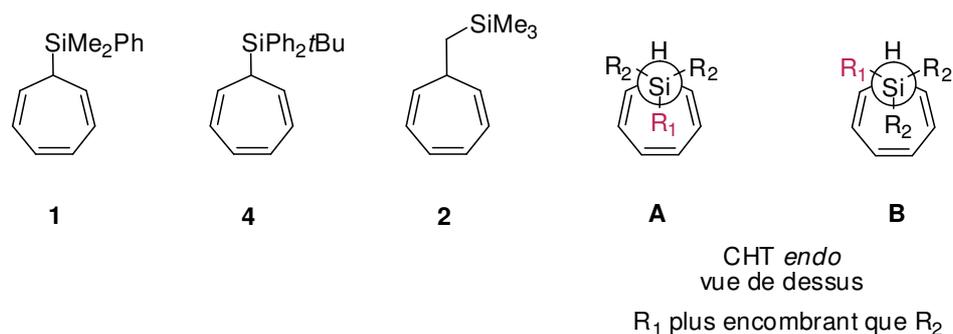


Schéma 92: Interaction aux orbitales frontières entre diène et diénophile en demande électronique normale

Des calculs théoriques des HOMO des diènes et des LUMO des diénophiles ont été réalisés par le Dr. F. Robert. Dans le cas du composé **2**, les HOMO des NCD sont plus hautes que celles des CHT, ce qui est en accord avec l'obtention expérimentale du produit de cycloaddition sur un NCD (entrée **E**, Table 6 et entrée **A**, Table 7). Pour les calculs des substrats **1** et **4** deux conformations ont été calculées en fonction de la taille du substituant le plus encombrant: lorsque celui-ci est aligné avec le cycle (**A**) et lorsqu'il est en position latérale (**B**). Dans les deux cas, les calculs des HOMO pour les substrats **1** et **4** n'apportent pas d'éléments permettant d'expliquer les résultats expérimentaux (Entrée **B** et **C**, Table 7).

¹⁸³ Fringuelli, F.; Taticchi, A., *Diels–Alder Reaction: General Remarks*, in *The Diels–Alder Reaction*. 2002, John Wiley & Sons, Ltd. p. 1-28.



Entrée	Substrat	Substituant	NCD <i>endo</i>	CHT <i>endo</i>	CHT <i>exo</i>	NCD <i>exo</i>
A	2		-125,013	-130,722	-134,120	-122,500
B	1	A	-126,614	-118,669	-132,902	-123,782
		B	-127,864	-120,786	-133,241	-126,269
C	4	A	-128,982	-119,335	-134,497	-125,773
		B	-125,163	-119,152	-134,309	-125,226
D		OMe	-124,429	-136,495	-135,515	-125,396
E		CN	-139,868	-148,529	-150,545	-141,645

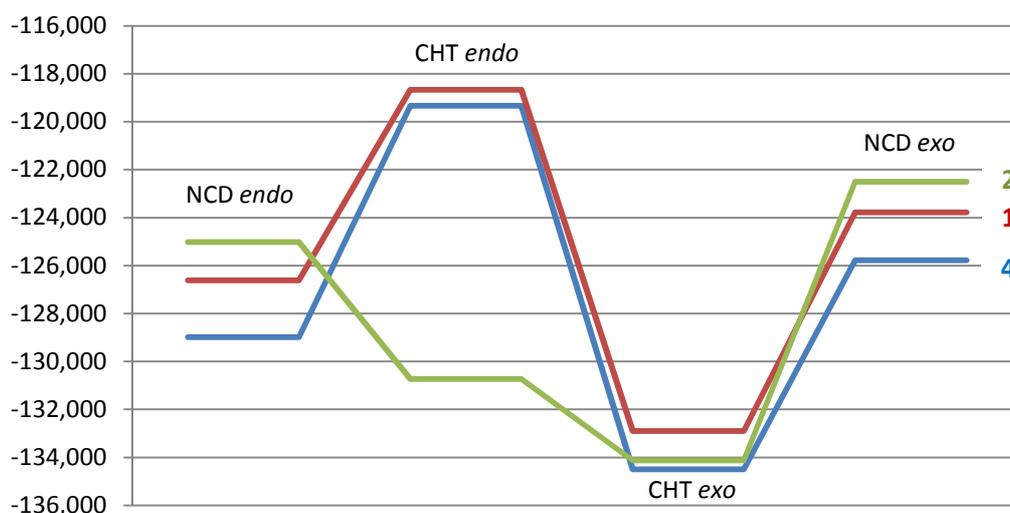


Table 7: Calculs des HOMO des composés **1**, **4** (conformations latérales) et **2** en kcal/mol par DFT B3LYP 6-31 G(d)

Lorsque les conformères CHT *endo* sont substitués par un groupement silylé, les niveaux d'énergie des HOMO augmentent, ce qui est dû à l'effet σ -donneur du silicium par rapport à une substitution par un groupement OMe. Toutefois, les substituants portés par le silicium ne semblent pas faire varier ces niveaux d'énergies de façon significative. Ainsi pour les substrats **1** et **4**, la réaction sur l'isomère cycloheptatriène *endo* devrait être favorisée, ce qui n'est pas observé.

Les réactions de Diels-Alder étant réversibles,^{183,184} nous avons alors supposé que cette réaction pouvait être sous contrôle thermodynamique: le composé formé majoritairement serait le plus stable, bien que la HOMO de cet isomère soit plus basse. Aussi pour vérifier cette hypothèse, la réaction **A** avec le DEAD a été réalisée à -40°C dans le CD₂Cl₂ de façon à pouvoir suivre son évolution par RMN ¹H (Figure 5).

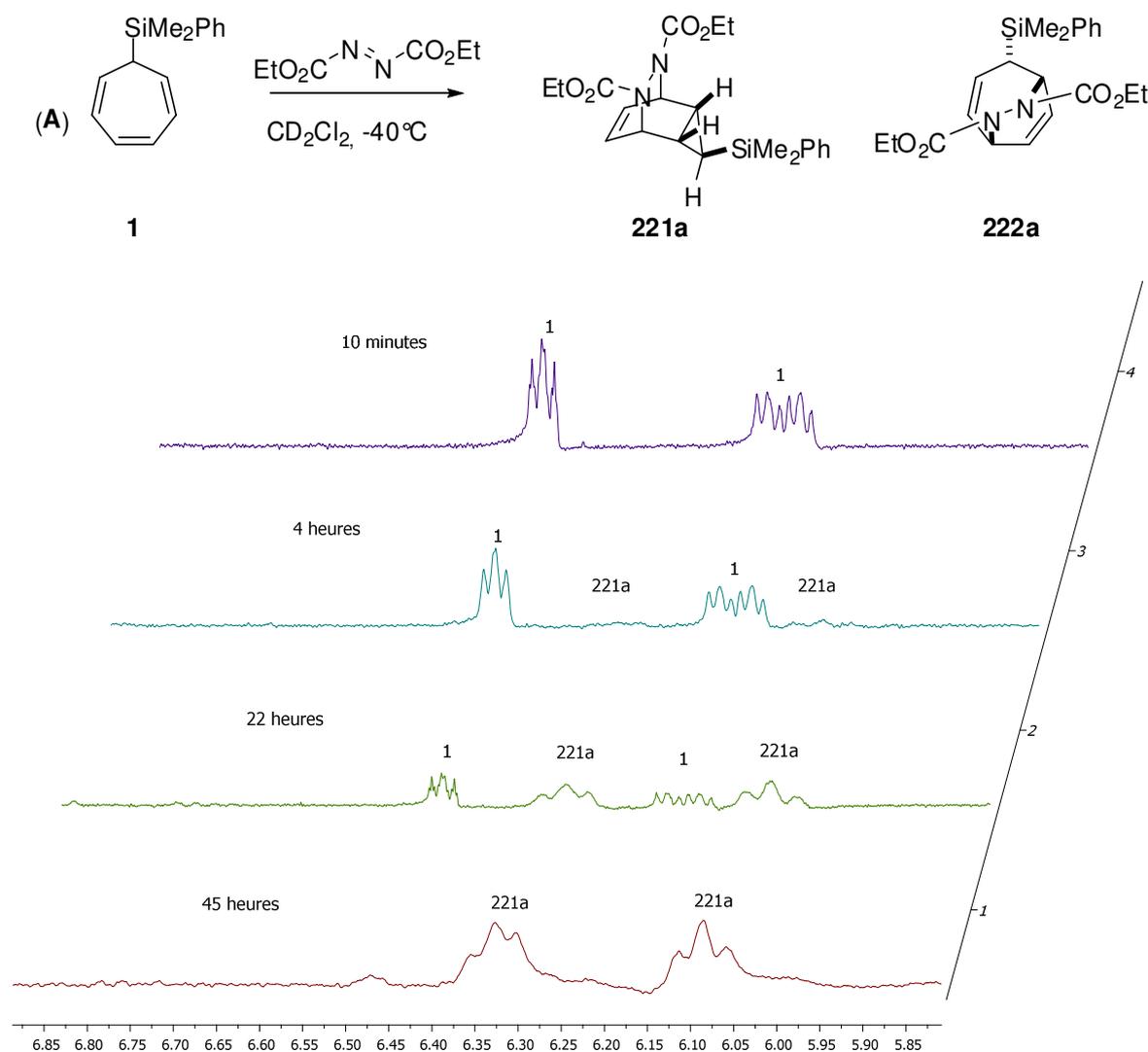


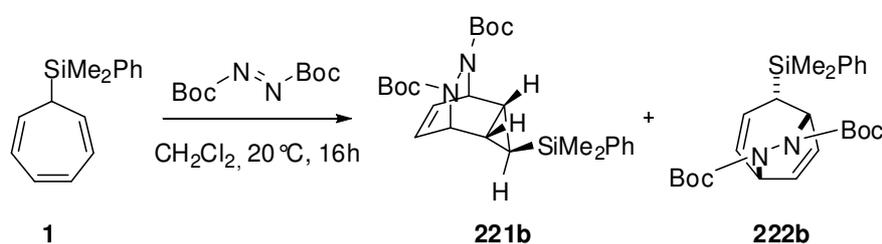
Figure 5: RMN des protons oléfiniques de la réaction A au cours du temps.

Après 4 heures, des traces du produit **221a** (sur le norcaradiène) commencent à apparaître. A l'issue de 45 heures, il ne reste presque plus de produits de départ et seul **221a** est formé. Le produit **221a** se forme donc plus rapidement que **222a** contrairement à notre hypothèse de départ.

Les composés sur les formes norcaradiènes **221** et **223** étant obtenus, il apparaît clairement que les réactions ont lieu sous un régime de Curtin-Hammett, en opposition avec les calculs théoriques.

¹⁸⁴ Lasne, M.-C.; Ripoll, J.-L., *Synthesis* **1985**, 1985, 121,143.

Les composés **222** (**a** et **b**) sont les seuls à être obtenus sur la forme cycloheptatriène. Ces composés n'étant pas symétriques, des essais de désymétrisation énantiosélective peuvent être envisagés. Les produits **221/222** ne sont pas séparables, aussi nous avons fait varier la LUMO du diénophile à l'aide d'un acide de Lewis en espérant favoriser **222**. En effet, les acides de Lewis peuvent être utilisés dans le cadre des réactions de Diels-Alder afin de modifier les niveaux d'énergies des HOMO-LUMO. Lorsque la substitution du diénophile le permet (tel que dans le cas des azo-dicarboxylates), la chélation d'un acide de Lewis diminue le niveau d'énergie de la LUMO₂ et facilite ainsi la réaction. Nous avons choisi la réaction avec le di-*tert*butyl-azo-dicarboxylate qui donnait la plus grande proportion de **222** et un essai avec du triflate d'argent a été effectué. Nous espérons ainsi pouvoir non seulement influencer les proportions des produits formés mais surtout de pouvoir réaliser des réactions énantiosélectives (Schéma 93).



Conditions	Conversion 221b/222b
sans acide de Lewis	55/45
AgOTf	64/36

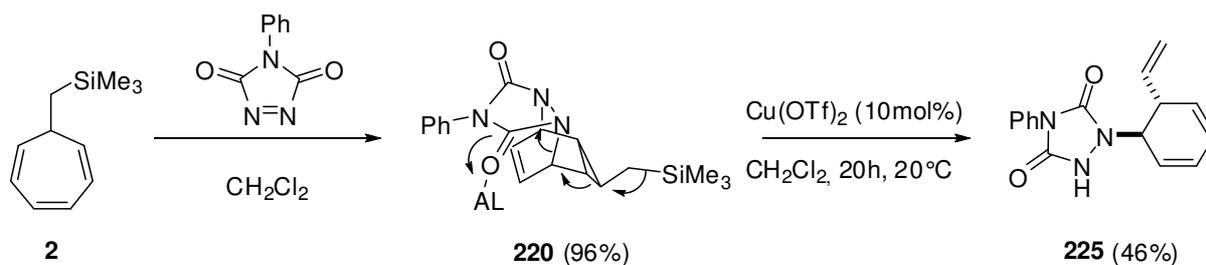
Schéma 93: Réaction de Diels-Alder catalysée par un acide de Lewis

Malheureusement, la réaction sur la forme norcaradiène est favorisée par la présence d'acide de Lewis. Le composé **221b** étant symétrique, aucune chiralité ne pourra donc être générée à cette étape. Nous nous sommes alors intéressés aux méthodes de désymétrisation que nous pourrions employer.

III-1-3 Désymétrisation des cycloadduits azo

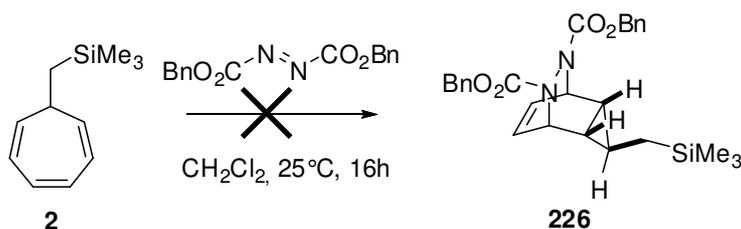
III-1-3-1 Travaux antérieurs du groupe

Les travaux du Dr. R. Beniazza ont montré que des désymétrisations sont possibles sur des composés tel que **220** par le biais de réactions cascades très élégantes (Schéma 94). Toutefois, lors des essais d'ouverture énantiosélective du composé **220** en présence de ligands chiraux (de type bis(oxazoline) et bissulfoximine), les excès énantiomériques ne dépassent pas 10%. L'utilisation de ces ligands avait par ailleurs permis l'amélioration des rendements jusqu'à atteindre 70%.

Schéma 94: Réaction de **2** avec la triazoline dione et ouverture cascade

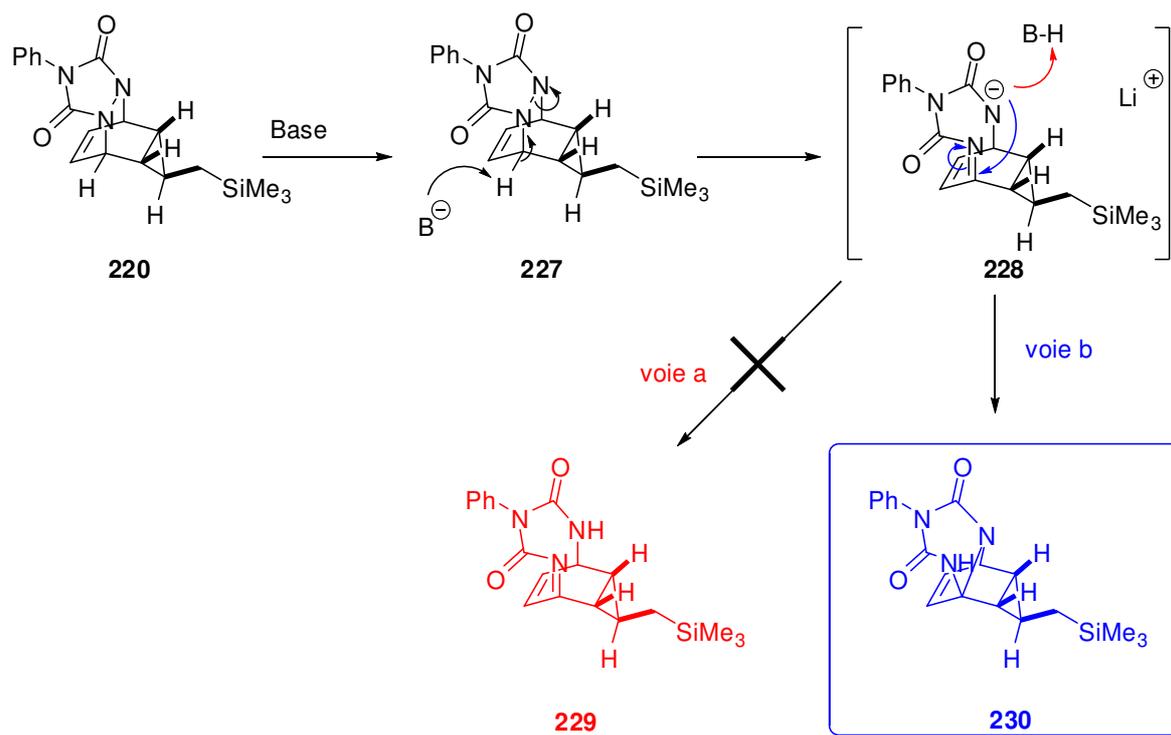
III-1-3-2 Résultats et discussion

Le substrat **2** semblait donc particulièrement intéressant. Toutefois, afin d'utiliser les composés obtenus pour synthétiser des mimes de sucres, l'azo devait être protégé par des carbamates facilement clivables. Les Boc ne donnant pas de résultats exploitables, le dibenzyl-azo-dicarboxylate a été testé. Malheureusement, aucune réaction n'est observée avec ce réactif (Schéma 95).

Schéma 95: essais de cycloaddition entre **2** et le dibenzyl-azo-dicarboxylate

La synthèse du substrat **220** étant efficace et simple à mettre en œuvre, nous avons choisi de reprendre ce composé et de le désymétriser par une réaction analogue aux réactions de Kornblum-DeLaMare (Table 8).¹⁸⁵

¹⁸⁵ Kornblum, N.; DeLaMare, H. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 880-881.



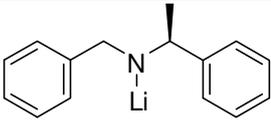
Entrée	Conditions	Résultat (rendement)
A	LDA (1.1 éq), THF, 0°C, 18h	230 (45%)
B	(DHQ) ₂ AQN (1 éq), CH ₂ Cl ₂	220
C	 (2 éq), THF, 0°C, 3h	230 (79%)

Table 8: Réaction de Kornblum-DeLaMare sur **220**

La déprotonation de l'hydrogène acide en α de l'hydrazine devait induire un réarrangement par génération d'une imine suivie d'une rupture de la liaison N-N de l'hydrazine. Le composé **229** aurait dû être obtenu mais lorsque une base forte (LDA) est utilisée, seul l'aminal **230** est récupéré avec un rendement de 45% (entrée **A**, Table 8). Des recherches bibliographiques sur des aminals similaires ont révélé que ce réarrangement avait déjà été observé par l'équipe d'Adam sur des cycloheptatriènes substitués par une cétone.¹⁸⁶ Nous avons tenté de réaliser la réaction de manière énantiométrée (entrée **C**, Table 8), cependant les mesures en HPLC chirale n'ont pas permis de déterminer des excès énantiométriques. Avec cet aminal original en main, des réactions cascades sur le modèle des travaux réalisés par le Dr. R. Beniazza ont alors été envisagées (Schéma 96).

¹⁸⁶ Adam, W.; Grabowski, S.; Hinz, R. F.; Lucchini, V.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Rebollo, H.; von Schnering, H. G., *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2075-2079.

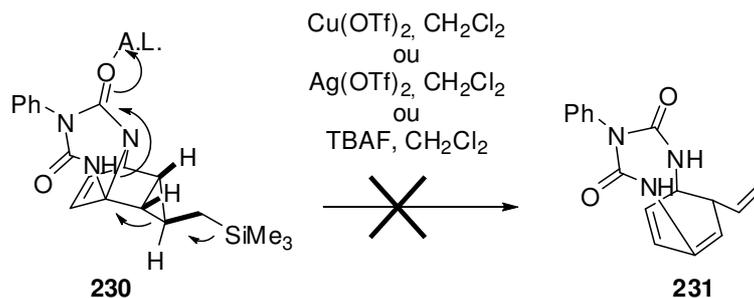


Schéma 96: essais d'ouverture par cascade

Curieusement, aucune réaction n'a été observée dans les conditions précédemment utilisées ainsi qu'avec des sels fluorés tel que le TBAF. Nous n'avons pas poussé plus loin nos tentatives de desymétrisation des produits de cycloaddition et nous nous sommes alors tournés vers des réactions de cycloadditions [4+2] vis-à-vis d'un autre diénophile: les dérivés nitroso.

Comme présenté précédemment (chapitre 2), l'utilisation des nitroso pour réaliser des réactions d'hétéro-Diels-Alder, nous semblait idéale afin d'introduire la fonction amine en plus d'une fonction hydroxyle. Toutefois, plutôt que de réaliser cette réaction sur un composé déjà fonctionnalisé, nous pouvons aussi utiliser cette méthode sur les triènes silylés.

III-2 [4+2] thermique: réaction avec les dérivés nitroso

III-2-1 Littérature: généralités

Les composés nitroso ont été très étudiés au cours des 50 dernières années et ont été utilisés dans des réactions aldols, ène et des Diels-Alder hétérocycliques. Le fort développement de ces dernières s'explique par le potentiel synthétique de ces réactions: en une étape une fonction amine et une fonction hydroxyle sont introduites. Ainsi la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec des nitroso a été largement employée pour la synthèse de composés naturels. De nombreuses revues ont d'ailleurs été consacrées à ce sujet.^{187,188,189,190}

Parmi les dérivés nitroso, les acyl-nitroso sont parmi les diénophiles les plus réactifs. Toutefois leur réactivité est telle qu'ils sont souvent instables et doivent alors être préparés *in situ*. Une des voies privilégiées est l'oxydation de l'acide hydroxamique. Leach et Houk ont montré que la réaction de Diels-Alder avec des acyl-nitroso procède *via* un mécanisme concerté asynchrone. De plus, lorsque le diène ou le diénophile ne sont pas symétriques, deux régioisomères peuvent être synthétisés. Lors de réactions de cycloaddition, des sélectivités

¹⁸⁷ Bodnar, B. S.; Miller, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630-5647.

¹⁸⁸ Calvet, G.; Coote, S. C.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2969-2980.

¹⁸⁹ Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031-2043.

¹⁹⁰ Yamamoto, H.; Kawasaki, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 595-607.

sont souvent observées et sont expliquées par les valeurs des coefficients orbitaux tel qu'illustré par l'exemple suivant (Schéma 97).

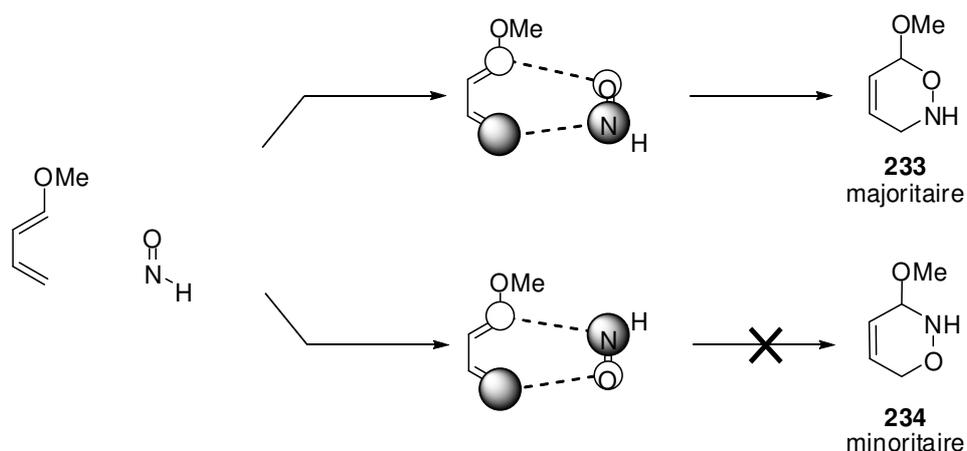


Schéma 97: régiosélectivité due aux valeurs des coefficients orbitaux

Le régioisomère majoritaire **233** est issu d'un état de transition asynchrone. La première liaison à se former est celle qui découle de l'interaction entre les coefficients les plus importants. De plus, la forme *endo* est favorisée par rapport à la forme *exo*. Leach et Houk expliquent ce phénomène par la répulsion électronique entre le doublet non liant de l'azote et l'orbitale π du diène (Schéma 98).^{191,192} Il est également possible d'invoquer que l'interaction défavorable entre les HOMO du diène et du nitroso est minimisée pour l'intermédiaire *endo*.

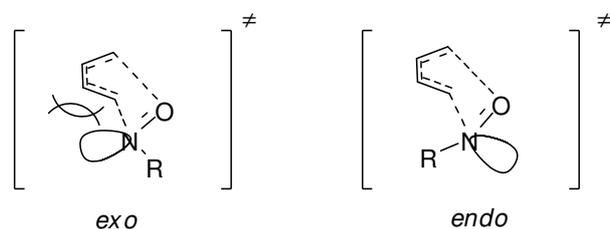


Schéma 98: états de transition d'une réaction entre un alcène et un nitroso

Les réactions de Diels-Alder asymétriques avec des nitroso peuvent être réalisées de trois manières: (i) en couplant le dérivé nitroso à une copule chirale, (ii) en utilisant un diène chiral et enfin (iii) à l'aide d'une catalyse asymétrique. Cette dernière méthode ne connaît jusqu'à présent qu'une seule combinaison complexe métallique chiral/nitroso efficace et n'a été développée que récemment par l'équipe de Yamamoto (Schéma 99).¹⁹³

¹⁹¹ Leach, A. G.; Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5192-5200.

¹⁹² Leach, A. G.; Houk, K. N., *Chem. Commun.* **2002**, 1243-1255.

¹⁹³ Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128-4129.

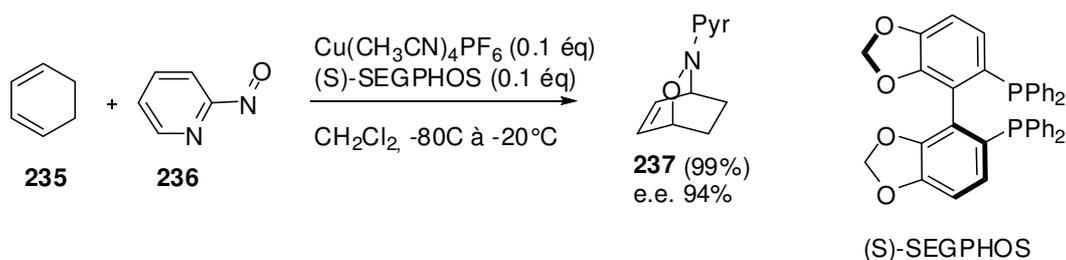


Schéma 99: Diels-Alder asymétrique catalysée par un complexe métallique chiral

L'énantiosélectivité de la réaction est assurée par une double chélation du nitroso (*via* l'oxygène et *via* l'azote de la pyridine) avec le métal qui porte un ligand diphosphine chiral. Les meilleurs résultats sont obtenus avec du SEGPPOS. Cette même équipe a également mis au point une méthode qui permet la rupture du pyridinyl en 3 étapes.

En utilisant cette méthode, l'équipe de Studer a réalisé un dédoublement cinétique de cyclohexadiènes substitués (Schéma 100).¹⁹⁴

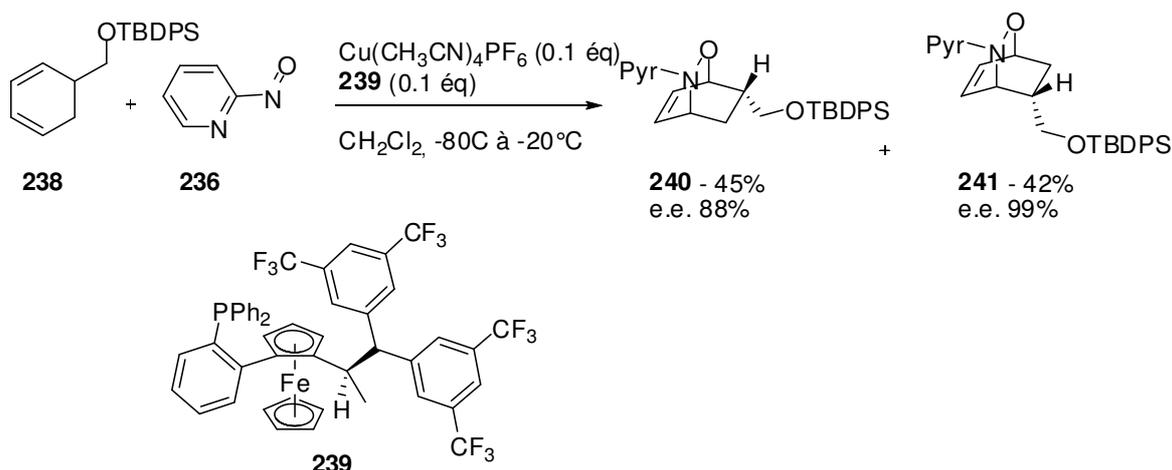


Schéma 100: Dédoublement cinétique par réaction de Diels-Alder asymétrique

Dans le cas où l'addition n'est pas sélective, 8 isomères peuvent être obtenus. Par cette méthode, seulement deux produits sont synthétisés avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Les composés issus de cette réaction ont été fonctionnalisés de façon à obtenir un carbasucre.

Dans un premier temps, ce chapitre s'attachera aux réactions avec des acyl-nitroso et dans un deuxième temps aux réactions avec des pyridinyls-nitroso pour une désymétrisation asymétrique. La réaction de ces deux diénophiles avec des cycloheptatriènes silylés ont auparavant été l'objet d'une étude au sein de notre équipe.

¹⁹⁴ Jana, C. K.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6542-6544.

III-2-2 Acyl-nitroso**III-2-2-1 Travaux antérieurs du groupe**

Des réactions avec des acyl-nitroso sur les substrats **1** et **2** ont été étudiées et conduisent aux composés **242** et **243** issus de la réaction sur les norcaradiènes. Les conditions de réaction se sont avérées cruciales car la présence de sels de sodium (NaIO_4 , NaBF_4) en présence d'un nucléophile (H_2O) entraînent une rupture des liaisons C-N ou C-O de l'hydroxylamine cyclique **243a** (Schéma 101).

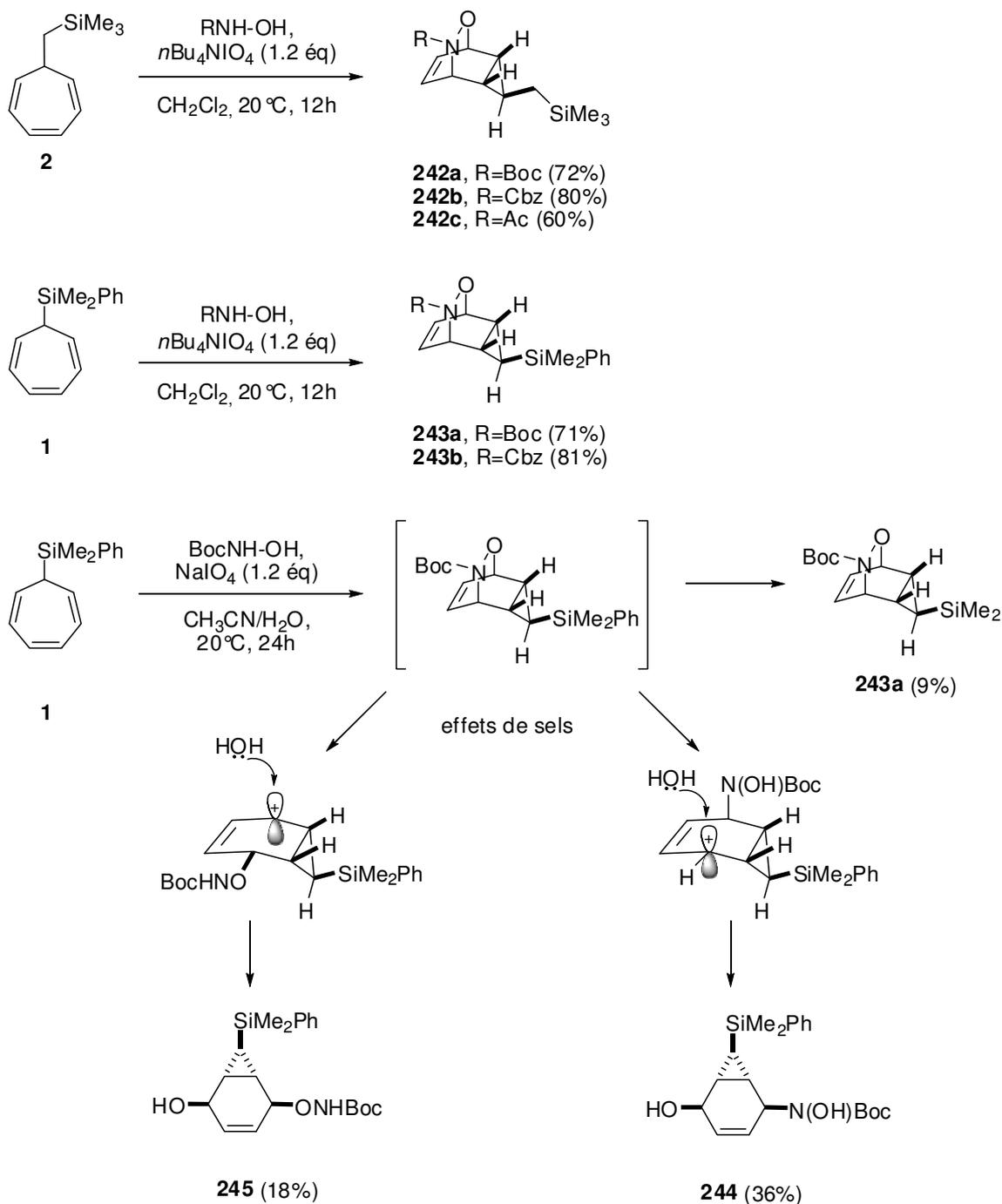


Schéma 101

Une combinaison de cette réaction avec l'ouverture en cascade déjà observée sur le substrat **2** lors des cycloadditions avec la triazoline dione a permis l'obtention élégante du composé **247** *via* une deuxième réaction de Diels-Alder. Ce dernier a été fonctionnalisé pour atteindre des aminocarbases originaux (Schéma 102).⁴⁹

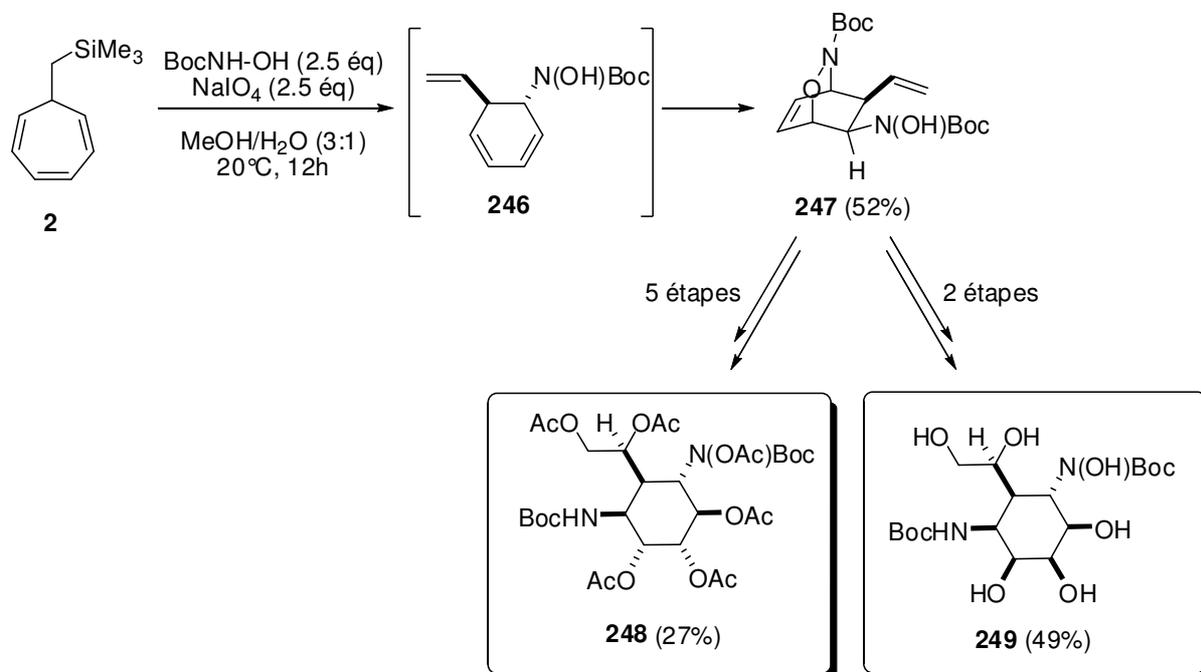
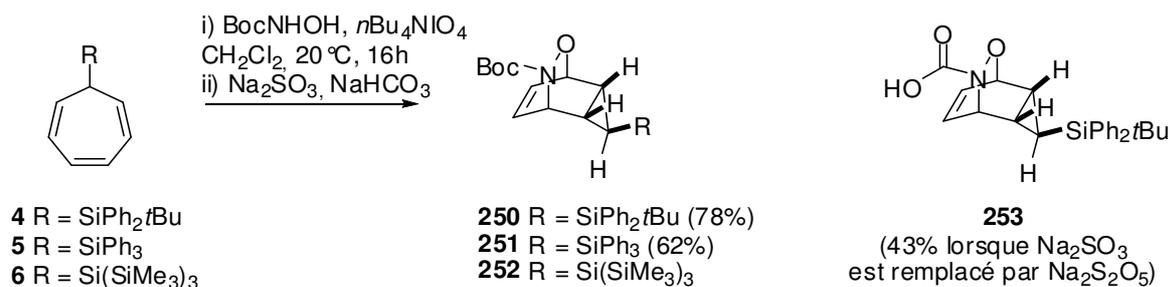


Schéma 102: Réaction tandem permettant d'atteindre les aminocarbases **248** et **249**

Ce travail présentera l'extension de cette étude aux nouveaux cycloheptatriènes silylés.

III-2-2-2 Résultats et discussion

La réaction avec les acyl-nitroso présentée précédemment a été étendue aux autres substrats synthétisés de façon à évaluer une quelconque influence de la nature des substituants silylés (Schéma 103):

Schéma 103 ^{195,196}

Les réactions se sont avérées très propres pour les composés **250** et **251** et le traitement aqueux de la réaction est décisif pour éviter l'obtention de produits de dégradation. En effet, des réducteurs forts tel que Na₂S₂O₅ conduisent dans le cas du composé **250** à l'acide **253** ainsi qu'à un autre produit qui n'a pas été identifié. Le traitement de la réaction avec un réducteur plus doux (Na₂SO₃) conduit à l'obtention du produit attendu sans dégradation.

Dans tous les cas et quelle que soit la nature des substituants sur le Si (alkyle, aromatique ou groupement silylé), la réaction a eu lieu exclusivement sur la forme norcaradiène. Ces résultats conjugués à ceux obtenus précédemment dans notre équipe indiquent qu'indépendamment de la nature du groupement silylé, les réactions avec les acyl-nitroso se font exclusivement sur la forme norcaradiène.

Afin de réaliser une rupture de la liaison N-O de façon originale, nous avons essayé de réaliser un réarrangement de type Kornblum-DeLaMare¹⁸⁵ sur le composé **250**. Toutefois, dans des conditions basiques douces, seul le produit **4** issu d'une réaction de rétro-Diels-Alder est alors observé (Schéma 104).

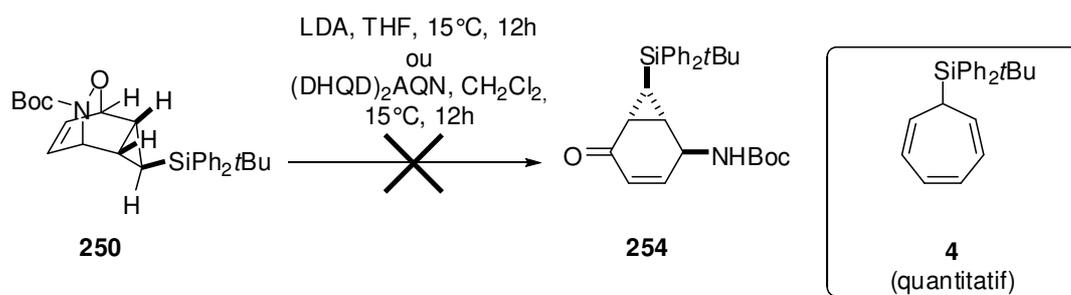


Schéma 104: réaction de rétro Diels-Alder

Devant ce résultat décevant, des fonctionnalisations supplémentaires n'ont pas été essayées et nos efforts se sont concentrés sur un autre nitroso: le pyridinyl-nitroso. Celui-ci permettant de réaliser des réactions d'hétéro-Diels-Alder asymétriques.

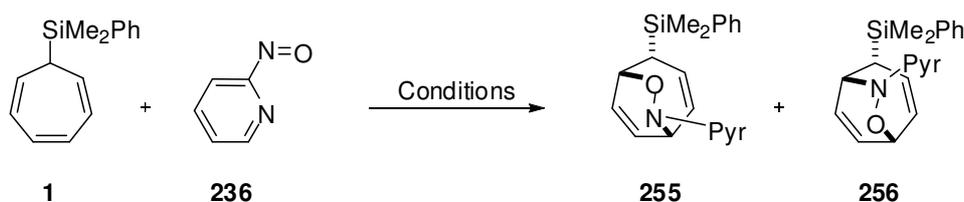
¹⁹⁵ La stéréochimie relative a été attribuée par analogie au composé **243a** dont la structure avait été confirmée par analyse par DRX.

¹⁹⁶ Le rendement du produit **252** n'est pas donné car le produit parfaitement propre n'a pas pu être obtenu; celui-ci se dégradant au cours de la purification.

III-2-3 Pyridinyl-nitroso

III-2-3-1 Travaux antérieurs du groupe

Sur la base des travaux de Yamamoto^{193,189,190} et de Studer,¹⁹⁴ la version racémique de la réaction avec le pyridinyl nitroso **236** a été testée sur le substrat **1**.



Conditions	Rendement (Ratio 255:256)
Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , -78°C à -16 °C, 48h	9% (2:1)
Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , -78°C à 25°C, 2h	20% (1:1)
Cu(OTf) ₂ (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , -78°C à 10 °C, 4h	29% (2:1)

Table 9

Contrairement à ce qui était observé jusqu'à présent (Schéma 101), la réaction de Diels-Alder réalisée avec un pyridinyl-nitroso a conduit aux produits sur la forme cycloheptatriène (**255** et **256**, Table 9). Ce travail présente la poursuite de cette étude.

III-2-3-2 Résultats et discussion

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la cycloaddition du pyridinyl-nitroso avec nos substrats et sans catalyse (Schéma 105).

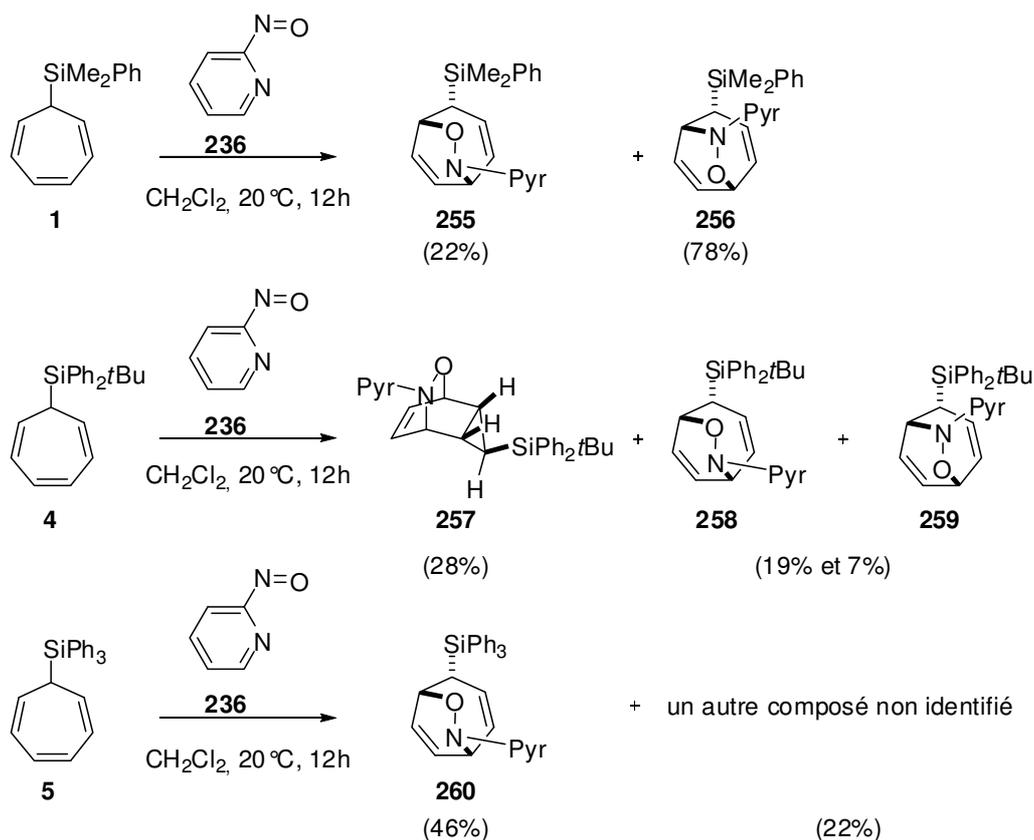


Schéma 105: Réaction non catalysée de **236** sur nos substrats (conversion RMN ^1H)^{197, 198}

Dans tous les cas, les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels sont complexes et les purifications ne permettent pas de séparation entre les cycloadduits. Conformément aux résultats de R. Beniazza, les réactions se font préférentiellement sur la forme CHT. Le composé **257** est le seul cas de réaction sur la forme norcaradiène. Celui-ci n'a pas été obtenu après purification sur gel de silice, mais le signal caractéristique de l'hydrogène au pied du silicium et le jeu de signaux oléfiniques manquant, permettent de conclure sans équivoque à la réaction sur la forme norcaradiène. Sans catalyse, seule la réaction sur le triène **4** est totale. Les régioisomères **258/259** n'ont pas pu être séparés et leur structure n'a pas pu être confirmée, il pourrait donc s'agir d'un mélange de diastéréoisomères. Le sous-produit de la réaction sur **5** n'ayant pas été identifié, nous avons préféré laisser ce substrat de côté pour la suite de l'étude.

De façon à augmenter la régiosélectivité des réactions avec **1** et **4**, la température de la réaction a été descendue à -78°C (Table 9). D'autre part, la vitesse de la réaction est pour le moment trop rapide sans catalyseur pour espérer développer une version asymétrique efficace. Sur le substrat **1**, la diminution de la température ne change pas le ratio (entrée **B**, Table 10). A l'inverse, sur le substrat **4**, à plus basse température, les ratios entre les composés changent

¹⁹⁷ Les stéréochimies ont été attribuées sur la base des travaux antérieurs.

¹⁹⁸ La description du régioisomère majoritaire **255** par Redouane Beniazza correspond au produit minoritaire dans nos expériences.

Chapitre III

en faveur du composé **257** (Entrée **D**, Table 10). De plus, la réaction est ralentie ce qui pourrait laisser place à une catalyse asymétrique.

Entrée	Substrat	Température	Conversion	Ratio	
				255	256
A	1	20°C, 2h30	100%	22	78
B	1	-78°C, 20h	100%	21	79
				257	258/259
C	4	20°C, 18h	54%	52	35:13
D	4	-78°C, 16h puis -10°C, 16h	63%	79	16:5

Table 10: Etude de l'effet de variation de la température

Les réactions ont alors été tentées en présence de catalyseurs métalliques. Alors que les ratios ne changent pas de façon significative, la conversion est diminuée par la présence des catalyseurs et ce quel que soit le substrat (Entrées **B**, **C**, **E** et **F**, Table 11).

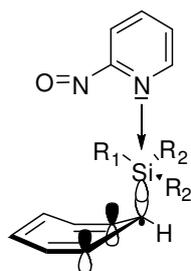
Ce résultat est d'autant plus surprenant que les conditions avec le cuivre I sont identiques à celle développées par l'équipe de Yamamoto (Entrées **B** et **E**, Table 11).¹⁹³

Entrée	Substrat	Température	Catalyse	Conversion	Ratio	
					255	256
A	1	-78°C, 20h	-	100%	21	79
B	1	-78°C à -20°C, 20h	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%) (±) BINAP (10 mol%)	62%	20	80
C	1	-78°C à -20°C, 20h	Ag(OTf) (10 mol%) (±) BINAP (5 mol%)	22%	20	80
					257	258/259
D	4	-78°C, 16h puis -10°C, 16h	-	63%	79	16:5
E	4	-78°C 15°C, 20h	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%) (±) BINAP (10 mol%)	0%	-	-
F	4	-78°C à -47°C, 20h	Ag(OTf) (10 mol%) (±) BINAP (5 mol%)	31%	76	18:6
G	4	T.A., 20h	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (20 mol%) dppe (20 mol%)	0%	-	-
H	4	T.A., 20h	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%)	0%	-	-

Table 11: Avec catalyseurs métalliques

D'autre part, nos essais de mesure des énantiosélectivités par HPLC chirale n'ont pas conduit à une séparation suffisante des énantiomères pour l'obtention d'un résultat quantifiable quelles que soient les conditions d'élution employées. Devant nos problèmes de catalyse et la mauvaise séparation de nos composés en HPLC, nous n'avons pas essayé de développer la version asymétrique.

Afin de rationaliser la différence de réactivité du substrat **1** selon la nature des réactifs nitroso, nous avons envisagé une chélation entre l'azote de la pyridine (π -donneur) et le silicium (π -accepteur). Le silicium serait ainsi plus riche et la σ -donation serait plus forte, augmentant ainsi le niveau de la HOMO de la forme CHT-*endo*.

Schéma 106: effet β du silicium renforcé par la pyridine

La réaction avec le nitrosobenzène a donc été réalisée et a conduit à un seul produit de cycloaddition sur la forme cycloheptatriène (Schéma 107). Malheureusement les analyses RMN 2D n'ont pas permis l'assignation de la structure. La réaction a toujours lieu sur la forme cycloheptatriène, ce qui réfute notre première hypothèse.

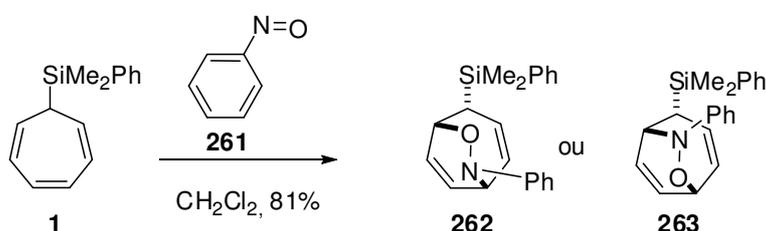


Schéma 107

Une deuxième hypothèse serait que le groupement aryle soit à l'origine de cette différence de sélectivité. En effet, des différences entre des nitroso aryl et alkyl avaient déjà été observées mais sans être expliquées.¹⁹⁹ Il est possible que la partie aromatique du pyridinyl interagisse avec les oléfines des CHT/NCD. Ces interactions secondaires pourraient alors modifier les HOMO mais aussi les populations de chaque forme. La réaction du phényl-nitroso réagissant lui-aussi sur le cycloheptatriène serait en accord avec cette hypothèse.^{200,201}

Ces derniers résultats indiquent que selon le diénophile choisi la réaction peut être complètement déplacée vers une forme ou sur l'autre indépendamment de la nature du groupement silylé. Nous nous sommes alors intéressés à un autre diénophile: l'oxygène singulet. Tout comme la triazoline dione et les nitroso, l'oxygène singulet possède une LUMO basse.¹⁹² Toutefois alors que le mécanisme de cycloaddition avec les nitroso et la triazoline dione est supposé suivre un mécanisme concerté asynchrone, les réactions de cycloadditions [4+2] entre l'oxygène singulet et un diène cyclique impliqueraient un mécanisme par étape.¹⁹² Les réactions de cycloadditions entre nos CHT silylés et l'oxygène ont été étudiées.

¹⁹⁹ Boger, D. L.; Patel, M.; Takusagawa, F., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1911-1916.

²⁰⁰ Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4513-4516.

²⁰¹ Ujaque, G.; Lee, P. S.; Houk, K. N.; Hentemann, M. F.; Danishefsky, S. J., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3423-3430.

III-3 [4+2] photochimique: l'oxygène singulet

III-3-1 Principe

L'oxygène singulet est un réactif puissant dont la génération est simple et peu coûteuse. De plus, cet oxydant est hautement sélectif des oléfines; les protections des autres fonctions de la molécule ne sont donc pas nécessaires. Pour générer de l'oxygène singulet, l'oxygène triplet (état fondamental) est excité par voie photochimique ou par voie chimique (sans irradiation lumineuse). La méthode photochimique est la plus usitée et est celle qui a été utilisée dans nos expériences. Elle permet des réactions très propres à faible température et aucun déchet n'est généré (les méthodes chimiques ne lui sont préférées que lorsque les substrats ne tolèrent pas d'irradiation UV). Un photosensibilisateur en très faible quantité est alors excité par rayonnement UV et transfère son énergie à l'oxygène triplet (Figure 6).

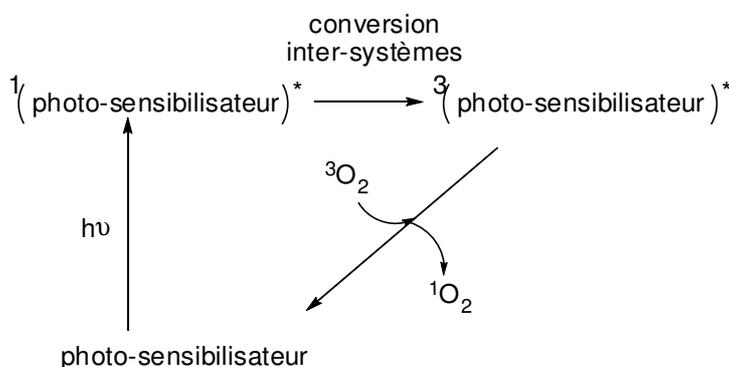


Figure 6

L'oxygène singulet généré est alors réactif et peut réaliser diverses réactions avec des alcènes. Plusieurs intermédiaires sont décrits dans la littérature, chacun conduisant à des produits différents. Ainsi la réaction sur une oléfine non conjuguée conduit soit à une réaction [2+2] photochimique, soit à une réaction ène, alors que les réactions sur les diènes cycliques non aromatiques sont connues pour donner exclusivement des endo-péroxydes (Schéma 108).^{202,203} Cette dernière est considérée comme passant par un mécanisme étape par étape *via* un intermédiaire diradicalaire polarisé.¹⁹² Les travaux réalisés par Adam et Balci montrent que les cycloheptatriènes réagissent en tant que diènes (chapitre 1).

²⁰² Zamadar, M.; Greer, A., *Singlet Oxygen as a Reagent in Organic Synthesis*, in *Handbook of Synthetic Photochemistry*. 2010, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p. 353-386.

²⁰³ Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F., *active oxygen in chemistry*. Search series, ed. B.A. P. Vol. 2. 1995, Blackies A & P.

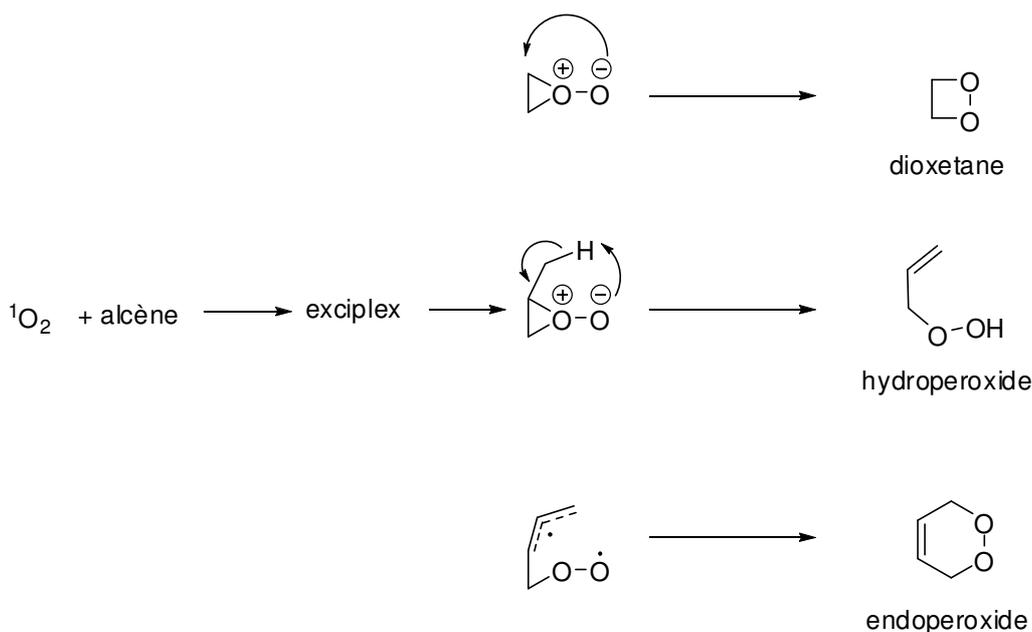


Schéma 108: Réaction de photo-oxygénation sur un alcène

III-3-2 Résultats et discussion

La photo-oxygénation du substrat **1** a été réalisée (Schéma 109). Après 4 heures, la réaction est totale et un mélange de trois produits est obtenu.

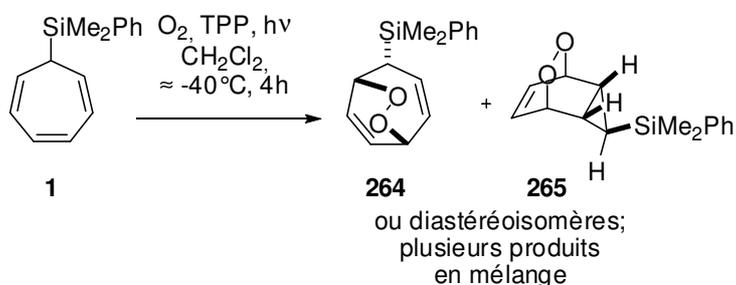
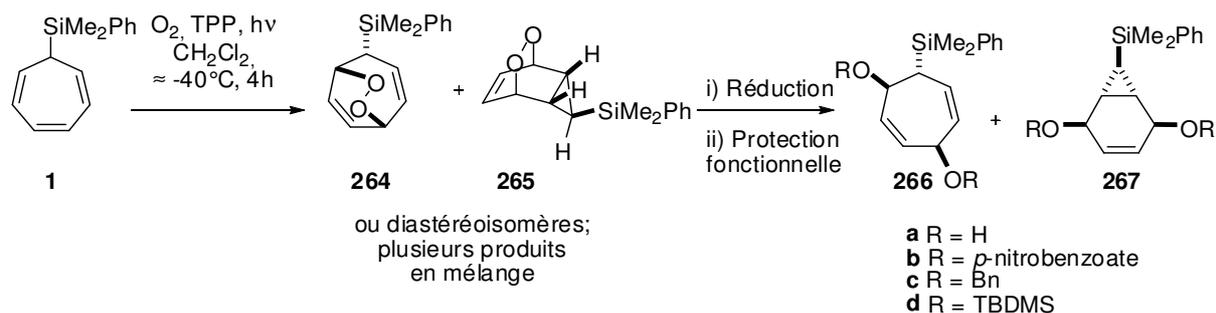


Schéma 109

La réaction semble se faire majoritairement sur le triène et des traces d'une réaction sur le norcaradiène sont visibles par RMN ^1H ; un composé supplémentaire n'a pas pu être identifié à partir du mélange brut. Les produits obtenus se dégradent au cours des purifications, ce qui n'est pas surprenant considérant la fragilité de nombreux endopéroxydes. Aussi de façon à identifier plus clairement les composants du mélange réactionnel, celui-ci a été réduit après la photo-oxygénation pour obtenir des diols caractérisables (Table 12). La méthode utilisant du LiAlH_4 a permis d'isoler un produit mais celui-ci s'est dégradé rapidement et des analyses complètes n'ont pas pu être effectuées (Entrée **C**, Table 12). Une alternative a été d'essayer de protéger le diol qui découle de la réduction, sans effectuer de purification préalable (Entrée **D**, **E** et **F**, Table 12).



Entrée	Conditions	Produits isolés (rendement)
A	Thiourée, MeOH, 13°C, 48h	dégradation
B	Mo(CO) ₆ , CH ₃ CN/H ₂ O, 90°C, 12h	dégradation
C	LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C, 16h	266a (28%) mais dégradation très rapide de celui-ci
D	i) LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C, 16h ii) chlorure de <i>p</i> -nitrobenzoate, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂	267b
E	i) LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C, 16h ii) BnBr, <i>n</i> Bu ₄ NI, Ag ₂ O	266c (7%), 267c (4%)
F	i) LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C, 16h ii) TBDMSCl, imidazole, DMF	dégradation

Table 12: Dérivatisation des produits de photo-oxygénation

La formation des produits **266c**, **267b** et **267c** prouvent que les produits **264** et **265** ont été formés au cours de la photo-oxygénation. Nous avons supposé que les dégradations pouvaient être liées à la fonction allyl-silane, les oléfines et l'endopéroxyde ont donc été réduits en une seule étape à l'aide de palladium sur charbon en présence de dihydrogène (Figure 7).

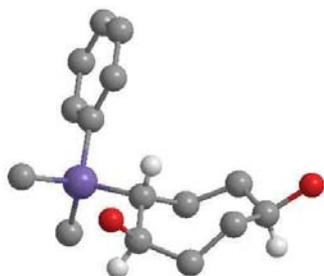
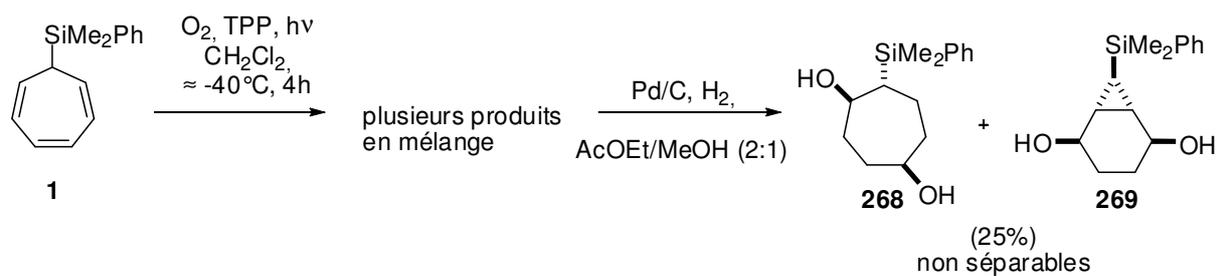


Figure 7

Les deux produits **268** et **269** sont obtenus avec 25% de rendement en un mélange non séparable. Une analyse DRX du mélange permet de montrer que la photo-oxygénation sur la forme cycloheptatriène se fait là encore en *anti* du groupement silylé. Malheureusement, la recrystallisation ne s'est pas avéré une méthode satisfaisante de séparation des deux isomères. La nature du troisième produit visible sur le spectre RMN de la réaction de photo-oxygénation reste inconnue. La réaction de photo-oxygénation a ensuite été tentée sur les autres substrats (Schéma 110).

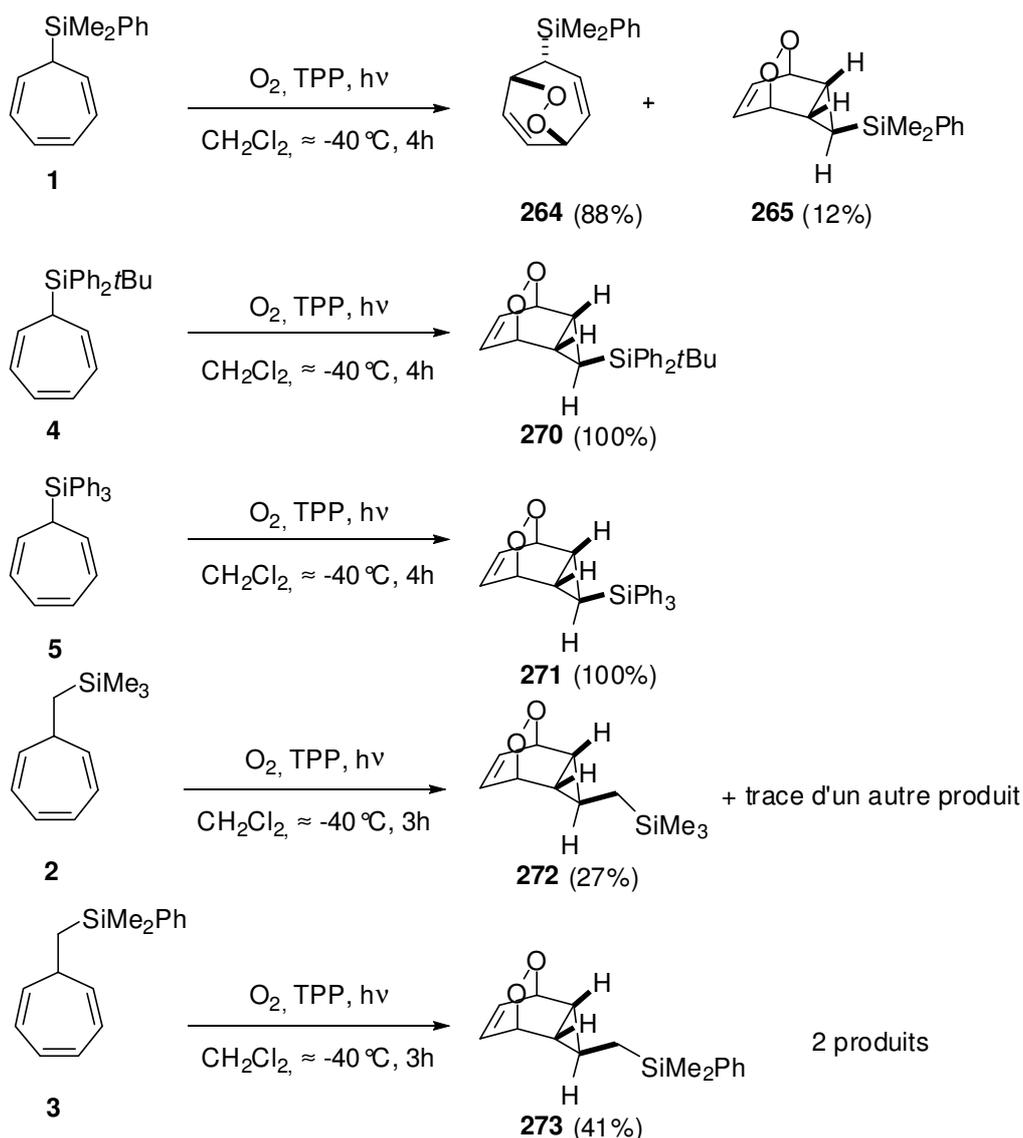


Schéma 110: Réaction de photo-oxygénation sur 4 triènes silylés (conversion RMN ^1H)²⁰⁴

Le triène **1** est le seul à réagir sous la forme cycloheptatriène à l'identique de ce qui avait été observé pour les réactions avec les composés azo (Schéma 110). Les autres triènes réagissent sous la forme norcaradiène dont un diastéréoisomère est systématiquement très majoritaire. Les réactions sur les substrats **2** et **3** ont été les seules à ne pas être quantitatives. Une optimisation de la réaction sur le substrat **3** a été tentée (Table 13). Lorsque la température et la durée de la réaction sont augmentées, la conversion est diminuée (Entrée **B**, Table 13). Supposant une mauvaise stabilité du produit **273** et la réversibilité de la réaction, la température a été abaissée, mais aucune amélioration n'a été observée (Entrée **C**, Table 13). De façon à réaliser une réaction de Kornblum-DeLaMare *in situ*, de la triéthylamine a été ajoutée au mélange réactionnel (Entrée **D**, Table 13). Cette réaction fût elle aussi un échec et n'a conduit qu'à la récupération du triène de départ. La quantité de photo-sensibilisateur a été augmentée de façon à accroître la quantité d'oxygène singulet présent dans le milieu mais cela

²⁰⁴ La stéréochimie des composés **265**, **271**, **272** et **273** a été assignée par analogie avec le composé **270**.

n'a pas permis d'améliorer la conversion (Entrée **E**, Table 13). Aussi le meilleur rendement pour le produit **273** reste de 41%. De la même façon, les essais d'optimisation sur le substrat **2** n'ont permis d'améliorer la conversion qu'à hauteur de 45% en allongeant les temps de réaction.

Entrée	Conditions	conversion en 273
A	-40°C, 3h, 0.03 éq de TPP	41%
B	-40°C à -10°C, 6h, 0.03 éq de TPP	13%
C	-60°C, 6h, 0.03 éq de TPP	traces
D	-50°C, 6h, 0.03 éq de TPP, 1 éq. de triéthylamine	traces du produit de Kornblum DeLaMare
E	-35°C, 3h, 0.06 éq de TPP	traces

Table 13: essais d'optimisation de la réaction de photo-oxygénation sur **3**

Bien que les RMN des mélanges réactionnels bruts soient sans équivoque, les endopéroxydes n'ont là encore, pas pu être isolés. Aussi nous avons systématiquement procédé à des réactions de Kornblum-DeLaMare sur les mélanges réactionnels bruts de façon à pouvoir caractériser rigoureusement les produits obtenus.²⁰⁵ Toutefois, cette réaction sur le substrat **1** n'a conduit qu'à des mélanges non séparables de produits non identifiables. La stéréochimie du composé **270** a été révélée par analyse par DRX du composé **274** issu d'une réaction de Kornblum-DeLaMare (Schéma 111).

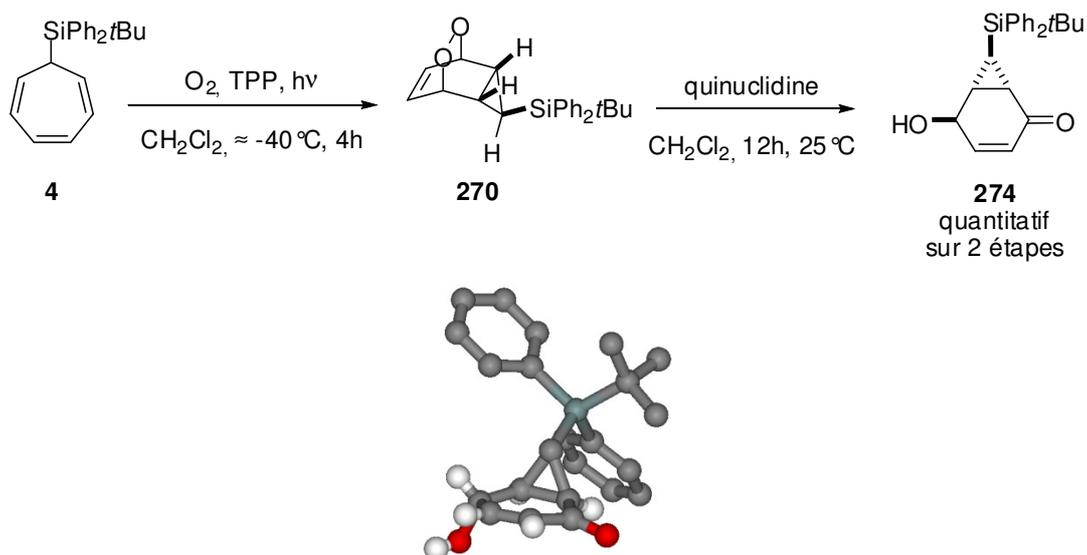


Schéma 111: Réaction de Kornblum-DeLaMare sur le substrat **4**

²⁰⁵ Ces composés seront notés N° de l'endoperoxyde' dans la partie expérimentale.

La cycloaddition se fait sur la face opposée au cyclopropane (sur la face convexe). On peut supposer que les réactions sur les autres norcaradiènes procèdent avec la même topicité. Curieusement, bien que la réaction de Kornblum-DeLaMare soit réalisée dans le même solvant que la photo-oxygénation et qu'aucune purification préalable ne soit nécessaire à celle-ci, l'ajout de la base directement dans le mélange réactionnel (après extinction de la lampe et retour à température ambiante) ne permet pas la réaction. Pour que la réaction fonctionne, le mélange réactionnel doit être évaporé puis re-solubilisé dans du dichlorométhane. Le dégazage du solvant oxygéné avec de l'azote n'a pas apporté d'amélioration. La forte dilution de la réaction de photo-oxygénation pourrait être à l'origine de ce phénomène.

Notre méthodologie permet ainsi, selon la nature du substituant silylé d'obtenir des cycles à 7 chaînons ou des cycles à 6 chaînons potentiellement fonctionnalisables. Toutefois une rationalisation n'a pas été possible. Afin d'obtenir des informations complémentaires, nous avons essayé de synthétiser deux nouveaux triènes porteurs des groupements silylés différents (Schéma 112). Le substrat **275** analogue au triène **4** aurait permis de diminuer l'effet σ -donneur du groupement silylé ce qui défavoriserait les formes NCD. Le triène **276** aurait permis de diminuer la gêne stérique par rapport au substrat **4**.

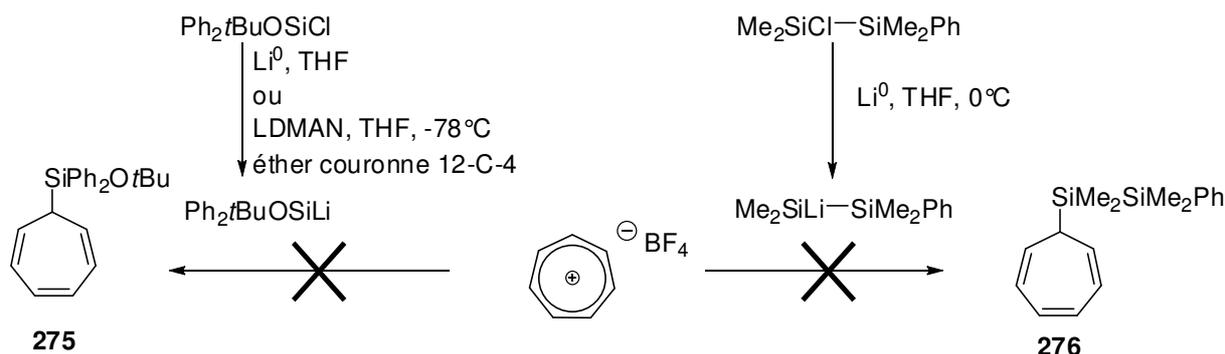


Schéma 112: tentative de synthèse de deux nouveaux CHT **275** et **276**

Malheureusement, ces produits n'ont jamais pu être synthétisés. Dans le cas du substrat **276** il est possible que la liaison Si-Si se rompe dans ces conditions réactionnelles. Nous avons abandonné la synthèse de nouveaux substrats pour nous concentrer sur la valorisation des cycloadduits. Nous avons choisi de développer des synthèses de mimes de sucres *via* la réaction de photo-oxygénation.

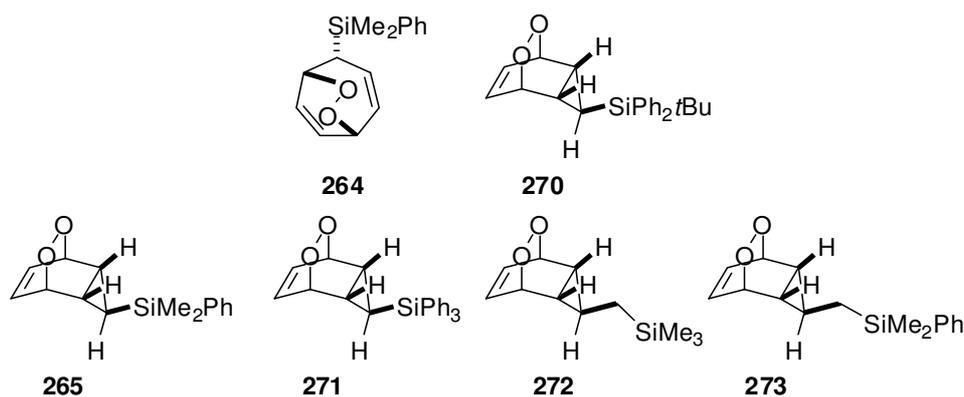


Schéma 113

A partir des composés **264** et **270**, plusieurs synthèses de mimes de sucres ont été envisagées; les composés **265**, **271**, **272** et **273** n'étaient pas exploitables dans le cadre de synthèses multi-étapes (Schéma 113).

III-4 Fonctionnalisation des composés de photo-oxygénation

III-4-1 Etude Bibliographique

De nombreuses synthèses utilisent la photo-oxygénation de diène comme source de fonctions hydroxyles ou cétones. Le prochain paragraphe présente quelques exemples récents de l'utilisation de cette réaction et la transformation de l'endoperoxide obtenu pour la synthèse de composés d'intérêt thérapeutique.

III-4-1-1 Synthèse de cyclitols

Salamci a réalisé la synthèse de 2 cyclooctane-tetraols (Schéma 114).²⁰⁶ Ces composés sont susceptibles de présenter des activités inhibitrices de glycosidases intéressantes en raison de leur grande flexibilité.

²⁰⁶ Salamci, E., *Tetrahedron* **2010**, 66, 4010-4015.

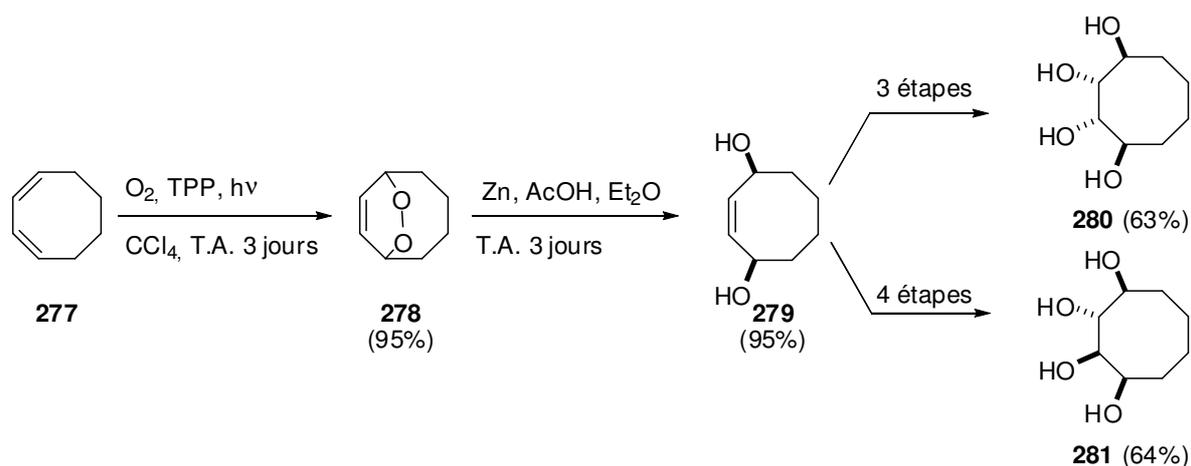


Schéma 114

La première étape est la réaction de photo-oxygénation et l'endopéroxyde est le seul produit obtenu. Sa réduction est réalisée avec un rendement de 95%. L'oléfine restante a été fonctionnalisée soit par une dihydroxylation selon le procédé UpJohn (conduisant au produit **280**), soit par époxydation au *m*-CPBA suivie d'une ouverture (pour conduire au composé **281**). Les deux synthèses sont courtes et permettent l'obtention des composés **280** et **281** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec des rendements satisfaisants. Toutefois la synthèse de **281** est effectuée en version racémique et aucun essai en version asymétrique n'a été rapporté. De plus, bien que la publication défende les applications biologiques potentielles des cibles présentées, aucune évaluation de leur activité n'a été rapportée.

III-4-1-2 Synthèse d'aminocyclitols

L'équipe de Balci a récemment publié une synthèse d'aminocyclitol *via* une réaction de photooxygénation (Schéma 115).²⁰⁷

²⁰⁷ Kurbanoglu, N. I.; Çelik, M.; Kilic, H.; Alp, C.; Sahin, E.; Balci, M., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3485-3489.

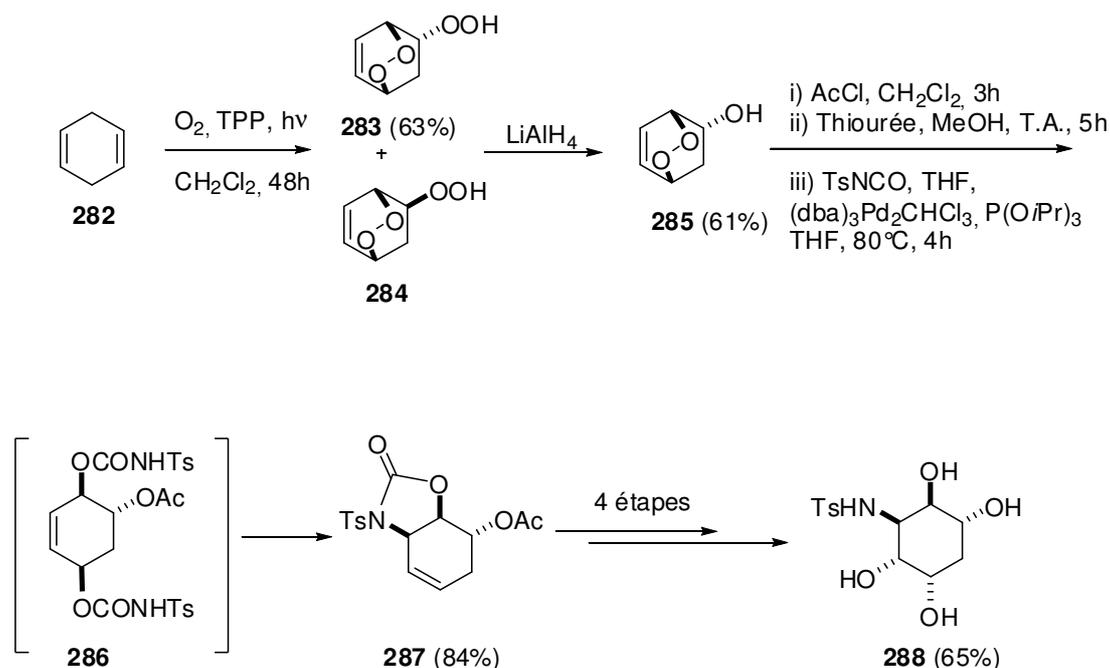


Schéma 115: Synthèse d'aminocyclitol par l'équipe de Balci et Celik

La première étape est là encore l'étape de photo-oxygénation qui permet une élégante cascade en réaction/cycloaddition. Ce composé est ensuite fonctionnalisé de façon à obtenir *in situ* l'intermédiaire **286** qui est cyclisé régiosélectivement en oxazolidinone **287** par une catalyse au palladium. La régiosélectivité est expliquée par la présence de l'acétate électroattracteur qui empêcherait l'élimination du carbamate en α de celui-ci. L'amine ainsi introduite est ensuite déprotégée en milieu basique et le composé **288** est obtenu après dihydroxylation et déprotection. La synthèse est là aussi racémique.

III-4-1-3 Synthèse de l'épicoccin G

L'équipe de Nicolaou a publié une synthèse originale de l'épicoccin G qui présente des activités anti-VIH (Schéma 116).²⁰⁸ La synthèse utilise la centro-symétrie de la molécule finale pour minimiser le nombre d'étapes de synthèse en réalisant chaque réaction sur les deux côtés de la molécule simultanément.

²⁰⁸ Nicolaou, K. C.; Totokotsopoulos, S.; Giguère, D.; Sun, Y.-P.; Sarlah, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8150-8153.

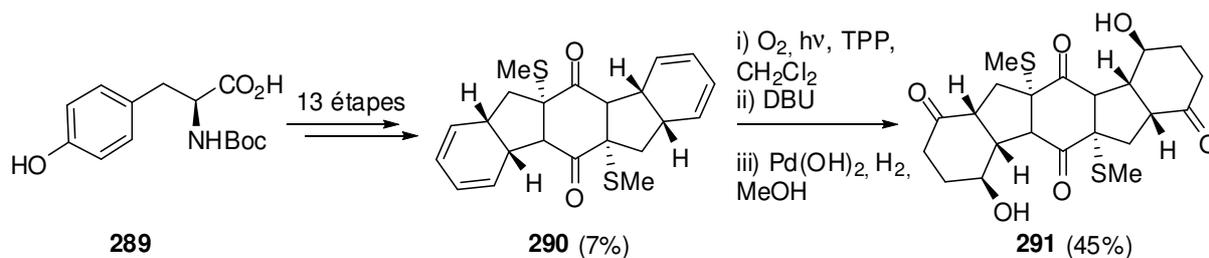


Schéma 116

Une des étapes clés est une photo-oxygénation suivie d'une réaction de Kornblum-DeLaMare réalisée sur le substrat **290**. Les auteurs n'ont en revanche pas proposé d'hypothèse expliquant sa régiosélectivité. La réaction de photooxygénation est là aussi diastéréosélective.

La réaction de Kornblum-DeLaMare peut être réalisée en version asymétrique tel que l'a récemment montré l'équipe de Toste (Schéma 117).²⁰⁹

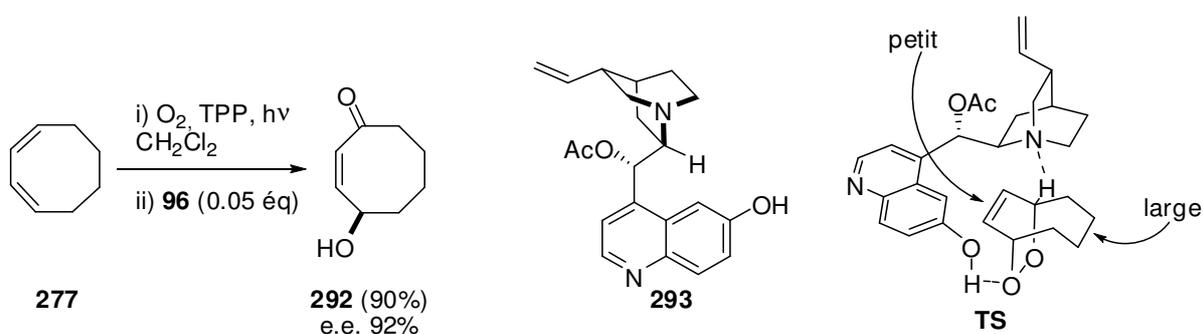


Schéma 117: désymétrisation d'endopéroxyde par réaction de Kornblum DeLaMare asymétrique par l'équipe de Toste

Les meilleurs résultats (rendement et excès) ont été obtenus à partir d'un dérivé de la quinidine. Un état de transition impliquant l'activation de l'endopéroxyde par la fonction hydroxyle de **293** est proposé. Cette interaction créerait ainsi une cavité dans laquelle seul le fragment peu encombré du substrat serait accepté.

²⁰⁹ Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658-12659.

III-4-1-4 Synthèse de la 9-épi-pyrénolide

Les réactions sur des hétérocycles peuvent conduire à des réactions cascades comme cela a été élégamment illustré dans la synthèse suivante développée par l'équipe de Vassilikogiannakis (Schéma 118).²¹⁰

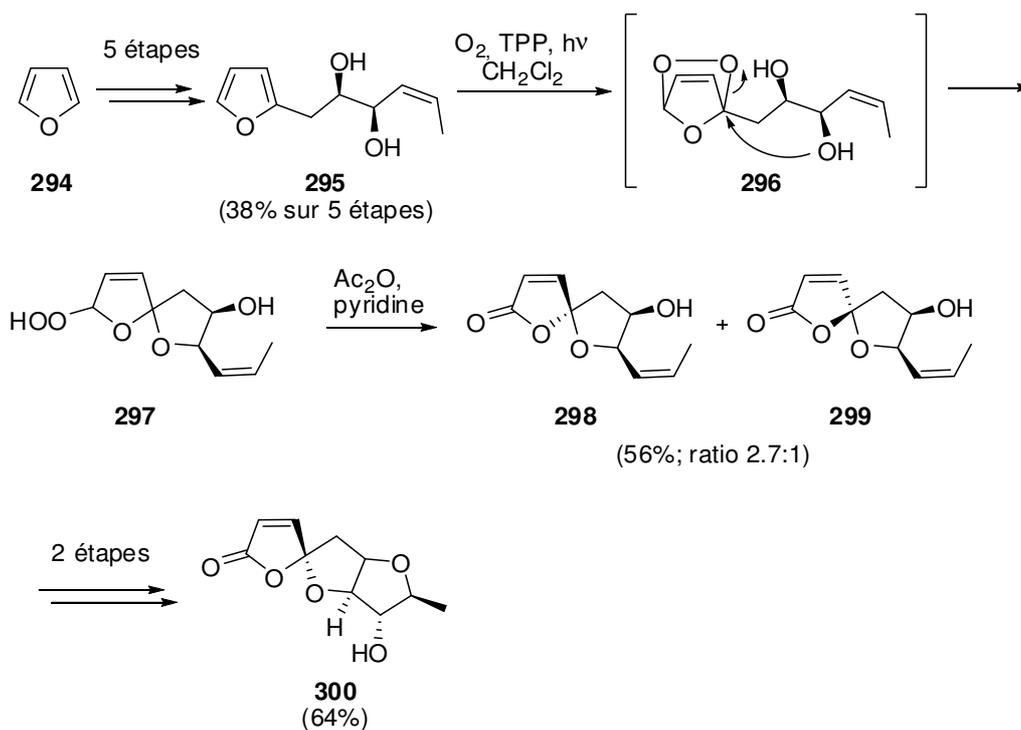


Schéma 118

L'endopéroxyde issu de la photo-oxygénation **296** est ouvert par la fonction hydroxyle pour conduire au mélange des 4 diastéréoisomères possibles du spirocétal hydroperoxyde **297**. La transformation de l'hydroperoxyde en carbonyle permet de réduire ce nombre de diastéréoisomères aux composés **298** et **299**. Deux étapes supplémentaires à partir de **299** permettent l'obtention de la 9-épi-pyrénolide **300**. La synthèse de spirocétals a été largement développée par cette équipe, une revue vient d'ailleurs de paraître sur le sujet.²¹¹

²¹⁰ Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4556-4559.

²¹¹ Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.

III-4-2 Vers des amino-carbasucres : résultats et discussion**III-4-2-1 Désymétrisation**

Comme décrit précédemment, lorsque la réaction est réalisée sur les cycloheptatriènes **2**, **4** et **5**, la réaction de photo-oxygénation se fait sur la forme norcaradiène. Afin de réaliser une désymétrisation, plusieurs approches ont été envisagées. Par exemple, la désymétrisation par addition d'un cuprate sur l'oléfine de **270** a été tentée, mais la réaction n'a conduit qu'à de la dégradation (Schéma 119). La stabilité du peroxyde **301** dans de telles conditions a été remise en question.

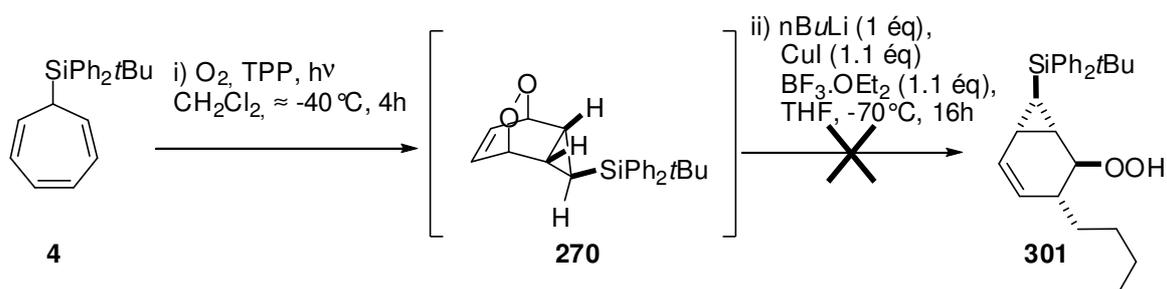


Schéma 119: Essai d'addition d'un cuprate en version racémique sur **270**

Nous avons aussi envisagé d'ouvrir l'endoperoxyde *via* l'addition d'un nucléophile en présence d'un acide de Lewis (par analogie avec les réactions d'ouverture des liaisons C-N et C-O, Schéma 101). Cette méthode aurait permis de développer une approche asymétrique; la faisabilité des réactions a été évaluée en version racémique. Malheureusement, là encore seule de la dégradation est observée (Schéma 120).

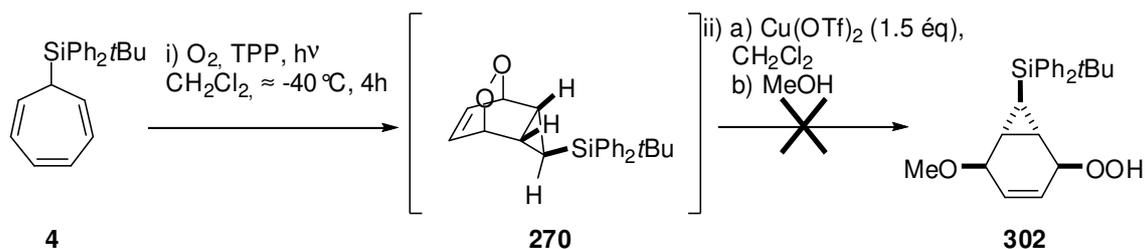
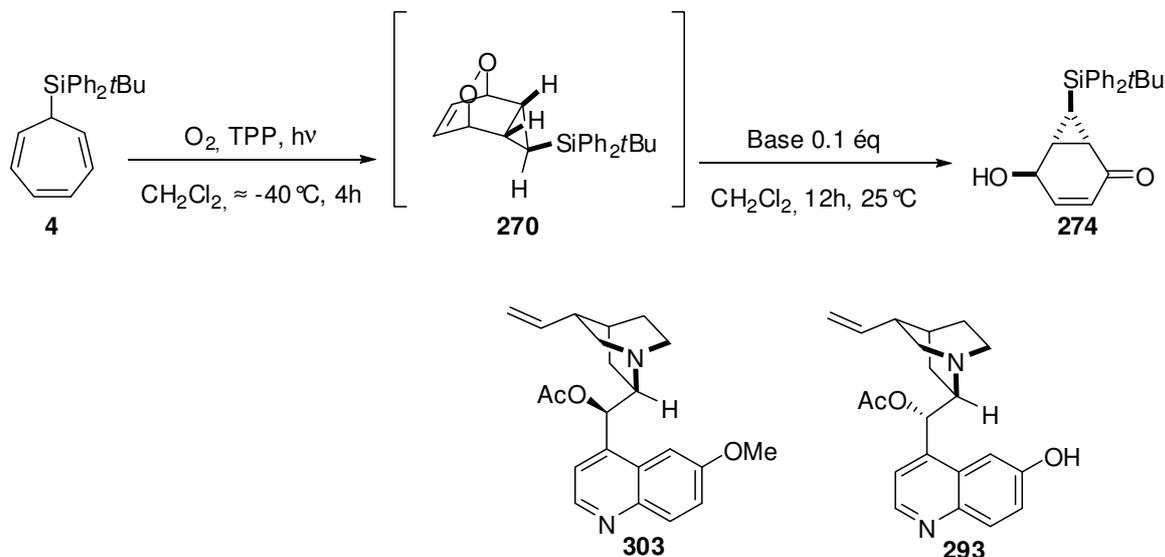


Schéma 120

Nous nous sommes donc intéressés à nouveau à la réaction de Kornblum-DeLaMare qui avait déjà permis l'obtention de **274**. Comme décrit précédemment cette approche peut être réalisée en version asymétrique (travaux de Toste, Schéma 117). Ainsi, des essais de Kornblum-DeLaMare énantiosélectives ont été réalisés sur le substrat **4** (Table 14). Des dérivés d'alcaloïdes de type cinchona commerciaux ont permis d'atteindre des excès énantiomériques prometteurs (Entrée **C** et **D**, Table 14), mais les rendements sont moins bons qu'en version racémique (Entrée **A**, Table 14). Nous avons alors réalisé les transformations nécessaires à l'obtention du dérivé de la quinidine **293** donnant les meilleurs résultats pour l'équipe de

Toste. Ce dérivé a permis d'augmenter les excès énantiomériques à hauteur de 74% bien que le rendement de la réaction avec cette amine reste modeste (Entrée I, Table 14).



Entrée	Base	rendement	e.e. ²¹²
A	quinine	79%	11%
B	quinidine	36%	-21%
C	(DHQ) ₂ AQN	44%	38%
D	(DHQD) ₂ AQN	44%	-56%
E	(DHQ) ₂ PHAL	31%	-20%
F	(DHQ) ₂ PYR	19%	17%
G	(DHQD) ₂ PYR	31%	-20%
H	303	70%	-4%
I	293	41%	-74%

Table 14: Réaction de Kornblum DeLaMare asymétrique sur **270**

Avec cette méthode de désymétrisation en main, nous avons choisi de commencer par tester des synthèses en version racémiques à partir du produit **274** (généralisé *via* une réaction de Kornblum-DeLaMare avec de la quinuclidine). Plusieurs fonctionnalisations ont alors été envisagées pour atteindre des aminocarboses (Schéma 121).

²¹² Les mesures ont été réalisées par HPLC chirale. Les signes + et - ont été attribués arbitrairement pour comparer l'énantiomère formé en fonction des amines choisies. Ces signes ne représentent donc pas le signe du pouvoir rotatoire.

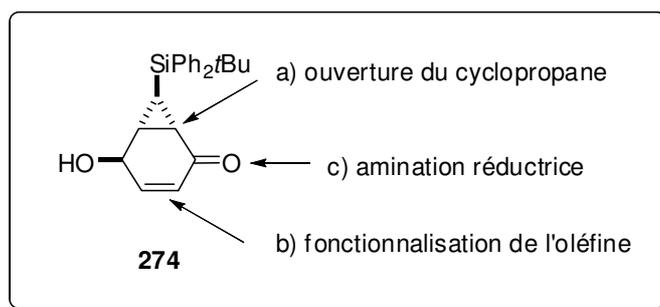


Schéma 121: fonctionnalisation de **274** pour la synthèse d'un aminocarbasucre

Au vu des échecs de nos tentatives d'oxydation de la liaison C-Si sur un cyclopropane (cf. chapitre 2), nous avons décidé de commencer par vérifier la faisabilité d'une ouverture du cyclopropane.

III-4-2-2 Fonctionnalisation

a) Ouverture du cyclopropane

La cétone étant en α du cyclopropane nous avons envisagé l'ouverture du cyclopropane par une cascade radicalaire amorcée par la formation d'un radical anion cétyle (Schéma 122).

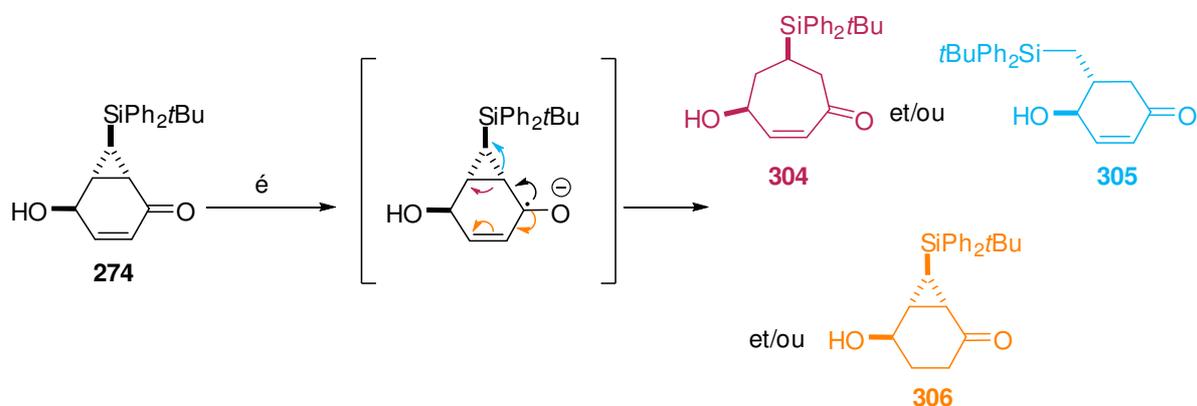


Schéma 122: Ouverture du cyclopropane *via* un radical cétyl

Une fois ce radical généré, deux β -fragmentations sont possibles conduisant aux composés **304** et **305**. Les effets stéréo-électroniques devraient cependant favoriser la formation du composé **305** qui conduiraient au meilleur recouvrement orbitalaire du radical cétyl et de la liaison **a** du cyclopropane (par rapport à la liaison **b**) (Schéma 123).^{213,214} Le radical anion formé pour atteindre la molécule **304** serait cependant plus stable que celui formé pour atteindre **305** car il serait situé en β du silicium. Toutefois la stabilité du radical formé est un

²¹³ Cossy, J.; Furet, N., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8107-8110.

²¹⁴ Lee, P. H.; Lee, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7889-7892.

facteur moins déterminant que les effets stéréoélectroniques dans le contrôle des ouvertures de cycles par voie radicalaire.²¹⁵

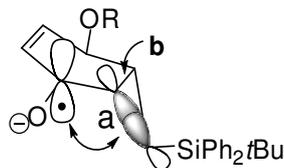


Schéma 123: recouvrement orbitalaire entre le radical cétyl et la liaison **a** du cyclopropane

Dans un premier temps, les essais ont été réalisés sur le composé **307** dont la fonction hydroxyle est protégée.

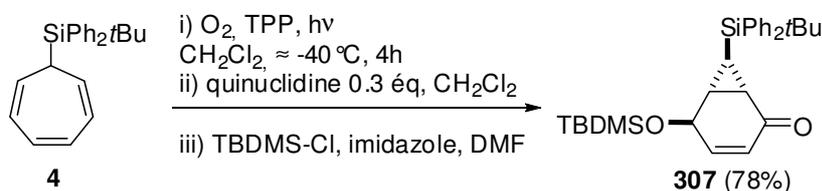


Schéma 124: Protection fonctionnelle de la fonction hydroxyle

La synthèse du composé **307** a été optimisée jusqu'à obtenir 78% de rendement en 3 étapes séquentielles et une seule purification (Schéma 124). Dans un premier temps, nous avons choisi le réactif SmI₂ connu pour promouvoir ce type de réactions radicalaires.^{216,217,218,219} De plus, le réactif peut être préparé rapidement avant chaque utilisation et sa couleur est un bon indicateur de sa qualité.

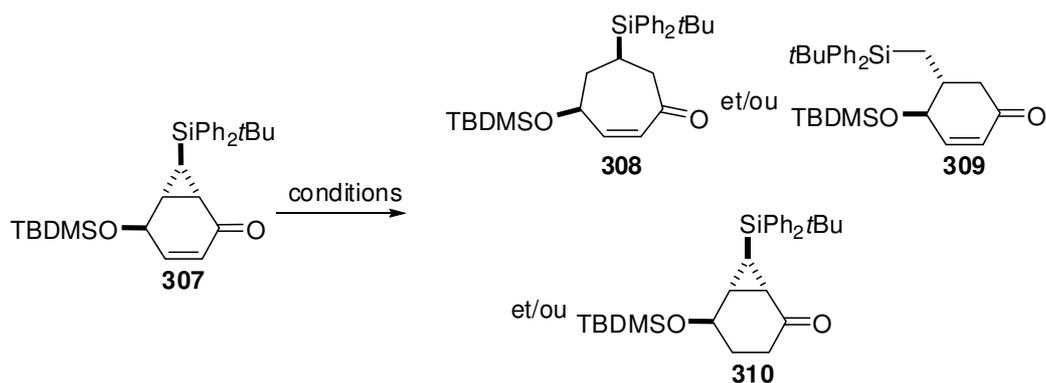
²¹⁵ Enholm, E. J.; Jia, Z. J., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 174-181.

²¹⁶ Nivlet, A.; Guen, V. L.; Dechoux, L.; Gall, T. L.; Mioskowski, C., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2115-2118.

²¹⁷ Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820.

²¹⁸ Batey, R. A.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6649-6652.

²¹⁹ Procter, D. J.; Robert A. Flowers, I.; Skrydstrup, T., *Organic Synthesis Using Samarium diiodide: a practical guide.* **2009**, RSC publishing.



Entrée	Conditions d'ouverture	Résultat
A	SmI ₂ (2 eq) / <i>t</i> BuOH (2 eq) / HMPT / THF, T.A.	307
B	SmI ₂ (4 eq) / MeOH (5 eq) / HMPT / THF, T.A.	dégradation
C	SmI ₂ (4 eq) / HMPT / THF, T.A.	dégradation
D	SmI ₂ (4 eq) / THF, T.A.	dégradation
E	SmI ₂ (4 eq) / HMPT / THF, -78°C	dégradation

Table 15: essais d'ouverture du cyclopropane à partir d'un radical cétyl.

Différentes sources de protons destinées à terminer le processus radicalaire ont été utilisées (Table 15). La présence du *tert*-butanol n'a pas permis la réaction (Entrée **A**, Table 15). Avec le méthanol, la réaction semble avoir lieu mais de la dégradation est obtenue (Entrée **B**, Table 15). Les sources de protons peuvent aussi rendre le SmI₂ plus réactif.^{220,221,219} Les réactions ont alors été réalisées sans source de proton, pour leur préférer un traitement final à l'eau suivi d'une extraction. Quelles que soient les conditions testées, de la dégradation est observée (Entrée **C** et **D**, Table 15). La température de la réaction a donc été diminuée de façon à favoriser une seule réaction cinétique, toutefois de la dégradation est là encore observée (Entrée **E**, Table 15). Aussi pour diminuer le nombre de processus en compétition, l'oléfine a été réduite. Le procédé a été optimisé de façon à réaliser les 4 réactions de façon séquentielle avec une seule purification finale et un rendement global de 71% (Schéma 125). La réaction a donc à nouveau été tentée sur le substrat **311** avec succès. Un seul composé est alors obtenu, indiquant que l'oléfine était à l'origine de la dégradation observée précédemment.

²²⁰ Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3404.

²²¹ Hasegawa, E.; Curran, D. P., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010.

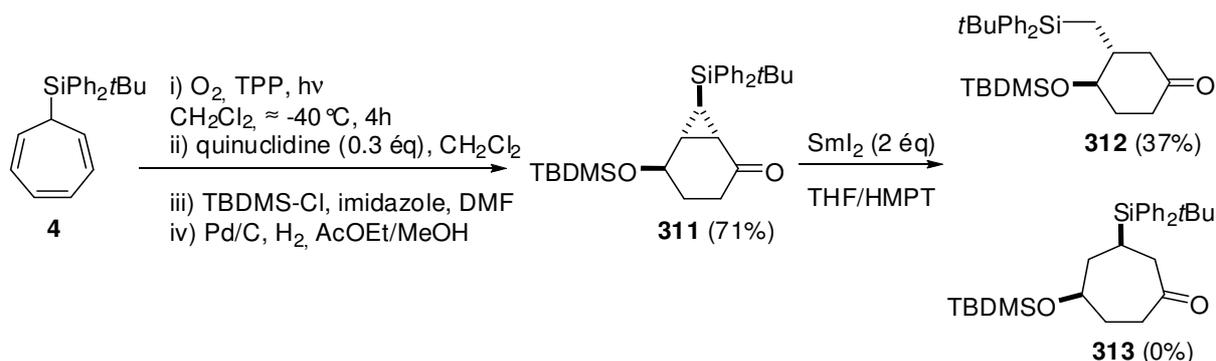


Schéma 125

L'ouverture se fait suivant la prédiction des facteurs stéréo-électroniques pour générer le composé **312**. Les rendements ont été améliorés jusqu'à atteindre la modeste valeur de 37%. Afin d'améliorer ce résultat, différentes conditions ont été testées (Table 16).

Entrée	Conditions d'ouverture	Résultat (Rendement)
A	SmI ₂ (2 éq) / HMPT / THF, T.A.	312 (37%)
B	SmI ₂ (4 éq) / HMPT / THF, T.A.	312 (36%)
C	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2 éq), AIBN (1 éq), Benzene, 80°C, 24h	312 (20%)
D	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2 éq), AIBN (0.2 éq), Benzene, 80°C, 24h	311 + 312 (traces)
E	Cp ₂ TiCl ₂ , Mn, THF, T.A., 16h ²²²	311
F	Cp ₂ TiCl ₂ , Mn, THF, T.A., 16h, benzaldéhyde ²²²	311
G	hv, Et ₃ N, LiClO ₄ , CH ₃ CN, -28°C, 5h ²²³	311

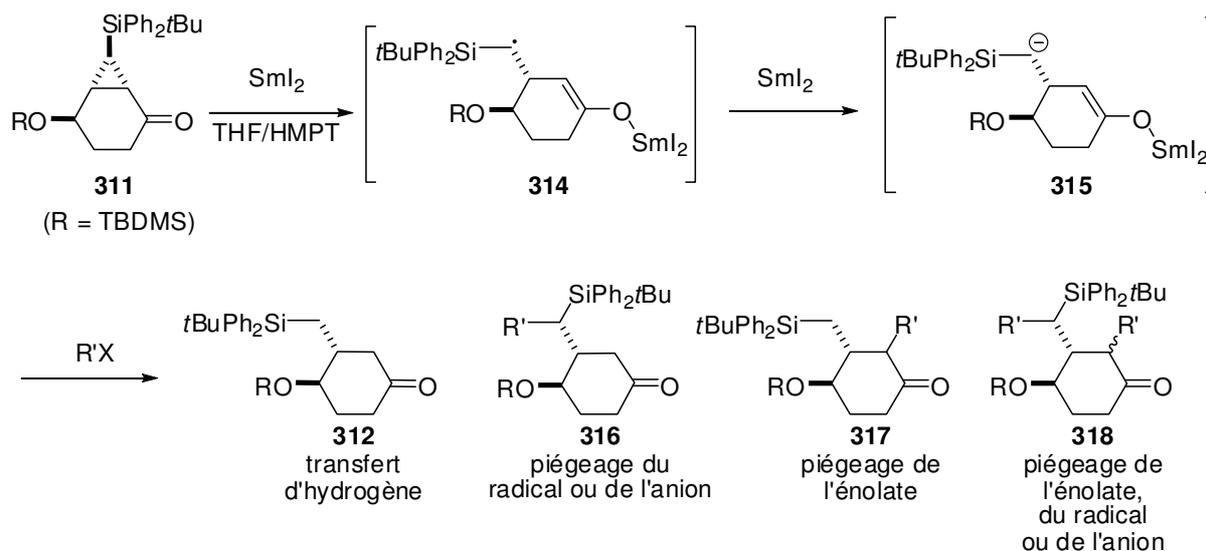
Table 16

Les meilleurs rendements restent ceux obtenus avec 2 équivalents de SmI₂, l'augmentation de la quantité de SmI₂ n'apportant pas d'amélioration (Entrée **A**, Table 16). Lorsque des amorceurs radicalaires à l'étain sont employés, 1 équivalent d'initiateur est nécessaire pour obtenir une conversion totale (Entrée **C**, Table 16). Toutefois, de nombreuses purifications sont nécessaires à l'élimination de l'étain et conduisent à des pertes de produit qui rendent cette méthode moins avantageuse. De plus, les réactions avec le SmI₂ se font dans des conditions plus douces, ce qui est un avantage sur des substrats plus fonctionnalisés. Les deux autres méthodes pour générer le radical cétyle ne permettent pas la réaction et seul le produit

²²² Paradas, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619.

²²³ Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11751-11764.

de départ est récupéré (Entrée **E** et **G**, Table 16). La réaction au titane est usuellement employée pour réaliser des couplages pinacoliques.²²² Aussi, pour vérifier si le radical cétyl était formé dans ces conditions, nous avons ajouté du benzaldéhyde (Entrée **F**, Table 16). Aucune réaction n'est observée, ce qui indiquerait que le radical ne se forme pas. Avec cette méthode d'ouverture radicalaire en main, nous avons envisagé réaliser des fonctionnalisations au cours de l'étape radicalaire. Des électrophiles et des accepteurs de radicaux ont été utilisés pour piéger le radical et l'énolate de samarium générés (Table 17). Le radical généré (**314**) pourrait aussi être réduit en anion par du SmI_2 (**315**) et réagirait ainsi avec un électrophile.



Entrée	Radical/Électrophile	Résultat (rendement)
A	TEMPO ^a	312
B	acrylate d'éthyle ^{a,b}	312 + dégradation
C	acrylate de méthyle ^{a,b}	312
D	O ₂ ^b	312
E	MeI ^b	312
F	TMS-Cl ^b	312
G	Ph-SeBr ^b	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>317a (27%)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>317b (16%)</p> </div> </div>

Table 17: Piégeage des intermédiaires **314** et/ou **315**. a) déjà présent dans le milieu avant l'addition de SmI_2 ; b) additionné 5 minutes après l'ajout de SmI_2

Seul l'énolate semble être piégeable malgré les changements de nos conditions opératoires (Entrée G, Table 17).

Afin de diminuer le nombre d'étapes nous avons essayé de réaliser l'ouverture sur le substrat **319** où la fonction hydroxyle n'est pas protégée (Schéma 126). La réaction conduit au produit attendu **320** avec un rendement de 37%.

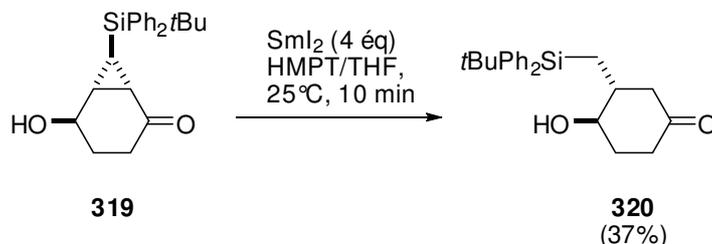


Schéma 126

Nous avons alors pensé réaliser l'ouverture du cyclopropane à partir d'une oxime, celle-ci pouvant par la suite être transformée en amine pour nos synthèses d'aminocarbasucre. L'oxime **321** a donc été synthétisée et obtenue sous la forme de deux diastéréoisomères (Z et E) (Schéma 127). La stéréochimie de l'isomère majoritaire n'a cependant pas pu être déterminée.

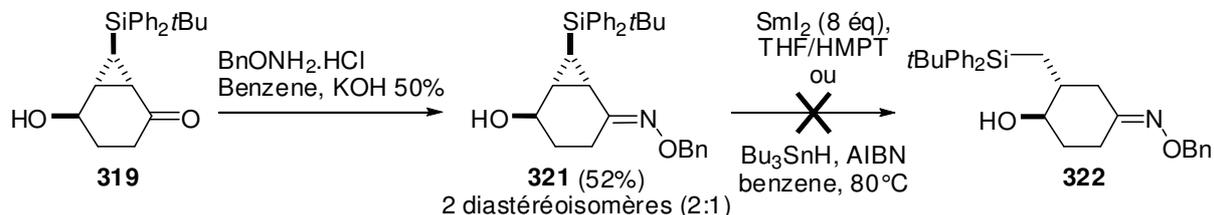


Schéma 127

La réaction d'ouverture au samarium sur le substrat modèle **321** n'a conduit qu'à la récupération du produit de départ, aussi nous n'avons pas poussé plus avant nos investigations dans cette direction.

Sur cette première fonctionnalisation, nous pouvons conclure qu'à partir de la cétone l'ouverture du cyclopropane peut être réalisée par voie radicalaire. L'oléfine ne peut cependant pas être présente sur le substrat. Aussi nous avons envisagé différentes fonctionnalisations qui doivent être réalisées avant l'ouverture radicalaire dont l'époxydation, la dihydroxylation et des additions 1,4 sur l'énone.

b) fonctionnalisation de l'oléfine

b-1 installation d'un époxyde

De nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique possèdent une fonction époxyde. Par exemple, le cyclophellitol **323** (Schéma 128) peut provoquer la maladie de Gaucher chez les souris probablement par inhibition de la β -glucocérébrosidase. L'étude de cette interaction est utilisée pour comprendre le mécanisme d'action des β -glycosidases issues de *Thermotoga maritima* (TmGH1).^{224,225} La dihydroepiepoformin **324** quant à elle, présente des activités antagonistes de l'interleukin 1.²²⁶

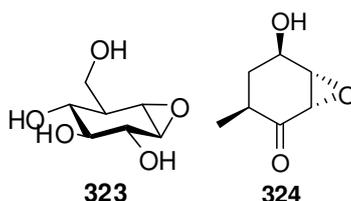


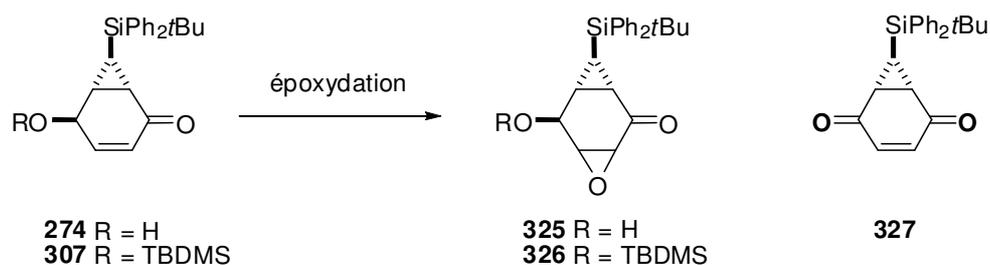
Schéma 128: cyclophellitol (**323**), dihydroepiepoformin (**324**)

Les époxydes peuvent être ouverts avec des nucléophiles variés de façon contrôlée, offrant une grande diversité de fonctionnalisation. Aussi, plusieurs conditions d'époxydation d'oléfines ont été testées sur l'énone **274** où la fonction hydroxyle est libre et sur l'énone **307** où elle est protégée (Table 18).

²²⁴ Gloster, T. M.; Madsen, R.; Davies, G. J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 444-446.

²²⁵ Rempel, B. P.; Withers, S. G., *Glycobiology* **2008**, *18*, 570-586.

²²⁶ Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, Á.; Urbano, A., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1064-1077.



Entrée	Substrat	Conditions	Résultat (rendement)
A	274	Ti(OiPr) ₄ (0.05 éq), <i>t</i> BuOOH (2 éq), (L)-DET (0.06 éq), CH ₂ Cl ₂ , T.M. 4Å, -20°C, 3.5h	274
B	274	Ti(OiPr) ₄ (1 éq), <i>t</i> BuOOH (2 éq), CH ₂ Cl ₂ , T.M. 4Å, -20°C, 3.5h	274
C	274	<i>m</i> -CPBA (2 éq), NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂	274
D	307	<i>m</i> -CPBA (2 éq), NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂	307
E	274	NaOH (2 éq), H ₂ O ₂ (2 éq), MeOH	dégradation
F	307	NaOH (2 éq), H ₂ O ₂ (2 éq), MeOH	326 (un seul diastéréoisomère d.e.>98%, 70%)
G	274	CrO ₃ (6 éq), pyridine (12 éq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1h	oxydation de l'hydroxyle en cétone donnant 327 (66%)

Table 18: Différentes conditions d'époxydation testées

Avec le composé **274**, la formation de l'époxyde attendu n'est pas observée et ce quelles que soient les conditions (Entrée **A**, **B** et **C**, Table 18). Par contre, l'oxydation dans des conditions nucléophiles avec de l'eau oxygénée sur le substrat **307** permet l'obtention de l'époxyde **326** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec 70% de rendement (Entrée **G**, Table 18). La réaction est quantitative mais l'extraction conduit à des pertes de produit. La résolution de la structure par analyse par DRX révèle que l'époxydation se fait en *syn* par rapport au cyclopropane (Figure 8).

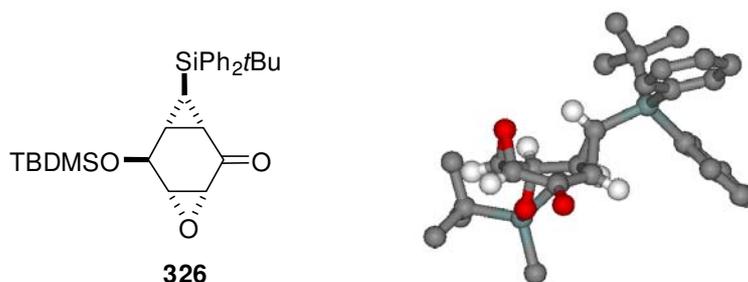


Figure 8: Analyse par diffraction des rayons X de **326**

A partir du composé **326**, il est possible d'imaginer une voie de synthèse vers un analogue du cyclophellitol. Pour ce faire, nous devons réaliser l'ouverture du cyclopropane sans ouvrir l'époxyde. A notre connaissance la vitesse de β -fragmentation d'un cyclopropane substitué par un groupement silylé à partir d'un radical anion cétyle n'est pas connue, contrairement à la vitesse de β -fragmentation d'un époxyde à partir d'un radical cétyle ($k = 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour l'ouverture d'un époxyde) (Schéma 129).²²⁷

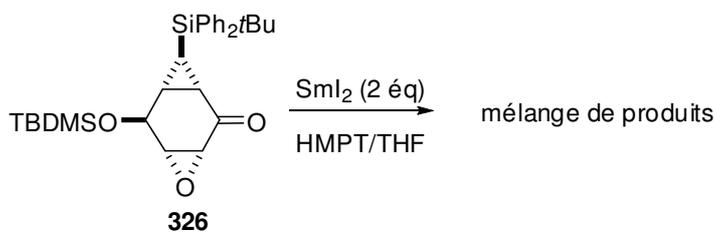


Schéma 129: Compétition entre l'ouverture radicalaire de l'époxyde et du cyclopropane

La RMN du mélange brut montre un mélange de produits complexe, ce qui laisse à penser que les deux β -fragmentations ont des cinétiques similaires. De plus, des traces de composés possédant un alcène sont observées; or des exemples de la littérature rapportent que des époxydes aliphatiques peuvent être transformés en alcène lorsque le SmI_2 est employé; le mécanisme supposé fait intervenir un état de transition à 6 centres tel que **328** (Schéma 130).²²⁸ La formation du composé **307** en présence de SmI_2 conduirait à de la dégradation comme observé précédemment.

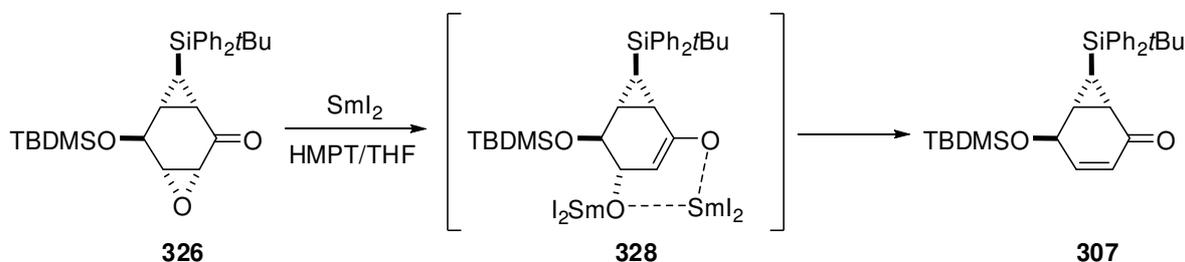


Schéma 130: Mécanisme de déoxygenation d'un époxyde en α d'un carbonyle.

²²⁷ Gansäuer, A., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 564-564.

²²⁸ Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 599-609.

Ainsi la fonction époxyde semble trop réactive pour survivre à l'ouverture radicalaire et ne peut être conservée à cette position pour une synthèse de carbasucre. Nous avons envisagé une ouverture *via* un réarrangement de Payne car la fonction hydroxyle est située en *trans* de l'époxyde.^{229,230}

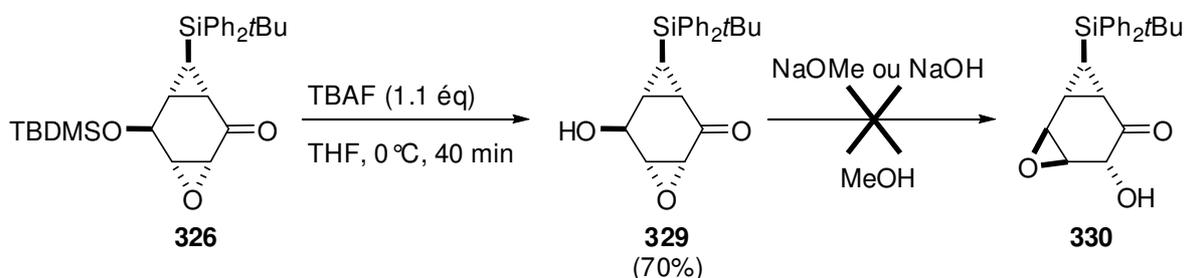


Schéma 131: réarrangement de Payne

La fonction hydroxyle a été déprotégée et l'époxy-alcool **329** soumis à des conditions classiques de la réaction de Payne (Schéma 131), conduisant uniquement à la dégradation du substrat. La construction de carbasucres possédant un motif époxyde a alors été abandonnée et nous nous sommes concentrés sur la construction d'un motif triol.

b-2 installation d'un triol

Afin d'obtenir le triol, plusieurs voies ont été envisagées afin d'obtenir une variété structurale de substrat: *syn* dihydroxylation, *trans* dihydroxylation et ouverture de l'époxyde.

b-2-1 par dihydroxylation syn

A partir de l'énone **307**, une dihydroxylation de Sharpless permet l'obtention du composé **331** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement modeste de 38% (Schéma 139). Malgré nos tentatives d'identification, la stéréochimie de ce diastéréoisomère unique n'a pu être élucidée.

²²⁹ Payne, G. B., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819-3822.

²³⁰ Hanson, R. M., *Epoxide Migration (Payne Rearrangement) and Related Reactions*, in *Organic Reactions*. **2004**, John Wiley & Sons, Inc.

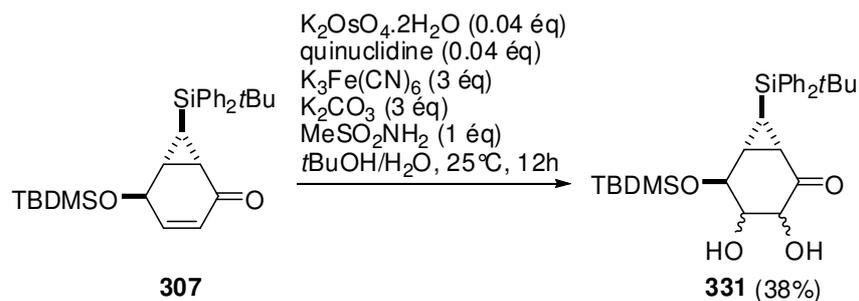


Schéma 132

Dans la mesure où les conditions asymétriques de Sharpless utilisent une base aminée, la réaction de Kornblum-DeLaMare et la dihydroxylation semblaient pouvoir être réalisées en un pot. Toutefois deux exemples de la littérature indiquent que la dihydroxylation d'une oléfine en présence d'un endoperoxyde peut être réalisée sans ouverture de celui-ci dans des conditions de Sharpless.^{231,232} Les réactions de la littérature étant réalisées à 0 °C, notre essai sur **4** a été réalisé à température ambiante afin de favoriser l'ouverture de l'endoperoxyde (Schéma 133).

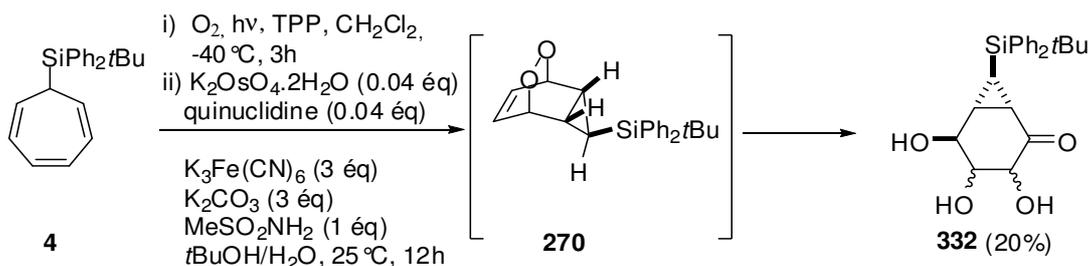
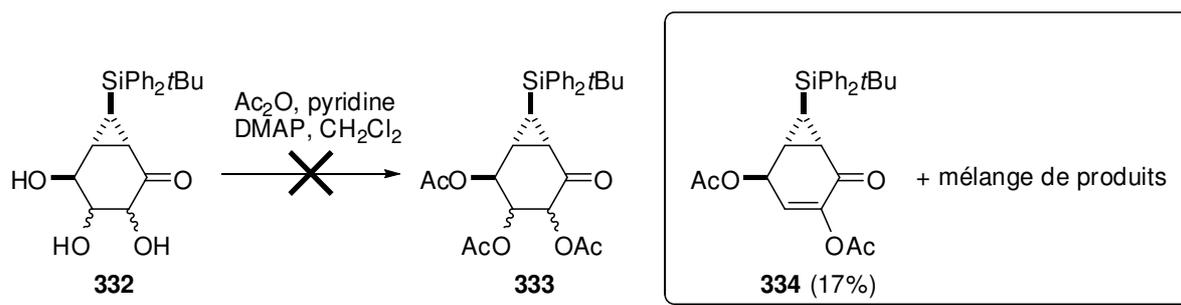


Schéma 133: Réaction de Kornblum DeLaMare et dihydroxylation de Sharpless en un seul pot

Le triol **332** est ainsi obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement faible de 20%. Ce dernier peut être expliqué par les multiples colonnes réalisées afin d'isoler le produit pur. La mise au point des conditions en HPLC chirale du triol racémique **332** n'a pas donné de résultats satisfaisants en raison de sa mauvaise absorption UV. Aussi, le composé **332** a été protégé par des acétates afin d'améliorer sa détection par UV (Schéma 134).

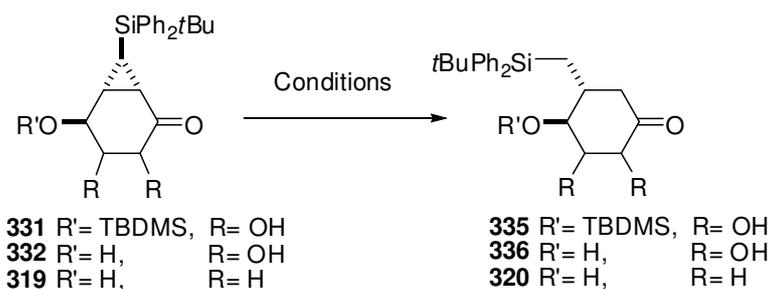
²³¹ Robinson, T. V.; Pedersen, D. S.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5093-5096.

²³² Robinson, T. V.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7236-7244.



Dans les conditions d'acétylation, des produits d'élimination sont obtenus, dont le produit **334**. Celui-ci n'a pu être obtenu suffisamment pur pour permettre la mise en place de mesures en HPLC.

Cette fonctionnalisation rapide permettrait un accès compétitif à des squelettes fonctionnalisés. Afin d'évaluer le potentiel de cette approche, l'ouverture radicalaire du cyclopropane a été testée sur le diol **331** et sur le triol **332** (Table 19).



Entrée	Substrat	Conditions	Résultat (rendement)
A	331	SmI ₂ (4 éq) / HMPT / THF, 25°C, 10 min	dégradation
B	331	SmI ₂ (2 éq) / THF, 25°C, 10 min	331
C	332	SmI ₂ (10 éq) / HMPT / THF, 25°C, 10 min	332 + un composé non identifié
D	332	nBu ₃ SnH (2 éq), AIBN (1 eq), Benzène, 80°C, 24h	dégradation
E	319	SmI ₂ (4 éq) / HMPT / THF, 25°C, 10 min	320 (37%)

Table 19: Ouverture du cyclopropane par voie radicalaire

Les réactions au SmI₂ n'ont pas donné de résultats satisfaisants (Entrée **A**, **B**, et **C**, Table 19). L'ouverture du triol **332** avec du nBu₃SnH et de l'AIBN n'a pas non plus permis la réaction (Entrée **D**, Table 19). Dans la mesure où la réaction sur le réactif **319** conduit à la formation du produit voulu **320**, les fonctions hydroxyles en α et β de la cétone peuvent être considérées

comme en partie à l'origine de ces échecs (Schéma 126 et Entrée E, Table 19). En effet, les bases de Lewis positionnées en α ou en β de la cétone sont connues pour favoriser la génération du radical anion cétyle et sa réduction avec du SmI_2 via une chélation entre le samarium et la base de Lewis (Schéma 135).²¹⁹ Il est aussi plausible que des β -éliminations aient lieu pour générer l'énone.

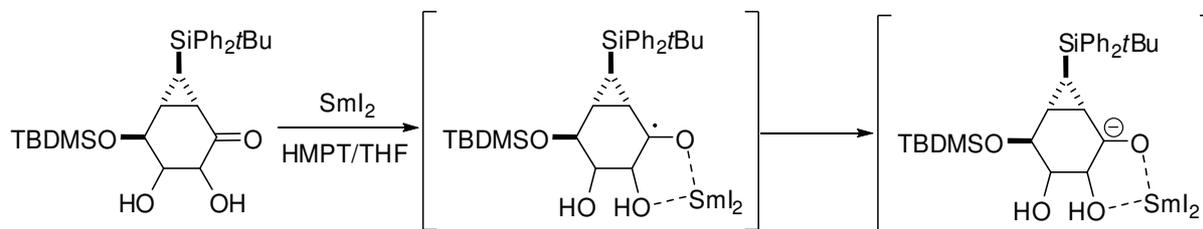
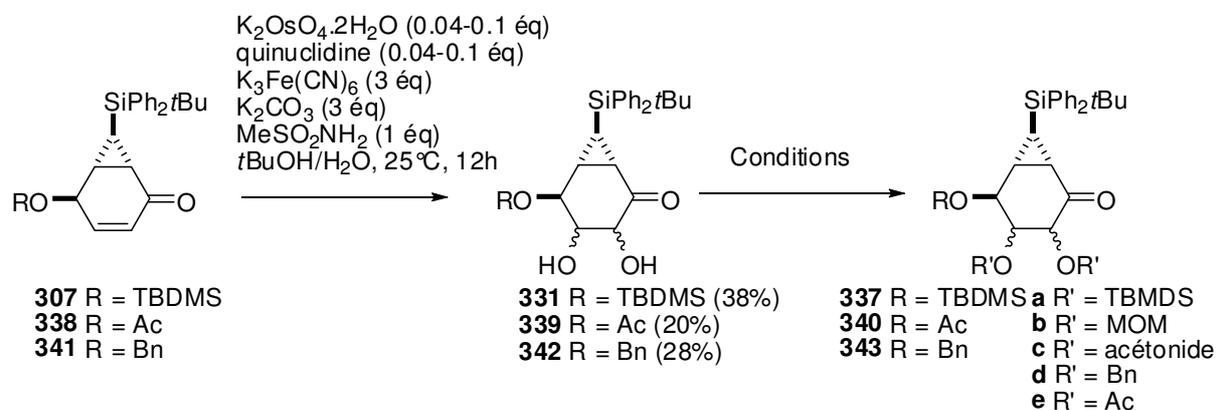


Schéma 135

Aussi, il est envisageable que des réactions compétitives (couplage pinacolique, réduction) aient lieu, conduisant à des mélanges inexploitable de produits. Afin de désactiver ces fonctions, des essais de protections fonctionnelles ont été réalisés. Nous avons ainsi notamment sélectionné des acétates, des benzyles et des TBDMS (l'encombrement stérique de ces derniers empêcherait la réduction du radical).²¹⁹ La protection devait pouvoir résister aux conditions radicalaires. Parmi les groupements protecteurs sélectionnés, les acétates et les benzyles peuvent sembler ne pas répondre à ce critère. Toutefois, le SmI_2 ne réagit pas sur des esters non activés en l'absence d'additifs et les fonctions benzyliques ne sont pas systématiquement incompatibles avec la chimie radicalaire.^{233,234}



²³³ Ogawa, Y.; Kuroda, K.; Matsuo, J. I.; Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 677-697.

²³⁴ Banwell, M. G.; Hockless, D. C. R.; McLeod, M. D., *New J. Chem.* **2003**, 27, 50-59.

Entrée	Substrat	Conditions	Résultat (rendement)
A	331	TBDMS-Cl, imidazole, DMF	331
B	331	MOM-Cl, Et(<i>i</i> Pr) ₂ N	337b' (32%)
C	331	2-diméthoxypropane, APTS	mélange de produits
D	331	BnBr, Ag ₂ O, <i>n</i> Bu ₄ NI	337d' (22%)
E	331	Réactif de Dudley, MgO, DCE	dégradation
F	339	BnBr, Ag ₂ O, <i>n</i> Bu ₄ NI	340d' (26%)
G	339	Réactif de Dudley, MgO, DCE	dégradation
H	339	Ac ₂ O, pyridine, DMAP, CH ₂ Cl ₂	334 (62%)
J	342	BnBr, Ag ₂ O, <i>n</i> Bu ₄ NI	dégradation

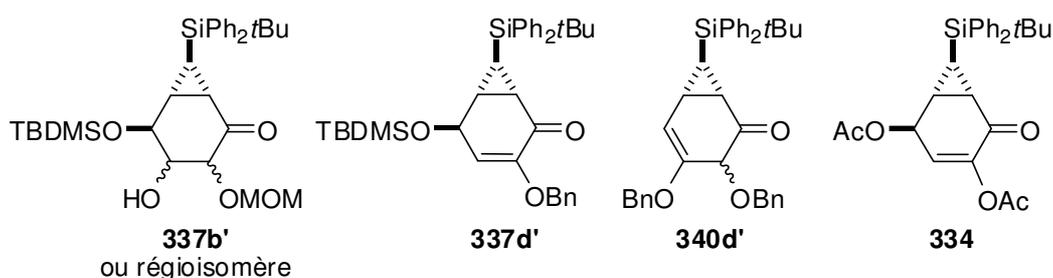


Table 20: Tentatives de protection des diols **331**, **339** et **342**

Malheureusement, tous nos essais de protections se sont avérés insatisfaisants. Les benzylations conduisent systématiquement à des produits de dégradation (Entrée **D**, **E**, **F** et **G**, Table 20). Les colonnes ne permettent que l'isolation de produits d'élimination tels que **337d'** et **340d'**. Les protections avec du MOM ou du TBDMS conduisent à des mélanges de produits partiellement protégés (Entrée **A** et **B**, Table 20). Ces mauvais résultats sont très certainement liés aux contraintes stériques des substrats. Pensant que les protections à l'aide de TBDMS et de MOM seraient plus aisées sur un diol *trans* et que ces conditions n'entraînent pas de dégradation, nous avons tenté de synthétiser un diol *trans*.

b-2-2 par dihydroxylation anti

La méthode développée par l'équipe de Sudalai permet d'obtenir des diols *trans* en une seule étape.²³⁵ Cette méthode est plus avantageuse que la réaction de Prévost²³⁶ car elle permet de s'affranchir des sels métalliques (Schéma 136).

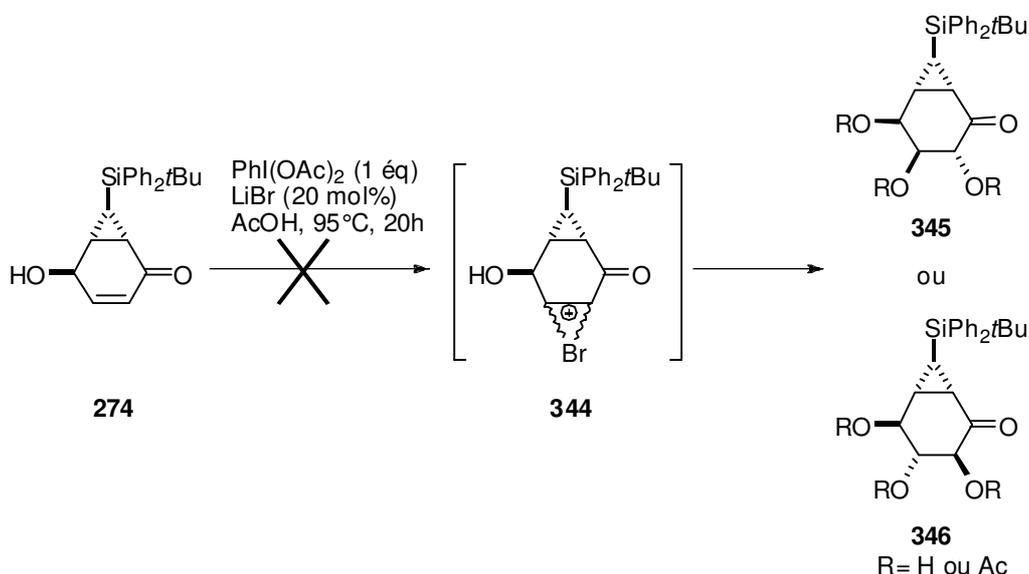


Schéma 136: Dihydroxylation *anti* selon la méthode de l'équipe de Sudalai

Appliquée à nos substrats, cette méthode n'a pas conduit à la réaction attendue. Le mécanisme proposé pour cette réaction implique la formation d'un ion bromonium **344** et donc des oléfines riches seraient nécessaires. L'oléfine **274** possède en α une cétone et un alcool, qui électriquement sont tous les deux électroattracteurs et donc appauvrissent l'oléfine. Ce résultat semble suggérer que l'oléfine n'est pas assez nucléophile pour permettre la réaction. Une autre méthode permettant d'obtenir des diols *trans* a alors été envisagée: l'ouverture d'époxyde. De plus, l'introduction de nucléophiles variés pouvait alors être envisagée lors de l'ouverture.

b-2-3 par ouverture de l'époxyde

Les ouvertures d'époxyde peuvent être régiocontrôlées par les conditions de réactions ou par le substrat (Règle de Fürst-Plattner). En condition acide, le mécanisme est plus proche d'une S_N^1 que d'une S_N^2 , l'attaque devrait donc se faire majoritairement en β de la cétone. A l'inverse, en milieu basique, le mécanisme est plus proche d'un mécanisme concerté S_N^2 , l'encombrement stérique pourrait permettre un bon régiocontrôle (Schéma 137). Sur le substrat **326**, le OTBDMS empêche l'approche du nucléophile en β de la cétone, l'attaque devrait donc se faire en α de celle-ci.

²³⁵ Emmanuel, L.; Shaikh, T. M. A.; Sudalai, A., *Org. Lett.* **2005**, 7, 5071-5074.

²³⁶ Cambie, R. C.; Rutledge, P. S., *Org. Synth.* **1988**, 59, 1979.

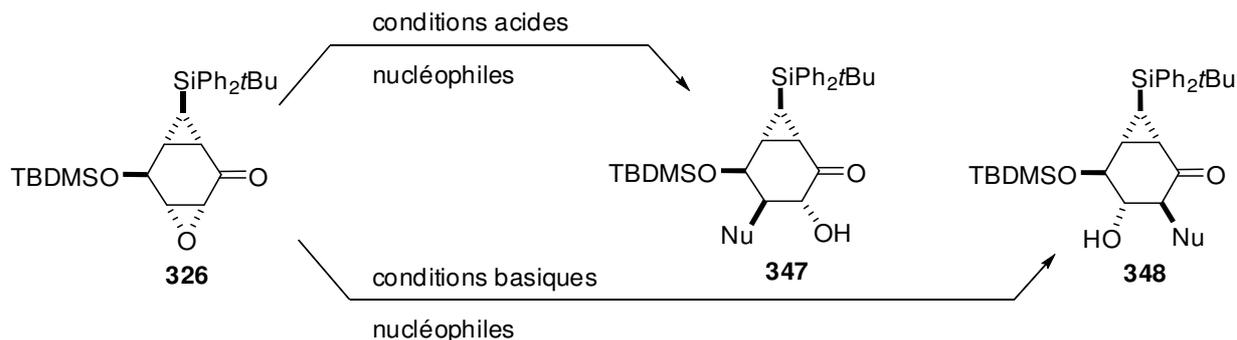


Schéma 137: prédiction des produits d'ouverture de l'époxyde **326** selon les conditions de réaction

Les règles de Fürst-Plattner ne permettent pas de prédire la régiosélectivité de l'ouverture car le tricyclic **326** et les bicyclics **349** et **350** possèdent des contraintes géométriques qui empêchent l'existence d'une conformation chaise favorable (Schéma 138).

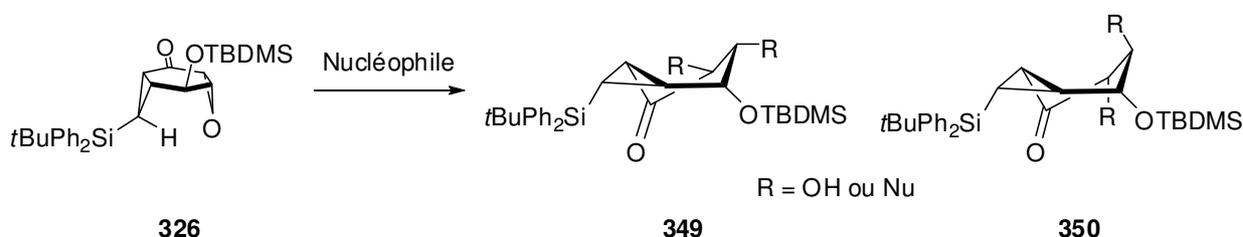


Schéma 138

Différentes conditions acides, basiques, et neutres ont été testées mais aucune n'a conduit à la formation d'un produit d'ouverture (Table 21).

Entrée	Conditions	Résultat
A	H ₂ SO ₄ (3.5 M), 50°C, 16h	326
B	H ₂ SO ₄ (2.5 M), acétone, 25°C, 56h	329
C	AcOH (10%), THF, reflux, 16h	326
D	NaOAc, H ₂ O, reflux, 16h ²²⁶	326
E	I ₂ (0.075 éq), H ₂ O, CH ₃ CN, reflux, 16h ^{237,238}	326

Table 21: Essais d'ouverture de l'époxyde **332** par un nucléophile

²³⁷ Iranpoor, N.; Tamami, B.; Niknam, K., *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 1913-1919.

²³⁸ Chen, W. P.; M. Roberts, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 103-106.

Il est possible que la mauvaise solubilité du substrat dans les solvants de réaction en soit la cause; d'ailleurs, la réaction dans de l'acide sulfurique à 50°C n'avait pas conduit à la déprotection du TBDMS (Entrée **A**, Table 21). La même réaction dans des conditions plus douces a alors été réalisée dans l'acétone et conduit à la déprotection du TBDMS, mais pas à l'ouverture de l'époxyde (Entrée **B**, Table 21). Sur des substrats similaires, l'équipe de Carreño a elle-aussi observé la stabilité des époxydes aux conditions acides.²²⁶

Une méthode développée par l'équipe de Schroeder utilise du TBAF pour promouvoir l'ouverture régiosélective d'un époxyalcool protégé par un TBDMS.²³⁹ Lorsque cette méthode a été appliquée à notre substrat, aucune réaction n'a été observée, pas même la déprotection du TBDMS (Schéma 139). Aucun mécanisme n'est proposé dans la publication mais la réactivité de notre substrat semble indiquer que la fonction hydroxyle en α de l'époxyde intervient dans l'ouverture de la fonction époxyde.

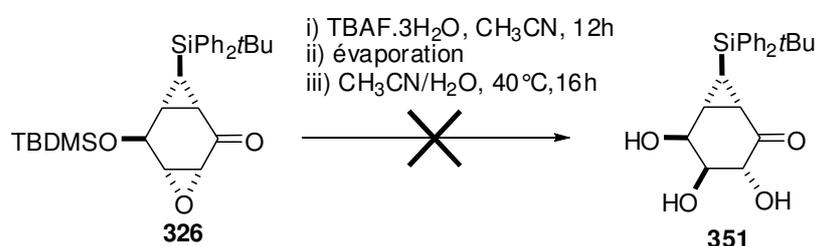


Schéma 139

Le groupement protecteur de l'alcool a alors été modifié afin de réaliser une ouverture assistée par un acétate tel que l'a récemment décrit l'équipe de G. Mehta.²⁴⁰

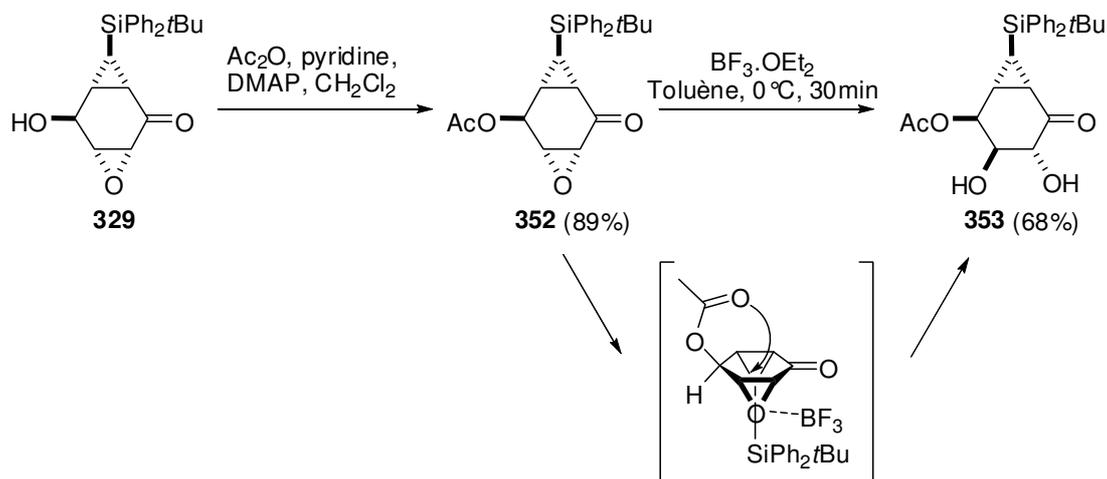


Schéma 140: ouverture du cyclopropane à l'aide d'un acide de Lewis assistée par l'acétate

L'ouverture de **329** a lieu de manière efficace, mais doit être réalisée à basse température (à température ambiante un produit de dégradation non identifié est obtenu) (Schéma 140). La

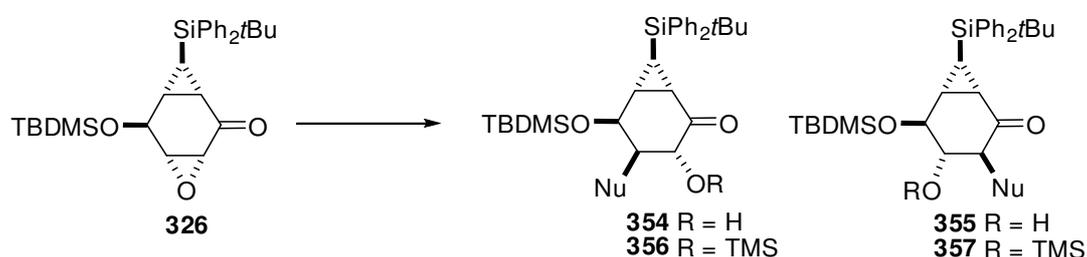
²³⁹ Mukerjee, P.; Abid, M.; Schroeder, F. C., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3986-3989.

²⁴⁰ Mehta, G.; Pujar, S. R.; Ramesh, S. S.; Islam, K., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3373-3376.

réaction est régiosélective et un seul composé est obtenu; sa stéréochimie relative a été supposée sur la base du mécanisme réactionnel. Selon les travaux décrit par Mehta et son équipe, l'acide de Lewis permet l'activation de l'époxyde dont l'ouverture est réalisée intramoléculairement par l'acétate pour produire le diol *trans*.

La fonction diol semblant problématique pour l'ouverture du cyclopropane par voie radicalaire, des essais de protections de ce diol *trans* ont été réalisés mais n'ont là aussi conduit qu'à des protections partielles ou à la formation de l'énone (tel que **334**). Cette approche a donc été abandonnée et nos efforts se sont concentrés sur l'introduction d'une fonction amine sur la structure.

En parallèle, nous avons d'ailleurs essayé de réaliser l'ouverture d'époxydes avec des nucléophiles qui devaient servir à introduire une fonction amine (Table 22).



Entrée	Conditions	Résultat
A	NH ₄ OH, EtOH, THF, 55°C, 15h	dégradation
B	SmI ₂ (0.05 éq), TMS-N ₃ (1.2 éq), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 4h ²⁴¹	326
C	BnNH ₂ (1.1 éq), LiClO ₄ (1.1 éq), CH ₃ CN, 25°C, 18h	produit d'addition présent (masse basse résolution) mais dégradation au cours de la purification

Table 22: essais d'ouverture de l'époxyde **326**

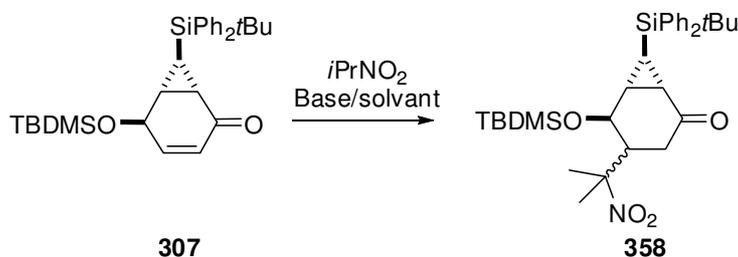
Aucun des nucléophiles n'a conduit à des résultats satisfaisants. Une analyse par spectrométrie de masse basse résolution sur le mélange brut de la réaction d'ouverture par la benzylamine indique la présence d'un produit de masse identique à **354** (et **355**) (Entrée C, Table 22). Toutefois, seuls des produits de dégradation ont été obtenus après purification. Le diiodure de samarium employé en quantité catalytique comme acide de Lewis devait réaliser l'activation de l'époxyde et donc favoriser l'ouverture par l'azide; malheureusement aucune réaction n'est observée.

Dans l'ensemble, aucun des essais d'ouverture d'époxyde intermoléculaire n'a été concluant, ce qui laisse supposer que l'approche des réactifs est empêché par le groupement protecteur silylé sur la fonction hydroxyle. Nous nous sommes alors tournés vers des réactions d'addition 1,4 sur l'énone.

²⁴¹ Van de Weghe, P.; Collin, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1649-1652.

b-2-4 réaction d'addition 1,4 avec un carbanion stabilisé

Les réactions de Michael avec des anions stabilisés tels que ceux dérivés des nitroalcane sont des fonctionnalisations classiques des énone qui permettent l'introduction d'un précurseur de fonction amine.²⁴²



Entrée	Base	Solvant	Résultat
A	Et ₃ N	CH ₃ CN	307
B	Et ₃ N	Toluène	307
C	Et ₃ N	MeOH	307
D	MeONa	MeOH	307

Table 23: réaction d'addition 1,4 avec le carbanion du nitroisopropane

En fonction des solvants, il est possible de moduler la solvation de l'anion et donc la réactivité des nitroalcane. La réaction d'addition a été ainsi tentée dans CH₃CN, MeOH et le toluène.²⁴² Quel que soit le cas, la réaction n'a pas eu lieu sur notre substrat (Entrée **A**, **B** et **C**, Table 23). La force de la base a alors été remise en cause et une base plus forte a été essayée, mais sans succès (Entrée **D**, Table 23). Le cyclopropane et le groupement TBDMS encombrent les deux faces de l'énone expliquant éventuellement l'approche difficile du nitronate.

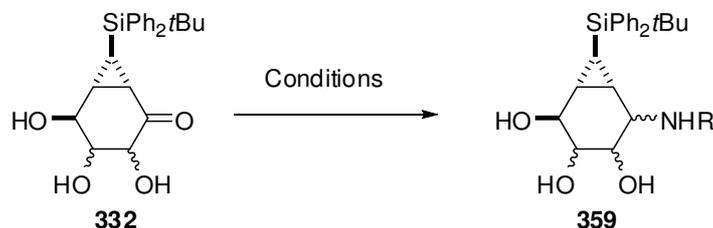
Au cours de ces différents essais de fonctionnalisation de l'oléfine, seules les dihydroxylations et les époxydations ont été concluantes. Toutefois l'ouverture du cyclopropane s'est montrée incompatible avec celles-ci. Aussi nous avons décidé d'aller vers des aminocyclitols bicycliques. Nous avons alors essayé de réaliser des aminations réductrices de la cétone.

c) Amination réductrice de la cétone

Dans la mesure où les protections fonctionnelles sur les diols n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants et que l'ouverture du cyclopropane conduit à des mélanges inexploitable en présence de cette fonction, nous avons choisi de garder le cyclopropane silylé pour une

²⁴² Pour une revue récente sur les additions de nitroalcane sur des alcène pauvres en électrons, consultez Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-972.

approche synthétique à des aminocarbasucres originaux. Sur le triol, l'introduction de l'amine pourrait être réalisée par amination réductrice de la cétone (Table 24). Tout d'abord, nous avons essayé de réaliser cette étape avec des amines simples. A terme des mimes d'aminodisaccharides pourraient être synthétisés.^{243,244}



Entrée	Conditions	Résultat
A	i) NH ₄ OH.HCl, NaOAc, EtOH/H ₂ O, reflux, 2h ii) Pd/C, HCl, H ₂ , EtOH	dégradation + un produit non identifié
B	NH ₄ OAc, NaBH ₃ CN, MeOH, T.M. 3Å, AcOH	dégradation + un produit non identifié
C	Benzylamine, NaBH ₃ CN, MeOH, APTS cat. T.M. 3Å	dégradation + un produit non identifié

Table 24: amination réductrice

Dans tous les cas, les aminations ne conduisent qu'à de la dégradation et à un produit de masse molaire identique au produit de départ qui n'a pas été jusqu'à présent identifié.

Ainsi la synthèse d'aminocyclitols ne semble pas réalisable à partir de nos substrats. Nous avons alors choisi de valoriser nos substrats par des synthèses rapides de composés tels que des disaccharides et des mimes de nucléosides.

III-4-3 Vers des disaccharides

De façon à obtenir un mime de disaccharide en une seule étape la méthode d'addition-1,4 radicalaire développée par l'équipe du Pr. Vogel a été testée sur nos substrats (Schéma 141).²⁴⁵

²⁴³ Cumpstey, I., *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2285-2310.

²⁴⁴ Cumpstey, I.; Frigell, J.; Pershagen, E.; Akhtar, T.; Moreno-Clavijo, E.; Robina, I.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D., *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1115-1123.

²⁴⁵ Bimwala, R. M.; Vogel, P., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2076-2083.

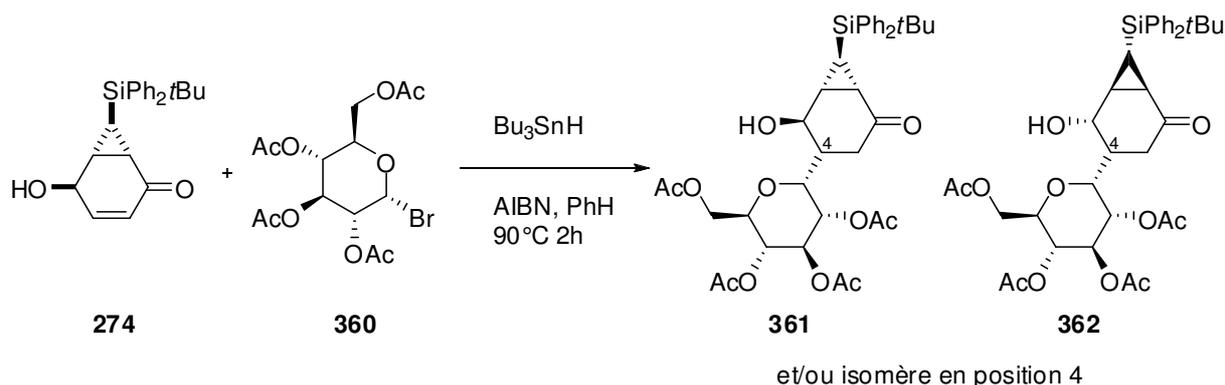


Schéma 141

Seul le produit de départ et un dérivé du glucose sont récupérés. Toutefois, une analyse par spectroscopie de masse basse résolution indique qu'un composé de masse identique au produit attendu **361** ou **362** est formé. Un tel produit n'a malheureusement pas pu être isolé. La faible réactivité de **274** pourrait être liée à la substitution de l'oléfine. En effet, le seul exemple de cette réaction sur une oléfine endocyclique a été rapporté dans la littérature avec un rendement faible de 26% en comparaison avec ceux obtenus avec des oléfines exocycliques souvent supérieurs à 65%.²⁴⁶

Nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations et avons décidé d'essayer de réaliser la synthèse de mimes nucléosidiques par ouverture d'époxyde.

III-4-4 Vers des mimes nucléosidiques

Dans la mesure où l'ouverture du cyclopropane ne peut pas être effectuée en présence de l'époxyde, nous avons décidé de nous diriger vers des analogues nucléosidiques originaux. L'ouverture d'époxydes par des bases azotées est une méthode classique de synthèse de nucléosides; toutefois la réaction n'a, à notre connaissance, jamais été décrite en présence d'une cétone. Aussi, la cétone a été réduite au préalable, de façon à ne pas modifier la réactivité de l'époxyde (Schéma 142).

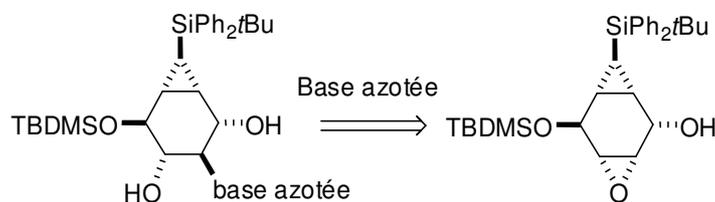


Schéma 142

²⁴⁶ Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M., *Synlett* **1998**, 1998, 700,717.

Lorsque NaBH₄ est utilisé, un mélange inséparable de deux diastéréoisomères est obtenu. Afin d'améliorer la diastéréosélectivité, le L-sélectride a été utilisé et un seul diastéréoisomère est alors obtenu (Schéma 143).

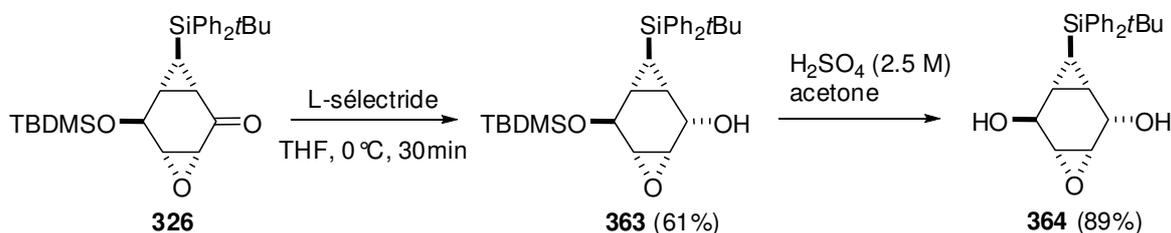


Schéma 143

L'ouverture de l'époxyde **363** par de l'uracile a été tentée mais elle ne conduit qu'à la récupération du produit de départ (Schéma 145). Ce résultat va dans le sens de l'hypothèse de la contrainte stérique générée par le TBDMS. Aussi cette protection a été enlevée en conditions acides (Schéma 143). Cette étape a aussi permis de connaître la diastéréosélectivité de la réduction: le produit obtenu n'étant pas symétrique, les deux hydroxyles sont donc sur des faces opposées. L'approche du réducteur se fait donc du même côté que le groupement TBDMS, indiquant que contrairement à notre hypothèse la face *Re* du substrat reste accessible (Schéma 144).

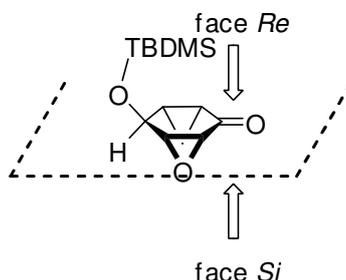


Schéma 144

L'ouverture de l'époxyde a été tentée sur le substrat **364**, mais seule de la dégradation a été observée.

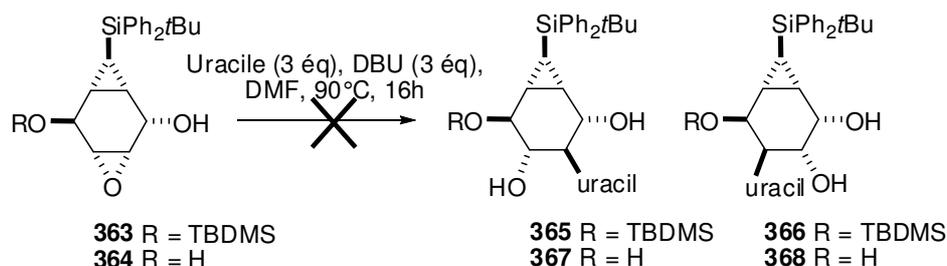


Schéma 145: essai de synthèse d'un analogue nucléosidique

En conclusion, il s'avère que l'époxyde ne s'ouvre pas de façon aisée. Cette voie a alors été abandonnée et nous avons alors envisagé la possibilité de réaliser des cascades radicalaires pour obtenir des squelettes bicycliques originaux.

III-4-5 Vers squelettes bicycliques originaux

De la même façon que précédemment, la génération du radical cétyle devrait permettre l'ouverture du cyclopropane. A partir de ce radical, des réactions de cascades radicalaires peuvent être imaginées, par exemple sur des fragments de type allyle. De manière générale, les vitesses de réaction d'ouverture d'un cyclopropane sont beaucoup plus rapides que les réactions de cyclisations (10^{10} s^{-1} et 10^3 s^{-1} respectivement). Le radical **370** ainsi généré pourrait cycliser en 6-*exo*-trig ou en 7-*endo*-trig pour conduire respectivement aux composés **372** ou **373**. Les règles de Baldwin ne permettent pas de prédire quelle cyclisation serait la plus favorable.¹⁶²

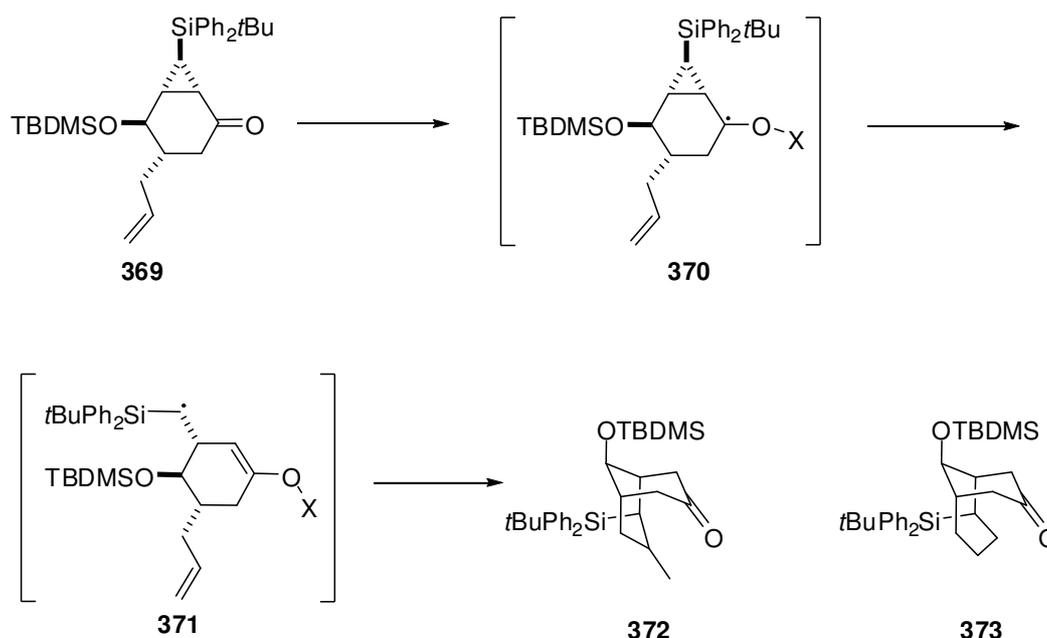
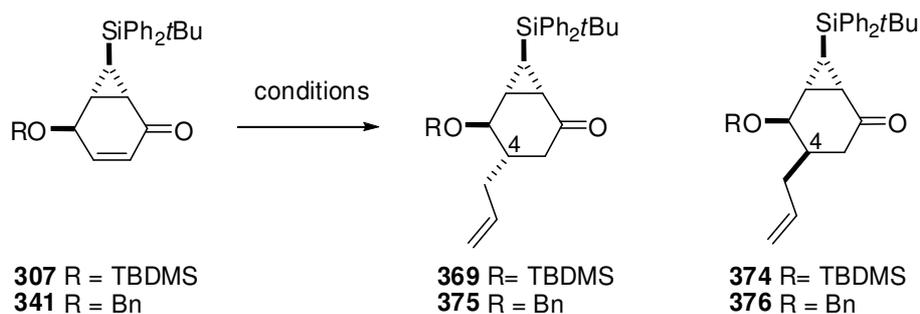


Schéma 146

Nous avons tout d'abord réalisé des additions de fragments allyliques en 1,4 des énones **307** et **341** (Table 25).



Entrée	Substrat	Conditions	Résultat
A	307	allyl-TMS (1.2 éq), TiCl ₄ (1.1 éq), CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 1h	307
B	341	allyl-TMS (1.2 éq), TiCl ₄ (1.1 éq), CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 1h	341
C	307	allyl-MgBr (4 éq), CuBr.SMe ₂ (2 éq), THF, -70°C, 7h	369 et 374 (44% ratio 3:1)
D	341	allyl-MgBr (4 éq), CuBr.SMe ₂ (2 éq), THF, -70°C, 7h	375 ou 376 (51%)

Table 25: allylation 1,4

Lors des allylations par réaction de type Hosomi-Sakurai,²⁴⁷ aucune réaction n'est observée et le produit de départ est inchangé (Entrée **A** et **B**, Table 25). A l'inverse, les additions de cuprates ont permis l'obtention des produits attendus dans des rendements modestes (Entrée **C** et **D**, Table 25). Les diastéréoisomères majoritaires de chaque réaction n'ont pas été clairement identifiés mais il semble naturel de penser que l'addition du cuprate se fait en *anti* de la fonction hydroxyle protégée pour conduire aux composés **369** et **375** de façon majoritaire. A partir de ces substrats, une réaction cascade devrait être réalisable (Schéma 146).

La réaction a donc été tentée dans les conditions qui avaient permis la génération du radical anion cétyle (Table 26).

Entrée	Substrat	Conditions	Résultat
A	369	SmI ₂ (2 éq), HMPT/THF	mélange de produits inexploitable
B	375	SmI ₂ (2 éq), HMPT/THF	dégradation

Table 26: essais de réaction cascade

²⁴⁷ Hosomi, A.; Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.

Dans le cas du substrat **375**, seule de la dégradation est observée (Entrée **B**, Table 26). Il semblerait donc que la présence du benzyle soit problématique. Aussi, nous nous sommes concentrés sur le substrat **369**. Lors de la réaction radicalaire, un mélange de produits non séparables a été obtenu (Entrée **A**, Table 26). Bien que les produits n'aient pu être identifiés, ce résultat suggère que plusieurs phénomènes sont en compétition (cyclisation 6-*exo*-trig, 7-*endo*-trig, réduction du radical en α du silicium...). Ce résultat appuie la stéréochimie supposée du carbone 4, en effet la chaîne allylique doit être du même côté que la chaîne silylé pour permettre une cyclisation. Aussi, afin d'améliorer la sélectivité de ces réactions, nous avons essayé de synthétiser deux nouveaux substrats **377** et **378**. Le substrat **377** qui aurait permis de favoriser une cyclisation 6-*exo* par stabilisation d'un radical benzylique, n'a pas pu être synthétisé par des méthodes classiques.

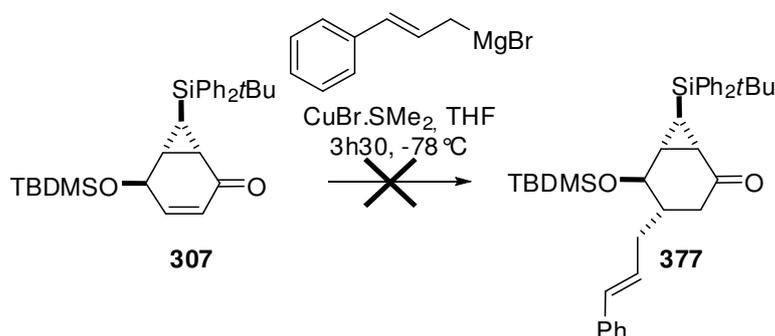
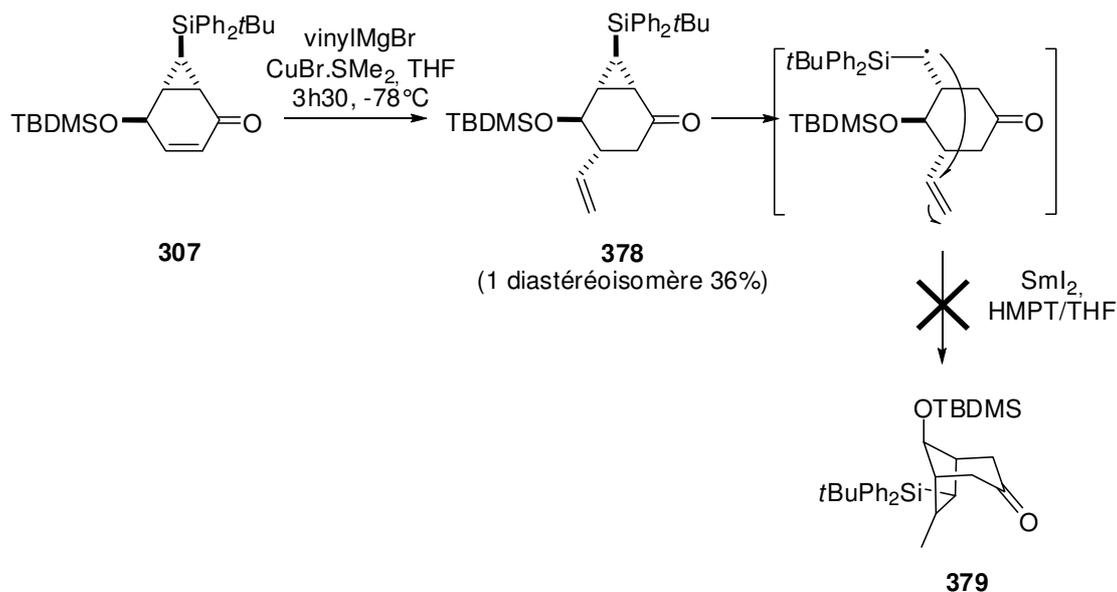


Schéma 147: synthèse de nouveaux substrats pour les cascades radicalaires

Le composé **378** qui a pu être synthétisé sous la forme d'un seul diastéréoisomère, devait permettre de favoriser une cyclisation 5-*exo*-trig par rapport à une cyclisation 6-*endo*-trig (Schéma 148).

Schéma 148: Processus 5-*exo*-trig²⁴⁸

La réaction n'a conduit qu'à des produits de dégradation. Les réactions en cascade n'ont conduit qu'à des mélanges mais des essais supplémentaires pourraient permettre un accès rapide à des structures bicycliques.

Nos tentatives de valorisation rapide des composés à 6 chaînons issus d'une réaction de photo-oxygénation n'ont pas abouti. Nous avons aussi réalisé des essais de fonctionnalisation du composé **264** pour la synthèse de polyols cycliques à 7 chaînons.

III-4-6 Vers des heptitols originaux

A partir du composé **264**, nous avons envisagé d'atteindre des heptitols originaux en réalisant une dihydroxylation suivie de l'ouverture de l'endoperoxyde (Schéma 149).

²⁴⁸ La stéréochimie du composé **378** indiquée sur ce schéma n'a pas pu être confirmée par analyse et a été supposée selon des critères stériques.

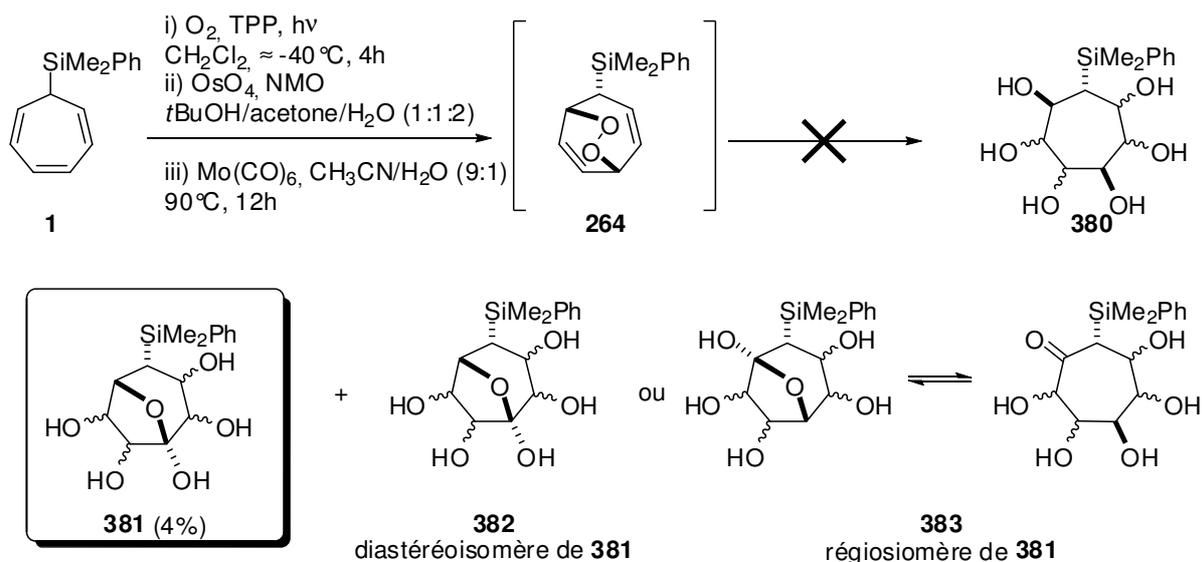


Schéma 149

Le produit désiré **380** n'a pas été obtenu et le composé **382** a été isolé. Celui-ci se forme très certainement lors de l'étape de dihydroxylation où la NMO se réduit en NMM après avoir joué son rôle d'oxydant de l'Osmium VI. Cette base aminée peut alors réaliser une réaction de Kornblum-DeLaMare. Les rendements faibles sont liés à la dégradation des composés au cours de la réaction ainsi qu'aux trois purifications nécessaires à l'obtention du produit propre. Un autre produit similaire à **382** a été isolé, il pourrait s'agir d'un diastéréoisomère. L'hypothèse d'un régio-isomère (**383**) est peu probable car les produits possédant une cétone en α du groupement silylé se dégradent (cf. chapitre 2); par contre la formation d'un tel composé pourrait expliquer la dégradation observée. La transformation du groupement silylé de **381** en amine *via* une oxydation de Fleming suivie d'une réaction de Mitsunobu aurait pu conduire à un analogue de calystégine, toutefois des étapes de protection et de déprotection auraient été nécessaires et les quantités de produit obtenues n'étaient pas suffisantes pour permettre cette synthèse.

III-5 Conclusion

Ce travail avait pour but de réaliser la synthèse de mimes de sucre *via* une méthodologie de désymétrisation de cycloheptatriènes silylés. Dans cette optique, des réactions de cycloadditions [4+2] avec 3 diénophiles différents ont été réalisés. Il ressort de cette étude que le triène **1** substitué par un groupement SiMe₂Ph réagit autant sur la forme cycloheptatriène que norcaradiène à l'inverse de tous les autres substrats silylés (Table 27).

		SiMe ₂ Ph (1)		SiPh ₂ tBu (4)		SiPh ₃ (5)		CH ₂ SiMe ₃ (2)	
		CHT	NCD	CHT	NCD	CHT	NCD	CHT	NCD
A	DEAD		✓		✓				✓
B	BocN=NBoc	✓	✓		✓				
C	BocN=O		✓		✓		✓		✓
D	PyrN=O	✓		✓	✓	✓			
E	O ₂	✓			✓		✓		✓

Table 27: produits majoritaires des cycloadditions selon les diènes et les diénophiles

Ce résultat est aussi dépendant du diénophile employé, on notera en particulier le cas du pyridinyl-nitroso, qui conduit préférentiellement au produit de cycloaddition sur les formes CHT (Entrée **D**, Table 27). Malgré nos efforts, aucune explication unique n'a été mise à jour, tant au niveau des différences de réactivité entre les triènes qu'au sujet des diénophiles.

La photo-oxygénation semble être une méthode de choix pour la synthèse de mimes de sucres. Nos efforts se sont donc concentrés sur la fonctionnalisation des deux composés issus de photo-oxygénation qui peuvent soutenir une synthèse multi-étapes.

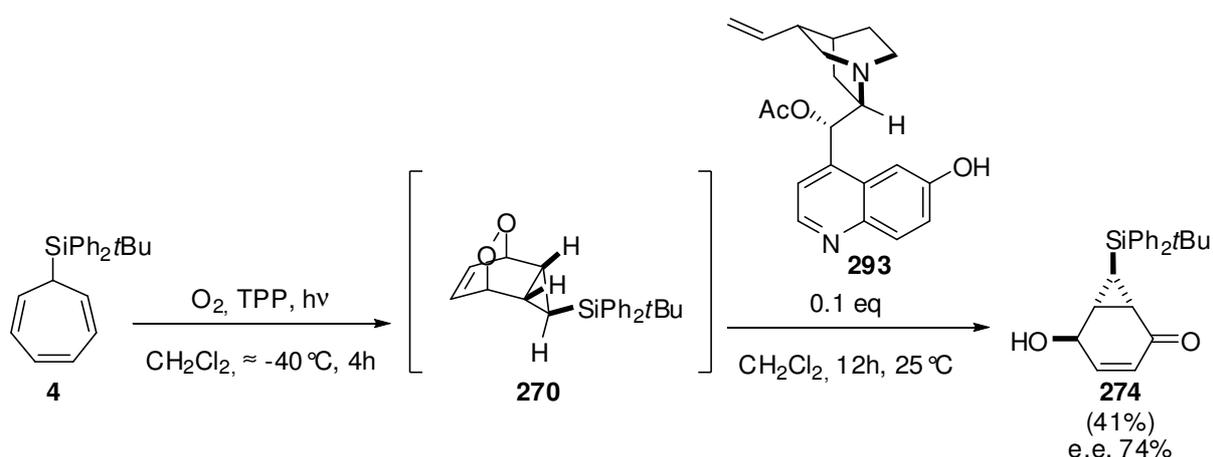


Schéma 150: Désymétrisation de **270** par réaction de Kornblum-DeLaMare

L'endopéroxyde **270** a été efficacement désymétrisé *via* une réaction de Kornblum-DeLaMare pour conduire à l'énone **274** avec un excès énantiomérique de 74%.

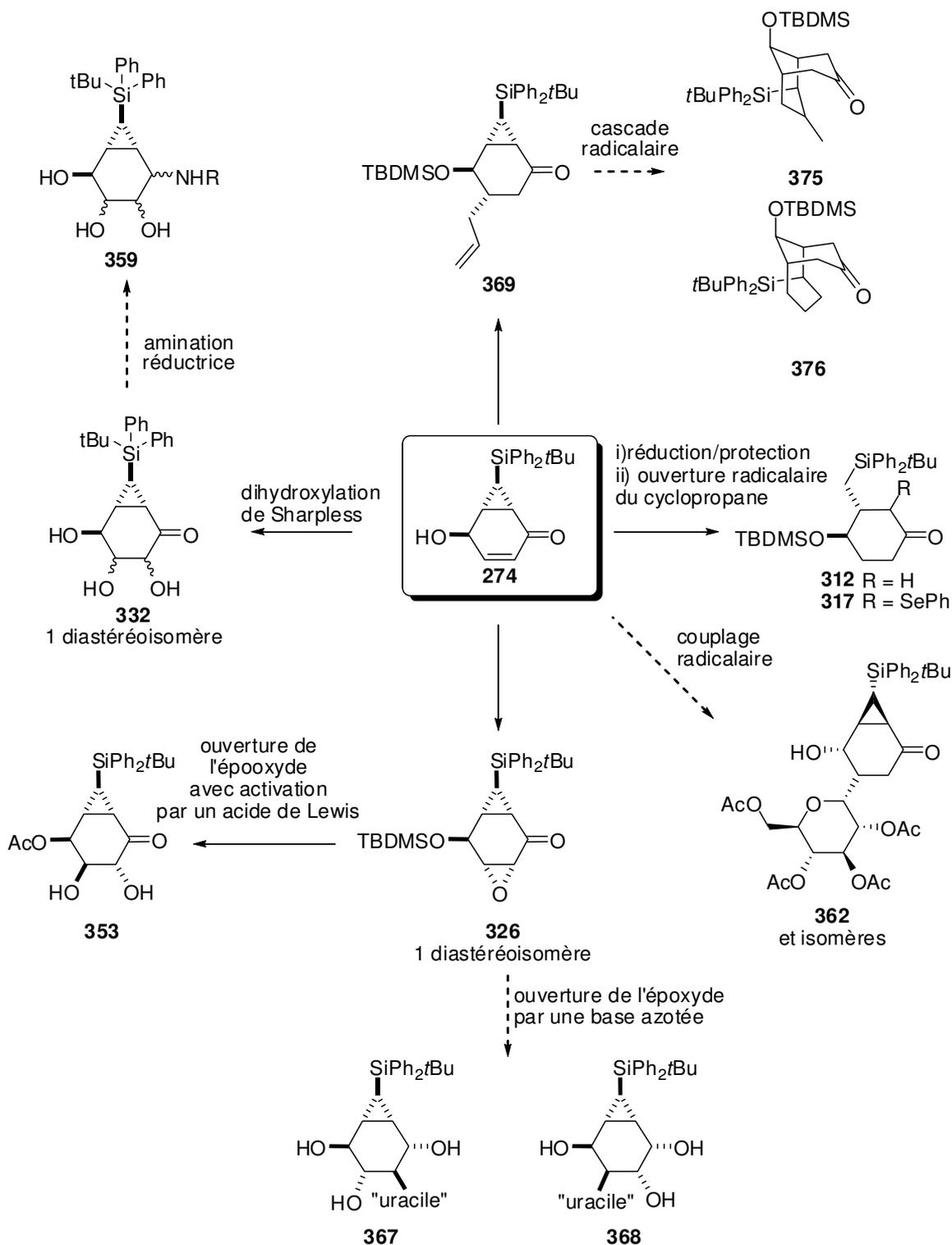


Schéma 151

A partir du substrat **274**, différentes transformations nécessaires à l'obtention d'aminocarbasucres ont été testées, à commencer par l'ouverture du cyclopropane. Celle-ci a été réalisée *via* la génération d'un radical anion cétyle conduisant à **312** (Schéma 151).

Cette étape s'étant montrée incompatible avec la présence d'une oléfine, celle-ci a été fonctionnalisée par un époxyde (**326**), un diol *cis* (**332**) et un diol *trans* (**353**).

Chapitre III

Malheureusement nos fonctionnalisations ne sont pas compatibles avec l'étape radicalaire. Les essais de protection fonctionnelle n'ont conduit qu'à des protections partielles ou à de la dégradation.

Nous avons ensuite réalisé des essais d'amination réductrice sur la cétone qui n'ont conduit qu'à de la dégradation.

De nouvelles cibles ont alors dû être envisagées à commencer par des disaccharides (**362**) et des mimes nucléosidiques (**367** et **368**), toutefois ces synthèses n'ont pas abouti.

Des essais de cascade radicalaire ont alors été réalisés mais des mélanges inexploitable sont obtenus, ce qui pourrait être lié à la géométrie des structures visées (**375** et **376**). Des essais supplémentaires, prenant en considération ces contraintes géométriques, pourraient permettre l'obtention de squelettes originaux.

Nous avons aussi essayé d'obtenir un heptitol original à partir du composé **264** (Schéma 152). Les conditions choisies ont conduit à l'obtention d'un autre composé qui pourrait permettre la synthèse de calystégine. La faible quantité de produit formée n'a cependant pas permis de réaliser cette synthèse dans le cadre de cette thèse.

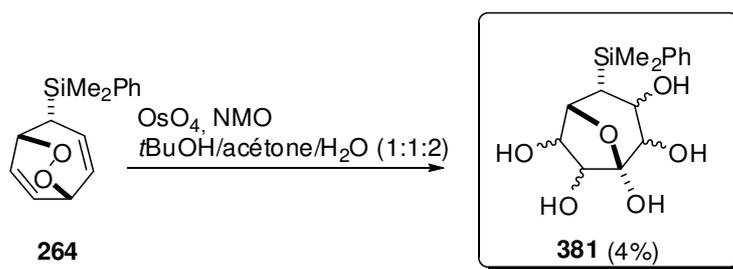


Schéma 152

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était d'étudier la réactivité des cycloheptatriènes silylés au cours de réactions de cycloaddition visant à les désymétriser. A cet effet, trois nouveaux cycloheptatriènes silylés ont été synthétisés (Schéma 153).

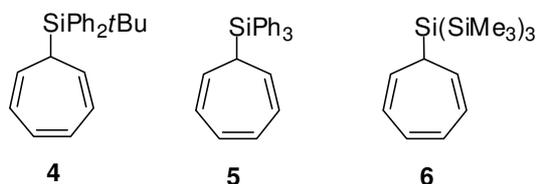


Schéma 153

Dans un premier temps, la réactivité de ces nouveaux composés a été étudiée vis-à-vis d'une réaction de dihydroxylation de Sharpless. Cette réaction de cycloaddition [3+2] a permis de mettre en évidence que les groupements portés par le silicium modifient la réactivité du CHT et de son isomère de valence le norcaradiène. Ils permettent également la stéréodifférenciation des deux faces diastérotopiques. Un des diols issus de la réaction de dihydroxylation a ensuite été fonctionnalisé, en quelques étapes dont une réaction de cycloaddition avec un acyl-nitroso permettant ainsi l'accès à trois aminoheptitols originaux (Schéma 154).

Conclusion générale

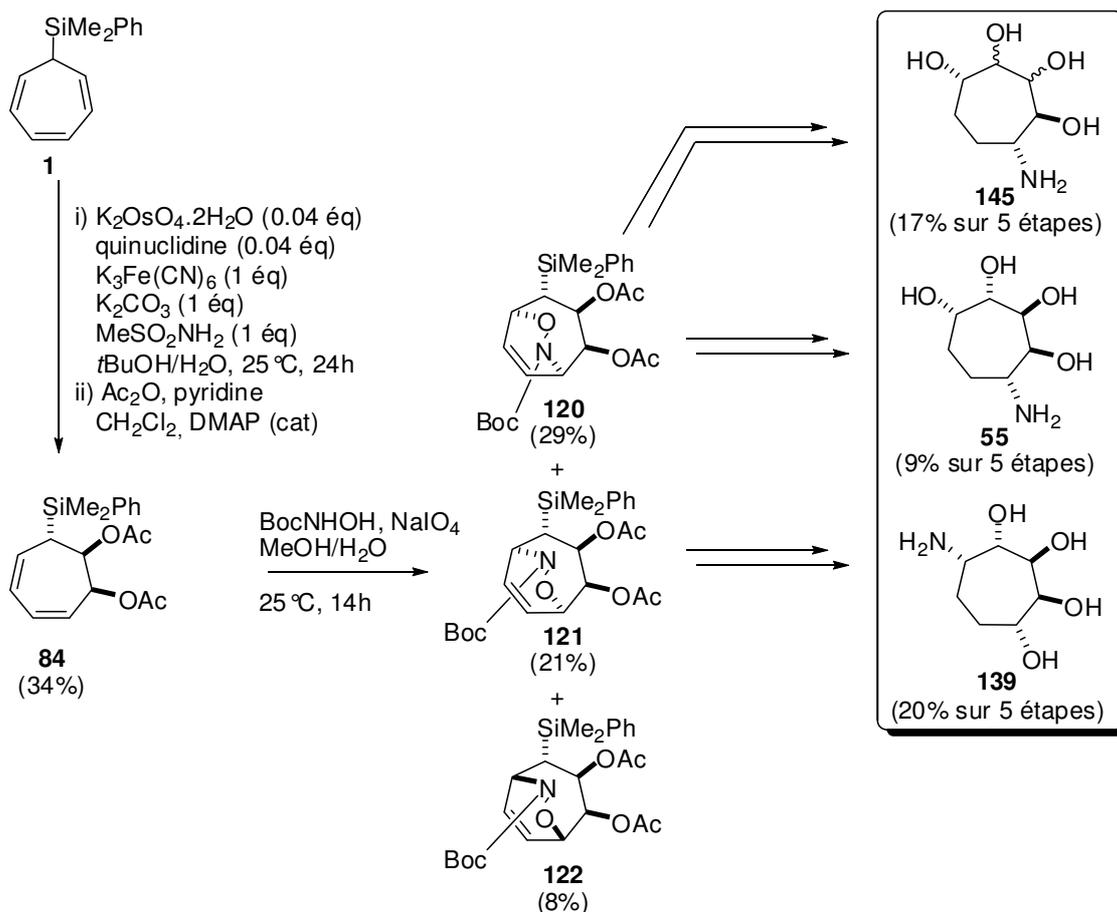


Schéma 154

Les aminoheptitols étant connus pour leurs activités biologiques (inhibiteurs de glycosidases), l'inhibition des composés **55** et **139** a été évaluée envers des glycosidases classiques par l'équipe de C. Tarnus (groupe COB, ENSCMu). Malheureusement, aucune activité n'a été mise en évidence. Ces aminoheptitols font aujourd'hui l'objet d'une étude conformationnelle par RMN au sein de l'équipe du Dr. T. Richard (groupe GESTAB, Université Bordeaux 2).

Dans un second temps, la réactivité des CHT silylés vis-à-vis des réactions de cycloaddition [4+2] avec des diénophiles variés (azo dicarboxylates, nitroso et oxygène singulet) a été étudiée. Les composés norcaradiènes, tels que **270**, issus des réactions de photo-oxygénation ont été désymétrisés par une réaction de Kornblum-DeLaMare asymétrique permettant notamment la synthèse de **274** avec 74% d'e.e. (Schéma 155). L'ouverture du cyclopropane a été réalisée par une cascade radicalaire. Malgré de nombreux efforts et plusieurs approches pour fonctionnaliser la cyclohexanone **274**, nous n'avons pas pu aboutir à la synthèse de mimes de sucres.

Conclusion générale

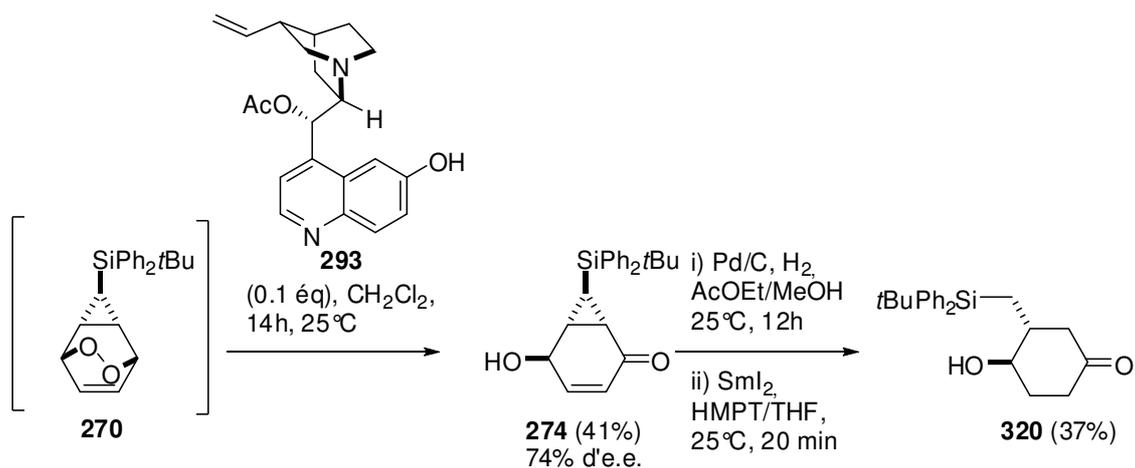


Schéma 155

En résumé, ce travail a permis la synthèse de cycloheptatriènes originaux ainsi que l'étude de leur réactivité. Les réactions de cycloaddition ont permis de mettre en évidence que l'isomère CHT ou NCD qui réagit dépend non seulement du diénophile choisi mais aussi de la nature du groupement silylé. Des composés fonctionnalisés à 6 ou à 7 chaînons sont alors rapidement accessibles. Cette approche efficace et diastéréosélective a en particulier, pu être mise à profit pour la synthèse d'aminohéptitols originaux.

Bien que des substrats fonctionnalisables aient été synthétisés, notamment des substrats énantiomériques tel que **274**, peu de synthèses multiétapes ont abouti. Aussi les perspectives de ces travaux viseraient à fournir des efforts supplémentaires pour atteindre rapidement des cibles à partir des substrats déjà existant, notamment en ce qui concerne des composés de type mimes de disaccharides. En effet ces pistes encourageantes n'ayant pas été menées à leur terme par manque de temps, mériteraient d'être investiguées de façon à valoriser et clore ce travail. Les études préliminaires de la réaction décrite ci-dessous (Schéma 156) indiquent enfin que cette voie mériterait d'être optimisée afin de déboucher sur une synthèse de mimes de disaccharides originaux tels que **361** et **362**.

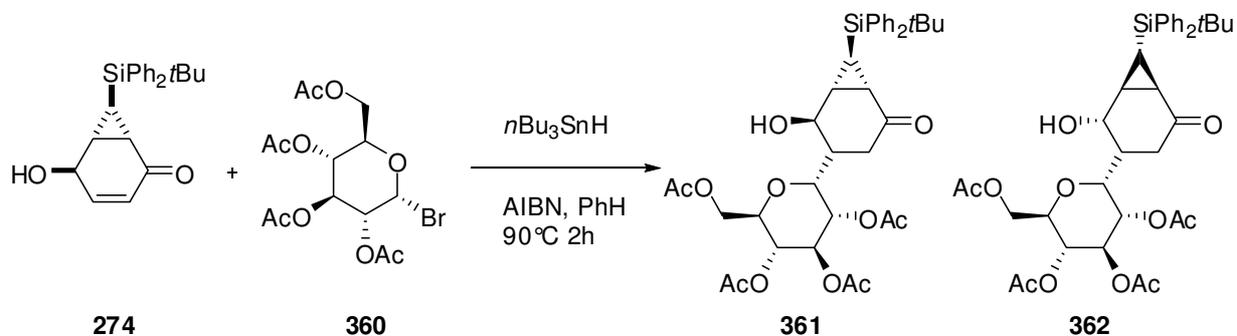


Schéma 156

Partie Expérimentale

General considerations

Reactions:

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless specified.

THF, CH₂Cl₂ and MeOH were dried on a MB SPS-800 machine. All other solvents were used without further purification, unless indicated. All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers and were used as received, unless otherwise stated.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically (¹H NMR) homogeneous materials. DOWEX CO₃²⁻ was prepared by stirring overnight DOWEX Cl⁻ 1-10 in a Na₂CO₃ 2 M aqueous solution (N.B. the stirring was insured by the rotatory-evaporator turning without vacuum; magnetic stirring was avoided in order to not degrade the resin). The resin was then filtered and rinsed to neutrality with water. Water was removed by washing thoroughly the resin with methanol. The resin was kept in methanol, and was rinsed with methanol before each use.

The sulfonate resin amberlite IRA120 was reactivated by stirring it with a 10% HCl aqueous solution during 4 hours (N.B. the stirring was insured by the rotatory-evaporator turning without vacuum; magnetic stirring was avoided in order to not degrade the resin). The resin was then filtered and rinsed to neutral with water. Water was removed by washing thoroughly the resin with methanol. The resin was kept in methanol, and was rinsed with methanol before each use.

Irradiation for photo-oxygenation was performed using a Mercury vapour high pressure lamp. When molecular sieves were used, they were previously activated under vacuum by heating at 500°C under vacuum.

Purifications:

VWR geduran Si 60 (0.040-0.063 mm) silica gel was used for flash chromatography unless specified. When 'automation chromatography' is noted, purification was performed on puriflash/SPOT apparatus; the detector was not used. Full set of conditions will be specified on the product description.

Analysis:

¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on a Bruker AC250 FT (¹H: 250 MHz, ¹³C: 62.9 MHz), Bruker Avance-300 FT (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz), Bruker DPX-400 FT (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100.6 MHz) and on Bruker DPX-600 FT using CDCl₃ as internal reference unless otherwise indicated. δ of CDCl₃ was taken as 7.26 ppm for ¹H NMR and as 77.16 ppm for ¹³C NMR. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and hertz respectively. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet, broad = br.

IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR spectrophotometer or on a thermo-optek 6700 FTIR spectrometer as neat films on NaCl windows or using a diamond ATR accessory (Golden gate).

Melting points were determined by using a Stuart scientific digital 7SMP:3 apparatus and are uncorrected. IR and melting point were not performed for product mixture.

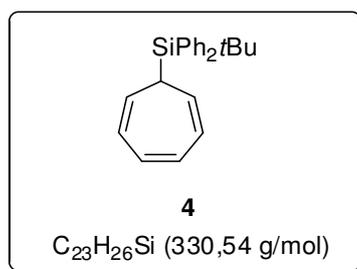
Partie expérimentale

HRMS were recorded on a Micromass ZABSpec TOF, on a Q-ToF Applied Biosystems and on Waters Q-ToF 2 apparatus (for ESI). Microanalysis was determined by using a Flash EA1112 microanalysis apparatus.

e.e. measurements were performed by HPLC. Conditions will be specified on the product description.

Experimental protocol:**General protocol for hammering lithium wire:**

Mineral oil was placed into silver foil paper. Lithium wire (previously weighted) was placed into the oil and silver foil was folded over it. Using a hammer, the lithium was flattened, transferred quickly using tweezers in hexane and placed in the reaction flask.

**tert-butyl(cyclohepta-2,4,6-trienyl)diphenylsilane (4):**

Hammered lithium wire (2 g, 288 mmol, 4 eq) was introduced in dry THF (115 mL) under nitrogen. The mixture was placed at 0°C and *tert*butylchlorodiphenylsilane (18 mL, 72 mmol, 1.2 eq) was added. Titration of the lithiated solution was regularly performed using a 0.125 M HCl solution and phenolphthaleine. After 20 hours, the concentration of the lithiated species raised 0.45 M. A suspension of tropylium tetrafluoroborate (6 g, 33.7 mmol, 1 eq) in THF (112 mL) was prepared and was placed at 0°C before the lithiated species was added to it by portions. The mixture was stirred at room temperature for 21 hours before being quenched using a saturated aqueous NH₄Cl solution (60 mL). Extraction was carried out using Et₂O (3×100 mL). The combined organic fractions were washed with brine (40 mL) and dried over MgSO₄. Solvent was removed under reduced pressure to obtain a thick brownish oil. The crude material was purified by 2 g fractions by automation chromatography (Petroleum ether, 90 g of 15-40 nm Merck silica, manually packed, 100 mL/mn, 30 mL/tube, 2-3 bar). The pure material was collected as a amorphous white solid (overall 4 g, 40%).

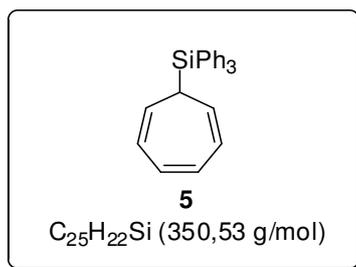
Rf: 0.31 (Petroleum ether).

FTIR (film, NaCl): 3072, 2943, 2856, 1469, 1196, 1097, 999, 733, 680 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.70-7.61 (m, 4H, aromatic), 7.45-7.31 (m, 6H, aromatic), 6.60 (t, J = 3.1 Hz, 2H, olefinic); 6.1-6.22 (m, 2H, olefinic), 4.99 (t_{appearing}, J = 7.2 Hz, J = 7.9 Hz, 2H, olefinic), 1.44 (t, J = 6.7 Hz, 1H, CH-Si), 1.10 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 136.6 (CH), 133.9 (Cq), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 113.9 (CH), 28.6 (CH₃), 22.2 (CH), 19.0 (Cq).

HRMS (ESI): calc. for C₂₃H₂₆SiAg [M+Ag]⁺: 437.0849, found: 437.0846.

**cyclohepta-2,4,6-trienyltriphenylsilane (5):**

Hammered lithium wire (666 mg, 96 mmol, 4 eq) was introduced in dry THF (40 mL) under nitrogen. The mixture was placed at 0°C and chlorotriphenylsilane (7.1 g, 24 mmol, 1 eq) diluted in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. The resulting lithiated specie was regularly titrated using phenolphthaleine as color indicator and a 0.120 M solution of HCl. After 4.5 hours, the concentration of the lithiated species raised 0.30 M. A suspension of tropylium tetrafluoroborate (6 g, 33.7 mmol, 1 eq) in THF (112 mL) was then prepared and cooled to 0°C. The lithiated mixture was added by portions to the suspension. The mixture was stirred at room temperature overnight before being quenched using saturated aqueous NH₄Cl solution (60 mL). Extraction was performed using Et₂O (3×100 mL). The combined organic fractions were washed with brine (40 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum to provide a thick brownish oil. The crude material was purified by flash automation chromatography (Petroleum ether, 90 g of 15-40 nm Merck silica, manually packed, 60 mL/mn, 30 mL/tube). The pure material **5** was collected as a amorphous white solid (4 g, 34%).

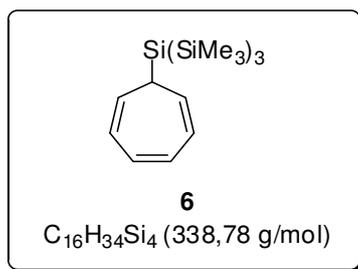
Rf: 0.12 (Petroleum ether).

FTIR (film, NaCl): 3066, 2806, 1260, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.68-7.56 (m, 6H, aromatic), 7.51-7.33 (m, 9H, aromatic), 6.66 (t_{appearing}, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2H, olefinic), 6.40-6.30 (m, 2H, olefinic), 5.32 (t_{appearing}, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H, olefinic), 1.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) = 136.5 (CH), 136.2 (CH), 134.1 (Cq), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.09 (CH), 128.01 (CH), 127.8 (CH), 118.9 (CH), 25.1 (CH).

HRMS (ESI): calc. for C₂₅H₂₂Si [M+H]⁺: 457.0544, found: 457.0536.



2-(cyclohepta-2,4,6-trienyl)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilane (**6**):

To a solution of tetrakis trimethyl silyl silane (500 mg, 1.56 mmol, 2 eq) in THF (3.1 mL), methyl lithium (1.4 M solution in hexane, freshly titrated,²⁴⁹ 1.1 mL, 1.56 mmol, 2 eq) was added. The mixture turned yellow from the first drop and darkened to orange through the addition. After 12 hours, the mixture was yellow. In a separated flask, ZnCl₂ (solid, 106 mg, 0.78 mmol, 1 eq) was gun-heated under vacuum until complete melting. After complete cooling, the flask was placed under argon and THF (1.5 mL) was added, sonication helped the dissolution of ZnCl₂. The lithiated species was transferred *via* a cannula, the reaction mixture was slightly cloudy. The mixture was stirred during 10 hours and a suspension of tropylium tetrafluoroborate (ALFA AESAR, 139 mg, 0.78 mmol, 1 eq) in THF (1.5 mL) was prepared. The suspension was stirred during half an hour more and then the zinc reagent was poured onto it *via* a cannula. After 14 hours, the reaction was quenched using saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) solution and extracted with EtOAc (3×5 mL). Combined organic layers were washed with brine (2 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether). The product **6** was obtained as a colorless oil (32 mg, 12%) and was found to be unstable in time even under nitrogen and at low temperature.

Rf: 0.72 (Petroleum ether).

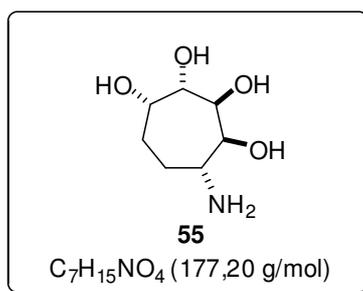
FTIR (film, NaCl): 2948, 1245, 834, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ(ppm) = 6.58 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H, olefinic), 6.22-6.12 (m, 2H, olefinic), 5.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, olefinic), 1.33-1.21 (m, 1H, CH-Si), 0.21 (br s, 27H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ(ppm) = 131.0 (CH, olefinic), 126.3 (CH, olefinic), 124.7 (CH, olefinic), 23.6 (CH-Si), 1.8 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₃₃Si₄ [M-H]⁺: 337.16594, found: 337.1659.

²⁴⁹ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N., *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281-283.



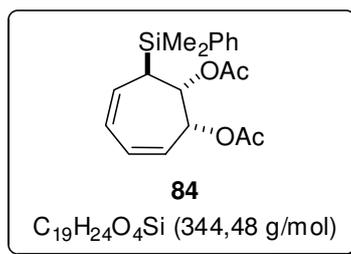
5-aminocycloheptane-1,2,3,4-tetraol (55):

To a solution of carbamate **155** (180 mg, 0.65 mmol) in methanol (8 mL) Amberlite IRA 120 (2 spoons) was added. The mixture was refluxed during 2 hours, stirred overnight and refluxed again for additional 2 hours. The resin was then separated by filtration and placed in a round bottomed flask. The flask was cooled to 0 °C and a 15% NH₃ aqueous solution (5 mL) was added. After 13 hours of stirring the resin was removed by filtration and the solution was evaporated under reduced pressure providing **55** as a colorless oil (63 mg, 56%).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 4.15-3.91 (m, 2H, 2 CH-O), 3.91-3.76 (m, 2H, 2 CH-O), 3.14-2.96 (m, 1H, CH-N), 2.05-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.55 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ (ppm) = 74.9 (CH-O), 74.8 (CH-O), 74.4 (CH-O), 71.7 (CH-O), 53.2 (CH-N), 28.4 (CH₂), 28.3 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₆NO₄ [M+H]⁺: 178.10793 found: 178.1076.



7-(dimethyl(phenyl)silyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diyl diacetate (**84**):

A 3-steps sequence has been developed in order to increase the yield of the reaction:

Hammered lithium wire (1 g, 146 mmol, 13 eq) was added to THF (50 mL). The mixture was cooled to 0 °C and chlorodimethyl(phenyl)silane (5 mL, 30 mmol, 2.7 eq) was added. The mixture turned dark red within 30 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature during 12 hours and the resulting lithiated specie was titrated using phenolphthaleine as color indicator and a 0.120 M solution of HCl. The concentration was found to be 0.52 M (27 mmol, 2.4 eq). In parallel, ZnCl₂ (solid, 1.8 g, 13.49 mmol, 1.2 eq) was gun-heated under vacuum until complete melting. After complete cooling the flask was placed under argon and THF (37.5 mL) was added, sonication helped the dissolution of ZnCl₂. The mixture was cooled to 0 °C and the lithiated species was transferred *via* a cannula, the reaction mixture turned immediately green. The mixture was stirred during half an hour and a suspension of tropylium tetrafluoroborate (ALFA AESAR 2 g, 11.2 mmol, 1 eq) in THF (37.5 mL) was prepared. It was stirred during half an hour more and then the zinc reagent was poured into it *via* a cannula. The resulting solution was dark green and was left stirring until the coloration turned bright yellow (from 4 to 14 days). The reaction was quenched using saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). Combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to provide **1** as an orange oily product which could be purified by chromatography on silica gel (petroleum ether).²⁵⁰

“AD-mix like” mixture was prepared by dry mixing K₂CO₃ (2.9 g, 22.5 mmol, 2 eq), K₂O₈O₄.2H₂O (ALDRICH, 166 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (7.4 g, 22.5 mmol, 2 eq), quinuclidine (50 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq) in a round bottomed flask for 10 minutes. A mixture of *t*-BuOH/H₂O (1:1, 56 mL/ 56 mL) and methanesulfonamide (1 g, 11.2 mmol, 1 eq) were added. After 10 minutes, the resulting orange mixture was added in one portion onto the cycloheptatriene **1** (11.2 mmol, 1 eq). The reaction mixture quickly thickened and turned brown. After 3 hours, no starting material remained and the reaction was quenched with solid Na₂SO₃ (3 spoons). Extraction was carried out with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (*t*BuOH was co-evaporated with hexane) to provide a brown pasty residue mixture of **88** and of tetrol.

The crude product (11.2 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (112 mL). Pyridine (7.3 mL, 90 mmol, 8 eq), acetic anhydride (6.5 mL, 90 mmol, 8 eq) and DMAP (catalytic amount) were

²⁵⁰ For description of the cycloheptatriene see: Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4195-4198.

Partie expérimentale

then added. No starting material remained in the orange solution after 9 hours (TLC control), and quench was performed using saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL). Extraction was carried out using CH_2Cl_2 (3x50 mL), the combined organic layers were washed with brine (40 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (pyridine and acetic anhydride were co-evaporated with toluene) to provide a yellow oil. The residue was then purified by column chromatography on silica gel (90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide the acetylated product **84** (1.3 g, 34%) as a yellow oil.

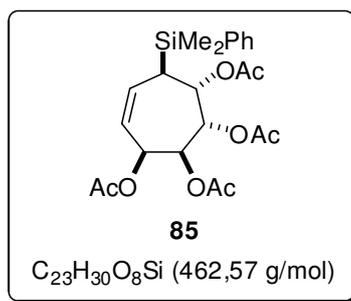
Rf: 0.61 (80:20, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 3070, 3022, 2960, 1737, 1607, 1428, 1372, 1248, 1028 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.59-7.51 (m, 2H, aromatic), 7.39-7.30 (m, 3H, aromatic), 5.92-5.82 (m, 1H, olefinic), 5.81-5.72 (m, 1H, olefinic), 5.65-5.52 (m, 2H, 1H olefinic and 1H CH-O), 5.45-5.40 (m, 1H, CH-O), 5.36-5.28 (m, 1H, olefinic), 2.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH-Si), 2.03 (s, 3H, acetate), 1.98 (s, 3H, acetate), 0.45 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 170.8 (Cq, C=O of acetate), 170.2 (Cq, C=O of acetate), 135.9 (Cq, aromatic), 134.2 (CH, aromatic), 131.0 (CH, olefinic), 129.6 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 126.4 (CH, olefinic), 125.4 (CH, olefinic), 122.2 (CH, olefinic), 72.9 (CH-O), 70.3 (CH-O), 37.3 (CH-Si), 21.3 (CH_3 , acetate), 21.1 (CH_3 , acetate), -4.2 ($\text{CH}_3\text{-Si}$), -4.4 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.1342, found: 367.1339.



7-(dimethyl(phenyl)silyl)cyclohept-5-ene-1,2,3,4-tetraol tetraacetate (**85**):

“AD-mix like” mixture was prepared by dry mixing K₂CO₃ (2.6 g, 20.3 mmol, 3 eq), K₂O₈O₄.2H₂O (ALDRICH, 100 mg, 0.27 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (6.7 g, 20.3 mmol, 3 eq), and quinuclidine (30 mg, 0.27 mmol, 0.04 eq). After 10 minutes stirring, *t*-BuOH/H₂O (1:1, 34 mL/34 mL) was added followed by methylsulfonamide (635 mg, 6.8 mmol, 1 eq). The mixture was orange. After 10 minutes, the reaction mixture was poured onto the cycloheptatriene **1** (1.5 g, 6.75 mmol, 1 eq). After 3 hours, the reaction mixture had turned brown and no starting material remained. The reaction was quenched with Na₂SO₃ solid (2 spoons). Extraction was carried out with EtOAc (3×50 mL). The combined organic fractions were washed with brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. The crude diol was dissolved in pyridine (31 mL) and acetic anhydride (3.1 mL, 43.6 mmol, 6.5 eq). After 14 hours, no starting material remained in the orange solution and pyridine was co-evaporated to dryness using toluene. The product was separated from bis-acetate by automation silica gel column chromatography (gradient of Petroleum ether/EtOAc (Program 1: t=0 s, 100% Petroleum ether; 2: t= 16.46 min, 96:4 Petroleum ether/EtOAc; 3: t= 33.26 min, 55:45 Petroleum ether/EtOAc, 4: 100% EtOAc), 90 g of 15-40 nm Merck silica, manually packed, 60 mL/mn, 30 mL/tube) to provide **85** as an orange oil (172 mg, 7%)

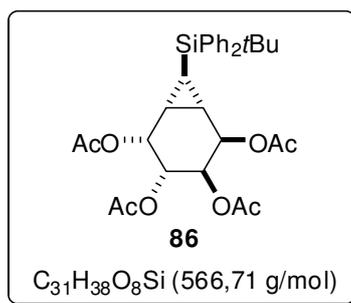
Rf: 0.28 (80:20, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 3471, 2959, 1745, 1426, 1372, 1231, 1016, 641 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.45 (m, 2H, aromatic), 7.37-7.28 (m, 3H, aromatic), 5.71-5.56 (m, 3H, 1H olefinic and 2H CH-O), 5.46-5.34 (m, 3H, 1H olefinic and 2H CH-O), 2.56 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH-Si), 2.04 (s, 3H, acetate), 2.01 (s, 3H, acetate), 1.98 (s, 3H, acetate), 1.88 (s, 3H, acetate), 0.45 (s, 3H, CH₃-Si), 0.41 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 170.0 (Cq, C=O), 169.9 (Cq, C=O), 169.8 (Cq, C=O), 169.7 (Cq, C=O), 136.4 (CH, olefinic or aromatic), 133.7 (CH, olefinic or aromatic), 133.1 (CH, olefinic or aromatic), 129.5 (CH, olefinic or aromatic), 127.9 (CH, olefinic or aromatic), 123.0 (Cq, aromatic), 71.9 (CH-O), 71.5 (CH-O), 70.6 (CH-O), 68.3 (CH-O), 33.3 (CH-Si), 20.87 (CH₃, acetate), 20.85 (CH₃, acetate), 20.71 (CH₃, acetate), 20.70 (CH₃, acetate), -3.7 (CH₃-Si), -3.9 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₃H₃₀O₈NaSi [M+Na]⁺: 485.16077, found: 485.1608



7-(tert-butyldiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]heptane-2,3,4,5-tetrayl tetraacetate (**86**):

“AD-mix like” mixture was prepared by dry mixing K₂CO₃ (1.47 g, 11.55 mmol, 2.5 eq), K₂O₈O₄·2H₂O (57 mg, 0.154 mmol, 0.02 eq), K₃Fe(CN)₆ (3.8 g, 11.55 mmol, 2.5 eq), quinuclidine (17 mg, 0.154 mmol, 0.02 eq). The dry mixture was stirred during 10 minutes after which it was orange. Then *t*-BuOH/H₂O (1:1, 19.2 mL/19.2 mL) was added followed by methylsulfonamide (362 mg, 3.85 mmol, 0.8 eq). After 10 minutes the reaction mixture was added on the cycloheptatriene **4** (1.5 g, 6.75 mmol, 1 eq) and sonicated with ultra-sound during 5 minutes. After 3.5 hours stirring at room temperature, the reaction mixture was brown and no starting material remained. The reaction was quenched with Na₂SO₃ solid (1 spoon). Extraction was carried out with EtOAc (3×30 mL). The combined organic fractions were washed with brine (15 mL) and dried over Na₂SO₄. Pyridine (18 mL) and acetic anhydride (previously distilled, 5.35 mL, 74 mmol, 10 eq) were added to the crude material. The reaction was stirred during 21 hours and the pyridine was co-evaporated with toluene. The purification was carried out by flash automation chromatography (D40, 90 g Merck 15-40 nm, dry loading, 100 mL/min, gradient program from pure Petroleum ether to pure EtOAc) to provide **86** as a white foam, (807 mg, 31%)

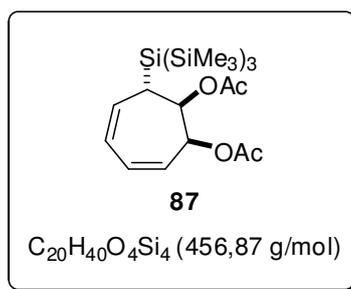
Rf: 0.22 (80:20, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 1743, 1428, 1370, 1229, 1038, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.65-7.47 (m, 4H, aromatic), 7.47-7.30 (m, 6H, aromatic), 5.88-5.72 (m, 2H, CH-O), 5.26 (s, 2H, CH-O), 2.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, acetate), 2.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, acetate), 2.0 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, acetate), 1.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, acetate), 1.26-1.19 (m, 1H, cyclopropane), 1.14 (s, 9H, *t*Bu), 1.00 (t_{appearing}, $J = 7.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, cyclopropane), 0.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 170.3 (Cq, C=O), 170.1 (Cq, C=O), 170.0 (Cq, C=O), 169.9 (Cq, C=O), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 132.8 (Cq, aromatic), 132.6 (Cq, aromatic), 129.71 (CH, aromatic), 129.67 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 127.8 (CH, aromatic), 69.4 (CH-O), 66.8 (CH-O), 66.4 (CH-O), 65.4 (CH-O), 28.0 (CH₃, acetate), 21.1 (Cq or CH₃, acetate), 21.0 (Cq or CH₃, acetate), 20.80 (Cq or CH₃, acetate), 20.77 (Cq or CH₃, acetate), 20.7 (Cq or CH₃, acetate) 18.8 (CH, cyclopropane), 17.4 (CH, cyclopropane), 0.6 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₃₁H₃₈O₈SiNa [M+Na]⁺: 589.2228, found: 589.2218.



7-(1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan-2-yl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diyl diacetate (87):

K₂CO₃ (27 mg, 0.21 mmol, 3 eq), K₂OsO₄·2H₂O (1 mg, 0.028 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (69 mg, 0.21 mmol, 3 eq), quinuclidine (1 cristal) and methylsulfonamide (7 mg, 0.07 mmol, 1 eq) were added to cycloheptatriene **6** (25 mg, 0.07 mmol, 1 eq). Then *t*-BuOH/H₂O (1:1, 0.35 mL/0.35 mL) was added. After 24 hours, no evolution was observed on TLC plate, the brown mixture was quenched with Na₂SO₃ solid (few crystals). Extraction was carried out with EtOAc (3×2 mL). The combined organic fractions were washed with brine (1 mL) and dried with Na₂SO₄. The crude material was dissolved in CH₂Cl₂ (0.7 mL), pyridine (0.03 mL, 0.35 mmol, 5 eq), acetic anhydride (0.03 mL, 0.35 mmol, 5 eq) and DMAP (1 mg, 0.007 mmol, 0.1 eq) were added. After 12 hours at room temperature, the reaction was quenched using a saturated aqueous NH₄Cl solution (0.5 mL) and extraction was carried out with CH₂Cl₂ (5×2 mL). The combined organic layers were washed with water and with brine (1 mL) and was finally dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the product was purified by silica gel column chromatography (from 95:5 to 90:10, petroleum ether/EtOAc) providing **87** as a yellow powder (6 mg, 18%).

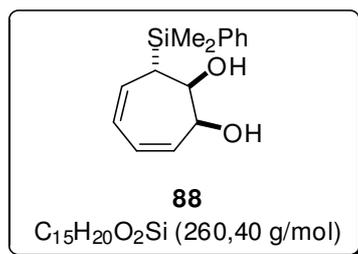
Rf: 0.20 (95:5, petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2949, 1739, 1372, 1248, 1224 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 5.94-5.82 (m, 1H, olefinic), 5.71-5.54 (m, 3H, olefinic), 5.54-5.51 (m, 1H, CH-O), 5.41-5.29 (m, 1H, CH-O), 2.90-2.80 (m, 1H, CH-Si), 2.07 (s, 6H, acetate), 0.25 (s, 27H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 133.6 (CH, olefinic), 127.0 (CH, olefinic), 125.0 (CH, olefinic), 124.5 (CH, olefinic), 120.5 (CH, olefinic), 73.6 (CH-O), 73.5 (CH-O), 32.2 (CH-Si), 21.5 (CH₃, acetate), 21.2 (CH₃, acetate), 1.9 (CH₃-Si). *Quaternary carbon (i.e. C=O of acetate) are not visible on the spectra.*

HRMS (ESI): calc. for C₂₀H₄₀O₄Si₄Na [M+Na]⁺: 479.1895, found: 479.1903.

**7-(dimethyl(phenyl)silyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diol (88):**

“AD-mix like mixture” was prepared by dry mixing K₂CO₃ (4.29 g, 33.7 mmol, 3 eq), K₂O₈O₄·2H₂O (ALDRICH, 165 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (1.11 g, 33.7 mmol, 3 eq), quinuclidine (50 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq) during 10 minutes. A mixture of *t*-BuOH/H₂O (1:1, 42 mL/ 42 mL) was then added followed by methylsulfonamide (1.05 mg, 11.2 mmol, 1 eq). After 10 minutes, the orange mixture was poured onto the cycloheptatriene **1** (2.5 g, 11.2 mmol, 1 eq). After 3 hours, TLC indicated that no starting material remained in the brown mixture and the reaction was quenched with solid Na₂SO₃ (2 spoons). Extraction was carried out with EtOAc (3×30 mL). The combined organic fractions were washed with brine (15 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (*t*BuOH was co-evaporated using hexane). The crude mixture was first filtrated on a pad of silica gel using a 70:30 mixture of petroleum ether/EtOAc as eluent, and was secondly purified by silica gel column flash chromatography (60:40, petroleum ether/EtOAc) to obtain **88** as a sticky oil (904 mg, 31%).

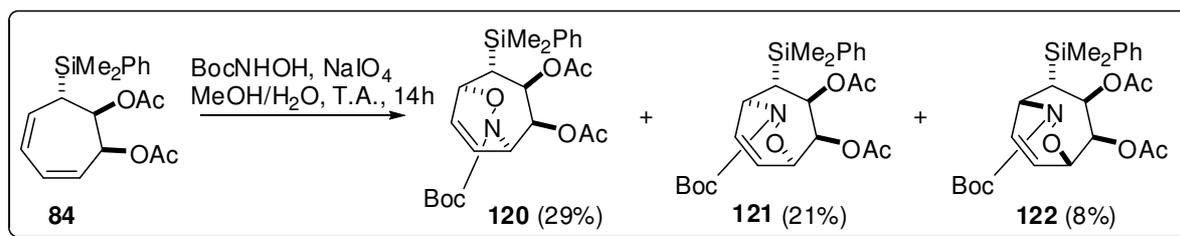
Rf: 0.23 (60:40, petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3393, 3019, 2956, 1603, 1428, 1252, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.46 (m, 2H, aromatic), 7.43-7.32 (m, 3H, aromatic), 5.87-5.76 (m, 2H, olefinic), 5.71-5.60 (m, 1H, olefinic), 5.52-5.41 (m, 1H, olefinic), 4.29 (br s, 1H, CH-O), 4.01 (br s, 1H, CH-O), 2.81 (br s, 0.6H, OH), 2.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH-Si), 2.25 (br s, 0.8H, OH), 0.35 (s, 6H, CH₃-Si).

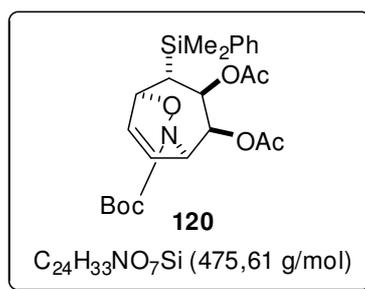
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 135.8 (Cq, aromatic), 134.0 (CH, aromatic), 132.1 (CH, olefinic), 130.8 (CH, olefinic), 129.7 (CH, aromatic), 128.2 (CH, aromatic), 123.6 (CH, olefinic), 122.7 (CH, olefinic), 72.9 (CH-O), 70.9 (CH-O), 40.0 (CH-Si), -3.9 (CH₃-Si), -4.8 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₂₀O₂SiNa [M+Na]⁺: 283.1130, found: 283.1127.



Cycloaddition protocol for the obtention of **120**, **121** and **122**:

NaIO_4 (4.2 g, 31.3 mmol, 10 eq) was added to a solution of the diacetate **84** (1 g, 3.13 mmol, 1 eq) in a mixture of methanol/water (100 mL/39 mL). A solution of hydroxamic acid (6.7 g, 31.3 mmol, 10 eq) in methanol (17 mL) was then added slowly over 6 hours using a syringe pump leading to a very thick orange mixture. The medium was stirred during 8 hours and then the reaction was buffered using a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (40 mL) and quenched using a saturated aqueous Na_2SO_3 solution (40 mL). Extraction was carried out using EtOAc (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . Evaporation of the organic solvents led to a biphasic mixture, insoluble salts were removed by a quick filtration over silica gel pad using EtOAc as eluent. After evaporation under reduced pressure, ^1H NMR spectra of the resulting residue was performed in $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$ to split the signals and allowed the ratio measurement by integration of the relevant signals. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was then purified by column chromatography on silica gel (85:15, Petroleum ether/ EtOAc) and 3 compounds (**120/121/122**) were isolated.



7-(tert-butoxycarbonyl)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-2,3-diyl diacetate (120): Major cycloadduct

Following the cycloaddition protocol above, the product **120** was obtained as a yellow powder (431 mg, 29%). The compound can be recrystallised by slow solvent exchange (CH₂Cl₂/hexane). Unfortunately, the obtained crystals were unsuitable for DRX structure determination analysis.

Rf: 0.29 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

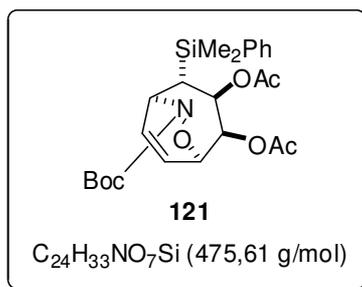
Mp: 92-93°C.

FTIR (film, NaCl): 3068, 2977, 1744, 1427, 1368, 1248, 1029 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.66-7.53 (m, 2H, aromatic), 7.42-7.30 (m, 3H, aromatic), 6.44-6.23 (m, 2H, olefinic), 5.52 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH-O), 5.25 (t_{appearing}, $J = 3.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH-O), 4.84-4.73 (m, 1H, CH-N), 4.70-4.59 (m, 1H, CH-O), 2.02 (s, 3H, acetate), 1.86 (s, 3H, acetate), 1.72-1.61 (m, 1H, CH-Si), 1.48 (s, 9H, Boc), 0.50 (s, 3H, CH₃-Si), 0.47 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.9 (Cq, C=O of acetate), 169.3 (Cq, C=O of acetate), 155.5 (Cq, C=O of Boc), 136.5 (Cq, aromatic), 134.2 (CH, aromatic), 132.2 (CH, olefinic), 129.5 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic or olefinic), 127.9 (CH, aromatic or olefinic), 82.2 (Cq, Boc), 73.6 (CH-O), 72.7 (CH-O), 69.4 (CH-O), 55.4 (CH-N), 36.5 (CH-Si), 28.3 (CH₃, Boc), 21.0 (CH₃, acetate), 20.8 (CH₃, acetate), -3.2 (CH₃-Si), -3.6 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₃NO₇SiNa [M+Na]⁺: 498.1924, found: 498.1923.



7-(tert-butoxycarbonyl)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-3,4-diyl diacetate (121): Second major cycloadduct

Following the cycloaddition protocol above, the product **121** was obtained as a white solid (312 mg, 21%). The compound can be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

Rf: 0.22 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

Anal. calc. for C₂₄H₃₃NO₇Si, C: 60.61; H: 6.99; N: 2.94 found C: 60.35; H: 6.92; N: 2.88.

Mp: 118-119°C.

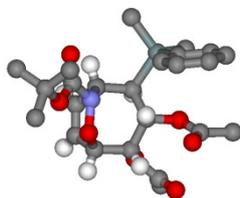
FTIR (film, NaCl): 2978, 1742, 1428, 1368, 1248, 1051 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.48 (m, 2H, aromatic), 7.41-7.30 (m, 3H, aromatic), 6.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, olefinic), 6.16 (t_{appearing}, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, olefinic), 5.58 (t_{appearing}, $J = 4.7$, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 5.20 (t_{appearing}, $J = 4.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 4.83-4.67 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$ and $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 2.00 (s, 3H, acetate), 1.82 (s, 3H, acetate), 1.76 (t_{appearing}, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 1.38 (s, 9H, Boc), 0.49 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.44 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.8 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ of acetate), 169.6 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ of acetate), 157.2 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ of Boc), 136.9 (Cq, aromatic), 135.0 (CH, aromatic), 134.1 (CH, olefinic), 129.4 (CH, aromatic), 128.0 (CH, olefinic), 125.7 (CH, aromatic), 82.2 (Cq, Boc), 72.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 72.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 69.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 54.2 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 32.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 28.2 (CH₃, Boc), 21.0 (CH₃, acetate), 20.8 (CH₃, acetate), -3.2 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -3.6 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₃NO₇SiNa [M+Na]⁺: 498.1924, found: 498.1927.

DRX



Symetry cell setting: Triclinic

Space group: P-1

a length: 9.0179(10) Å

b length: 9.5313(11) Å

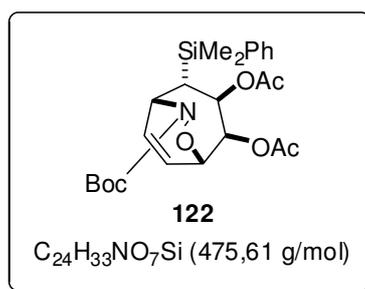
c length: 15.0553(16) Å

α angle: 86.959(3)°

β angle: 78.879(2)°

γ angle: 80.525(3)°

Number of Z units: 2



7-(tert-butoxycarbonyl)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-3,4-diyl diacetate (122): Minor cycloadduct

Following the cycloaddition protocol above, the product **122** was obtained as a white powder (119 mg, 8%).

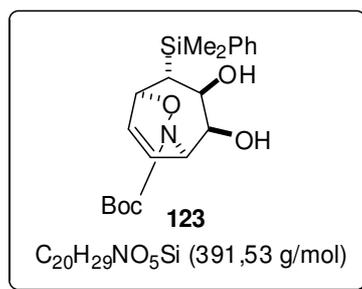
Rf: 0.16 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2977, 1744, 1427, 1368, 1246, 1056 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.58-7.41 (m, 2H, aromatic), 7.41-7.29 (m, 3H, aromatic), 6.24 (t_{appearing}, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, olefinic), 6.01 (t_{appearing}, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, olefinic), 5.22 (t_{appearing}, $J = 4.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH-O), 5.04 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH-O), 4.90-4.74 (m, 2H, CH-O and CH-N), 2.13 (s, 3H, acetate), 1.71 (s, 3H, acetate), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.26-1.10 (m, 1H, CH-Si), 0.38 (s, 3H, CH₃-Si), 0.34 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 170.9 (Cq, C=O of acetate), 169.9 (Cq, C=O of acetate), 155.0 (Cq, C=O of Boc), 136.5 (Cq, aromatic), 133.8 (CH, aromatic), 131.1 (CH, olefinic), 129.7 (CH, aromatic), 128.2 (CH, aromatic), 127.6 (CH, olefinic), 81.8 (Cq, Boc), 71.6 (CH-O), 70.4 (CH-O), 70.0 (CH-O), 53.6 (CH-N), 29.1 (CH-Si), 28.4 (CH₃, Boc), 21.0 (CH₃, acetate), 20.8 (CH₃, acetate), -3.2 (CH₃-Si), -3.5 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₃NO₇SiNa [M+Na]⁺: 498.1924, found: 498.1928.



tert-butyl 4-(dimethyl(phenyl)silyl)-2,3-dihydroxy-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (123):

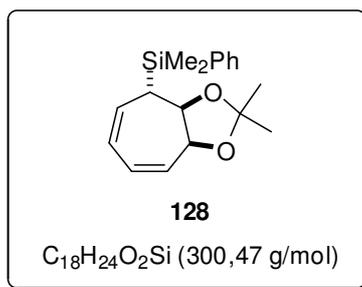
To a solution of **120** (75 mg, 0.16 mmol) in methanol (about 5 mL), resin DOWEX CO₃²⁻ (2 spoons) was added. The reaction mixture was stirred and the progress of the reaction was followed by TLC. After 2 days, no starting material remained. Resin was removed by filtration and rinsed with methanol. After evaporation of the solvent, **123** was obtained as a colorless oil (60 mg, quantitative). No further purification was required.

FTIR (film, NaCl): 2976, 1689, 1427, 1367, 1249, 1065 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.51 (m, 2H, aromatic), 7.40-7.30 (m, 3H, aromatic), 6.38 (q_{appearing}, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 2H, olefinic), 4.81 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 4.61 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 4.10 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.93 (t, $J = 3.3$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 1.77 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 1.48 (s, 9H, Boc), 0.45 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.43 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 154.8 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$), 137.0 (Cq, aromatic), 134.0 (CH, olefinic), 133.7 (CH, aromatic), 129.3 (CH, olefinic), 128.3 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 81.9 (Cq, Boc), 73.96 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 72.94 (CH, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 69.7 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 56.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 38.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 28.3 (CH₃, Boc), -3.07 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -3.53 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for C₂₀H₂₉NO₅NaSi [M+Na]⁺: 414.17127, found: 414.1713.



2,2-dimethyl-4,8a-dihydro-3aH-cyclohepta[d][1,3]dioxol-4-yl)dimethyl(phenyl)silane (128):

A 3-steps sequence has been set up in order to increase the yield of the reaction:

Hammered lithium wire (2.08 g, 300 mmol, 13.3 eq) was added to THF (100 mL). The mixture was cooled to 0 °C and chlorodimethyl(phenyl)silane (10 mL, 60 mmol, 2.7 eq) was added. The mixture turned dark red within 30 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight and the resulting lithiated specie was titrated using phenolphthaleïne as color indicator and a 0.120 M solution of HCl. The concentration was found to be 0.52 M (104 mL, 54 mmol, 2.4 eq). In parallel, ZnCl₂ (solid, 3.7 g, 27 mmol, 1.2 eq) was gun-heated under vacuum until complete melting. After complete cooling the flask was placed under argon and THF (75 mL) was added, sonication helped the dissolution of ZnCl₂. The mixture was cooled to 0 °C and the lithiated species was transferred *via* a cannula, the reaction mixture turned immediately green. The mixture was stirred during half an hour during which a suspension of tropylium tetrafluoroborate (ALFA AESAR, 4 g, 22.5 mmol, 1 eq) in THF (75 mL) was prepared. It was stirred during half an hour more and then the zinc reagent was poured into it *via* a cannula. The resulting solution was dark green and was left stirring until the coloration turned bright yellow (from 4 to 14 days). The reaction was quenched using saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL) and extracted with EtOAc (4×80 mL). Combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to provide an orange oily product containing **1** which could be purified by chromatography on silica gel (Petroleum ether).

"AD-mix like" mixture was prepared by dry mixing K₂CO₃ (8.6 g, 67.5 mmol, 3 eq), K₂O₈O₄.2H₂O (ALDRICH, 332 mg, 0.9 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (22 g, 67.5 mmol, 3 eq), quinuclidine (100 mg, 0.9 mmol, 0.04 eq) in a round bottomed flask for 10 minutes. A mixture of *t*-BuOH/H₂O (1:1, 97 mL/ 97 mL) and methanesulfonamide (2 g, 22.5 mmol, 1 eq) were added. After 10 minutes to the resulting orange mixture was added the crude cycloheptatriene. The reaction mixture quickly thickened and turned brown. After 3h, no starting material remained and the reaction was quenched with solid Na₂SO₃ (3 spoons). Extraction was carried out with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (*t*BuOH was co-evaporated with hexane) to provide a brown paste.

The crude product was dissolved in 2,2-dimethoxypropane (94 mL) and APTS (94 mg, 1.1 mmol, 0.1 eq) was added. After 22 hours no more evolution was noticed by TLC check and the reaction was quenched using saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 mL). Extraction was carried out using Et₂O (3×50 mL), the combined organic layers were washed with brine (50

Partie expérimentale

mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was then purified by chromatography on silica gel column (98:2, Petroleum ether/EtOAc) to provide **128** as a yellow oil (1.2 g, 36%).

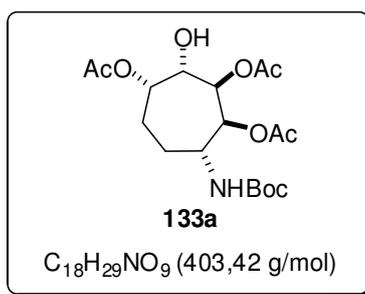
Rf: 0.37 (98:2, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2900, 1428, 1371, 1250, 1048 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.51 (m, 2H, aromatic), 7.41-7.31 (m, 3H aromatic), 6.01-5.80 (m, 3H, olefinic), 5.80-5.69 (m, 1H, olefinic), 4.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH-O), 4.25-4.12 (m, 1H, CH-O), 2.22-2.10 (m, 1H, CH-Si), 1.41 (s, 3H, acetonide), 1.32 (s, 3H, acetonide), 0.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 137.9 (Cq, aromatic), 134.2 (CH, aromatic), 131.7 (CH, olefinic), 131.1 (CH, olefinic), 129.2 (CH, aromatic or olefinic), 128.2 (CH, aromatic or olefinic), 127.9 (CH, aromatic or olefinic), 124.9 (CH, olefinic), 106.1 (Cq, acetonide), 83.5 (CH-O), 77.0 (CH-O), 31.8 (CH-Si), 27.6 (CH_3 , acetonide), 25.1 (CH_3 , acetonide), -2.8 ($\text{CH}_3\text{-Si}$), -3.4 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

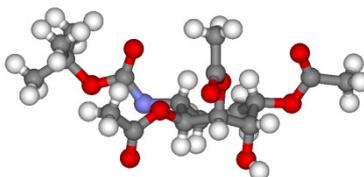
HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 323.1437, found: 323.1451.



4-(tert-butoxycarbonylamino)-7-hydroxycycloheptane-1,2,3-triyl triacetate (133a) and regioisomers:

To a solution of hydroxylamine **151** (199 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in a 9:1 CH₃CN/H₂O (0.1 M, 4.5/0.5 mL) mixture, Mo(CO)₆ (ALDRICH-98%, 162 mg, 0.6 mmol, 1.3 eq) was added. The white mixture was refluxed during 14 hours and rapidly turned black when temperature increased. Reflux was then stopped and silica was used to quench the reaction. The mixture was then filtered and the products were eluted with EtOAc. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel column chromatography (60:40, Pentane/EtOAc) affording a mixture of **133a** and regioisomers as a white solid (161 mg, 80%) which could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

DRX



Symetry cell setting:

Space group:

a length: 10.5098(10) Å

b length: 10.1045(10) Å

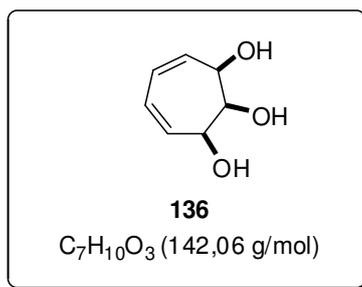
c length: 19.7591(19) Å

α angle: 90°

β angle: 98.871(4)°

γ angle: 90°

Number of Z units: 4

**5-aminocyclohepta-3,6-diene-1,2-diol (136):**

To a solution of **122** (200 mg, 0.42 mmol, 1 eq) in a 9:1 mixture of acetonitrile/water (4.2 mL), Mo(CO)₆ (ALDRICH-98%, 113 mg, 0.42 mmol, 1 eq) was added. The reaction mixture was left refluxing during 14 hours. It was stopped by adding silica and was then filtered on silica gel using EtOAc as the eluent. After removal of the solvent under reduced pressure, the product was separated from the starting material by neutral alumine column chromatography (80:20, Petroleum ether/EtOAc for the column, **Rf**: 0.15 (60/40, Petroleum ether/EtOAc, TLC spot only revealing with KMnO₄)).

The products mixture was solubilised in THF (4.2 mL), cooled to 0°C and NaH (12 mg, 0.5 mmol, 1 eq) was added. The reaction was stirred during 15 minutes after which the ice bath was removed. After 5 hours, the reaction was quenched at 0°C by adding MeOH (2 mL) followed by water (2 mL). The product was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic fractions were washed first with a 10% aqueous HCl solution (2 mL) and then with brine (2 mL). It was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue crude material was purified by silica gel column chromatography (gradient from 80/20 to 50/50, Petroleum ether/EtOAc). The product was an amorphous white solid.

The crude material was dissolved in CH₂Cl₂ (0.75 mL). The solution was cooled to 0°C and TFA (0.75 mL, 0.2 M) was added. The mixture turned brown. After 30 minutes, the solvent was evaporated and the residue was dissolved in methanol (1 mL). Resin DOWEX OH⁻ (1 spoon) was added. The product was then purified by silica gel column chromatography (9:1:0.1, CHCl₃/MeOH/H₂O) and **136** obtained as a paste (8 mg, 14% over 3 steps).

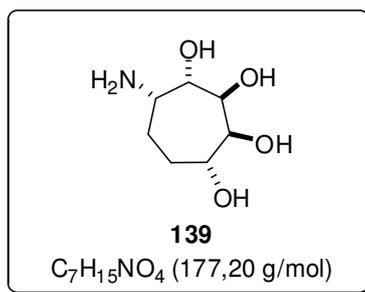
Rf: 0.33 (9:2:0.1, CHCl₃/MeOH/H₂O).

FTIR (film, NaCl): 3417, 2526, 1644, 1068, 1013, 811 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 5.75-5.67 (m, 2H, olefinic), 5.58-5.49 (m, 2H, olefinic), 4.59 (d, *J* = 2 Hz, 2H, CH-O), 4.02 (q, *J* = 2 Hz, 1H, CH-O)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 134.7 (CH, olefinic), 123.7 (CH, olefinic), 75.8 (CH-O), 72.1 (CH-O).

HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₀O₃Na [M+Na]⁺: 165.05276 found: 165.0528



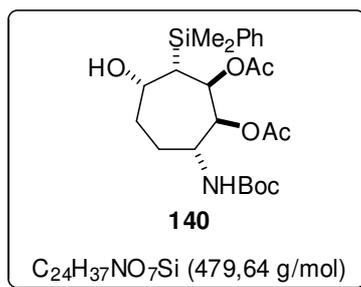
5-aminocycloheptane-1,2,3,4-tetraol (139):

To a solution of **156** (40 mg, 0.14mmol) in methanol (4 mL), Amberlite IRA 120 was added (2 spoons). The mixture was refluxed during 2 hours, stirred overnight and refluxed again for additional 2 hours. The resin was then separated by filtration and placed in a round bottomed flask. The flask was cooled to 0 °C and a 15% NH₃ aqueous solution (3 mL) was added. After 12 hours of stirring the resin was removed by filtration and the solution was evaporated under reduced pressure affording the clean product **139** as a colorless oil (8 mg, 32%).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 4.01-3.90 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.86-3.76 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.13 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 2.05-1.68 (m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2$), 1.58-1.47 (m, 1H, 1H of $\underline{\text{CH}}_2$).

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ (ppm) = 75.6 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 74.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 73.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 72.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 52.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 30.7 ($\underline{\text{CH}}_2$), 26.3 ($\underline{\text{CH}}_2$).

HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₆NO₄ [M+H]⁺: 178.10793 found: 178.1082.



7-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-hydroxycycloheptane-1,2-diyldiacetate (140):

To a solution of hydroxylamine **120** (483 mg, 1 mmol, 1 eq) in a 9:1 mixture of CH₃CN/H₂O (9 mL and 1 mL), Mo(CO)₆ (ALDRICH-98%, 272 mg, 1 mmol, 1 eq) was added. The white suspension was refluxed during 12 hours and rapidly turned black when the temperature increased. Reflux was then stopped and silica gel was used to quench the reaction. The mixture was then filtered on a pad of silica gel and the product was eluted with EtOAc. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel column chromatography (85:15, Pentane/EtOAc) affording the product as a white foam (333 mg, 69%).

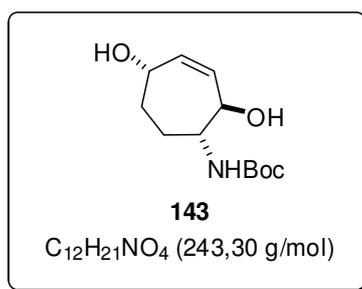
Rf: 0.09 (85:15, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 3374, 2977, 1743, 1694, 1514, 1367, 1170 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.62-7.54 (m, 2H, aromatic), 7.38-7.26 (m, 3H, aromatic), 5.47 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH-OAc), 5.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH-OAc), 4.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, OH or NH), 4.03 (s, 1H, CH-OH), 3.87-3.73 (br s, 1H, CH-N), 2.01 (s, 3H, acetate), 1.94 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH-Si), 1.90-1.64 (m, 4H, CH₂), 1.85 (s, 3H, acetate), 1.42 (s, 9H, Boc), 0.38 (s, 3H, CH₃-Si), 0.37 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 170.3 (Cq, C=O of acetate), 155.4 (Cq, C=O of Boc), 139.4 (Cq, aromatic), 133.8 (CH, aromatic), 128.8 (CH, aromatic), 127.7 (CH, aromatic), 79.5 (Cq, Boc), 76.2 (CH-O), 70.9 (CH-O), 68.0 (CH-O), 52.9 (CH-N), 34.5 (CH₂), 33.4 (CH-Si), 28.4 (CH₃, Boc), 25.6 (CH₂), 21.0 (CH₃, acetate), 20.9 (CH₃, acetate), -1.7 (CH₃-Si), -2.0 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₇NO₇SiNa [M+Na]⁺: 502.2231, found: 502.2241



tert-butyl (Z)-2,5-dihydroxycyclohept-3-enylcarbamate (143):

To a solution of **140** (101 mg, 0.21 mmol) in methanol, DOWEX CO₃²⁻ (2 spoons) was added. The mixture was stirred during 12 hours. It was then filtered and the resin was rinsed thoroughly with methanol. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was purified by silica gel column chromatography (98:2, CH₂Cl₂/MeOH) providing **143** as a white solid (41 mg, 80%). It could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

Rf: 0.08 (98:2, CH₂Cl₂/MeOH).

Mp: 105-107°C

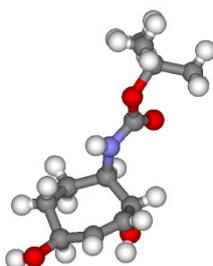
FTIR (film, NaCl): 3349, 2929, 1688, 1521, 1367, 1168 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 5.86 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, olefinic), 5.75-5.65 (m, 1H, olefinic), 4.97-4.80 (br s, 1H, OH or NH), 4.46-4.34 (m, 1H, CH-O), 4.27-4.15 (br s, 1H, CH-O), 3.81 (br s, 1H, CH-N), 3.81-3.25 (m, 1H, OH or NH), 2.14-1.97 (m, 1H, CH₂), 1.78 (br s, 3H, CH₂), 1.42 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 156.5 (Cq, C=O), 137.2 (CH, olefinic), 132.1 (CH, olefinic), 80.1 (Cq, Boc), 71.4 (CH-O), 68.6 (CH-O), 53.3 (CH-N), 31.5 (CH₂), 28.5 (CH₃, Boc), 27.0 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺: 266.13683 found: 266.1367

DR:



Symetry cell setting: Monoclinic

Space group: P2(1)/a

a length: 11.323 Å

b length: 6.108 Å

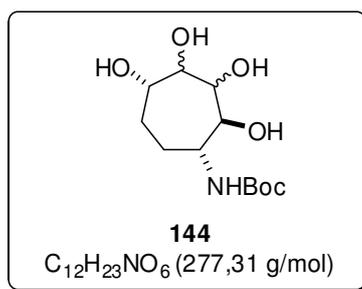
c length: 19.491 Å

α angle: 90°

β angle: 93.73°

γ angle: 90°

Number of Z units: 1

**tert-butyl 2,3,4,5-tetrahydroxycycloheptylcarbamate (144):**

To a solution of **143** (32 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in a 1:1:2 mixture of acetone/*t*BuOH/H₂O (1.3 mL), NMO (46 mg, 0.39 mmol, 3 eq) was added followed by OsO₄ (2.5 wt% in *t*BuOH, 16 μL, 0.39 mmol, 0.01 eq). The mixture turned brown quickly. After 20 hours, the reaction was quenched with Na₂SO₃ solid (few crystals) and the mixture was filtered over a pad of celite mixed with Na₂SO₄ using acetone as eluent. The filtrate was evaporated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (9:1.5:0.25, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 25% solution) to provide **144** as a white powder (24 mg, 67%).

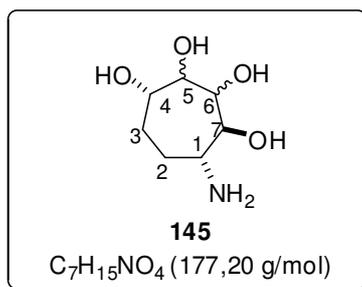
Rf: 0.09 (9:1.5:0.25, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 25% solution).

FTIR (film, NaCl): 3372, 2932, 2470, 1678, 1420, 1366, 1254, 1154 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ (ppm) = 4.07 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH-O), 3.81-3.69 (m, 1H, CH-O), 3.69-3.59 (m, 1H, CH-N), 3.52 (td_{appearing}, *J* = 9.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, 2 CH-O), 2.06-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.76-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, Boc)

¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ (ppm) = 158.5 (Cq, C=O of Boc), 80.0 (Cq, Boc), 78.6 (CH-O), 78.4 (CH-O), 77.0 (CH-O), 74.22 (CH-O), 55.47 (CH-N), 30.33 (CH₂), 28.80 (CH₃, Boc), 27.92 (CH₂)

HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺: 300.14231 found: 300.1422



5-aminocycloheptane-1,2,3,4-tetraol (**145**):

To a solution of carbamate **144** (23 mg, 0.085 mmol) in methanol (2.5 mL), Amberlite IRA 120 (2 spoons) was added. The mixture was refluxed during 5 hours and was stirred at room temperature during 4 hours. The resin was then removed by filtration and placed in a round bottomed flask. The flask was cooled to 0 °C and a 25% aqueous NH₃ solution (2 mL) was added. After 2 days of stirring, the resin was removed by filtration and the solution was evaporated under reduced pressure providing the pure product **145** as a amorphous white solid (6 mg, 40%). No further purification was necessary.

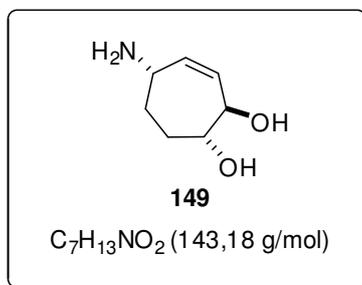
¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ (ppm) = 4.06 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H6), 3.74 (dt, J = 7.7 Hz, J = 5 Hz, 1H, H4), 3.51(dd, J = 9.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H7), 3.48 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H5), 3.20-3.14 (m, 1H, H1), 2.01-1.94 (m, 1H, H3), 1.88-1.82 (m, 1H, H2), 1.78-1.65 (m, 2H, 1H of H2 and 1H of H3).

¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz): δ (ppm) = 78.5 (CH, C6), 77.7 (CH, C5), 75.2 (CH, C7), 73.3 (CH, C4), 54.9 (CH, C1), 30.2 (CH₂, C3), 25.3 (CH₂, C2).

HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₅NO₄Na [M+Na]⁺: 200.08988 found: 200.0899

General procedure for the preparation of SmI₂:

In a 25 mL two necked flask, dry, under nitrogen, to a suspension of samarium (1.3 eq) in THF (0.17 M compared to samarium), iodine (1 eq) was added all at once. The mixture turned immediately yellow and thickened quickly. It was slightly exothermic. The mixture was heated at 40°C for 2 hours after which the solution is dark blue.

**5-aminocyclohept-3-ene-1,2-diol (149):**

This is a 2 step procedure from 152.

A samarium iodide solution was prepared following the general protocol (582 mg, 3.36 mmol, 8 eq) and was cooled to -40°C. It was then cannulated onto a solution of **152** (200 mg, 0.42 mmol, 1eq) in THF (20 mL) (previously cooled to -78°C). The reaction mixture was stirred overnight, the colour remained dark blue. The reaction was allowed to warm to room temperature and was then diluted with CH₂Cl₂ (40 mL). The reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (60 mL) and turned brown. The reaction was extracted with CH₂Cl₂ (3×100 mL), the combined organic fractions were washed with brine (80 mL), and dried over Na₂SO₄.

The crude mixture was then dissolved into methanol (5 mL) and Amberlite IRA 120 (3 spoons) was added. The mixture was refluxed during 5 hours. The resin was then separated from the solvent by filtration and the resin was placed in a round bottomed flask. The flask was cooled to 0 °C and 25% NH₃ aqueous solution (5 mL) was added. After 12 hours of stirring, the resin was filtered off. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure and the product **149** was purified by silica gel column chromatography (9:4:0.4, CHCl₃/MeOH/H₂O ((5% v/v) Et₃N was added while conditioning to de-acidify the silica)) and was obtained as a colorless oil (102 mg, 19% over 2 steps).

Rf: 0.02 (9:4:0.4, CHCl₃/MeOH/H₂O + 1 drop of Et₃N for 15 mL of eluent)

FTIR (film, NaCl): 3414, 2522, 1642, 1459, 1037 cm⁻¹.

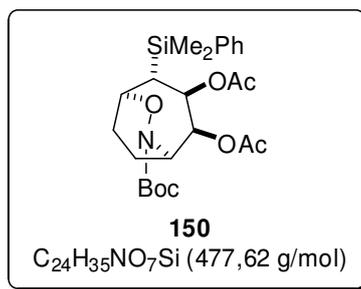
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 5.73-7.57 (m, 2H, olefinic), 4.24-4.17 (m, 1H, CH-O), 3.67-3.57 (m, 1H, CH-O), 3.57-3.48 (br s, 1H, CH-N), 2.11-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.86-1.71 (m, 3H, CH₂)

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ (ppm) = 134.0 (CH, olefinic), 132.4 (CH, olefinic), 73.0 (CH-O), 72.9 (CH-O), 50.1 (CH-N), 30.3 (CH₂), 29.6 (CH₂)

HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 144.10245 found: 144.1024

Partie expérimentale

When the sequence to obtain **151** was performed step by step, the intermediate **150** and **198** were purified and fully characterized as followed:



(7-(tert-butoxycarbonyl)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3-diyl diacetate (**150**):

To a solution of the olefinic compound **120** (86 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (0.12 M, 1 mL and 0.5 mL), 10% Palladium on Charcoal (19 mg of the mixture, 0.018 mmol of palladium, 0.1 eq) was added. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen refill was performed twice and the mixture was left stirring overnight under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, using EtOAc as eluent. Solvents were removed under vacuo. Purification was performed by chromatography on silica gel (85:15, Pentane/EtOAc) providing the product **150** as colorless oil (84 mg, 98%).

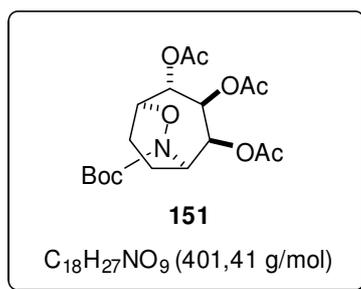
Rf: 0.11 (85:15, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 3049, 2977, 1744, 1688, 1427, 1367, 1247, 1024 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.65-7.56 (m, 2H, aromatic), 7.47-7.30 (m, 3H, aromatic), 5.58 (appearing t, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 5.21-5.10 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 4.46-4.24 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$ and $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 2.45-2.28 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2.22-2.07 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2.07-1.97 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2.02 (s, 3H, acetate), 1.99 (s, 3H, acetate), 1.97-1.88 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 1.68 (t_{appearing}, $J = 3.4$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 1.52 (s, 9H, Boc), 0.47 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.46 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.8 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of acetate), 169.2 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of acetate), 153.3 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of Boc), 136.5 (Cq, aromatic), 134.2 (CH, aromatic), 129.5 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 81.8 (Cq, Boc), 74.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 74.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 69.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 53.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 39.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 28.5 (CH₃, Boc), 24.2 ($\underline{\text{CH}}_2$), 21.2 (CH₃, acetate), 20.8 (CH₃, acetate), 17.9 ($\underline{\text{CH}}_2$), -3.4 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -3.5 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₅NO₇SiNa [M+Na]⁺: 500.2080 found: 500.2088



7-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3,4-triyl triacetate (**151**):

3 steps-sequence synthesis:

To a solution of the olefinic compound **120** (1281 mg, 2.69 mmol, 1 eq) in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (0.12 M, 15 mL and 7.5 mL), 10% Pd/C (287 mg of the mixture, 0.27 mmol of palladium, 0.1 eq) was added. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen refill was performed twice and the mixture was stirred overnight under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, using EtOAc as eluent. **150** was obtained as a white sticky foam after removal of the solvent. KBr (640 mg, 5.38 mmol, 2 eq) and NaOAc (927 mg, 11.3 mmol, 4.2 eq) at 0 °C, acetic acid (6.1 mL, 0.44M) was added to **150** (2.69 mmol, 1 eq). The mixture solidified and peracetic acid (9.78 mL, 0.275 M, 32%) was added over 10 minutes, the liquid mixture then bubbled and turned orange. 5 minutes after the addition, the ice bath was removed, and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched using a 25% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (15 mL) at 0°C, followed by saturation of the aqueous phase with Na₂S₂O₃. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were then washed first with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL), secondly with brine (15 mL) and were then dried over Na₂SO₄. An orange crude mixture containing **198** was obtained after evaporation of the solvent.

To a solution of this residue (2.69 mmol, 1 eq) in dichloromethane (27 mL, 0.1 M), pyridine (0.9 mL, 10.76 mmol, 4 eq), acetic anhydride (0.8 mL, 10.76 mmol, 4 eq) and DMAP (catalytic amount) were added. The reaction mixture was stirred overnight. It was then quenched using NH₄Cl saturated aqueous solution (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic fractions were washed successively with H₂O (5 mL) and brine (5 mL) and were dried over Na₂SO₄. Solvents were evaporated under reduced pressure (pyridine and acetic anhydride were co-evaporated with toluene). The crude was purified on silica gel column chromatography (60:40, Pentane/EtOAc) providing **151** as a vitrified colorless oil (604 mg, 56%).

FTIR (film, NaCl): 2979, 1751, 1460, 1370, 1228, 1048 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 5.57-5.40 (m, 2H, CH-O or/and CH-N), 4.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH-O or CH-N), 4.52 (t_{appearing}, J = 5.3 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, CH-O or CH-N), 4.33 (d_{appearing}, J = 5.2 Hz, 1H, CH-O or CH-N), 2.14-1.86 (m, 13H, 2 CH₂ and CH₃ of 3 acetate), 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) = 170.3 (Cq, C=O of acetate), 169.3 (Cq, C=O of acetate), 154.2 (Cq, C=O of Boc), 82.3 (Cq, Boc), 76.8 (CH-O), 76.2 (CH-O), 69.3 (CH-O),

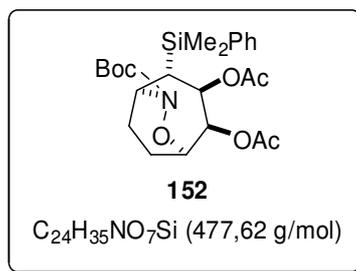
Partie expérimentale

68.3 (CH-O), 51.5 (CH-N), 28.2 (CH₃, Boc), 20.8 (CH₃, acetate), 20.71 (CH₂), 20.68 (CH₃, acetate), 20.6 (CH₃, acetate), 16.2 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₁₈H₂₇NO₉Na [M+Na]⁺: 424.15835 found: 424.1582.

Partie expérimentale

When the sequence to obtain **153** was performed step by step, the intermediates **152** and **153'** were purified and fully characterized as following:



7-(tert-butoxycarbonyl)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-3,4-diyl diacetate (**152**):

The olefinic compound **121** (654 mg, 1.38 mmol, 1 eq) was dissolved in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (0.12 M, 8 mL and 4 mL). 10% Palladium on charcoal (147 mg of the mixture, 0.138 mmol of palladium, 0.1 eq) was then added. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen was performed twice and the mixture was stirred overnight under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, using EtOAc as eluent. The solvents were evaporated to dryness and no further purification was necessary; the product **152** was obtained as white powder (645 mg, 98%).

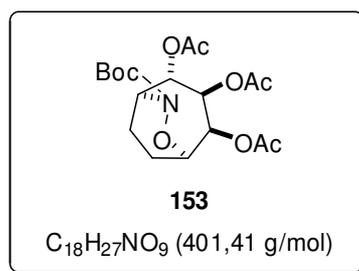
Rf: 0.16 (85:15, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2976, 1743, 1428, 1368, 1246, 1038.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.42 (m, 2H, aromatic), 7.39-7.27 (m, 3H, aromatic), 5.64 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 5.30 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 4.41 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 4.26 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 2.13-1.90 (m, 7H, acetate and 2 $\underline{\text{CH}}_2$), 1.86 (s, 3H, acetate), 1.79 (t, $J = 4.53$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$) 1.41 (s, 9H, Boc), 0.42 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.40 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.7 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of acetate), 169.4 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of acetate), 155.8 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{=O}$ of Boc), 136.9 (Cq, aromatic), 133.9 (CH, aromatic), 129.3 (CH, aromatic), 127.8 (CH, aromatic), 81.5 (Cq, Boc), 73.7 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 73.6 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 69.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 52.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 36.4 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 28.2 (CH₃, Boc), 22.8 ($\underline{\text{CH}}_2$), 21.0 (CH₃, acetate), 20.8 (CH₃, acetate), 18.7 ($\underline{\text{CH}}_2$), -3.40 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -3.6 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): C₂₄H₃₅NO₇SiNa [M+Na]⁺: 500.20805, found 500.2085



7-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3,4-triyl triacetate (**153**):

3 steps sequence synthesis:

To a solution of **121** (581 mg, 1.22 mmol, 1 eq) in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (0.12 M, 6.8/3.4 mL), 10% Palladium on charcoal (ALDRICH, 129 mg of the mixture, 0.122 mmol of palladium, 0.1 eq) was added. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen was performed twice and the mixture was stirred overnight under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, using EtOAc as eluent. **152** was obtained as a sticky foam after evaporation of the solvent.

KBr (229 mg, 1.92 mmol, 2 eq) and sodium acetate (331 mg, 4.03 mmol, 4.2 eq), acetic acid (2.18 mL, 0.44M) was added to **152** (460 mg, 0.96 mmol, 1 eq), at 0 °C. Peracetic acid (3.5 mL, 0.275 M) was added dropwise over 10 minutes to the solid medium which then became liquid and orange upon the addition. The reaction was stirred 5 more minutes at 0 °C and was then allowed to warm at room temperature. After 8 hours the reaction was quenched at 0 °C using a 25% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) (the mixture turned light yellow and gas was provided), followed by addition of Na₂S₂O₃ solid until saturation was reached. Extraction was carried out with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic layers were washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) and with brine (10 mL). The organic layer was then dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure providing **153'**, which was used without further purification in the following step.

The alcohol **153'** (0.96 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (9.2 mL, 0.1 M) and pyridine (0.3 mL, 3.68 mmol, 3.8 eq), acetic anhydride (0.27 mL, 3.68 mmol, 3.8 eq) and DMAP (11 mg, 0.09 mmol, 0.09 eq) were added. The colorless solution was stirred overnight and turned yellow. The reaction was quenched using a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic layers were then washed successively with H₂O (10 mL) and brine (10 mL) and were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure (pyridine and acetic anhydride were co-evaporated with toluene). The crude was purified on silica gel column chromatography (80:20, Pentane/EtOAc) providing **153** as a white crystalline solid (196 mg, 40%).

Rf: 0.08 (60:40, Petroleum ether/EtOAc)

Anal. calcd. for C₁₈H₂₇NO₉, C: 53.86; H: 6.78; N: 3.49, found C: 53.81; H: 6.81; N: 3.30.

Mp: 133-134 °C.

FTIR (film, NaCl): 2979, 1746, 1699, 1430, 1370, 1226, 1047, 918 cm⁻¹.

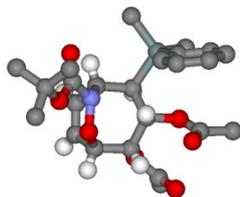
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 5.66-5.51 (m, 2H, 2 CH-O), 5.07-4.97 (m, 1H, CH-O), 4.64-4.50 (m, 2H, CH-O and CH-N), 2.27-2.12 (m, 1H, 1H of CH₂), 2.05 (s, 3H, acetate), 2.00 (s, 3H, acetate), 1.96 (s, 3H, acetate), 1.92-1.79 (m, 3H, CH₂), 1.43 (s, 9H, Boc).

Partie expérimentale

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 170.3 (Cq, $\text{C}=\text{O}$ of acetate), 169.6 (Cq, $\text{C}=\text{O}$ of acetate), 169.5 (Cq, $\text{C}=\text{O}$ of acetate), 155.1 (Cq, $\text{C}=\text{O}$ of Boc), 82.0 (Cq, Boc), 76.6 (CH, $\text{CH}-\text{O}$), 73.4 ($\text{CH}-\text{O}$), 70.9 ($\text{CH}-\text{O}$), 70.6 ($\text{CH}-\text{O}$), 53.7 ($\text{CH}-\text{N}$), 28.2 (CH_3 , Boc), 20.9 (CH_3 , acetate), 20.7 (CH_3 , acetate), 19.9 (CH_2), 19.3 (CH_2).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 424.15835 found: 424.1577.

DRX



Symmetry cell setting: Monoclinic

Space group: P2(1)/c

a length: 18.432(2) Å

b length: 9.9220(13) Å

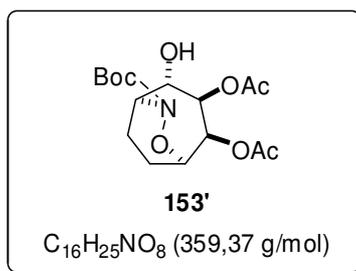
c length: 10.8403(14) Å

α angle: 90°

β angle: 95.081(4)°

γ angle: 90°

Number of Z units: 4



7-(tert-butoxycarbonyl)-2-hydroxy-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-3,4-diyl diacetate (153'):

To a mixture of **152** (114 mg, 0.24 mmol, 1 eq), KBr (57 mg, 0.48 mmol, 2 eq) and NaOAc (82 mg, 1 mmol, 4.2 eq), acetic acid (0.55 mL, 0.44 M) was added at 0 °C. Peracetic acid (0.9 mL, 0.275 M) was added drop wise over 10 minutes to the solid mixture, the mixture became then liquid and orange upon the addition. The reaction was stirred 5 more minutes at 0 °C and was then allowed to warm at room temperature. After 8 hours the reaction was quenched at 0 °C using a 25% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (3 mL) (the mixture turned light yellow and gas was provided), solid Na₂S₂O₃ was then added until saturation was reached. Extraction was carried out with EtOAc (3×10 mL). The combined organic fractions were washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) and with brine (5 mL). The organic layers were then dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. Purification was performed by silica gel chromatography (70:30, Pentane/EtOAc) providing the product **153'** as a amorphous white solid (56 mg, 65%)

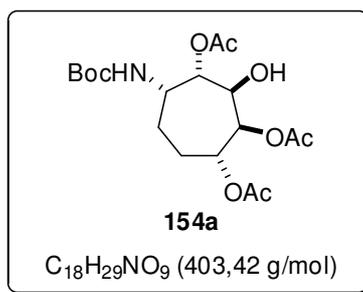
Rf: 0.15 (60:40, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 3456, 2978, 2936, 1746, 1702, 1370, 1250, 1053, 921 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 5.59-5.42 (m, 2H, CH-O), 4.61-4.50 (m, 2H, CH-O and CH-N), 3.94 (br s, 1H, CH-O), 3.10 (br s, 1H, OH), 2.30-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.07 (s, 3H, acetate), 2.06 (s, 3H, acetate), 1.86 (br s, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 170.5 (Cq, C=O of acetate), 169.8 (Cq, C=O of acetate), 156.7 (Cq, C=O of Boc), 82.5 (Cq, Boc), 76.1 (CH-O), 73.9 (CH-O), 73.8 (CH-O), 71.4 (CH-O), 56.9 (CH-N), 28.3 (CH₃, Boc), 21.0 (CH₃, acetate), 20.9 (CH₃, acetate), 19.6 (CH₂), 19.1 (CH₂).

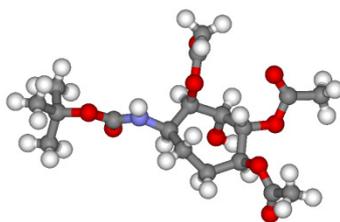
HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₂₅NO₈Na [M+Na]⁺: 382.14779 found: 382.1479.



4-(tert-butoxycarbonylamino)-7-hydroxycycloheptane-1,2,3-triyl triacetate (**154a**):

To a solution of hydroxylamine **153** (152 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in a 9:1 CH₃CN/H₂O (0.1 M, 3.4/0.4 mL) mixture, Mo(CO)₆ (ALDRICH-98%, 112 mg, 0.42 mmol, 1.1 eq) was added. The white mixture was refluxed during 14 hours and rapidly turned black when temperature increased. Heating was then stopped and silica was used to quench the reaction. It was then filtered and the products were eluted with EtOAc. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (60:40, Pentane/EtOAc) providing **154a** as a white solid (152 mg, 99%, mixture of regioisomers) which could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

DRX



Symetry cell setting: orthorhombic

Space group: Pbcn

a length: 15.652(3) Å

b length: 10.174(2)

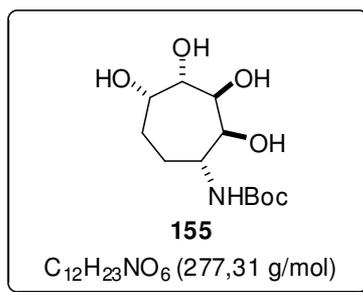
c length: 28.070(6) Å

α angle: 90°

β angle: 90°

γ angle: 90°

Number of Z units: 8



tert-butyl-2,3,4,5-tetrahydroxycycloheptylcarbamate (155):

To a solution of the acetate compounds mixture (**133a and regioisomers**) (482 mg, 1.2 mmol) in methanol, DOWEX CO₃²⁻ (2 spoons) was added. The mixture was stirred during 12 hours. It was then filtered and the resin was rinsed thoroughly with methanol. The clean material **155** was obtained as a amorphous white solid (320 mg, 96%) after evaporation. No further purification was performed.

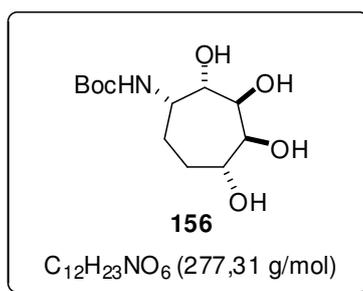
Rf: 0.23 (90:10, CH₂Cl₂/MeOH).

FTIR (neat): 3334, 1725, 1519, 1455, 1366, 1157 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 4.05-3.91 (m, 3H, 3 CH-O), 3.82-3.78 (m, 1H, CH-O), 3.78-3.65 (m, 1H, CH-N), 1.96-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.79-1.61 (m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ (ppm) = 158.0 (Cq, C=O of Boc), 80.0 (Cq, Boc), 74.7 (CH-O), 73.9 (CH-O), 73.2 (CH-O), 71.8 (CH-O), 54.1 (CH-N), 28.8 (CH₃, Boc), 28.4 (CH₂), 27.2 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺: 300.14231 found: 300.1419



tert-butyl 2,3,4,5-tetrahydroxycycloheptylcarbamate (156):

To a solution of **154a and regioisomers** (98 mg, 0.24 mmol) in methanol (about 5 mL), resin DOWEX CO₃²⁻ (2 spoons) was added. The reaction mixture was stirred and the progress of the reaction was followed by TLC. After 4 hours no starting material remained. Resin was removed by filtration and rinsed with methanol. After evaporation, **156** was obtained as a vitrified colorless solid (42 mg, 63%). No further purification was required.

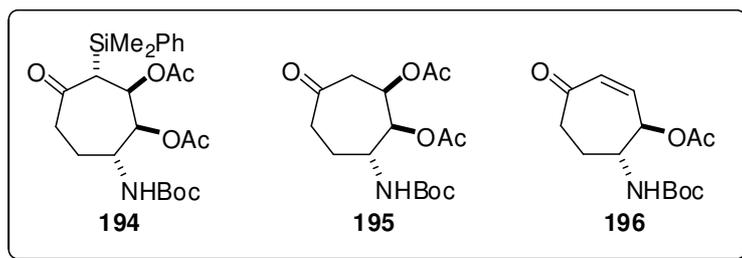
Rf: 0.14 (90:10, CH₂Cl₂/MeOH)

FTIR (film, NaCl): 3351, 3003, 2920, 1686, 1507, 1452, 1363, 1172, 1087 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ(ppm) = 3.99-3.90 (m, 2H, CH-O), 3.88-3.77 (m, 3H, CH-O and CH-N), 2.11-1.95 (m, 1H, 1H of CH₂), 1.95-1.83 (m, 1H, 1H of CH₂), 1.83-1.68 (m, 1H, 1H of CH₂), 1.45 (s, 10H, 9H of Boc and 1H of CH₂)

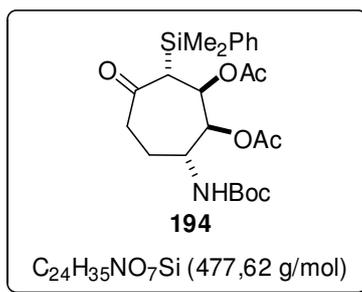
¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ(ppm) = 157.5 (Cq, C=O of Boc), 80.1 (Cq, Boc), 76.2 (CH-O), 75.7 (CH-O), 73.8 (CH-O), 72.6 (CH-O), 53.0 (CH-N), 32.0 (CH₂, CH₂), 28.7 (CH₃, Boc), 25.2 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺: 300.14231 found: 300.1420.



7-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (194) and 7-(tert-butoxycarbonylamino)-4-oxocyclohept-2-enyl acetate (196) and 7-(tert-butoxycarbonylamino)-4-oxocyclohept-2-enyl acetate (196):

To alcohol **140** (157 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in solution in CH₂Cl₂ (4.7 mL) 4 Å molecular sieves were added. PCC (127 mg, 0.59 mmol, 1.8 eq) was then added all at once. After 12 hours at room temperature, the reaction was stopped by filtration over a pad of celite. The filtrate was then evaporated under reduced pressure and was then purified by silica gel column chromatography (80:20 Pentane/EtOAc) to obtain a 1:0.84 mixture of **194** and **196** (33 mg of the mixture, 15% yield of **194** and 14% yield of **196**) and in a second fraction **195** (60 mg, 53%).



7-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-oxocycloheptane-1,2-diyldiacetate (194) and 7-(tert-butoxycarbonylamino)-4-oxocyclohept-2-enyl acetate (196):

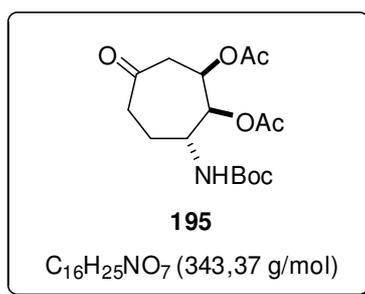
Product 194 was only characterized as a mixture with 196.

Rf: 0.16 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.51 (m, 2H, aromatic of **194**), 7.46-7.32 (m, 3H, aromatic of **194**), 6.37 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 0.6H, olefinic of **196**), 6.01 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 0.6H, olefinic of **196**), 5.64-5.55 (m, 0.6H, CH-OAc of **196**), 5.29 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH-O of **194**), 5.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CH-O of **194**), 4.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.8H, NH of **196**), 4.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH of **194**), 4.12-3.90 (m, 0.8H, CH-N of **196**), 2.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-N of **194**), 2.71-5.60 (m, 1.7H, CH₂ of **196**), 2.57-2.40 (m, 1H, CH₂ of **194**), 2.40-2.24 (m, 2H, CH₂ of **194**), 2.21-2.07 (m, 0.8H, CH₂ of **196**), 2.11 (s, 3H, acetate of **196**), 2.03 (s, 3H, acetate of **194**), 2.00 (s, 3H, acetate of **194**), 1.97-1.85 (m, 1H, CH₂ of **196**), 1.66-1.51 (m, 1H, CH₂ of **194**), 1.43 (s, 9H, Boc of **196**), 1.39 (s, 9H, Boc of **194**), 0.77-0.62 (m, 1H, CH-Si of **194**), 0.59 (s, 3H, CH₃-Si of **194**), 0.53 (s, 3H, CH₃-Si of **194**)

¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ (ppm) = 209.5 (Cq, C=O of **194**), 201.5 (Cq, C=O of **196**), 170.7 (Cq, C=O of acetate of **196**), 170.0 (Cq, C=O of acetate of **194**), 155.2 (Cq, C=O of Boc of **196**), 155.1 (Cq, C=O of Boc of **194**), 142.0 (CH, olefinic of **196**), 135.7 (Cq, aromatic of **194**), 134.4 (CH, aromatic of **194**), 133.2 (CH, aromatic of **194**), 131.6 (CH, olefinic of **196**), 130.6 (CH, aromatic of **194**), 128.5 (CH, aromatic of **194**), 128.0 (CH, aromatic of **194**), 79.9 (Cq, Boc of **196**), 77.6 (Cq, Boc of **196**), 75.3 (CH-O of **194**), 73.5 (CH-O of **196**), 71.3 (CH-O of **194**), 51.5 (CH-N of **196**), 50.7 (CH-N of **194**), 41.1 (CH₂ of **194**), 39.0 (CH₂ of **196**), 30.4 (CH-Si of **194**), 28.4 (CH₃ of Boc of **196** or **194**), 28.4 (CH₃ of Boc of **196** or **194**), 27.07 (CH₂ of **196**), 25.75 (CH₂ of **194**), 21.17 (CH₃, acetate of **194**), 20.97 (CH₃, acetate of **194** or **196**), 20.94 (CH₃, acetate of **194** or **196**), -2.03 (CH₃-Si of **194**), -3.76 (CH₃-Si of **194**).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₃₅NO₇NaSi [M+Na]⁺: 500.20805 found: 500.2111.



3-(tert-butoxycarbonylamino)-6-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (195):

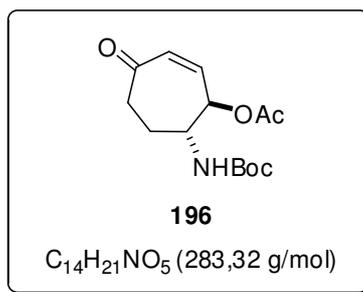
Rf: 0.12 (70:30, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3363, 2977, 1748, 1711, 1523, 1368, 1242

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H, $\underline{CH-O}$), 4.93 (d, J = 9 Hz, 1H, $\underline{CH-O}$), 4.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H, \underline{NH}), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H, $\underline{CH-N}$), 2.91-2.71 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 2.63-2.48 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 2.06 (s, 3H, acetate), 2.03 (s, 3H, acetate), 1.93-1.70 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 1.40 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 207.8 (Cq, $\underline{C=O}$), 170.7 (Cq, $\underline{C=O}$ of acetate), 169.7 (Cq, $\underline{C=O}$ of acetate), 155.2 (Cq, $\underline{C=O}$ of Boc), 80.0 (Cq, Boc), 76.4 ($\underline{CH-O}$), 67.9 ($\underline{CH-O}$), 51.8 ($\underline{CH-N}$), 43.0 ($\underline{CH_2}$), 40.0 ($\underline{CH_2}$), 28.4 (CH_3 , Boc), 27.7 ($\underline{CH_2}$), 21.0 (CH_3 , acetate), 20.9 (CH_3 , acetate).

HRMS (ESI): calc. for $C_{16}H_{25}NO_7Na$ $[M+Na]^+$: 366.1523 found: 366.1526



7-(tert-butoxycarbonylamino)-4-oxocyclohept-2-enyl acetate (196):

196 can be isolated and obtained in a greater yield (63%) by purifying the mixture of product on silica gel treated with triethylamine. The products could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

Rf: 0.16 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3348, 2977, 1743, 1714, 1679, 1525, 1368, 1237, 1167.

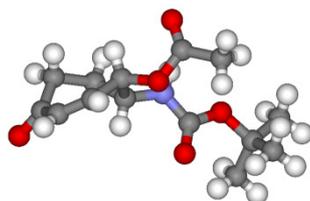
Mp: 105-107°C

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 6.36 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, olefinic), 6.00 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, olefinic), 5.59 (ddd, $J = 9.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH-O), 4.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.02 (br s, 1H, CH-N), 2.64 ($t_{\text{appearing}}$, $J = 5.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂), 2.21-1.79 (m, 2H, CH₂), 2.09 (s, 3H, acetate), 1.41 (s, 9H, Boc)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 201.5 (Cq, C=O), 170.7 (Cq, C=O of acetate), 155.2 (Cq, C=O of Boc), 142.1 (CH, olefinic), 131.5 (CH, olefinic), 80.1 (Cq, Boc), 73.5 (CH-O), 52.81 (CH-N), 39.0 (CH₂), 28.4 (CH₃, Boc), 27.0 (CH₂), 20.9 (CH₃, acetate).

HRMS (ESI): calc. for C₁₄H₂₁NO₅Na [M+Na]⁺: 306.1311 found:306.1319.

DRX



Symetry cell setting: monoclinic

Space group: P2 (1) /c

a length: 8.5105 (9) Å

b length: 12.2901 (13) Å

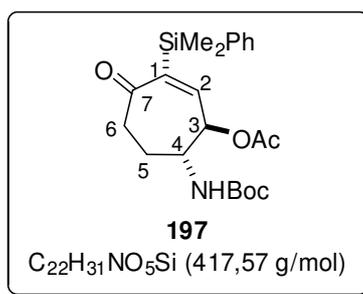
c length: 14.7587 (16) Å

α angle: 90°

β angle: 105.032 (3)°

γ angle: 90°

Number of Z units: 4



7-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-oxocyclohept-2-enyl acetate (197):

To alcohol **140** (196 mg, 0.41 mmol, 1 eq) in solution in CH₂Cl₂ (5.9 mL), 4 Å molecular sieves were added. PCC (159 mg, 0.738 mmol, 1.8 eq) was then added all at once. After 2 hours at room temperature, the reaction was stopped by filtration over a pad of celite. The filtrate was then evaporated under reduced pressure and was then purified by silica gel column chromatography (previously deactivated by adding 5% of triethylamine 80:20 Pentane/EtOAc) to obtain first **197** as a amorphous white solid (31 mg, 18%) and secondly **195** (73 mg, 63%, analytical description is given above).

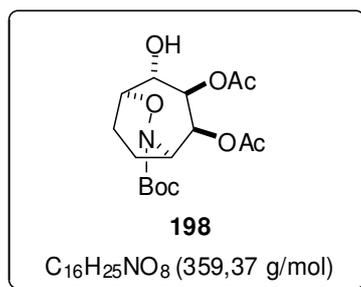
Rf: 0.41 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3356, 2960, 1744, 1716, 1683, 1525, 1367, 1248, 1168 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.44 (m, 2H, aromatic), 7.42-7.32 (m, 3H, aromatic), 6.36 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H2), 5.45 (dd, J = 8.5 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H3), 4.74-4.60 (m, 1H, NH), 3.96 (br s, 1H, H4), 2.53-2.43 (m, 2H, H6), 2.33-2.00 (m, 1H, 1H of H5), 2.06 (s, 3H, acetate), 1.88-1.74 (m, 1H, 1H of H5), 1.42 (s, 9H, Boc), 0.44 (s, 3H, CH₃-Si), 0.40 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.5 (Cq, C7), 170.7 (Cq, C=O of acetate), 155.2 (Cq, C=O of Boc), 147.1 (CH, C2), 146.3 (Cq, C1), 139.3 (Cq, aromatic), 135.5 (Cq, aromatic), 134.1 (CH, aromatic), 133.2 (CH, aromatic), 129.7 (CH, aromatic), 129.7 (CH, aromatic), 129.6 (CH, aromatic), 128.04 (CH, aromatic), 128.00 (CH, aromatic), 80.1 (Cq, Boc), 74.6 (CH, C3), 51.7 (CH, C4), 39.1 (CH₂, C6), 28.4 (CH₃, Boc), 27.8 (CH₂, C5), 21.0 (CH₃, acetate), -0.13 (CH₃-Si), -2.72 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₂H₃₁NO₅NaSi [M+Na]⁺: 440.18692 found: 440.1872.



7-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3-diyl diacetate (198):

To a mixture of cycloadduct **150** (1.31 mmol, 627 mg, 1 eq), KBr (2.62 mmol, 312 mg, 2 eq) and NaOAc (5.5 mmol, 451 mg, 4.2 eq) at 0 °C, acetic acid (2.98 mL, 0.44 M) was added. peracetic acid (4.76 mL, 0.275 M, 32%) was added over 10 minutes to the solid mixture, which turned into liquid, bubbled, and turned orange. 5 minutes after the addition, the ice bath was removed, and the mixture was stirred during 12 hours. The reaction was quenched using a 25% weight aqueous solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) at 0 °C, followed by saturation of the aqueous phase with solid Na₂S₂O₃. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were then washed first with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL), secondly with brine (5 mL) and were then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (99:1, CH₂Cl₂/MeOH) to provide **198** as a colorless oil (206 mg, 44%).

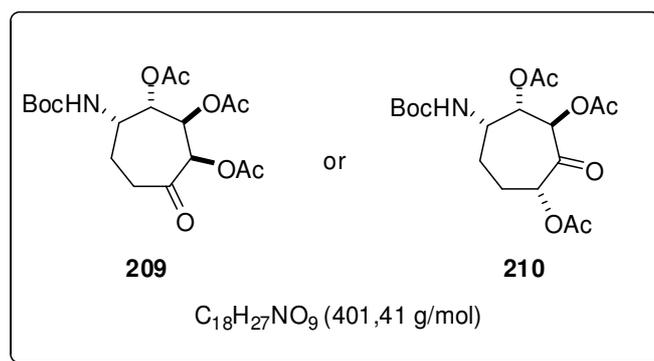
Rf: 0.22 (98:2, CH₂Cl₂/MeOH).

FTIR (film, NaCl): 3463, 2979, 1751, 1371, 1244, 1069 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) = 5.41 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-O), 5.21 (t_{appearing}, *J* = 5.7 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-O), 4.38 (br s, 2H, CH-O and CH-N), 3.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH-O), 2.13-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, acetate), 1.98 (s, 3H, acetate), 1.92-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.41 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ(ppm) = 169.9 (C_q, C=O of acetate), 169.3 (C_q, C=O of acetate), 154.3 (C_q, C=O of Boc), 82.4 (C_q, Boc), 78.6 (CH-O), 74.6 (CH-O), 72.5 (CH-O), 69.3 (CH-O), 52.3 (CH-N), 28.1 (CH₃, Boc), 20.7 (CH₃, acetate), 20.6 (CH₃, acetate), 20.3 (CH₂), 16.7 (CH₂).

HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₂₅NO₈Na [M+Na]⁺: 382.1478 found: 382.1470



4-(tert-butoxycarbonylamino)-7-oxocycloheptane-1,2,3-triyl triacetate (209) or 7-(tert-butoxycarbonylamino)-3-oxocycloheptane-1,2,4-triyl triacetate (210):

To a solution of alcohol **154a and regioisomers** (151.2 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (6.4 mL) with 4Å molecular sieves, PCC (175 mg, 0.81 mmol, 2.1 eq) was added. The reaction mixture turned orange and in 5 minutes turned dark blue. After 3 hours, molecular sieves were filtered off over cotton wool and the filtrate was evaporated. The residue was then dissolved in EtOAc and filtered on a pad of silica gel. The mixture was then evaporated and purified by silica gel column chromatography (70:30 Pentane/EtOAc) to obtain the pure product as a colorless oil (85 mg, 56%).

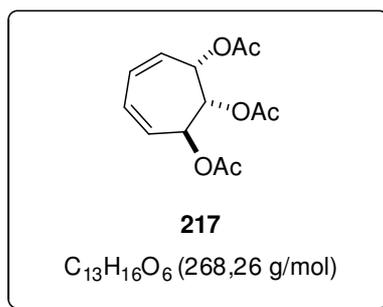
Rf: 0.22 (60:40, Petroleum ether/EtOAc) (using PMA to reveal the TLC plate)

FTIR (film, NaCl): 3374, 1978, 1752, 1729, 1708, 1513, 1369, 1215 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.73 (s, 1H, \underline{CH} -O), 5.44-5.28 (m, 1H, \underline{CH} -O), 5.20 (br s, 1H, \underline{CH} -O), 4.90 (d, $J = 8.19$ Hz, 0.8 H, \underline{NH}), 3.95 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, \underline{CH} -N), 2.80-2.45 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 2.36-1.95 (m, 1H, 1H of $\underline{CH_2}$), 2.18 (s, 3H, acetate), 2.10 (s, 3H, acetate), 2.05 (s, 3H, acetate), 1.93-1.63 (m, 1H, 1H of $\underline{CH_2}$), 1.40 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 200.7 (Cq, $\underline{C=O}$), 170.1 (Cq, $\underline{C=O}$ of acetate), 169.7 (Cq, $\underline{C=O}$ of acetate), 168.7 (Cq, $\underline{C=O}$ of acetate), 154.8 (Cq, $\underline{C=O}$ of Boc), 80.3 (Cq, Boc), 75.4 (\underline{CH} -O), 70.7 (\underline{CH} -O), 70.2 (CH, \underline{CH} -O), 50.5 (\underline{CH} -N), 38.4 ($\underline{CH_2}$), 28.4 (CH_3 , Boc), 23.6 ($\underline{CH_2}$), 21.0 (CH_3 , acetate), 20.8 (CH_3 , acetate), 20.7 (CH_3 , acetate).

HRMS (ESI): calc. for $C_{18}H_{27}NO_9Na$ $[M+Na]^+$: 424.15835 found: 424.1584.

**cyclohepta-4,6-diene-1,2,3-triyl triacetate (217):**

To a solution of iodobenzene bis-acetate (153 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (4.3 mL), bisTMS-uracyl (prepared following the protocol of Shindo *et al.*,²⁵¹ 232 mg, 1.39 mmol, 3 eq) was added, followed by **85** (232 mg, 1.39 mmol, 3eq). TMS-OTf (0.12 mL, 0.65 mmol, 1.5 eq) was added and the reaction mixture became cloudy. After 14 hours no starting material remained and the reaction was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL). The mixture was filtered over a pad of celite and eluted with CH₂Cl₂. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (3×4 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄. The crude material was evaporated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography (90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide **217** as a colorless oil (42 mg, 33%).

Rf: 0.41 (80:20, Petroleum ether/EtOAc).

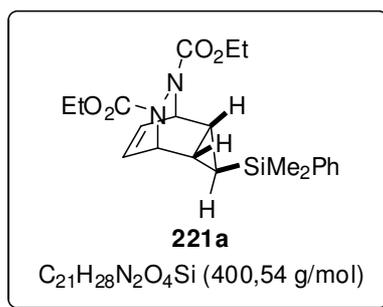
FTIR (film, NaCl): 3033, 1743, 1433, 1370, 1219, 1034 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.07-5.94 (m, 2H, olefinic), 5.87-5.73 (m, 2H, olefinic), 5.61-5.37 (m, 3H, CH-O), 2.09 (s, 3H, acetate), 2.08 (s, 3H, acetate), 2.03 (s, 3H, acetate).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 170.1 (Cq, C=O), 169.9 (Cq, C=O), 169.8 (Cq, C=O), 129.8 (CH, olefinic), 129.5 (CH, olefinic), 126.5 (CH, olefinic), 126.0 (CH, olefinic), 75.4 (CH-O), 70.3 (CH-O), 70.1 (CH-O), 21.04 (CH₃, acetate), 21.02 (CH₃, acetate) 20.9 (CH₃, acetate).

HRMS (ESI): calc. for C₁₃H₁₆O₆Na [M+Na]⁺: 291.0845, found: 291.0918.

²⁵¹ Ochi, K.; Miyamoto, K.; Mura, Y.; Mitsui, H.; Matsunaga, I.; Shindo, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1703-1706.



Cycloadducts **221a**:

To a solution of cycloheptatriene **1** (135 mg, 0.60 mmol, 1 eq) in CD₂Cl₂ (1.5 mL) at -40°C, DEAD (0.09 mL, 0.6 mmol, 1 eq) was added. After 16 hours no starting material remained and the reaction was evaporated under reduced pressure. The products were obtained after silica gel column chromatography (80:20, Petroleum ether/EtOAc) to provide **221a** as an oil (30 mg, 13%)

Rf: 0.38 (80:20, Petroleum ether/EtOAc).

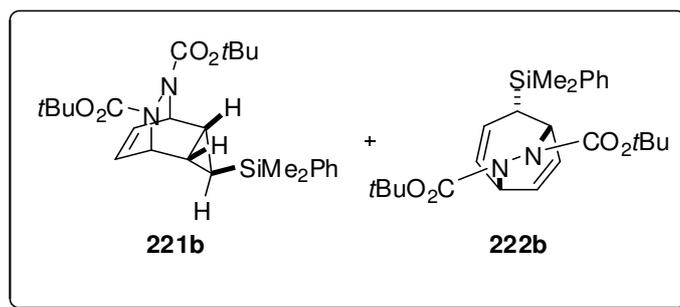
FTIR (film, NaCl): 2981, 1699, 1373, 1114, 913 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.49-7.42 (m, 2H, aromatic), 7.39-7.30 (m, 3H, aromatic), 6.30-6.17 (m, 1H, olefinic), 5.98 (t, J = 6.8 Hz, 1H, olefinic), 5.31-5.03 (m, 2H, CH-N), 4.37-4.03 (m, 4H, CH₂ of carbamate), 1.38-1.16 (m, 8H, 6H of CH₃ of carbamate and 2H of cyclopropane), 0.20 (s, 6H, CH₃-Si), -0.33 (t, J = 4.9 Hz, 1H, CH-Si).

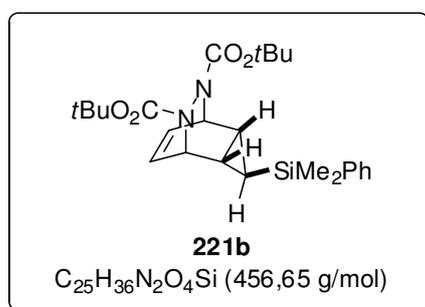
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 137.9 (Cq, aromatic), 133.7 (CH, aromatic), 131.0 (CH, olefinic), 129.4 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 125.4 (CH, olefinic), 62.5 (CH₂, carbamate), 54.1 (CH-N), 14.7 (CH₃, carbamate), 14.6 (CH₃, carbamate), 8.6 (CH, cyclopropane), 6.0 (CH-Si), -3.4 (CH₃-Si). *C=O are not visible on the spectra.*

HRMS (ESI): calc. for C₂₁H₂₈N₂O₄NaSi [M+Na]⁺: 423.17161, found: 423.1718.

Partie expérimentale



To a solution of cycloheptatriene **1** (115 mg, 0.51 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5.1 mL), Boc_2N_2 (144 mg, 0.61 mmol, 1.2 eq) was added. After 16 hours, no starting material remained and the solvent was evaporated under reduced pressure. The products were purified by silica gel column chromatography (97:3, Petroleum ether/EtOAc) to provide **221b** (77 mg, 33%) and **222b** (58 mg, 25%).



Cycloadduct **221b**:

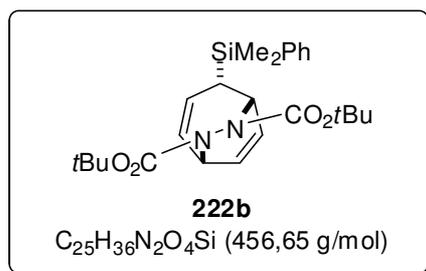
Rf: 0.26 (90:10, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2981, 1698, 1373, 1302, 1249, 1114, 913 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.52-7.42 (m, 2H, aromatic), 7.40-7.30 (m, 3H, aromatic), 6.19 (br s, 1H, olefinic), 5.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, olefinic), 5.29-4.97 (m, 2H, CH-N), 1.51-1.39 (m, 20H, 18H of Boc and 2H of cyclopropane), 0.21 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -0.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH-Si).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 133.8 (CH, aromatic), 129.4 (CH, olefinic), 128.0 (CH, aromatic), 125.5 (CH, olefinic), 81.2 (Cq, Boc), 30.5 (CH, cyclopropane), 28.33 (CH_3 , Boc), 28.26 (CH_3 , Boc), 5.8 (CH-Si), -3.47 ($\text{CH}_3\text{-Si}$). *C=O are not visible on the spectra as well as CH-N and Cq aromatic.*

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 479.23421, found: 479.2342.



Cycloadduct 222b:

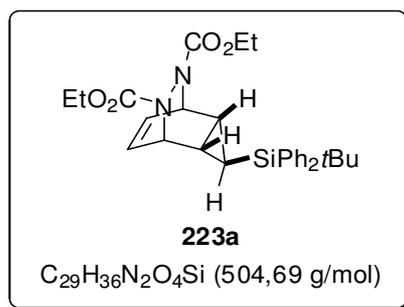
Rf: 0.31 (90:10, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2979, 1713, 1479, 1393, 1368, 1249, 1157 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.49-7.41 (m, 2H, aromatic), 7.37-7.28 (m, 3H, aromatic), 6.82-6.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, olefinic), 6.60 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, olefinic), 6.15 (ddd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, olefinic), 5.68 (br s, 1H, olefinic), 5.57 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 3.91 (br s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 1.50 (s, 9H, Boc), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.36-1.20 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 0.42 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.39 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 156.3 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$), 154.9 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.3 (Cq, aromatic), 134.8 (CH, olefinic), 134.2 (CH, aromatic), 129.8 (CH, olefinic), 129.2 (CH, olefinic), 127.9 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 123.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 123.2 (CH, olefinic), 81.7 (Cq, Boc), 81.5 (Cq, Boc), 59.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 30.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 28.3 (CH₃, Boc), 28.3 (CH₃, Boc), -2.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -2.5 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for C₂₅H₃₆N₂O₄NaSi [M+Na]⁺: 479.23421, found: 479.2338.

**Cycloadduct 223a:**

To a solution of cycloheptatriene **4** (100 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 mL), DEAD (0.06 mL, 0.36 mmol, 1.2 eq) was added. After 16 hours no starting material remained and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (gradient from 90:10 to 80:20, Pentane/EtOAc) to provide **223a** as an amorphous white solid (43 mg, 28%)

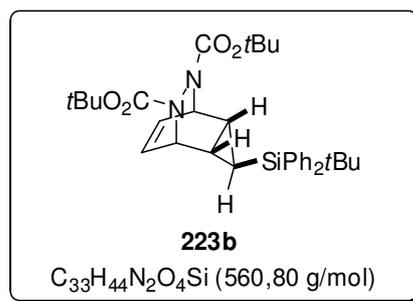
Rf: 0.09 (90:10, Pentane/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2961, 2249, 1745, 1701, 1465, 1374, 1248, 1109 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.42 (m, 4H, aromatic), 7.40-7.28 (m, 6H, aromatic), 6.45-6.25 (m, 1H, olefinic), 6.10 (t, J = 6.7 Hz, 1H, olefinic), 5.38-5.06 (m, 2H, CH-N), 4.31-3.94 (m, 4H, CH₂ of carbamate), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 4H, CH₃ of carbamate and/or CH of cyclopropane), 1.08 (s, 13H, 9H of *t*Bu and 2H of CH₃ of carbamate and 2H of cyclopropane), -0.01 (t, J = 4.9 Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 135.9 (CH, aromatic or olefinic), 133.6 (Cq, aromatic), 131.1 (CH, aromatic or olefinic), 129.4 (CH, aromatic or olefinic), 127.7 (CH, aromatic or olefinic), 125.5 (CH, aromatic or olefinic), 62.4 (CH₂, carbamate), 62.2 (CH₂, carbamate), 54.0 (CH-N), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 18.7 (Cq, *t*Bu), 14.5 (CH₃, carbamate), 10.6 (CH, cyclopropane), 8.5 (CH, cyclopropane), 1.6 (CH-Si). *C=O of carbamates are not visible*

HRMS (ESI): calc. for C₂₉H₃₆N₂O₄NaSi [M+Na]⁺: 527.23421, found: 527.2341.



Cycloadduct **223b**:

To a solution of cycloheptatriene **4** (100 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 mL), Boc₂N₂ (83 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) was added. After 16 hours, the reaction was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (from 95:5 to 90:10, Pentane/EtOAc) to provide **223b** as an oil (122 mg, 72%)

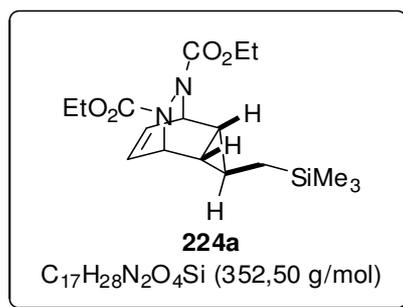
Rf: 0.4 (90:10, Petroleum ether/EtOAc).

FTIR (film, NaCl): 2976, 1696, 1471, 1367, 1334, 1169 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.26 (m, 10H, aromatic), 6.32 (br s, 1H, olefinic), 6.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, olefinic), 5.21 (br s, 0.5H, 0.5 of CH-N), 5.06 (br s, 1.5H, CH-N), 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.49-1.18 (m, 2H, 2H of cyclopropane), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), -0.04 (br s, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 157.3 (Cq, C=O), 156.0 (Cq, C=O), 135.9 (CH, aromatic), 133.8 (Cq, aromatic), 131.1 (CH, olefinic), 129.4 (CH, aromatic), 127.6 (CH, aromatic), 125.6 (CH, olefinic), 81.2 (Cq, Boc), 80.9 (Cq, Boc), 54.3 (CH-N), 53.2 (CH-N), 28.12 (CH₃, Boc), 28.07 (CH₃, Boc), 18.1 (CH₃, *t*Bu-Si), 18.6 (Cq, *t*Bu-Si), 10.4 (CH, cyclopropane), 8.4 (CH, cyclopropane), 1.2 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. For C₃₃H₄₄N₂O₄NaSi [M+Na]⁺: 583.29681, found: 583.2968



Cycloadduct **224a**:

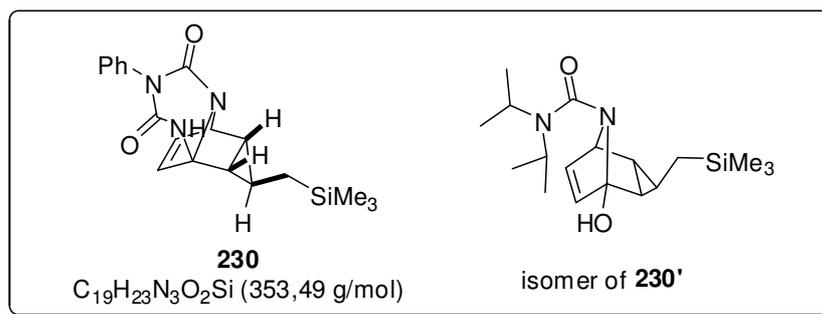
To a solution of cycloheptatriene **2** (100 mg, 0.56 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (5.6 mL), DEAD (0.11 mL, 0.67 mmol, 1.2 eq) was added. After 16 hours no starting material remained and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (95:5, Pentane/EtOAc) to provide **224a** as a yellow oil (50 mg, 25% but with DEAD remaining)

Rf: 0.34 (80:20, Pentane/EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.11-5.96 (m, 1H, olefinic), 5.84-5.72 (m, 1H, olefinic), 5.04-4.78 (m, 2H, CH-N), 4.17-3.78 (m, 4H, carbamate), 1.28-0.92 (m, 6H, carbamate), 0.29-0.10 (m, 3H, cyclopropane), -0.15- -0.24 (m, 2H, CH₂-Si), -0.26 (s, 9H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 126.0 (CH, olefinic), 62.5 (CH₂, carbamate), 29.8 (CH-N), 17.8 (CH₂-Si), 16.2 (CH, cyclopropane), 14.7 (CH, cyclopropane), 14.5 (CH₃, carbamate), 13.5 (CH, cyclopropane), -1.4 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₁₇H₂₈N₂O₄NaSi [M+Na]⁺: 375.17161, found: 375.1719.

**Rearrangement product 230:**

To a solution of diisopropylamine (0.022 mL, 0.154 mmol, 1.1 eq) in THF (0.8 mL) at -40°C, *n*BuLi (freshly titrated at 1.7 M,²⁴⁹ 0.088 mL, 0.150 mmol, 1.1 eq) was added. The reaction mixture was warmed to 0°C and was stirred during 25 minutes. **220** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq) diluted in THF (0.6 mL) was added to the LDA at 0°C. After 18 hours the reaction was quenched with water (2 mL) and extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (2 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (80:20, Pentane/EtOAc) to provide **230** and an isomer of **230'** as an oil (22 mg, 45% mixture of product)

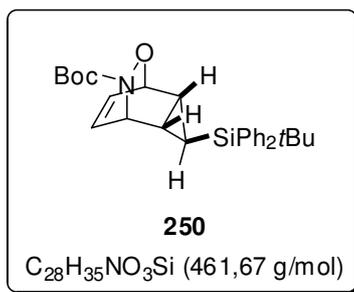
Rf: 0.09 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.66-7.54 (m, 1H, NH of **230**), 7.45-7.29 (m, 3H, aromatic of **230**), 7.21-7.10 (m, 2H, aromatic of **230**), 6.57-6.47 (m, 0.2H of **230'**), 6.20-6.11 (m, 1H olefinic of **230**), 6.10-6.01 (m, 1H olefinic of **230**), 5.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.2H of **230'**), 5.0-4.91 (m, 0.2H of **230'**), 4.85 (br s, 1H, CH-N of **230**), 4.26-4.07 (m, 0.2H of **230'**), 3.93-3.77 (m, 0.4H of **230'**), 1.79-1.65 (m, 2H, 1H cyclopropane of **230** and 1H of **230'**), 1.63-1.54 (m, 1H, cyclopropane of **230**), 1.36-1.14 (m, 4H of **230'**), 1.01-0.92 (m, 1H, cyclopropane of **230**), 0.82-0.73 (m, 0.2H of **230'**), 0.70-0.56 (m, 0.2H of **230'**), 0.48 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H, CH₂-Si of **230**), 0.06 (s, 2H of **230'**), -0.06 (s, 9H, CH₃-Si of **230**)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 153.5 (Cq, C=O of **230**), 153.2 (Cq, C=O of **230**), 143.0 (CH or CH₃, **230'**), 135.3 (Cq, aromatic of **230**), 132.8 (CH, olefinic of **230**), 132.5 (CH, olefinic of **230**), 129.2 (CH, aromatic **230**), 129.0 (CH, aromatic of **230**), 128.7 (CH, olefinic of **230'**), 128.4 (CH, aromatic of **230**), 79.1 (Cq, C-N of **230**), 60.7 (CH-N of **230**), 45.4 (CH, **230'**), 43.7 (CH, **230'**), 34.0 (CH or CH₃, **230'**), 32.1 (CH or CH₃, **230'**), 30.3 (CH, cyclopropane of **230**), 29.8 (CH₂, **230'**), 26.4 (CH, cyclopropane of **230**), 26.1 (CH₂, **230'**), 22.5 (CH₂, **230'**), 21.5 (CH or CH₃, **230'**), 21.3 (CH, cyclopropane of **230**), 21.0 (CH₂, **230'**), 18.2 (CH₂-Si of **230**), 14.2 (CH or CH₃, **230'**), 1.13 (CH₃, **230'**), -1.33 (CH₃-Si of **230**), -1.38 (CH₃-Si of **230**).

HRMS (ESI): calc. for **230**: C₁₉H₂₃N₃O₂NaSi [M+Na]⁺: 376.14573, found: 376.1456;

Calc for **230'**: C₁₈H₃₂N₂O₂NaSi [M+Na]⁺: 359.21308, found: 359.2135

**Cycloadduct 250:**

To a solution of cycloheptatriene **4** (152 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1 mL), *n*Bu₄NIO₄ (552 mg, 0.133 mmol, 1.2 eq) was added followed by an extra 1.5 mL of CH₂Cl₂. BocNHOH (73.5 mg, 0.552 mmol, 1.2 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) and was added to the cycloheptatriene/oxidant mixture over 1 hour using a syringe pump apparatus. The reaction mixture turned orange through the addition. After 16 hours the reaction was quenched first with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 mL), then by a saturated aqueous Na₂SO₃ solution (2 mL) and was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were then washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (85:5:10, Petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc) to provide **250** as a white solid (166 mg, 78%). The products could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

Rf: 0.37 (85:15, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2930, 1739, 1696, 1471, 1367, 1251, 1107 cm⁻¹.

Mp: 112.7-114 °C

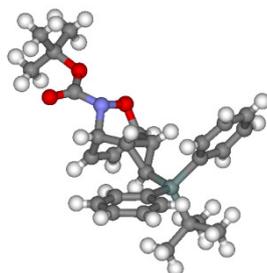
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.46 (m, 4H, aromatic), 7.44-7.28 (m, 6H, aromatic), 6.32-6.14 (m, 2H, olefinic), 5.12-4.98 (m, 2H, CH-O and CH-N), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.37-1.16 (m, 2H, 2H of cyclopropane), 1.11 (s, 9H, *t*Bu-Si), -0.02 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH-Si)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 157.7 (Cq, C=O), 135.9 (CH, aromatic), 135.9 (CH, aromatic), 133.5 (Cq, aromatic), 133.4 (Cq, aromatic), 129.4 (CH, aromatic), 127.7 (CH, aromatic), 126.5 (CH, olefinic), 126.3 (CH, olefinic), 81.6 (Cq, Boc), 74.7 (CH-O), 53.8 (CH-N), 28.1 (CH₃, *t*Bu-Si or Boc), 28.0 (CH₃, *t*Bu-Si or Boc), 18.5 (Cq, *t*Bu-Si), 10.6 (CH, cyclopropane), 8.5 (CH, cyclopropane), 2.1 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. for C₂₈H₃₅NO₃NaSi [M+Na]⁺: 484.2284, found: 484.2286.

Partie expérimentale

DRX



Symetry cell setting:

Space group:

a length: 14.3886(8) Å

b length: 11.9448(5) Å

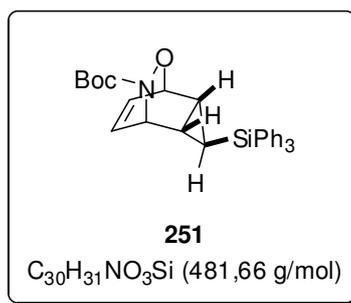
c length: 15.2060(11) Å

α angle: 90°

β angle: 90.659(4) °

γ angle: 90°

Number of Z units: 2

**Cycloadduct 251:**

To a solution of cycloheptatriene **5** (102 mg, 0.29 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1 mL), *n*Bu₄NIO₄ (151 mg, 0.348 mmol, 1.2 eq) was added followed by an extra 0.5 mL of CH₂Cl₂. BocNHOH (46.3 mg, 0.348 mmol, 1.2 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL) and was added to the cycloheptatriene/oxidant mixture over 1 hour using a syringe pump apparatus. The reaction mixture turned yellow through the addition. After 16 hours the reaction was quenched first with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 mL), then by a saturated aqueous Na₂SO₃ solution (2 mL) and was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were then washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (85:15, Petroleum ether/EtOAc) to provide **251** as a amorphous white solid (85 mg, 62 %).

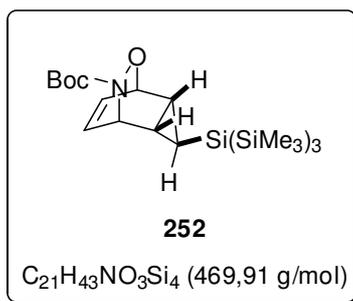
Rf: 0.81 (80:20 Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3068, 1696, 1428, 1252, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.62-7.30 (m, 15H, aromatic), 6.34-6.18 (m, 2H, olefinic), 5.22-5.06 (m, 2H, CH-O and CH-N), 1.60-1.37 (m, 2H, 2H of cyclopropane), 1.47 (s, 9H, Boc), 0.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 157.8 (C_q, C=O), 135.7 (CH, aromatic), 133.8 (C_q, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 126.7 (CH, olefinic), 126.5 (CH, olefinic), 81.9 (C_q, Boc), 74.8 (CH-O), 53.9 (CH-N), 28.2 (CH₃, Boc), 10.9 (CH, cyclopropane), 8.8 (CH, cyclopropane), 4.1 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₀H₃₁NO₃NaSi [M+Na]⁺: 504.19709, found: 504.1973.

**Cycloadduct 252:**

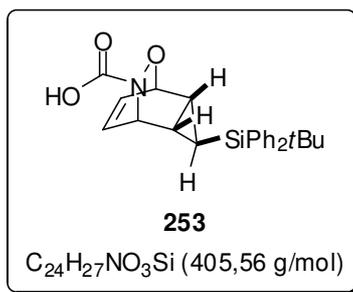
To a solution of cycloheptatriene **6** (32 mg, 0.095 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (0.3 mL), *n*Bu₄NIO₄ (49 mg, 0.114 mmol, 1.2 eq) was added followed by an extra 0.3 mL of CH₂Cl₂. BocNHOH (15 mg, 0.114 mmol, 1.2 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.4 mL) and was added to the cycloheptatriene/oxidant mixture over 1 hour using a syringe pump apparatus. After 16 hours the reaction was quenched first with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (0.5 mL), then by a saturated aqueous Na₂SO₃ solution (0.5 mL) and was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were then washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (85:15, Pentane/EtOAc) to provide **252** as a orange oil (*the product was not clean in NMR due to degradation, therefore no yield is given*).

Rf: 0.66 (85:10:5, Petroleum ether/EtOAc/CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ(ppm) = 6.11-6.01 (m, 2H, olefinic), 5.03-4.91 (m, 2H, CH-O and CH-N), 0.29-0.048 (m, 97H, degradation + 27H of CH₃-Si + 2H of cyclopropane), -0.53 (t, *J* = 4.85 Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR was not performed because of product degradation.

HRMS (ESI): calc. for: C₂₁H₄₃NO₃NaSi₄ [M+Na]⁺: 492.2217, found: 469,2320.

**Cycloadduct 253:**

When the quench of **250** was performed using a saturated aqueous Na₂S₂O₃ or Na₂S₂O₅ solution (instead of a saturated aqueous Na₂SO₃ solution), degradation compounds **253** along with another product (which was not identified despite our attempts) were obtained. **253** was obtained after purification by silica gel column chromatography (from 90:10 to 80:20, Petroleum ether/EtOAc) as an amorphous yellow solid (43%).

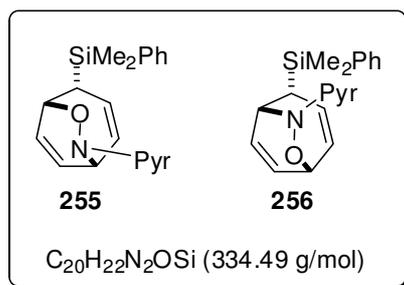
Rf: 0.15 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3012, 2806, 1889, 1773, 1484, 1427, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.01 (br s, 1H, COOH), 7.64-7.47 (m, 4H, aromatic), 7.47-7.28 (m, 6H, aromatic), 6.37 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, olefinic), 5.39-5.30 (m, 1H, olefinic), 4.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH-O), 4.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH-N), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, cyclopropane), 1.12 (s, 10H, *t*Bu and 2H of cyclopropane), 0.02 (t_{appearing}, $J = 6.1$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 160.1 (Cq, C=O), 136.13 (CH, aromatic), 136.12 (CH, aromatic), 134.2 (CH, olefinic), 133.2 (Cq, aromatic), 132.9 (Cq, aromatic), 129.73 (CH, aromatic), 129.67 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 117.8 (CH, olefinic), 68.2 (CH-O), 56.4 (CH-N), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 18.8 (Cq, *t*Bu), 14.0 (CH, cyclopropane or CH-Si), 13.9 (CH, cyclopropane or CH-Si), 13.3 (CH, cyclopropane).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₂₇NO₃NaSi [M+Na]⁺: 484.2284, found: 484.2286.



2-(dimethyl(phenyl)silyl)-7-(pyridin-2-yl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-3,8-diene (256) and 4-(dimethyl(phenyl)silyl)-7-(pyridin-2-yl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene (255):

To a solution of cycloheptatriene **1** (145 mg, 0.64 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (6.4 mL), nitrosopyridinyl (69 mg, 0.64 mmol, 1 eq) was added. The reaction mixture turned brown within an hour. After 12 hours the reaction was evaporated under reduced pressure. The products were purified by neutral alumina column chromatography (from 99:1 to 95:5, Pentane/EtOAc) to provide **255** and **256** as an oil (34 mg, 16%; ratio of **256/255** was 78:22 on the crude and 90:10 after purification).

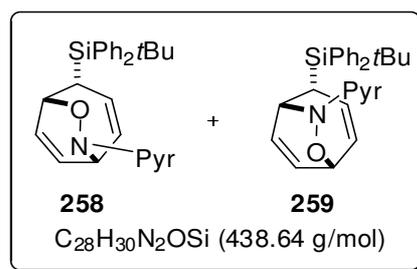
Rf: 0.73 (80:20 Petroleum ether/EtOAc)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) = 8.21 (ddd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, pyridinyl of **256**), 8.17 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 0.1H, pyridinyl of **255**), 7.55 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, pyridinyl of **256**), 7.51-7.47 (m, 0.1H, pyridinyl of **255**), 7.47-7.41 (m, 2.1H, Ph-Si of **256** and **255**), 7.41-7.27 (m, 3.6H, Ph-Si of **256** and **255**), 7.14 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, pyridinyl of **256**), 7.00 (dt, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 0.1H, pyridinyl of **255**), 6.83 (ddd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, pyridinyl of **256**), 6.73 (ddd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 0.1H, pyridinyl of **255**), 6.39 (ddd, $J = 8.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 0.1H, olefinic of **255**), 6.24-6.14 (m, 1H, olefinic of **256**), 6.07 (ddd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 0.1H, olefinic of **255**), 6.01-5.90 (m, 3.1 H, olefinic of **255** and **256**), 5.76-5.70 (m, 0.1H, olefinic of **255**), 5.46-5.40 (m, 0.1H, \underline{CH} -N of **255**), 5.30 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, \underline{CH} -N of **256**), 4.85-4.78 (m, 1H, \underline{CH} -O of **256**), 4.67-4.63 (m, 0.1H, \underline{CH} -O of **255**), 2.88 (ddd, $J = 5.3$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 0.1H, \underline{CH} -Si of **255**), 1.85 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, \underline{CH} -Si of **256**), 0.35 (s, 3.1H, \underline{CH}_3 -Si of **255** and **256**), 0.34 (s, 3.5H, \underline{CH}_3 -Si of **255** and **256**).

^{13}C NMR of **256** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) = 162.4 (Cq, pyridinyl), 147.6 (CH, pyridinyl), 138.2 (Cq, Ph-Si), 137.9 (CH, pyridinyl), 133.7 (CH, Ph-Si), 132.1 (CH, Ph-Si or olefinic), 131.9 (CH, Ph-Si or olefinic), 130.3 (CH, olefinic), 129.4 (CH, olefinic), 128.6 (CH, olefinic), 127.9 (CH, Ph-Si), 117.4 (CH, pyridinyl), 110.5 (CH, pyridinyl), 76.6 (\underline{CH} -O), 61.7 (\underline{CH} -N), 30.6 (\underline{CH} -Si), -1.8 (\underline{CH}_3 -Si), -2.1 (\underline{CH}_3 -Si).

¹³C of **255** has been already described solely in Dr. Redouane Beniazza's PhD thesis.⁶

HRMS (ESI): calc. for $C_{20}H_{22}N_2ONaSi$ [$M+Na$]⁺: 357.13991, found: 357.1400.



4-(tert-butyl-diphenylsilyl)-7-(pyridin-2-yl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene and 2-(tert-butyl-diphenylsilyl)-7-(pyridin-2-yl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-3,8-diene (258) and (259):

The structure of the major regio- / diastereo-isomer could not be assigned. Therefore products will be designed by A/B, A being the major product.

To a solution of cycloheptatriene **4** (100 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL), a solution of nitrosopyridinyl (32.4 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added. The reaction mixture turned green and then yellow within 4 hours. After 12 hours, the reaction was quenched with water (2 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried over Na_2SO_4 . Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by neutral alumina column chromatography (95:5, Petroleum ether/EtOAc) to provide **258** and **259** as an amorphous orange solid (31 mg, 24%; ratio of A/B was 74:26 on the crude and remained the same after purification).

Rf: 0.13 (95:5 Petroleum ether/EtOAc)

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 8.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H, pyridinyl of **A**), 8.14 (d, J = 4.5 Hz, 0.35H, pyridinyl of **B**), 7.70-7.21 (m, 18.7H, Ph-Si and pyridinyl of **A** and **B** and $CDCl_3$ residual peak), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 0.35H, pyridinyl of **B**), 6.95-6.86 (m, 1H, pyridinyl of **A**), 6.74-6.66 (m, 0.35H, pyridinyl of **B**), 6.15-6.04 (m, 1.02H, olefinic of **B**), 5.83-5.58 (m, 3.4H, 2H olefinic and $CH-N$ of **A** and 0.35H olefinic of **B**), 5.44-5.35 (m, 0.35H, $CH-N$ of **B**), 5.35-5.15 (m, 3H, 2H olefinic and $CH-O$ of **A**), 4.71 (t, J = 5.6 Hz, 0.35H, $CH-O$ of **B**), 3.44 (d, J = 5.0 Hz, 0.35H, $CH-Si$ of **B**), 2.27 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, $CH-Si$ of **A**), 1.13 (s, 3.2H, *t*Bu of **B**), 0.99 (s, 9H, *t*Bu of **A**).

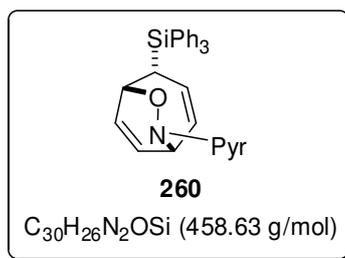
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 147.7 (CH, pyridinyl of **A**), 147.3 (CH, pyridinyl of **B**), 138.1 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A** or **B**), 137.7 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A** or **B**), 137.5 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 137.2 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 136.5 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A** or **B**), 136.0 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A** or **B**), 133.8 (CH, olefinic of **B**), 133.7 (CH, olefinic of **B**), 130.6 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 130.2 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 130.0 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 129.5 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A**), 128.6 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 128.3 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 127.8 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 127.5 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 127.1 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 126.9 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 125.3 (CH, olefinic of **A** or **B**), 124.0 (CH, or olefinic of **B**), 117.8 (CH, pyridinyl of **A**), 116.4 (CH, pyridinyl of **B**), 111.4 (CH, pyridinyl

Partie expérimentale

of **B**), 111.0 (CH, pyridinyl of **A**), 76.6 (CH-O of **A**), 75.0 (CH-O of **B**), 61.7 (CH-N of **A**), 54.0 (CH-N of **B**), 38.9 (CH-Si of **B**), 28.8 (CH₃, *t*Bu of **B**), 28.4 (CH₃, *t*Bu of **A**), 24.4 (CH-Si of **A**).

Considering the poor signal/noise ratio with 1024 scans on a DEPT135 on a 300 MHz spectrometer, ¹³C was not performed and therefore the quaternary carbons datas are missing.

HRMS (ESI): calc. for C₂₈H₃₁N₂OSi [M+H]⁺: 439.22057, found: 439.2203.



7-(pyridin-2-yl)-4-(triphenylsilyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene (260) and 1 isomer:

The structure of the major regio- or diastereo-isomer could not be assigned. Therefore products will be designed as A and B, A being the major product.

To a solution of nitrosopyridinyl (27 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq) in CH₂Cl₂ (1 mL), a solution of cycloheptatriene **5** (76 mg, 0.22 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added. The color of the reaction mixture changed from green to orange within 4 hours. After 12 hours, the reaction was quenched with water (3 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (from 95:5 to 90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide **260** a yellow oil (32 mg, 32%; ratio of A/B was 68:32 on the crude and 77:23 after purification).

Rf: 0.08 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

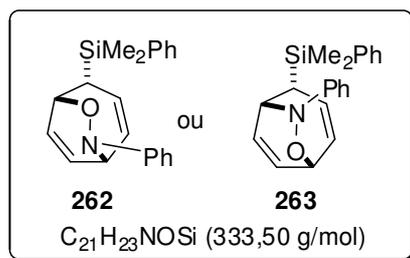
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.36-8.28 (m, 1H, pyridinyl of **A**), 8.20-8.13 (m, 0.3H, pyridinyl of **B**), 7.67-7.45 (m, 10H, pyridinyl and Ph-Si of **A** and **B**), 7.45-7.20 (m, 14.3H, pyridinyl and Ph-Si of **A** and **B** and CDCl₃), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.3H, pyridinyl of **B**), 6.90 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, pyridinyl of **A**), 6.73 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 0.3H, pyridinyl of **B**), 6.25 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 0.3H, olefinic of **B**), 6.13 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 0.3H, olefinic of **B**), 5.99-5.81 (m, 2.3H, 2H olefinic of **A** and 0.3H olefinic of **B**), 5.79-5.68 (m, 0.3H, olefinic of **B**), 5.73 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH-N of **A**), 5.52-5.37 (m, 2.3H, 2H olefinic of **A** and 0.3H CH-N of **B**), 5.52-5.37 (m, 1H, CH-O of **A**), 4.95-4.86 (m, 0.3H, CH-O of **B**), 3.59-3.52 (m, 0.3H, CH-Si of **B**), 2.55 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH-Si of **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 163.6 (Cq, pyridinyl of **B**), 162.5 (Cq, pyridinyl of **A**), 147.7 (CH, pyridinyl of **A**), 147.4 (CH, pyridinyl of **B**), 138.1 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 137.7 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **B**), 136.4 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A**), 136.0 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **B**), 133.9 (Cq, Ph-Si of **A** or **B**), 133.3 (Cq, Ph-Si of **A** or **B**), 131.0 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 130.3 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 130.2 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 130.1 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 129.8 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 129.0 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A** or **B**), 128.1 (CH, pyridinyl or Ph-Si of **A** or **B**), 127.7 (CH, pyridinyl or Ph-Si or olefinic of **A**), 125.4 (CH, olefinic of **B**), 124.9 (CH, olefinic of **B**), 117.9 (CH, pyridinyl of **A**), 116.5 (CH, pyridinyl of **B**), 111.4 (CH, pyridinyl of **A**), 111.2 (CH, pyridinyl

Partie expérimentale

of **B**), 76.6 (CH-O of **A**), 74.5 (CH-O of **B**), 61.5 (CH-N of **B**), 54.0 (CH-N of **A**), 40.0 (CH-Si of **B**), 27.5 (CH-Si of **A**).

HRMS (ESI): calc. for $C_{30}H_{27}N_2OSi$ $[M+H]^+$: 459.18927, found: 459.1894.



4-(dimethyl(phenyl)silyl)-7-phenyl-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene (262) or 2-(dimethyl(phenyl)silyl)-7-phenyl-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-3,8-diene (263):

To a blue solution of nitrosobenzene (47 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (7 mL), a solution of cycloheptatriene **1** (100 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. The reaction mixture turned green through the addition. After 14 hours, the solvent was evaporated under reduced pressure. The product **262** or **263** was obtained after silica gel column chromatography (97:3, Petroleum ether/EtOAc) as an orange oil (12 mg, 8%).

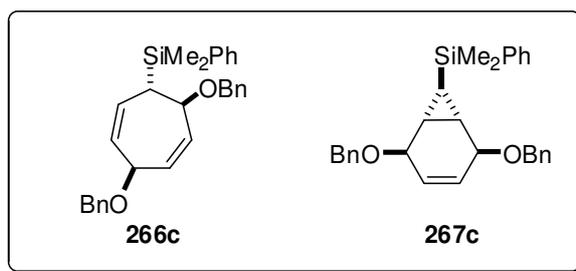
Rf: 0.25 (95:5 Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3025, 1595, 1484, 1284, 1111 cm^{-1} .

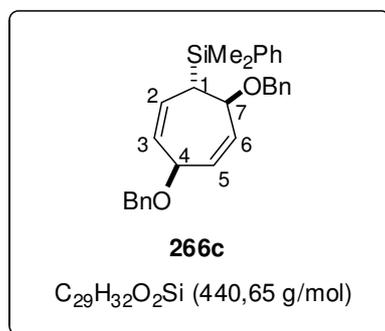
1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ (ppm) = 7.42-7.28 (m, 5H, aromatic), 7.25-7.22 (m, 2H aromatic), 6.99-6.94 (m, 3H, aromatic), 6.17-6.10 (m, 1H, olefinic), 6.03-5.95 (m, 3H, olefinic), 4.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{CH-O}$), 4.21 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\underline{CH-N}$), 2.02 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, $\underline{CH-Si}$), 0.33 (s, 3H, $\underline{CH_3-Si}$), 0.31 (s, 3H, $\underline{CH_3-Si}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 151.7 (Cq, aromatic), 138.1 (Cq, aromatic), 133.6 (CH, aromatic), 132.6 (CH, olefinic), 131.5 (CH, olefinic), 130.1 (CH, aromatic or olefinic), 129.4 (CH, aromatic or olefinic), 128.9 (CH, aromatic or olefinic), 128.5 (CH, aromatic or olefinic), 127.9 (CH, aromatic or olefinic), 122.4 (CH, aromatic or olefinic), 115.6 (CH, aromatic), 75.7 ($\underline{CH-O}$), 66.8 ($\underline{CH-N}$), 28.8 ($\underline{CH-Si}$), -1.9 ($\underline{CH_3-Si}$), -2.0 ($\underline{CH_3-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for: $C_{21}H_{23}NONaSi$ $[M+Na]^+$: 356.14466, found: 356.1445.



To a solution of the crude peroxide mixture (**264** and **265**) (prepared following the general photooxygenation procedure and using 149 mg of the crude material, 0.58 mmol, 1 eq assuming the reaction was complete) in Et₂O (4 mL), LiAlH₄ (40 mg, 1.05 mmol, 1.8 eq) was added. The reaction was stirred during 16 hours and was quenched at 0°C by slow addition of HCl (2 mL, 0.02 M). The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was then solubilized into BnBr (2.9 mL), and *n*Bu₄NI (82 mg, 0.23 mmol, 0.4 eq) was added. The reaction was stirred during 20 minutes after which it was covered with silver foil and Ag₂O (1 g, 4.6 mmol, 8 eq) was added. The crude material was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) providing **266c** as a brownish oil (18 mg, 7% along with an impurity from BnOH that was not removed after several column chromatography) and **267c** as a brownish oil (9 mg, 4% along with an impurity from BnOH that was not removed after several column chromatography).



4,7-bis(benzyloxy)cyclohepta-2,5-dienyl)dimethyl(phenyl)silane (**266c**):

Rf: 0.76 (90:10, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3032, 2956, 1455, 1264, 1073 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.50-7.21 (m, 30H, aromatic of both product and impurity), 5.97-5.89 (m, 1H, H5), 5.81 (ddd, *J* = 10.9 Hz; *J* = 5.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 5.63-5.54 (m, 1H, H3), 5.44 (ddd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2), 4.87-4.80 (m, 1H, H4), 4.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂ of Bn), 4.48 (s, 1H, 1H of CH₂ of Bn), 4.26 (ddd, *J* = 11.2 Hz; *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H7), 4.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H of CH₂ of Bn), 2.18-2.08 (m, 1H, H1), 0.32 (s, 6H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 138.5 (Cq, aromatic), 138.2 (Cq, aromatic), 138.1 (Cq, aromatic), 135.3 (CH, aromatic), 134.7 (CH, olefinic or aromatic), 134.2 (CH, olefinic or

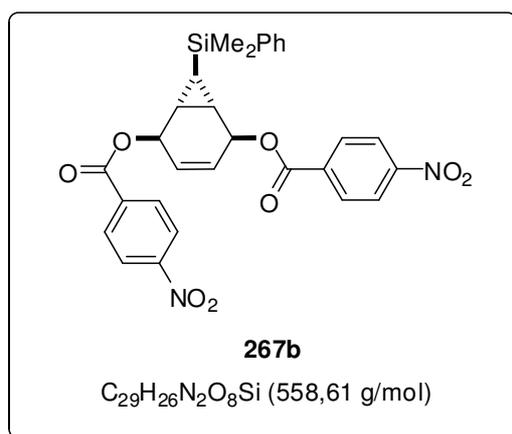
Partie expérimentale

aromatic), 132.5 (CH, olefinic), 129.2 (CH, olefinic or aromatic), 129.1 (CH, olefinic or aromatic), 128.72 (CH, olefinic or aromatic), 128.68 (CH, olefinic or aromatic), 128.52 (CH, olefinic or aromatic), 128.47 (CH, olefinic or aromatic), 128.4 (CH, olefinic or aromatic), 128.2 (CH, olefinic or aromatic), 128.1 (CH, olefinic or aromatic), 127.8 (CH, olefinic or aromatic), 127.7 (CH, olefinic or aromatic), 127.6 (CH, olefinic or aromatic), 76.0 (CH, C7), 74.8 (CH, C4), 71.0 (CH₂), 70.3 (CH₂), 34.2 (CH, C1), -1.8 (CH₃, CH₃-Si), -3.2 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₃₂O₂NaSi [M+Na]⁺: 463.20693, found: 463.2070.

General protocol for photo-oxygenation reactions:

To a solution of cycloheptatriene (1eq) in CH_2Cl_2 (0.02 M), TPP (0.05 eq) was added. The solution was flushed with O_2 during 15 minutes after which the reaction flask was kept under O_2 atmosphere. The mixture was cooled at -40°C and placed under UV lamp for irradiation during 4 hours. The mixture was then evaporated under vacuum.

**7-(dimethyl(phenyl)silyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl bis(4-nitrobenzoate) (267b):**

To a solution of the crude peroxide mixture (**264** and **265**) (following the general photo-oxygenation procedure and taking 111 mg of crude material, 0.38 mmol, 1eq assuming complete conversion) in Et_2O (3.8 mL), LiAlH_4 (29 mg, 0.76 mmol, 2 eq) was added. The reaction was stirred during 16 hours and was quenched at 0°C by slow addition of a 0.02 M aqueous HCl solution (2 mL). The mixture was extracted with Et_2O and the combined organic fractions were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. To a solution of the crude intermediate in CH_2Cl_2 (3.8 mL), at 0°C , DMAP (catalytic amount), Et_3N (0.159 mL, 114 mmol, 3 eq) and 4-nitrobenzoate chloride (173 mg, 0.91 mmol, 2.4 eq) were added. The mixture was warm-up to room temperature and was stirred during 12 hours. Quench was performed using a saturated aqueous NH_4Cl solution (2 mL) and extraction was carried out using CH_2Cl_2 (3x5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/ EtOAc) to provide **267b** as a brownish oil (6 mg, 3%).

Rf: 0.08 (95:5, Petroleum ether/ EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2957, 1721, 1607, 1528, 1340, 1274, 1102 cm^{-1} .

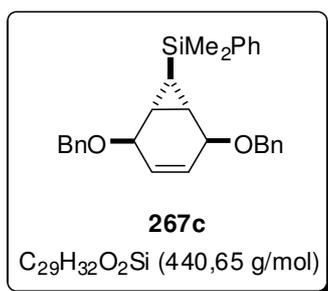
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.32-8.18 (m, 8H, aromatic), 7.64-7.52 (m, 2H, aromatic), 7.43-7.37 (m, 3H, aromatic), 6.15-6.09 (m, 2H, olefinic), 5.81 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J =$

Partie expérimentale

1.7 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, cyclopropane), 0.32 (s, 6H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -0.9 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 164.5 (Cq, $\underline{\text{C}}=\text{O}$), 150.7 (Cq, $\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$), 137.3 (Cq, aromatic), 135.8 (Cq, aromatic), 133.9 (CH, aromatic), 133.2 (Cq, aromatic), 130.9 (CH, aromatic), 129.6 (CH, aromatic), , 128.2 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 126.9 (CH, aromatic), 123.7 (CH, olefinic), 68.4 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 17.0 (CH, cyclopropane), 5.0 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), -3.6 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 581.13561, found: 581.1357.



4,7-bis(benzyloxy)cyclohepta-2,5-dienyl dimethyl(phenyl)silane (**267c**):

To a solution of the crude peroxide mixture (**264** and **265**) (prepared following the general photooxygenation procedure and using 149 mg of the crude material, 0.58 mmol, 1 eq assuming the reaction was complete) in Et₂O (4 mL), LiAlH₄ (40 mg, 1.05 mmol, 1.8 eq) was added. The reaction was stirred during 16 hours and was quenched at 0°C by slow addition of HCl (2 mL, 0.02 M). The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was then solubilized into BnBr (2.9 mL), and *n*Bu₄NI (82 mg, 0.23 mmol, 0.4 eq) was added. The reaction was stirred during 20 minutes after which it was covered with silver foil and Ag₂O (1 g, 4.6 mmol, 8 eq) was added. The crude material was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) providing **266c** as a brownish oil (18 mg, 7% along with an impurity from BnOH that was not removed after several column chromatography) and **267c** as a brownish oil (9 mg, 4% among with an impurity from BnOH that was not removed after several column chromatography).

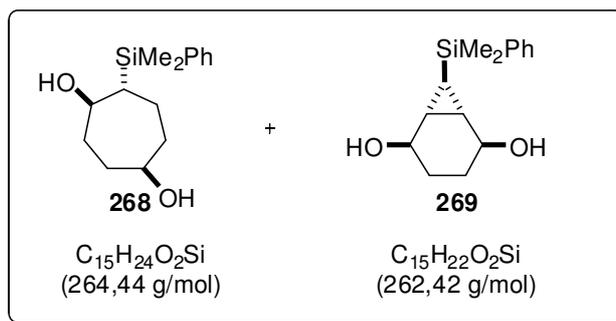
Rf: 0.62 (90:10, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3029, 2923, 1732, 1454, 1249, 1066 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.28 (m, 15H, aromatic), 5.93-5.82 (m, 2H, olefinic), 4.68 (d, J = 3.4 Hz, 4H, CH₂ of Bn), 4.45-4.33 (m, 2H, CH-O), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H, cyclopropane), 0.22 (s, 6H, CH₃-Si), -0.47 (t, J = 6.7 Hz, CH-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 139.3 (C_q, aromatic), 138.7 (C_q, aromatic), 133.8 (CH, aromatic), 129.2 (CH, aromatic), 128.5 (CH, aromatic), 128.0 (CH, olefinic or aromatic), 127.9 (CH, olefinic or aromatic), 127.8 (CH, olefinic or aromatic), 127.7 (CH, olefinic or aromatic), 127.5 (CH, olefinic or aromatic), 127.0 (CH, olefinic or aromatic), 70.6 (CH-O), 69.0 (CH₂, Bn), 18.4 (CH, cyclopropane), 3.4 (CH, CH-Si), -3.6 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₃₂O₂NaSi [M+Na]⁺: 463.20693, found: 463.2070.



5-(dimethyl(phenyl)silyl)cycloheptane-1,4-diol (268) and 7-(dimethyl(phenyl)silyl)-bicyclo [4.1.0]heptane-2,5-diol (269):

To a solution of the crude peroxide (100 mg, 0.39 mmol, 1 eq) under nitrogen in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (2.2 mL/1.1 mL), 10% Palladium on Charcoal (41 mg of the mixture, 0.039 mmol, 0.1 eq) was added. The suspension was black. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then the atmosphere was changed under vacuum followed by dihydrogen refill, the cycle was performed twice and the mixture was left stirring under dihydrogen atmosphere. After 24 hours, Palladium was removed by filtration on a small column of silica gel, using EtOAc as eluent. Solvents were evaporated under reduced pressure. Products were obtained as a solid composed of an inseparable mixture in a 26 mg, 25% 10:1 ratio, **268** being the major product. A recrystallisation by slow solvent exchange allowed a DRX analysis (EtOAc/hexane). However only few monocrystalline crystals were formed, and therefore **268** was not analysed solely.

Rf: 0.15 (50:50, Petroleum ether/EtOAc)

Mp: 128.5-130 °C

FTIR (film, NaCl): 3353, 2928, 1249, 1027 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.49 (m, 2.2 H), 7.40-7.32 (m, 3.3H), 4.17-4.09 (m, 0.2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.89-1.49 (m, 6.4H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 2.2H), 0.33 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.22 (s, 0.6H), 0.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.1H).

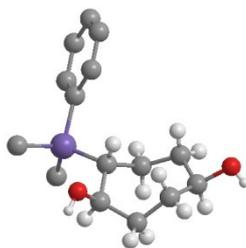
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 138.3 (C_q , aromatic of **268** or **269**), 134.0 (CH , aromatic of **268** or **269**), 133.8 (CH , aromatic of **268** or **269**), 129.3 (CH , aromatic of **268** or **269**), 128.1 (CH , aromatic of **268** or **269**), 128.0 (C_q , aromatic of **268** or **269**), 73.4 ($\underline{\text{CH-O}}$ of **268**), 72.0 ($\underline{\text{CH-O}}$ of **268**), 67.0 ($\underline{\text{CH-O}}$ of **269**), 40.9 ($\underline{\text{CH}_2}$, **268**), 35.9 ($\underline{\text{CH}}$, **268**), 31.8 ($\underline{\text{CH}_2}$, **268**), 30.9 ($\underline{\text{CH}_2}$, **268**), 25.0 ($\underline{\text{CH}_2}$, **269**), 22.3 ($\underline{\text{CH}}$, **269**), 21.6 ($\underline{\text{CH}_2}$, **268**), -3.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{-Si}}$ of **269**), -3.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{-Si}}$ of **268**), -4.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{-Si}}$ of **268**).

HRMS (ESI): calc. for: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 287.14433, found: 287.1444

calc. for: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 285.12868, found: 285.1294

Partie expérimentale

DRX



Symetry cell setting: monoclinic

Space group: P2(1)/n

a length: 7.3848(15) Å

b length: 24.376(5) Å

c length: 8.5831(17) Å

α angle: 90°

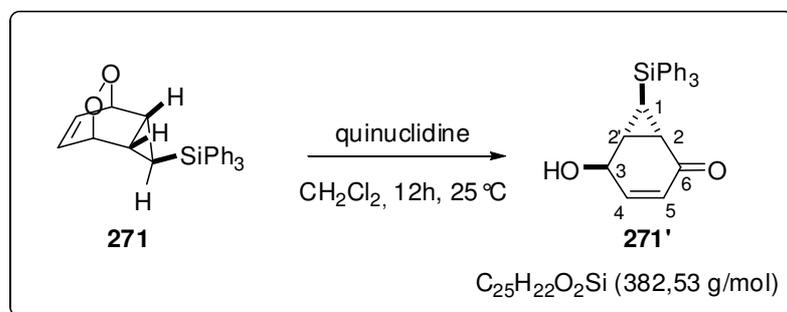
β angle: 105.97(3) °

γ angle: 90°

Number of Z units: 4

General procedure for Kornblum-DeLaMare reactions:

To a solution of endoperoxide (1 eq) in CH₂Cl₂ (0.1 M), base (amount will be specified in each protocol) was added to the resulting red solution. After 12 hours the solvent was evaporated under reduced pressure.

**5-hydroxy-7-(triphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (271'):**

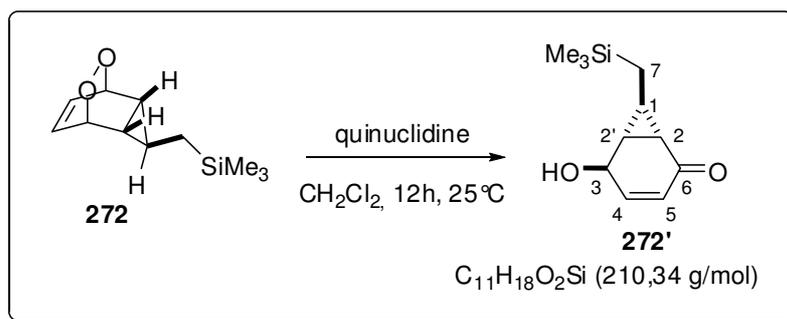
Following the photo-oxygenation and the Kornblum-DeLaMare general procedures (on 50 mg, 0.14 mmol of cycloheptatriene **5**, using 0.1 eq of quinuclidine for the Kornblum-DeLaMare), the product was purified by silica gel column chromatography (2:1, Petroleum ether/EtOAc). The product **271'** was obtained as a pink foam (32 mg, 60%). *Traces of phthalate were seen on ¹H NMR spectra and by mass spectroscopy analysis; therefore IR was not performed.*

Rf: 0.14 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.59-7.29 (m, 15H, aromatic), 6.58 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H₄), 5.90 (dt, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H₅), 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H₃), 2.02-1.83 (m, 2H, H₂ and H_{2'}), 0.93 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 196.8 (Cq, C₆), 142.2 (CH, C₄), 135.9 (CH, aromatic), 132.8 (Cq, aromatic), 130.3 (CH, aromatic), 128.3 (CH, aromatic), 127.7 (CH, C₅), 63.8 (CH, C₃), 27.5 (CH, C₂ or C_{2'}), 27.3 (CH, C₂ or C_{2'}), 13.6 (CH, C₁).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₅H₂₂O₂NaSi [M+Na]⁺: 405.12868, found: 405.1289.



5-hydroxy-7-((trimethylsilyl)methyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (major diastereoisomer **272' and minor diastereoisomer **272''**):**

Following the photo-oxygenation and the Kornblum-DeLaMare general procedures (on 50 mg, 0.28 eq of cycloheptatriene **2**, using 0.3 eq of quinuclidine for the Kornblum-DeLaMare), the crude material was purified by silica gel column chromatography (2:1, pentane/EtOAc). The products were obtained as a pink oil (13 mg, 22%, mixture of two diastereoisomers, 83:17 ratio after purification).

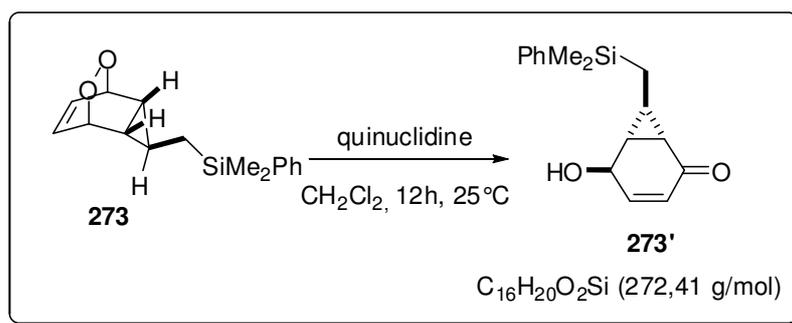
Rf: 0.16 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6.75 (ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 0.12H, H4 of **272''**), 6.57 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H4 of **272'**), 6.05 (dt, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 0.12H, H5 of **272''**), 5.81-5.86 (m, 1H, H5 of **272'**), 4.48 (br s, 1H, H3 of **272'**), 4.32 (br s, 0.12H, H3 of **272''**), 2.62-2.48 (m, 1H, OH of **272'**), 2.46-2.40 (m, 0.12H, OH of **272''**), 2.04-1.91 (m, 0.24H, H2 and H2' of **272''**), 1.87-1.74 (m, 2H, H2 and H2' of **272'**), 1.63-1.56 (m, 0.12H, H1 of **272''**), 1.13-1.06 (m, 1H, H1 of **272'**), 0.91 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, Hb of H7 of **272'**), 0.59 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 0.24H, H7 of **272''**), 0.55 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ha of H7 of **272'**), 0.04 (s, 9H, CH₃-Si of **272'**), 0.01 (s, 1.1H, CH₃-Si of **272''**).

¹³C NMR of **272'** (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 196.3 (Cq, C6), 142.8 (CH, C4), 129.0 (CH, C5), 62.9 (CH, C3), 34.2 (CH, C2 or C2'), 33.2 (CH, C2 or C2'), 26.3 (CH, C1), 21.2 (CH₂, C7), -1.4 (CH₃-Si). *Compound **272''** was not observed on ¹³C NMR. A DEPT135 analysis on 400MHz allows to see both **272'** and **272''** signals but without a satisfying signal/noise ratio for **272''**; the chemical shift of **272''** from that DEPT135 analysis will be reported here and is therefore missing quaternary carbon.*

¹³C NMR of **272''** (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 146.3 (CH, C4), 131.4 (CH, C5), 62.1 (CH, C3), 28.6 (CH, C2 or C2'), 27.0 (CH, C2 or C2'), 20.8 (CH, C1), 9.9 (CH₂, C7), -1.5 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₁₁H₁₈O₂NaSi [M+Na]⁺: 233.09738, found: 233.0975.



7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (major diastereoisomer **273' and minor diastereoisomer **273''**):**

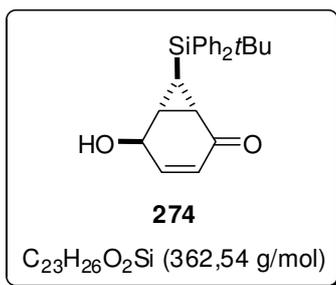
Following the photo-oxygenation and Kornblum-DeLaMare general procedures (on 73 mg, 0.3 mmol of cycloheptatriene **3**, 0.1 eq of quinuclidine was used for the Kornblum-DeLaMare procedure), the crude material obtained was purified by silica gel column chromatography (2:1, Pentane/EtOAc). The products were obtained as a pink oil (30 mg, 37%, mixture of two diastereoisomers, 89:11 ratio after purification).

Rf: 0.17 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.44 (m, 2.2H, aromatic of **273'** and **273''**), 7.41-7.31 (m, 3.3H, aromatic of **273'** and **273''**), 6.70 (ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 0.1H, H4 of **273''**), 6.49 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H4 of **273'**), 6.08-6.00 (m, 0.1H, H5 of **273''**), 5.89-5.79 (m, 1H, H5 of **273'**), 4.31-4.18 (m, 1H, H3 of **273'**), 4.14-4.05 (m, 0.1H, H3 of **273''**), 1.91-1.82 (m, 0.1H, H2 or H2' of **273''**), 1.82-1.68 (m, 2.1H, H2 and H2' of **273'** and H2 or H2' of **273''**), 1.20-0.98 (m, 0.2H, H1 and 1H of H7 of **273''**), 1.18 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, 1H of H7 of **273'**), 1.10-0.98 (m, 1H, H1 of **273'**), 0.94-0.72 (m, 0.1H, 1H of H7 of **273''**), 0.75 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, 1H of H7 of **273'**), 0.36-0.25 (m, 6.6H, CH₃-Si of **273'** and **273''**)

¹³C NMR of **273'** (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 196.0 (Cq, C6), 142.7 (CH, C4), 138.1 (CH, aromatic), 133.6 (Cq, aromatic), 129.5 (CH, aromatic or C5), 129.0 (CH, aromatic or C5), 128.1 (CH, aromatic), 62.8 (CH, C3), 34.1 (CH, C2 or C2'), 33.2 (CH, C2 or C2'), 25.9 (CH, C1), 20.5 (CH₂, C7), -2.7 (CH₃-Si), -3.0 (CH₃-Si). *Compound **273''** was not observed on ¹³C NMR.*

HRMS (ESI): calc. for: C₁₆H₂₀O₂NaSi [M+Na]⁺: 295.11303, found: 295.1128.



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (274):

Following the photo-oxygenation and the Kornblum-DeLaMare general procedures (on 2 g, 6 mmol of cycloheptatriene **4**, using 0.1 eq of **293** for the Kornblum-DeLaMare) the product was purified by silica gel column chromatography (2:1, Pentane/EtOAc). The product was obtained as a pink foam (2.06 g, 95%). The product could then be recrystallised by slow solvent exchange (EtOAc/hexane).

Rf: 0.31 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

Mp: 146.3-147.1 °C

FTIR (film, NaCl): 3381, 2929, 1661, 1427, 1109 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.48 (m, 4H, aromatic), 7.45-7.31 (m, 6H, aromatic), 6.60-6.50 (m, 1H, H4), 5.91-5.80 (m, 1H, H5), 4.58 (br s, 1H, H3), 2.83-2.46 (br s, 1H, OH), 1.78-1.64 (m, 2H, H2 and H2'), 1.12 (s, 9H, *t*Bu), 0.68 (q_{appearing}, $J = 5.88$ Hz, $J = 6.03$ Hz, $J = 7.35$ Hz, 1H, H1).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 197.2 (Cq, C6), 142.3 (CH, C4), 136.22 (CH, aromatic), 136.16 (CH, aromatic), 132.8 (Cq, aromatic), 132.2 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic or C5), 127.7 (CH, aromatic or C5), 63.8 (CH, C3), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 27.4 (CH, C2 and C2' of A), 18.8 (Cq, *t*Bu), 12.3 (CH, C1).

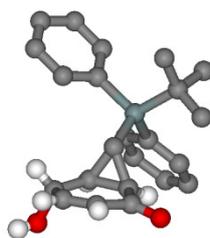
HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₆O₂NaSi [M+Na]⁺: 385.15998, found: 385.1598.

e.e. 74% (measured by chiral HPLC using a chiralpack; AD-H column, 95:5 hexane/*i*PrOH, 1 mL/min, 254 nm, 22°C, t_R (ent-1) \approx 10.9 min, 13.2%; (ent 2) \approx 12.5 min, 86.8%).

α_D : -84.6° (à 20°C)

Partie expérimentale

DRX



Symetry cell setting:

Space group:

a length: 14.180 Å

b length: 9.747 Å

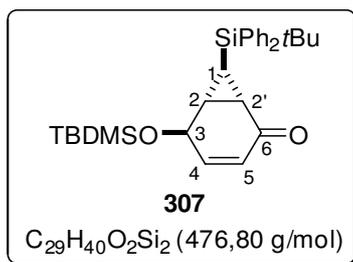
c length: 14.881 Å

α angle: 90.00 Å

β angle: 97.29 Å

γ angle: 90.00 Å

Number of Z units: 4



5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (307):

Following the photo-oxygenation and the Kornblum-DeLaMare general procedures on cycloheptatriene **4** (300 mg, 0.91 mmol and using 0.3 eq of quinuclidine for the Kornblum-DeLaMare reaction), the mixture obtained was solubilized in DMF (7.5 mL), and TBDMS-Cl (339 mg, 2.3 mmol, 3 eq) was added. The color of the mixture changed through addition from red to a deep green. Imidazole (153 mg, 2.3 mmol, 3 eq) was then added and the mixture turned back to red. After 12 hours the reaction was quenched with water (3 mL, slightly exothermique) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic fractions were washed with a 10% HCl solution (2×5 mL) in order to remove the DMF and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (95:5, pentane/EtOAc) to provide **307** as a yellow oil (277 mg, 78%).

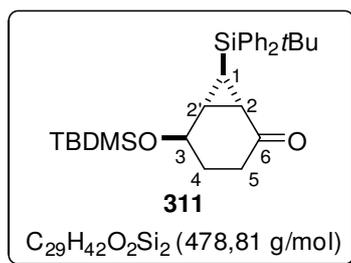
Rf: 0.22 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2929, 2857, 1677, 1256, 1063 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.48 (m, 4H, aromatic), 7.48-7.29 (m, 6H, aromatic), 6.42 (ddd, $J = 2.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, H4), 5.89 (dt, $J = 1.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1H, H5), 4.66 (dd, $J = 4.6$ Hz, 1H, H3), 1.77-1.65 (m, 1H, H2 or H2'), 1.63-1.51 (m, 1H, H2 or H2'), 1.14 (s, 9H, *t*Bu), 0.05 (s, 9H, *t*Bu), 0.61 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H1), 0.07 (s, 6H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 196.7 (Cq, C6), 142.4 (CH, C4), 136.22 (CH, aromatic), 136.15 (CH, aromatic), 133.0 (Cq, aromatic), 132.4 (Cq, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 128.01 (CH, aromatic), 127.97 (CH, aromatic), 127.1 (CH, C5), 64.4 (CH, C3), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 28.0 (CH, C2 or C2'), 27.3 (CH, C2 or C2'), 25.9 (CH₃, *t*Bu), 18.9 (Cq, *t*Bu), 18.4 (Cq, *t*Bu), 11.0 (CH, C1), -4.3 (CH₃-Si), -4.4 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₀O₂NaSi₂ [M+Na]⁺: 499.24646, found: 499.2467.



5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (311):

Following the photo-oxygenation and the Kornblum-DeLaMare general procedures on cycloheptatriene **4** (605 mg, 1.83 mmol and using 0.4 eq of quinuclidine for the Kornblum-DeLaMare reaction), crude **270** obtained was solubilized in DMF (9 mL), and TBDMS-Cl (827 mg, 5.5 mmol, 3 eq) was added. The color of the mixture changed through the addition from red to a deep green. Imidazole (374 mg, 5.5 mmol, 3 eq) was then added and the mixture turned back to red. After one night, the reaction was quenched with water (5 mL, slightly exothermic) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic fractions were washed with a 10% HCl solution (2×5 mL) in order to remove DMF and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was dissolved in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (10 mL/5 mL), 10% Palladium on charcoal (ALDRICH, 194 mg of the mixture, 0.18 mmol, 0.1 eq) was added. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen was performed twice and the mixture was stirred during 12 hours under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, and was rinsed thoroughly with EtOAc. Solvents were evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (97:3, Pentane/EtOAc) to provide **311** as a yellow oil (618 mg, 71%)

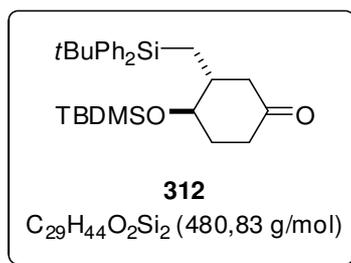
Rf: 0.33 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2956, 2857, 1691, 1471, 1252, 1088 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.46 (m, 4H, aromatic), 7.46-7.28 (m, 6H, aromatic), 4.49-4.38 (m, 1H, H3), 2.59-2.34 (m, 1H, Hb of H5), 2.23 (ddd, $J = 18.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, Ha of H5), 2.07-1.68 (m, 2H, H4), 1.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H2 or H2'), 1.46-1.32 (m, 1H, H2 or H2'), 1.15 (s, 9H, *t*Bu), 0.93-0.79 (m, 1H, H1), 0.82 (s, 9H, *t*Bu), 0.03 (s, 3H, CH₃-Si), -0.03 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.5 (Cq, C6), 136.1 (CH, aromatic), 136.0 (CH, aromatic), 132.9 (Cq, aromatic), 132.4 (Cq, aromatic), 129.7 (CH, aromatic), 127.84 (CH, aromatic), 127.81 (CH, aromatic), 65.1 (CH, C3), 31.8 (CH₂, C5), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 27.9 (CH, C2 and C2'), 26.3 (CH₂, C4), 25.8 (CH₃, *t*Bu), 18.7 (Cq, *t*Bu), 18.1 (Cq, *t*Bu), 6.7 (CH, C1); -4.62 (CH₃-Si), -4.8 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₂O₂NaSi₂ [M+Na]⁺: 501.26211, found: 501.2620.



4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3-((tert-butyl diphenylsilyl)methyl)cyclohexanone (**312**):

To a solution of **311** (0.08 mmol, 40 mg, 1 eq) in THF/HMPA (1.4 mL/0.4 mL), SmI₂ (freshly prepared following the general procedure, 2.3 mL, 0.32 mmol, 4 eq) was added over a minute. At the beginning of the addition, the reaction mixture was purple and discolored completely during the addition. After 10 minutes, the reaction was quenched using a saturated aqueous Na₂S₂O₅ solution (1 mL) and extracted with Et₂O (3×3 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. The resulting solution was then filtered through a short pad of silica gel using Et₂O as eluent. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (97:3, pentane/EtOAc) to provide **312** as a colorless oil (14 mg, 36%)

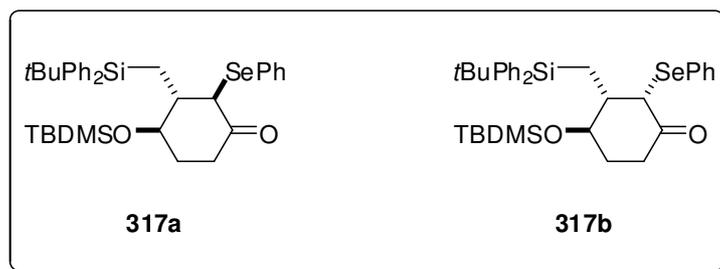
Rf: 0.21 (97:3, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2956, 1724, 1471, 1362, 1257, 1103 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.67-7.58 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 6H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.21-1.96 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.28 (t_{appearing}, $J = 4.1$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.88-0.77 (m, 10H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

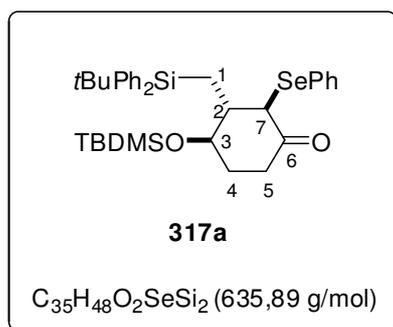
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 211.7 (Cq), 136.23 (CH), 136.19 (CH), 134.4 (Cq), 134.3 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 72.5 (CH), 44.4 (CH₂), 40.8 (CH), 37.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 28.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 18.3 (Cq), 18.1 (Cq), 13.8 (CH₂), -4.7 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₄O₂NaSi₂ [M+Na]⁺: 503.27776, found: 503.2782.



4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)methyl)-2-phenylselenanyl)-cyclohexanone (317a) and 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)methyl)-2-phenylselenanyl)-cyclohexanone (317b):

To a solution of **311** (0.13 mmol, 60 mg, 1 eq) in THF/HMPA (3 mL/0.65 mL) SmI₂ (0.52 mmol, 3.7 mL, 4 eq, freshly prepared following the general procedure) was added over one minute. At the beginning of the addition the reaction mixture was purple and discolored completely through the addition. After 5 minutes, a solution of PhSeBr (0.52 mmol, 123 mg, 4 eq) in THF (2 mL) was added in two portions. The reaction mixture was stirred during 1 hours after which, it was quenched using a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried over MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The products were purified by silica gel column chromatography (98:2, pentane/EtOAc) to provide **317a** as a colorless cristal (22 mg, 27%) and **317b** also as a colorless cristal (13 mg, 16%)



4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)methyl)-2-phenylselanyl)-cyclohexanone (317a):

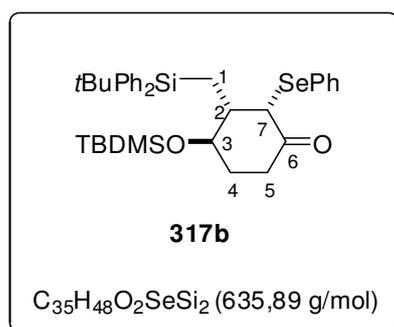
Rf: 0.20 (97:3, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2928, 2956, 1698, 1427, 1254, 1105 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.53 (m, 4H, aromatic), 7.41-7.27 (m, 6H, aromatic), 7.20-7.17 (m, 5H, aromatic), 3.77 (br s, 1H, H3), 3.65-3.53 (m, 1H, Hb of H5), 3.13 (br s, 1H, H7), 2.73 (br s, 1H, H2), 2.17-2.00 (m, 2H, Hb of H4 and Ha of H5), 1.87-1.77 (br s, 1H, Ha of H4), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H1), 1.00 (s, 9H, *t*Bu), 0.91 (s, 9H, *t*Bu), 0.00 (s, 3H, \underline{CH}_3 -Si), -0.03 (s, 3H, \underline{CH}_3 -Si).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 208.8 (Cq, C6), 136.2 (CH, aromatic), 136.1 (CH, aromatic), 133.9 (Cq, aromatic), 133.5 (Cq, aromatic), 132.9 (CH, aromatic), 132.8 (CH, aromatic), 129.62 (CH, aromatic), 129.55 (CH, aromatic), 128.8 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 127.2 (CH, aromatic), 71.6 (CH, C3), 52.1 (CH, C7), 45.9 (CH, C2), 31.5 (CH_2 , C5), 29.7 (CH_2 , C4), 28.0 (CH_3 , *t*Bu), 26.1 (CH_3 , *t*Bu), 18.30 (Cq, *t*Bu), 18.28 (Cq, *t*Bu), 15.6 (CH_2 , C1), -4.6 (\underline{CH}_3 -Si), -4.9 (\underline{CH}_3 -Si).

HRMS (ESI): calc. for: $C_{35}H_{48}O_2NaSi_2Se$ $[M+Na]^+$: 659.22558, found: 659.2251.



4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)methyl)-2-phenylselanyl-cyclohexanone (317b):

Rf: 0.17 (97:3, Petroleum ether/EtOAc)

Mp: 82-84°C

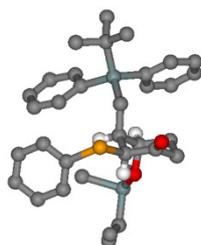
FTIR (film, NaCl): 2895, 2857, 1712, 1471, 1254, 1106 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.68-7.58 (m, 2H, aromatic), 7.50-7.30 (m, 8H, aromatic), 7.24-7.08 (m, 5H, aromatic), 4.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H7), 3.68-3.54 (m, 1H, H3), 2.71-2.54 (m, 1H, Hb of H5), 2.53-2.32 (m, 2H, Ha of H5 and H2), 1.92 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, Hb H1), 1.86-1.74 (m, 1H, Hb of H4), 1.57-1.37 (m, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, Ha of H4), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ha of H1), 0.97 (s, 9H, *t*Bu), 0.83 (s, 9H, *t*Bu), -0.15 (s, 3H, CH_3 -Si), -0.22 (s, 3H, CH_3 -Si).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 207.6 (Cq, C6), 136.2 (CH, aromatic), 134.9 (Cq, aromatic), 133.7 (Cq, aromatic), 133.4 (CH, aromatic), 129.5 (CH, aromatic), 129.4 (CH, aromatic), 129.33 (CH, aromatic), 129.26 (CH, aromatic), 128.6 (Cq, aromatic), 127.86 (CH, aromatic), 127.82 (CH, aromatic), 127.4 (CH, aromatic), 70.0 (CH, C7), 57.2 (CH, C3), 46.0 (CH, C2), 36.2 (CH_2 , C5), 31.3 (CH_2 , C4), 27.9 (CH_3 , *t*Bu), 25.9 (CH_3 , *t*Bu), 18.5 (Cq, *t*Bu), 18.0 (Cq, *t*Bu), 9.5 (CH_2 , C1), -4.85 (CH_3 -Si), -4.89 (CH_3 -Si).

HRMS (ESI): calc. for: $C_{35}H_{48}O_2NaSi_2Se$ $[M+Na]^+$: 659.22558, found: 659.2257.

DRX



Symetry cell setting:

Space group:

a length: 9.851 Å

b length: 15.383 Å

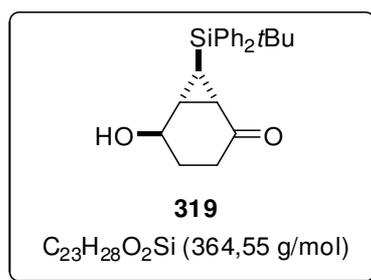
c length: 24.197 Å

α angle: 90°

β angle: 94.38 °

γ angle: 90°

umber of Z units: 1



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]heptan-2-one (319):

To a solution of **274** (86 mg, 0.24 mmol, 1eq) in a 2:1 mixture of EtOAc/MeOH (1.3 mL/0.6 mL), 10% Palladium on charcoal (ALDRICH, 25 mg of the mixture, 0.024 mmol, 0.1 eq) was added under nitrogen. Vacuum followed by nitrogen refill was performed 3 times. Then vacuum followed by dihydrogen refill was performed twice and the mixture was stirred during 12 hours under dihydrogen atmosphere. Palladium was removed by filtration on celite pad, and was rinsed thoroughly with EtOAc. Solvents were evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (2:1, Pentane/EtOAc) to provide **319** as a white powder (71 mg, 81%)

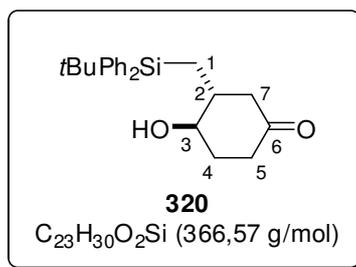
Rf: 0.22 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3415, 2930, 2858, 1682, 1427, 1109 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.71-7.45 (m, 4H, aromatic), 7.45-7.26 (m, 6H, aromatic), 4.46 (br s, 1H, CH-O), 2.54-2.14 (m, 3H, CH₂), 2.10-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H, cyclopropane), 1.50-1.41 (m, 1H, cyclopropane), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H, cyclopropane).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.6 (Cq, C=O), 136.2 (CH, aromatic), 136.1 (CH, aromatic), 132.8 (Cq, aromatic), 132.2 (Cq, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 64.2 (CH-O), 53.4 (CH₂), 28.3 (CH, cyclopropane), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 27.3 (CH, cyclopropane), 25.5 (CH₂), 18.8 (Cq, *t*Bu), 6.8 (CH, cyclopropane).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₈O₂NaSi [M+Na]⁺: 387.17563, found: 387.1760.

**(3R,4R)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)methyl)-4-hydroxycyclohexanone (320):**

To a solution of **319** (40 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in THF/HMPA (6.5 mL/0.5 mL), SmI₂ (freshly prepared following the general procedure, 1.6 mL, 0.22 mmol, 2 eq) was added. The solution turned white and then purple through the addition. The coloration persisted during 5 minutes before uncolor. The reaction mixture was stirred during 10 minutes before a quench was performed using H₂O (3 mL, the reaction was slightly exothermic). The mixture was extracted using Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with a 10% HCl solution (2×5 mL, in order to remove HMPA) and was dried over MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (2:1, Pentane/EtOAc) to provide **320** as a thick oil (15 mg, 37%).

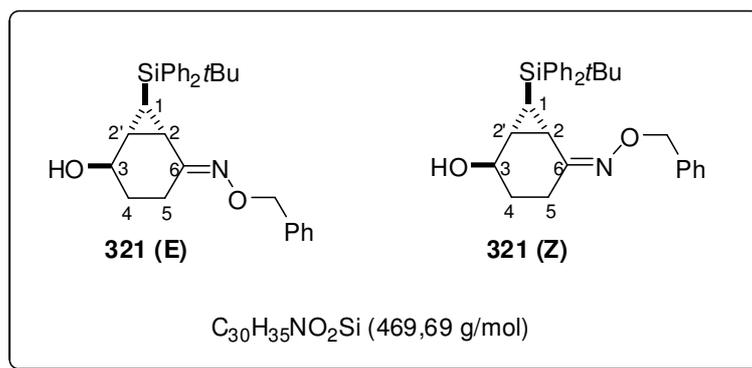
Rf: 0.19 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3450, 2929, 2857, 1706, 1427, 1106 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.68-7.57 (m, 4H, aromatic), 7.46-7.32 (m, 6H, aromatic), 3.61 (td, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3), 2.50-2.35 (m, 1H, Hb of H5), 2.32-2.06 (m, 3H, Ha of H5, Hb of H7 and Hb of H4), 2.03-1.93 (m, 1H, H2), 1.85-1.58 (m, 2H, Ha of H7 and Ha of H4), 1.50 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, Hb of H1), 1.05-0.93 (m, 1H, Ha of H1), 1.02 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 210.6 (Cq, C6), 136.2 (CH, aromatic), 136.1 (CH, aromatic), 134.4 (Cq, aromatic), 134.1 (Cq, aromatic), 129.54 (CH, aromatic), 129.50 (CH, aromatic), 127.94 (CH, aromatic), 127.88 (CH, aromatic), 72.8 (CH, C3), 45.3 (CH₂, C7), 40.8 (CH, C2), 37.9 (CH₂, C5), 31.4 (CH₂, C4), 27.9 (CH₃, *t*Bu), 18.3 (Cq, *t*Bu), 13.8 (CH₂, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₃₀O₂NaSi [M+Na]⁺: 389.19128, found: 389.1916.



(E)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]heptan-2-one O-benzyl oxime (321 E) and (Z)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]heptan-2-one O-benzyl oxime (321 Z):

Two isomers had been isolated but NMR analysis did not allow an attribution between Z and E. Therefore the annotation A and B will be use with A referring to the more polar product (higher Rf).

To a solution of the ketone **319** (30 mg, 0.082 mmol, 1 eq) in benzene (0.09 mL), O-benzyl hydroxylamine hydrochloride (27.5 mg, 0.172 mmol, 2.1 eq) was added. The solution turned green. KOH (50 wt% solution in water, 0.07 mL) was added and the solution turned back to the initial red color. After 3 days of stirring, the reaction mixture was extracted with benzene (3×3 mL). The combined organic fractions were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution (2 mL) and dried over Na_2SO_4 . Solvent was evaporated under reduced pressure. The products were purified by silica gel column chromatography (80:20, Pentane/EtOAc) to provide **A** as a colorless oil (9 mg, 23%) and **B** also as a colorless oil (11 mg, 29%)..

Product A:

Rf: 0.68 (2:1, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3374, 2928, 2856, 1470, 1427, 1108, 945 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.45 (m, 4H, aromatic), 7.43-7.27 (m, 11H, aromatic), 5.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, Bn), 4.42 (br s, 1H, H3), 2.63 (ddd, $J = 19$ Hz, $J = 6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, Hb of H5), 2.54-2.33 (m, 1H, Ha of H5), 1.84-1.69 (m, 2H, H4), 1.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H2), 1.34-1.22 (m, 1H, H2'), 1.12 (s, 9H, *t*Bu), 0.40 (t, $J = 6.6$ Hz, H1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 157.2 (Cq, C6), 138.6 (Cq, aromatic), 136.4 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 133.5 (Cq, aromatic), 133.1 (Cq, aromatic), 129.60 (CH, aromatic), 129.57 (CH, aromatic), 128.4 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 127.8 (CH, aromatic), 127.7 (CH, aromatic), 75.6 (CH_2 , Bn), 65.4 (CH, C3), 28.3 (CH_3 , *t*Bu), 24.0 (CH_2 , C4), 23.7 (CH, C2'), 19.0 (CH, C2), 18.9 (Cq, *t*Bu), 17.5 (CH_2 , C5), 5.5 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: $C_{30}H_{35}NO_2NaSi$ [$M+Na$] $^+$: 492.23348, found: 492.2339

Product B:

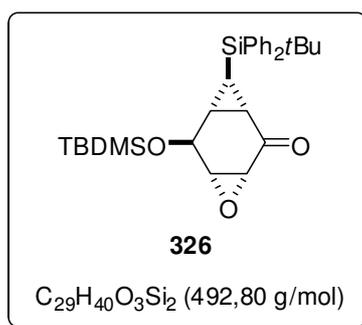
Rf: 0.38 (2:1, petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3379, 2928, 2857, 1622, 1427, 1108, 1023 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.52-7.44 (m, 4H, aromatic), 7.40-7.27 (m, 6H, aromatic), 7.25-7.16 (m, 5H, aromatic), 5.00 (s, 2H, Bn), 4.41 (br s, 1H, H3), 2.43 (dt, $J = 16$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, Hb of H5), 2.17 (dt, $J = 16$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, Ha of H5), 2.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H2), 1.81-1.71 (m, 2H, H4), 1.11 (td, $J = 7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H2'), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 0.25 (t, $J = 6.8$ Hz, H1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 157.6 (Cq, C6), 137.8 (Cq, aromatic), 136.5 (CH, aromatic), 136.4 (CH, aromatic), 133.5 (Cq, aromatic), 133.1 (Cq, aromatic), 129.5 (CH, aromatic), 128.5 (CH, aromatic), 128.3 (CH, aromatic), 127.8 (CH, aromatic), 127.6 (CH, aromatic), 75.7 (CH_2 , Bn), 65.9 (CH, C3), 28.2 (CH_3 , *t*Bu), 26.4 (CH_2 , C4), 22.8 (CH, C2'), 21.8 (CH_2 , C5), 18.8 (Cq, *t*Bu), 15.8 (CH, C2), 5.2 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 492.23348, found: 492.2331

**Epoxide 326:**

To a solution of **307** (55 mg, 0.12 mmol, 1 eq) in methanol (4 mL), NaOH (25% aq solution, 1 mL, 0.25 mmol, 2 eq) was added. The mixture turned white and precipitate. H₂O₂ (35% in H₂O, 0.021 mL, 0.25 mmol, 2 eq) was then added. After 24 hours, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (4×10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (98:2, Pentane/EtOAc) to provide **326** as a white powder (40 mg, 70%). The product could then be recrystallized by dissolving it in acetonitrile and being left to slowly reconcentrate under a fume hood.

Rf: 0.3 (95:5, Pentane/EtOAc)

Mp: 110.2-111.6 °C

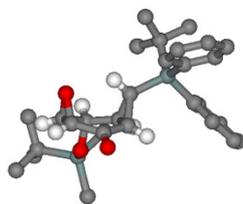
FTIR (film, NaCl): 2957, 2885, 1690, 1471, 1427, 1260, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.44 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 6H), 4.74 (s, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 201.4 (Cq), 136.2 (CH), 132.4 (Cq), 132.2 (Cq), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 63.5 (CH), 62.9 (CH), 55.3 (CH), 32.8 (CH), 28.2 (CH₃), 27.3 (CH), 25.8 (CH₃), 18.8 (Cq), 18.3 (Cq), 9.0 (CH), -4.6 (CH₃), -4.7 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₀O₃NaSi₂ [M+Na]⁺: 515.24137, found: 515.2419.

DRX



Symmetry cell setting:

Space group:

a length: 10.1906(11) Å

b length: 10.5404(12) Å

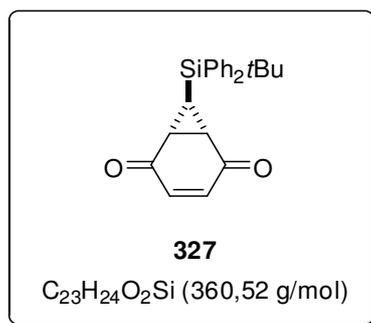
c length: 13.7869(15) Å

α angle: 83.396(3)

β angle: 69.781(3)

γ angle: 89.929(3)

number of Z units: 2



7-(tert-butyl-diphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-dione (327):

To a solution of pyridine (anhydrous, 0.4 mL, 5 mmol, 12 eq), in CH₂Cl₂ (5.6 mL) at 0°C, CrO₃ (250 mg, 2.5 mmol, 6 eq) was added. The mixture was yellow. The ice bath was removed and the color turned red within 30 min. A solution of the allylic alcohol **274** (151 mg, 0.42 mmol, 1eq) in CH₂Cl₂ (2.8 mL) was then added in one portion. The mixture turned brown and after 1 hour, the reaction was stopped by filtration on silica gel (CH₂Cl₂ was used for elution, toluene was added to co-evaporate the pyridine). Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide **327** as a yellow oil (100 mg, 66%).

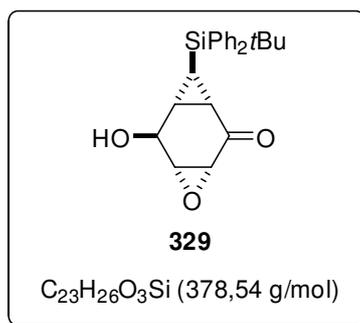
Rf: 0.5 (80:20, Pentane/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3049, 2960, 1679, 1603, 1468, 1427, 1300, 1106 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.28 (m, 10H, aromatic), 6.42 (s, 2H, olefinic), 2.19 (d, J= 6.4 Hz, 2H, cyclopropane), 1.63 (t, J= 6.4 Hz, 1H, CH-Si), 1.15 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 194.9 (Cq, C=O), 136.5 (CH, olefinic), 136.1 (CH, aromatic), 131.3 (Cq, aromatic), 130.2 (CH, aromatic), 128.2 (CH, aromatic), 30.7 (CH, cyclopropane), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 19.9 (CH, CH-Si), 18.9 (Cq, *t*Bu).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₄O₂NaSi [M+Na]⁺: 383.14433, found: 383.1445.

**Epoxide 329:**

To a solution of protected alcohol **326** (136 mg, 0.28 mmol, 1 eq), in THF (2 mL), TBAF (1 M in THF, 0.3 mL, 0.3 mmol, 1.1 eq) was added at 0°C. The solution turned light yellow and discolored progressively. After 40 minutes at 0°C, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL). Extraction was carried out using EtOAc (3×5 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) to provide **329** as a white foam (75 mg, 70%).

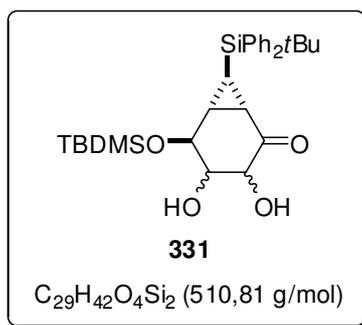
Rf: 0.18 (90:10, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3049 (broad), 2929, 2858, 1677, 1427, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.28 (m, 10H), 4.77-4.63 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.77 (broad, 1H), 2.07 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.62-1.84 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 202.1 (Cq), 136.2 (CH), 132.3 (Cq), 131.8 (Cq), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 63.3 (CH), 62.2 (CH), 55.2 (CH), 32.8 (CH), 28.1 (CH₃), 27.6 (CH), 18.8 (Cq), 9.6 (CH).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₆O₃NaSi [M+Na]⁺: 401.15489, found: 401.1551.



5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)-3,4-dihydroxybicyclo heptan-2-one (331): [4.1.0]

“AD-mix like” was prepared by dry mixing K₂CO₃ (57 mg, 0.45 mmol, 3 eq), K₂OsO₄·2H₂O (ALDRICH, 2 mg, 0.006 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (148 mg, 0.45 mmol, 3 eq), quinuclidine (1 cristal (≈ 1 mg, 0.006 mmol, 0.04 eq)) under nitrogen. After 10 minutes stirring, *t*-BuOH/H₂O (1:1, 0.75 mL/0.75 mL) was added, followed by methylsulfonamide (14 mg, 0.15 mmol, 1 eq). After 10 minutes, the orange mixture was poured onto the alkene **307** (70 mg, 0.15 mmol, 1 eq). After stirring during 12 hours, the brown mixture was quenched with Na₂SO₃ solid (1 spoon). Extraction was carried out with EtOAc (3×2 mL). The combined organic fractions were washed with brine (1.5 mL) and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) to provide **331** as a amorphous white solid (29 mg, 38%).

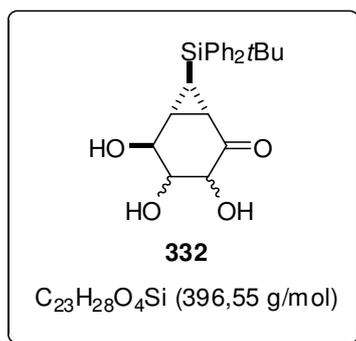
Rf: 0.1 (90:10, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3443, 2929, 2858, 1705, 1427, 1073 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.48 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 6H), 4.56 (br s, 1H), 4.27 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 2.6 (br s, 1H), 1.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.54 (t_{appearing}, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.22-1.10 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.5 (Cq), 136.34 (CH), 136.27 (CH), 133.0 (Cq), 132.7 (Cq), 129.7 (CH), 127.93 (CH), 127.94 (CH), 74.06 (CH), 73.7 (CH), 68.0 (CH), 28.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 24.15 (CH), 24.05 (CH), 18.9 (Cq), 18.3 (Cq), 5.3 (CH), -4.8 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₂O₄NaSi₂ [M+Na]⁺: 533.25194, found: 533.2515.



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-3,4,5-trihydroxybicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**332**):

ADmix-like was prepared by dry mixing K₂CO₃ (115 mg, 0.9 mmol, 3 eq), K₂OsO₄·2H₂O (57 mg, 0.012 mmol, 0.04 eq), K₃Fe(CN)₆ (296 mg, 0.9 mmol, 3 eq), quinuclidine (1.3 mg, 0.012 mmol, 0.04 eq) in a 10 mL flask equipped with a magnetic stirring bar under nitrogen. The dry orange mixture stirred during 10 minutes after which *t*-BuOH/H₂O (1:1, 1.5 mL/1.5 mL) was added followed by methylsulfonamide (28 mg, 0.3 mmol, 1 eq). After 10 minutes the reaction mixture was added to the endoperoxide intermediate (crude endoperoxide **270** previously prepared following the photo-oxygenation protocol from cycloheptatriene **4** 100 mg, 0.3 mmol, 1 eq). After stirring during 12 hours, the brown reaction mixture was quenched with Na₂SO₃ solid (1 spoon). Extraction was carried out with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried with MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (95:5, CH₂Cl₂/MeOH) to provide **332** as a amorphous white solid (28 mg, 25% over 2 steps).

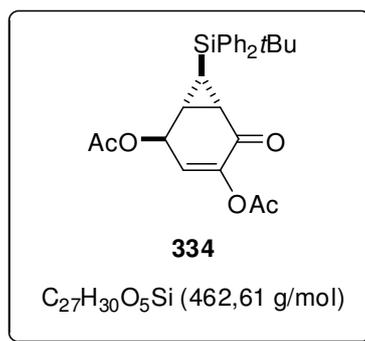
Rf: 0.56 (90:10, CH₂Cl₂/MeOH)

FTIR (neat, measured by FTIR Nicolet, ATR Specac “Golden gate” diamond, using MCT detector.): 3328, 3249, 1694, 1576, 1697, 1138 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ(ppm) = 7.51-7.32 (m, 10H), 4.34 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 1.47-1.32 (m, 1H), 1.16 (br s, 1H), 1.09-0.88 (m, 1H), 1.02 (s, 9H),

¹³C NMR (CD₃OD, 50 MHz): δ(ppm) = 209.3 (Cq), 137.34 (CH), 137.27 (CH), 133.7 (Cq), 133.5 (Cq), 130.9 (CH), 128.92 (CH), 128.90 (CH), 80.1 (CH), 72.4 (CH), 70.5 (CH), 30.1 (CH), 29.5 (CH), 28.5 (CH₃), 19.5 (Cq), 14.3 (CH).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₈O₄NaSi [M+Na]⁺: 419.16546, found: 419.1654.



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,4-diyl diacetate (**334**):

Method A: To a solution of the triol **332** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.3 mL), pyridine (0.09 mL, 1.13 mmol, 9 eq), acetic anhydride (0.08 mL, 1.13 mmol, 9 eq) and DMAP (catalytic amount) were added. After stirring during 12 hours, the reaction was quenched using a saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure, pyridine was evaporated by co-distillation with toluene.

Method B: To a solution of the diol **339** (31 mg, 0.07 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (0.7 mL), pyridine (0.03 mL, 0.42 mmol, 6 eq), acetic anhydride (0.03 mL, 0.42 mmol, 6 eq), and DMAP (catalytic amount) were added. After stirring during 12 hours the reaction was quenched using a saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL), the combined organic fractions were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure, pyridine was removed by co-distillation with toluene.

The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) to provide **334** as an oil (method A: 10 mg, 17%; method B: 20 mg, 62%).

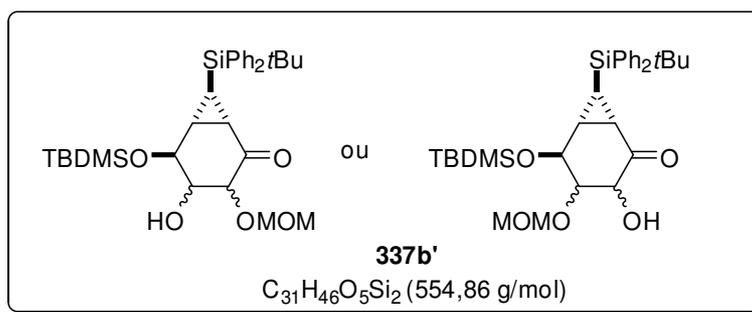
Rf: 0.47 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2930, 1766, 1693, 1428, 1205 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.49 (m, 4H, aromatic), 7.46-7.30 (m, 6H, aromatic), 6.19 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, olefinic), 5.84 (dt, *J* = 5.7 Hz, *J* = 1.3, 1H, CH-O), 2.25 (s, 3H, acetate), 2.02 (s, 3H, acetate), 1.86 (td, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, cyclopropane), 1.73-1.59 (m, 1H, cyclopropane), 1.22-1.09 (m, 1H, CH-Si), 1.14 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 189.5 (Cq, C=O), 170.4 (Cq, acetate), 168.8 (Cq, acetate), 146.6 (Cq, C-O), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 132.7 (Cq, aromatic), 131.9 (Cq, aromatic), 130.0 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 122.0 (CH, olefinic), 67.0 (CH-O), 28.3 (CH, cyclopropane), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 23.9 (CH, cyclopropane), 21.1 (CH₃, acetate), 20.4 (CH₃, acetate), 18.9 (Cq, *t*Bu), 12.6 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₇H₃₀O₅NaSi [M+Na]⁺: 485.17602, found: 485.1757.



5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)-4-hydroxy-3-(methoxymethoxy) bicyclo[4.1.0]heptan-2-one or isomer (337b'):

To a solution of diol **331** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in diisopropylethylamine (1 mL) at 0°C, MOM-Cl (0.045 mL, 0.6 mmol, 6 eq (3 eq per OH function)) was added. The mixture thickened and turned quickly white. After 1 hour at 0°C, the ice bath was removed and the reaction was stirred during 18 hours. The reaction was quenched using saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 mL) and was extracted with CH₂Cl₂ (3×3 mL). The combined organic fractions were washed with brine (2 mL) and dried over MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (80:20, Pentane/EtOAc) to provide **337b'** as a colorless oil (18 mg, 32%).

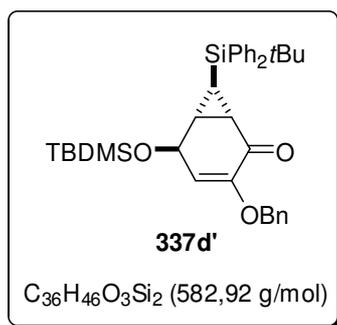
Rf: 0.39 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3434, 2929, 2894, 1714, 1471, 1089, 1043 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.46 (m, 4H, aromatic), 7.43-7.28 (m, 6H, aromatic), 4.85 (AB system, Jab = 21 Hz, 2H, MOM), 4.53-4.43 (m, 1H, CH-O), 4.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH-O), 4.10-4.00 (m, 1H, CH-O), 3.41 (s, 3H, MOM), 2.77-2.67 (br s, 1H, OH), 1.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H, cyclopropane), 1.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H, cyclopropane), 1.17-1.11 (m, 1H, CH-Si), 1.14 (s, 9H, tBu), 0.84 (s, 9H, tBu), 0.09 (s, 3H, CH₃-Si), 0.01 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 205.0 (Cq, C=O), 136.4 (CH, aromatic), 136.3 (CH, aromatic), 133.1 (Cq, aromatic), 132.7 (Cq, aromatic), 129.7 (CH, aromatic), 127.89 (CH, aromatic), 127.86 (CH, aromatic), 96.7 (CH₂, MOM), 77.7 (CH-O), 75.2 (CH-O), 68.9 (CH, CH-O), 56.0 (CH₃, MOM), 28.2 (CH₃, tBu), 26.1 (CH, cyclopropane), 25.8 (CH₃, tBu), 24.4 (CH, cyclopropane), 18.9 (Cq, tBu), 18.2 (Cq, tBu), 5.4 (CH-Si), -4.6 (CH₃-Si), -4.9 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₁H₄₆O₅NaSi₂ [M+Na]⁺: 577.27815, found: 577.2772



3-(benzyloxy)-5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-7-(tert-butyl diphenylsilyloxy) bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (337d'):

To a mixture of the diol **331** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in BnBr (0.5 mL), *n*Bu₄NI (7 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq) was added. After 20 minutes, the flask was covered with silver foil and Ag₂O (185 mg, 0.8 mmol, 8 eq) was added. The mixture was left to stir during 20 hours before to be filtered on silica gel using hexane followed by EtOAc for elution. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (95:5, Petroleum ether/EtOAc) to provide **337d'** as a yellow oil (13 mg, 22%).

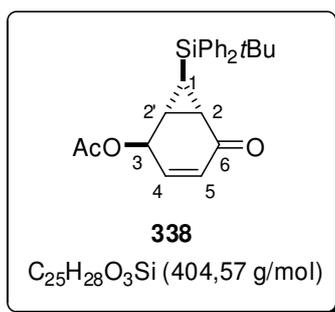
Rf: 0.13 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2929, 1682, 1471, 1255, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.58-7.45 (m, 4H, aromatic), 7.45-7.28 (m, 11H, aromatic), 5.36 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, olefinic), 4.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, Bn), 4.86-4.78 (m, 1H, CH-O), 1.89-1.78 (m, 1H, cyclopropane), 1.60-1.47 (m, 1H, cyclopropane), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.81 (s, 9H, *t*Bu), 0.62 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH-Si), 0.00 (s, 3H, CH₃-Si), -0.02 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 191.7 (Cq, C=O), 148.3 (Cq, C-O), 136.23 (CH, aromatic), 136.18 (CH, aromatic), 136.0 (Cq, aromatic), 132.9 (Cq, aromatic), 132.4 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 128.7 (CH, aromatic), 128.2 (CH, aromatic), 128.02 (CH, aromatic), 127.97 (CH, aromatic), 127.5 (CH, aromatic), 111.6 (CH, olefinic), 69.9 (CH₂, Bn), 65.8 (CH-O), 28.5 (CH, cyclopropane), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 27.8 (CH, cyclopropane), 26.0 (CH₃, *t*Bu), 18.8 (Cq, *t*Bu), 18.4 (Cq, *t*Bu), 12.1 (CH, CH-Si), -4.3 (CH₃-Si), -4.4 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₆H₄₆O₃NaSi₂ [M+Na]⁺: 605.28832, found: 605.2878



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl acetate (**338**):

To a solution of alcohol **274** (200 mg, 0.55 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (5.5 mL), pyridine (0.13 mL, 1.66 mmol, 3 eq), Ac₂O (0.12 mL, 0.66 mmol, 3 eq), DMAP (catalytic amount) were added. The mixture was left to stir during 12 hours after which no starting material remained. Quenched was performed using a saturated aqueous NH₄Cl solution (3 mL). Extraction was carried out with CH₂Cl₂ (3×10 mL) and the combined organic fractions were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under vacuo and toluene was added to co-evaporate the pyridine. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide **338** as a thick oil (146 mg, 73%).

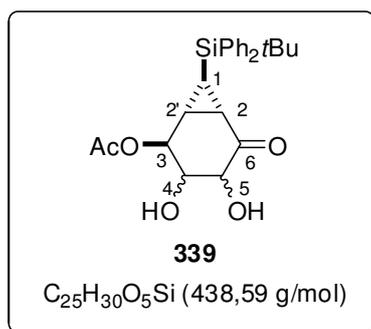
Rf: 0.44 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2931, 2858, 1742, 1678, 1428, 1233, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.48 (m, 4H, aromatic), 7.46-7.28 (m, 6H, aromatic), 6.56 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H4), 6.15-5.96 (m, 1H, H5), 5.80-5.67 (m, 1H, H3), 2.00 (s, 3H, acetate), 1.77 (tt, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H2 or H2'), 1.71-1.57 (m, 1H, H2 or H2'), 1.14 (s, 9H, *t*Bu), 0.76 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H1).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 195.9 (Cq, C6), 170.2 (Cq, C=O of acetate), 137.5 (CH, C4), 136.1 (CH, aromatic), 136.0 (CH, aromatic), 132.4 (Cq, aromatic), 132.0 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, C5), 129.8 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 65.4 (CH, C3), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 26.8 (CH, C2 or C2'), 23.5 (CH, C2 or C2'), 20.9 (CH₃, acetate), 18.7 (Cq, *t*Bu), 10.9 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₅H₂₈O₃NaSi [M+Na]⁺: 427.17054, found: 427.1701.



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-3,4-dihydroxy-5-oxobicyclo[4.1.0]heptan-2-yl acetate (339):

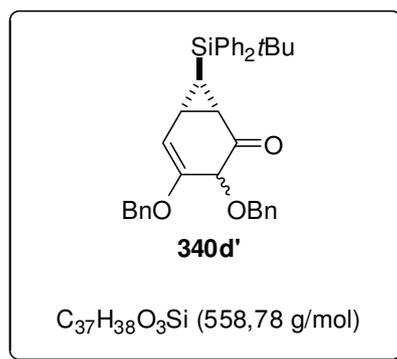
AD-mix like was prepared by dry mixing K₂CO₃ (160 mg, 1.26 mmol, 3.5 eq), K₂OsO₄·2H₂O (ALDRICH, 15.5 mg, 0.042 mmol, 0.12 eq), K₃Fe(CN)₆ (414 mg, 1.26 mmol, 3.5 eq), quinuclidine (5 mg, 0.042 mmol, 0.12 eq) under nitrogen. After 10 minutes stirring, *t*BuOH/H₂O (1:1, 2.1 mL/2.1 mL) was added, followed by methylsulfonamide (40 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq). After 10 extra minutes, the orange mixture was added onto the enone **338** (146 mg, 0.36 mmol, 1 eq). The reaction was stirred during 12 hours and was then quenched with Na₂SO₃ (1 spoon). Extraction was carried out with EtOAc (3×10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. The crude material was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (from 95:5 to 70:30, Pentane/EtOAc) to provide **339** as a colorless oil (30 mg, 20%).

Rf: 0.18 (70:30, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3438, 2930, 1711, 1428, 1234, 1109 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.48 (m, 4H, aromatic), 7.48-7.30 (m, 6H, aromatic), 5.62 (br s, 1H, H3), 4.25 (br s, 1H, H4), 4.18 (br s, 1H, H5), 3.86 (br s, 1H, OH), 2.91 (br s, 1H, OH), 2.05 (s, 3H, acetate), 1.80-1.50 (m, 2H, H2 and H2'), 1.38-1.21 (m, 1H, H1), 1.15 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 206.2 (Cq, C6), 169.8 (Cq, acetate), 136.4 (CH, aromatic), 136.3 (CH, aromatic), 132.6 (Cq, aromatic), 132.4 (Cq, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 74.1 (CH, C5), 70.4 (CH, C4), 69.1 (CH, C3), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 24.3 (CH, C2 or C2'), 21.3 (CH₃, acetate), 20.7 (CH, C2 or C2'), 18.9 (Cq, *t*Bu), 5.4 (CH, C1).



3,4-bis(benzyloxy)-7-(tert-butylidiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-one (340d')

To a mixture of the alcohol **339** (30 mg, 0.07 mmol, 1 eq) in BnBr (0.34 mL), nBu_4NI (5 mg, 0.014 mmol, 0.2 eq) was added. After 20 minutes, the flask was covered with silver foil and Ag_2O (130 mg, 0.56 mmol, 8 eq) was added. The mixture was left to stir overnight before to be filtered on a pad of silica gel using EtOAc for elution. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) to provide **340d'** as a yellow oil (10 mg, 26%).

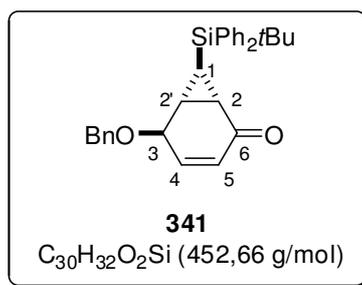
Rf: 0.25 (90:10, Pentane/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3069, 2928, 1684, 1627, 1427, 1190, 1108 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.27 (m, 18H, aromatic), 7.22-7.14 (m, 2H, aromatic), 5.43 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, olefinic), 4.88 (AB_{system}, Jab= 27 Hz, 2H, Bn), 4.72-4.66 (m, 1H, $\underline{CH-O}$), 4.37 (s, 2H, Bn), 1.88 (td, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, cyclopropane), 1.72-1.66 (m, 1H, cyclopropane), 1.11 (s, 9H, *t*Bu), 0.66 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 7.56$ Hz, 1H, $\underline{CH-Si}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) = 191.5 (Cq, $\underline{C=O}$), 149.7 (Cq, $\underline{C-O}$), 138.3 (Cq, aromatic), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 135.9 (Cq, aromatic), 132.9 (Cq, aromatic), 132.3 (Cq, aromatic), 129.91 (CH, aromatic), 129.89 (CH, aromatic), 128.8 (CH, aromatic), 128.6 (CH, aromatic), 128.3 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 127.5 (CH, aromatic), 108.3 (CH, olefinic), 71.5 (CH, $\underline{CH-O}$), 69.9 (CH₂, benzyl), 68.9 (CH₂, benzyl), 28.9 (CH, cyclopropane), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 24.4 (CH, cyclopropane), 18.9 (Cq, *t*Bu), 11.8 (CH, $\underline{CH-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for: $C_{37}H_{38}O_3NaSi$ [$M+Na$]⁺: 581.24879, found: 581.2485



5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one (**341**):

To a mixture of the alcohol **274** (180 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in BnBr (2.5 mL), *n*Bu₄NI (18 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) was added. After 20 minutes, the flask was covered with silver foil and Ag₂O (463 mg, 2 mmol, 4 eq) was added. The mixture was left stirring during 14 hours before to be filtered on silica gel using EtOAc for elution. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (from 95:5 to 90:10, Petroleum ether/EtOAc) to provide **341** as a colorless oil (200 mg, 88%).

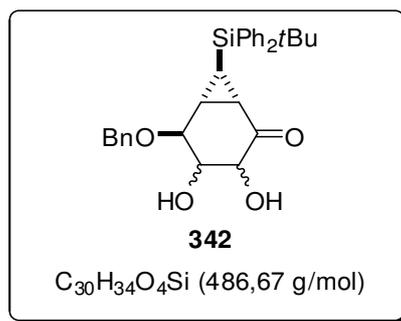
Rf: 0.13 (90:10, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3069, 2930, 1671, 1427, 1257, 1061 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.48 (m, 4H, aromatic), 7.48-7.27 (m, 6H, aromatic), 6.53 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H4), 6.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H5), 4.55 (s, 3H, H₂ of Bn and H3), 1.83-1.68 (m, 2H, H2 and H2'), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.67 (t_{appearing}, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, H1).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 196.5 (Cq, C6), 139.8 (CH, C4), 137.9 (Cq, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 136.1 (CH, aromatic), 132.9 (Cq, aromatic), 132.2 (Cq, aromatic), 129.88 (CH, aromatic), 129.85 (CH, aromatic), 129.1 (CH, C5), 128.6 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 69.9 (CH, C3), 69.8 (CH₂, Bn), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 27.6 (CH, C2 or C2'), 24.6 (CH, C2 or C2'), 18.9 (Cq, *t*Bu), 10.9 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₀H₃₂O₂NaSi [M+Na]⁺: 475.20693, found: 475.2068



5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)-3,4-dihydroxybicyclo [4.1.0]heptan-2-one (342):

ADmix-like was prepared by dry mixing K₂CO₃ (42 mg, 0.33 mmol, 3 eq), K₂OsO₄·2H₂O (4 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq), K₃Fe(CN)₆ (109 mg, 0.33 mmol, 3 eq), quinuclidine (1.2 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq) under nitrogen. The orange dry mixture was stirred during 10 minutes, after which *t*-BuOH/H₂O (1:1, 0.5 mL/0.5 mL) was added followed by methylsulfonamide (10 mg, 0.11 mmol, 1 eq). After 10 extra minutes, the mixture was added to the enone **341** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq). After stirring during 12 hours, the brown reaction mixture was quenched with Na₂SO₃ solid (few cristals). Extraction was carried out with EtOAc (3×5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (3 mL) and dried over MgSO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (from 90:10 to 70:30, Petroleum ether/EtOAc) to provide **342** as an oil (15 mg, 28%).

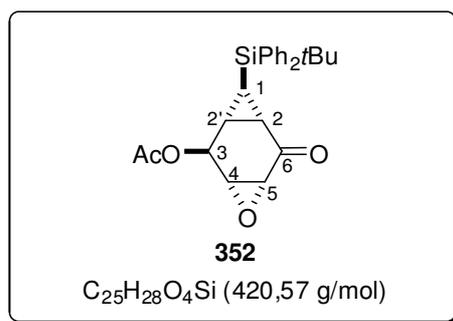
Rf: 0.41 (70:30, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3435, 2859, 1704, 1454, 1109, 1073 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.59-7.46 (m, 4H, aromatic), 7.46-7.28 (m, 11H, aromatic), 4.64 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 20.2 Hz, 2H, CH₂ of Bn), 4.43-4.37 (m, 1H, CH-OH), 4.31-4.24 (m, 2H, CH-OH), 3.77 (br s, 1H, OH), 2.59 (br s, 1H, OH), 1.59 (s, 1H, cyclopropane), 1.57 (s, 1H, cyclopropane), 1.41-1.29 (m, 1H, CH-Si), 1.11 (s, 9H, *t*Bu)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.0 (Cq, C=O), 137.7 (Cq, aromatic), 136.4 (CH, aromatic), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 133.0 (Cq, aromatic), 132.5 (Cq, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 129.7 (CH, aromatic), 128.7 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 74.2 (CH, CH-OBn), 72.5 (CH₂, Bn), 70.7 (CH-O), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 24.4 (CH, cyclopropane), 21.5 (CH, cyclopropane), 18.9 (Cq, *t*Bu), 5.3 (CH-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₀H₃₄O₄NaSi [M+Na]⁺: 509.21241, found: 509.2130

**Epoxyde 352:**

To a solution of epoxy-alcohol **329** (83 mg, 0.22 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (2.2 mL), pyridine (0.05 mL, 0.66 mmol, 3 q), Ac₂O (0.05 mL, 0.66 mmol, 3 eq), DMAP (catalytic amount) were added. The mixture was left to stir overnight after which no starting material remained. Quenched was performed using NH₄Cl saturated solution (1 mL). Extraction was carried out with CH₂Cl₂ (3×5 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under vacuo and toluene was added to co-evaporate the pyridine. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (90:10, Pentane/EtOAc) to provide **352** as a white foam (83 mg, 89%).

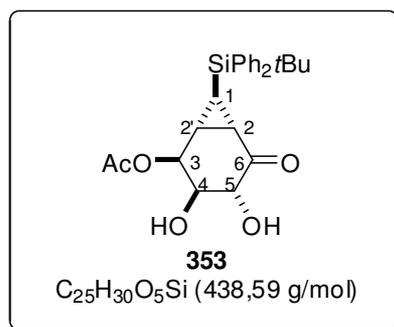
Rf: 0.54 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2959, 2858, 1742, 1690, 1427, 1230, 1037 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm) = 7.55 (m, 10H, aromatic), 5.79 (s, 1H, H3), 3.66-3.59 (m, 1H, H4), 3.37 (dd, J₁=3.6Hz, J₂=1.9Hz, 1H, H5), 2.06 (s, 10H, CH₃ of acetate + H1), 1.63-1.55 (m, 1H, H2 or H2'), 1.54-1.46 (m, 1H, H2 or H2'), 1.14 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm) = 200.4 (Cq, C6), 170.0 (Cq, C=O of acetate), 136.2 (CH, aromatic), 132.0 (Cq, aromatic), 131.8 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 63.9 (CH, C3), 60.4 (CH, C4), 55.0 (CH, C5), 28.9 (CH, C2 or C2'), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 27.3 (CH, C2 or C2'), 21.0 (CH₃, acetate), 18.8 (Cq, *t*Bu), 9.2 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₅H₂₈O₄NaSi [M+Na]⁺: 443.16546, found: 443.1658.



7-(tert-butyl-diphenylsilyl)-3,4-dihydroxy-5-oxobicyclo[4.1.0]heptan-2-yl acetate (**353**):

To a solution of epoxide **352** (38 mg, 0.09 mmol, 1 eq) in toluene (0.9 mL) at 0°C, BF₃·OEt₂ (0.012 mL, 0.1 mmol, 1.1 eq) was added. The solution was stirred at 0°C for precisely 30 minutes after which water (1 mL) was added to quench the reaction. Extraction was carried out using EtOAc (4×3 mL), the combined organic layer were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (from 90:10 to 50:50, Petroleum ether/EtOAc) to provide **353** as a colorless oil (27 mg, 68%).

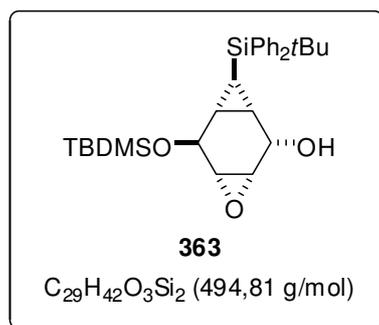
Rf: 0.45 (80:20, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3408, 2930, 1743, 1702, 1427, 1239 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.31 (m, 6H, aromatic), 5.85 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3), 4.19-4.00 (m, 2H, H4 and H5), 3.60 (br s, 0.7H, OH), 2.66 (br s, 0.7H, OH), 2.08 (s, 3H, acetate), 1.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H2'), 1.50-1.40 (m, 1H, H2), 1.14 (s, 9H, *t*Bu), 0.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H1).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 204.4 (Cq, C6), 170.8 (Cq, C=O of acetate), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 132.0 (Cq, aromatic), 131.8 (Cq, aromatic), 130.1 (CH, aromatic), 128.18 (CH, aromatic), 128.15 (CH, aromatic), 75.1 (CH, C4 or C5), 69.7 (CH, C3), 67.7 (CH, C4 or C5), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 24.7 (CH, C2'), 21.32 (CH₃ or CH, acetate or C2), 21.25 (CH₃ or CH, acetate or C2), 18.9 (Cq, *t*Bu), 5.4 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₅H₃₀O₅NaSi [M+Na]⁺: 461.17602, found: 461.1760

**Epoxide 363:**

To a solution of ketone **326** (14 mg, 0.03 mmol, 1 eq) in THF (0.3 mL), at 0°C, L-selectride (1M solution in THF, 0.045 mL, 0.045 mmol, 1.5 eq) was added. The reaction was stirred during 30 minutes at 0°C before to be quenched by adding MeOH (0.03 mL), followed by H₂O (0.03 mL). Then 10% aqueous NaOH solution (0.03 mL) and H₂O₂ (30% v/v, 0.03 mL) were successively added. The mixture was allowed to warm up to room temperature overnight and a saturated aqueous NH₄Cl solution (0.5 mL) was added. Extraction was carried out using EtOAc (4×3 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (from 98:2 to 95:5, Pentane/EtOAc) to provide **363** as a colorless oil (9 mg, 61%).

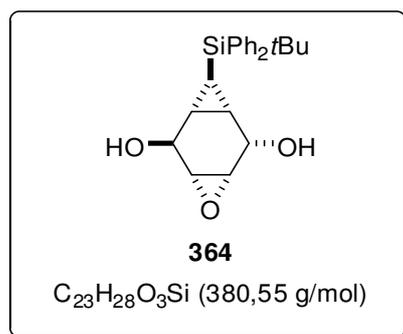
Rf: 0.23 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 2929, 2857, 1427, 1257, 1107, 1074 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.48 (m, 4H), 7.43-7.29 (m, 6H), 4.56 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 136.4 (CH), 133.7 (Cq), 133.6 (Cq), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 64.8 (CH), 62.8 (CH), 59.3 (CH), 55.6 (CH), 28.3 (CH₃), 26.0 (CH₃), 25.1 (CH), 20.2 (CH), 18.7 (Cq), 18.4 (Cq), 0.27 (CH), -4.6 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₉H₄₂O₃NaSi₂ [M+Na]⁺: 517.25702, found: 517.2571



Epoxyde **364**:

To a solution of epoxy-alcohol **363** (9 mg, 0.018 mmol, 1 eq) in acetone (0.4 mL), H₂SO₄ (2.5 M, 0.04 mL) was added. The reaction was stirred during 2 hours before to be quenched using solid NaHCO₃. The mixture was dried over MgSO₄ and the solids were filtered off on cotton wool. Solvent was evaporated under vacuum. The product was purified by silica gel column chromatography (60:40, Pentane/EtOAc) to provide **364** as a amorphous solid (6 mg, 89%).

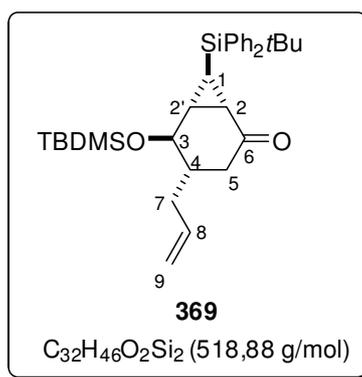
Rf: 0.08 (98:2, Pentane/CH₂Cl₂)

FTIR (film, NaCl): 3389, 2927, 1427, 1107, 1035 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.52 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 6H), 4.57 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.08-1.00 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 136.4 (CH), 136.4 (CH), 133.5 (Cq), 133.3 (Cq), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 64.8 (CH), 62.2 (CH), 58.6 (CH), 55.3 (CH), 28.3 (CH₃), 24.6 (CH), 20.2 (CH), 18.8 (Cq), 0.4 (CH).

HRMS (ESI): calc. for: C₂₃H₂₈O₃NaSi [M+Na]⁺:403.17054, found: 403.1708



4-allyl-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (369):

To a solution of CuBr.SMe₂ (43 mg, 0.21 mmol, 2 eq) in THF (0.5 mL) at -70°C, allylmagnesiumchloride (0.12 mL, 0.21 mmol, 4 eq) was added over 5 minutes during which the solution turned yellow. After 1 hour at -70°C, a solution of enone **307** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in THF (0.3 mL) was added. After 7 hours at -70°C, the reaction was filtered on a pad of silica gel using EtOAc as eluent. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (98:2, pentane/EtOAc) to provide **369** as an oil (25 mg, 44%).

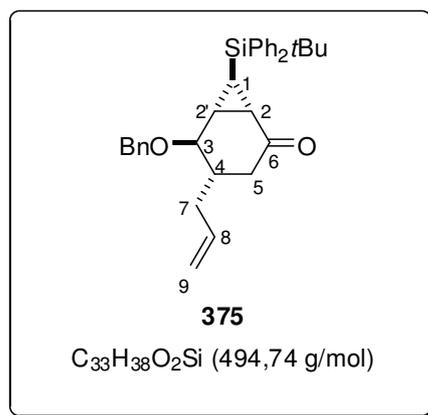
Rf: 0.23 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3071, 2956, 1691, 1470, 1101 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.61-7.54 (m, 2H, aromatic), 7.50-7.28 (m, 8H, aromatic), 5.76-5.61 (m, 1H, H8), 5.12-4.96 (m, 2H, H9), 3.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H3), 2.49-2.35 (m, 1H, Hb of H7), 2.23-2.05 (m, 2H, H5), 2.00-1.83 (m, 2H, Ha of H7 and H4), 1.60 (t, *J* = 6.56 Hz, 1H, H2 or H2'), 1.31-1.24 (m, 1H, H2 or H2'), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.82 (s, 9H, *t*Bu), 0.72 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, H1), 0.07 (s, 3H, CH₃-Si), -0.08 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 208.1 (Cq, C6), 136.4 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 135.2 (CH, C8), 133.4 (Cq, aromatic), 131.7 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 128.0 (CH, aromatic), 127.9 (CH, aromatic), 117.7 (CH₂, C9), 72.5 (CH, C3), 46.7 (CH, C4), 37.3 (CH₂, C7), 36.7 (CH₂, C5), 32.2 (CH, C2 or C2'), 29.4 (CH, C2 or C2'), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 25.9 (CH₃, *t*Bu), 18.8 (Cq, *t*Bu), 18.1 (Cq, *t*Bu), 12.0 (CH, C1), -3.8 (CH₃-Si), -4.7 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₂H₄₆O₂NaSi₂ [M+Na]⁺: 541.29341, found: 541.2933



4-allyl-5-(benzyloxy)-7-(tert-butyl diphenylsilyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**375**):

To a solution of CuBr.SMe₂ (43 mg, 0.21 mmol, 2 eq) in THF (0.5 mL) at -70°C, allylmagnesiumchloride (0.12 mL, 0.21 mmol, 4 eq) was added over 5 minutes during which the solution turned yellow. After 1 hour at -70°C, a solution of enone **341** (48 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in THF (0.3 mL) was added. After 7 hours at -70°C, the reaction was filtered on silica gel using EtOAc as eluent. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (95:5, pentane/EtOAc) to provide **375** as a colorless oil (28 mg, 51%).

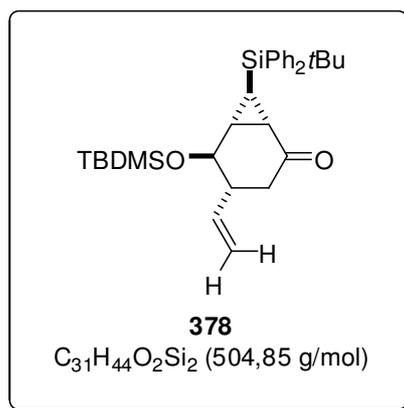
Rf: 0.30 (95:5, Pentane/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 3070, 2857, 1692, 1427, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.65-7.27 (m, 15H, aromatic), 5.74-5.53 (m, 1H, H8), 5.10-5.92 (m, 2H, H9), 4.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H, 1H of Bn), 4.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 1H of Bn), 3.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H3), 2.44 (dd, J = 10.5 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, Hb of H7), 2.25-1.93 (m, 4H, Ha of H7, H5 and H4), 1.58 (t_{appearing}, J = 6.8 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H2 or H2'), 1.50 (t_{appearing}, J = 7.5 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, H2 or H2'), 1.16 (s, 9H, *t*Bu), 0.68 (dd, J = 7.7 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H1).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 208.1 (Cq, C6), 137.8 (Cq, aromatic), 136.3 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 135.0 (CH, C8), 133.1 (Cq, aromatic), 132.0 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 128.6 (CH, aromatic), 128.2 (CH, aromatic), 128.1 (CH, aromatic), 117.7 (CH₂, C9), 78.6 (CH, C3), 71.8 (CH₂, Bn), 44.2 (CH, C4), 37.22 (CH₂, C7 or C5), 37.18 (CH₂, C7 or C5), 28.85 (CH, C2 or C2'), 28.83 (CH, C2 or C2'), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 18.8 (Cq, *t*Bu), 12.0 (CH, C1).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₃H₃₈O₂NaSi [M+Na]⁺: 517.25388, found: 517.2537



7-(tert-butyldiphenylsilyl)-4-vinylbicyclo[4.1.0]heptan-2-one (378):

To a solution of CuBr.SMe₂ (63 mg, 0.31 mmol, 2.2 eq) in THF (1.2 mL) at -78°C, vinyl magnesium bromide (ALDRICH solution 1M in THF, 0.28 mL, 0.28 mmol, 2 eq) was added. The solution turned green and then black. After 2 hours, a solution of the enone **307** (66 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in THF (0.5 mL) was added. The mixture was stirred during 3.5 hours before to be filtered on a pad of silica gel using EtOAc as eluent. Solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel column chromatography (98:2, Petroleum ether/EtOAc) to provide **379** as an oil (27 mg, 36%).

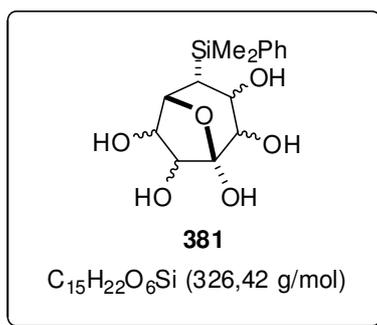
Rf: 0.51 (95:5, Petroleum ether/EtOAc)

FTIR (film, NaCl): 1929, 1692, 1471, 1427, 1256, 1101 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.43 (m, 4H, aromatic), 7.43-7.28 (m, 6H, aromatic), 5.82 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H7), 5.09 (dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, H8a), 5.03 (dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 18 Hz, 1H, H8b), 3.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H3), 2.62-2.49 (m, 1H, H4), 2.41 (dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1H, Hb of H5), 2.30-2.17 (m, 1H, Ha of H5), 1.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H2 or H2'), 1.33-1.23 (m, 1H, H2 or H2'), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.84 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H1), 0.79 (s, 9H, *t*Bu), 0.03 (s, 3H, CH₃-Si), -0.06 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 207.6 (Cq, C6), 139.5 (CH, C7), 136.4 (CH, aromatic), 136.2 (CH, aromatic), 133.2 (Cq, aromatic), 131.9 (Cq, aromatic), 129.9 (CH, aromatic), 129.8 (CH, aromatic), 127.94 (CH, aromatic), 127.89 (CH, aromatic), 115.7 (CH₂, C8), 72.3 (CH, C3), 49.6 (CH, C4), 37.0 (CH₂, C5), 31.4 (CH, C2 or C2'), 28.8 (CH, C2 or C2'), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 25.9 (CH₃, *t*Bu), 18.8 (Cq, *t*Bu), 18.1 (Cq, *t*Bu), 11.3 (CH, C1), -4.2 (CH₃-Si), -4.5 (CH₃-Si).

HRMS (ESI): calc. for: C₃₁H₄₄O₂NaSi₂ [M+Na]⁺: 527.27776, found: 527.2780



4-(dimethyl(phenyl)silyl)-2,3,5,6,7-pentahydroxycycloheptanone (**381**):

To a solution of OsO₄ (25 wt% solution in *t*BuOH, 0.1 mL, 0.008 mmol of OsO₄, 0.01 eq) in *t*BuOH/H₂O (1:2, 2 mL/4 mL), NMO (400 mg, 3.08 mmol, 4 eq) was added. The solution was stirred for 5 minutes before a solution of the crude endoperoxide mixture (**264** and **265**) (following the general photo-oxygenation procedure and using 198 mg of the crude endoperoxide (0.77 mmol, 1 eq assuming quantitative reaction) in acetone (2 mL) was added. The mixture turned rapidly brown. After 12 hours the reaction was quenched with solid Na₂SO₃ (1 spoon), more water was added and extraction was carried out with EtOAc (5×3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was then dissolved in CH₃CN (7 mL) and water was added (0.8 mL). Mo(CO)₆ (207 mg, 0.77 mmol, 1 eq assuming that previous reaction was quantitative) was dropped onto the solution and it was refluxed during 4 hours. The crude material was then evaporated under vacuo, was solubilised in water and purified by reverse phase silica gel (water). A second purification was performed on normal phase silica gel (9:0.6:4, CHCl₃/H₂O/MeOH). The eluent was found too polar and a third chromatography was performed on normal phase silica gel (95:5, CH₂Cl₂/MeOH). The product **381** was obtained as a amorphous white solid in low yield (11 mg, 4%).

Rf: 0.58 (90:10, CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 7.63-7.56 (m, 2H, aromatic), 7.37-7.29 (m, 3H, aromatic), 3.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.80 (d, J = 6.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 3.37 (dd, J = 12.3 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 1.45 (dd, J = 12.3 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), 2.40 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.39 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ (ppm) = 138.4 (Cq, aromatic), 135.3 (CH, aromatic), 134.9 (CH, aromatic), 130.2 (CH, aromatic), 128.9 (CH, aromatic), 104.3 (Cq, $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OH}$), 82.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 73.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 72.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 70.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 68.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 32.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-Si}$), -2.2 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), -2.7 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

HRMS (ESI): calc. for: C₁₅H₂₂O₆NaSi [M+Na]⁺: 349.10834, found: 349.1084

Partie expérimentale

General protocols:

General protocol for hammering lithium wire:

Mineral oil was placed into silver foil paper. Lithium wire (previously weighted) was placed into the oil and silver foil was folded over it. Using a hammer, the lithium was flattened, pick up quickly using tweezers, rinsed in hexane and placed in the reaction flask.

General protocol for photo-oxygenation reactions:

To a solution of cycloheptatriene (1eq) in CH_2Cl_2 (0.02 M), TPP (0.05 eq) was added. The solution was flushed with O_2 during 15 minutes after which the reaction flask was kept under O_2 atmosphere. The mixture was cooled at -40°C and placed under UV lamp for irradiation during 4 hours. The mixture was then evaporated under vacuum. The reaction had been scaled-up to 6 mmol.

General procedure for Kornblum-DeLaMare reactions:

To a solution of endoperoxide (1 eq) in CH_2Cl_2 (0.1 M), base (for racemic using quinuclidine (0.1 to 0.3eq); for e.e. measurement (0.1 eq)) was added to the resulting red solution. After 12 hours the solvent was evaporated under reduced pressure.

General procedure for the preparation of SmI_2 :

In a 25 mL two necked flask, dry, under nitrogen, to a suspension of samarium (1.3 eq) in THF (0.17 M compared to samarium), iodine (1 eq) was added all at once. The mixture turned immediately yellow and thickened quickly. It was slightly exothermic. The mixture was heated at 40°C for 2 hours after which the solution is dark blue.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4867-4871.
2. Jarzęcki, A. A.; Gajewski, J.; Davidson, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6928-6935.
3. Kurtz, D. W.; Johnson, R. P., *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 873-874.
4. McNamara, O. A.; Maguire, A. R., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9-40.
5. Vogel, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 4278-4287.
6. Beniazza, R., Thèse, *Synthèse et désymétrisation de cycloheptatriènes silylés. Application à la synthèse de mimes de sucres* **2009**, Bordeaux
7. Turner, R. B.; Meador, W. R.; von E. Doering, W.; Knox, L. H.; Mayer, J. R.; Wiley, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4127-4133.
8. Anet, F. A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 458-460.
9. Jensen, F. R.; Smith, L. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 956-957.
10. Chen, Z.; Jiao, H.; Wu, J. I.; Herges, R.; Zhang, S. B.; Schleyer, P. v. R., *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 10586-10594.
11. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
12. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
13. Bushweller, C. H.; Sharpe, M.; Weininger, S. J., *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 453-456.
14. Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 652-653.
15. Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1458-1468.
16. Lambert, J. B.; Durham, L. J.; Lepoutere, P.; Roberts, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3896-3899.
17. Ciganek, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1149-1150.
18. Bien que la proportion des deux isomères ne soit pas rapportée, leur présence est décrite.
19. Wehner, R.; Guenther, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 923-924.
20. Balci, M.; Fischer, H.; Günther, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 301-302.
21. Gridnev, I. D.; Tok, O. L.; Gridneva, N. A.; Bubnov, Y. N.; Schreiner, P. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1034-1043.
22. Hoffmann, R., *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2907-2909.
23. Günther, H., *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5173-5176.
24. Walsh, A. D., *Nature* **1947**, *159*, 712-713.
25. Allen, F. H., *Acta Cryst. B* **1980**, *36*, 81-96.
26. Staley, S. W.; Fox, M. A.; Cairncross, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4524-4526.
27. Durmaz, S.; Kollmar, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6942-6945.
28. Clark, T.; Spitznagel, G. W.; Klose, R.; Schleyer, P. v. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4412-4419.
29. Tang, T.-H.; Lew, C. S. Q.; Cui, Y.-P.; Capon, B.; Csizmadia, I. G., *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, *305*, 149-164.
30. Adam, W.; Balci, M.; Pietrzak, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6285-6291.
31. Adam, W.; Balci, M.; Pietrzak, B.; Rebollo, H., *Synthesis* **1980**, 820-823.
32. Seeman, J. I., *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
33. Gold, V., *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1725-1801.
34. Bassindale, A. R.; Taylor, P. G., *Activating and Directive Effects of Silicon*, in *Organic Silicon Compounds-PATAI'S Chemistry of Functional Groups*. **1989**, John Wiley & Sons, Ltd. p. 893-963.

Références bibliographiques

35. Bassindale, A. R.; Glynn, S. J.; Taylor, P. G., *Activating and Directive Effects of Silicon*, in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds-PATAI'S Chemistry of Functional Groups*. **1998**, John Wiley & Sons, Ltd. p. 355-430.
36. Fleming, I., *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 83-111.
37. Gordon, A. J.; Ford, R. A., *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References*. **1972**, John Wiley & Sons.
38. Kitching, W.; Olszowy, H. A.; Drew, G. M.; Adcock, W., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5153-5156.
39. Ashe, A. J., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2053-2054.
40. Hassall, K. S.; White, J. M., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1737-1739.
41. Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T.; Ma, H.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S. W., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2665-2668.
42. Dushenko, G. A.; Mikhailov, I. E.; Zschunke, A.; Hakam, N.; Mügge, C.; Minkin, V. I., *Mendeleev Commun.* **1997**, *7*, 50-51.
43. Calas, R.; Dunogues, J., *J. Organomet. Chem. Libr.* **1976**, *2*, 277-404.
44. Auer, G.; Oestreich, M., *Chem. Commun.* **2006**, 311-313.
45. George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403-406.
46. Marschner, C., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 221-226.
47. Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 608-611.
48. Gutekunst, G.; G. Brook, A., *J. Organomet. Chem.* **1982**, *225*, 1-3.
49. Beniazza, R.; Desvergues, V.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4195-4198.
50. Nakahara, K.; Fujioka, H., *Symmetry* **2010**, *2*, 437-454.
51. Studer, A.; Schleth, F., *Synlett* **2005**, *2005*, 3033,3041.
52. Hoffmann, R. W., *Synthesis* **2004**, *2004*, 2075,2090.
53. Rahman, N. A.; Landais, Y., *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1369-1395.
54. Honma, M.; Nakada, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9007-9011.
55. Umeda, R.; Studer, A., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2175-2178.
56. Lebeuf, R.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4755-4758.
57. Rousseau, G.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4441-4444.
58. Beniazza, R.; Dunet, J.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3913-3916.
59. Landais, Y.; Parra-Rapado, L., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 401-418.
60. Angelaud, R.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8845-8848.
61. Le diastéréoisomère majoritaire est celui qui est représenté.
62. Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M., *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696.
63. Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120-2122.
64. Tamao, K.; Ishida, N., *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, c37-c39.
65. Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.
66. Fleming, I.; Sanderson, P. E. J., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229-4232.
67. Jones, G. R.; Landais, Y., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
68. Angelaud, R.; Landais, Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8841-8844.
69. Landais, Y.; Zekri, E., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6547-6551.
70. Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613-9624.
71. Landais, Y., *Chimia* **1998**, *52*, 104-111.

Références bibliographiques

72. Angelaud, R.; Landais, Y.; Schenk, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1407-1410.
73. Angelaud, R.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5202-5203.
74. L'échelle des réactions conduisant à **1**, **4** et **5** a été augmentée jusqu'à 10 g de façon à pouvoir utiliser ces substrats en synthèse. Toutefois les purifications se sont avérées complexes car les produits sont apolaires, tout comme les impuretés (silanols et siloxanes).
Les substrats **5** et **6** ne seront pas utilisables en synthèse et ne seront utilisés que pour des études méthodologiques. En effet le rendement de **6** est trop faible malgré les différentes sources de métal essayées (tBuOK, MeLi et ZnCl₂) ; de plus le substrat doit être utilisé rapidement après avoir été synthétisé car il se dégrade en quelque jours sous atmosphère d'azote à -40°C. Le composé **5** quant à lui nécessite une purification très longue qui demande l'utilisation de grandes quantités de solvants et de silice (10 L d'éther de pétrole, 90 g de silice pour 200 mg de produit). Le sous-produit **60** a été isolé et caractérisé lors de la réaction entre le tropylium et Li-SiPh₃. Ce résultat a déjà été rapporté par Doering^{73a} et par Gridnev²⁰ respectivement avec l'emploi de poudre de zinc et de LiSnMe₃. Il s'agirait de la réduction du tropylium en radical cycloheptatriényle qui réagirait sur lui-même.
73a) Von E. Doering, W.; Knox, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 352-356.
75. Concernant les déplacements chimiques du 1-(trifluorométhyl)cyclohepta-2,4,6-trienecarbonitrile et du bicyclo[4.1.0]hepta-2,4-diene-7,7-dicarbonitrile, voir : McNamara, O. A.; Maguire, A. R., *Tetrahedron* **2011**, 67, 9-40.
76. Lorsque les substituants sur le silicium ne sont pas identiques, un nombre important de conformères pour chaque forme est possible. Aussi les calculs des énergies des états de transitions n'ont pas été effectués pour les composés **1** et **4**.
77. Errasti, G.; Koundé, C.; Mirguet, O.; Lecourt, T.; Micouin, L., *Org. Lett.* **2009**, 11, 2912-2915.
78. Hodgson, R.; Mahid, T.; Nelson, A., *Chem. Commun.* **2001**, 2076-2077.
79. Mehta, G.; Pallavi, K.; Katukojvala, S., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4519-4522.
80. Favre, S.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P., *Org. Lett.* **2007**, 9, 5107-5110.
81. Deubel, D. V.; Frenking, G., *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 645-651.
82. Criegee, R., *Angew. Chem.* **1937**, 50, 153-155.
83. Cleare, M. J.; Hydes, P. C.; Griffith, W. P.; Wright, M. J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 941-944.
84. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
85. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.
86. Hofmann, K. A., *Ber. Chem.* **1912**, 45, 3329-3336.
87. Milas, N. A.; Sussman, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1302-1304.
88. VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976.
89. Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766-768.
90. Cette publication relate aussi du mode opératoire pour la préparation de l'AD-mix: Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771

Références bibliographiques

91. La stéréochimie relative du composé **87** a été assignée par analogie au composé **84**.
92. Müller, C. E.; Zell, D.; Schreiner, P. R., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647-9650.
93. Hrdina, R.; Muller, C. E.; Schreiner, P. R., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2689-2690.
94. Rendler, S.; Oestreich, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 248-250.
95. McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J., *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.
96. McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841-2844.
97. Gloster, T. M.; Davies, G. J., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305-320.
98. Asano, N., *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479-1492.
99. Bojarová, P.; Kren, V., *Trends Biotechnol.* **2009**, *27*, 199-209.
100. Simmonds, M. S. J.; Kite, G. C.; Porter, E. A., *Taxonomic Distribution of Iminosugars in Plants and Their Biological Activities*. Iminosugars as Glycosidase Inhibitors. **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
101. Diaz, L.; Delgado, A., *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2393-2418.
102. Tanaka, K. S. E.; Winters, G. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Bennet, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 998-999.
103. Wang, Y.; Bennet, A. J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1731-1738.
104. Legler, G., *Glycosidase Inhibition by Basic Sugar Analogs and the Transition State of Enzymatic Glycoside Hydrolysis*. Iminosugars as Glycosidase Inhibitors. **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
105. I. Dyong, R. B., *Chem. Ber.* **1974**, *106*, 944-945.
106. Rassa, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5881-5885.
107. Patra, R.; Bar, N. C.; Roy, A.; Achari, B.; Ghoshal, N.; Mandal, S. B., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11265-11272.
108. Bar, N. C.; Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8948-8951.
109. Roy, A.; Chakrabarty, K.; Dutta, P. K.; Bar, N. C.; Basu, N.; Achari, B.; Mandal, S. B., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2304-2309.
110. Shing, T. K. M.; Wong, W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 207-209.
111. Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293-3296.
112. Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Lecourt, T.; Le Merrer, Y., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4475-4478.
113. Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Dintinger, T.; Tellier, C.; Le Merrer, Y., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8705-8720.
114. Substitution par un groupement *n*-butyl, bis-hydroxyméthylméthylène et par la partie aglycone du voglibose
115. α -D-glucosidase de la levure de boulanger, β -D-glucosidase de l'amande, α -D-mannosidase des haricots blancs (Jack beans) et α -L-fucosidase de rein bovin.
116. Soulié, J.; Betzer, J.-F.; Muller, B.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9485-9488.
117. L'énantiomère dessiné ne correspond pas forcément à l'énantiomère majoritaire.
118. Poon, K. W. C.; House, S. E.; Dudley, G. B., *Synlett* **2005**, *2005*, 3142,3144.
119. Chan, T. H.; Fleming, I., *Synthesis* **1979**, *1979*, 761,786.

Références bibliographiques

120. Takahiko, A.; Shigeaki, I., *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 1077-1078.
121. Blanco, F. J.; Cuadrado, P.; González, A. M.; Pulido, F. J., *Synthesis* **1996**, *1996*, 42,44.
122. Hudrlik, P. F.; Peterson, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464-1468.
123. Bien que le composé **123** soit aussi synthétisé dans toutes ces conditions, celui-ci n'a pas été pris en considération pour ces rendements.
124. Cohen, A. D.; Zeng, B.-B.; King, S. B.; Toscano, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1444-1445.
125. Gately, S.; West, R., *Drug Dev. Res.* **2007**, *68*, 156-163.
126. Franz, A. K., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **2007**, *10*, 654-671.
127. Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354.
128. Nitta, M.; Kobayashi, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1401-1406.
129. Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Wager, T. T., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7419-7422.
130. Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755-11772.
131. Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337-7345.
132. Staden, L. F. v.; Gravestock, D.; Ager, D. J., *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
133. Rawalpally, T.; Ji, Y.; Cleary, T.; Edwards, B., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 478-482.
134. Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Mehta, G.; Blanchard, N.; Robert, F.; Landais, Y., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 791-799.
135. Girard, E.; Desvergnès, V.; Tarnus, C.; Landais, Y., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5628-5634.
136. Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K., *Phytochemistry* **1996**, *42*, 719-721.
137. Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C., *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161.
138. Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D., *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125-2127.
139. Ducrot, P. H.; Lallemand, J. Y., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3879-3882.
140. Molyneux, R. J.; Nash, R. J.; Asano, N., *Chapter Four The chemistry and biological activity of calystegines and related nortropane alkaloids*, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, S.W. Pelletier, Editor. **1996**, Pergamon. p. 303-343.
141. Dräger, B., *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211-223.
142. Biastoff, S.; Dräger, B., *Chapter 2 Calystegines*, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, A.C. Geoffrey, Editor. **2007**, Academic Press. p. 49-102.
143. Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Goldmann, A.; Tepfer, D. A.; Elbein, A. D., *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *304*, 81-88.
144. Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K., *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369-376.
145. Gloster, T. M.; Madsen, R.; Davies, G. J., *ChemBioChem* **2006**, *7*, 738-742.
146. Skaanderup, P. R.; Madsen, R., *Chem. Commun.* **2001**, 1106-1107.
147. Aguilar, M.; Gloster, T. M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Davies, G. J.; Llebaria, A.; Casas, J.; Egido-Gabás, M.; García Fernández, J. M., *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2612-2618.

Références bibliographiques

148. Fernández, J. M. G.; Mellet, C. O.; Benito, J. M.; Fuentes, J., *Synlett* **1998**, 1998, 316,318.
149. García-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; García Fernández, J. M., *Tetrahedron* **2007**, 63, 7879-7884.
150. Koulocheri, S. D.; Pitsinos, E. N.; Haroutounian, S. A., *Synthesis* **2002**, 2002, 1707,1710.
151. Boyer, F.-D.; Hanna, I., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1275-1277.
152. Hyldtoft, L.; Storm Poulsen, C.; Madsen, R., *Chem. Commun.* **1999**, 2101-2102.
153. Hyldtoft, L.; Madsen, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8444-8452.
154. Hanna, I.; Ricard, L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2651-2654.
155. Skaanderup, P. R.; Madsen, R., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2115-2122.
156. Monrad, R. N.; Pipper, C. B.; Madsen, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3387-3395.
157. Duclos, O.; Duréault, A.; Depezay, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1059-1062.
158. Duclos, O.; Mondange, M.; Duréault, A.; Depezay, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8061-8064.
159. Chen, Y.-L.; Redlich, H.; Bergander, K.; FrAhlich, R., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3330-3339.
160. Corey, E. J.; Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.
161. Seebach, D.; Corey, E. J., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231-237.
162. Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
163. Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H.; Henryon, V.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y., *Synlett* **1992**, 1992, 357,359.
164. Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y., *Synlett* **1992**, 1992, 969,971.
165. Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron* **1994**, 50, 10443-10458.
166. Ferrier, R. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.
167. Faitg, T.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y.; Ricard, L., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2165-2174.
168. Soulié, J.; Faitg, T.; Betzer, J.-F.; Lallemand, J.-Y., *Tetrahedron* **1996**, 52, 15137-15146.
169. Johnson, C. R.; Bis, S. J., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 615-623.
170. Akindede, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K., *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 345-355.
171. Schultz, M. J.; Park, C. C.; Sigman, M. S., *Chem. Commun.* **2002**, 3034-3035.
172. Omura, K.; Swern, D., *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660.
173. Li, F.; Brogan, J. B.; Gage, J. L.; Zhang, D.; Miller, M. J., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4538-4540.
174. Vince, R.; Hua, M., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17-21.
175. Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 736-745.
176. Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Richard Challand, S.; A. Earl, R.; Guedj, R., *Tetrahedron* **1994**, 50, 10611-10670.
177. Yoshimura, Y.; Ohta, M.; Imahori, T.; Imamichi, T.; Takahata, H., *Org. Lett.* **2008**, 10, 3449-3452.
178. Gillis, B. T.; Beck, P. E., *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1947-1951.
179. Nair, V.; Biju, A. T.; Mathew, S. C.; Babu, B. P., *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 810-820.
180. Cinnamon, J. M.; Weiss, K., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2644-2648.
181. Balci, M.; Atasoy, B., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4033-4036.

Références bibliographiques

182. La stéréochimie relative a été attribuée par analogie au composé **220**.
183. Fringuelli, F.; Taticchi, A., *Diels–Alder Reaction: General Remarks*, in *The Diels–Alder Reaction*. **2002**, John Wiley & Sons, Ltd. p. 1-28.
184. Lasne, M.-C.; Ripoll, J.-L., *Synthesis* **1985**, 1985, 121,143.
185. Kornblum, N.; DeLaMare, H. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 880-881.
186. Adam, W.; Grabowski, S.; Hinz, R. F.; Lucchini, V.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Rebollo, H.; von Schnering, H. G., *Chem. Ber.* **1987**, 120, 2075-2079.
187. Bodnar, B. S.; Miller, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5630-5647.
188. Calvet, G.; Coote, S. C.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C., *Tetrahedron* **2010**, 66, 2969-2980.
189. Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031-2043.
190. Yamamoto, H.; Kawasaki, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 595-607.
191. Leach, A. G.; Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192-5200.
192. Leach, A. G.; Houk, K. N., *Chem. Commun.* **2002**, 1243-1255.
193. Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4128-4129.
194. Jana, C. K.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6542-6544.
195. La stéréochimie relative a été attribuée par analogie au composé **243a** dont la structure avait été confirmé par analyse par DRX.
196. Le rendement du produit **252** n'est pas donné car le produit parfaitement propre n'a pas pu être obtenu; celui-ci se dégradant au cours de la purification.
197. Les stéréochimies ont été attribuées sur la base des travaux antérieurs.
198. La description du régioisomère majoritaire **255** par Redouane Beniazza correspond au produit minoritaire dans nos expériences.
199. Boger, D. L.; Patel, M.; Takusagawa, F., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1911-1916.
200. Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4513-4516.
201. Ujaque, G.; Lee, P. S.; Houk, K. N.; Hentemann, M. F.; Danishefsky, S. J., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3423-3430.
202. Zamadar, M.; Greer, A., *Singlet Oxygen as a Reagent in Organic Synthesis*, in *Handbook of Synthetic Photochemistry*. **2010**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p. 353-386.
203. Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F., *active oxygen in chemistry*. Search series, ed. B.A. P. Vol. 2. **1995**, Blackies A & P.
204. La stéréochimie des composés **265**, **271**, **272** et **273** a été assignée par analogie avec le composé **270**.
205. Ces composés seront notés N° de l'endoperoxide' dans la partie expérimentale.
206. Salamci, E., *Tetrahedron* **2010**, 66, 4010-4015.
207. Kurbanoglu, N. I.; Çelik, M.; Kilic, H.; Alp, C.; Sahin, E.; Balci, M., *Tetrahedron* **2010**, 66, 3485-3489.
208. Nicolaou, K. C.; Totokotsopoulos, S.; Giguère, D.; Sun, Y.-P.; Sarlah, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8150-8153.
209. Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12658-12659.
210. Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Lett.* **2009**, 11, 4556-4559.
211. Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2031-2039.
212. Les mesures ont été réalisées par HPLC chirale. Les signes + et – ont été attribués arbitrairement pour comparer l'énantiomère formé en fonction des

Références bibliographiques

- amines choisies. Ces signes ne représentent donc pas le signe du pouvoir rotatoire.
213. Cossy, J.; Furet, N., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8107-8110.
 214. Lee, P. H.; Lee, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7889-7892.
 215. Enholm, E. J.; Jia, Z. J., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 174-181.
 216. Nivlet, A.; Guen, V. L.; Dechoux, L.; Gall, T. L.; Mioskowski, C., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2115-2118.
 217. Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820.
 218. Batey, R. A.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6649-6652.
 219. Procter, D. J.; Robert A. Flowers, I.; Skrydstrup, T., *Organic Synthesis Using Samarium diiodide: a practical guide.* **2009**, RSC publishing.
 220. Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3404.
 221. Hasegawa, E.; Curran, D. P., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010.
 222. Paradas, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619.
 223. Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11751-11764.
 224. Gloster, T. M.; Madsen, R.; Davies, G. J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 444-446.
 225. Rempel, B. P.; Withers, S. G., *Glycobiology* **2008**, *18*, 570-586.
 226. Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, Á.; Urbano, A., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1064-1077.
 227. Gansäuer, A., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 564-564.
 228. Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609.
 229. Payne, G. B., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819-3822.
 230. Hanson, R. M., *Epoxide Migration (Payne Rearrangement) and Related Reactions*, in *Organic Reactions.* **2004**, John Wiley & Sons, Inc.
 231. Robinson, T. V.; Pedersen, D. S.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5093-5096.
 232. Robinson, T. V.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7236-7244.
 233. Ogawa, Y.; Kuroda, K.; Matsuo, J. I.; Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 677-697.
 234. Banwell, M. G.; Hockless, D. C. R.; McLeod, M. D., *New J. Chem.* **2003**, *27*, 50-59.
 235. Emmanuvel, L.; Shaikh, T. M. A.; Sudalai, A., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5071-5074.
 236. Cambie, R. C.; Rutledge, P. S., *Org. Synth.* **1988**, *59*, 1979.
 237. Iranpoor, N.; Tamami, B.; Niknam, K., *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1913-1919.
 238. Chen, W. P.; M. Roberts, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 103-106.
 239. Mukerjee, P.; Abid, M.; Schroeder, F. C., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3986-3989.
 240. Mehta, G.; Pujar, S. R.; Ramesh, S. S.; Islam, K., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3373-3376.
 241. Van de Weghe, P.; Collin, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1649-1652.
 242. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-972.
 243. Cumpstey, I., *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2285-2310.
 244. Cumpstey, I.; Frigell, J.; Pershagen, E.; Akhtar, T.; Moreno-Clavijo, E.; Robina, I.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D., *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1115-1123.

Références bibliographiques

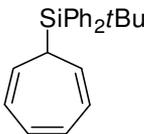
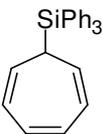
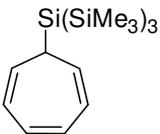
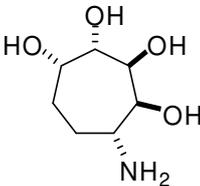
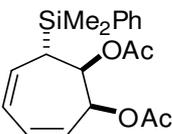
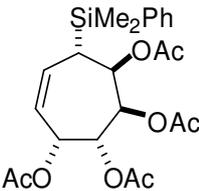
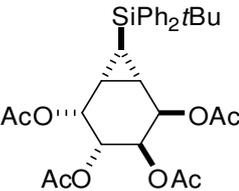
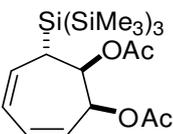
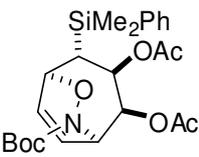
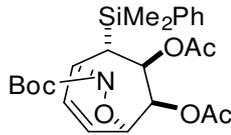
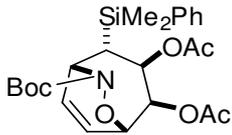
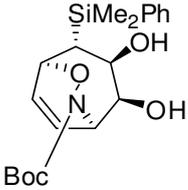
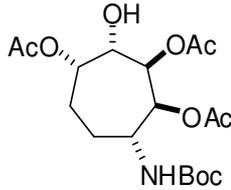
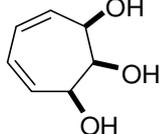
245. Bimwala, R. M.; Vogel, P., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2076-2083.
246. Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M., *Synlett* **1998**, *1998*, 700,717.
247. Hosomi, A.; Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.
248. La stéréochimie du composé **378** indiquée sur ce schéma n'a pas pu être confirmée par analyse et a été supposée selon des critères stériques.
249. Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N., *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.
250. For description of the cycloheptatriene see: Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Landais, Y., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4195-4198.
251. Ochi, K.; Miyamoto, K.; Mura, Y.; Mitsui, H.; Matsunaga, I.; Shindo, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1703-1706.

Annexe:

Liste récapitulative des produits
synthétisés

Liste récapitulative des produits synthétisés

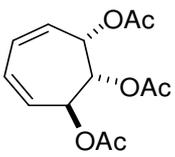
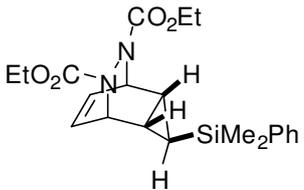
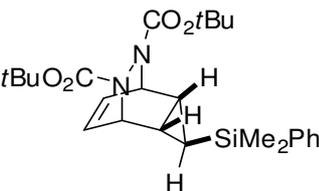
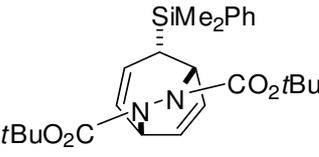
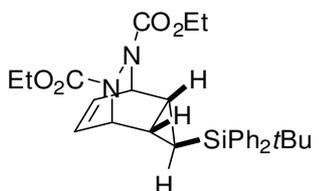
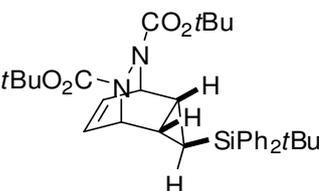
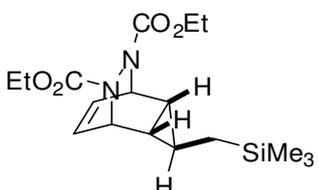
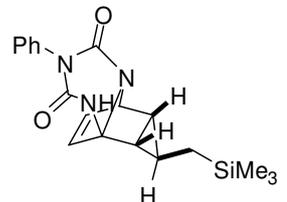
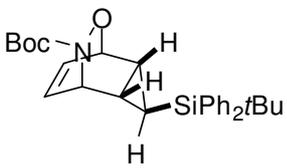
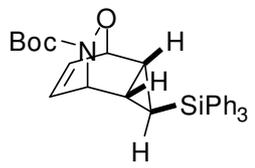
Liste des produits synthétisés avec les N° (page de première apparition dans la partie résultat-discussion/dans la partie expérimentale)

			
4 (35/163)	5 (35/164)	6 (35/165)	55 (59/166)
			
84 (42/167)	85 (42/169)	86 (42/170)	87 (42/171)
			
88 (44/172)	120 (53/173 et 174)	121 (53/173 et 175)	122 (53/173 et 176)
			
123 (55/177)	128 (56/178)	133a (57/180)	136 (58/181)

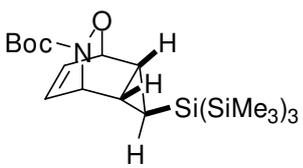
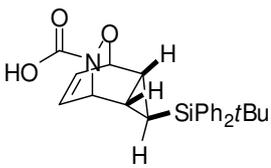
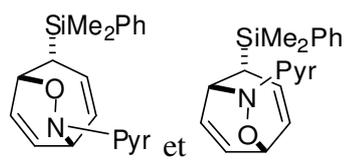
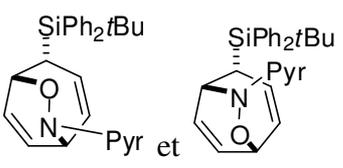
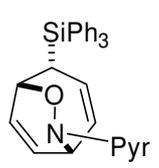
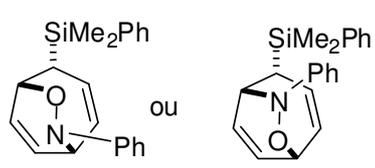
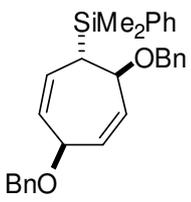
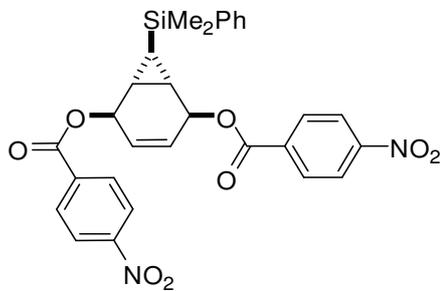
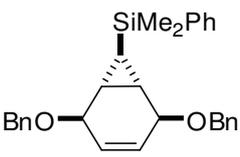
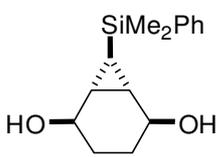
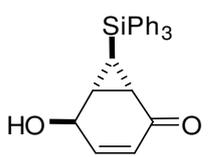
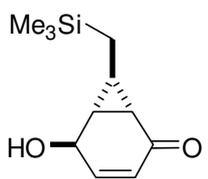
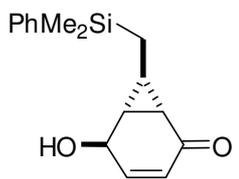
Liste récapitulative des produits synthétisés

139 (59/182)	140 (60/183)	143 (60/184)	144 (61/185)
145 (61/186)	149 (62/187)	150 (63/188)	151 (63/189)
152 (63/191)	153 (63/192)	154a (63/195)	155 (64/196)
156 (64/197)	194 (77/198 et 199)	195 (77/198 et 200)	196 (77/198 et 201)
197 (77/202)	198 (79/203)	209 ou 210 (82/204)	

Liste récapitulative des produits synthétisés

	
<p>217 (85/205)</p>	<p>221a (93/206)</p>
	
<p>221b (93/207)</p>	<p>222b (93/207 et 208)</p>
	
<p>223a (93/209)</p>	<p>223b (93/210)</p>
	
<p>224a (93/211)</p>	<p>230 (97/212)</p>
	
<p>250 (103/213)</p>	<p>251 (103/215)</p>

Liste récapitulative des produits synthétisés

			
252 (103/216)		253 (103/217)	
			
255 et 256 (104/218)		258 et 259 (105/219)	
			
260 (105/221)	262 ou 263 (108/223)		266c (111/224)
			
267b (111/226)		267c (111/228)	268 (112/229)
			
269 (112/229)	271' (113/231)	272' (113/232)	273' (113/233)

Liste récapitulative des produits synthétisés

274 (114/234)	307 (124/236)	311 (126/237)	312 (126/238)
317a (127/239 et 240)	317b (127/239 et240)	319 (128/242)	320 (128/243)
321 (E) et 321 (Z) (128/244)			
326 (130/246)	327 (130/247)	329 (132/248)	
331 (133/249)	332 (133/250)	334 (134/251)	337b' (136/252) ou régioisomère

Liste récapitulative des produits synthétisés

337d' (136/253)	338 (136/254)	339 (136/255)	340d' (136/256)
341 (136/257)	342 (136/258)	352 (139/259)	353 (139/260)
363 (143/261)	364 (144/262)	369 (146/263)	375 (146/264)
378 (148/265)	381 (149/266)		