

N° d'ordre : **3898**

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Monsieur Redouane BENIAZZA**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Synthèse et Désymétrisation de Cycloheptatriènes Silylés.
Application à la Synthèse de Mimes de Sucres.**

Soutenue le : 11 Décembre 2009

Après avis de :

MM.

VOGEL Pierre (Professeur, EPF Lausanne)
MICOUIN Laurent (Directeur de recherche, CNRS)

**Rapporteur
Rapporteur**

Devant la commission d'examen formée de :

MM.

VOGEL Pierre (Professeur, EPF Lausanne)
MICOUIN Laurent (Directeur de recherche, CNRS)
BASSANI Dario (Directeur de recherche, CNRS)
BLANCHARD Nicolas (Chargé de recherche, CNRS)
LANDAIS Yannick (Professeur, Bordeaux 1)
DESVERGNES Valérie (Chargée de recherche, CNRS)

**Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse**

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM), Unité Mixte de Recherche CNRS UMR n° 5255, Université Bordeaux I.

Monsieur le Dr. Dario BASSANI (Directeur de recherche au CNRS à l'ISM), m'a fait honneur de présider le jury de cette thèse. Je lui adresse mes respectueux remerciements.

Je tiens aussi à exprimer mes plus vifs remerciements à Messieurs Pierre VOGEL (Professeur, EPF Lausanne) et Laurent MICOUIN (Directeur de recherche au CNRS), pour avoir étudié cette thèse avec attention en tant que rapporteurs et membres de jury.

Monsieur le Dr. Nicolas BLANCHARD (Chargé de recherche au CNRS) a accepté de juger ce travail. Qu'il reçoive ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Mes remerciements les plus chaleureux iront à Monsieur Yannick LANDAIS, Professeur à l'Université de Bordeaux ainsi que Madame Valérie DESVERGNES Chargée de recherche au CNRS, qui ont dirigé ce travail avec compétence et efficacité. Je leur suis très reconnaissant pour l'intérêt constant qu'ils ont porté à ce travail et pour l'entière disponibilité dont ils ont fait preuve durant ces trois années. Je tiens à exprimer mes remerciements à Valérie pour son investissement lors de la rédaction, ses nombreux conseils, sa patience, et sa présence dans les moments difficiles.

Je suis aussi très reconnaissant envers tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail :

- *Dr. Frédéric ROBERT pour les calculs théoriques et pour les nombreuses discussions scientifiques.*
- *Madame Muriel BERLANDE pour les analyses d'HPLC chirale.*
- *Dr. Brice KAUFFMANN pour la détermination des structures cristallines.*
- *Messieurs Jean-Claude LARTIGUE et Noel PINAUD pour la RMN (CESAMO).*
- *Dr. Jean-Marc VINCENT pour le BIP.*

Je voudrais remercier spécialement le Dr. Sylvestre TOUMIEUX pour la correction attentive de ce manuscrit et pour les nombreuses discussions scientifiques (et les moins scientifiques), ainsi que pour tous les bons moments passés ensemble. J'espère que notre amitié n'en restera pas là.

Je n'oublierai pas Laurent HUET pour sa disponibilité et la correction des fautes d'orthographe ainsi que Guy ROUQUET.

Pour sa gentillesse et sa disponibilité, mes remerciements s'adressent à ma collègue Julie DUNET ainsi qu'à tous les membres du Groupe Synthèse et Molécules Bioactives (SMB) pour leur esprit de camaraderie et d'entraide.

Sommaire

Introduction générale	3
CHAPITRE I. Etude bibliographique : Synthèse et réactivité des cycloheptatriènes.	7
I. Equilibre cycloheptatriène-norcaradiène et conformation.....	7
I.1. Introduction.	7
I.2. Cas particulier : Equilibre dynamique entre les cycloheptatriényl(dipropyl)borane (7a) et 7-(Dipropylboryl)norcaradiène (7b)	10
II. Synthèse de cycloheptatriènes substitués en position C-7.....	11
II.1. Cycloaddition d'un diazo sur le benzène.	11
II.2. Fonctionnalisation du cation tropylium.	12
III. Etude de la réactivité des cycloheptatriènes.....	13
III.1. Cycloaddition [2+2].....	14
III.2. Cycloaddition [4+2].....	16
III.2.1. Addition [4+2] de l'oxygène singulet.....	16
III.2.2. Réaction de cycloaddition [4+2] avec la triazolinedione.....	18
III.3. Cycloaddition [6+2].....	20
III.4. Cycloaddition [6+4].....	22
III.4.1. Cycloaddition [6+4] catalysée par le chrome.....	22
III.4.2. Cycloaddition d'un aza-allyllithium sur le cycloheptatriène.	23
III.5. Réaction d'hydroamination sur le cycloheptatriène.	27
IV. La désymétrisation.....	28
IV.1. Principes et avantages.	28
IV.2. Désymétrisation de cyclopentadiènes substitués en position C-5.	31
IV.3. Désymétrisation de cyclohexa-2,5-diènes substitués en C-6.	33
IV.3.1. Processus intramoléculaires.	33
IV.3.2. Processus intermoléculaires.	35
CHAPITRE II. Approche synthétique d'analogues de calystégines <i>via</i> la désymétrisation des cycloheptatriènes silylés.....	41
I. Généralités sur les Calystégines.....	41
I.1. Introduction.	41
I.2. Structure.....	42
I.3. Isolation.....	42
I.4. Biosynthèse.	43
II. Activités biochimiques et intérêt biologique.	44
III. Etude bibliographique : Voies d'accès aux calystégines et leurs analogues.	47

III.1.	Synthèse des calystégines et ces dérivés <i>via</i> une approche issue du « pool chiral ».	48
III.1.1.	Synthèse des calystégines.....	48
III.1.2.	Synthèse d'analogues de calystégines.....	50
III.1.3.	Synthèse de la calystégine B ₂ à partir des composés prochiraux avec utilisation d'un réactif chiral.	53
III.1.4.	Synthèse de la Calystégine A ₃ <i>via</i> l'approche de désymétrisation enzymatique.	54
III.1.5.	Conclusion.	56
IV.	Notre approche.....	57
IV.1.	Synthèse des cycloheptatriènes silylés.	58
IV.2.	Désymétrisation du cycloheptatriène silylé.....	59
IV.2.1.	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless.	60
IV.2.1.a.	Bibliographie.	60
IV.2.1.b.	Résultats.	63
IV.3.	Fonctionnalisation du diol 167.....	66
IV.3.1.	Réaction d'aminohydroxylation de Sharpless.	67
IV.3.2.	Réaction d'époxydation.....	67
IV.3.3.	Réaction de cycloaddition d'un nitroso.....	68
IV.4.	Synthèse du squelette des analogues des calystégines.	70
IV.4.1.	A partir du composé 179.	70
IV.4.2.	A partir du régioisomère 180.	78
IV.4.3.	Changement de groupe protecteur.	81
V.	Approche énantiosélective <i>via</i> la désymétrisation du cycloheptatriène silylé par une réaction de cycloaddition [4+2].	84
V.1.	Rappels Bibliographiques.....	84
V.1.	Résultats préliminaires.	86
CHAPITRE III. Désymétrisation des cycloheptatriènes silylés <i>via</i> une réaction de cycloaddition de type [4+2]. Application à la synthèse d'aminocarbasucres.....		91
I.	Introduction.	91
II.	Réaction de cycloaddition de type Hétéro-Diels-Alder entre un cycloheptatriène silylé et un réactif acyl-nitroso.	93
II.1.	Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène silylé 164 et un réactif acyl-nitroso.	93
II.2.	Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène méthylsilylé 165 et un acyl-nitroso.	99
III.	Réaction de cycloaddition de type [4+2] entre un cycloheptatriène silylé et un alcène ou un alcyne.....	113
IV.	Réaction de Diels-Alder entre le cycloheptatriène silylé et un dérivé de type azo. ...	115
V.	Fonctionnalisation des composés provenant de la cycloaddition.	119
VI.	Conclusions et perspectives.....	122
CHAPITRE IV. Etude de la réactivité des cycloheptatriènes silylés vis-à-vis des aldéhydes, des cétones et des imines.		127

I.	Introduction.....	127
I.1.	Principe et mécanisme général de la réaction d'allylation asymétrique.....	127
I.2.	Principe et mécanisme général de la réaction hétéro-Diels-Alder.....	128
II.	Réaction d'allylation et hétéro-Diels-Alder catalysées par les mêmes acides de Lewis.....	130
II.1.	Catalyse au bore.....	130
II.2.	Catalyse au titane.....	133
II.3.	Catalyse au zirconium.....	134
II.4.	Catalyse au Scandium.....	136
II.5.	Catalyse à l'argent.....	137
II.6.	Catalyse au cuivre.....	138
II.7.	Conclusion.....	140
III.	Résultats.....	141
III.1.	Etude en version racémique.....	141
III.1.1.	Réaction avec un aldéhyde.....	141
III.1.2.	Réaction avec des cétones et des imines.....	151
III.2.	Etude en version énantiosélective.....	153
III.2.1.	Réaction avec un aldéhyde.....	153
III.2.1.a.	Influence des ligands chiraux.....	153
III.2.1.b.	Influence de l'acide de Lewis.....	157
III.2.1.c.	Influence du solvant.....	158
III.2.1.d.	Influence de la température.....	159
III.2.2.	Réactions avec des cétones et des imines.....	160
III.1.	Fonctionnalisation du composé 345.....	164
III.1.1.	Réaction de cycloaddition intramoléculaire.....	164
III.1.2.	Réaction de cycloaddition intermoléculaire.....	166
	Conclusion générale.....	170
	EXPERIMENTAL PART.....	173
	ANNEXES.....	246

Abréviations

Δ :	reflux
°C :	degrés Celsius
Ac :	acétyle
AL	acide de Lewis
aq. :	aqueux
Ar :	aromatique
BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BINOL :	1,1'-bi-2-naphthol
Boc :	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BOX :	Bisoxazoline
cat. :	catalytique
CBz :	carboxybenzyle
CHT :	cycloheptatriène
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM :	dichlorométhane
d.e. :	excès diastéréomérique
DFT:	Density Functional Theory
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DiPT:	disopropyl tartrate
dppe :	1,1'-bis(diphénylphosphino)éthane
e.e. :	excès énantiomérique
éq. :	équivalent
h :	heure
<i>i</i> - :	<i>iso</i>
LDA :	lithium diisopropylamide
M :	métal
min. :	minute
Ms :	mésyle = méthanesulfonyle
NCD :	norcaradiène
NMO :	N-Méthylmorpholine
<i>o</i> - :	<i>ortho</i>
<i>p</i> - :	<i>para</i>
PCC :	Chlorochromate de pyridinium
Piv :	pivaloyle
Pyr. :	pyridine
Rdt :	rendement
RMN :	résonance magnétique nucléaire
<i>t</i> - = <i>tert</i> - :	<i>tertio</i>
T.A. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBS=TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf :	triflate = trifluorométhane sulfonate

TFA :	acide trifluoroacétique
TFAA :	anhydride trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	triméthylsilyle
Ts :	tosyle = paratoluènesulfonyle

Introduction générale

Ce travail de thèse s'est inscrit dans le cadre d'un projet CEFIPRA (Centre Franco-Indien pour la promotion de la recherche avancée), en collaboration avec le professeur G. Mehta (Bangalore, Inde) et a porté sur la synthèse de mimes de sucres par désymétrisation de cycloheptatriènes silylés.

Les cycloheptatriènes présentent la particularité structurale de permettre l'équilibre Cycloheptatriène-Norcaradiène (CHP-NCD). Le premier chapitre de ce travail a été consacré à l'étude bibliographique de cet équilibre, ainsi qu'aux méthodes de synthèse et l'étude de la réactivité de ces composés.

A notre connaissance, peu de choses ont, à ce jour, été rapportées sur la synthèse et la réactivité des cycloheptatriènes silylés. Nos efforts ont porté sur la synthèse des cycloheptatriènes silylés et leur désymétrisation *via* des réactions de dihydroxylation pour l'approche synthétique de composés de type calystégines ou amino-carbasucres (Schéma 1). Ce travail est l'objet du second chapitre.

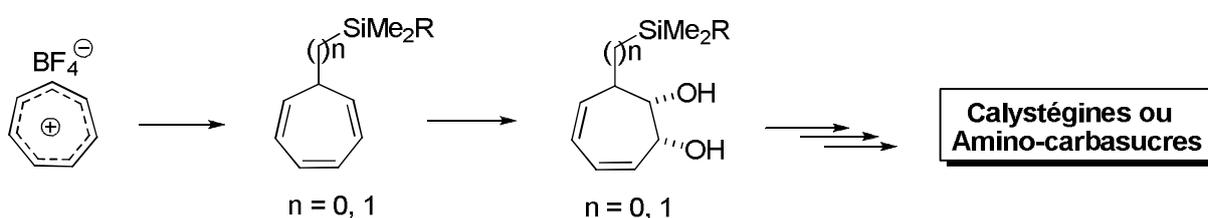


Schéma 1.

Dans le troisième chapitre, l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène sera étudié, au cours de réactions de cycloaddition de type [4+2] de cycloheptatriènes silylés avec des diénophiles tel que des acyl-nitroso, des alcènes, des alcynes et des dérivés azos. Nous rapporterons également le développement d'une réaction en cascade, conduisant rapidement et de façon stéréocontrôlée à des précurseurs de composés aminocarbasucres (Schéma 2).

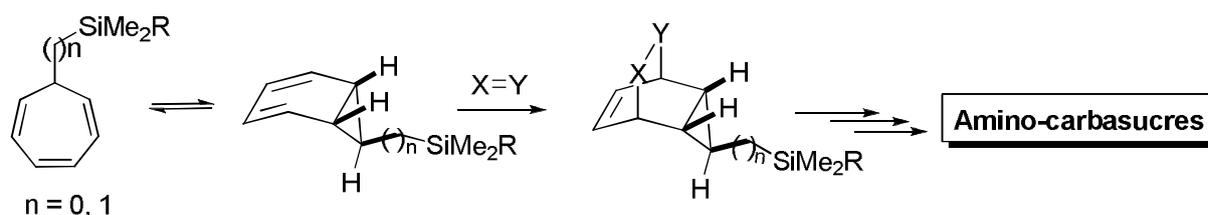


Schéma 2.

Dans le quatrième et dernier chapitre, nous étendrons la méthodologie à des diénophiles de type aldéhydes, cétones, et imines et nous rapporterons une version énantiosélective de la réaction développée. Une discussion mécanistique sur les chemins réactionnels mis en jeu lors de la réaction du cycloheptatriène silylé avec des aldéhydes, cétones ou imines, conclura ce travail.

CHAPITRE I

Etude bibliographique : Synthèse et réactivité des cycloheptatriènes.

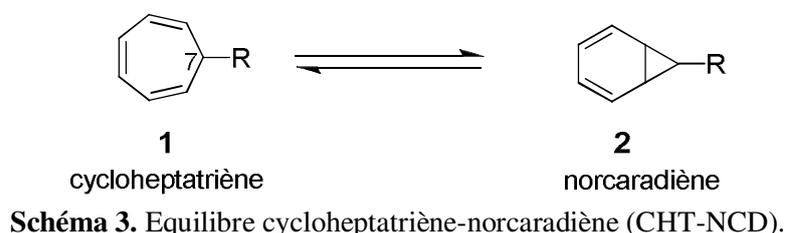
CHAPITRE I. Etude bibliographique : Synthèse et réactivité des cycloheptatriènes.

Structuralement, le cycloheptatriène est l'homologue supérieur des cyclopentadiène et cyclohexadiène 1,3, largement étudiés dans le passé au sein du groupe de Yannick Landais.^{1,2} Ces trois composés sont non aromatiques, le cycloheptatriène se différencie des autres car sa structure permet l'existence de l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène.

I. Equilibre cycloheptatriène-norcaradiène et conformation.

I.1. Introduction.

L'équilibre entre la forme cycloheptatriène et la forme norcaradiène (CHT-NCD) a été considérablement étudié par des méthodes physico-chimiques il y a plus de 30 ans déjà.³ Au cours de cet équilibre, le cycloheptatriène subit deux processus dynamiques ; une isomérisation de valence et une ouverture de cyclopropane (Schéma 3).



Il a été montré que la nature du substituant en C-7 influence le déplacement de cet équilibre. Si le groupement est de type électro-attracteur (CHO, COOR, NC ...), l'équilibre est déplacé vers la forme norcaradiène **2**, et dans le cas d'un substituant électro-donneur (OR, et NR₂..) l'équilibre est déplacé vers la forme cycloheptatriène **1**.

¹ (a) Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 401-418; b) Angelaud, R.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8845-8848.

² (a) Angelaud, R.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5202-5203. (b) Landais, Y. *Chimia* **1998**, 52, 104-111. (c) Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9613-9624. (d) Angelaud, R.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8841-8844. (e) Angelaud, R.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8845-8848. (f) Angelaud, R.; Landais, Y.; Schenk, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1407-1410.

³ (a) Balci, A. M. *Turk. J. Chem.* **1992**, 16, 42-90. (b) Le Noble, W. J. *Highlights of Organic Chemistry* Marcel Dekker: New York, 1974, p 402-406. (c) Maier, G. *Angew Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 402-413. (d) Vogel, E. *Pure Appl. Chem.* **1969**, 20, 237-267.

Hoffmann⁴ et Günther⁵ ont expliqué ce phénomène par des interactions orbitales entre la HOMO ou la LUMO du cyclopropane et les orbitales des substituants (Figure 1).

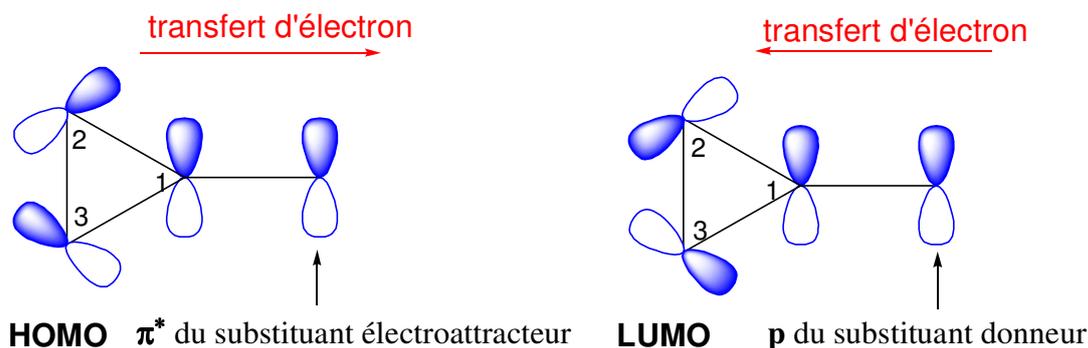


Figure 1. Interaction entre le 3E' HOMO et 4E' LUMO du cyclopropane et une orbitale π^* vacante d'un substituant de type CHO, COOR, CN et une orbitale p du substituant de type OR et NR₂.

Les orbitales de Walsh sont les orbitales moléculaires des liaisons C-C du cyclopropane : les atomes de carbone de ce dernier sont hybridés sp^2 , et pour chaque atome de carbone, deux orbitales atomiques sp^2 sont utilisées pour créer les liaisons C-H, il reste une orbitale sp^2 et une orbitale 2p pour les liaisons avec les carbones voisins.⁶ Si l'on suppose que l'interaction dominante est de type Walsh entre les orbitales HOMO du cyclopropane de la forme norcaradiène et l'orbitale π^* d'un substituant électro-attracteur, elle induit un allongement des liaisons vicinales (C-1C-2 et C-1C-3) et une diminution de la longueur de la liaison distale (C-2C-3) peut alors être observée. En interagissant avec une orbitale de type π^* vacante, une partie de la densité électronique de la HOMO (3E') est transférée dans le système π . Ceci a pour effet de diminuer le caractère liant des liaisons vicinales σ (C-1C-2 et C-1C-3) du cyclopropane et d'augmenter le caractère liant de la liaison distale σ (C-2C-3). Dans ce cas, la diminution de la longueur de la liaison distale est accompagnée d'un allongement correspondant de chaque liaison vicinale. Dans le cas du modèle simplifié d'un cyclopropane substitué par un acide carboxylique, des données expérimentales⁷ vont dans ce sens. La structure aux rayons X d'un cyclopropane substitué par un groupement électro-attracteur montre que la longueur de la liaison vicinale est de 1.53 angström et celle de la liaison distale est de 1.46 angström (Figure 2). A l'opposé, l'orbitale 2p occupée d'un substituant électro-donneur interagit avec une orbitale 4E' de la LUMO de cyclopropane et induit un caractère antiliant entre C-2 et C-3. Ainsi, une telle interaction conduit à

⁴ Hoffmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 33, 2907-2909.

⁵ Günther, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 33, 5173-5176.

⁶ (a) Walsh, A. D. *Nature* **1947**, 159, 712-713. (b) Walsh, A. D. *Trans. Far. Soc.* **1949**, 45, 179-190. (c) Vogel, P. *Chimie Organique Méthodes et Modèles*, De Boeck Eds, n° ISBN 2-8041-2620-X, **1997**, p. 813-815.

⁷ Allen, F. H. *Acta Crystallogr. B.* **1980**, 36, 81-96. (b) Allen, F. H. *Acta Crystallogr. B.* **1981**, 37, 890-900.

l'allongement des trois liaisons et déstabilise la forme norcaradiène **2** au profit du cycloheptatriène.⁸

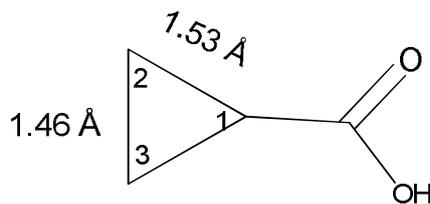


Figure 2. Longueur de la liaison vicinale et distale dans un cyclopropane substitué par un COOH.

Lorsqu'il est monosubstitué en position 7, le cycloheptatriène présente deux conformations: l'une où R est en position axiale et l'autre où R est en position équatoriale (Figure 3).

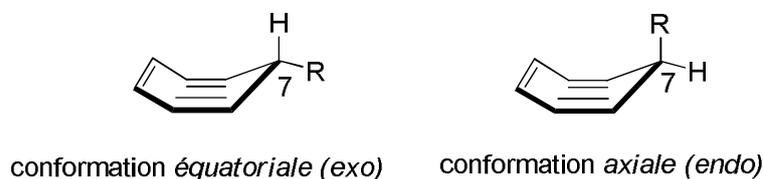


Figure 3. Représentation des conformères du cycloheptatriène.

Récemment, Werstiuk et coll. ont réalisé une étude des populations à l'équilibre des différentes conformations des cycloheptatriènes monosubstitués **3**, **4**, **5** et **6** au moyen de spectroscopie photoélectronique He(I) et de calculs théoriques (Figure 4).⁹

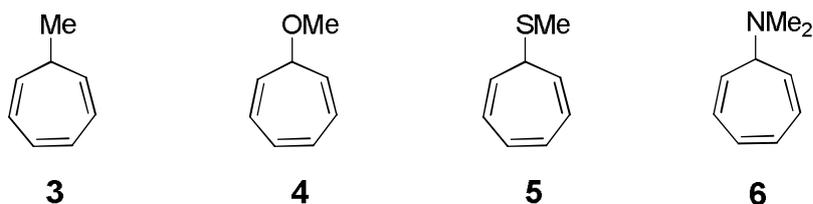


Figure 4. Cycloheptatriènes monosubstitués en C-7.

Les spectres photoélectroniques des composés **3**, **4** et **6** révèlent une prédominance de la forme équatoriale, alors que le spectre photoélectronique du composé **5** montre un mélange 1:1 de conformères équatoriaux et axiaux. La différence d'énergie libre entre les deux conformères pour les composés **3**, **4** et **6** est de l'ordre de 2 kcal mol⁻¹. En revanche, dans le cas du composé **5**, la différence d'énergie libre (0.1 kcal mol⁻¹) est très faible.

⁸ Celik, M.; Balci, M. *Arkivoc*, **2007**, (VIII), 150-162.

⁹ Bajorek, T.; Werstiuk, N. H., *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 444-450.

I.2. Cas particulier : Equilibre dynamique entre les cycloheptatriényl(dipropyl)borane (**7a**) et 7-(Dipropylboryl)norcaradiène (**7b**) .

Plusieurs dérivés du cycloheptatriène possédant en C-7 un groupement silyle, germanium, étain, rhodium, ruthénium¹⁰ et rhénium¹¹ sont connus pour exister sous la forme cycloheptatriène majoritairement. L'étude dynamique du borane **7** permet de mieux comprendre l'équilibre dynamique (CHT-NCD). Le caractère acide de Lewis du bore permet le déplacement de l'équilibre vers la forme norcaradiène qui est alors prédominante (Schéma 4).¹²

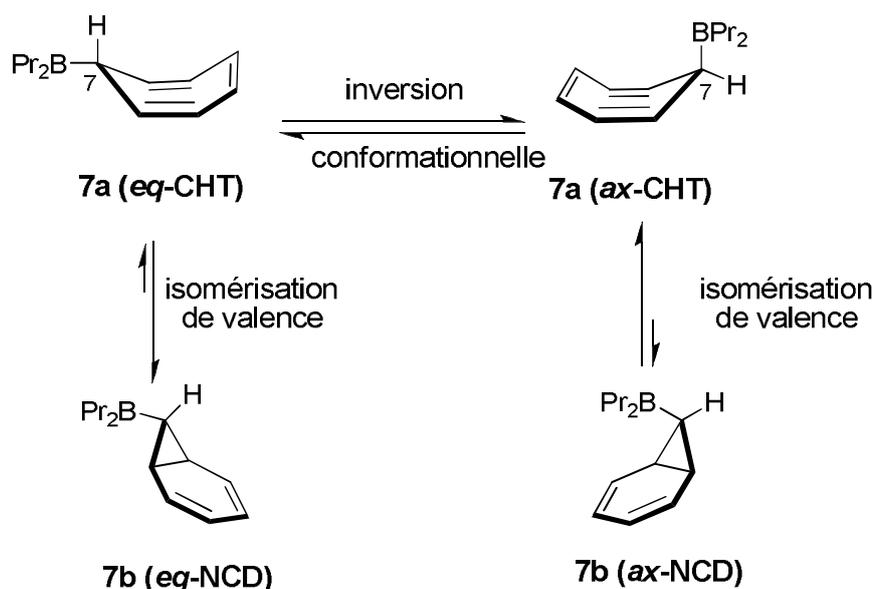


Schéma 4 . Equilibre cycloheptatriényl(dipropyl)borane / 7-(Dipropylboryl)norcaradiène.

D'après des calculs *ab initio*, les interactions entre les orbitales 2p du bore et les orbitales de Walsh du cyclopropane sont plus importantes dans la forme **7b** (*eq*-norcaradiène). Par conséquent, ces interactions vont permettre de stabiliser la forme *exo* du norcaradiène.

¹⁰ Heinekey, D. M.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6115-6116.

¹¹ Heinekey, D. M.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 915-917.

¹² Gridnev, I. D.; Tok, O. L.; Gridneva, N. A.; Bubnov, Y. N.; Schreiner, P. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1034-1043.

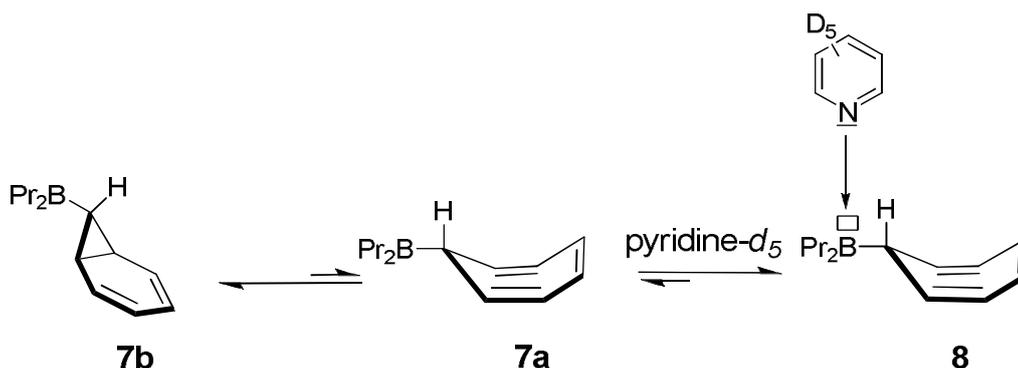


Schéma 5. Equilibre cycloheptatriényl(dipropyle)borane / 7-(Dipropyleboryl)norcaradiène **8**.

Il est intéressant de noter que le spectre RMN proton du composé **7** dans la pyridine deutérée,⁷ montre que l'équilibre **7b-7a** est déplacé vers la forme cycloheptatriène **8** où la pyridine forme alors une liaison dative avec le bore (Schéma 5). Ainsi, lorsque les orbitales 2p du bore, qui ne sont plus vacantes, ne peuvent pas interagir avec les orbitales de Walsh du cyclopropane, la forme cycloheptatriène devient majoritaire. L'interaction entre les orbitales de Walsh du cyclopropane du norcaradiène et les orbitales 2p du substituant est nécessaire à la stabilisation de la forme norcaradiène.

Après avoir étudié l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène, nous allons nous intéresser dans le paragraphe suivant aux synthèses de cycloheptatriènes substitués rapportées dans la littérature.

II. Synthèse de cycloheptatriènes substitués en position C-7.

II.1. Cycloaddition d'un diazo sur le benzène.

Parmi les méthodes existantes permettant de générer un cycloheptatriène substitué en position C-7, l'addition d'un carbène sur le benzène est connue depuis les années 70.

Ashe a développé une réaction qui lui permet d'obtenir le 7-triméthylsilylcycloheptatriène **11** en présence de CuCl avec un rendement brut de 87% (Schéma 6).¹³ Le produit pur est obtenu après une distillation sous vide, mais l'auteur n'indique pas de rendement isolé.

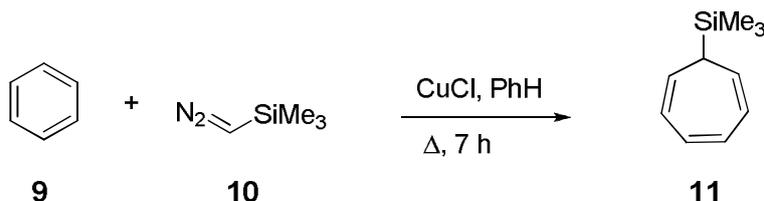


Schéma 6. Synthèse du 7-triméthylsilylcycloheptatriène selon Ashe.

¹³ Ashe, A., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2053-2054.

A l'aide d'un catalyseur métallique,¹⁴ le norcaradiène **13** formé s'ouvre immédiatement pour donner le produit **14** (Schéma 7)¹⁵. Bien que cette réaction fournisse le produit voulu, celui-ci est minoritaire face aux produits issus du couplage du diazoester **12**.

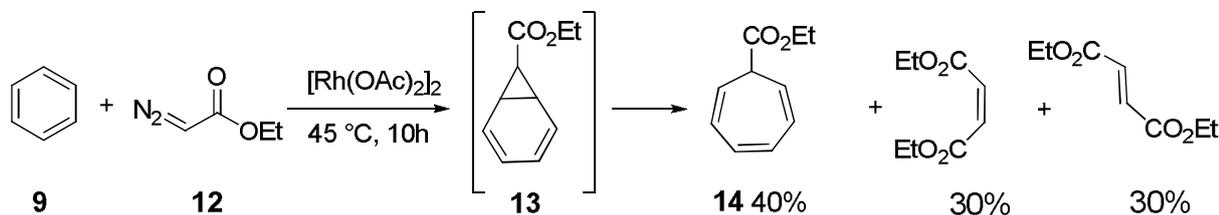


Schéma 7. Synthèse de l'éthyle cyclohepta-2,4,6-triènedicarboxylate 14.

Cette réaction de cycloaddition de dérivés diazo sur le benzène permet d'obtenir les cycloheptatriènes substitués en position C-7, mais présente l'inconvénient de ne pas être générale car elle utilise des dérivés diazo parfois difficiles à synthétiser et, pour certains d'entre eux, instables.

II.2. Fonctionnalisation du cation tropylium.

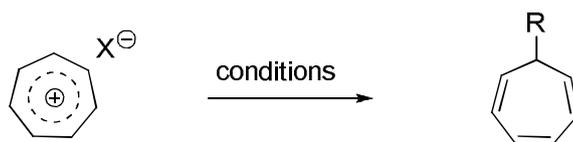
Des exemples de la littérature montrent que l'on peut accéder à des cycloheptatriènes substitués en position C-7 par fonctionnalisation du cation tropylium. La fonctionnalisation de ce cation s'effectue à l'aide d'additions nucléophiles d'espèces organométalliques (Schéma 8). Les produits **4** et **5** sont ainsi obtenus respectivement par l'addition de méthylthiolate de sodium et méthanolate de sodium sur le bromure de tropylium (Entrées 1 et 2).⁵ La formation du cycloheptatriène **3** à partir de tétrafluoroborate de tropylium et de méthyllithium a été décrite pour la première fois par Günter en 1968,¹⁶ **3** étant obtenu avec un rendement de 76% (entrée 3). La formation du cycloheptatriène stannylé **15** s'effectue avec un faible rendement (Entrée 4).⁶ Ceci est probablement lié à la réactivité de l'espèce lithiée. En effet, celle-ci peut former des dimères et ainsi être inerte dans les conditions réactionnelles. La liaison C-Sn est également connue pour être très sensible à la protolyse¹⁷ et le composé **15** est probablement assez instable.

¹⁴ (a) Li, Z.; Ding, X.; He, C., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880. (b) Morilla, M. E.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko S.; Pirez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293-295.

¹⁵ Johnston, R. E.; Barber, S. J.; Jacomet, M.; Barborak, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1489-1493.

¹⁶ Günter, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *24*, 5665-5676.

¹⁷ Pereyre, M. Quintard, J. P.; Rahm, A., *Tin in Organic Synthesis*, Eds. Butterworths, London, 1987.



Entrées	X	Conditions	R	Produit	Rdt
1	Br	NaSMe, MeOH, TA, 0.5 h	SMe	5	43%
2	Br	NaOMe, MeOH, TA, 45 min	OMe	4	80%
3	BF ₄	MeLi, Et ₂ O, 0 à 20 °C, 14 h	Me	3	76%
4	BF ₄	Me ₃ SnLi, THF, -78 °C, 0.5 h	SnMe ₃	15	5%
5	BF ₄	Et ₃ SiCH ₂ MgCl, Et ₂ O, -78 à 20 °C, 7 h	CH ₂ SiEt ₃	16	60%
6	BF ₄	PhSNa, 22 °C, 24 h	SPh	17	85%
7	BF ₄	allyl-NH ₂ , NaHCO ₃ , Et ₂ O, 25 °C, 24 h	allyl-NH ₂	18	84%

Schéma 8. Fonctionnalisation du cation tropylium.

Récemment White et coll. ont développé une méthode pour accéder au triène silylé **16**¹⁸ par une addition de réactif de grignard sur le cation tropylium (Entrée 5). Enfin, la synthèse de cycloheptatriènes substitués par du soufre¹⁹ ou une amine²⁰ s'est révélée très efficace (Entrées 6 et 7).

III. Etude de la réactivité des cycloheptatriènes.

Les réarrangements et les cycloadditions de cycloheptatriènes ont été largement étudiés. En effet, ces derniers présentent une réactivité très variée incluant les réactions-ène,²¹ les cycloadditions de type [2+2]²², [4+2]²³, [6+2],²⁴ mais également [6+4]²⁵. La première réaction de cycloaddition entre un cycloheptatriène et un diazoacétate d'alkyle a été réalisée par Büchner en 1885,²⁶ les produits obtenus n'ayant cependant pas été identifiés. C'est en 1939 que la réaction de Diels-

¹⁸ Hassall, K. S.; White, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1737-1739.

¹⁹ Dushenko, G. A.; Mikhailov, I. E.; Zschunke, A.; Hakam, N.; Mügge, C.; Minkin, V. I. *Mendeleev Commun.* **1997**, 47-86.

²⁰ Krow, G. R.; Cannon, J. K.; Hong Ma, C.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S.W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2665-2668.

²¹ Cinnamon, J.M.; Weiss, K. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2644-2648.

²² Kato, M.; Okamoto, Y.; Chickamoto, Y.; Miwa, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1978**, *51*, 1163-1167.

²³ Kanematsu, K.; Morita, S.; Fukushima, S.; Osawa, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5211-5215.

²⁴ Adam, W.; Balci, M.; Pietrzak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6285-6295.

²⁵ Bower, D. H.; Howden, M. E. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1980**, 672-674.

²⁶ Buchner, E.; Curtius, Th., *Ber.* **1885**, *18*, 2377-2379.

Alder entre le cycloheptatriène et l'anhydride maléique a été étudiée pour la première fois.²⁷ Il faudra attendre 1953 pour que les structures des produits obtenus soient identifiées (Schéma 9).²⁸

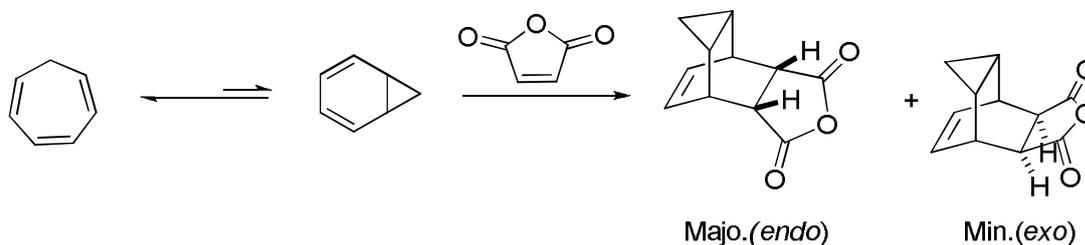


Schéma 9 . Cycloaddition entre le cycloheptatriène et l'anhydride maléique.

III.1. Cycloaddition [2+2].

La réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des oléfines a été largement étudiée et employée en synthèse.²⁹ Cette réaction est connue pour sa sélectivité qui peut s'expliquer par un mécanisme concerté asynchrone.

Récemment, une approche de ce type a permis à Deprés et coll. de réaliser la synthèse de l'intermédiaire clé **20** lors de la synthèse totale de la (+/-) Geigerin.^{30c} Une réaction de cycloaddition [2+2] entre le dichlorocétène et le cycloheptatriène méthylé **3** (obtenu à partir de l'ion tropylium) conduit au composé **19**. Cette étape est suivie d'une réaction d'expansion de cycle employant du diazométhane puis d'une élimination d'HCl (annélation de 3 carbones à partir d'alcènes) qui permet d'obtenir le produit **20** avec un rendement de 52% à partir de **3** (Schéma 10).³⁰

²⁷ Kohler, E. P.; Tischler, M.; Potter, H.; Thompson, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1057-1061

²⁸ Alder, K.; Jacobs, B. *Ber.* **1953**, *86*, 1528-1539.

²⁹ (a) Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259. (b) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139. (c) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 221 (d) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633. (e) Brady, W. T.; Waters, O. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3703-3705. (f) Brady, W. T.; Hoff, E. F.; Roe, R.; Parry, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5679-5680.

³⁰ (a) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455. (b) Carret, S.; Coquerel, Y.; Blanc, A.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (c) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873

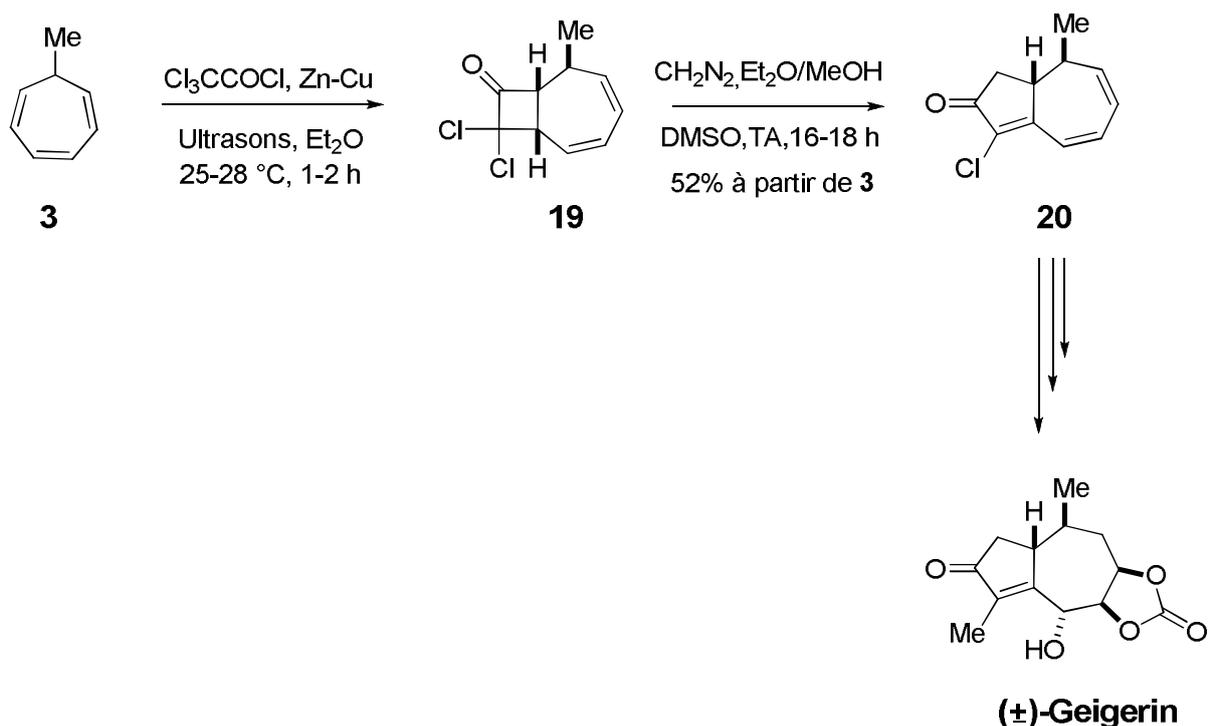


Schéma 10. Cycloaddition [2+2] de dichlorocétène sur le 7-méthylcycloheptatriène.

Des études basées sur des calculs théoriques³¹ permettent une meilleure prédiction et compréhension de la régiosélectivité (voire de la stéréosélectivité) des réactions de cycloaddition impliquant les cycloheptatriènes. D'après les résultats, le mécanisme serait concerté mais non synchrone, avec la participation de la double liaison du carbonyle dans la fermeture du cyclobutane (Schéma 11).

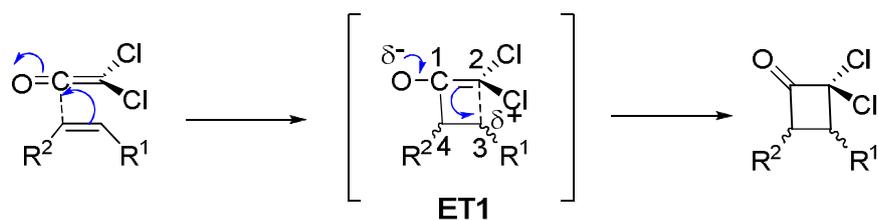


Schéma 11. Mécanisme de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.

Cette hypothèse implique la formation de la liaison C-1-C-4 antérieurement à la formation de la liaison C-2-C-3 et le développement d'un état de transition **ET1** avec apparition de charges partielles.

³¹ (a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

III.2. Cycloaddition [4+2].

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les groupements électro-attracteurs favorisent la forme norcaradiène et des groupements électro-donneurs favorisent la forme cycloheptatriène. Ainsi, deux types de cycloadduits sont potentiellement accessibles selon la nature de R, les produits issus de la cycloaddition sur la forme cycloheptatriène et ceux issus de la cycloaddition sur la forme norcaradiène. Dans chacun des 2 cas, en fonction de la position axiale ou équatoriale du substituant R, certaines approches sont plus ou moins favorisées (Schéma 12).

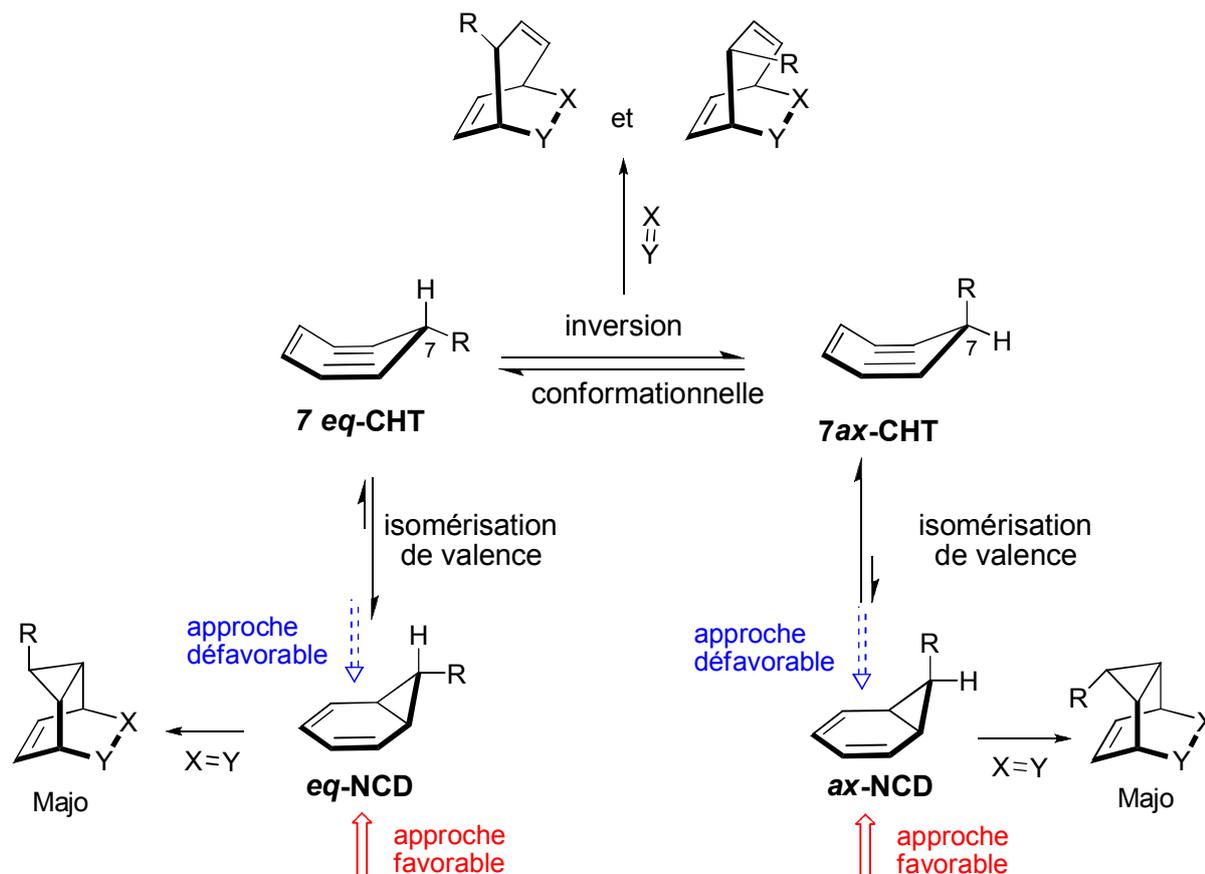


Schéma 12. Cycloaddition [4+2] sur un cycloheptatriène substitué en C-7.

III.2.1. Addition [4+2] de l'oxygène singulet.

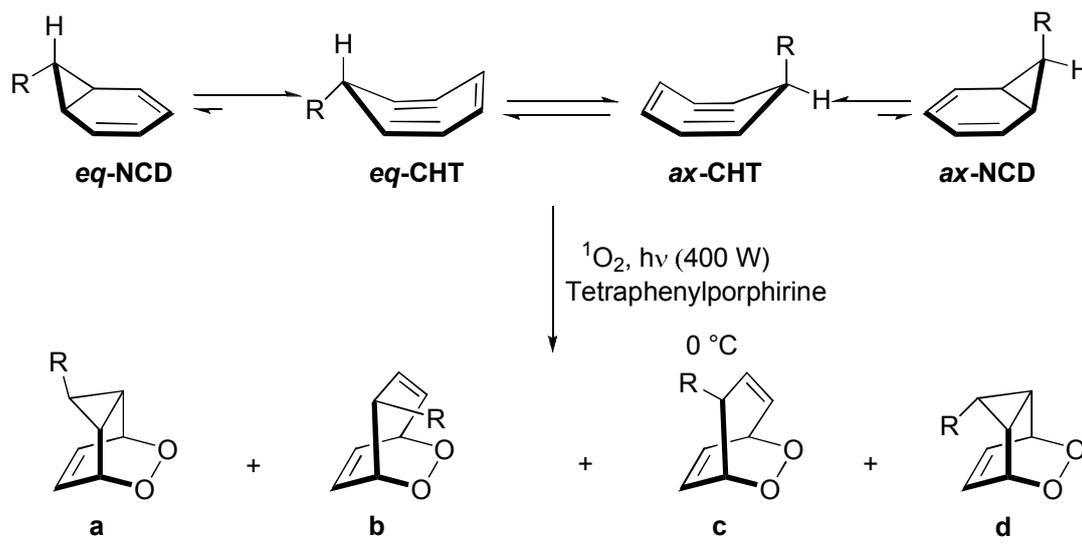
Dans les années 70, Adam et coll. ont réalisé une réaction de cycloaddition [4 + 2] entre des cycloheptatriènes monosubstitués en position C-7 ou non et l'oxygène à l'état singulet (

Schéma 13).³² Le cycloheptatriène non substitué en position C-7 donne majoritairement le produit de cycloaddition sur le cycloheptatriène.³³ La réaction conduit, avec des substrats portant

³² (a) Adam, W.; Balci, M.; Pitzak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6285-6291. (b) Adam, W.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1189-1190. (c) Balci, M. *Chem. Rev.* **1881**, *81*, 91-108. (d) Adam, W.; Balci, M.; Pitzak, B.; Rebollo, H. *Synthesis* **1980**, 820-823.

des substituants électro-attracteurs en position C-7 (CN, CHO et CO₂Me) (Entrées 1, 2 et 3) exclusivement à des adduits dérivés de la forme norcaradiène. En revanche, des substrats substitués par des groupements π -donneurs (OMe), conduisent à des adduits dérivés de la forme cycloheptatriène (Entrée 4).

Les caractères π -donneur et π -accepteur du phényle sont bien établis.³⁴ Dans le cas de l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène, le caractère π -accepteur de ce groupement est prédominant et conduit donc majoritairement à un cycloadduit issu du norcaradiène (Entrée 5).



Entrée	R	a (%)	b (%)	c (%)	d (%)	produit
1	CN	42	–	–	33	21a-d
2	CO ₂ Me	84	–	–	–	22a
3	CHO	58	–	–	–	23a
4	OMe	–	67	–	–	24b
5	Ph	61	3	–	–	25a-b

Schéma 13. Réaction de photooxygénation selon Adam.

Il est à noter que seul le groupe cyano (Entrée 1) permet d'avoir les deux isomères (*exo* et *endo*) de la forme norcaradiène, alors que pour tous les autres substituants, seul le produit *exo* du

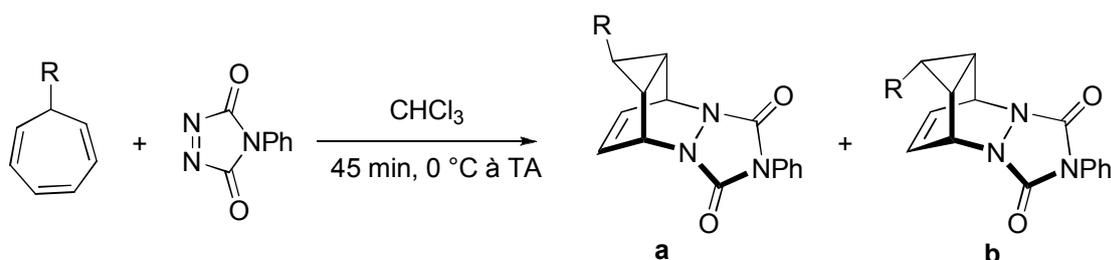
³³ Adam, W.; Balci, M. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 1014-1015.

³⁴ (a) Cupas, C. A.; Comisarow, M. B.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 361-362. (b) Russel, G. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *87*, 2017-2022.

norcaradiène ou du tropyliidène est observé. Cela peut être expliqué par l'effet stérique qu'induit le substituant en position C-7. Un groupe volumineux déstabilise ainsi le conformère *endo* et réciproquement, un groupe faiblement encombrant ne favorise aucun des conformères. C'est le cas du dérivé cyano, petit et linéaire, pour lequel la diastéroselectivité observée (*endo* ou *exo*) est très faible.

III.2.2. Réaction de cycloaddition [4+2] avec la triazolinedione.

La réaction de cycloaddition entre la 4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (diénophile) et le cycloheptatriène monosubstitué, conduit à des résultats légèrement différents de ceux observés avec l'oxygène singulet. Ici, quelle que soit la nature du substituant en position C-7 (donneur ou accepteur), c'est la forme norcaradiène qui réagit exclusivement et conduit, le plus souvent, au produit où le substituant est *exo*, avec de très bons rendements (Schéma 14).^{25a}



Entrée	R	a (%)	b (%)	produit
1	CN	41	50	26a-b
2	CO ₂ Me	82	–	27a
3	CHO	63	–	28a
4	OMe	75	–	29a
5	Ph	92	–	30a

Schéma 14. Réaction [4+2] du cycloheptatriène avec la triazolinedione.

On est typiquement dans le contexte d'une réaction sous un régime de type Curtin-Hammett. En effet, la forme norcaradiène est très minoritaire mais c'est elle qui réagit le plus rapidement vis-

à-vis du diénophile. Le rapport des produits formés à partir du mélange CHT-NCD en équilibre n'est pas déterminé par la population de celui-ci (Figure 5).

La réaction peut se faire à partir du composé le moins stable (norcaradiène) si celui-ci conduit à l'état de transition de plus basse énergie ($\Delta G^{\ddagger}_{\text{NCD}} < \Delta G^{\ddagger}_{\text{CHT}}$).

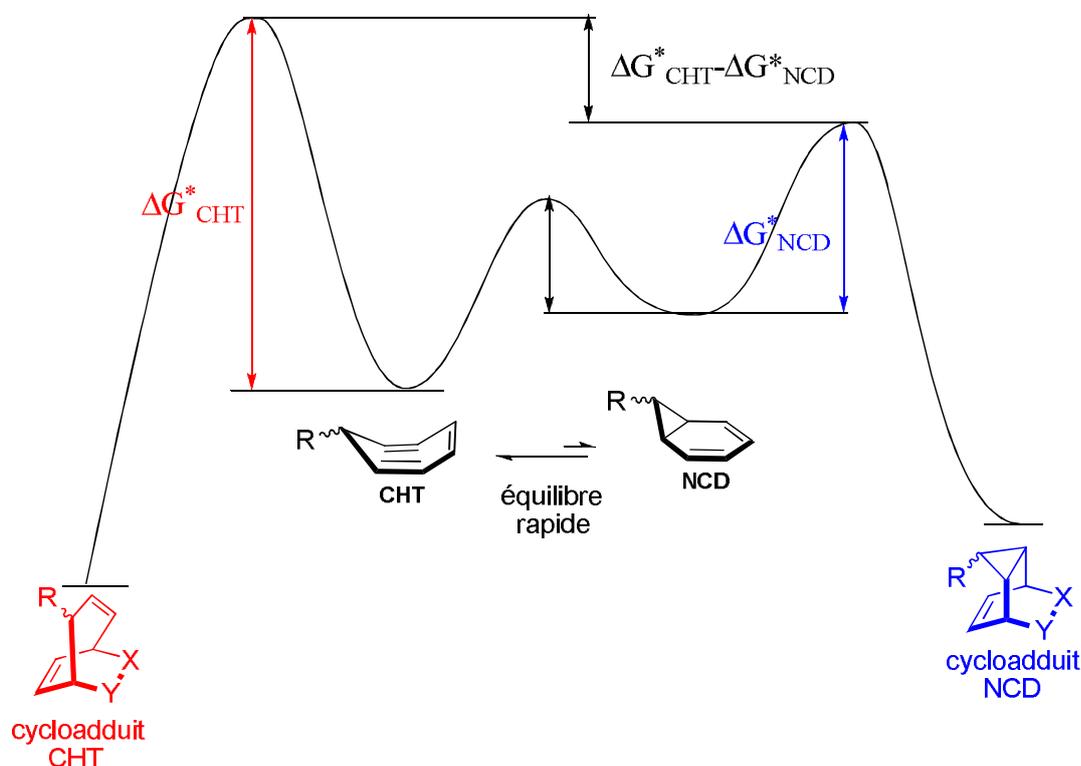


Figure 5. Diagramme d'énergie – principe de Curtin-Hammett.

Là encore, le groupement cyano conduit à un mélange de deux diastéréoisomères (Entrée 1). Fohlish³⁵ et Paquette³⁶ se sont intéressés à la réactivité de cycloheptatriènes disubstitués en position C-7 vis à vis de la triazolinedione (Schéma 15).

Les auteurs ont montré une grande différence de réactivité suivant la valeur de l'angle entre les substituants en C-7 ($R^1 / C-7 / R^2$). Lorsque cet angle est faible, la cycloaddition a lieu sur la forme cycloheptatriène (**33a-c**). En revanche, les angles plus grands conduisent à des adduits dérivés de la forme norcaradiène. Une explication probable serait qu'un angle faible forcerait la conformation du cycle à être plus plane, augmentant ainsi la réactivité du triène par rapport à celle du norcaradiène. La différence de réactivité entre les substrats **31b** et **31c** n'a pu être expliquée. Dans le cas où R^1 et R^2 sont des méthyles, la cycloaddition conduit à la formation de deux adduits **33f** et **34f**.

³⁵ Welt, G.; Wolf, E.; Fischer, P.; Fohlish, B. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3427–3435.

³⁶ Paquette, L. A.; Webber, P.; Simpson, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 177–180.

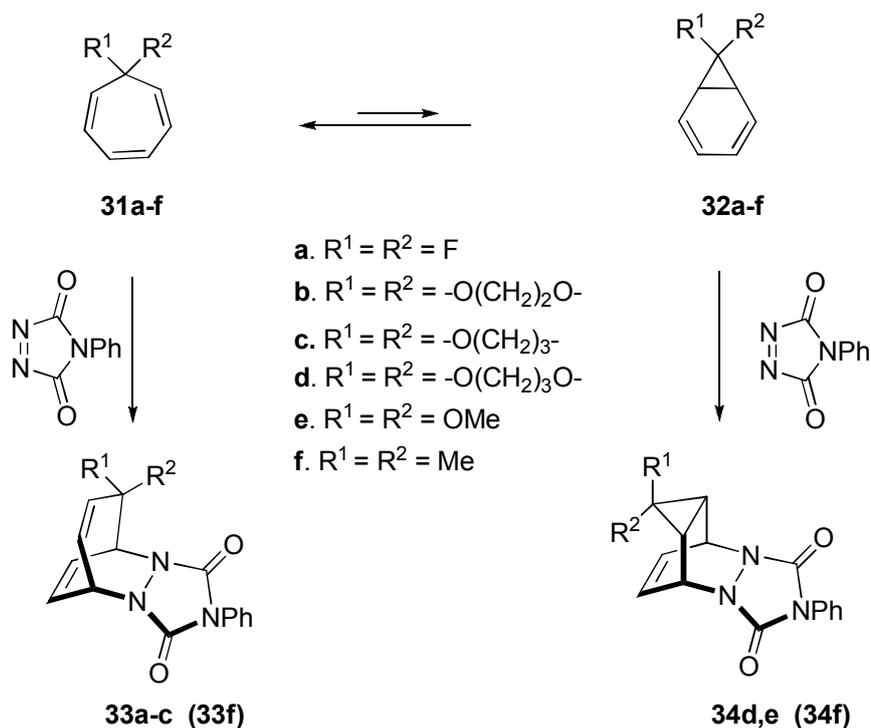


Schéma 15. Réaction de [4+2] entre des cycloheptatriènes disubstitués en C-7 et la triazolinedione.

III.3. Cycloaddition [6+2].

Les cycloadditions [6+2] sur des cycloheptatriènes sont assez peu connues. Récemment Bueno et coll. ont décrit une cycloaddition de ce type entre le cycloheptatriène et un alcyne vrai en présence d'un catalyseur au cobalt (Schéma 16).³⁷

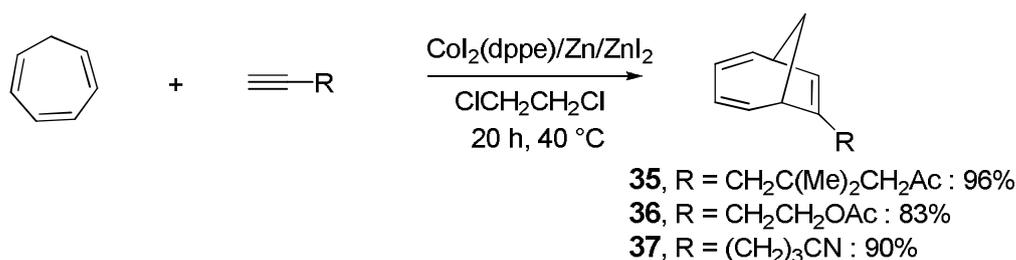


Schéma 16. Cycloaddition [6+2] entre le cycloheptatriène et un alcyne catalysé par le cobalt.

L'espèce catalytique active $[\text{Co}(\text{dppe})]^+ \text{Co}(\text{I})$, est générée de manière efficace par une réduction de $\text{Co}(\text{dppe})\text{I}_2 \text{Co}(\text{II})$ avec le zinc métallique,³⁸ en présence de ZnI_2 , lequel accélère la réduction (Schéma 17). La complexation du cycloheptatriène et de l'alcyne avec $[\text{CoL}_2]^+$,³⁹ entraîne une

³⁷ a) Achard, M.; Tenaglia, A.; Bueno, G., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2353 – 2356. b) Achard, M.; Mosrin M.; Tenaglia, A.; Bueno, G., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2907 – 2910.

³⁸ Chen, Y.; Kiattansakul, R.; Ma, B.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6932-6942.

³⁹ Hilt, G.; Lüers, S.; Schmidt, F. *Synthesis* **2003**, *4*, 634-638.

cycloméallation oxydante conduisant au cobaltacyclopentène I.⁴⁰ Ce dernier subit une migration de type [1,5] de la liaison C(sp³)-Co *via* un complexe σ puis deux complexes π -allyl (complexes II et III), pour aboutir au métallo-bicycle IV. Le produit de la réaction est obtenu après élimination réductrice qui régénère [CoL₂]⁺.

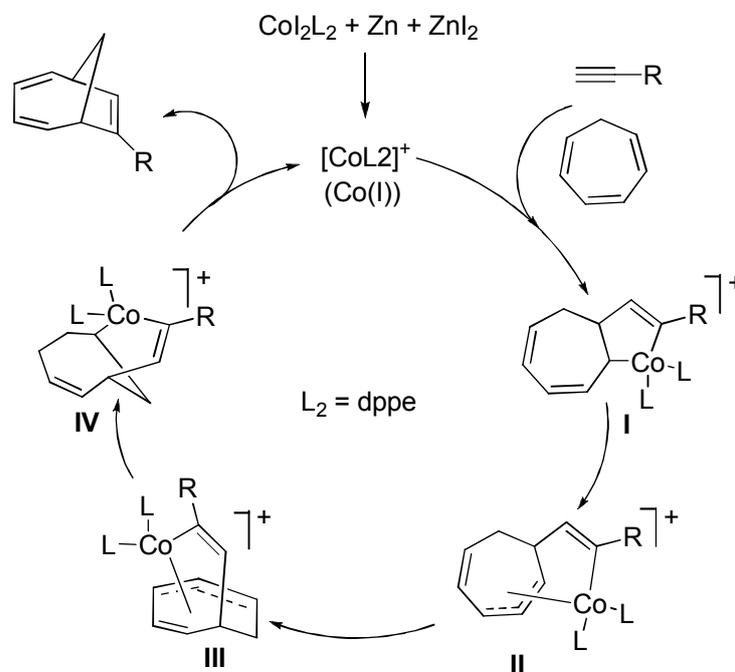


Schéma 17. Mécanisme de la cycloaddition [6+2].

Très récemment, la même équipe⁴¹ a montré que la réaction pouvait être réalisée de manière énantiosélective à l'aide de ligands chiraux de type phosphoramidites monodentates (Schéma 18).

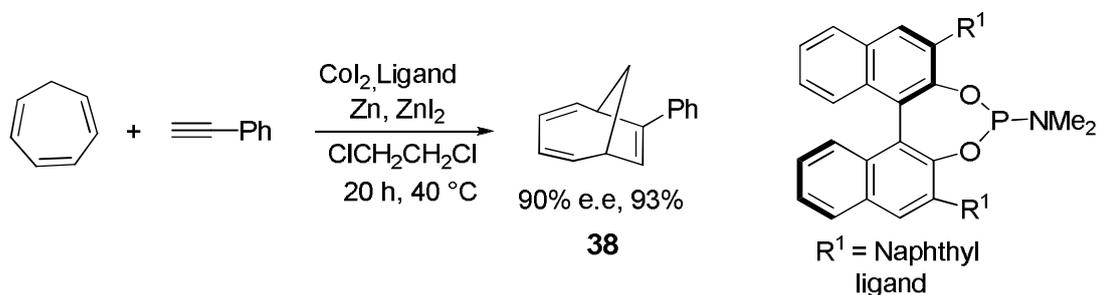


Schéma 18. Version énantiosélective de la cycloaddition [6+2].

⁴⁰ Chao, K. C.; Rayabarapu, D. K.; Wang, C. C.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8804-8810.

⁴¹ Toselli, N.; Martin, D.; Achard, M.; Tenaglia, A.; Bürgi, T.; Buono, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 280-286.

III.4. Cycloaddition [6+4].

La cycloaddition d'ordre supérieur, en particulier de type [6+4], entre des diènes et des triènes est utile pour l'élaboration de structures carbocycliques complexes à partir de substrats simples.^{42,43}

III.4.1. Cycloaddition [6+4] catalysée par le chrome.

Les premiers systèmes catalytiques permettant de réaliser la cycloaddition [6+4] ont été développés dans les années 90 par Rigby.⁴⁴ Il a décrit la réaction entre le cycloheptatriène et un diène en présence d'un précatalyseur de type chrome (0) (Schéma 19).

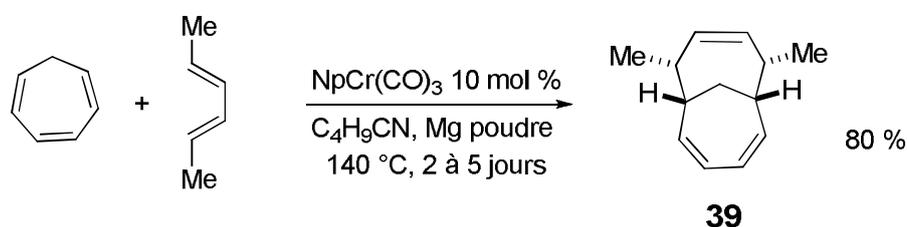


Schéma 19. Cycloaddition [6+4] en version catalytique.

Le magnésium métallique réduit le chrome (III) formé au cours du cycle catalytique afin de régénérer le chrome (0) qui est l'espèce active. Le choix du solvant nucléophile joue un rôle très important dans la réaction.⁴⁵ Il permet de décomplexer le produit du complexe organométallique et en même temps sert de ligand au métal.

⁴² Revues: (a) Rigby, J. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 617-643. (b) Rigby, J. H. *Org. React. (NY)* **1997**, *49*, 331-425. Revues: sur des réactions assistées par le Cr (0) (c) Rigby, J. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4521-4538. (d) Rigby, J. H. In *Advances in Cycloaddition*; Harmata, M., Ed.; JAI Press: Greenwich, 1999; Vol. 6, pp 97-111.

⁴³ Quelques exemples: (a) Garst, M. E.; Roberts, V. A.; Houk, K. N.; Rondan, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3882-3884. (b) Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4655-4657. (c) Rigby, J. H.; Rege, S. D.; Sandanayaka, V. P.; Kirova, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 842-850. (d) Sung, M. J.; Lee, H. I.; Chong, Y.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2017-2019. (e) Isakovic, L.; Ashenurst, J. A.; Gleason, J. L. *Org. Lett* **2001**, *3*, 4189-4192.

⁴⁴ Rigby, J. H.; Fiedler, C., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6106-6107.

⁴⁵ Rigby, J. H.; Ateeq, H. S.; Charles, N. R.; Cuisiat, S. V.; Ferguson, M. P.; Henshilwood, J. A.; Krueger, A. C.; Ogbu, C. O.; Short, K. M.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1382-1396.

III.4.2. Cycloaddition d'un aza-allyllithium sur le cycloheptatriène.

En 1980, Howden et Bower⁴⁶ se sont intéressés à la cycloaddition de type $[\pi6s+\pi4s]$ entre le cycloheptatriène et un azaallyllithium semi-stable de type Kauffmann **41**⁴⁷ (Schéma 20).

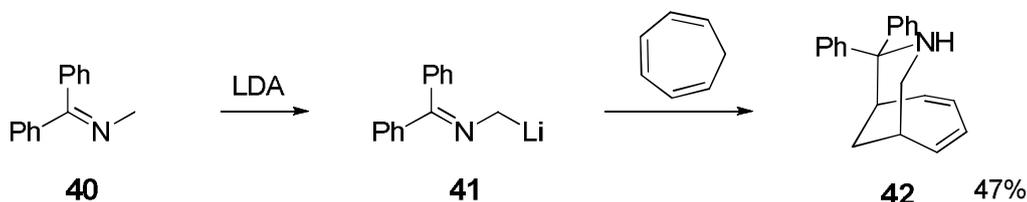


Schéma 20 . Cycloaddition d'un azaallyllithium avec le cycloheptatriène.

L'azaallyllithium **41** est généré à partir de l'imine **40** en présence de diisopropylamide de lithium. L'espèce lithiée formée s'additionne sur le cycloheptatriène selon une cycloaddition $[\pi6s+\pi4s]$. Le produit **42** est ainsi synthétisé avec des rendements modestes mais un seul diastéréoisomère est formé, vraisemblablement issu d'une approche *endo*.

Pearson et coll. ont mis à profit cette réactivité en utilisant les imidates⁴⁸ cycliques **43** et **46** en présence de *n*-butyllithium (Schéma 21).⁴⁹

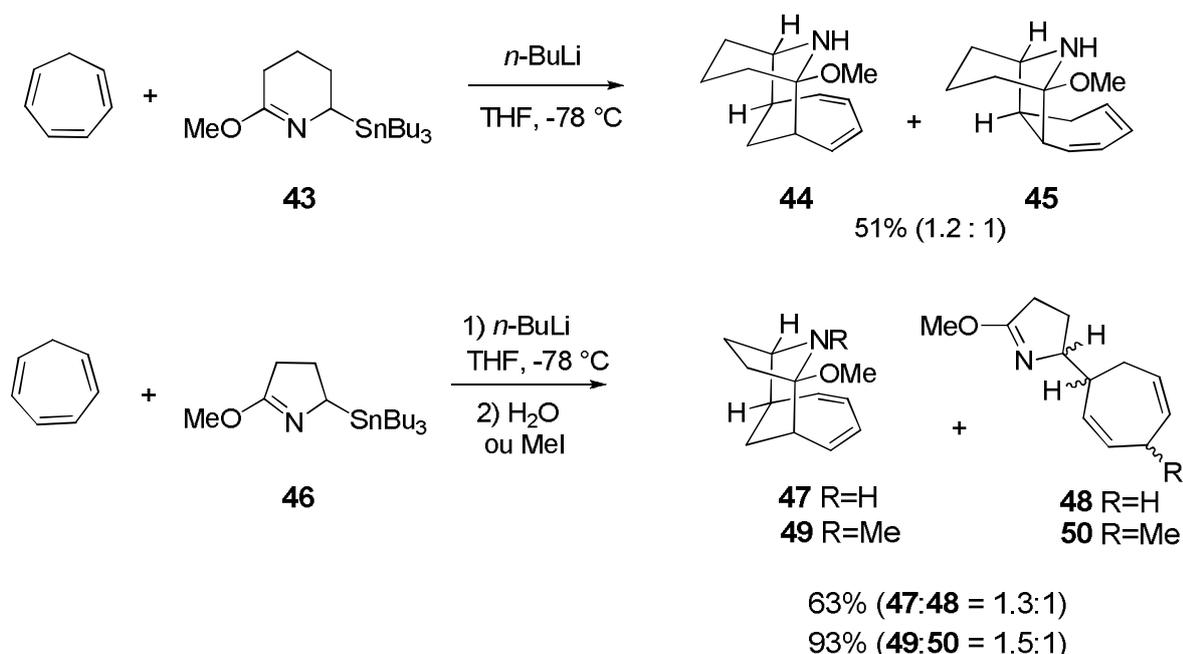
Les imidates **43** et **46** conduisent à des réactivités différentes. En effet, les adduits **44** et **45** sont formés de manière diastéréosélective respectivement par une cycloaddition de type $[\pi6s+\pi4s]$ et $[\pi4s+\pi2s]$ (approche *endo*). Par contre, la régiosélectivité est très faible (rapport de 1.2 :1). La deuxième réaction du Schéma 21 montre la formation des adduits **47** et **49** *via* une cycloaddition $[\pi6s+\pi4s]$. Les produits **48** et **50** sont, quant à eux, obtenus par une réaction de carbolithiation ou réaction ène-lithium.

⁴⁶ Bower, D. J.; Howden, M. E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 672-674.

⁴⁷ Kauffmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 627-639.

⁴⁸ (a) Pearson, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2641-2644. (b) Pearson, W. H.; Stevens, E. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9812-9827.

⁴⁹ (a) Pearson, W. H.; Mans, D. M.; Kampf, J. W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3099-3102. (b) Pearson, W. H.; Mans, D. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6419-6426.



48 est sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères 8:1.

50 est sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères 13.5:5.4:1.2:1.

Schéma 21 . Réaction de cycloaddition d'un imidate avec le cycloheptatriène.

D'un point de vue mécanistique, il est raisonnable de penser que le processus $[\pi 6s + \pi 4s]$ conduit aux cycloadduits **44**, **47** et **49**, alors que le cycloadduit **45** est formé *via* une réaction $[\pi 4s + \pi 2s]$. C'est le résultat d'une cycloaddition concertée (Schéma 22). Les produits d'addition **48** et **50** sont probablement formés en deux étapes. La première étape mettrait alors en jeu une réaction de carbolithiation⁵⁰ ou une réaction d'ène-lithium⁵¹ entre l'intermédiaire **51** et le cycloheptatriène afin de former le pentadiényllithium **52**. La deuxième étape permettrait d'obtenir les produits après addition électrophile sur ce dernier.

⁵⁰ Revues récentes : (a) Knochel, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. Pergamon: New York, 1991; Vol. 4, pp 865-911. (b) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. In *Advances in Detailed Reaction Mechanisms*; Coxon, J. M., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1994; Vol. 3, pp 251-273. (c) Marek, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 535-544. Des références récentes sur le carbolithiation des alcènes: (d) Wei, X.; Taylor, R. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 409-412. (e) Norsikian, S.; Baudry, M.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6575-6578. (f) Norsikian, S.; Marek, I.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7523-7526. (g) Robinson, R. P.; Cronin, B. J.; Jones, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8479-8482. (h) Krief, A.; Remacle, B.; Dumont, W. *Synlett* **1999**, 1142-1144. (i) Hoffmann, R. W.; Koberstein, R.; Harms, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 183-191. (j) Hoffmann, R. W.; Koberstein, R.; Remacle, B.; Krief, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2189-2190. L'utilisation des organolithiés des azotes substitués dans les carbolithiations (k) Broka, C. A.; Shen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2981-2984. (l) Coldham, I.; Fernandez, J.-C.; Price, K. N.; Snowden, D.J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3788-3795.

⁵¹ (a) Dieters, A.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 546-548. (b) Cheng, D.; Zhu, S.; Liu, X.; Norton, S. H.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10241-10242. (c) Cheng, D.; Knox, K. R.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 412-413.

Il est cependant possible que les produits **44**, **47** et **49** soient formés à partir de l'intermédiaire **52** qui subirait alors une cyclisation *9-endo-trig*.

La sélectivité *endo* observée lors de la formation des adduits **44**, **47** et **49** est inhabituelle.⁵² En effet, suivant les règles de Woodward et Hoffmann, la cycloaddition thermique [6+4] entre les triènes et les diènes devrait être suprafaciale et selon une approche *exo*, contrairement aux cycloadditions [4+2] et de type *endo*. Les résultats expérimentaux de la réaction de cycloaddition du cycloheptatriène avec le cyclopentadiène confirment cette prévision.^{43a} Par contre Rigby a montré que l'addition [6+4] en présence d'un métal (chrome) procédait *via* une approche *endo*.^{43c}

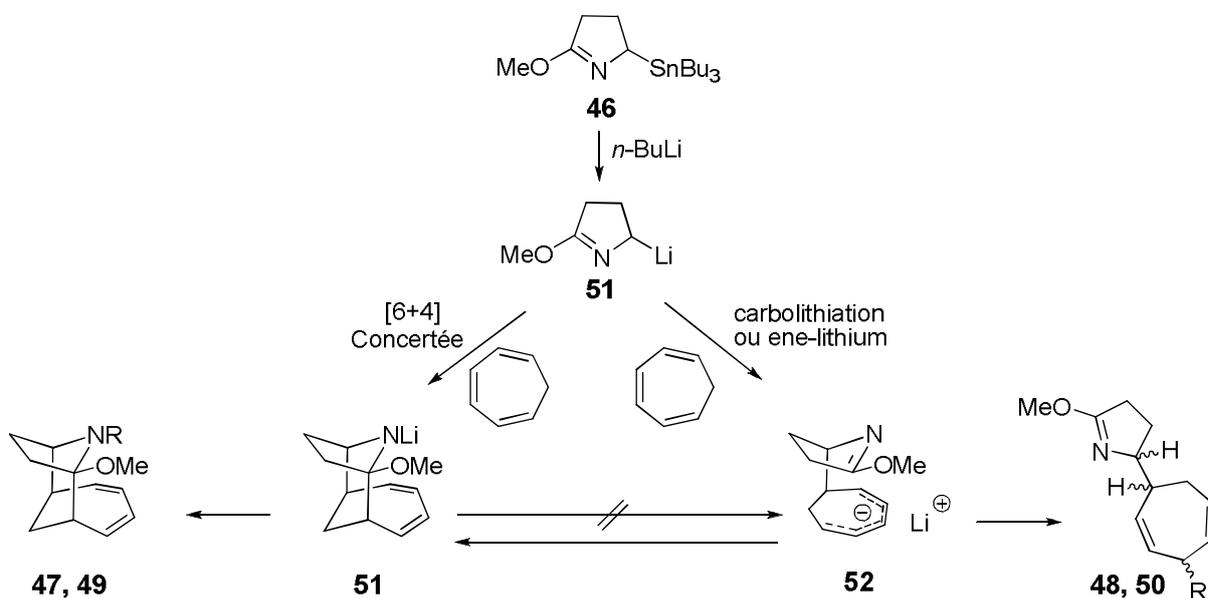


Schéma 22. Mécanisme de l'addition d'un imidate sur le cycloheptatriène.

Houk et coll. ont réalisé une étude théorique de la réaction de cycloaddition du cycloheptatriène et du cyclopentadiène (Schéma 23).⁵³ Cette étude a confirmé que l'approche *exo* est favorable par rapport à l'approche *endo*. En effet, cette dernière est défavorisée par des interactions stériques entre les groupes méthylènes sur les deux partenaires.

⁵² Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.

⁵³ (a) Goldstein, E.; Beno, B. R.; Houk, K. N. *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *103*, 81-84. (b) Goldstein, E.; Leach, A. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8330-8339.

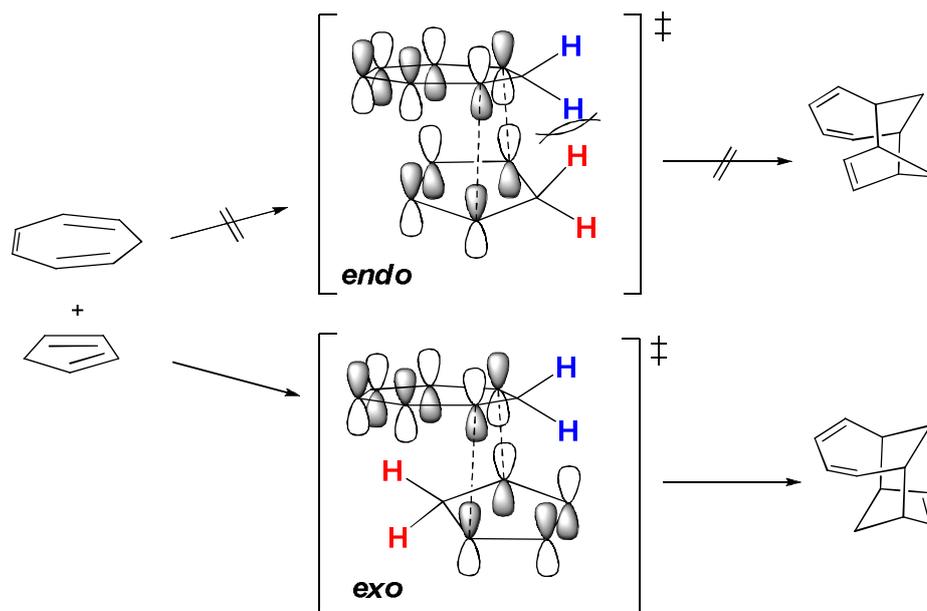


Schéma 23 . Les approches *endo* et *exo* lors de la cycloaddition [6+4].

Afin de rationaliser une telle différence de stéréosélectivité de la réaction [6+4], Pearson a proposé une comparaison entre les deux approches (*endo* et *exo*) (Schéma 24). Sans aucun doute, l'approche *exo* est favorisée grâce à la minimisation des gênes stériques entre les groupes méthylène sur les deux partenaires. Cependant, la présence du lithium complexé par des molécules de solvant a probablement une influence prédominante. Il faut noter que les anions lithiés sont souvent des espèces agrégées et que le lithium est complexé par la face- π de l'anion et le doublet non liant de l'azote.⁵⁴ Dans **53**, le lithium forme un complexe- π avec le cycloheptatriène. L'influence de la répulsion stérique entre les groupes méthylènes du cycloheptatriène et le lithium solvaté dans **54** pourrait expliquer la prédominance du cycloadduit *endo*.

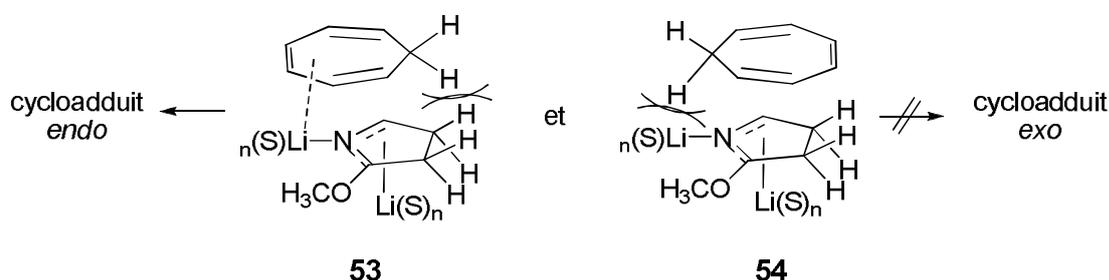


Schéma 24 . Comparaison entre les deux approches *endo* et *exo* lors de la cycloaddition [6+4].

Nous avons décrit les différents types de cycloaddition réalisées sur les cycloheptatriènes. Le paragraphe suivant décrit la réaction d'hydroamination pallado-catalysée sur le cycloheptatriène.

⁵⁴ (a) Neumann, F.; Lambert, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357-3370. (b) Sauer, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7679-7682. (c) Andrews, P. C.; Mulvey, R. E.; Clegg, W.; Reed, D. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *386*, 287-297.

III.5. Réaction d'hydroamination sur le cycloheptatriène.

Hartwig et *coll.* ont développé une méthode d'accès aux composés azabicycliques **56** par hydroamination du cycloheptatriène catalysée par le palladium.⁵⁵ Cette réaction combine deux processus d'hydroamination, l'un intermoléculaire et l'autre intramoléculaire transannulaire (Schéma 25).

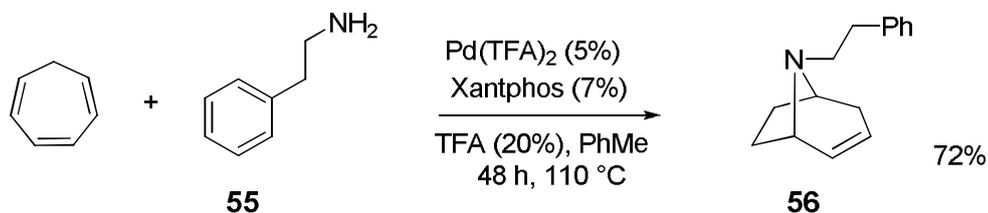


Schéma 25. Hydroamination du cycloheptatriène catalysée par le palladium.

Le cycle catalytique (Schéma 26) de cette hydroamination séquentielle débute par une complexation du xantphos-palladium (0) par le cycloheptatriène en présence d'acide pour former le complexe η^3 -pentadiényl (**I**). Ce dernier subit une attaque nucléophile de l'amine pour générer un complexe de palladium qui contient un ammonium allylique (**III**). L'hydroamination transannulaire conduit ensuite à la forme protonée du pallado-tropène (**V**). Le produit de la réaction est généré après dissociation et transfert du proton au complexe palladium-triène.

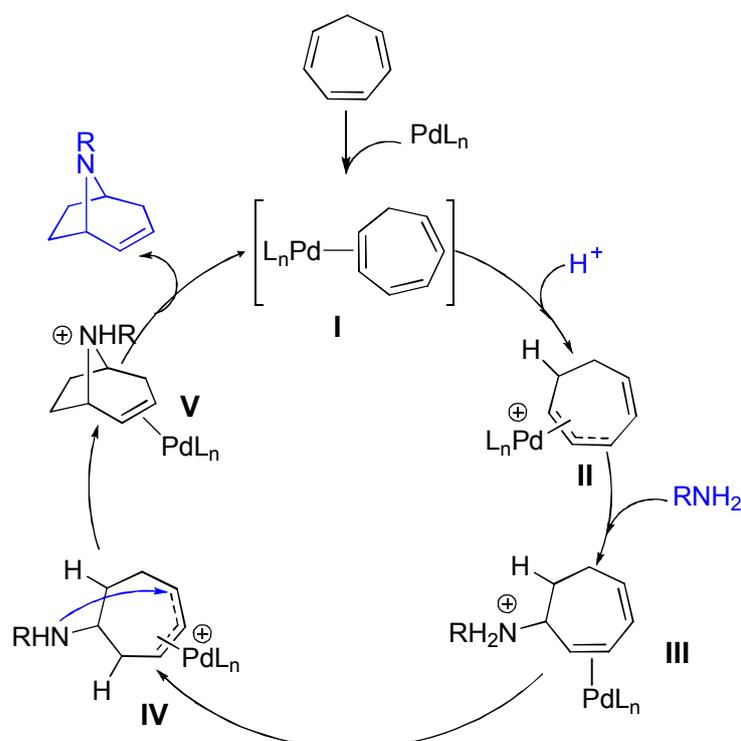


Schéma 26. Cycle catalytique de la réaction d'hydroamination.

⁵⁵ Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8134-8135.

Le cycloheptatriène est l'homologue supérieur des cyclopentadiènes et cyclohexadiènes, il est donc raisonnable de lui appliquer les mêmes réactions que celles étudiées sur ces diènes. En particulier, lorsqu'il est substitué en C-7, une étape de désymétrisation judicieusement choisie conduirait ainsi à des cycles (ou bicycles) rapidement polyfonctionnalisés.

IV. La désymétrisation.

IV.1. Principes et avantages.

La molécule **(I)** possède un centre prochiral lorsque les deux atomes ou groupements **a** sont identiques. La modification d'un seul des deux atomes ou groupements énantiotopiques **a** pour conduire à un autre atome ou groupe **d** donne un produit énantio pur (Schéma 27). Dans le cas où **a** est un groupement de type C=O, C=N,..., les faces sont diastéréotopiques. Dans le cas des polyènes, qui nous intéresse tout particulièrement, les doubles liaisons sont à la fois diastéréotopiques et énantiotopiques.

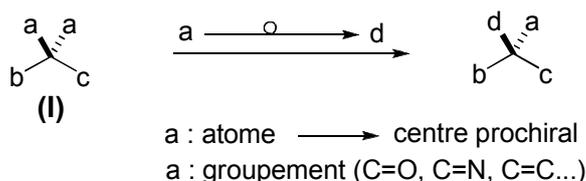


Schéma 27. Principe de la désymétrisation.

La désymétrisation des produits prochiraux ou méso permet de transformer des produits symétriques en produits non symétriques chiraux très intéressants.⁵⁶

La désymétrisation énantiosélective permet de générer plusieurs centres stéréogènes en une seule étape. Ce concept répond à certaines exigences de la chimie organique moderne et notamment l'économie d'atomes et d'étapes en introduisant l'information chirale sur plusieurs centres en une seule étape.⁵⁷ Cette étape de désymétrisation peut être effectuée à l'aide d'un réactif utilisé de manière stoechiométrique, catalytique ou enzymatique.

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à la désymétrisation des polyènes.

Les polyènes symétriques (cycliques ou non) possèdent un plan de symétrie passant par le carbone prochiral, et possède ainsi deux faces diastéréotopiques et deux oléfines énantiotopiques (Figure 6).

⁵⁶ (a) Willis, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1999**, 1765–1784. (b) Anstiss, M.; Holland, J.M.; Nelson, A.; Titchmarsh, J.R. *Synlett*, **2003**, 1213–1220. (c) Kramer, R.; Brückner, R. *Synlett*, **2006**, 33–38.

⁵⁷ (a) Rahman, N. A.; Landais, Y. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1369–1395. (b) Studer, A.; Schleth, F. *Synlett* **2005**, *20*, 3033–3041.

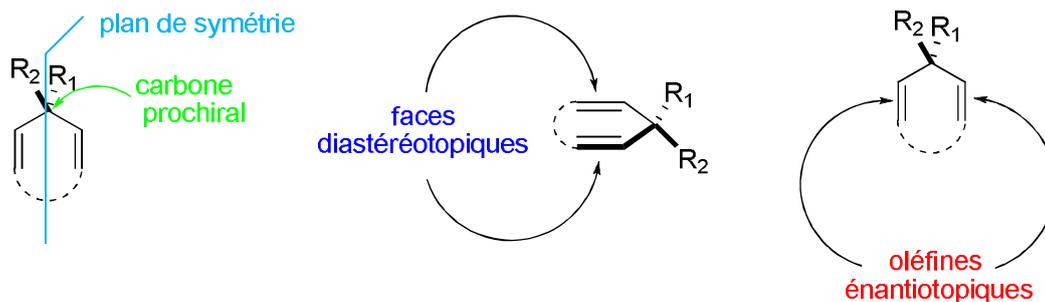


Figure 6. Caractéristiques des polyènes symétriques.

La désymétrisation des polyènes symétriques peut être réalisée soit en utilisant un centre stéréogène lié de façon covalente au polyène (désymétrisation diastéréosélective) soit en utilisant des réactifs chiraux (désymétrisation énantiosélective) (Figure 7).

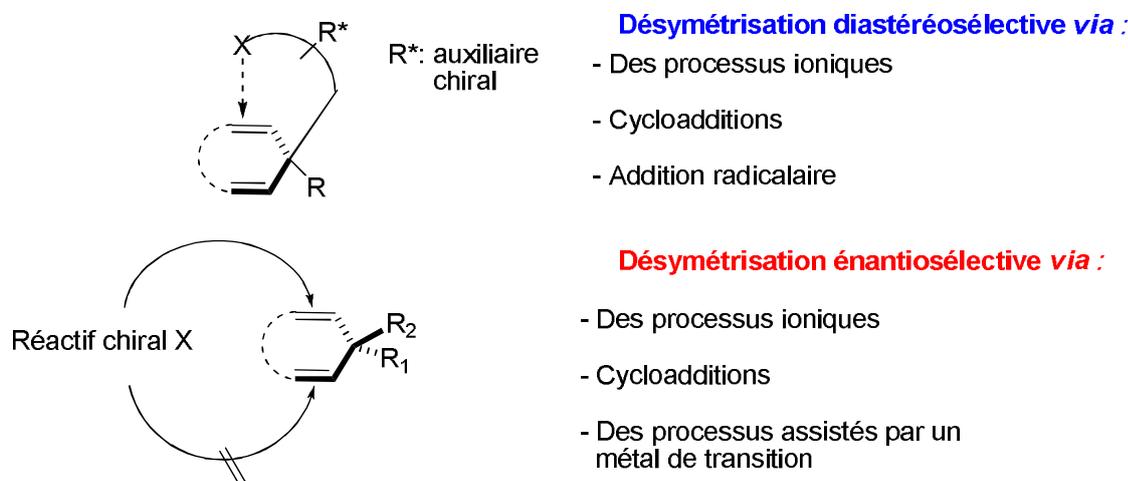


Figure 7. Désymétrisation de polyènes symétriques.

La désymétrisation peut se révéler une méthode de choix dans la synthèse de molécules naturelles. Par exemple, dans les années 90, Schreiber et coll. ont décrit la synthèse de (+)-KDO **60** dont l'étape clé est une désymétrisation énantiosélective (Schéma 28).⁵⁸ L'étape désymétrisante est une époxydation asymétrique de Sharpless⁵⁹ de la dioléfine non cyclique **57**, qui donne l'époxyde **58** avec de très bonnes diastéreo- et énantiosélectivité.

⁵⁸ (a) Schreiber, S. L.; Schreiber, T. S.; Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525-1529. (b) Smith, D. B.; Wang, Z.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron* 1990, *46*, 4793-4808. (c) Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9-17.

⁵⁹ Sharpless, K. B.; Kabuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

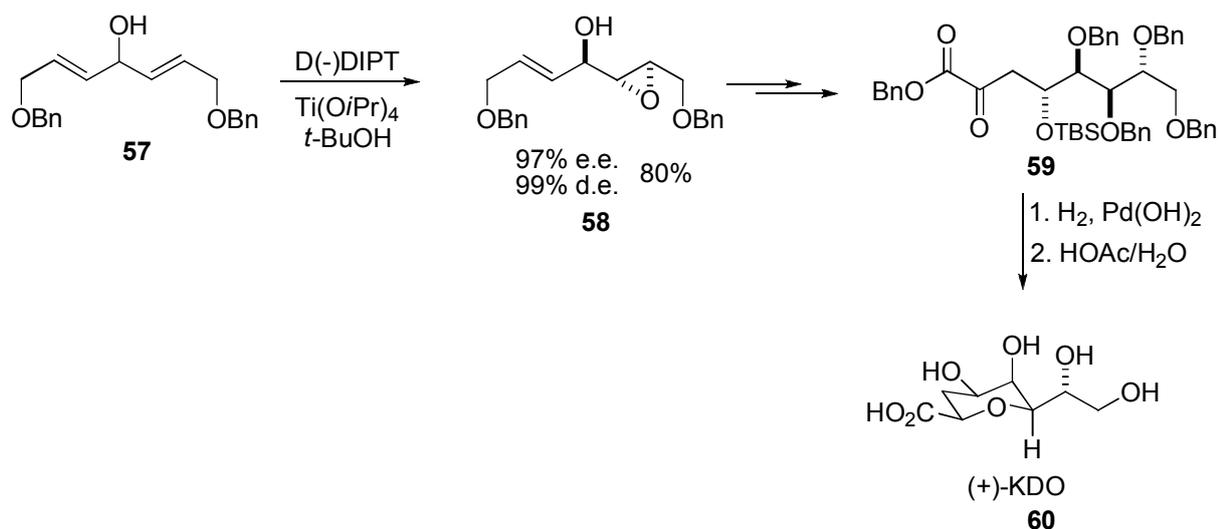


Schéma 28. Synthèse de (+) KDO **60** par désymétrisation énantiosélective.

Récemment, Vogel et coll. ont utilisé de façon élégante ce processus de désymétrisation pour la synthèse du composé **63** précurseur avancé de spirocétals des spongistatins.⁶⁰ A partir de la dioléfine cyclique **61** *méso*, six centres stéréogènes dont un quaternaire, sont générés en une seule étape (Schéma 29).

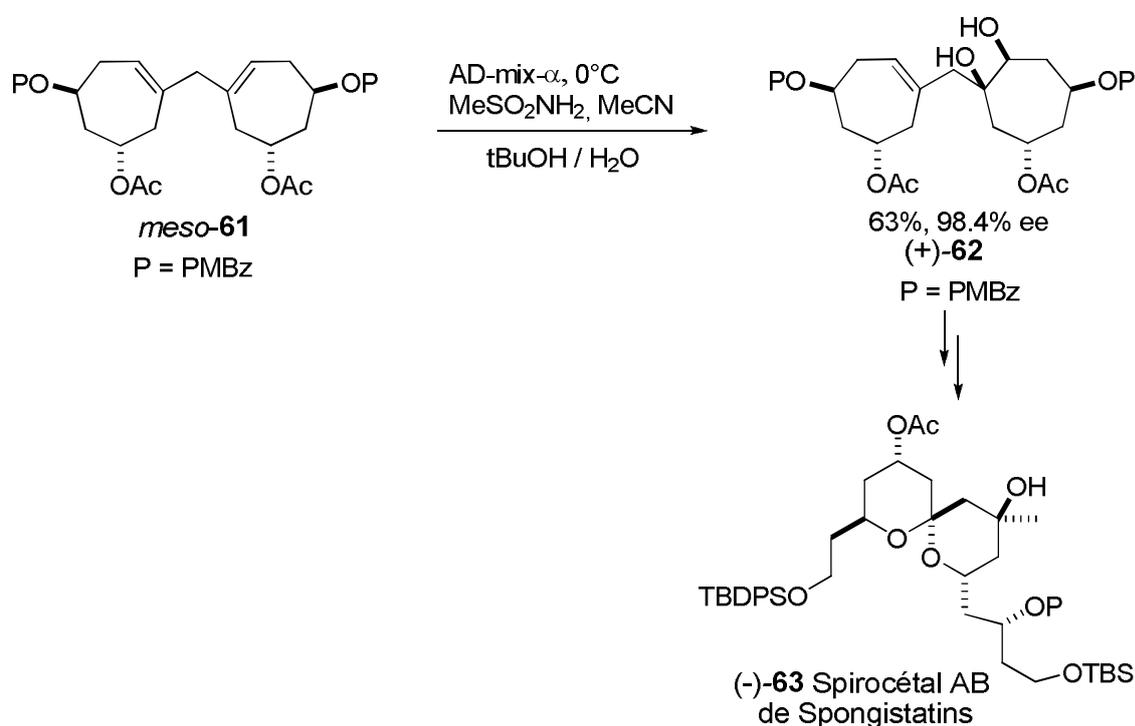


Schéma 29. Désymétrisation d'une dioléfine *méso*-**61** par réaction de dihydroxylation asymétrique.

⁶⁰ (a) Favre, S.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5107-5110. (b) Schwenter, M. E.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4091-4103. (c) Schwenter, M. E.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7869-7870. (d) Meilert, K. M.; Schwenter, M. E.; Shatz, Y.; Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2964-2967. (e) Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S.; Carmona, A. T.; Meilert, K. T.; Schwenter, M. E. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 131-137.

L'étape de désymétrisation est une dihydroxylation asymétrique de Sharpless de la dioléfine **61**, à l'aide de l'AD-mix- α [®], qui donne accès au produit **62** avec une très bonne énantiosélectivité (98.4% ee).

Nous rapportons ci-après, certains exemples de la littérature en série cyclopentadiényle et cyclohexadiényle, avant de présenter notre stratégie de désymétrisation de cycloheptatriènes substitués en C-7.

IV.2. Désymétrisation de cyclopentadiènes substitués en position C-5.

Parmi les approches qui permettent d'accéder à des produits naturels possédant un squelette cyclopentane en peu d'étapes, on note la désymétrisation de cyclopentadiènes substitués en C-5. Ganem et coll. ont décrit la synthèse énantiosélective de la mannostatine A **68**, en utilisant ce principe.⁶¹ L'étape-clé de cette synthèse est une étape de désymétrisation du cyclopentadiène **65** via une réaction de Diels-Alder en présence d'un acyl nitroso chiral (Schéma 30). Lors de l'étape de cycloaddition, trois centres asymétriques sont ainsi générés. Cependant, le cycloadduit est synthétisé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Ceci peut être rationalisé par l'encombrement stérique assez faible du substituant en C-5 (SMe), lequel, entraîne, par conséquent, une différenciation diastéréofaciale modeste.

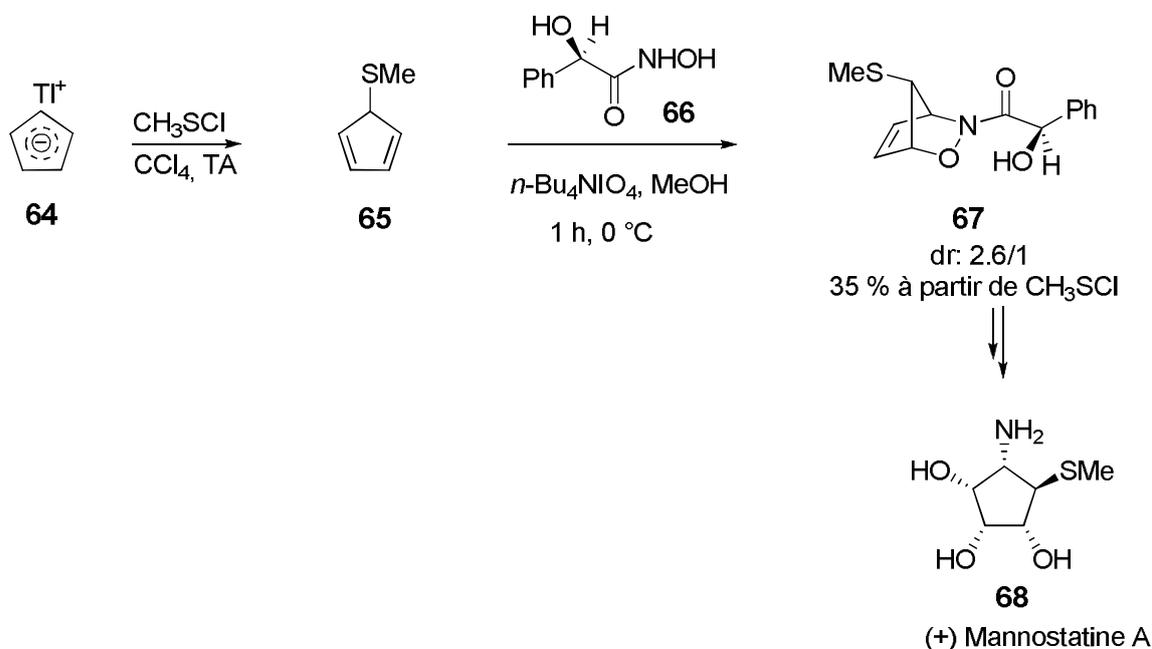


Schéma 30. Synthèse de la mannostatine par désymétrisation de **65**.

⁶¹ King, B. S.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089-5090.

La combinaison d'un substrat achiral tel que **69** et d'un réactif chiral énantio pur **71** permet la différenciation des deux faces énantiotopiques d'une oléfine et ainsi la désymétrisation de **69**. Le Schéma 31 illustre cette stratégie utilisée par Partridge pour la synthèse de la Loganin **72**, avec l'hydroboration asymétrique du cyclopentadiène **69** par le disopinocampénylborane **70**.⁶²

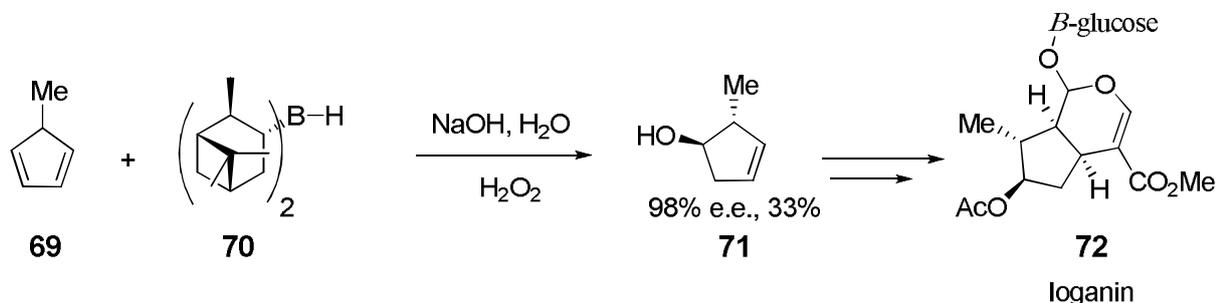


Schéma 31 . Désymétrisation par hydroboration.

Au sein de notre équipe, la désymétrisation de cyclopentadiènes silylés a été bien étudiée. Le groupe de Yannick Landais a notamment rapporté la cyclopropanation du cyclopentadiène **73**.^{1,63} Dans le cas présent, le groupe silicium, en raison de son encombrement, permet de différencier efficacement les deux faces du système π du diène lors de la cyclopropanation. Cette approche a permis, en peu d'étapes, d'accéder à des composés hautement fonctionnalisés de type carbasucres **75** (Schéma 32).

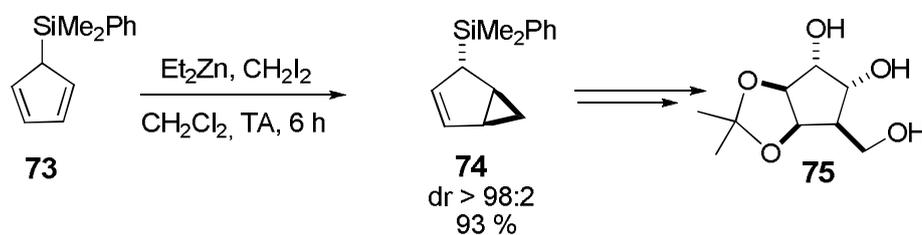


Schéma 32. Désymétrisation par cyclopropanation.

Le groupe silylé est utilisé pour créer une différenciation stérique qui conduit à un diastéreocontrôle élevé. Le silylcyclopentadiène **73** conduit ainsi, quasi exclusivement, à une diastérosélectivité faciale *anti* (produit **74**) avec un très bon rendement (Figure 8).

⁶² Partridge, J. J.; Chadha, N. K.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532-538.

⁶³ Au-Yeung, B. W.; Fleming, I. *J. C. S. Chem. Comm.* **1977**, 81.

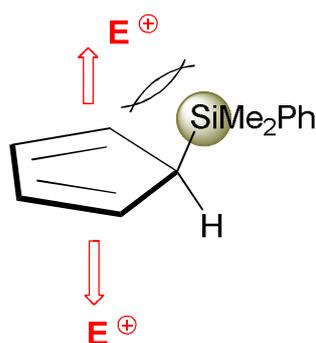


Figure 8 . Différenciation faciale.

Cette réaction de cyclopropanation a également été étudiée en version énantiosélective en présence d'un catalyseur de type Cu (I) et une base de Schiff chirale **77**.⁶⁴ Une fois encore, le silicium exerce un contrôle diastéréofacial conduisant majoritairement au cyclopropane *anti* **76**. La base de Schiff permet de différencier partiellement les oléfines énantiotopiques (Schéma 33).

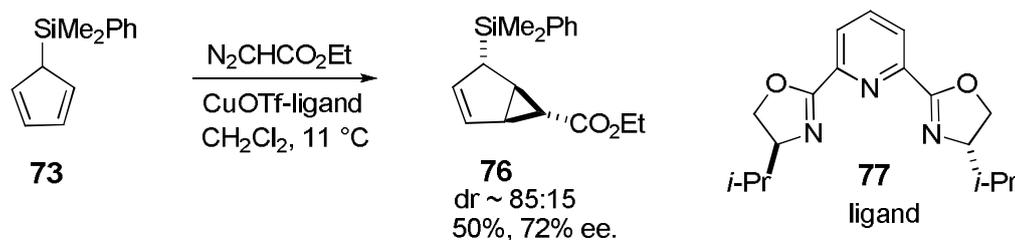


Schéma 33. Désymétrisation par cyclopropanation énantiosélective.

IV.3. Désymétrisation de cyclohexa-2,5-diènes substitués en C-6.

Plusieurs processus de désymétrisation de cyclohexa-2,5-diènes substitués en C-6 ont été décrits récemment.⁵⁷ Dans ce paragraphe, deux modes d'action (intramoléculaires et intermoléculaires) aboutissant à la désymétrisation énantiosélective de substrats vont être abordés.

IV.3.1. Processus intramoléculaires.

Récemment, Landais et coll. ont rapporté une approche synthétique au squelette de l'aspidospermidine **82**, grâce à la désymétrisation du cyclohexadiène **78**, *via* une réaction de double amination oxydante palladocatalysée (Schéma 34).⁶⁵

⁶⁴ Allais, F.; Angelaud, R.; Camuzat-Dedenis, B.; Julienne, K.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1069-1073.

⁶⁵ Beniazza, R.; Dunet, J.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3913-3916.

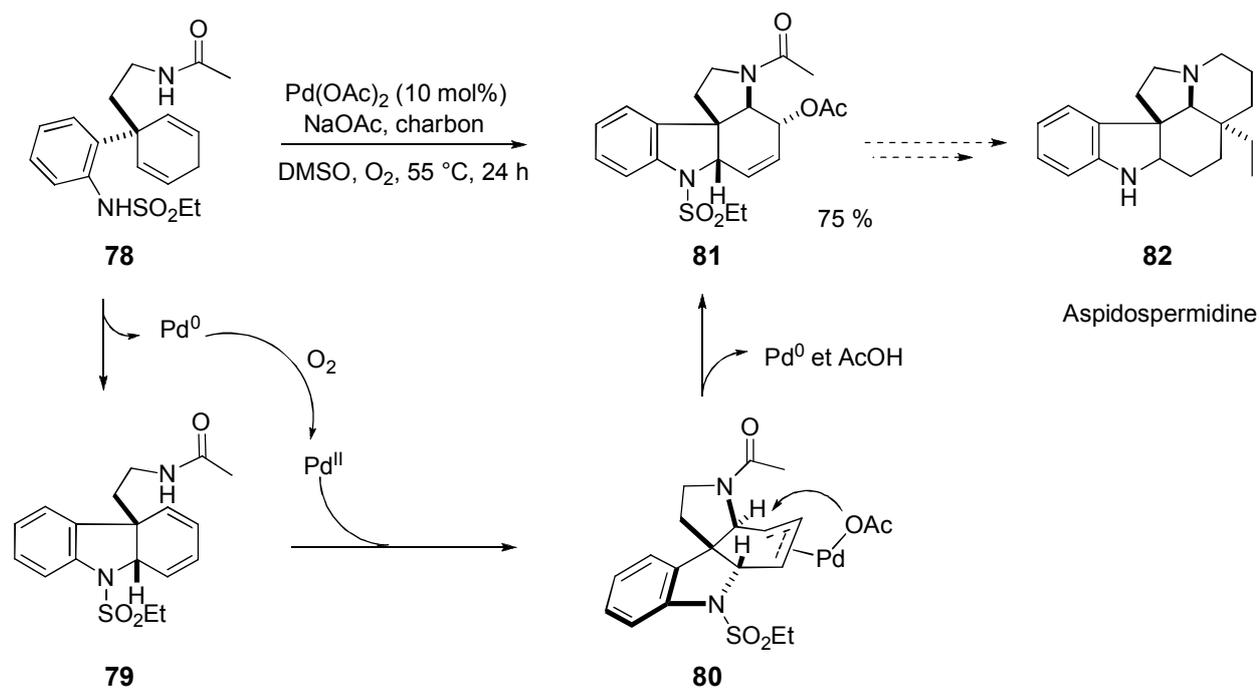


Schéma 34. Synthèse du squelette de l'aspidospermidine par une cascade palladocatalysée.

La cascade palladocatalysée débute par une complexation du palladium avec le cyclohexadiène **78**. La première cyclisation met en jeu le groupement NHSO₂Et, qui possède le proton le plus acide, au cours d'une réaction d'amination oxydante. Après une β -élimination, le diène conjugué **79** est formé, puis subit une deuxième amination oxydante, après réoxydation du Pd (0) en Pd (II) par l'oxygène. La dernière étape consiste en une migration d'acétate, présent sur le palladium, sur la face la moins encombrée du cycle.

Il convient de noter que quatre nouveaux centres stéréogènes et deux cycles sont formés. De plus, le produit **81** est obtenu sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère. Une version énantiosélective de cette réaction devra être développée en utilisant des ligands chiraux du palladium.

Un autre processus de désymétrisation, basé sur une double réaction de Michael a été développé en même temps que l'approche palladocatalysée afin d'accéder à la cétone de Büchi protégée **85** (Schéma 35).⁶⁵ Cette dernière est un intermédiaire de synthèse clé pour accéder à la famille des aspidosperma et ceux très étudiés des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (vindoline).⁶⁶

⁶⁶ (a) Ando, M.; Büchi, G.; Ohnuma, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6880-6881. (b) Heureux, N.; Wouters, J.; Marko, I. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5245-5248.

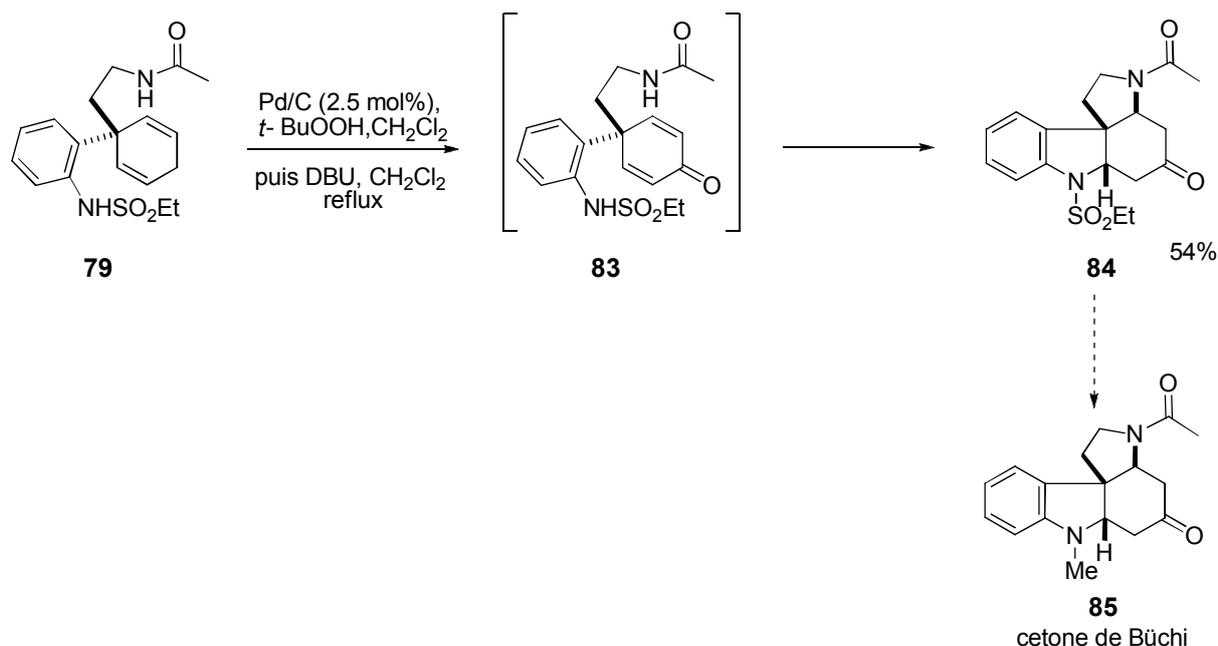


Schéma 35. Désymétrisation *via* une double réaction de Michael.

Après oxydation du cyclohexadiène **78** par *t*-BuOOH, en présence de palladium sur charbon comme catalyseur, la cyclohexadiénone **83** formée subit deux additions de Michael en cascade. Le processus de désymétrisation s'est avéré très efficace puisque le tétracycle **84** est obtenu avec un rendement de 54% à partir du cyclohexadiène **78** en seulement 3 étapes.

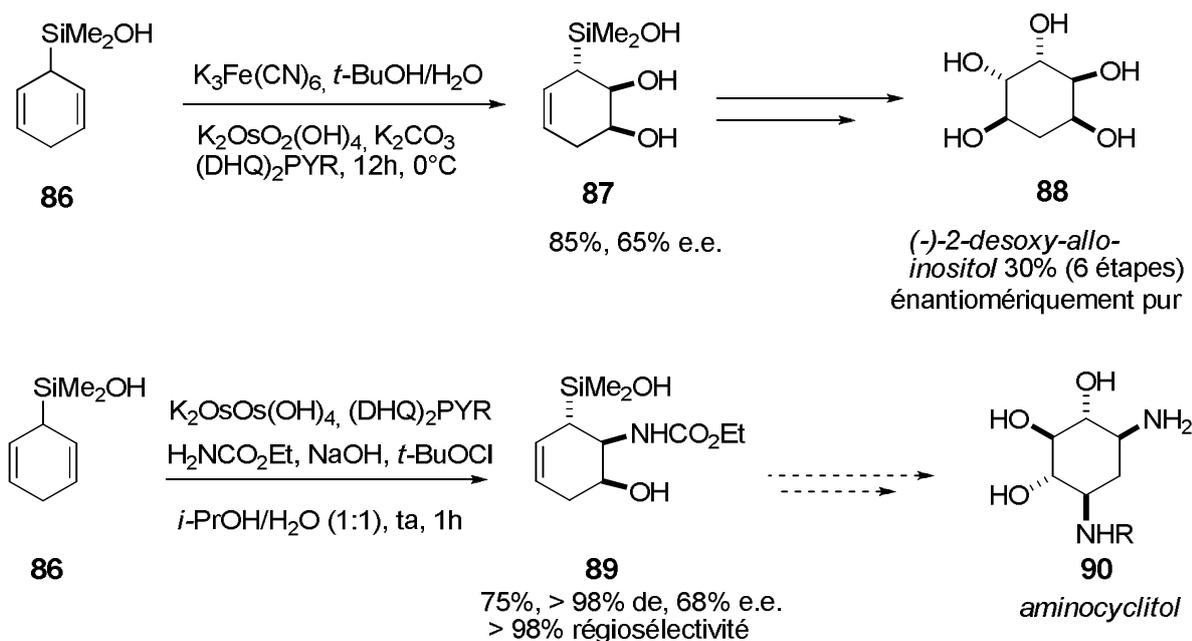
IV.3.2. Processus intermoléculaires.

La dihydroxylation⁶⁷ et l'aminohydroxylation⁶⁸ asymétriques de Sharpless sont des processus qui peuvent être utilisés efficacement dans les réactions de désymétrisation. Cette méthodologie a été largement utilisée dans la synthèse de différents produits naturels tels que des cyclitols ou aminocyclitols.

Dans les années 1990, notre laboratoire s'est intéressé à la désymétrisation du cyclohexadiène silylé **86** *via* des réactions de dihydroxylation et d'aminohydroxylation asymétriques de Sharpless (Schéma 36).²

⁶⁷ (a) Wang, L.K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568-7570. (b) Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570-7571. (c) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

⁶⁸ (a) Li, G.; Chang, H.T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 451-454. (b) Rudolph, J.; Sennhenn, P. C.; G.; Vlaar, C.P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2810-2813. (c) Li, G.; Angert, H.H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2814-2817.

Schéma 36. Désymétrisation du cyclohexadiène **86**.

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe IV-2, la présence d'un groupement silylé en C-6 est très importante car il permet d'obtenir, de part son encombrement stérique, une très bonne diastéréosélectivité faciale, les attaques procédant toujours en *anti*. Dans le cas de la dihydroxylation, le ligand (DHQ)₂PYR permet de différencier les oléfines énantiotopiques, conduisant à des excès énantiomériques moyens de l'ordre de 65% (produit **87**).

Dans le cas de l'aminohydroxylation de Sharpless (Schéma 33), la réaction est à la fois diastéréosélective et régiosélective (l'atome d'azote étant localisé en position α du groupement silylé (produit **89**)).

Récemment, Micouin et coll. ont rapporté une approche similaire sur des cyclohexadiènes substitués en C-6 par des hydrazines (Schéma 37).⁶⁹

⁶⁹ Errasti, G.; Koundé, C.; Mirguet, O.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2912-2915.

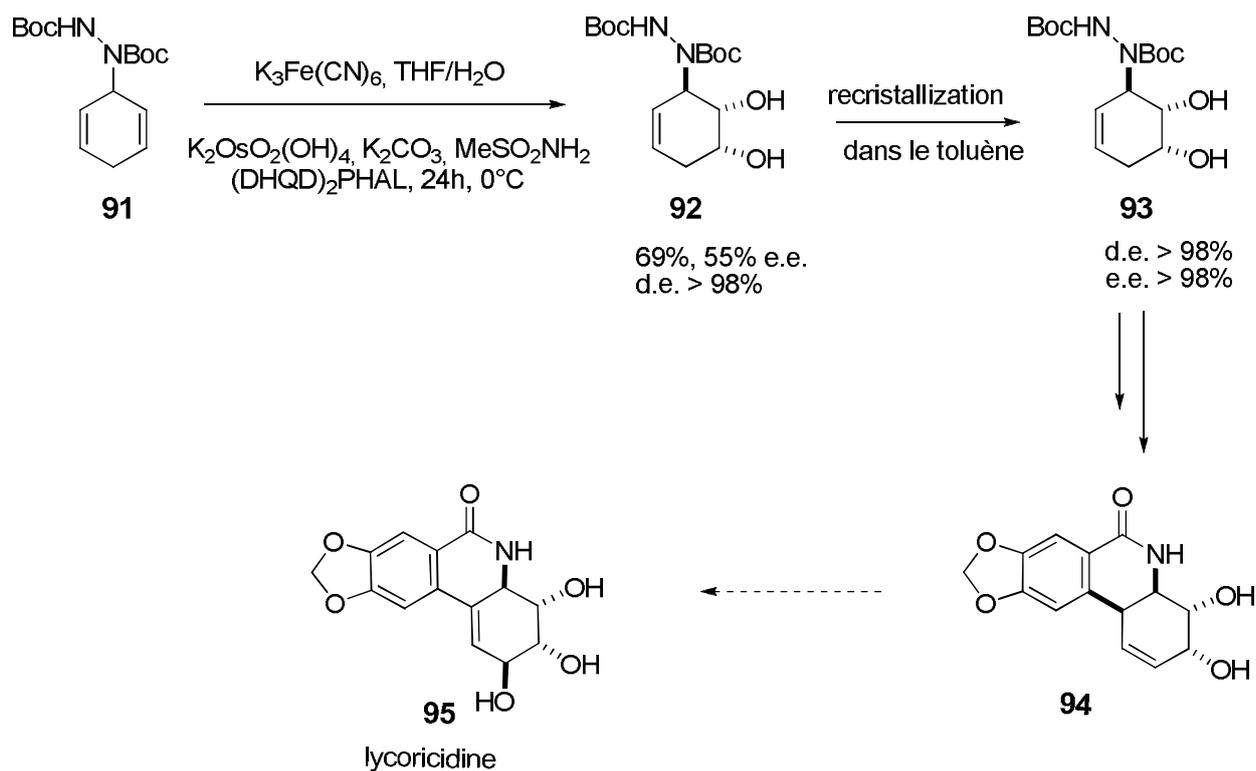


Schéma 37. Désymétrisation du cyclohexadiène substitué par une hydrazine.

La diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité obtenues sont similaires à celles observées avec les dérivés silylés. Il est à noter que dans certains cas, il a été possible d'augmenter la pureté optique du diol par simple recristallisation (produit **93**). Celui-ci a alors été utilisé dans la synthèse de composés de type lycoricidine **95**.

Les études menées dans notre laboratoire sur la désymétrisation des cyclopentadiènes et des cyclohexadiènes silylés avaient toutes pour objectif une application à la synthèse totale de molécules naturelles et/ou biologiquement actives.

Les objectifs de cette thèse étaient d'étendre cette méthodologie aux précurseurs silylés **96**, afin d'accéder rapidement à des composés naturels tels que les calystégines **95** et des amino-heptitol tels que **97**. D'autre part, des développements inopinés ont également montré que l'intermédiaire **96** pouvait également conduire à des squelettes du type Lycoricidine **95** et Conduramine A-1 **99** (Schéma 38).

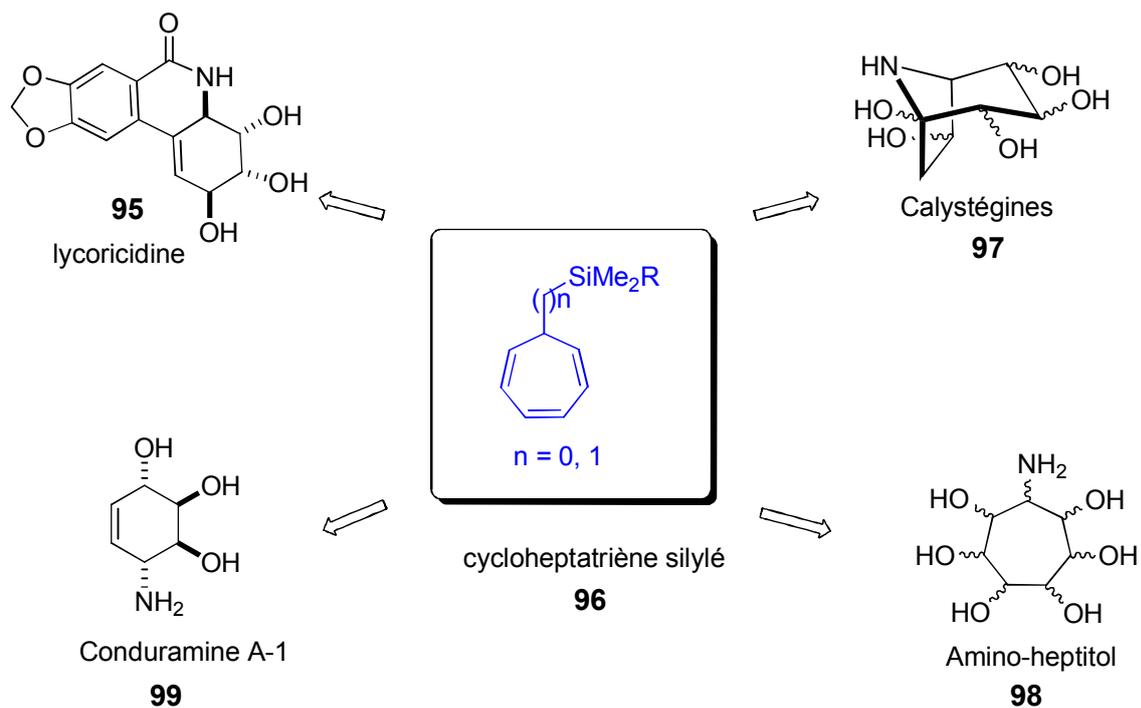


Schéma 38. Accès possible à différents produits naturels par désymétrisation de cycloheptatriène **96**.

Dans le chapitre suivant, nous développerons la synthèse des cycloheptatriènes silylés de type **96** et leur désymétrisation *via* des réactions de dihydroxylation pour l'approche synthétique de composés de type calystégines ou amino-heptitol.

Chapitre II

**Approche synthétique
d'analogues de calystégines
via la désymétrisation des
cycloheptatriènes silylés.**

CHAPITRE II. Approche synthétique d'analogues de calystégines *via* la désymétrisation des cycloheptatriènes silylés.

I. Généralités sur les Calystégines.

I.1. Introduction.

Jusqu'aux années 1990, les pipéridines polyhydroxylées, les pyrrolidines polyhydroxylées, les indolizidines et les pyrrolizidines constituaient les 4 familles structurales de composés aminés connus, constituant la famille des iminosucres : des mimes de sucres où l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote (Figure 9).

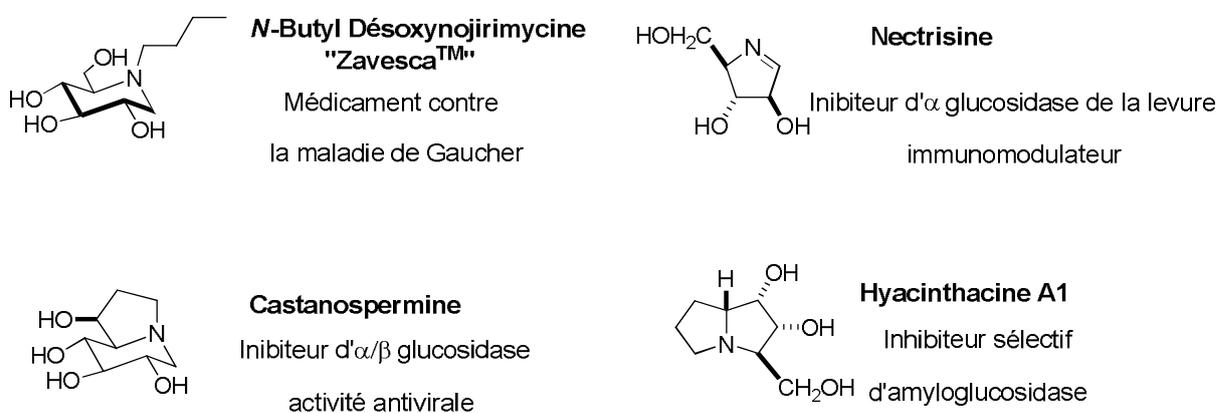


Figure 9. Les iminosucres.

Une cinquième catégorie est venue s'ajouter à la famille de ces glycomimétiques avec la découverte des calystégines.⁷⁰ Les premières calystégines ont été détectées dans la belladone



(*Atropa belladonna*), plante herbacée vivace toxique de la famille des Solanacées dont est issue l'atropine, alcaloïde qui agit sur le système nerveux central et périphérique.

C'est en 1988 que les premières calystégines ont été isolées à partir d'extraits de racines de *Calystegia sepium*, à l'origine de leur nom.⁷¹

⁷⁰ (a) Dragger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211-223. (b) Watson, A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265. (c) Biastoff, S.; Dräger, B. *Alkaloids*, **2007**, *64*, 49-102. (d) Asano, N. *Glycoscience* **2008**, 1887-1911.

⁷¹ Tepfer, D.; Goldmann, Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161

I.2. Structure.

Les premiers composés isolés⁷² furent les calystégines A₃, B₁ et B₂, alcaloïdes de type nortropane polyhydroxylés, possédant 3 ou 4 groupements hydroxyles dans des positions variées. (Figure 10).

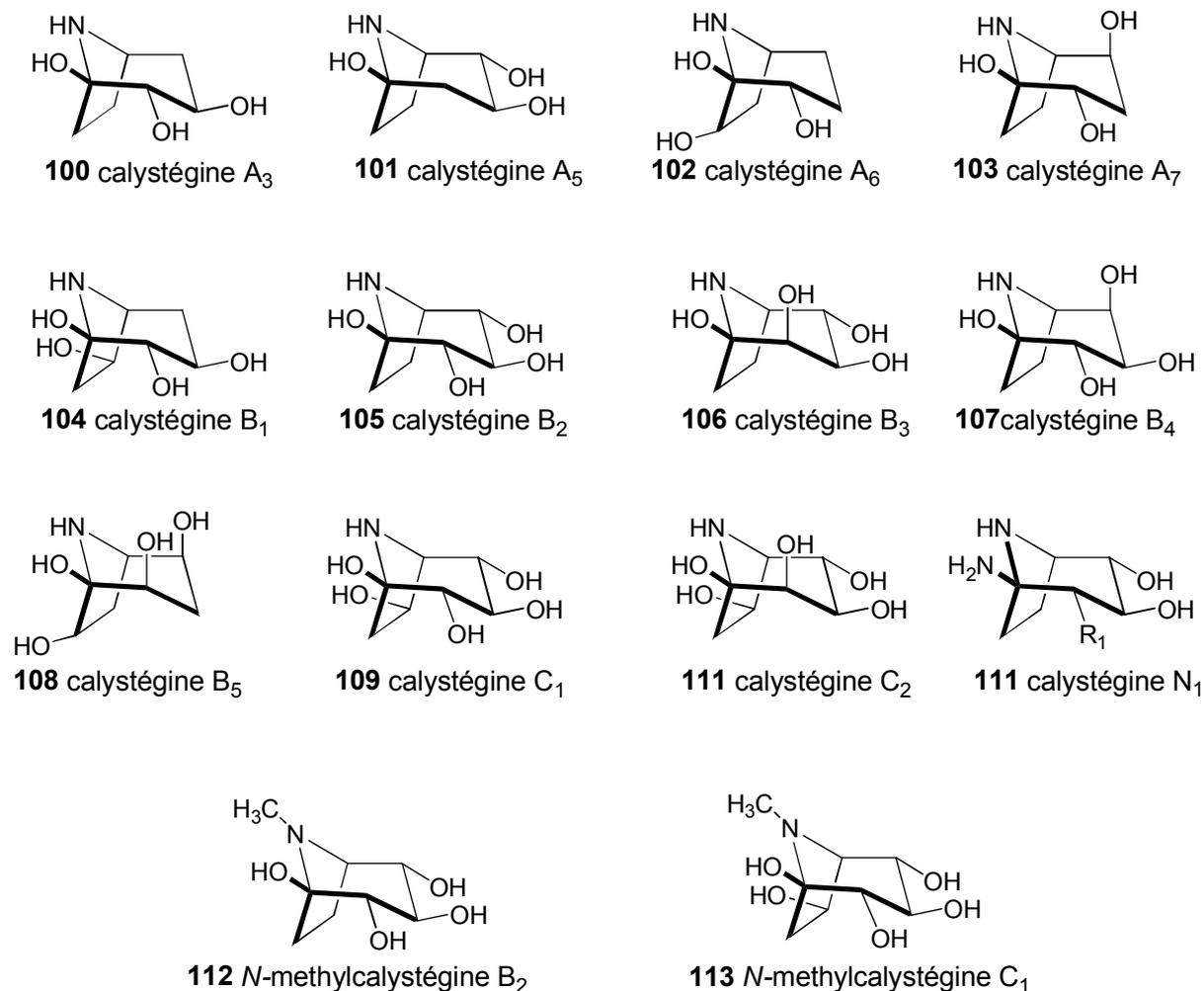


Figure 10. Structure des calystégines naturelles connues.

I.3. Isolation.

Compte tenu de leur caractère hydrophile et de leur basicité, les calystégines sont purifiées à partir d'extraits aqueux sur des résines échangeuses d'ions. La première description rapporte que les extraits de racines de *Calystegia sepium* sont soumis à une chromatographie échangeuse de cations pour obtenir un enrichissement en alcaloïde basique. Les amino-acides sont éliminés par

⁷² Goldmann, A.; Milat, M.L.; Ducrot, P.H.; Lallemand, J. Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D. *Phytochemistry* **1990**, 29, 2125-2127.

addition de souche B6 806 d'*Agrobacterium tumefaciens*. L'isolation finale se fait toujours par HPLC sur une colonne aminée. Une description générale des différentes procédures a été rapportée par Fellows et Fleet.⁷³ Globalement, les méthodes d'isolation d'alcaloïdes polyhydroxylés sont laborieuses. Suivant ces différentes méthodes, 26 calystégines, nortropanes de type calystégine et glycosides de calystégines ont été isolés à ce jour.

I.4. Biosynthèse.

Dräger⁷⁴ et Yamada⁷⁵ ont proposé une biosynthèse des calystégines, dont le point de départ serait la tropinone **116** (Schéma 39). La biosynthèse de cette dernière, à partir de la putrescine **114**, est bien connue.⁷⁶ La fonction cétone de la tropinone **116** est réduite stéréospécifiquement pour conduire, soit à la tropine **117** qui est incorporée dans l'hyoscyamine, soit à la pseudotropinone **118** qui serait ensuite incorporée dans les calystégines. Les auteurs ont isolé et purifié deux tropinones reductases, TR I, isolée des racines de *Datura stramonium* qui synthétise la tropine **117** et TR II, isolée de *Atropa belladonna* qui synthétise la pseudotropine **118**. Les étapes de biosynthèse qui conduiraient aux calystégines à partir de la pseudotropine **118** sont actuellement à l'étude. Elles comporteraient des oxydations spécifiques du squelette tropane et plus particulièrement une oxydation en tête de pont afin de donner la fonction hémiaminalique et une déméthylation pour accéder au squelette des calystégines.

⁷³ Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. *J. Chromatogr.* **1989**, *43*, 539-559

⁷⁴ (a) Portsteffen, A.; Dräger, B.; Nahrstedt, A. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1135-1138. (b) Dräger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211-223.

⁷⁵ Hashimoto, T.; Nakajima, K. G.; Ongena Yamada, Y. *Plant Physiol.* **1992**, *100*, 836-845.

⁷⁶ Baralle, F. E.; Gros, E. G. *J.Chem.Com. (D)* **1969**, 721.

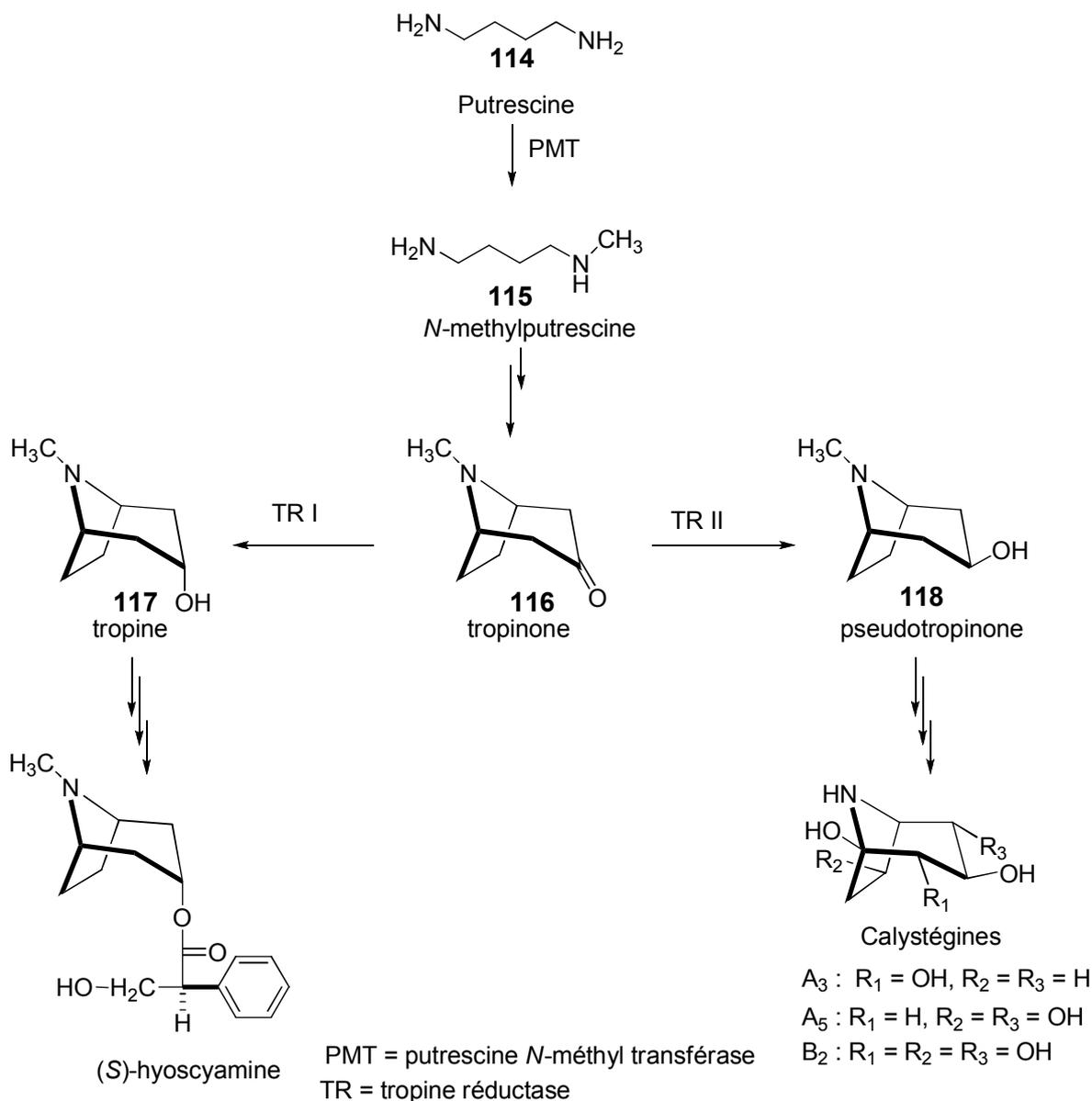


Schéma 39. Biosynthèse des calystégines.

II. Activités biochimiques et intérêt biologique.

Les calystégines sont bien connues pour leur rôle d'inhibiteurs de glycosidases.⁷⁷ A ce jour, et à notre connaissance, leur effet sur d'autres enzymes n'a jamais été rapporté. Ces composés

⁷⁷ (a) Simmonds, M. S. J.; Kite, G. C.; Porter, E. A. in *Iminosugars as Glycosidase inhibitors – Nojirimycin and Beyond*, ed. A. E. Stütz, Wiley-VCH, Weinheim **1999**. (b) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680. (c) Asano, N.; Kato, A.; Watson, A. A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 145-154. (d) Asano, N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 471-484. (e) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R. (f) Goldmann, A.; Message, B.; Tepfer, D. Molyneux, R. J.; Duclos, O.; Boyer, F. D.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1137-1142. (g) Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Watson, A. A.;

possèdent en effet deux caractéristiques structurales remarquables qui expliquent leur rôle d'inhibiteurs potentiels de glycoenzymes telles que les glycosidases. Ils présentent en effet la possibilité de développer une charge positive qui mimerait ainsi l'état de transition de type oxocarbénium admis pour les glycosidases.

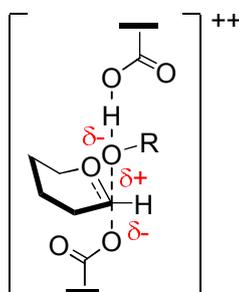


Figure 11. Etat de transition de type oxocarbénium.

Ils possèdent également une contrainte conformationnelle intéressante due à la structure bicyclique.⁷⁸ La calystégine B₂ par exemple est pseudosymétrique si l'on considère les groupements hydroxyles et pourrait en théorie se lier dans deux directions, avec l'azote endocyclique à la place de l'oxygène endocyclique, (représentation **A**, c'est à dire comme un iminosucre), soit avec l'azote endocyclique en position anomérique (représentation **B**, c'est à dire comme un 1-*N*-iminosucre) (Figure 11). Une fois protonés, ces composés présentent donc une charge positive pouvant interagir selon deux directions avec les carboxylates des sites actifs des enzymes. Récemment, la calystégine B₂ a été co-cristallisée avec une β -glucosidase de *Thermotoga maritima* (TmGH1), dans le site actif de laquelle l'inhibiteur adopte une conformation chaise ⁴C₁ (Schéma 40). Des mesures de *K_i* à différents pH ont montré que la calystégine était sous forme protonée. L'atome d'azote est capable d'interagir à la fois avec le donneur (acide ou base) et le nucléophile. Ce mode d'interaction de la calystégine B₂ avec une β -glucosidase ne peut pas être transféré aux autres glycosidases. De plus, il est particulièrement difficile de prévoir l'affinité *in vivo* d'un composé donné.

Nash, R. J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 173-178. (h) Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M. Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *248*, 296-303.

⁷⁸ (a) Gloster, T. M.; Madsen, R.; Davies, G. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 738-742. (b) Overkleef, H. S.; Renkema, G. H.; Neele, J.; Vianello, P.; Hung, I. O.; Strijland, A.; Van der Burg, A. M.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K.; Aerts, J. M. F. G. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 26522-26527.

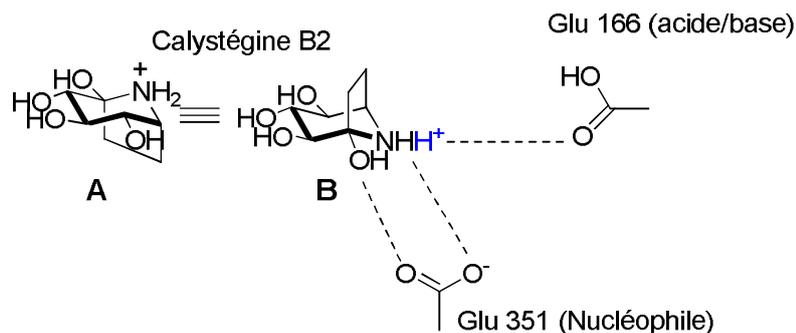


Schéma 40. Calystégine B₂ dans le site actif d'une β -glycosidase de TmGH1.

Les iminosucres sont bien connus pour leur intérêt thérapeutique.⁷⁹ Les dérivés nortropane de type indolizidine tels que la castanospermine ou la swainsonine présentent des activités biologiques qui vont bien au delà de simples inhibiteurs de glycosidases. Pour la castanospermine et ses dérivés, on peut noter des activités thérapeutiques notables contre certaines maladies lysosomales,⁸⁰ des activités comme antiviraux,⁸¹ agents anticancéreux,⁸² antidiabétiques,⁸³ et comme agents immunomodulateurs.⁸⁴ La swainsonine présente elle aussi des activités thérapeutiques remarquables comme anticancéreux⁸⁵ (elle se trouve actuellement en phase clinique I contre le cancer du colon), antiviral,⁸⁶ et immunosuppresseur.^{15a}

En 2006, Asano et Fan⁸⁷ ont rapporté des résultats intéressants concernant l'activité des calystégines A₃, B₁, B₂ et C₁ sur la β -glucocérébrosidase humaine, β -glucosidase lysosomale dont l'activité déficiente est à l'origine de la maladie de Gaucher, maladie rare de la famille des maladies lysosomales (Tableau 1). Les activités inhibitrices restent cependant très éloignées de celle de l'isofagomine, meilleur inhibiteur connu à ce jour.

⁷⁹ *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*, Compain P., Martin O. R. Eds Wiley, Town, **2007**.

⁸⁰ Tropak, M. B.; reid, S. P.; Guiral, Withers, S. G.; Mahuran, D. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 13478-13487.

⁸¹ (a) Fleet, G. W. J.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tyms, A. S.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Smith, W. P.; Chan Son, J.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *FEBS Letters* **1988**, *237*, 128-132. (b) Jacob, T G. S.; Rademacher, W.; Tyms, A. S.; Dwek, R. A. European Patent 0378 984 A2, 1990. (c) Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virology* **2005**, *79*, 8698-8706.

⁸² Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222.

⁸³ Asano, N.; Kato, H.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A., Nash, R., J. *Carbohydrate Res.* **1996**, *293*, 195-204.

⁸⁴ (a) Wall, K. A.; Pierce, J. D.; Elbein, A. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 5644-5648. (b) Grochowicz, M.; Hibberd, A. D.; Smart, Y. C.; Bowen, K. M.; Clark, D. A.; Cowden, W. B.; Willenborg, D. O. *Transplant Immun.* **1996**, *4*, 275-285.

⁸⁵ Dennis, J. W.; Koch, K. *J. Nat. Cancer Institute* **1989**, *81*, 1028-1033.

⁸⁶ Winkler, D. A.; Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2084-2089.

⁸⁷ Chang, H.; Asano, N.; Ishii, S. Ichikawa, Y. Fan, J. *FEBS Journal* **2006**, *273*, 4082-4092.

L'inhibiteur	IC ₅₀ (μM)
Calystéguine A ₃	3.1
Calystéguine A ₅	2.5
Calystéguine C ₁	1.0
Calystéguine B ₂	2.5
Isofagomine	0.04

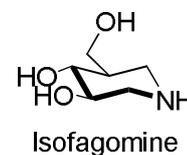


Tableau 1. Inhibition *in vitro* de la glucocérébrosidase humaine (c=0.1M).

Les calystéguines apparaissent donc comme des composés extrêmement intéressants du point de vue de leur potentiel thérapeutique. Aussi, ces composés ont fait l'objet d'un intérêt croissant de la part des chimistes de synthèse et parmi les calystéguines d'origine naturelle, les calystéguines A₃, A₇, B₂, B₃ et B₄ ont été synthétisées.

III. Etude bibliographique : Voies d'accès aux calystéguines et leurs analogues.

Dans les différentes synthèses totales des calystéguines et leurs analogues, trois voies de synthèse ont été décrites:⁸⁸

- Synthèse à partir d'une molécule chirale, éventuellement naturelle ("pool-chiral"), qui procure les éléments de chiralité.
- Synthèse à partir de composés prochiraux avec utilisation d'un réactif chiral qui induit une sélectivité lors de la réaction.
- Synthèse à partir d'un composé *méso* par désymétrisation enzymatique.

⁸⁸ Pollini, G. P.; Benetti, S.; De Risi, C.; Zanirato, V. *Chem.Rev.* **2006**, 2434-2454.

III.1. Synthèse des calystégines et ces dérivés *via* une approche issue du « pool chiral ».

III.1.1. Synthèse des calystégines.

La majorité des approches synthétiques des Calystégines ou de leurs analogues, utilise des composés chiraux dont la stéréochimie est déjà fixée comme dans le cas des glycosides. Les synthèses totales de la calystégine B₂ utilisent notamment le *D*-glucose comme substrat de départ (Schéma 41).

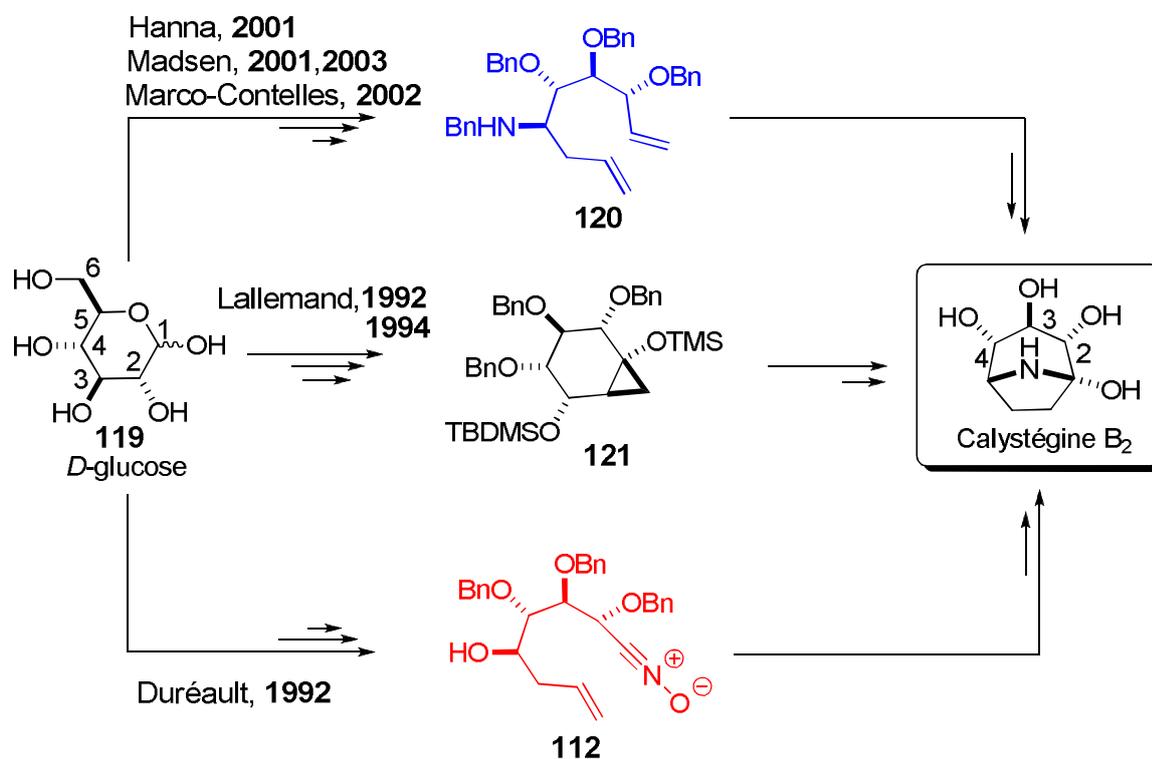


Schéma 41 . Synthèse de la calystégine B₂ à partir de *D*-glucose.

En 1992, Lallemand⁸⁹ et Duréault,⁹⁰ ont décrit les premières synthèses totales de la Calystégine B₂ à partir de *D*-glucose **119**. La synthèse de Lallemand procède *via* une expansion de cycle de l'intermédiaire cyclopropane **121**, alors que celle rapportée par Duréault met en œuvre une cycloaddition [3+2] intramoléculaire d'un oxyde de nitrile oléfinique **122**.

⁸⁹ (a) Boyer, F. D.; Lallemand, J. Y. *Synlett* **1992**, 969-971. (b) Boyer, F. D.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10443-10458.

⁹⁰ (a) Duclos, O.; Duréault, A.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1059-1062. (b) Duclos, O.; Mondange, M.; Duréault, A.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8061-8064.

La métathèse cyclisante étant devenue un outil incontournable en chimie organique en raison de son efficacité et de sa sélectivité,^{91,92,93,94,95} elle a été largement utilisée pour la préparation de carbocycles hautement fonctionnalisés. Hanna,⁹⁶ Madsen,⁹⁷ et Marco-Contelles⁹⁸ ont rapporté, de façon quasi concomitante, la synthèse de la calystégine B₂ à partir de *D*-glucose utilisant une métathèse cyclisante (RCM) comme étape-clef (Schéma 42).

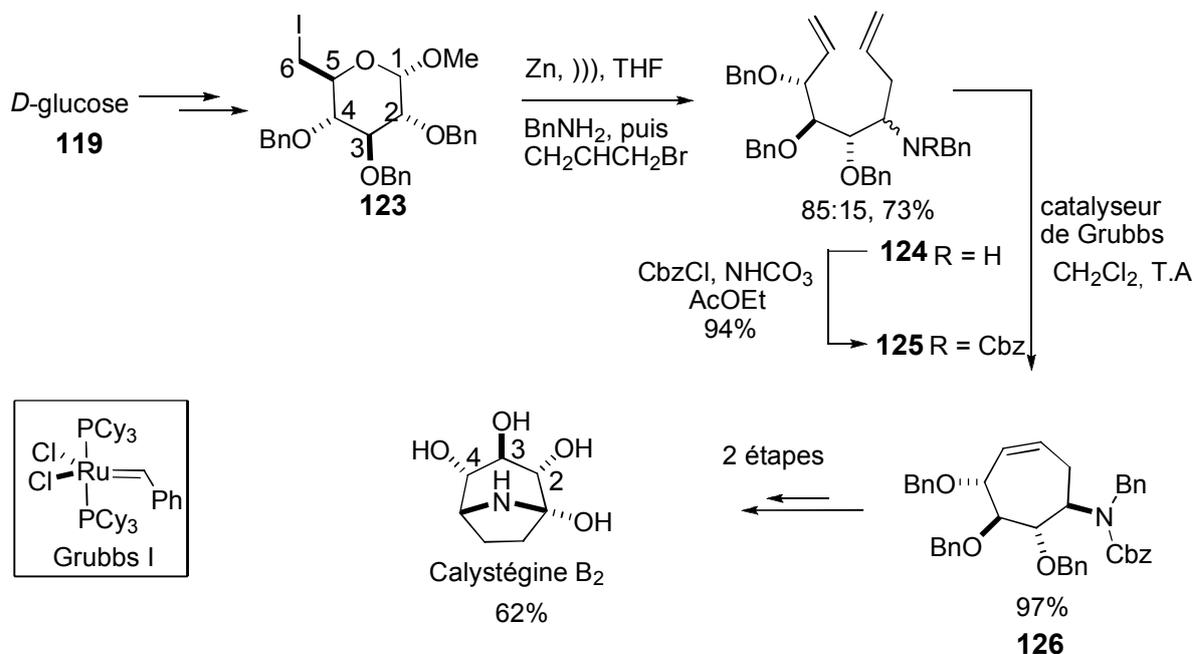


Schéma 42. Synthèse de la calystégine B₂ *via* une métathèse cyclisante.

Cette approche est basée sur une réaction tandem assistée par le zinc.^{99,100} En effet, le composé **123** subit en cascade, une ouverture réductrice de cycle, suivie d'une allylation et enfin une amination en une seule étape en présence du zinc et de benzylamine. L'addition de bromure d'allyle sur l'imine intermédiaire conduit à la formation du produit **124** avec une bonne diastéréosélectivité et un bon rendement. Après protection de l'atome d'azote (désactivation) le composé **126** est obtenu *via* une métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs-I. Après quelques aménagements fonctionnels, la calystégine B₂ est obtenue en deux étapes.

⁹¹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G. Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

⁹² Cossy, J. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, pp. 1459-1459 (1).

⁹³ Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829-1846.

⁹⁴ Holub, N.; Blechert, S. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1064-1082.

⁹⁵ Van Otterlo, W. A.L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782.

⁹⁶ Boyer, F. D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1275-1277.

⁹⁷ (a) Skaanderup, P. R.; Madsen, R. *Chem. Commun.* **2001**, 1106-1107. (b) Skaanderup, P. R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2115-2112.

⁹⁸ Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705-3717.

⁹⁹ (a) Hyldtoft, L.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444-8452. (b) Hyldtoft, L.; Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Chem. Commun.* **1999**, 2101-2102.

¹⁰⁰ Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651-2654.

Madsen et coll. ont appliqué cette méthodologie afin d'accéder à diverses Calystégines à partir de différents sucres (Schéma 43). La calystégine B₃⁹⁷ a ainsi été obtenue à partir de *D*-galactose **127** via l'intermédiaire **130**, le *D*-mannose **129** a conduit à la calystégine B₄⁹⁷ via l'intermédiaire **132**. En 2009, les auteurs ont également décrit la synthèse de la calystégine A₃ à partir de *D*-glucose.¹⁰¹

Récemment, l'équipe de Csuk a utilisé la même méthodologie pour synthétiser la calystégine A₇ à partir de *D*-glucose via l'intermédiaire **134**.¹⁰² D'autre part, la Calystégine B₃ a été synthétisée à partir de la *D*-glucosamine, via l'intermédiaire **131**.¹⁰³

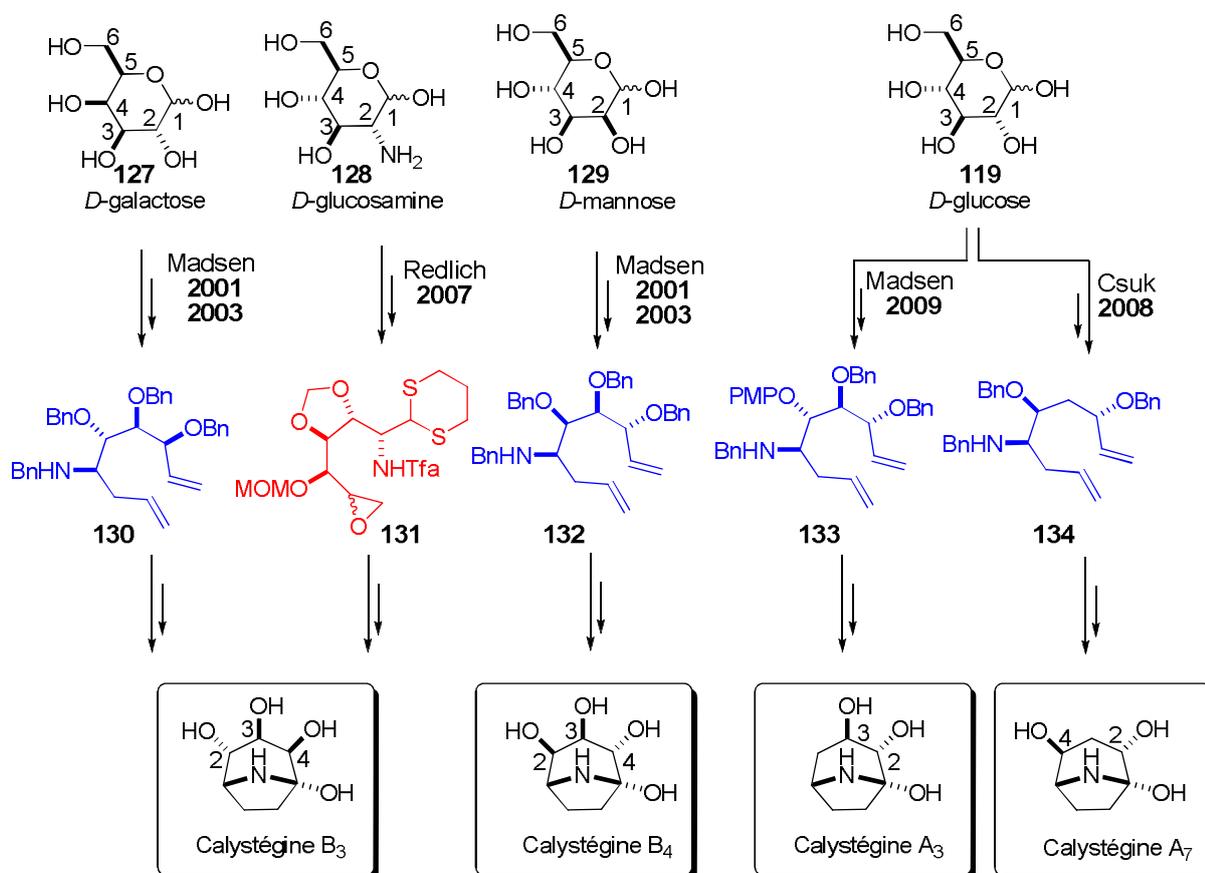


Schéma 43. Synthèses de différentes calystégines à partir de glycosides variés.

III.1.2. Synthèse d'analogues de calystégines.

Plusieurs approches synthétiques d'analogues de calystégines utilisant des sucres, ont été développées ces dernières années.¹⁰⁴

¹⁰¹ Monrad, R. N.; Pipper, C.B.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3387-3395.

¹⁰² Csuk, R.; Prell, E.; Reibmann, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9417-9422.

¹⁰³ Chen, Y.L.; Redlich, H.; Bergander, K.; Frohlich, R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3330-3339.

L'équipe de Yamada a décrit la synthèse de l'analogue **137**, à partir du D-ribose (Schéma 44).¹⁰⁵ L'étape clé de cette synthèse est une cycloaddition-1,3 dipolaire intramoléculaire d'une nitronne oléfinique **I**, générée (intermédiairement) par condensation de la *N*-méthylhydroxylamine sur l'aldéhyde **135**.

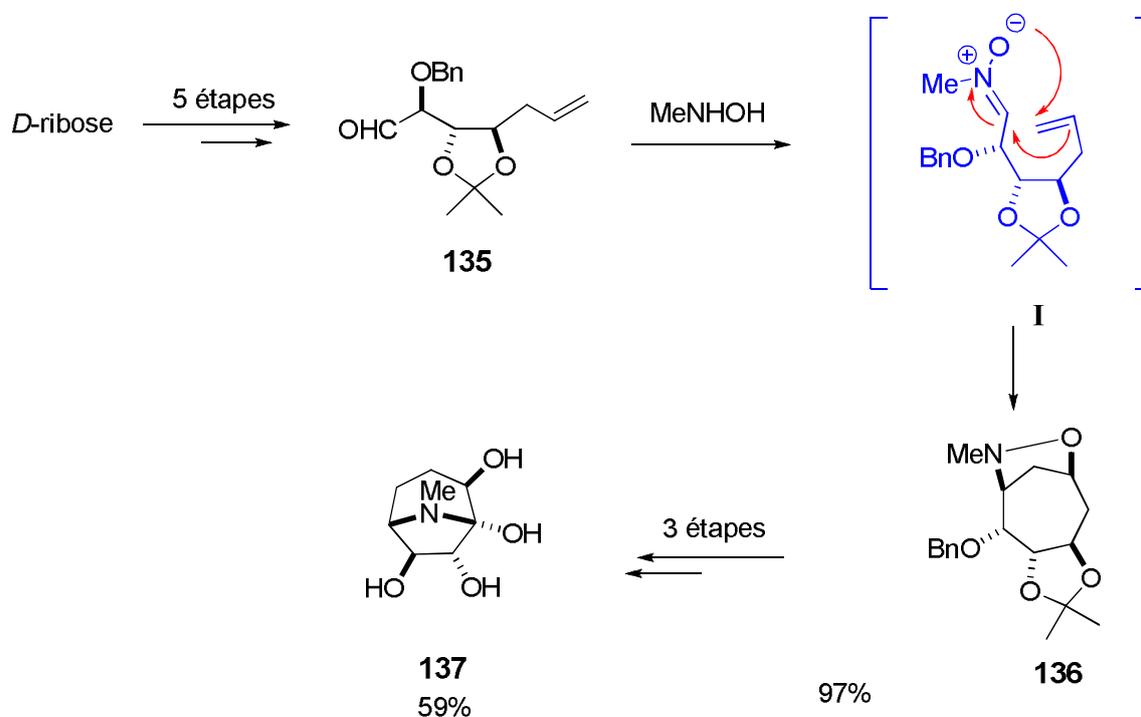


Schéma 44. Synthèse de l'analogue de calystégines **137**.

Cette cycloaddition, hautement stéréosélective, a lieu *via* une approche *endo* dirigée par le groupement acétonide. En effet, l'acétonide est *trans* ce qui permet de rigidifier le système et par conséquent de favoriser la cyclisation *via* l'approche *endo*.

Récemment, Kaliappan et coll. ont développé une approche assez générale, qui leur a permis de synthétiser une grande variété d'analogues de calystégines (Schéma 45).¹⁰⁶ Cette stratégie, basée sur une voie linéaire repose sur deux étapes-clé :

- Une addition nucléophile d'un chlorure d'allyl magnésium^{107,108} sur la nitronne **138**¹⁰⁹ (création de la liaison C-C de façon stéréocontrôlée) ce qui conduit à la formation d'une

¹⁰⁴ (a) Garcia-Moreno, M. I.; Benito, M. J.; Castells, J.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J.M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7604-7614. (b) Garcia-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1803-1819. (c) Lo Re, D.; Franco, F.; Sanchez-Cantalejo, F.; Tamayo, J.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1984-1993. (d) Chagnaut, V.; Compain, P.; Lewinski, K.; Ikeda, K.; Asano, N.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3179-3182.

¹⁰⁵ Shing, T. K. M.; Wong, W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 207-209.

¹⁰⁶ Kaliappan, K. P.; Das, P.; Chavan, S. T.; Sabharwal, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6264-6274.

hydroxylamine cyclique **139**. Après quelques aménagements fonctionnels, le précurseur bis allylique **140** est obtenu en 4 étapes.

- Une fermeture de cycle *via* une métathèse cyclisante (**141**). Après une dihydroxylation et une étape de déprotection, l'analogue **142** est obtenu.

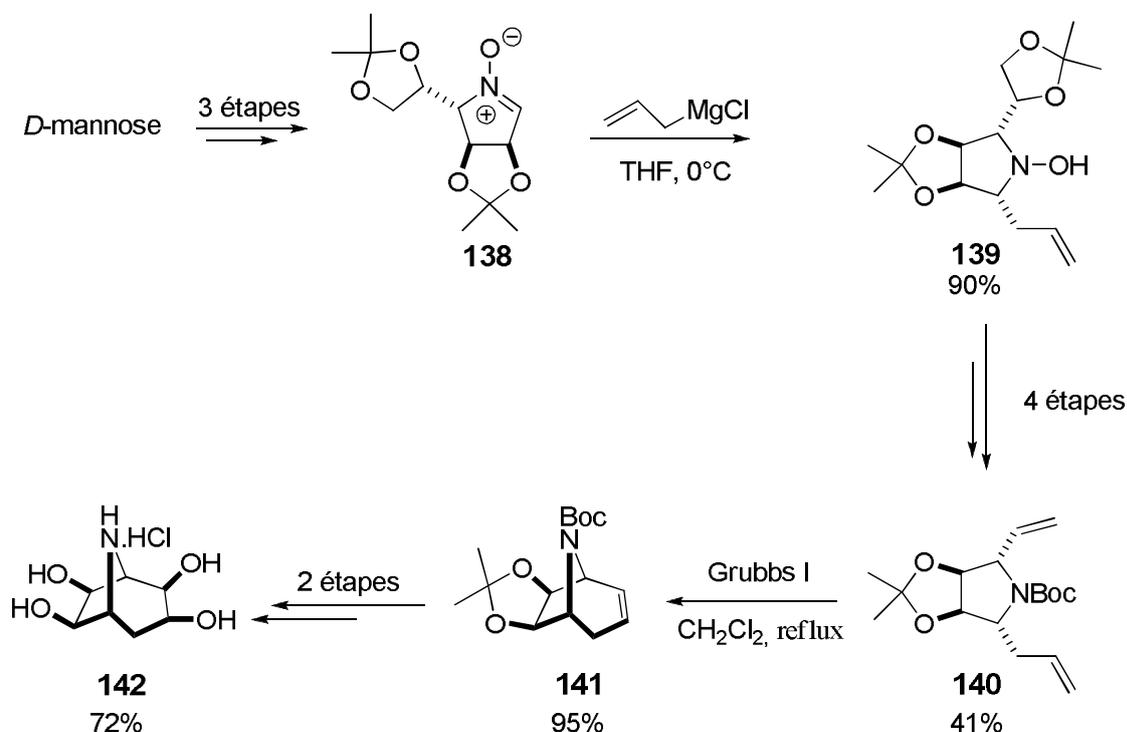


Schéma 45 . Synthèse d'un analogue de calystégine **142** à partir du *D*-mannose.

Il convient de noter que l'addition nucléophile du réactif organométallique sur la nitronne **138**, procède en *anti* du groupement acétonide en raison d'une combinaison d'effets stériques et stéréoélectroniques.

La synthèse à partir de composés chiraux issus du « pool chiral » présente de nombreux avantages. Cependant, chaque calystégine est synthétisée à partir d'un sucre différent ou presque, ce qui empêche une divergence des synthèses et les rend linéaires.

¹⁰⁷ Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6552–6555.

¹⁰⁸ Lombardo, M.; Fabbroni, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264–1268.

¹⁰⁹ Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 1344–1346.

III.1.3. Synthèse de la calystégine B₂ à partir des composés prochiraux avec utilisation d'un réactif chiral.

La première approche asymétrique de la calystégine B₂ a été développée par l'équipe de Lallemand. Cette approche est basée sur une réaction de cycloaddition de type [4+2] entre le cycloheptadiène **144**¹¹⁰ et un nitroso chiral **145**,¹¹¹ obtenu en six étapes à partir du D-mannose (Schéma 46).¹¹²

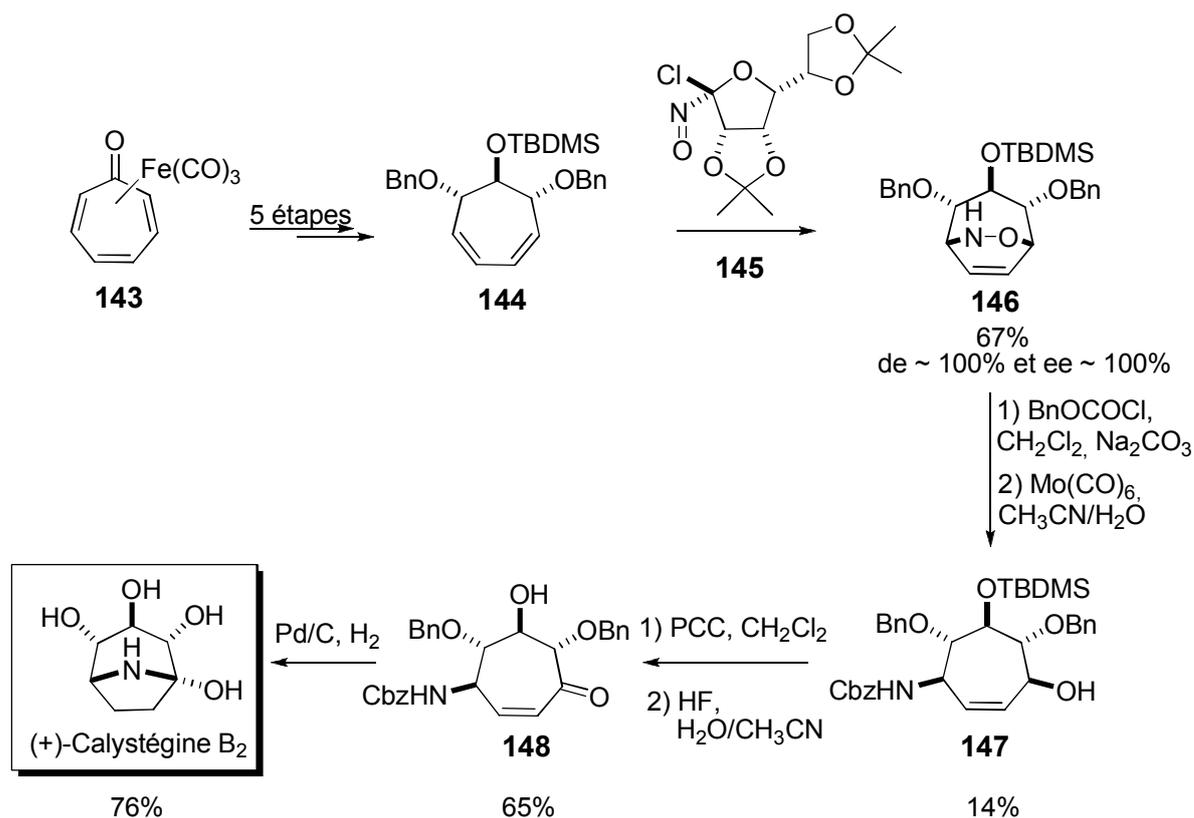


Schéma 46 . Synthèse de la (+)-calystégine B₂ via une cycloaddition Hétéro Diels-Alder.

Le cycloadduit **146** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère et énantiomère. Ici la chiralité est induite par l'auxiliaire chiral **145** au cours de la réaction de cycloaddition. La calystégine B₂ est finalement obtenue sous forme énantiopure après quelques aménagements fonctionnels.

Cette approche, qui conduit à la calystégine B₂ de façon énantiosélective, nécessite cependant un nombre important d'étapes (6) afin de synthétiser l'auxiliaire chiral.

¹¹⁰ (a) Pearson, A. J.; Srinivasan, K. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3965-3973. (b) Pearson, A.J.; Srinivasan, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 392-394.

¹¹¹ (a) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1987. (b) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535-551. (c) Streith, J.; Defoin, A. *Synthesis* **1994**, 1107-1117.

¹¹² Faitg, T.; Soulié, J.; Lallemand, J. Y.; Ricard, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 2165- 2174.

III.1.4. Synthèse de la Calystégine A₃ via l'approche de désymétrisation enzymatique.

L'utilisation de biotransformations à l'aide d'enzymes s'est avérée très utile pour la synthèse de composés polyhydroxylés. En 1995, Johnson et coll. ont développé une approche pour la synthèse de la calystégine A₃, basée sur une désymétrisation enzymatique d'un diol (Schéma 47).¹¹³

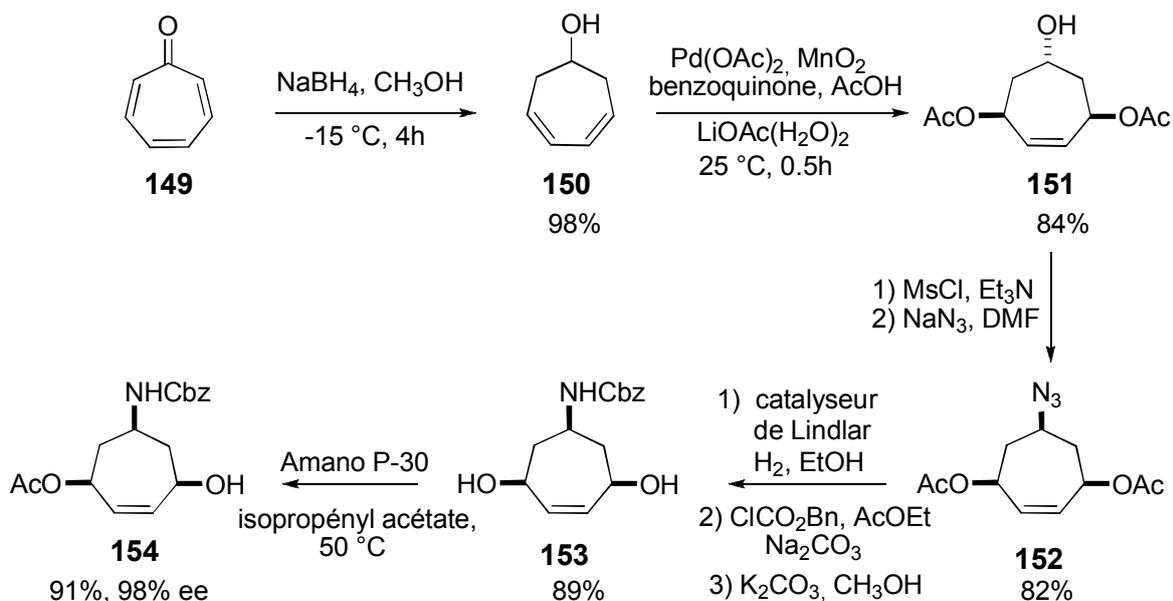


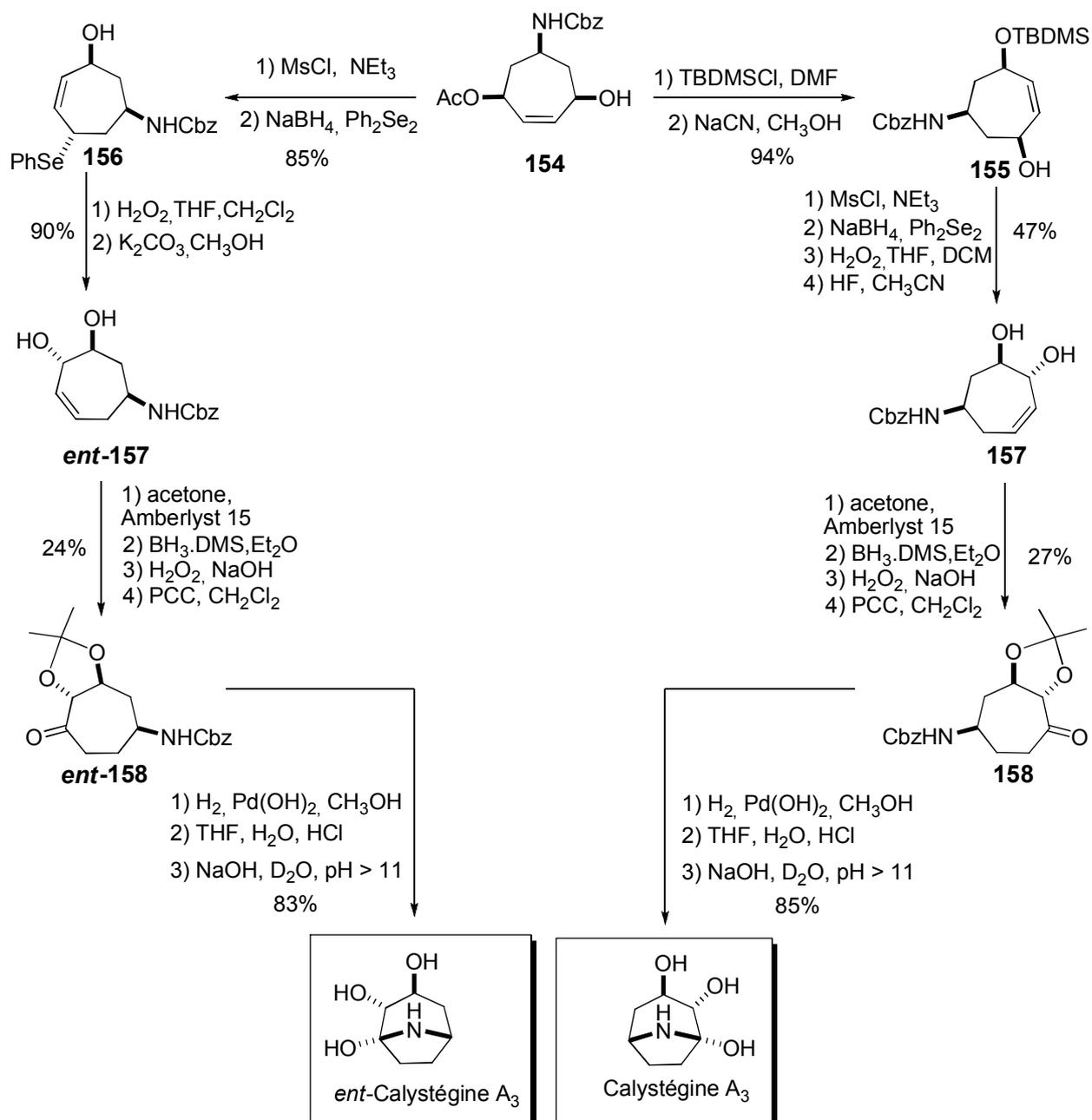
Schéma 47. Désymétrisation d'un diol par voie enzymatique.

En présence du palladium (II) et d'acétate de lithium,¹¹⁴ le diène **150** est transformé en alcool *méso* **151** avec une stéréochimie bien définie (*cis*). L'azoture **152** est obtenu par un déplacement du mésylate correspondant par l'ion azoture N₃⁻. Après quelques transformations le diol **153** intermédiaire subit une désymétrisation sous l'action d'une enzyme : la lipase Amano P-30. Cette étape clé conduit au produit **154** avec un bon rendement et une excellente énantiosélectivité.

Après la désymétrisation du diol *méso*, les deux énantiomères de la calystégine A₃ sont accessibles à partir du composé **154** (Schéma 48).

¹¹³ Johnson, C. R.; Bis, S. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 615-623.

¹¹⁴ Backvall, J.-E.; Bystrom, S. E.; Nordberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619-4631.

Schéma 48. Synthèse des deux énantiomères de la calystégine A₃.

Les synthèses débutent par la protection des alcools, afin de former les composés **155** et **156**. Ces derniers subissent un réarrangement sigmatropique très efficace et stéréospécifique pour aboutir aux deux diols énantiomères **157** et *ent*-**157**. Après quelques aménagements fonctionnels, les deux énantiomères de la Calystégines A₃ sont obtenus.

La calystégine A₃ est ainsi synthétisée en 21 étapes avec un rendement global de 6%, soit une moyenne modeste de 38% par étape. La chiralité a été introduite par une étape de désymétrisation enzymatique du diol avec un excès énantiomérique de 98%.

III.1.5. Conclusion.

L'étude des données bibliographiques sur la synthèse des Calystégines et leurs analogues montre que la plupart de ces synthèses s'appuient sur le « pool chiral » afin d'introduire la chiralité. Un seul exemple de désymétrisation enzymatique a à ce jour été reporté. Comme nous venons de le voir au cours de ce chapitre, la stéréochimie du produit final peut être contrôlée soit par les centres présents sur la molécule de départ (cas des sucres), soit par un réactif chiral (cas de cycloaddition d'un nitroso chiral), ou enfin elle peut provenir d'une désymétrisation enzymatique.

A ce jour et à notre connaissance, il n'existe aucune synthèse asymétrique des calystégines (ou d'analogues). Dans un premier temps, l'objectif de ce travail était de développer une approche basée sur la désymétrisation de cycloheptatriènes silylés *via* des processus asymétriques efficaces puis de fonctionnaliser ces squelettes pour obtenir *in fine* des calystégines variées et des analogues originaux.

IV. Notre approche.

Les méthodologies de désymétrisation développées au laboratoire devraient permettre l'accès à des synthons fonctionnalisés très utiles dans le cadre d'une approche synthétique de calystégines ou analogues. En effet, ces stratégies sont modulables en termes de position et de configuration des fonctions hydroxyles introduites sur le squelette. Cette flexibilité de synthèse devrait permettre l'accès à une certaine diversité concernant la structure des différents membres d'une même famille de composés tels que des cyclitols et plus particulièrement des membres de la famille des calystégines. La désymétrisation proposée tient compte de la diversité structurale de cette famille et présente 3 étapes clés (Figure 12) :

- Désymétrisation de cycloheptatriène silylé **160** *via* une dihydroxylation, une amino-hydroxylation ou une cycloaddition
- Fonctionnalisation des 2 doubles liaisons restantes de l'intermédiaire **161** pour accéder à l'amino-tétrol **162** : soit par des réactions d'amino-hydroxylation ou d'époxydation sur l'une des deux insaturations, soit par une cycloaddition sur le diène.
- Oxydation de la liaison C-Si avec rétention de configuration.

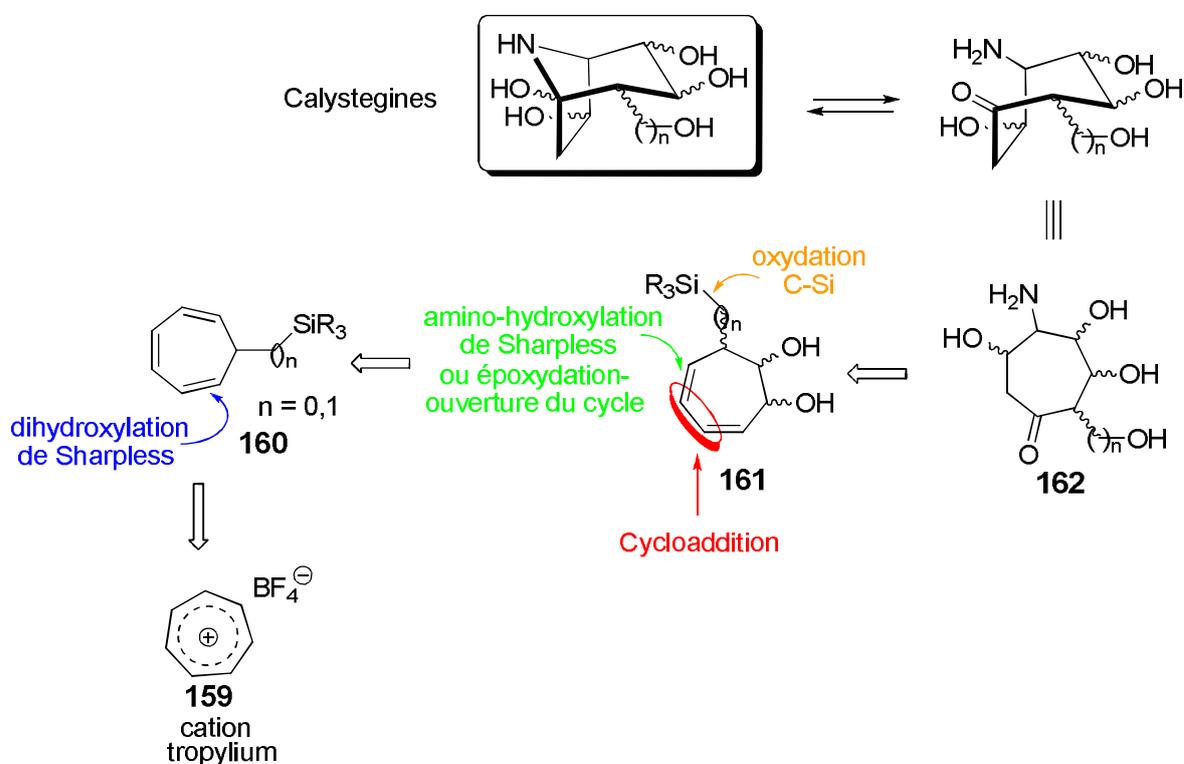


Figure 12. Schéma rétrosynthétique des Calystégines et homo-Calystégines.

Notre approche est basée sur des hydroxylations régio- et stéréo-contrôlées de façon à accéder à une diversité structurale et conformationnelle des calystégines et leur analogues.

IV.1. Synthèse des cycloheptatriènes silylés.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la présence de groupement SiR_3 sur la molécule permet d'atteindre des niveaux de diastéréosélectivité importants. De plus, le groupement silyle se comporte tel un groupe hydroxyle masqué. Nous avons synthétisé deux types de cycloheptatriènes substitués réciproquement en C-7 par un groupement $-\text{SiMe}_2\text{Ph}$, et par un groupement $-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph}$ ou $-\text{CH}_2\text{SiMe}_3$. Ces derniers devaient nous permettre d'étudier leur réactivité vis-à-vis des nucléophiles et d'électrophiles et ainsi d'accéder à des calystégines dans le cas de $-\text{SiMe}_2\text{Ph}$ **164** et à des homo-calystégines dans le cas où le cycloheptatriène est substitué par $-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph}$ **166**.

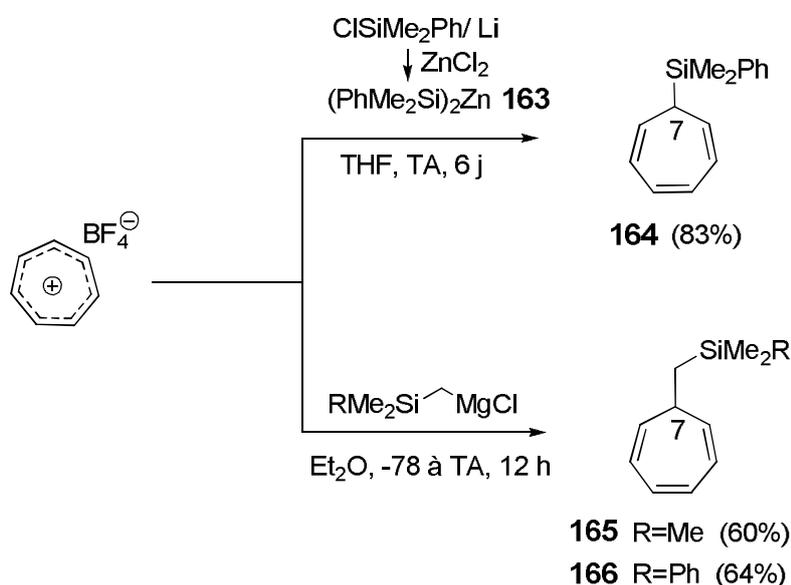


Schéma 49. Synthèse de cycloheptatriènes silylés à partir du cation tropylium.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, le premier cycloheptatriène silylé a été décrit par A. Ash III,¹³ par réaction entre le benzène et un silyldiazométhane. Cependant, cette méthode est difficile à envisager sur grande échelle, en raison de l'instabilité du diazosilane et la difficulté à le synthétiser. Une approche plus flexible et plus simple, basée sur une silylation de l'ion tropylium **159** par une addition d'un organozincique **163**,¹¹⁵ (généralisé *in situ* via la transmétallation d'un lithien silylé) a été développée par Nathalie Kouchieu dans notre laboratoire (Schéma 49). Le produit **164** est obtenu sous forme d'un seul régioisomère et avec un excellent rendement. Cette approche est plus générale que celle rapportée précédemment, et pourrait s'appliquer à d'autres analogues de cycloheptatriènes silylés.

¹¹⁵ (a) Morizawa, Y.; Oda, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1163-1166. (b) Oestreich, M.; Weiner, B. *Synlett* **2004**, 2139-2142.

Les cycloheptatriènes silylés **165** et **166** ont été préparés à partir de **159** *via* la procédure développée par White.¹⁸ Ces derniers sont obtenus avec des rendements satisfaisants et sous forme d'un seul isomère.

Disposant des cycloheptatriènes silylés **164**, **165** et **166** issus de la fonctionnalisation du cation tropylium **159**, nous avons alors étudié leur désymétrisation par des processus énantiosélectifs (dihydroxylation, aminohydroxylation, époxydation, cycloaddition asymétriques) afin d'accéder rapidement à des cyclitols originaux.

Dans le cadre de ce projet, seuls les cycloheptatriènes silylés **165** et **166** ont été utilisés en vue de la synthèse des analogues des calystégines. Une approche utilisant le composé **164** est par ailleurs développée par Emeline Girard, actuellement en thèse au laboratoire.

IV.2. Désymétrisation du cycloheptatriène silylé.

Dans un deuxième temps, nous avons envisagé de désymétriser les cycloheptatriènes silylés cycliques silylés *via* la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

Nous rappelons ici les caractéristiques importantes du précurseur modèle :

- Il est symétrique et facilement accessible en une seule étape (par silylation du cation tropylium **159**).
- Il possède deux faces diastéréotopiques différenciées, la présence du groupement silylé en C-7 nous permettant d'espérer, de part son encombrement stérique et les résultats antérieurs sur les cyclohexadiènes, une très bonne diastéréosélectivité faciale (Figure 13).

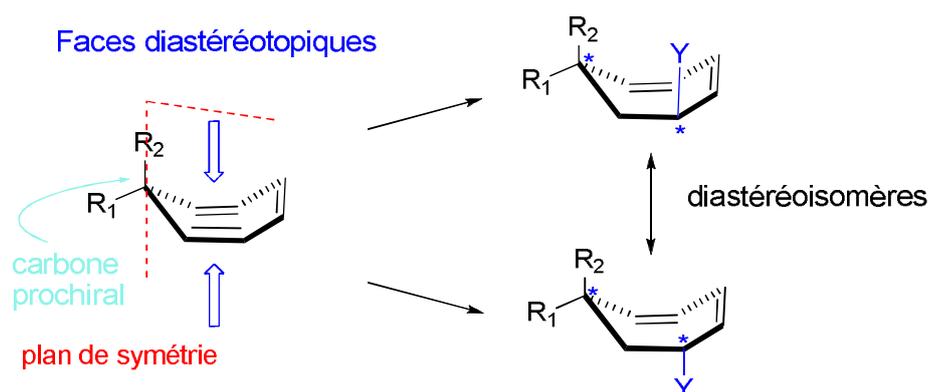


Figure 13. Faces diastéréotopiques d'un cycloheptatriène silylé.

- Il possède deux doubles liaisons énantiotopiques, le processus de désymétrisation devrait différencier les oléfines de façon à obtenir préférentiellement l'un des deux énantiomères (Figure 14).

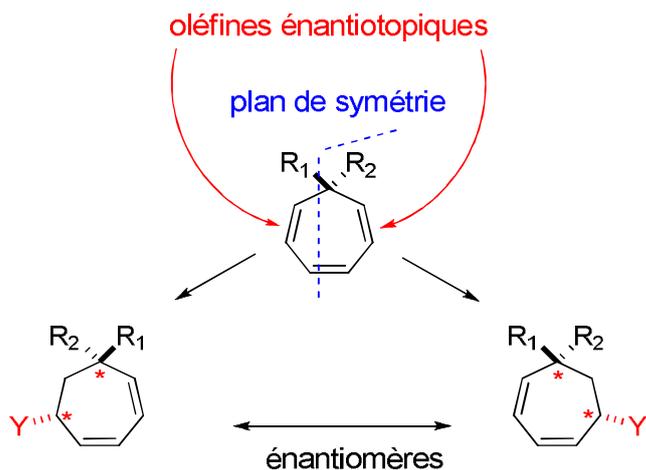


Figure 14. Groupes énantiotopiques d'un cycloheptatriène silylé.

- Il possède un centre prochiral qui devient stéréogène après le processus de désymétrisation.

Compte tenu des résultats antérieurs du groupe sur les cyclopentadiènes et cyclohexadiènes, nous avons sélectionné la dihydroxylation asymétrique de Sharpless parmi les processus catalytiques pouvant permettre de désymétriser le cycloheptatriène silylé. Cette dernière permet d'introduire deux fonctions en une seule étape, et de générer trois centres stéréogènes dont la stéréochimie est totalement contrôlée.

IV.2.1. Dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

IV.2.1.a. Bibliographie.

La dihydroxylation asymétrique de Sharpless est une méthode très efficace qui permet d'oxyder une oléfine en diol *syn*. Cette réaction se fait en présence de tétr oxyde d'osmium et d'un ligand (Schéma 50).

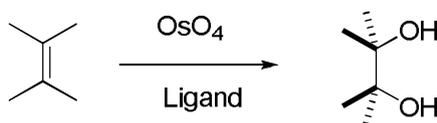


Schéma 50. Principe de La dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

La toxicité et le coût de l'osmium (VIII) tetroxyde ne permettent pas d'utiliser ce dernier en quantité stœchiométrique. Plusieurs équipes ont tenté de développer des méthodes catalytiques en osmium, permettant de réoxyder l'osmium (VI) en osmium (VIII). L'utilisation d'un co-

oxydant, ajouté dans le milieu réactionnel,¹¹⁶ tel que le *tert*-butyl hydroperoxyde,¹¹⁷ ou la NMO (procédé de Upjohn),¹¹⁸ a permis d'accroître l'intérêt de cette réaction. Yamamoto et coll. ont développé une approche basée sur l'utilisation de $K_3Fe(CN)_6$, soluble dans l'eau, comme co-oxydant en présence de K_2CO_3 , et a ainsi permis de rendre le système catalytique.¹¹⁹

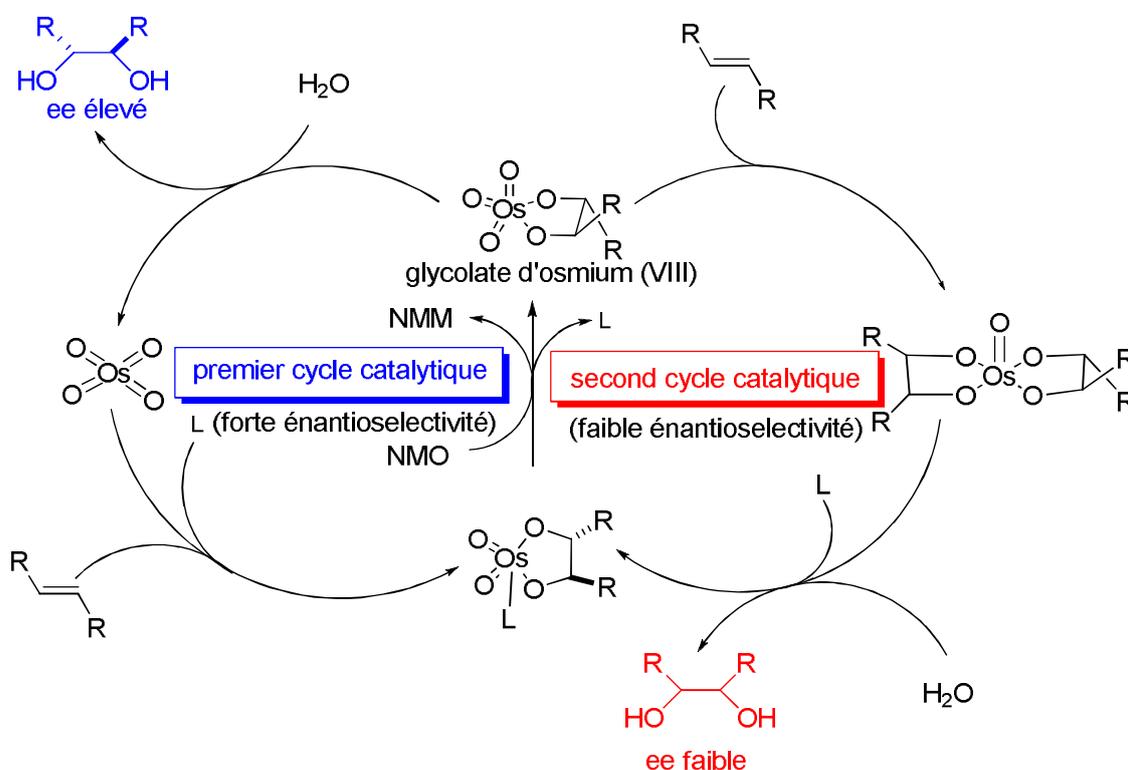


Schéma 51. Les deux cycles catalytiques de la dihydroxylation asymétrique utilisant la NMO comme réoxydant.

Dans la même période, Sharpless et coll. ont développé une version énantiosélective de la dihydroxylation. Dans un premier temps, l'utilisation de NMO comme co-oxydant et de dérivés chiraux azotés de type cinchonine comme ligands a conduit à des excès énantiomériques inférieurs à ceux obtenus dans des conditions stœchiométriques.¹²⁰ Ce phénomène a été expliqué par l'apparition d'un second cycle catalytique peu sélectif, qui diminue considérablement les excès énantiomériques observés (Schéma 51).

Au début des années 1990, trois découvertes majeures ont permis une nette avancée dans l'optimisation du procédé. Tout d'abord, l'emploi en milieu biphasique du $K_3Fe(CN)_6$ comme

¹¹⁶ Schröder, M. *Chem.Rev.* **1980**, *80*, 187-213.

¹¹⁷ Sharpless, K. B.; Akashi, K. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987.

¹¹⁸ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.

¹¹⁹ Minamoto, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

¹²⁰ Wai, J. M. S.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125.

réoxydant stoechiométrique a permis d'éliminer le second cycle catalytique (Schéma 52). Dans ces conditions, il n'y a pas d'oxydant autre que OsO_4 dans la phase organique, c'est-à-dire dans la phase où se produit la réaction d'osmylation.¹²¹ L'association du mélange $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ avec le réoxydant inorganique $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ et un ligand chiral est commercialisé sous le nom de « AD-mix ». En fonction du ligand chiral ajouté, il est appelé « AD-mix α » dans le cas où le ligand est de type $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (dihydroquinine-phtalazine) ou « AD-mix β » dans le cas où le ligand est $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (dihydroquinidine-phtalazine).

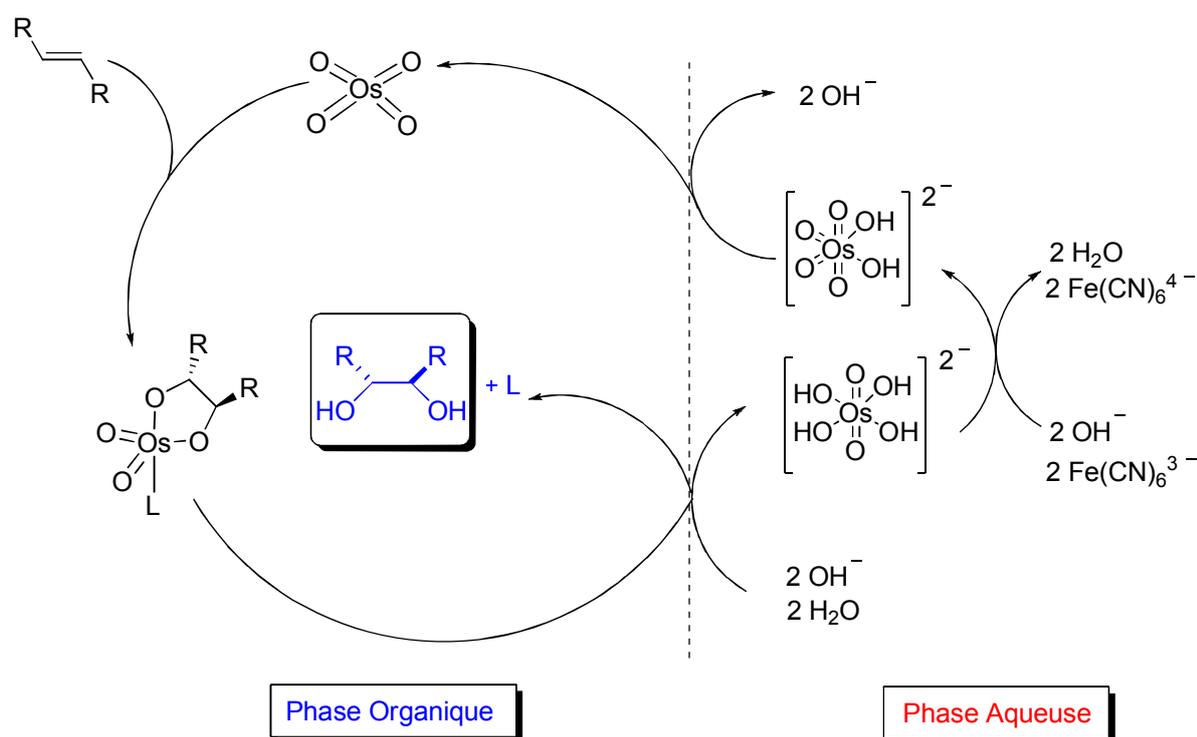


Schéma 52. Cycle catalytique de la dihydroxylation asymétrique utilisant $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ comme réoxydant.

Par la suite, l'ajout de méthanesulfonamide ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$) dans le milieu a permis d'augmenter la vitesse de réaction de 50 fois,¹²² et d'améliorer considérablement les performances catalytiques sur des substrats encombrés, par exemple les oléfines tétrasubstituées.

Enfin, la découverte de ligands possédant deux unités alcaloïdes de quinquina indépendantes (les quinine et quinidine) liées par un espaceur hétérocyclique comme la phtalazine (PHAL) ou la diphenylpyrimidine (PYR) (Figure 15) a permis d'augmenter considérablement

¹²¹ Kwong, H. L.; Sonato, C.; Ogino, Y.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999-3002.

¹²² Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Härtung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.

* « *turn-over* » : Nombre de molécules de substrat transformées par le catalyseur par unité de temps.

l'énantiosélectivité et d'étendre le champ d'application de la réaction à une large variété d'alcènes.^{122,123,124}

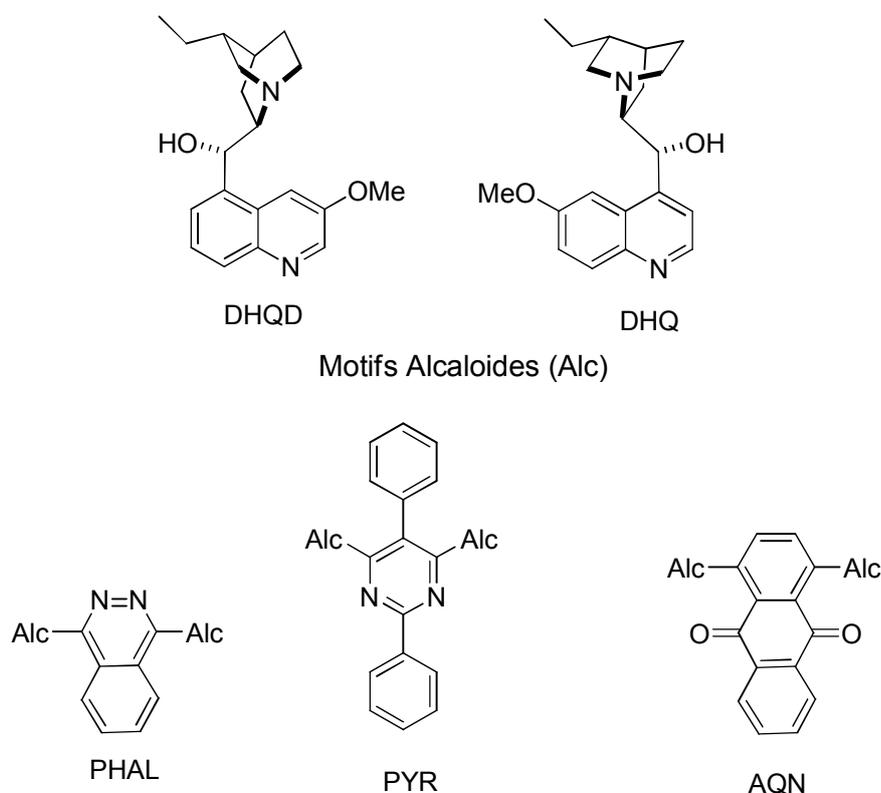


Figure 15 . Les différents ligands.

IV.2.1.b. Résultats.

La dihydroxylation du triène silylé a été effectuée selon le protocole décrit par Sharpless⁶⁷ (Schéma 53). En ce qui concerne la diastéréoselectivité, cette réaction donne des résultats similaires à ceux observés dans le cas des cyclohexadiènes silylés.² En effet, quelle que soit la taille du groupement silylé, l'approche se fait en *anti* par rapport à celui-ci. Cette réaction permet donc une différenciation des 2 faces diastérotopiques. La formation des diols **167** et **169** est réalisée avec de faibles rendements. La formation des composés **168** et **170**, qui ne sont pas formés dans le cas des cyclohexadiènes silylés, est également observée.

¹²³ Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.S.; Chadha, R.K.; Davis, W.D.; Ogino, Y.; Shibata, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 844-849.

¹²⁴ Sharpless, K.B.; Crispino, G.A.; Jeong, K.S.; Wang, Z.M.; Xu, D.; Zhang, X.L.; Kolb, H.C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3785-3786.

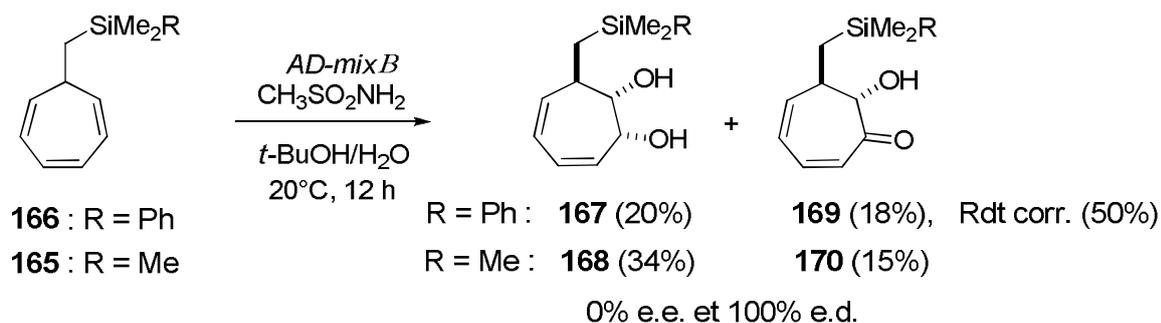


Schéma 53. Réaction de dihydroxylation de Sharpless appliquée au triène silylé.

La formation des composés **169** et **170** est le résultat d'une suroxydation. Les réactions de cétohydroxylation ont été bien étudiées.¹²⁵ En effet, l'addition [3+2] du triène sur le complexe OsO₄-ligand conduit à la formation de l'intermédiaire II qui est oxydé *in situ* afin de générer le glycolate d'osmium (VIII) III (Schéma 54). L'addition nucléophile d'eau sur III aboutit au diol **167** (voie A). Cependant l'intermédiaire III peut subir une deuxième oxydation par le réoxydant afin de former le complexe VI (voie B). Ce dernier libère le cétole **169** et la forme réduite de réoxydant, permettant ainsi la régénération d'oxyde d'osmium (VIII).

Les rendements de la réaction de dihydroxylation sont moins bons que ceux obtenus avec les cyclohexadiènes silylés.

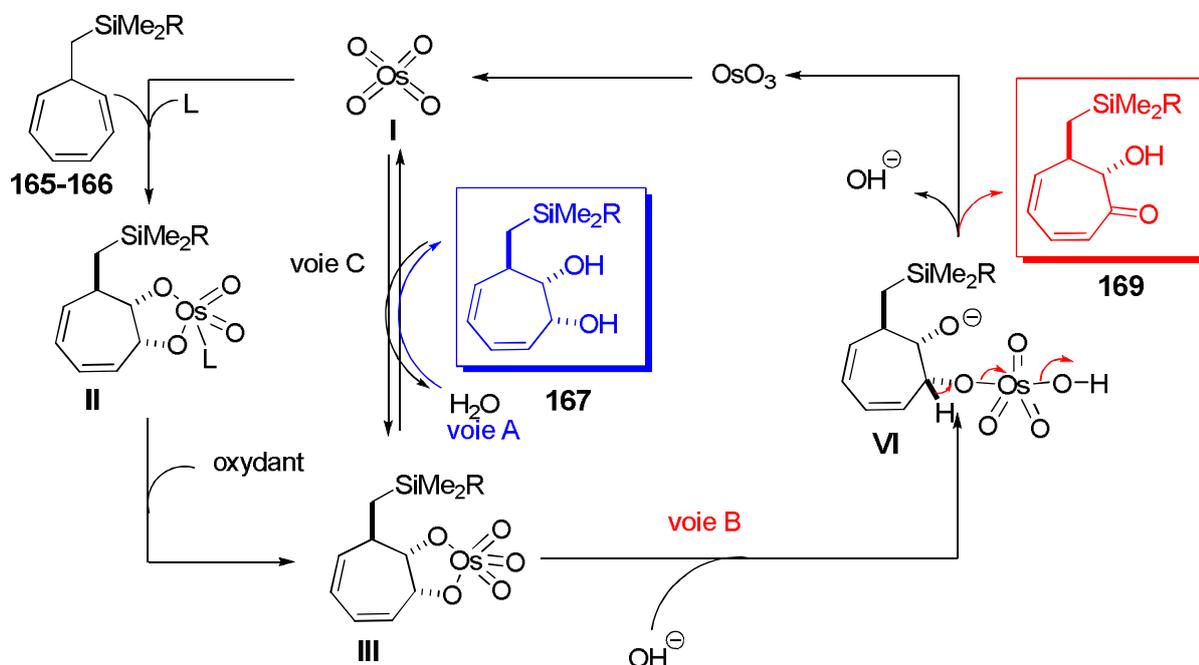
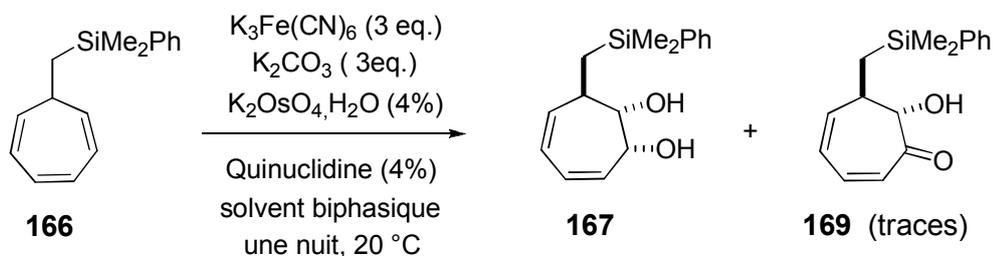


Schéma 54. Mécanisme proposé pour la dihydroxylation et cétohydroxylation du triène silylé.

¹²⁵ (a) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123-7125. (b) Plietker, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 289-291. (c) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124. (d) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403-2407.

Nous avons également étudié l'influence du solvant sur cette réaction (Schéma 55). Malheureusement, aucun des trois systèmes biphasiques testés n'a donné de résultats encourageants. En effet, les rendements sont restés modestes et ne dépassent pas les 30% avec une perte de 50% du produit de départ. Le système diénique restant réagit probablement, afin de former des tétrols ou des hexols très polaires, qui sont entraînés dans la phase aqueuse.

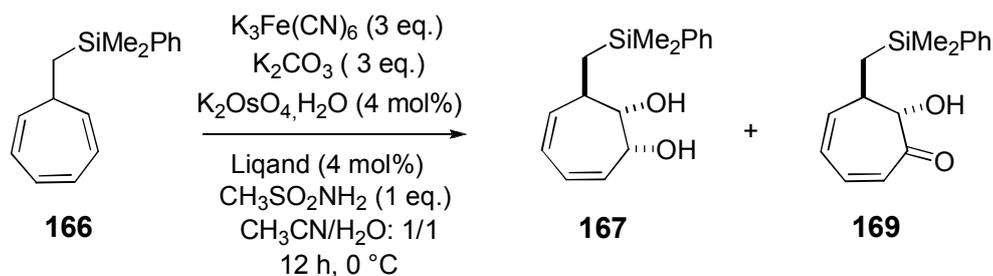


entrée	solvent biphasique	e.d (%)	Rdt (%)	Rdt corr (%)
1	<i>t</i> -BuOH / H ₂ O (1:1)	100	15	21
2	CH ₃ (CH ₂) ₂ OH / H ₂ O (1:1)	100	23	32
3	CH ₃ CN / H ₂ O (1:1)	100	27	47

Schéma 55. Influence du solvant sur la réaction de dihydroxylation.

Il convient de noter que, dans ce cas, le cétole **169** est formé dans de faibles proportions contrairement au cas précédent utilisant l'*AD-mix* (β).

Nous avons étudié cette réaction en version énantiosélective (Schéma 56). On constate que le (DHQD)₂PHAL et (DHQD)₂AQN sont les deux ligands les mieux adaptés à notre substrat, contrairement à ce qui avait été observé dans le cas des cyclohexadiènes silylés où le meilleur résultat était obtenu avec le (DHQD)₂PYR (celui-ci constitue une poche et le cyclohexadiène se place de manière à ce que le groupement silylé vienne à l'extérieur de la poche). Ce dernier donne des excès énantiomériques faibles (37%) et un mélange entre le diol **167** et le cétole **169** (ratio de 3/2) en faveur du diol **167**. Dans le cas des ligands (DHQD)₂PHAL et (DHQD)₂AQN, les excès énantiomériques sont de l'ordre de 60% et seul le diol **167** est observé.



entrée	Ligand	e.d(%)	e.e(%) 167	e.e(%) 169	167/169	Rdt(%)	Rdt corr (%)
1	(DHQD) ₂ PYR	100	37	37	3/2	33	51
2	(DHQD) ₂ PHAL	100	61	–	–	30	37
3	(DHQD) ₂ AQN	100	63	–	–	24	54

Schéma 56 . Version énantiosélective de la réaction de dihydroxylation.

Malgré nos efforts, le diol **167** est finalement obtenu avec des rendements et des excès énantiomériques modestes. Devant ces résultats décevants, la synthèse a été poursuivie en version racémique dans le but d'accéder à des analogues des calystégines.

IV.3. Fonctionnalisation du diol **167**.

L'étape suivante de la synthèse consiste à fonctionnaliser les deux doubles liaisons restantes pour accéder à l'amino-tétrol, notamment en introduisant une fonction amine et une fonction alcool au cours de la même étape. Trois réactions ont alors été testées: l'aminohydroxylation, l'époxydation suivie d'une aminolyse, et enfin une cycloaddition d'un réactif de type nitroso.

Dans un premier temps, le diol **167** a été protégé sous forme de bisacétate avec de bons rendements. Ce groupe protecteur est compatible avec les différentes étapes de synthèse envisagées par la suite (Schéma 57).

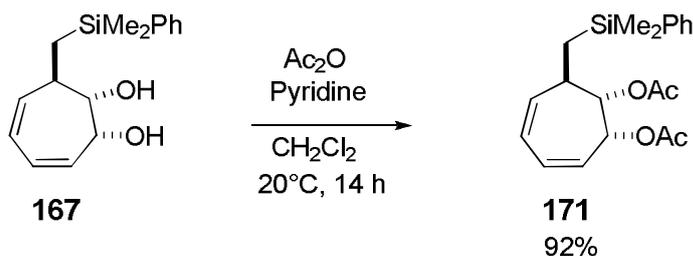


Schéma 57. Protection du diol sous forme d'acétate.

IV.3.1. Réaction d'aminohydroxylation de Sharpless.

Dans un premier temps, l'aminohydroxylation nous a semblé la méthode de choix afin de fonctionnaliser la double liaison et d'obtenir l'aminoalcool souhaité en une seule étape. Cette réaction, réalisée à partir du *N*-bromoacétamide comme source d'azote, n'a jamais conduit au produit d'aminohydroxylation (Schéma 58).

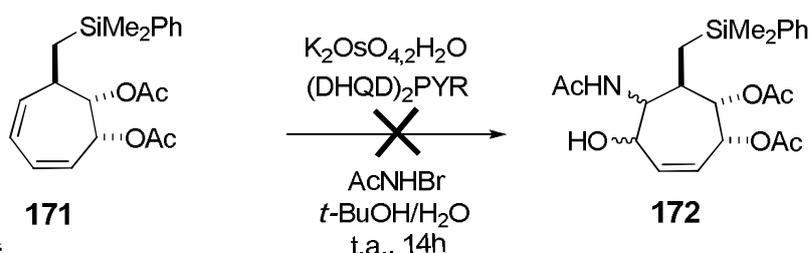


Schéma 58. Tentative d'aminohydroxylation de Sharpless.

L'aminohydroxylation est connue pour être plus capricieuse que la dihydroxylation, et compte tenu de l'efficacité modeste de cette dernière sur notre système, ce résultat n'est pas surprenant.

IV.3.2. Réaction d'époxydation.

La réaction d'époxydation,¹²⁶ suivie de l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile aminé, devait nous permettre d'introduire la fonction aminoalcool sur notre substrat (Schéma 59).

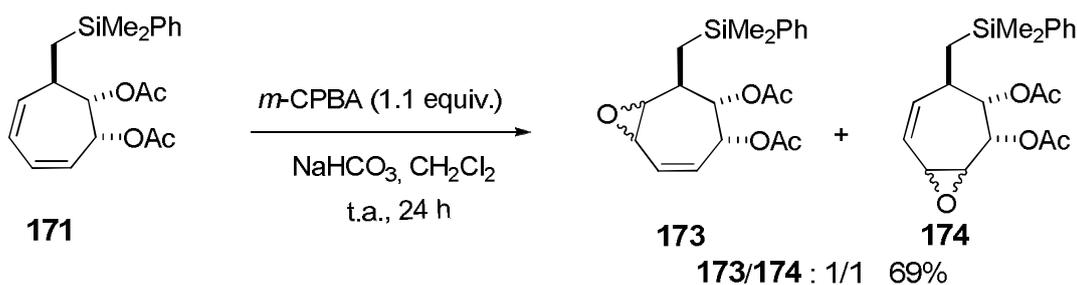


Schéma 59. Réaction d'époxydation.

En présence de *m*-CPBA, la formation de l'époxyde est rapide et conduit à un mélange de deux régioisomères **173** et **174** inséparables. Ces deux composés sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement global de 69% et dans un rapport équimolaire. La stéréochimie relative de ces composés n'a pas été déterminée.

¹²⁶ De Amicis, C. V.; GraupnerJon, P. R.; Erickson, A.; Paschal Herbert, J. W.; Kirst, A.; CreemerPhillip, L. C.; Fanwick, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *66*, 8431-8435.

Ici les doubles liaisons du diène sont réactives vis-à-vis de l'époxydation, mais la régiosélectivité de cette réaction est très faible, les deux régioisomères étant de plus inséparables. Face à ces résultats décevants et la difficulté à faire réagir sélectivement l'une ou l'autre des oléfines de notre molécule, nous avons décidé d'utiliser la réactivité du diène 1,3 dans des cycloadditions en présence de réactifs de type nitroso.

IV.3.3. Réaction de cycloaddition d'un nitroso.

Dans les années 90, Lallemand et coll. ont montré qu'il était possible de fonctionnaliser des diènes cycliques à sept carbonnes en utilisant une réaction de cycloaddition de type [4+2] entre le cycloheptadiène et un acylnitroso.^{127,128} Nous avons utilisé cette réaction afin de fonctionnaliser notre diène **171**. Cette réaction peut conduire à plusieurs produits possibles. En effet, soit l'addition de nitroso a lieu du même côté que les acétates soit du même côté que le groupement silylé; dans ce cas les deux produits formés sont diastéréoisomères (Schéma 60). L'addition de nitroso peut avoir lieu avec localisation de la fonction amine sur le carbone en β de la chaîne silylée ou sur le carbone en ε de la chaîne silylée, les deux produits formés étant régioisomères. L'addition peut également s'effectuer sur les deux faces diastéréotopiques pour donner un mélange de diastéréoisomères.

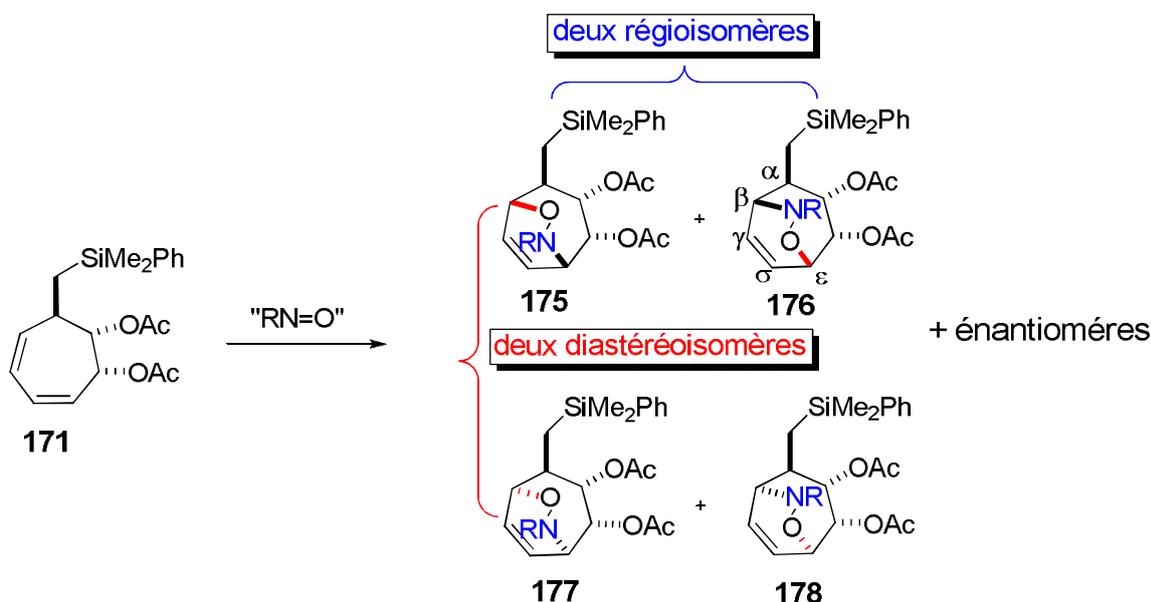
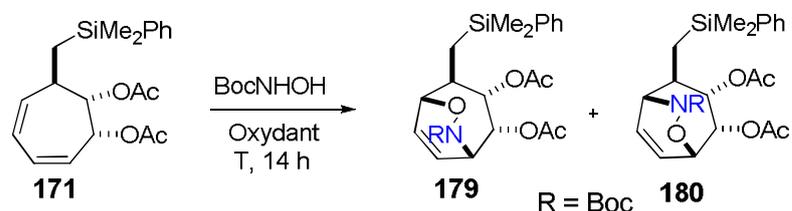


Schéma 60. Réaction de cycloaddition d'un nitroso.

¹²⁷ Soulié, J.; Faitg, T.; Betzer, J. F.; Muller, B.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett* **1996**, 52, 9485- 9488.

¹²⁸ Soulié, J.; Faitg, T.; Betzer, J. F.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 15137- 15146.

La cycloaddition de type de type [4+2] entre le cycloheptadiène silylé **171** et un nitroso carbamate, formé *in situ* par oxydation du *tert*-butyl hydroxycarbamate,¹²⁹ conduit à la formation de deux composés **179** et **180** (Schéma 61).



Entrée	Oxydant	Solvant	T°C	Conversion(%)	Rdt(%) (179/180)
1	<i>n</i> -Bu ₄ NIO ₄ (10 éq.)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH:(3/1)	TA	55	55 4/1
2	<i>n</i> -Bu ₄ NIO ₄ (10 éq.)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH:(3/1)	40	66	42 9/1
3	NaIO ₄ (3 éq.)	MeOH/H ₂ O:(3/1)	TA	100	73 3/2
4	NaIO ₄ (3 éq.)	MeOH/H ₂ O:(3/1)	40	100	66 5/4

Schéma 61. Réaction de cycloaddition entre le diène **171** et le nitroso carbamate.

Une structure obtenue par diffraction des rayons X du composé **179** a permis d'établir sans ambiguïté la régiosélectivité de la cycloaddition et la stéréochimie relative des centres stéréogènes de l'adduit **179** (Figure 16). La structure du composé **180** a été établie, quant à elle, plus tardivement après diverses fonctionnalisations, à partir d'une structure cristallographique du dérivé **204** (*vide infra*).

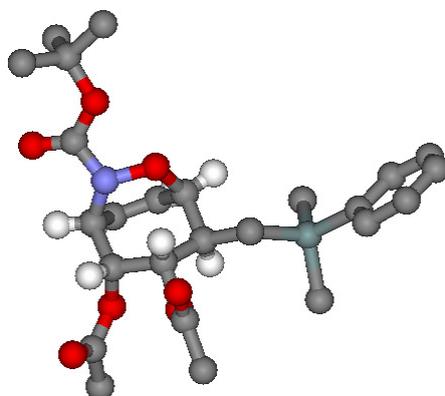


Figure 16. Structure par diffraction des rayons X du régioisomère **179**.

¹²⁹ Defoin, A.; Piers, J.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653-1670.

Les deux composés **179** et **180** sont des régioisomères pour lesquels la cycloaddition a lieu du même côté que le groupement silylé, sans doute à cause d'un encombrement stérique plus important sur la face portant les acétates que sur celle portant le groupement silylé. Le ratio des deux régioisomères **179** et **180** varie en fonction des conditions de la réaction. En effet, en présence de $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$ les deux régioisomères **179** et **180** sont obtenus dans un rapport 4/1 en faveur de **179**, et ce dans le cas où la réaction a lieu à température ambiante (entrée 1); néanmoins lorsque la réaction est effectuée à 40°C le ratio **179/180** obtenu est de 9/1 (entrée 2). Cette régiosélectivité peut en partie être expliquée par des facteurs stériques¹³⁰. En effet, on observe une gêne stérique entre le groupement silylé et le groupement protecteur de la fonction amine. En revanche, l'utilisation de NaIO_4 comme oxydant permet d'obtenir les deux produits avec une faible régiosélectivité (3/2) toujours en faveur de **179** (entrée 3).

Dans le cas de $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$, la conversion ne dépasse pas les 60% malgré l'utilisation d'un large excès de celui-ci (10 équiv.). En revanche, l'utilisation de 3 équivalents de NaIO_4 conduit à une conversion totale du composé **179** de départ. Il est probable que le réactif nitroso n'est pas généré avec la même efficacité dans les deux cas.

Afin d'accéder à une diversité structurale et à des analogues des calystégines, nous avons continué la synthèse avec les deux régioisomères **179** et **180** en parallèle.

IV.4. Synthèse du squelette des analogues des calystégines.

IV.4.1. A partir du composé **179**.

Après la fonctionnalisation du diène **171**, *via* une réaction de cycloaddition d'un nitroso, il nous reste quelques aménagements fonctionnels afin d'accéder au composé **181**, analogue structural de la Calystégine B₄ (Schéma 62).

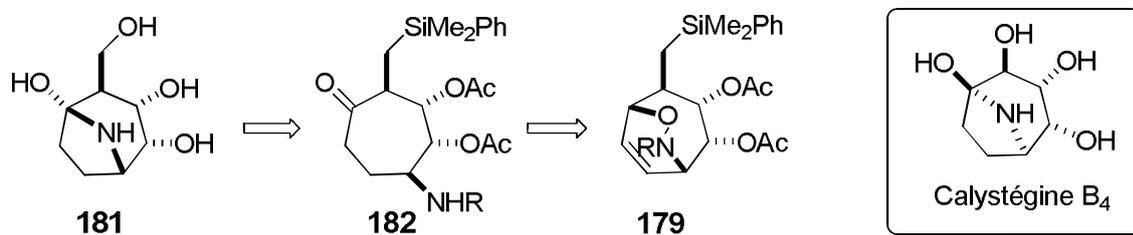


Schéma 62. Approche rétrosynthétique de l'analogue **181**.

¹³⁰ Leach, A. G.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5192-5200.

Le cycloadduit **179** a été transformé en énone **187** en deux étapes (Schéma 63). Dans un premier temps, le cycloadduit **179** a été réduit par SmI_2 ¹³¹ pour produire l' amino-alcool **186** avec 70% de rendement, puis celui-ci a été oxydé en énone **187** (82% de rendement en présence de PCC (Schéma 23).

Afin d'obtenir le squelette de type calystégine **189**, l'hydrogénation de la double liaison du composé **187** a ensuite été réalisée en présence du Pd/C et sous pression atmosphérique de H_2 , ce qui permet d'isoler l'aminocétone **188** avec 80% de rendement (Schéma 23). La déprotection de l'amine est effectué par hydrolyse avec un large excès d'acide trifluoroacétique (TFA). L'hémiaminal **189** est obtenu après traitement basique (NaOH , H_2O , $\text{pH} = 11$). La cyclisation intramoléculaire de l'aminocétone intermédiaire **I** conduit au composé **189** avec un très bon rendement de 96% (Schéma 23).

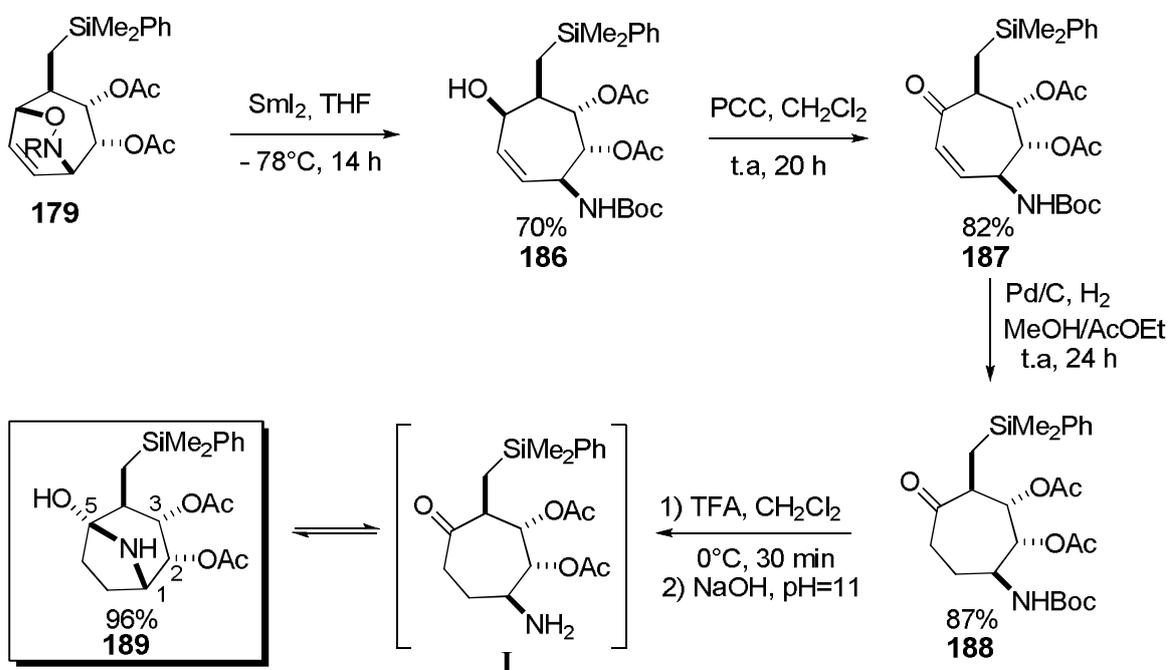


Schéma 63. Synthèse du squelette des analogues des calystégines.

Le composé **189** se révélant être cristallin, sa structure a pu être établie par étude par diffraction des rayons X. Nous avons alors eu la surprise de constater que le composé obtenu n'était pas celui que nous attendions, mais plutôt l'isomère **190** représenté Figure 17. Ce nouveau composé, présente des différences notables avec le composé attendu **189**, incluant (1) la migration d'un groupement OAc ; (2) la migration de l'azote ; (3) l'inversion de la stéréochimie des trois centres C1 et C2 et C5.

¹³¹ Keck, G. E.; McHardy, F.; Wager, T. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7419-7422.

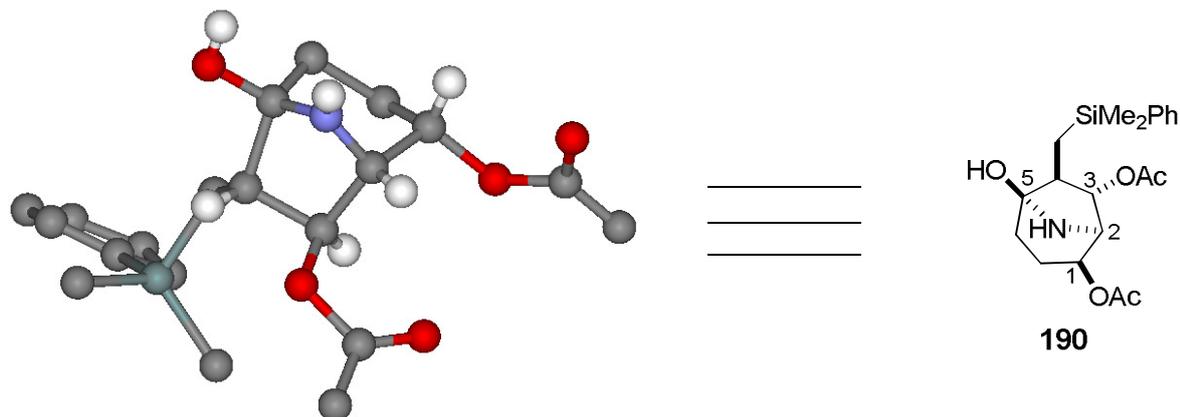


Figure 17. Structure par diffraction des rayons X.

L'origine et le mécanisme de cette réaction inattendue nous ont paru complexes à interpréter de manière directe. Dans un premier temps et, en l'absence de preuve irréfutable de la structure du composé **188**, nous avons pensé à un réaménagement spatial au cours de l'étape d'hydrogénation. En effet, la formation d'un complexe π -allyl-palladium **II** à partir de **187** paraissait possible ainsi que la formation du complexe **III**, de tels complexes η -4 palladiés ayant déjà été décrits dans la littérature.¹³² Nous avons alors tenté de proposer un mécanisme permettant notamment d'expliquer la stéréochimie des produits obtenus. (Schéma 64).

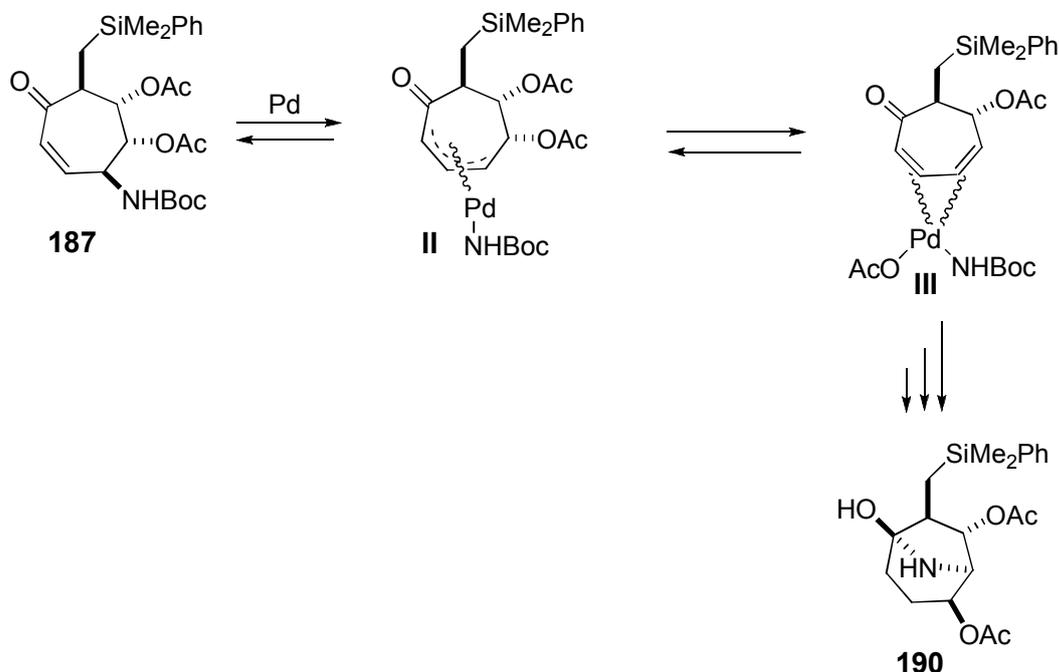


Schéma 64. Migration de l'acétate au stade de l'hydrogénation.

¹³² Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808-5809.

Afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, nous avons dans un premier temps inversé l'ordre des étapes de la synthèse, afin de rendre impossible la migration au stade de l'hydrogénation (Schéma 65).

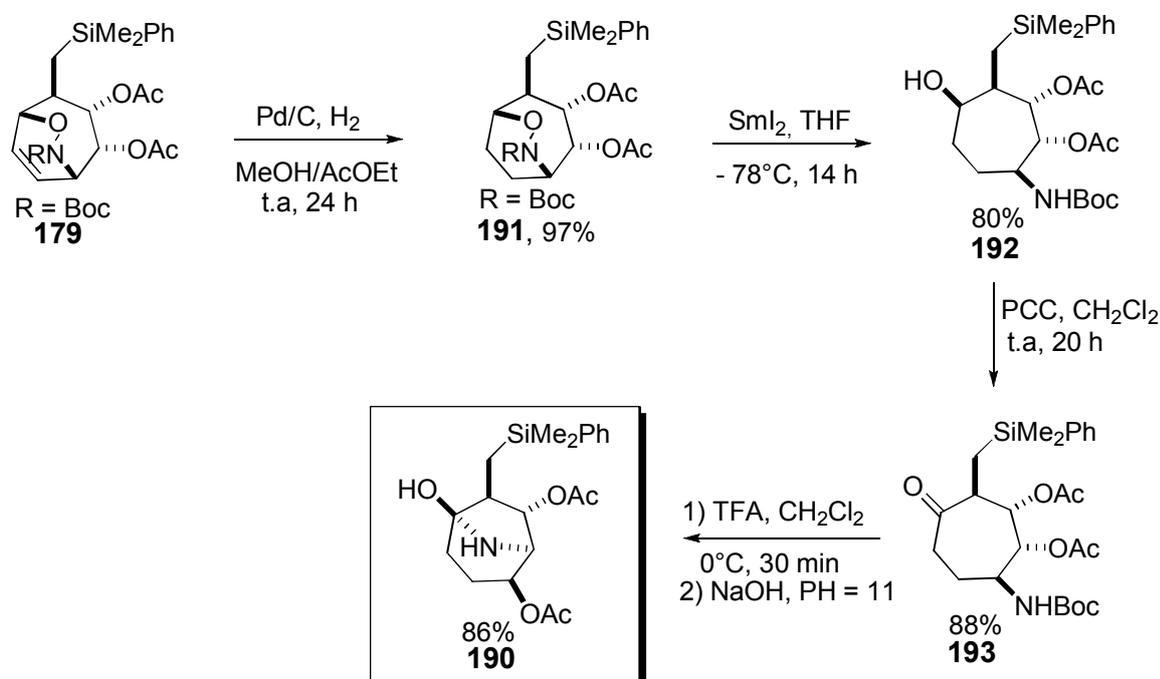


Schéma 65. Changement de l'ordre des étapes de la synthèse.

La double liaison a été hydrogénée au stade du cycloadduit **179** dans les mêmes conditions que précédemment. Le produit **191** a été isolé avec un rendement de 97% (Schéma 65). Ce dernier subit ensuite deux transformations : une coupure de la liaison (N-O), suivie d'une oxydation afin d'aboutir au composé **193**. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de ce dernier sont identiques à ceux du composé **188**. La déprotection du carbamate permet d'obtenir l'hémiaminal **190** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement de 86%. La structure du produit établie par des analyses RMN (^1H , ^{13}C , 2D) et par diffraction des rayons X, s'est avérée être la même que celle de **190** préparée par la voie de synthèse résumée dans le Schéma 63.

Ces résultats ont permis de conclure que la migration pourrait avoir lieu au stade de la déprotection de l'amine en présence de TFA. Ce qui est surprenant, c'est la formation d'un seul diastéréoisomère avec inversion de la stéréochimie de trois centres.

Des calculs théoriques (au niveau DFT) des énergies libres des différents produits possibles après cyclisation ont montré que le produit obtenu **190** est le plus stable thermodynamiquement (Schéma 66). En effet, le composé **190** est plus stable de 15,7 Kcal/mol par rapport au composé **189** attendu et qu'il est plus stable de 11,2 Kcal/mol par rapport au composé noté E (lequel serait

issu d'une migration de l'acétate sans aucune inversion de la stéréochimie. Ce composé n'a pas été isolé du milieu réactionnel).

Cette étude théorique montre que la migration de l'acétate et l'inversion de la stéréochimie de trois centres stéréogènes est très favorable. Etant en milieu acide, le passage par un carbocation est possible et pourrait conduire à la formation du produit thermodynamique le plus stable.

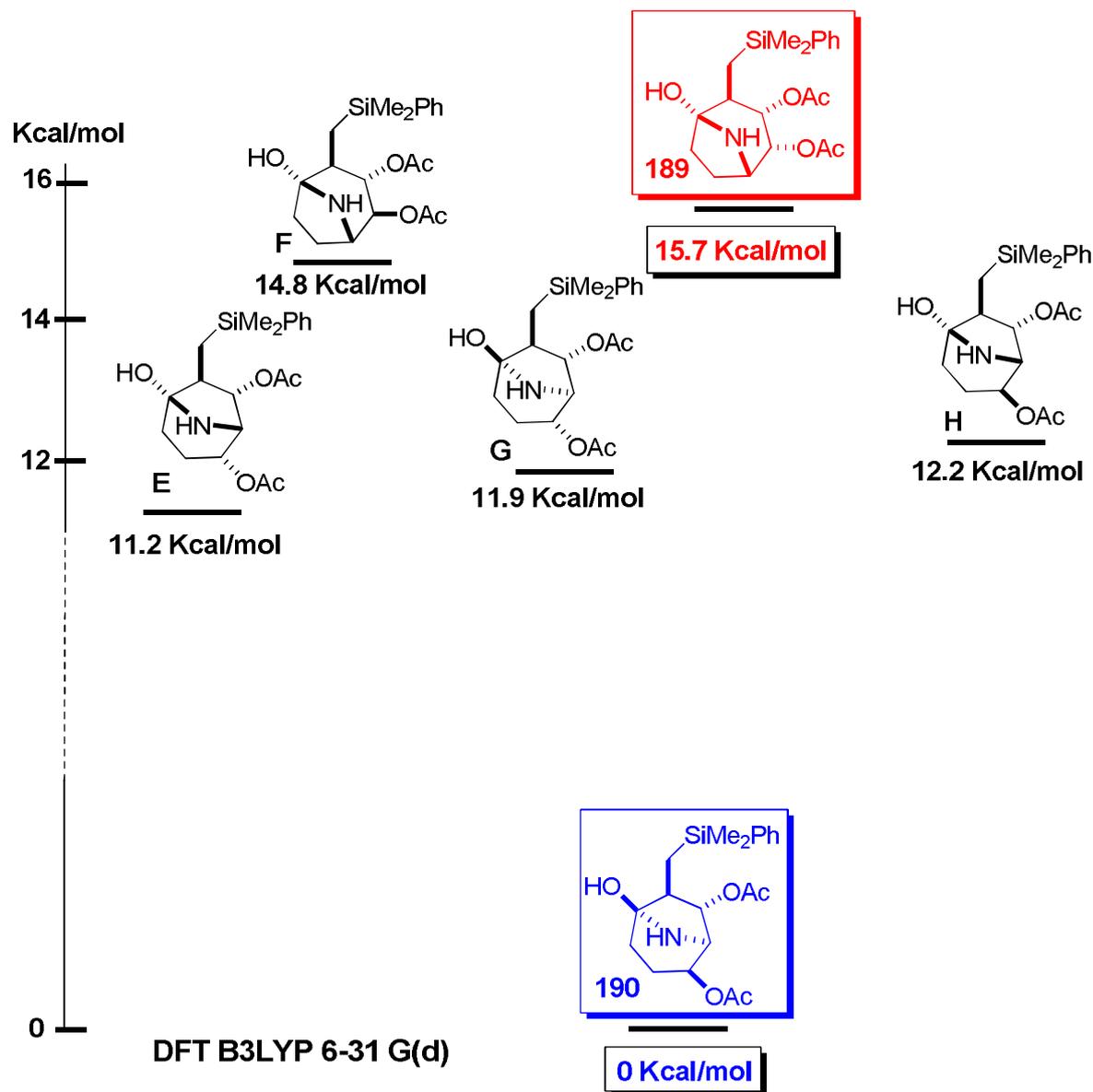


Schéma 66. Energies comparées des différents isomères possibles.

A partir du produit **190**, nous avons tenté l'oxydation de la liaison silicium-carbone¹³³ pour poursuivre la synthèse. Malheureusement aucune des conditions testées ($\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{AcOOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ ¹³⁴, $\text{KBr}/\text{AcOOH}/\text{AcONa}/\text{AcOH}$ ¹³⁵) ne nous a permis d'obtenir le produit attendu et ont conduit à la dégradation du produit de départ (Schéma 67). Il est raisonnable d'imaginer que la fonction hémiaminal relativement fragile n'est pas compatible avec les conditions d'oxydation de la liaison silicium-carbone.

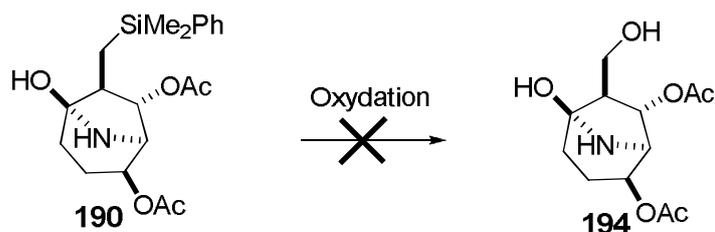


Schéma 67. Tentative d'oxydation de la liaison Si-C.

Nous avons alors choisi d'oxyder la liaison silicium-carbone sur le produit **188**. L'aminocétone **188** est oxydée *via* la méthode en milieu tamponné, développée par Fleming (Schéma 68).⁵⁶

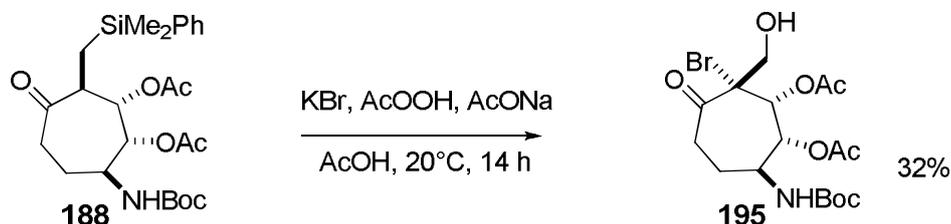


Schéma 68. Oxydation de la liaison C-Si en milieu tamponné.

Dans ces conditions, la protodésilylation nécessite la présence de brome, lequel est formé *in situ* par oxydation de KBr par l'acide peracétique. Après 14h à 20°C, le composé bromé **195** est isolé avec 32% de rendement.

La nature et la stéréochimie relative du composé **195** ont été établies sans ambiguïté à l'aide d'une structure cristallographique (Figure 18).

¹³³ (a) Jones, G.R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662. (b) Fleming, I. *Chemtracts : Organic Chemistry* **1996**, *9*, 1-64. (c) Tamao, K. dans *Advances in Silicon Chemistry*, Vol. 3, Jai Press Inc., **1996**; p 1-62.

¹³⁴ Panek, J. S.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 294-296.

¹³⁵ Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 317-337.

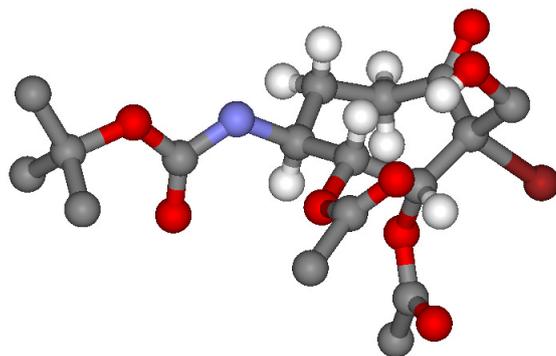


Figure 18. Structure cristallographique du composé **195**.

Le composé **195** résulte de la formation de l'énol **IV** en conditions acides, lequel est ensuite piégé par le dibrome, pour conduire à la cétone α -halogénée **195**.

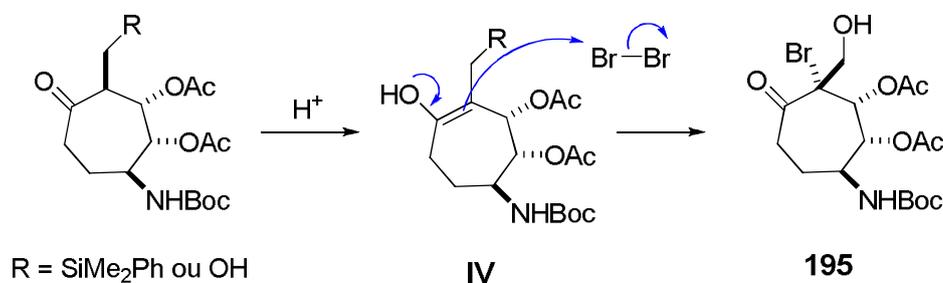


Schéma 69. Mécanisme de l'addition du brome.

Il est important de noter que cette structure cristallographique du composé **195**, nous a également permis de confirmer que la migration d'acétate à bien lieu au stade de la déprotection de l'amine en présence de TFA puisque la structure et la stéréochimie relative de **188** sont déduites de celles de **195**. Un mécanisme possible et cohérent avec la migration d'acétate que nous avons observé expérimentalement est proposé ci-dessous (Figure 19). Cette hypothèse n'explique cependant pas l'inversion de configuration sur le centre 1.

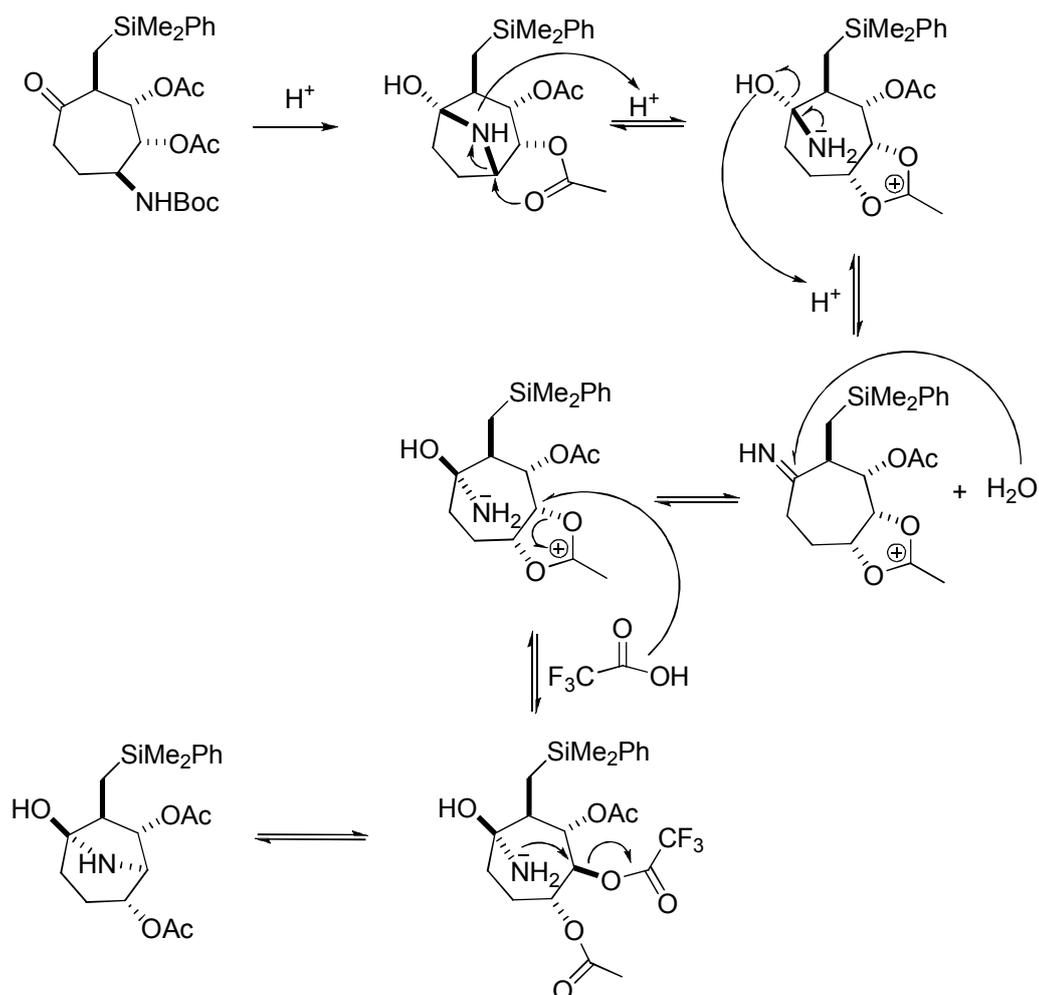


Figure 19. Proposition partielle de mécanisme pour la formation de l'isomère **190**.

Face aux problèmes rencontrés lors de l'oxydation de la liaison silicium-carbone, nous avons alors effectué cette oxydation plus précocement (Schéma 70).

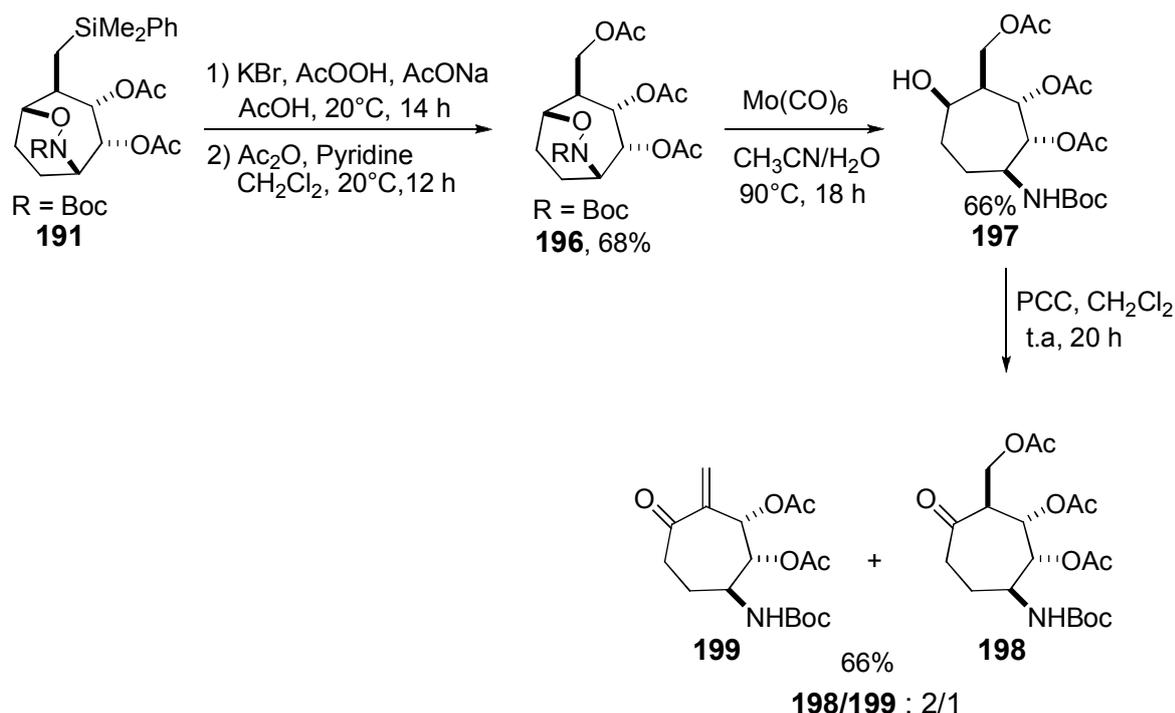
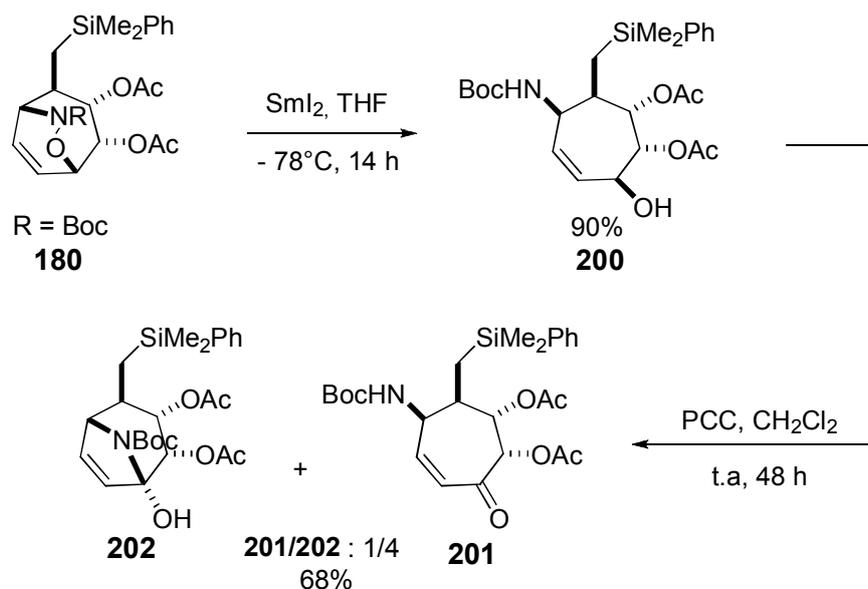


Schéma 70. Oxydation de la liaison Si-C tout au débit de la synthèse.

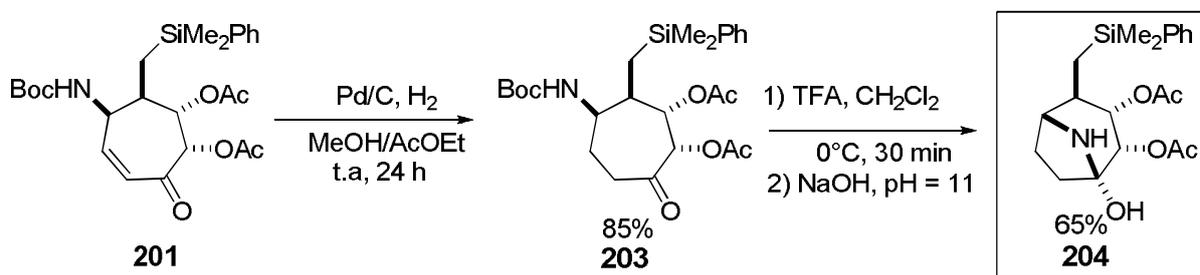
La synthèse du triacétate **196** a été réalisée avec un rendement global de 68% sur les deux étapes. Le composé **196** a ensuite été transformé en amino-alcool **197** (66% de rendement) par coupure réductrice de la liaison (N-O) en présence de Mo(CO)₆ (d'utilisation plus aisée que SmI₂). L'oxydation de l'aminoalcool **197** conduit à la formation d'un mélange de deux produits **198** et **199** avec un rendement de 66% dans un rapport 2/1 respectivement. La formation du composé **199** résulte d'une élimination d'une molécule de AcOH. En effet, l'acétate est un bon groupement partant et favorise donc cette élimination. Malheureusement les produits **198** et **199** n'ont pas pu être séparés et nous n'avons pas pu poursuivre la synthèse. Nous avons alors appliqué la même stratégie sur l'autre régioisomère **180** issu de la cycloaddition et ceci afin d'accéder à d'autres analogues de type nortropane.

IV.4.2. A partir du régioisomère **180**.

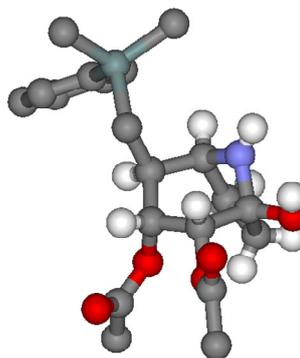
Le composé **180** a été soumis aux conditions de réduction de la liaison (N-O). Après addition de SmI₂ à -78°C, le milieu réactionnel a été agité à cette température pendant 14 h. L'amino-alcool **200** a été isolé avec 90% de rendement (Schéma 71). L'oxydation de **200** permet ensuite d'obtenir un mélange de deux produits avec un rendement de 68% et un rapport de 4/1 en faveur de **201**. Le composé **201** est l'énone attendue et **202** résulte d'une cyclisation intramoléculaire spontanée de **201** malgré la protection de l'azote.

Schéma 71. Synthèse du dérivé de Calystégine à partir de régioisomère **180**.

Le composé **201** a ensuite été hydrogéné pour conduire à **203** avec 85% de rendement (Schéma 72). L'azote a été déprotégé dans les mêmes conditions que précédemment pour conduire au bicyclic **204** avec 65% de rendement.

Schéma 72. Synthèse du composé **204**.

La structure du composé **204** a été établie sans ambiguïté à l'aide d'une étude par diffraction aux rayons-X (Figure 20).

Figure 20. Structure par diffraction des rayons-X du composé **204**.

Durant cette approche, ayant rencontré les mêmes problèmes lors de l'oxydation de la liaison carbone-silicium, nous avons, comme dans l'autre série, repris la synthèse en inversant l'ordre des étapes (Schéma 73).

Nous avons dans un premier temps hydrogéné la double liaison du composé **180**, afin d'obtenir le produit **205**. Ensuite, ce dernier subit une oxydation de la liaison carbone-silicium pour conduire à l'alcool. La protection de ce dernier sous forme d'acétate permet d'obtenir le composé **206** avec un rendement de 41% sur deux étapes. Le produit **207** est ensuite obtenu après une réduction de la liaison (N-O) par le $\text{Mo}(\text{CO})_6$. L'oxydation de l'alcool par le PCC conduit à deux produits **208** et **209** avec un rendement de 90% et un rapport 2/1 en faveur de **208**.

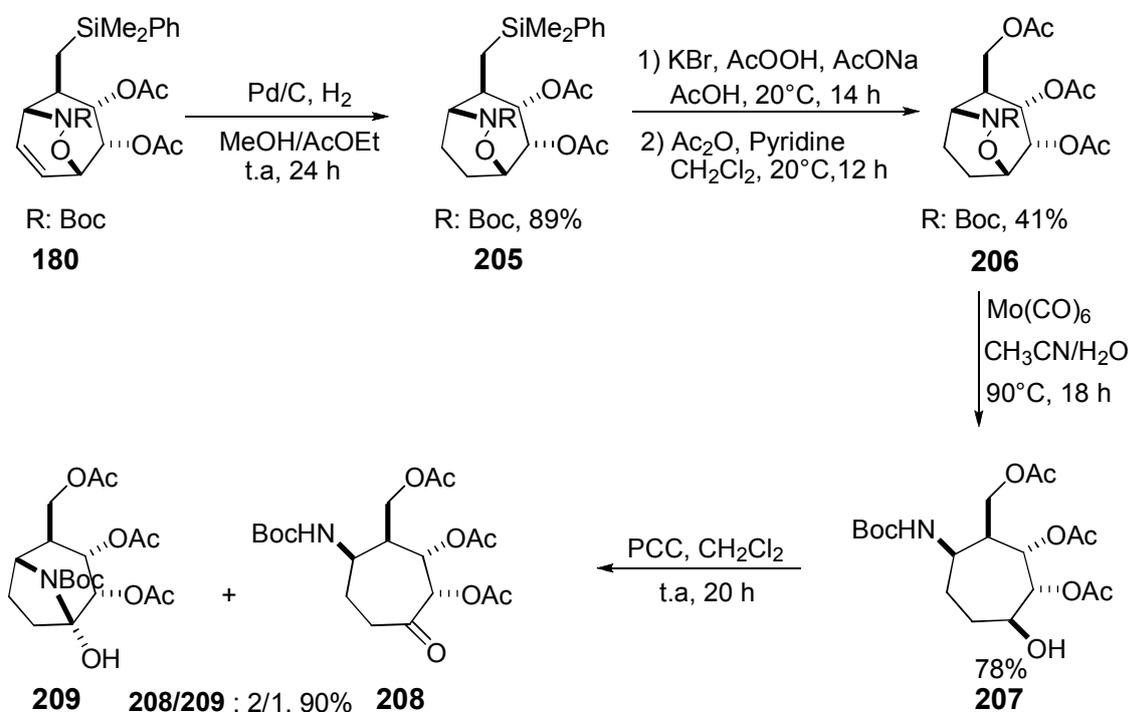


Schéma 73. Changement de l'ordre des étapes de la synthèse.

La cétone **208** a été soumise aux conditions de déprotection de l'amine; malheureusement le produit **210** n'a pas été obtenu (Schéma 74). En effet, pour isoler l'hémiacétal **210**, il convient d'être en milieu basique (pH = 11). Si le pH remonte trop, on forme probablement le produit **211** polyhydroxylé, soluble dans l'eau, par déprotection des acétates. Malgré plusieurs tentatives pour récupérer le produit, par passage sur colonne de silice phase inverse, afin d'éliminer les sels présents en très grande quantité, le produit n'a pas pu être obtenu en quantité suffisante et suffisamment pur pour être caractérisé.

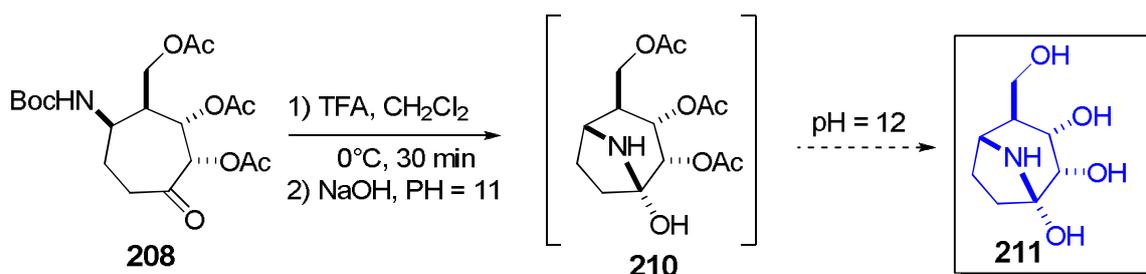


Schéma 74. Tentative de déprotection de l'amine.

Face aux problèmes rencontrés avec le groupement acétate, nous avons envisagé de changer le groupement protecteur du diol, afin d'une part, d'étudier l'influence du groupement protecteur sur la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition, et d'autre part afin éviter la migration observée en fin de synthèse.

IV.4.3. Changement de groupe protecteur.

Le diol a été protégé sous forme d'éthers benzyles. Ces derniers ne sont pas connus pour être sujet à des migrations aisées, contrairement aux groupements acétates, et ils restent stables dans les conditions acido-basiques utilisées au cours de la synthèse (Schéma 75).

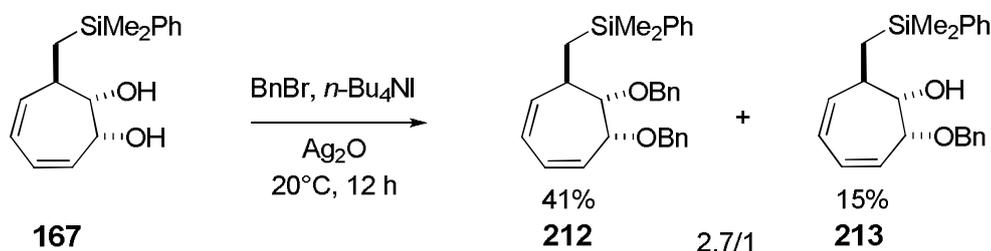
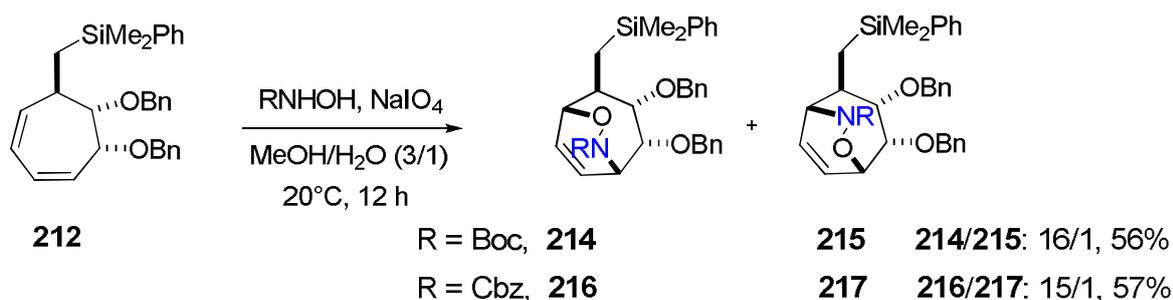


Schéma 75. Protection du diol sous forme d'éthers benzyles.

Les conditions classiques de la benzylation (NaH/ BnBr/ Bu₄Ni/ DMF et NaH/ BnBr/ Ag₂O/ DMF) ont conduit à des produits de dégradation. En revanche, l'utilisation du BnBr comme solvant, un large excès de base minérale Ag₂O et une quantité catalytique de *n*-Bu₄Ni,¹³⁶ permettent d'obtenir un mélange de deux produits **212** (produit dibenzylé) et **213** (monobenzylé) avec un rendement total de 56 % dans un rapport 2.7/1.

Une fois le diène **212** obtenu, il a été soumis à la réaction de cycloaddition dans les conditions préalablement établies (Schéma 76).

¹³⁶ Brummond, K. M.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907-916.

Schéma 76. Cycloaddition entre un nitroso et le composé **212**.

Ces résultats révèlent que les groupements benzyles permettent d'augmenter la régiosélectivité de la réaction. En effet, dans le cas où nous avons utilisé le *tert*-butyl nitrosocarbamate les produits **214** et **215** sont obtenus avec un rendement de 56 % dans un rapport 16/1 en faveur de **214** et dans le cas du benzyl nitrosocarbamate les produits **216** et **217** sont obtenus avec un rendement de 57 % dans un rapport 15/1 en faveur de **216**.

Avec ce produit de cycloaddition à notre disposition, deux voies pouvaient être envisagées afin de poursuivre la synthèse. La première consistait à conserver le silicium jusqu'à la fin de la synthèse et la deuxième à oxyder la liaison carbone-silicium tout au début de la synthèse afin d'accéder très rapidement à des dérivés nortropanes.

- Accès à des nortropanes silylés :

Le cycloadduit **216** a été réduit par traitement au $\text{Mo}(\text{CO})_6$ pour donner l'aminoalcool **218** avec 71% de rendement. L'oxydation de l'amino-alcool par le PCC permet de former l'énone **219** avec 93% de rendement (Schéma 77). La réaction d'hydrogénation dans un milieu MeOH/AcOEt permet de réduire la double liaison et de déprotéger le carbamate en une seule étape pour donner le produit **220** sans affecter les éthers benzyles. Des conditions acides ont permis, d'accéder au composé **221** qui n'a à ce jour pas pu être purifié et caractérisé. Il nous reste à trouver ou développer des méthodes de purification nous permettant d'obtenir efficacement les nortropanes escomptés.

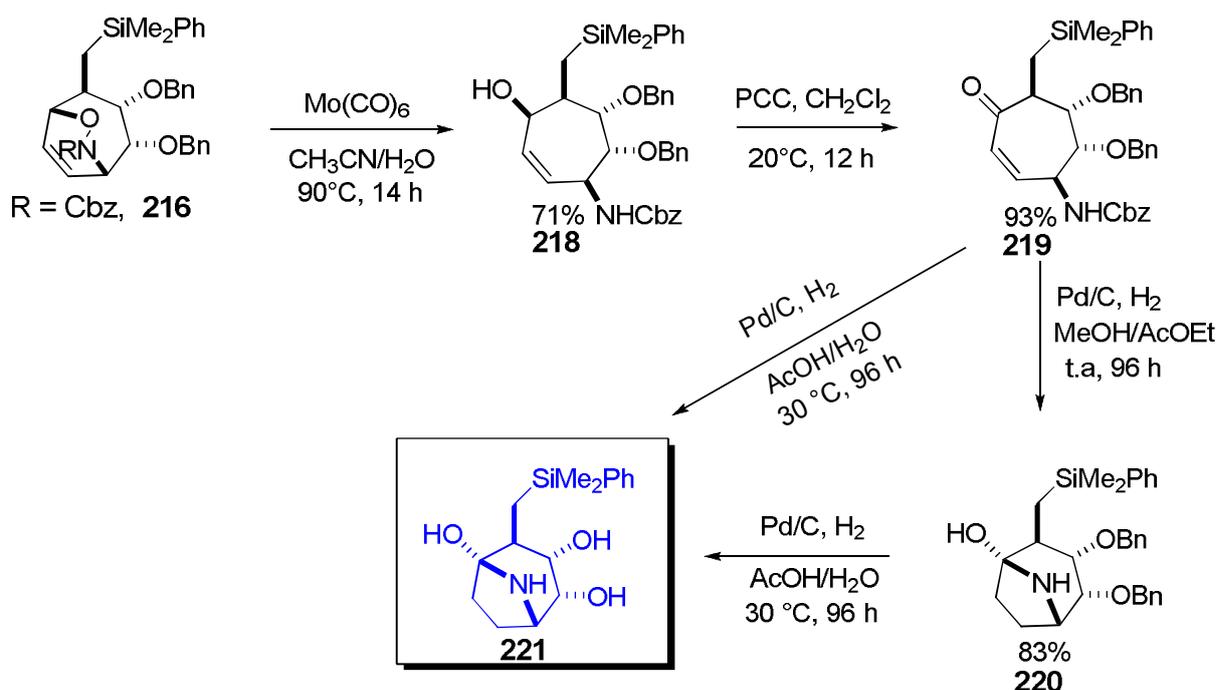


Schéma 77. Synthèse suivant la première voie rapportée.

- Accès à des homo-calystégines :

La mise en place de cette voie implique l'oxydation de la liaison carbone-silicium tout au début de la synthèse. Afin de réaliser cette oxydation, il a d'abord fallu hydrogéner la double liaison sans toucher les benzyles et le carbamate. Notre choix s'est porté sur l'utilisation du diimide ($\text{NH}=\text{NH}$),¹³⁷ généré *in situ* à partir d'azodicarboxylate de potassium en présence d'acide acétique et d'eau. Cette méthode a permis d'obtenir quantitativement le composé hydrogéné **222** (Schéma 78). Malheureusement, par manque de temps nous n'avons pas pu réaliser l'oxydation de la liaison carbone-silicium et donc valider la synthèse d'analogues de Calystégines selon cette voie (Schéma 78).

¹³⁷ Miller, C. E. *J. Chem. Ed.* **1965**, *42*, 254-259.

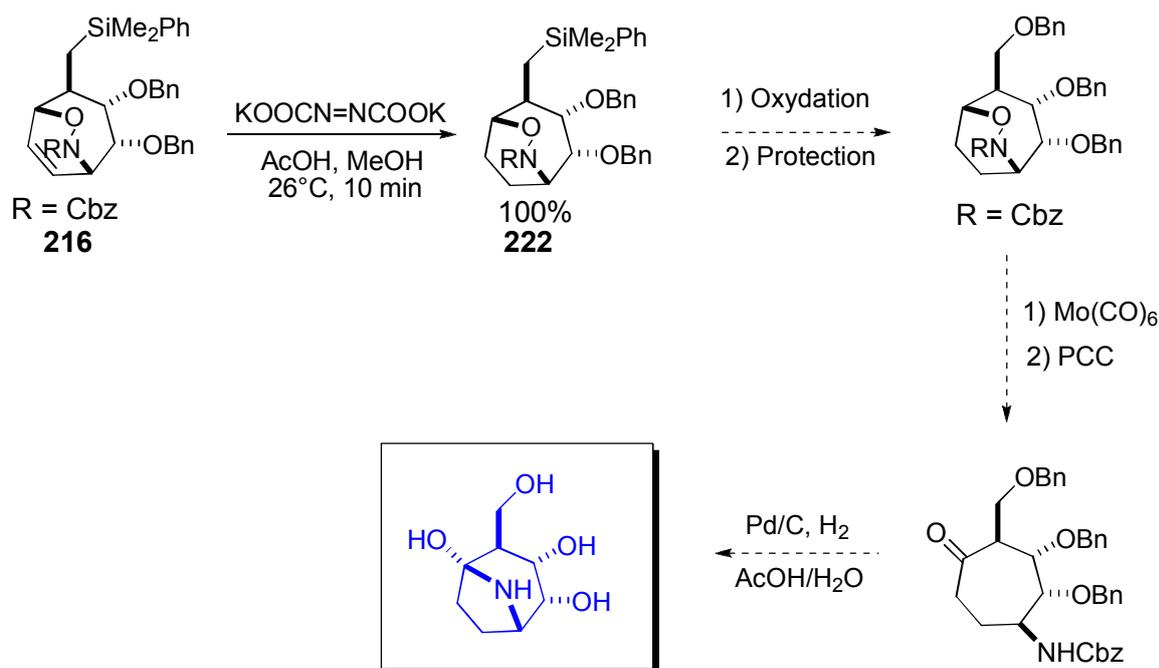


Schéma 78. Synthèse envisagée de l'analogue de la Calystégine.

V. Approche énantiosélective *via* la désymétrisation du cycloheptatriène silylé par une réaction de cycloaddition [4+2].

Cette nouvelle approche est basée sur une désymétrisation énantiosélective du cycloheptatriène silylé *via* une réaction de cycloaddition de type [4+2]. Parmi les diénophiles qui devraient permettre cette désymétrisation, nous avons sélectionné les réactifs de type aryl-nitroso afin d'introduire la fonction amine (Schéma 79).

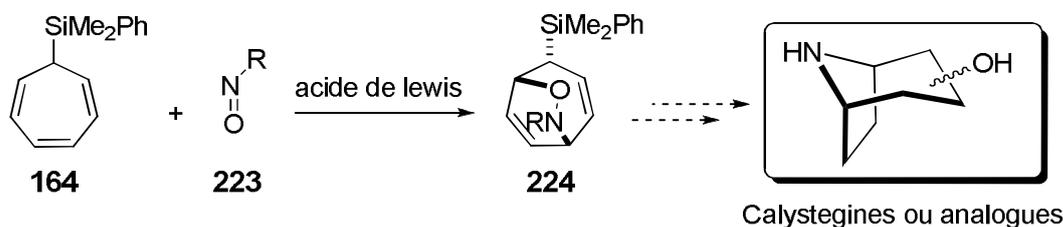


Schéma 79. Approche synthétique aux Calystégines par cycloaddition de réactifs de type aryl-nitroso sur le cycloheptatriène **164**.

V.1. Rappels Bibliographiques.

La réaction de Diels-Alder à l'aide de réactifs nitroso a été largement employée en synthèse organique.¹³⁸ Les cycloadduits obtenus lors de cette transformation peuvent être réduits en

¹³⁸ (a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535–551. (b) Streith, J.; Defoin, A. *Synthesis* **1994**, 1107–1117; (c) Vogt, P. F.; Miller, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317–1348. (d) H. Yamamoto, N. Momiyama,

amino-alcools correspondants, lesquels s'avèrent des synthons avancés intéressants notamment pour la synthèse de produits naturels. La version asymétrique de cette réaction a été effectuée en employant un auxiliaire chiral.¹¹² En revanche, l'approche *via* une réaction catalytique énantiosélective est beaucoup plus récente.¹³⁹ Ainsi Yamamoto est le premier à avoir développé cette réaction énantiosélective de cycloaddition de type [4+2] entre l'aryl-nitroso **225** et le cyclohexadiène **226** catalysée par du cuivre (I) (Schéma 80). Le cycloadduit **227** est obtenu au moyen de ligands chiraux de type Segphos® avec une diastéréosélectivité totale, un excès énantiomérique excellent et un rendement quantitatif.

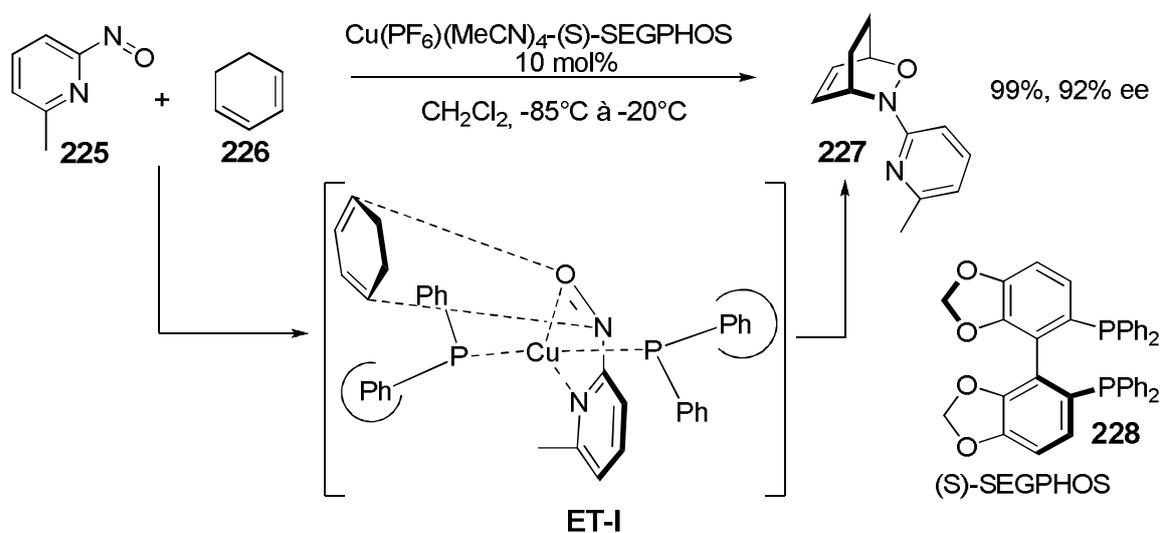


Schéma 80. Réaction de cycloaddition [4+2] énantiosélective d'un arene-nitroso avec un diène catalysée par du Cu (I).

Très récemment, l'équipe de Studer a décrit une synthèse énantiosélective efficace de la conduramine A-1 peracétylée, en utilisant cette méthodologie (Schéma 81).¹⁴⁰

Chem. Comm. **2005**, 3514–3525. (e) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031–2043. (f) Yamamoto, H.; Kawasaki, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 595–607.

¹³⁹ (a) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128–4129. (b) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7082–7085.

¹⁴⁰ (a) Jana, C. K., Studer, A. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6662–6664. (b) Jana, C. K., Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6542–6544. (c) Jana, C. K., Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6326–6328. (c) Jana, C. K., Grimme, S.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9078–9084

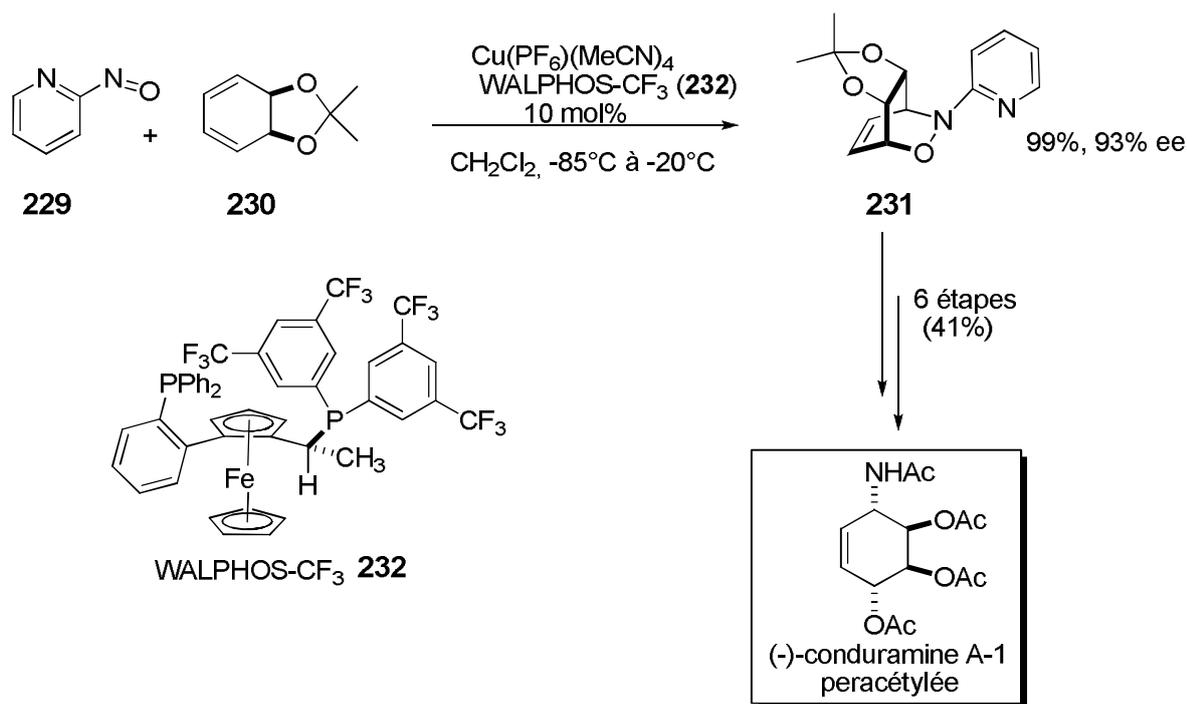
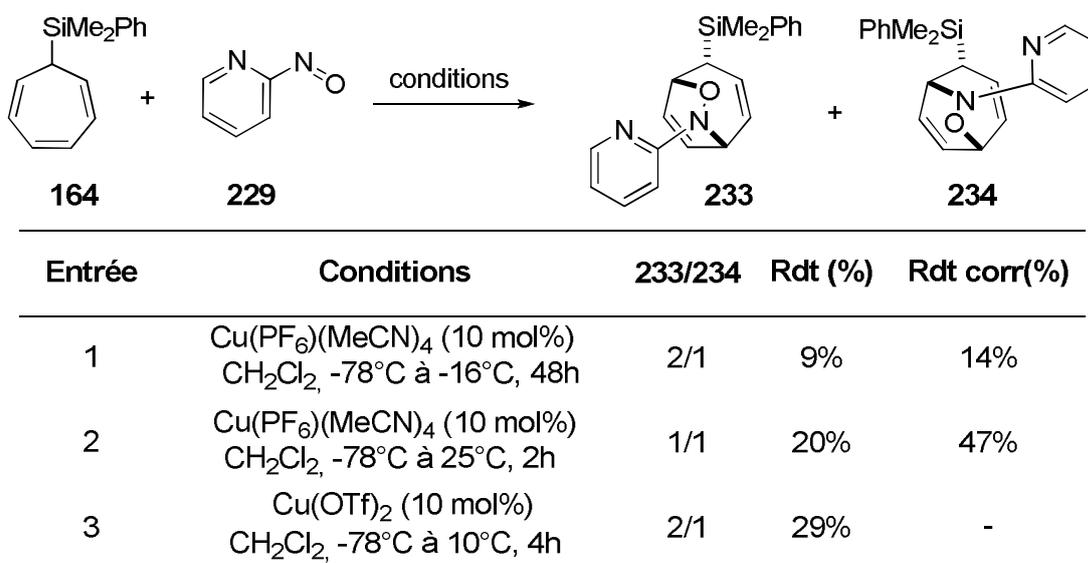


Schéma 81. Synthèse de la conduramine A-1 peracétylée.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité de nos cycloheptatriènes silylés vis à vis de pyridinyl-nitroso de type **225** ou **229** en version catalytique.

V.1. Résultats préliminaires.

La cycloaddition du cycloheptatriène silylé **164** avec le nitroso **229**¹⁴¹ a été réalisée suivant les conditions de Yamamoto et a conduit à un mélange de deux régioisomères **233** et **234** (Schéma 82).


 Schéma 82. Réaction de cycloaddition de type [4+2] d'un nitroso et le cycloheptatriène **164**.

¹⁴¹ Taylor, E. C.; Tseng, C.; Rampal, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 552–552.

Cette cycloaddition conduit à de meilleurs rendements avec le Cu (II) par rapport au Cu (I); mais ils restent faibles, probablement dus à la qualité du cuivre. La régiosélectivité de la réaction est aussi modeste.

Ces résultats préliminaires sont encourageants, et font actuellement l'objet d'une étude approfondie au laboratoire.¹⁴² En ce qui concerne la cycloaddition du cycloheptatriène avec des dérivés du type aryl-nitroso, il n'existe à notre connaissance aucun exemple de cette réaction dans la littérature. Nous avons donc envisagé d'étudier la réactivité de nos substrats vis-à-vis de ces réactifs (Schéma 83).

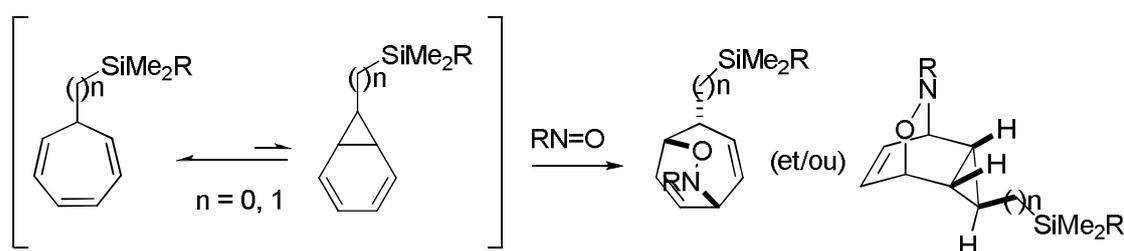


Schéma 83 . Réactivité des cycloheptatriènes silylés vis-à-vis des nitroso.

¹⁴² Thèse Emeline Girard (Université Bordeaux-1, en cours)

CHAPITRE III

**Désymétrisation des
cycloheptatriènes silylés *via*
une réaction de cycloaddition
de type [4+2]. Application à la
synthèse d'aminocarbases.**

CHAPITRE III. Désymétrisation des cycloheptatriènes silylés *via* une réaction de cycloaddition de type [4+2]. Application à la synthèse d'aminocarbasucres.

I. Introduction.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la nature des substituants en C-7 influence l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène. Ainsi, les groupements de type électro-attracteurs (CHO, COOR, NC ...), déplacent l'équilibre vers la forme norcaradiène **2**, et les substituants électro-donneurs (OR, et NR₂.. .) déplacent l'équilibre vers la forme cycloheptatriène **1**.

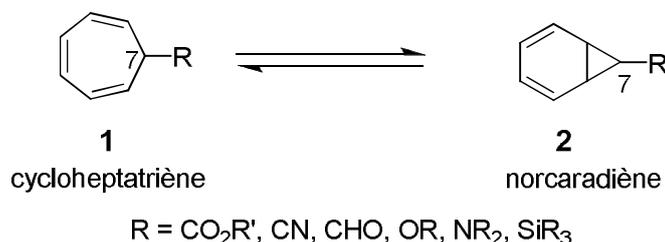


Schéma 84. Equilibre cycloheptatriène-norcaradiène.

L'équilibre ci-dessus a été largement étudié sur des cycloheptatriènes substitués par des groupements carbonés électro-attracteurs ou électro-donneurs. En revanche, un seul exemple issu de la littérature traite de la réactivité des cycloheptatriènes silylés. Dans les années 70, Ashe a réalisé une réaction de cycloaddition de type [4 + 2] entre le cycloheptatriène silylé **11** et le diméthylbut-2-ynedioate (Schéma 85).¹³ A haute température, cette réaction conduit à la formation de deux cycloadduits **238** et **239**. La formation du composé **238** résulte d'une cycloaddition du diénophile avec la forme norcaradiène **235**. D'autre part, le composé **239** est obtenu à partir du composé **237** issu d'un réarrangement sigmatropique [1,5] de **236** en **237**. On constate ici que c'est la forme norcaradiène qui réagit préférentiellement par rapport à la forme cycloheptatriène. Ainsi, on peut en déduire que le groupement silyle favorise la réactivité de la forme norcaradiène. Le silicium est à la fois σ -donneur et π -accepteur, et a priori c'est ce dernier caractère qui semble le plus important.

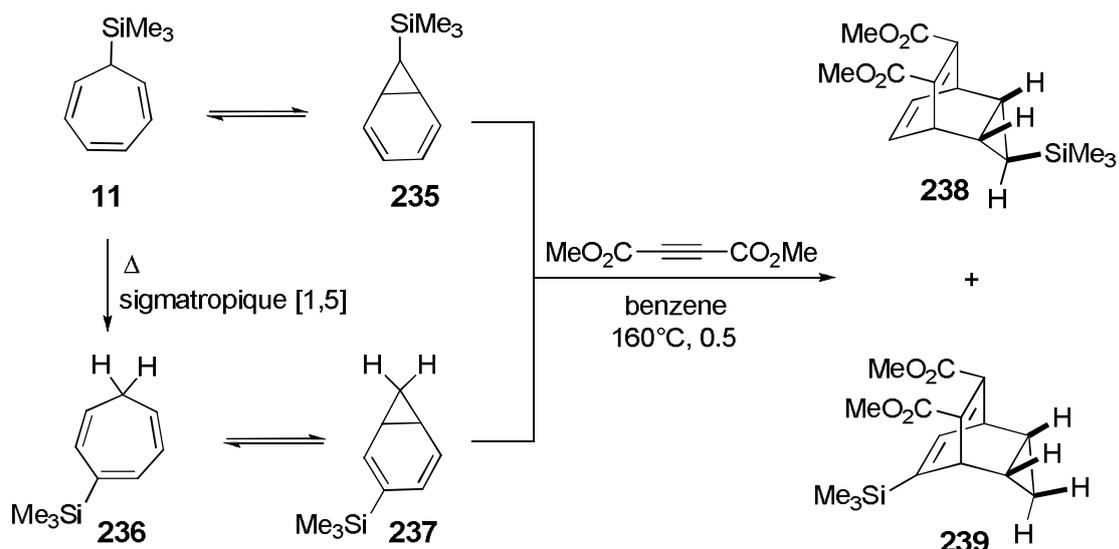


Schéma 85. Cycloaddition de type [4 + 2] entre un composé silylé et un alcyne.

Devant le peu d'étude concernant la réactivité des cycloheptatriènes silylés, nous avons envisagé dans un premier temps d'étudier le comportement de ces triènes dans des réactions de cycloaddition de type [4+2] (Schéma 86). Cette approche sera ensuite validée par la synthèse de composés de type amino-carbasucres.

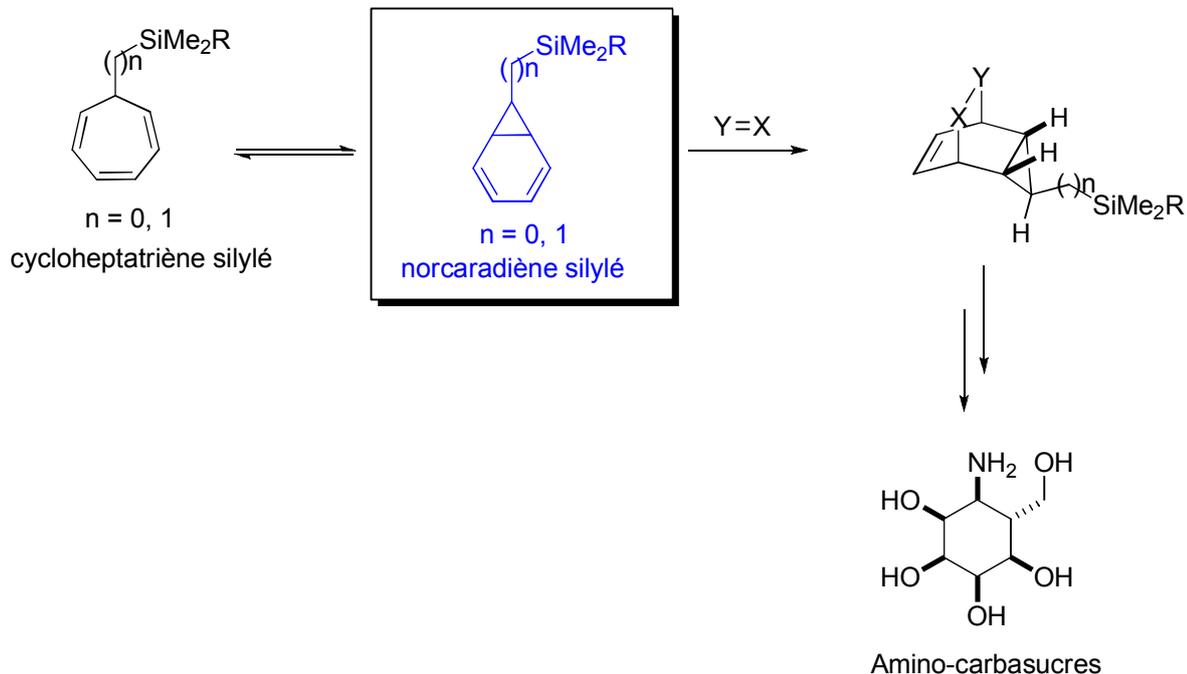


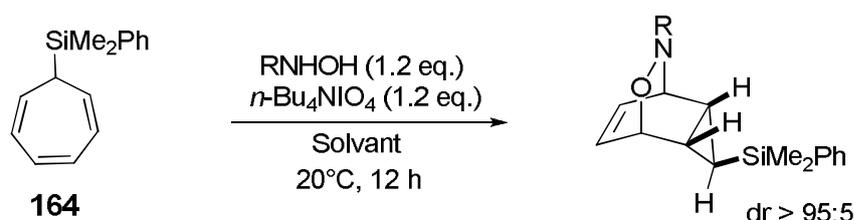
Schéma 86. Désymétrisation des cycloheptatriènes silylés *via* la réaction de Diels-Alder.

Afin de réaliser cette réaction de Diels-Alder, nous avons sélectionné des réactifs acyl-nitroso, des alcènes, des alcynes et un azo comme diènes.

II. Réaction de cycloaddition de type Hétéro-Diels-Alder entre un cycloheptatriène silylé et un réactif acyl-nitroso.

II.1. Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène silylé **164** et un réactif acyl-nitroso.

Le cycloheptatriène silylé **164** est soumis à la cycloaddition [4+2] avec un nitroso carbamate généré *in situ* par oxydation de l'hydroxycarbamate (Schéma 84).^{138c,143} Cette réaction conduit à la formation du composé **240** avec des bons rendements et sous forme d'un seul isomère (entrées 1-3). Un résultat similaire a été obtenu avec un groupe -Cbz sur le nitroso (entrée 4), le composé **241** a été isolé avec un bon rendement de 81%. On notera les conditions particulièrement douces de cette réaction, à comparer avec celles beaucoup plus drastiques de Ashe (Schéma 2). On n'observe aucune sigmatropie-[1,5].



Entrée	R	Solvant	Rdt (%)	produit
1	Boc	CH ₂ Cl ₂	71	240
2	Boc	MeOH	59	240
3	Boc	CH ₃ CN	64	240
4	Cbz	CH ₂ Cl ₂	81	241

Schéma 87. Cycloaddition entre des acyl-nitroso et le cycloheptatriène silylé **164**.

Une structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X du composé **240** nous a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie relative des centres asymétriques de ce dernier (Figure 21).

¹⁴³ a) Streith, J.; Defoin, A. *Synthesis*, **1994**, 1107-1117. cb) Kibayashi, C.; Aoyagi, S. *Synlett* **1995**, 873-879. c) Bodnar, B. S.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3929-3932. d) Krchnak, V.; Moellmann, U.; Dahse, H.-M.; Miller, M. J. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 94-103.

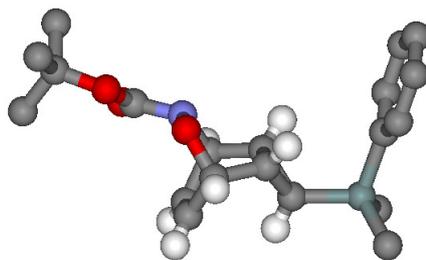


Figure 21. Structure cristallographique de cycloadduit **240**.

Cette étude a montré que c'est la forme norcaradiène-silylé présente en petite quantité en solution qui est la plus réactive vis-à-vis des acyl-nitrosos à température ambiante.

Au cours de la réaction de cycloaddition de type [4+2] entre l'acyl-nitroso et le cycloheptatriène silylé, 6 produits sont en théorie possibles mais compte tenu des attaques plus ou moins favorables, quatre seulement sont présentés ci dessous (**E**, **F**, **G** et **H**) (Schéma 88). Les formes équatoriales **A** (*eq*-CHT) et axiales **C** (*ax*-CHT) du cycloheptatriène silylé conduiraient à la formation des cycloadduits **E** et **F**, et les formes **B** équatoriales (*eq*-NCD) et axiales **D** (*ax*-NCD) du norcaradiène silylé donneraient en théorie préférentiellement les composés **G** et **H**. Nos résultats expérimentaux ont montré que seul l'isomère **G** était formé. L'approche du réactif acyl-nitroso se fait en *anti* par rapport au cyclopropane sur l'isomère **B**. L'approche en *syn* est défavorisée par les substituants (l'hydrogène dans **B** et le SiMe₃ dans **D**) présents sur la face concave du norcaradiène.

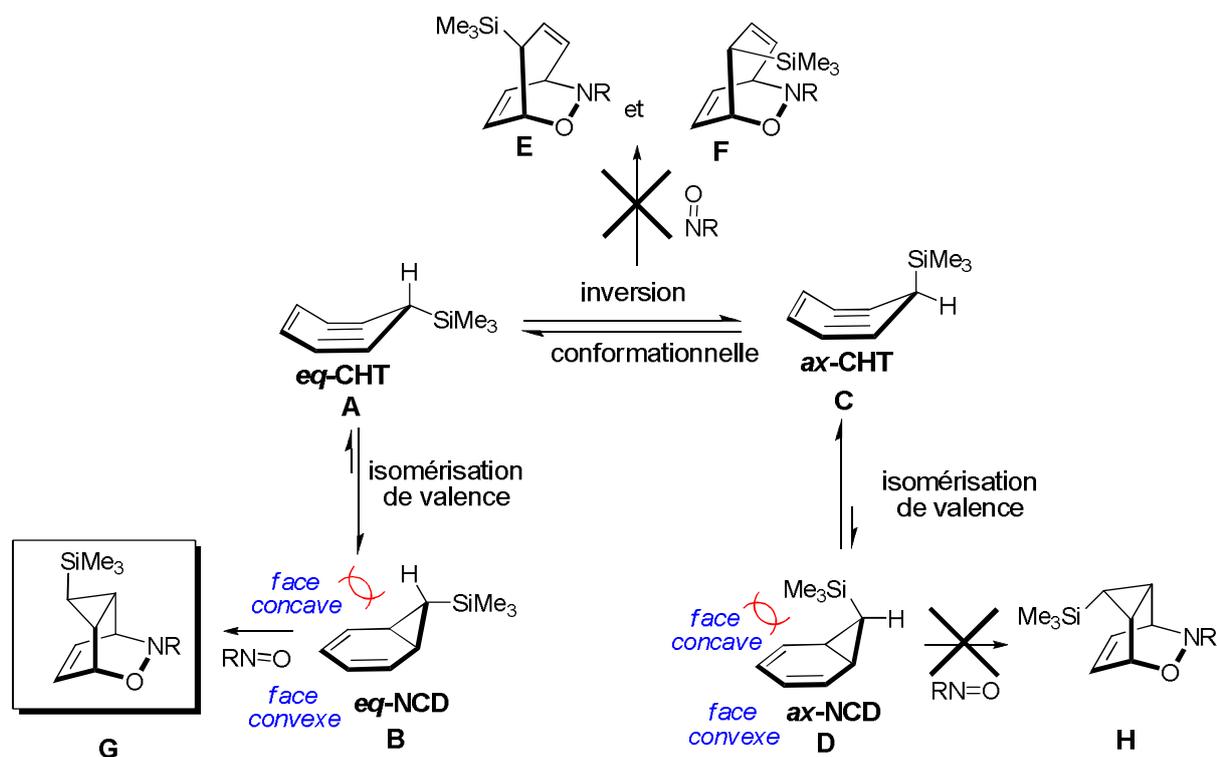


Schéma 88. Cycloaddition [4+2] d'un nitroso et CHP-silylé.

Une étude théorique a alors été réalisée par le Dr Frédéric Robert au sein de notre équipe, selon la méthode B3LYP/6-31G(d), afin de déterminer les populations des différents isomères de valence à l'équilibre. Le groupement phényle sur le silicium a été remplacé par un groupement méthyle afin de faciliter les calculs, ce qui ne doit pas affecter le résultat (Figure 22).

Les résultats des calculs montrent que la forme **A** (*eq*-CHT) est plus stable thermodynamiquement que les formes **C** (*ax*-CHT), **B** (*eq*-NCD) et **D** (*ax*-NCD) qui possèdent des énergies relatives de 0.34 kcal/mol, 2.3 kcal/mol et 7.2 kcal/mol respectivement. Les passages de la forme **A** à la forme **B** ou **C** *via* un état de transition **ET II** ou **ET III** sont favorables (6 à 7 kcal/mol). En revanche le passage de la forme **C** à la forme **D** est très défavorable (état de transition **ET I** 11.5 kcal/mol).

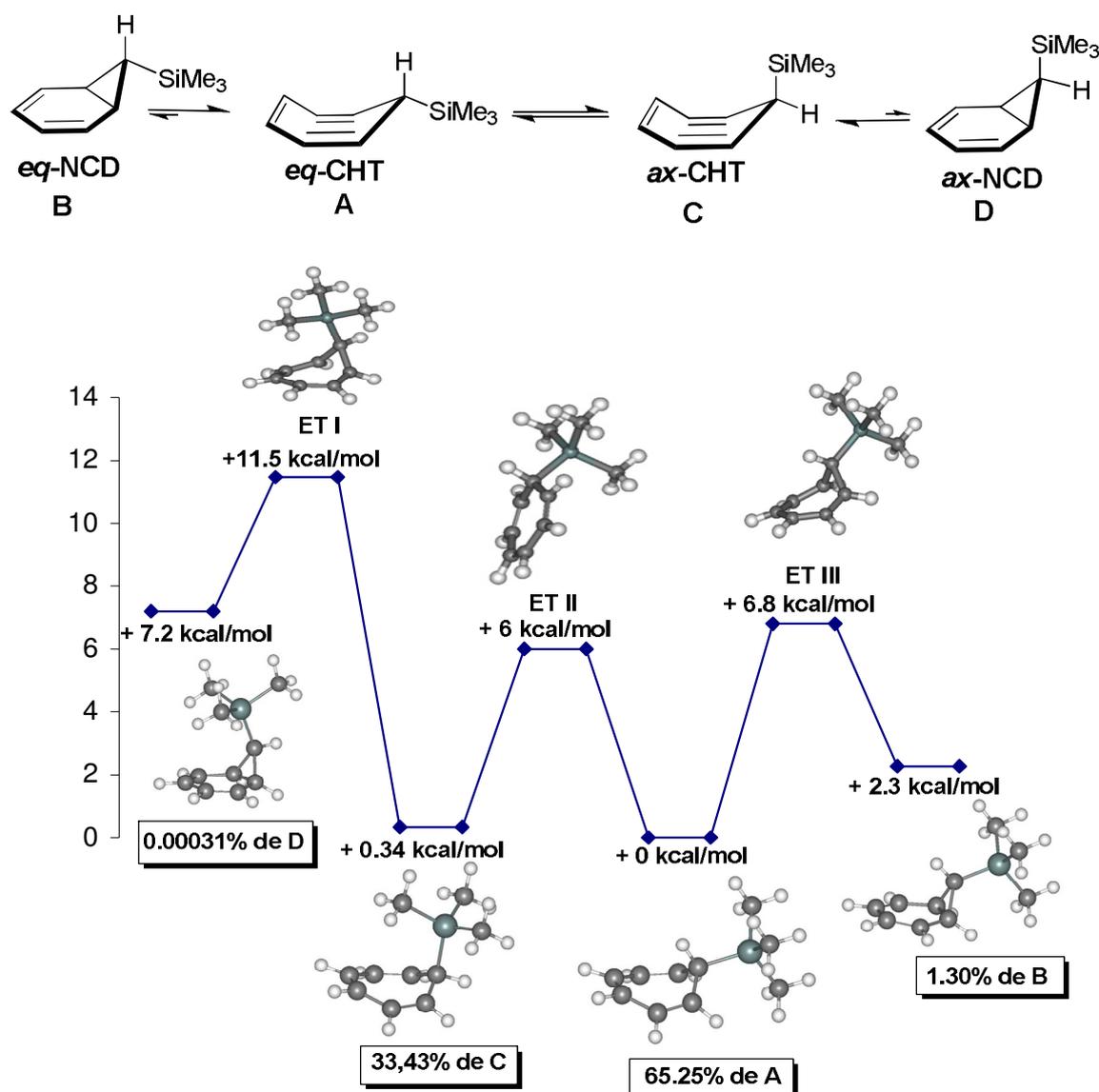


Figure 22. Calculs théoriques de l'équilibre (CHT-NCD) silyl.

Le cycloheptatriène silylé est donc très majoritairement présent, la forme **A** où le substituant est en position équatoriale étant prédominant. La somme des formes **A** (*eq*-CHT) et **C** (*ax*-CHT) représente 98.68% de la population alors que la forme **B** (*eq*-NCD) n'en représente que 1.3%. Pourtant, c'est cette dernière qui réagit lors de la cycloaddition.

On est dans le contexte d'une réaction sous régime de Curtin-Hammett. En effet, la forme norcaradiène est très minoritaire mais c'est elle qui réagit le plus rapidement vis-à-vis du diénophile. Le rapport des produits formés à partir du mélange CHT-NCD en équilibre n'est pas déterminé par la population de celui-ci. La réaction se fait ainsi à partir du composé **B** (*eq*-NCD) le moins stabilisé car celui-ci conduit à l'état de transition de plus basse énergie. L'isomère de valence norcaradiène **B** est le seul à exister à température ambiante et s'avère le plus réactif, probablement en raison du caractère planaire du diène-1,3, plus propice à la cycloaddition [4+2] que le cycloheptatriène, plus flexible.

Nous avons également étudié cette cycloaddition [4+2] en présence de NaIO₄ dans un mélange MeOH/H₂O, conditions permettant d'oxyder l'hydroxycarbamate en nitroso carbamate (Schéma 89).

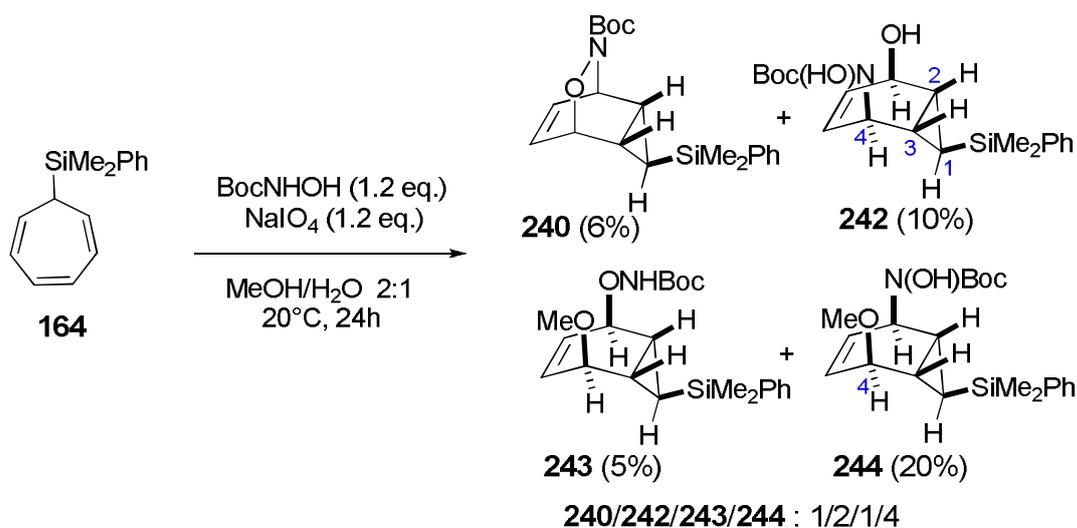


Schéma 89. Cycloaddition [4+2] dans un milieu polaire.

Dans ces conditions, la réaction conduit à la formation de quatre produits séparables **240**, **242**, **243** et **244** dans un rapport de 1/2/1/4 (déterminé par RMN ¹H sur le mélange réactionnel brut) et avec un rendement total de 41%. Le composé **240** a été obtenu *via* la cycloaddition [4+2] à partir de l'isomère norcaradiène, et les composés **242**, **243** et **244** résultent d'un clivage de la liaison C-O ou C-N du composé **240**.¹⁴⁴ En effet, le milieu polaire (MeOH/H₂O) favorise probablement la formation des carbocations **I** et **II**, issus du clivage des liaisons C-O et C-N polarisées (Schéma 90). Ces derniers sont alors piégés par un nucléophile présent dans le milieu (MeOH ou H₂O)

¹⁴⁴ Krchnak, V.; Moellmann, U.; Dahse, H.-M.; Miller, M. J. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 112-117.

afin de former les produits **242**, **243** et **244**. Les proportions obtenues de produits **242**, **243** et **244** sont liées à la plus grande facilité de rupture de la liaison C-O par rapport à la liaison C-N.

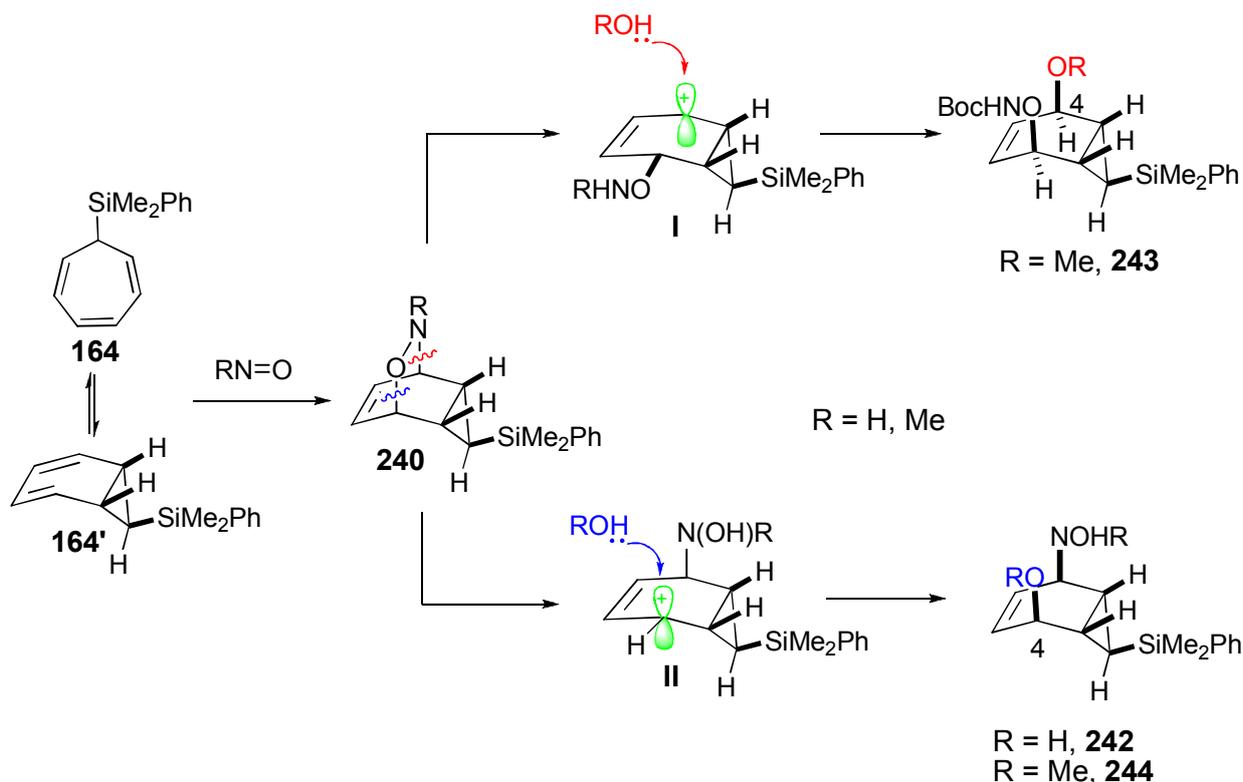


Schéma 90. Mécanisme proposé pour la cycloaddition [4+2] dans un milieu polaire.

La stéréochimie du centre 4 des composés **242**, **243** et **244** a été déduite par analogie avec **267b** (*vide infra*). Un résultat similaire a été obtenu dans le mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. Trois produits **242**, **243** et **245** dont deux (**242** et **245**) issus de l'attaque de H_2O , ont été isolés dans un ratio de 1/4/2 (déterminé par RMN ^1H sur le mélange réactionnel brut) avec un rendement total de 61% (Schéma 92).

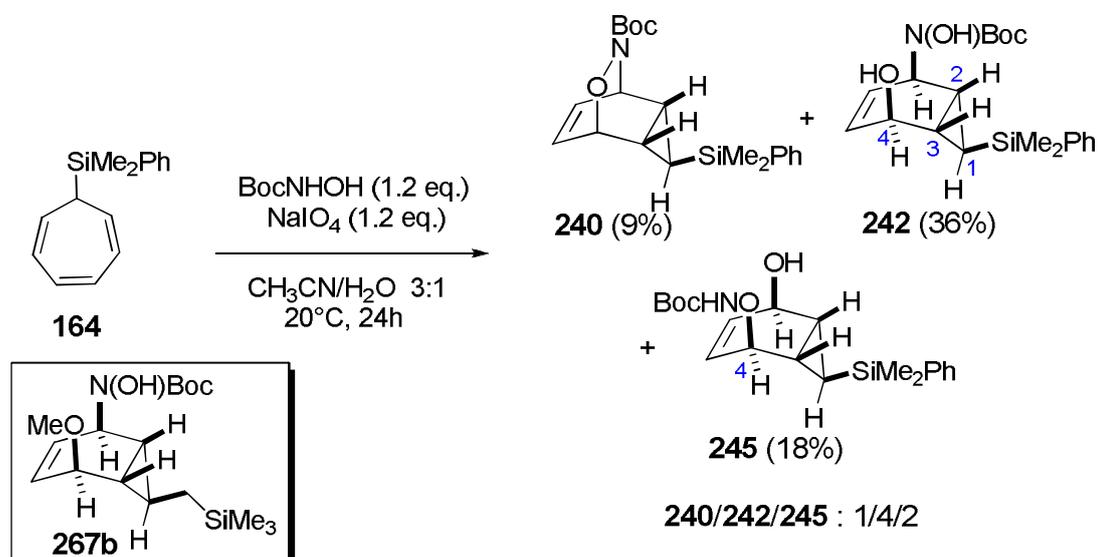


Schéma 91. Cycloaddition [4+2] dans un milieu polaire ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Afin de valider le mécanisme proposé, nous avons soumis le cycloadduit **240** à une série de réactions (Schéma 92).

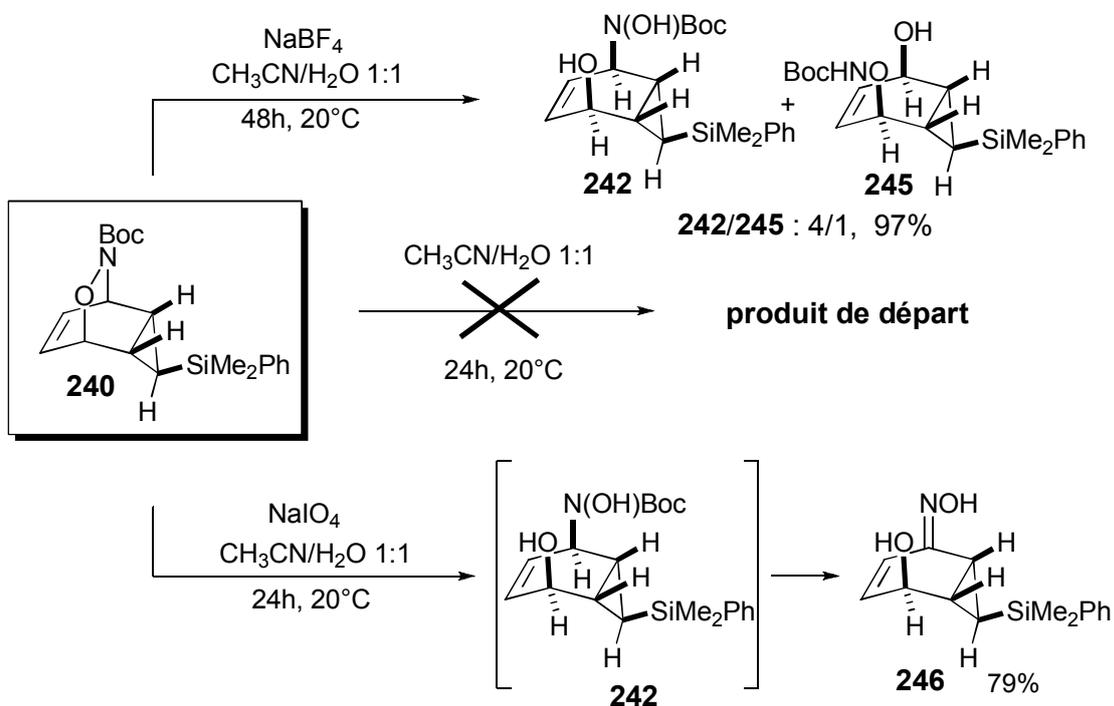


Schéma 92. Etude expérimentale du clivage des liaisons C-O et C-N.

En solution dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1), et après 24h sous agitation à température ambiante, le cycloadduit **240** ne conduit à aucun produit. En revanche, l'addition du sel NaIO_4 permet d'obtenir intermédiairement le composé **242**, lequel subit ensuite une oxydation pour conduire à l'oxime **246**. De même, des conditions neutres (NaBF_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) ont permis d'obtenir les composés **242** et **245** dans rapport de 4/1 avec un rendement de 97%.

La présence du sodium joue un rôle prépondérant dans le clivage de la liaison C-O et C-N, il s'agit d'un effet de sels (lequel facilite la polarisation des liaisons).¹⁴⁵ En effet, la complexation de l'oxygène du carbonyle (du carbamate) par le cation provoque un affaiblissement de la liaison C-O.

Ces résultats expérimentaux vont ainsi dans le sens du mécanisme proposé précédemment.

Nous avons alors envisagé de piéger le carbocation intermédiaire par d'autres nucléophiles, notamment l'alcool benzylique qui servira de modèle. Dans ce but, le mélange ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) a été remplacé par l'hexafluoropropan-2-ol (HFIP), solvant ionisant¹⁴⁶ ce qui devrait permettre de

¹⁴⁵ Meyer, G.; Viout, P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 305-309.

¹⁴⁶ (a) Magueur, G.; Crousse, B.; Ourevitch, M.; Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9763-9766. (b) Ichikawa, J.; Miyazaki, S.; Fujiwara, M.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2320-2321. (c) Takita, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4661-4665.

cliver les liaisons C-O, C-N de façon plus efficace. En utilisant l'alcool benzylique comme nucléophile, trois produits **247**, **248** et **249** ont été isolés dans un ratio de 1/2.5/4 avec un rendement global de 83% (Schéma 93). Le composé **247** résulte d'un piégeage du carbocation intermédiaire par le HFIP alors que les composés **248** et **249** sont obtenus après piégeage par l'alcool benzylique. Malheureusement ces deux derniers produits n'ont pas pu être séparés.

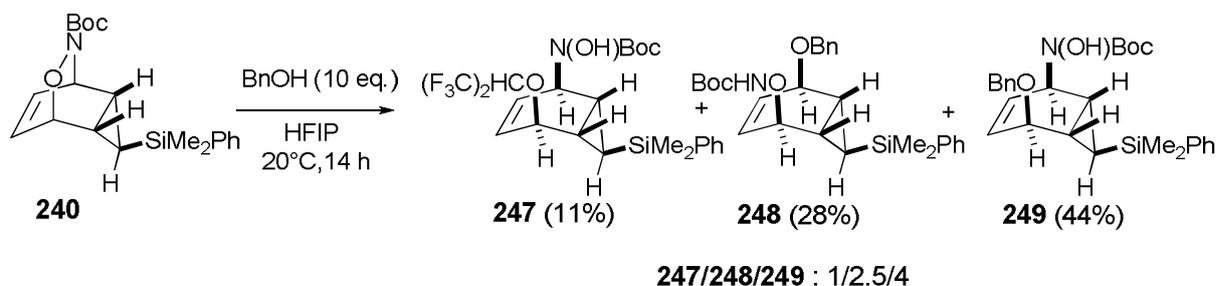


Schéma 93. Clivage de la liaison C-O ou C-N en présence de HFIP.

Devant ces résultats un peu décevants, nous n'avons pas poursuivi l'étude avec d'autres nucléophiles, et notamment des sucres qui auraient permis un accès à des carba-disaccharides.

II.2. Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène méthylsilylé **165** et un acyl-nitroso.

Dans un milieu moins polaire et non protique (CH_2Cl_2) et dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le composé **164**, le cycloheptatriène méthylsilylé **165** conduit à la formation des cycloadduits **250-251** sous forme d'un seul isomère et avec de bons rendements (Schéma 94).

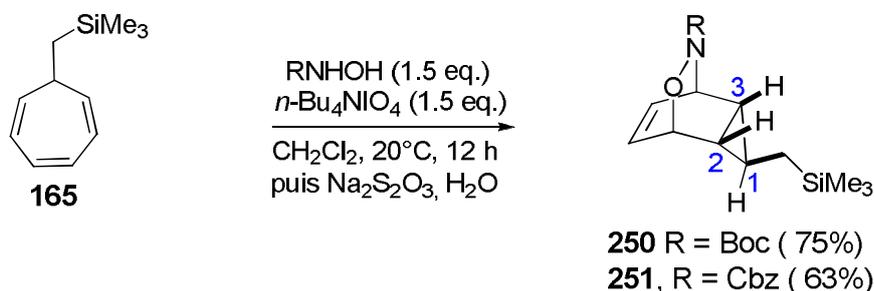


Schéma 94. Cycloaddition de cycloheptatriène méthylsilylé **165** et un nitroso de carbamate.

La stéréochimie relative des centres stéréogènes de ce dernier a été établie sans ambiguïté à l'aide d'une structure obtenue par diffraction des rayons X du composé **251** (Figure 23).

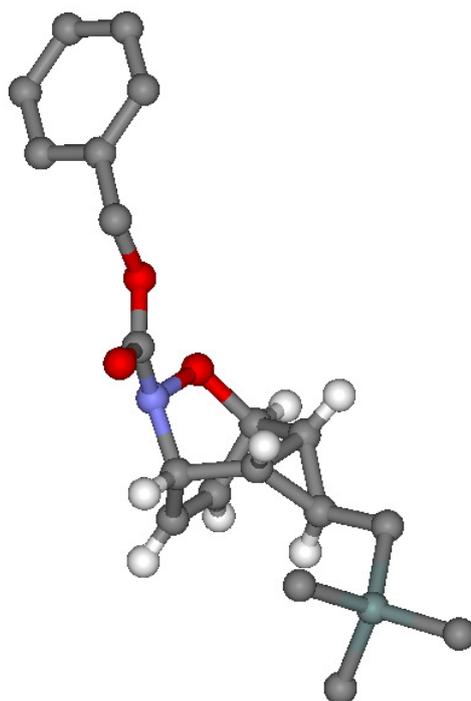


Figure 23. Structure cristallographique du cycloadduit **251**.

Des études théoriques à l'aide de calculs DFT (B3LYP/6-31G(d)) ont conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec le cycloheptatriène silylé (Figure 24).

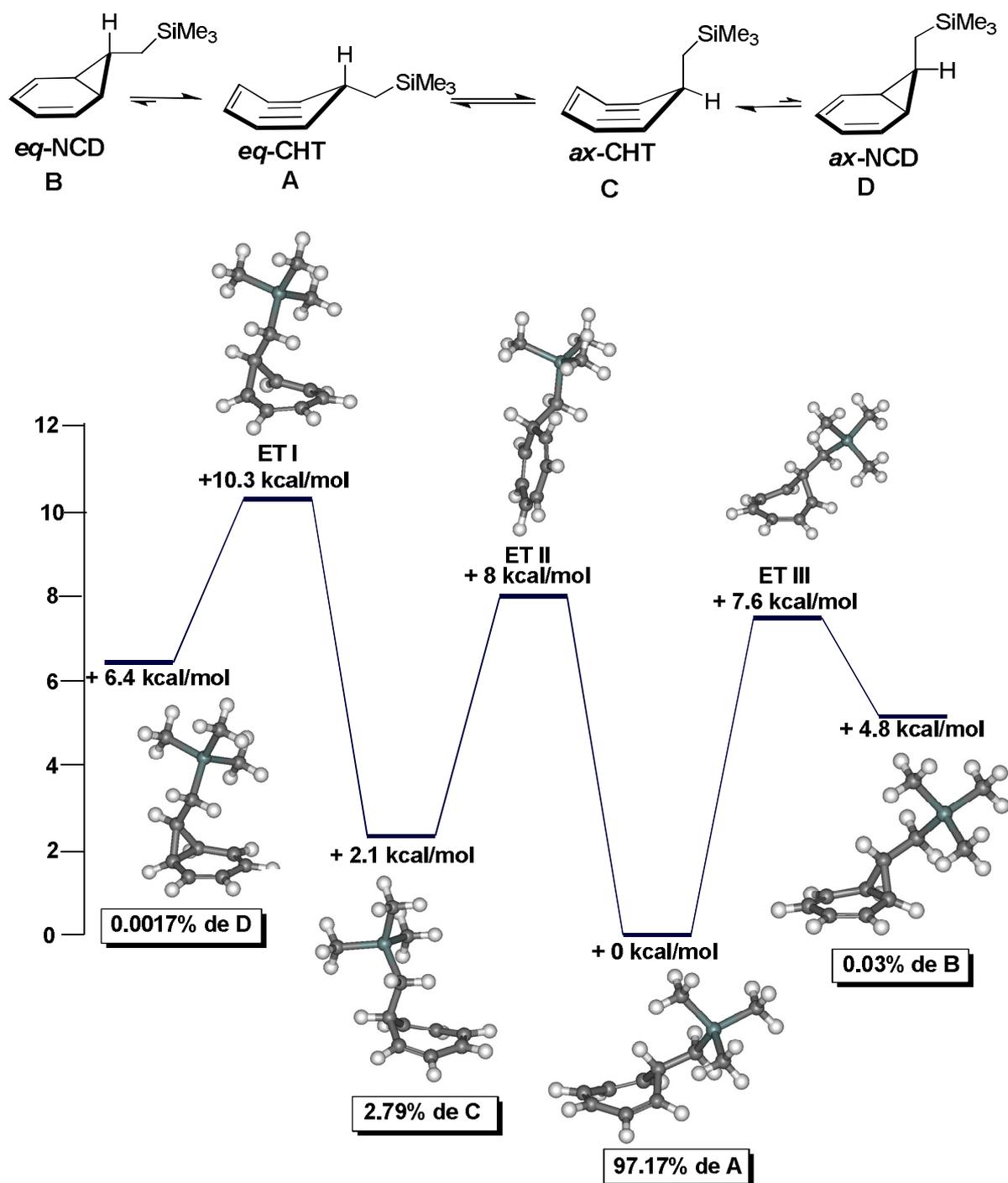
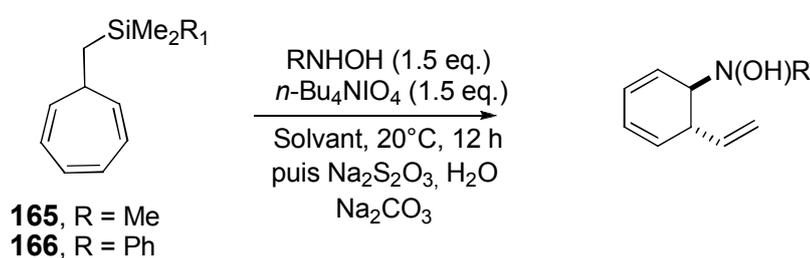


Figure 24. Calculs théoriques de l'équilibre (CHP-NCD) méthylsilylé.

En effet, l'allure générale du diagramme est conservée. Cependant, la répartition des populations de chaque forme est encore plus marquée avec une très large proportion de A par rapport à C (la différence d'énergie est de 2.1 Kcal/mole dans ce cas pour seulement 0.34 Kcal/mole pour les deux formes du cycloheptatriène silylé). Globalement les barrières d'activation sont plus élevées.

Il est important de noter que le silicium stabilise plus la forme norcaradiène *exo* (+2.3 kcal/mol avec une population de 1.3% (Figure 22)) lorsqu'il est localisé en α du centre C-7 que lorsqu'il est en β (+4.8 kcal/mol avec une population de 0.03%).

De manière inattendue, le traitement aqueux réalisé à l'issue du processus de cycloaddition, impliquant le cycloheptatriène méthylsilylé, s'est avéré crucial. En effet, lorsque le mélange réactionnel est traité avec $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, afin d'éliminer l'excès de périodate, on observe exclusivement la formation des cycloadduits **250** et **251** (Schéma 94). En revanche, l'utilisation de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et de Na_2CO_3 ^{143c} conduit à la formation des diènes vinyliques **253-254** (Schéma 95). Ces derniers sont obtenus sous forme d'un seul isomère et avec de bons rendements (entrée 1-5).



Entrée	R	R ₁	Solvant	Rdt (%)	Produit
1	Boc	Ph	CH ₂ Cl ₂	68	252
2	Boc	Me	CH ₂ Cl ₂	72	252
3	Boc	Me	CH ₃ CN	53	252
4	Cbz	Me	CH ₂ Cl ₂	80	253
5	Ac	Me	CH ₂ Cl ₂	60	254

Schéma 95. Réaction de cycloaddition de type [4+2].

La formation des composés **252-254** est probablement due à l'ouverture du cyclopropane avec le départ simultané du groupement silylé. Effectivement, il est connu que les cyclopropanes peuvent s'ouvrir en présence d'électrophiles ou de nucléophiles pour fournir les systèmes insaturés correspondants.¹⁴⁷

¹⁴⁷ a) Ryu, I.; Hirai, A.; Suzuki, H.; Sonoda, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1409-1410. b) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J.; Terrett, N. K. *Synthesis* **1992**, 69-74. c) Panek, J. S.; Garbaccio, R. M.; Jain, N. F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6453-6456. d) Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7221-7224. e) Kihihara, M.; Yokoyama, S.; Kakuda, H.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6907-

La régiosélectivité totale de l'ouverture du cyclopropane est surprenante. Elle peut être expliquée par la différence d'électronégativité entre l'atome de l'oxygène (3.44) et celle de l'azote (3.04). La polarisation de la liaison C-O, antipériplanaire à la liaison C1-C2, entraîne un affaiblissement de la force de la liaison C1-C2 du cyclopropane. L'analyse de la structure obtenue par diffraction des rayons X de **251** montre effectivement que la liaison du cyclopropane C1-C2 est légèrement plus longue (1.51 Å) que la liaison C1-C3 (1.49 Å).

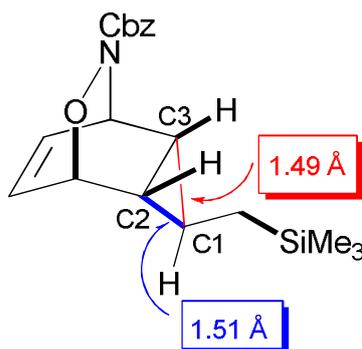


Figure 25. Comparaison des liaisons de cyclopropane.

Afin de mieux connaître les facteurs à l'origine la formation du produit **252**, le composé **250** a été placé dans différentes conditions réactionnelles (Schéma 96). Le cycloadduit **255** ne réagit pas dans les conditions $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}$. En revanche, dans des conditions basiques ($\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$) ou neutres en présence de sels de sodium ou de lithium (NaBF_4 dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ou LiClO_4 dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) nous avons obtenu la formation du composé **252** sous forme d'un seul isomère.

Ces résultats indiquent que la liaison allylique C-O est ionisée dans un milieu polaire, ce qui entraîne la formation du carbocation et favorise l'ouverture du cyclopropane. A l'opposé, le traitement de **250** avec $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ conduit au produit de départ, l'attaque nucléophile du silicium par l'ion fluorure ne permet donc pas l'ouverture du cyclopropane, ce qui appuie l'hypothèse avancée précédemment.

6910. f) Angelaud, R.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8841-8844. g) Angelaud, R. ; Landais, Y. ; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8845-8848. h) Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2, 401-418.

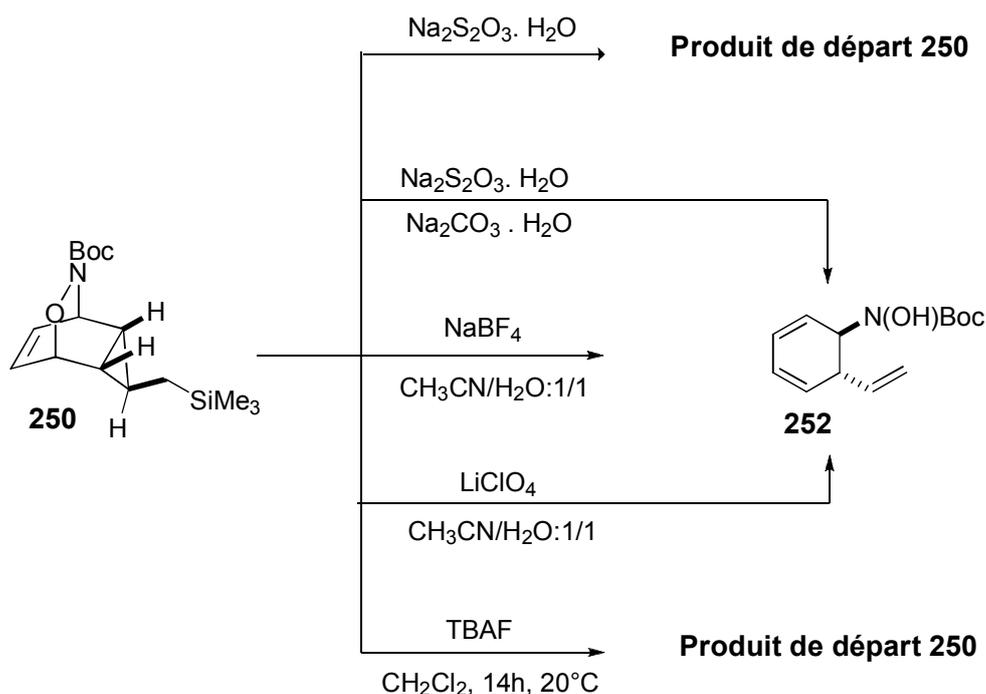


Schéma 96. Etude expérimentale de l'ouverture de cyclopropane.

Le mécanisme de cette transformation débute par une cycloaddition de type [4+2] sur le norcaradiène **257** (**258**) pour former le cycloadduit **259** (Schéma 97). Le clivage de la liaison C-O en milieu polaire (ionisation de la liaison C-O) conduit probablement à la formation du carbocation intermédiaire I, qui provoque l'ouverture immédiate du cyclopropane et permet d'obtenir le diène **256**. Cette ouverture est favorisée par l'alignement entre la liaison σ_{C-Si} et le fragment C1-C2-C⁺. La formation du carbocation est également favorisée par cet alignement qui peut être considéré comme « vinylogue » de l'arrangement antipériplanaire des carbocations β -silylés.¹⁴⁸

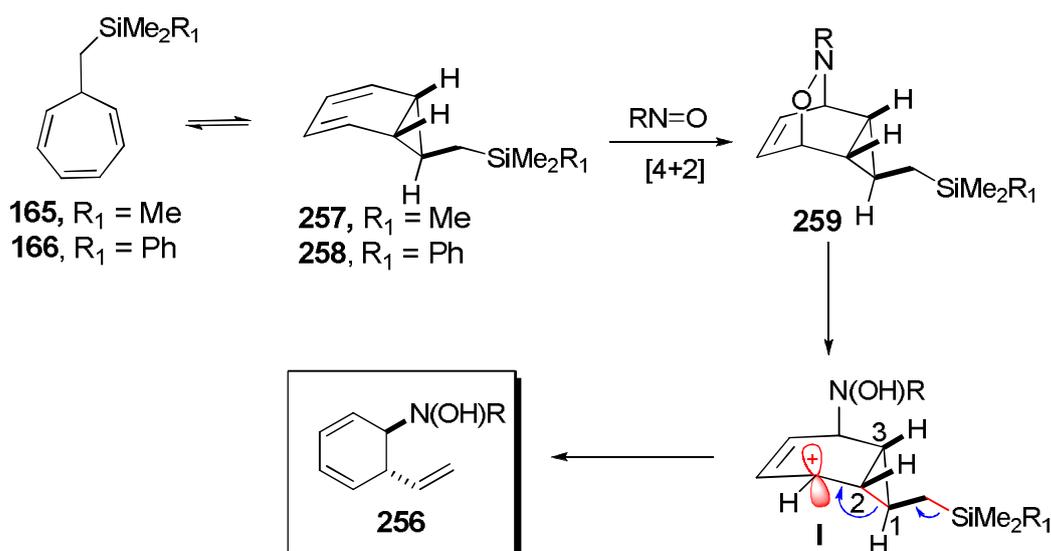


Schéma 97. Mécanisme proposé pour la cycloaddition [4+2] d'un acyl-nitroso dans un milieu polaire.

¹⁴⁸ Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677-2689.

Après avoir obtenu les diènes **252-254**, nous les avons fonctionnalisés *via* une deuxième réaction de cycloaddition de type [4+2] avec un acyl-nitroso (Schéma 98). Cette réaction conduit aux cycloadduits **260-261** avec de bons rendements. Il convient de noter que la réaction a lieu avec une régiosélectivité et une diastérisélectivité totales. En effet, l'approche de l'acyl-nitroso procède uniquement en *anti* de l'hydroxylamine avec le groupement NBoc en α du groupement vinyle.

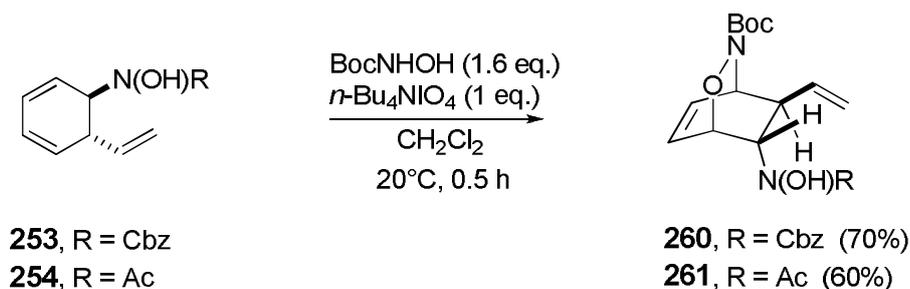


Schéma 98. Cycloaddition entre un nitroso et le diène **253-254**.

Une structure obtenue par diffraction des rayons-X à partir du cycloadduit **261** nous a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie relative des centres stéréogènes de ce dernier (Figure 26).

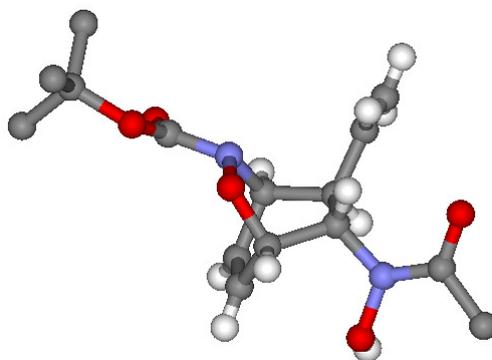
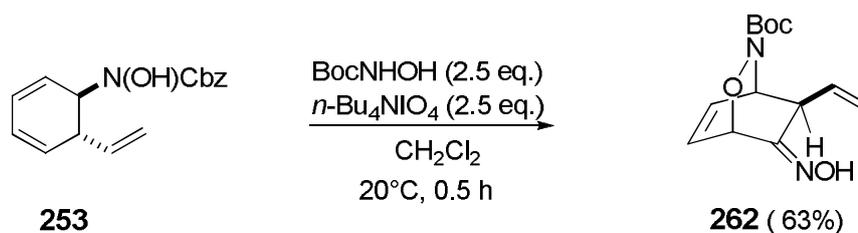


Figure 26 . Structure par diffraction aux rayons X du Cycloadduit **261**.

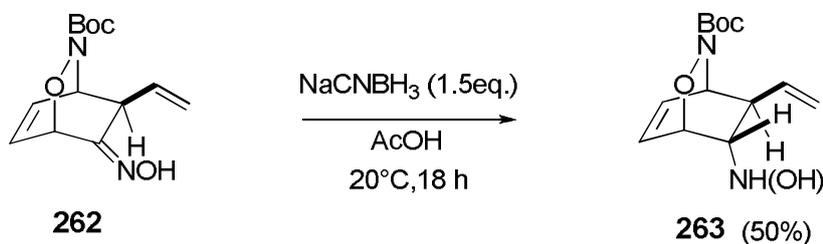
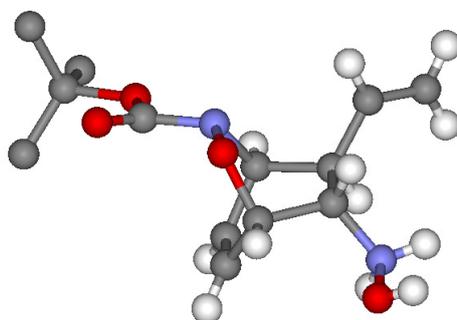
Lorsqu'on utilise 2.5 équivalents du périodate, nous avons observé la formation de l'oxime **262** (Schéma 99). Celle-ci est formée par suroxydation de l'hydroxylamine ce qui indique que le benzyle carbamate est un bon groupe partant dans ces conditions. Les hydroxylamines sont connues pour s'oxyder en oxime¹⁴⁹

¹⁴⁹ Horiyama, S.; Suwa, K.; Yamaki, M.; Kataoka, H.; Katagi, T.; Takayama, M.; Takeuchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 996-1000.

Schéma 99. Formation de l'oxime 31 *via* une suroxydation.

La structure du composé **262** a été établie à partir d'une structure obtenue par diffraction des rayons X (voir annexe).

La réduction de l'oxime **262** par NaCNBH₃ dans AcOH¹⁵⁰ a permis d'isoler l'hydroxylamine **263** désirée possédant la même stéréochimie que les cycloadduits **260** et **261** (Schéma 100).

Schéma 100. Réduction de l'oxime **262**.Figure 27. Structure cristallographique de l'hydroxylamine **263**.

Enfin, les diènes conjugués **252-253** ont été engagés dans une réaction de Diels-Alder en présence d'un excès de maléimide (Schéma 101). Cette réaction conduit aux composés **264-265**, avec des rendements satisfaisants et une bonne diastéréosélectivité.

¹⁵⁰ Gribble, G. W.; Leuby, R. W. Sheehan, M. N. *Synthesis* **1977**, 856-858.

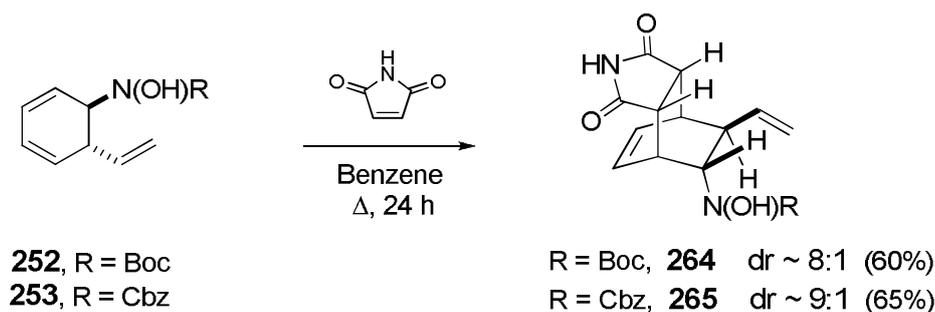
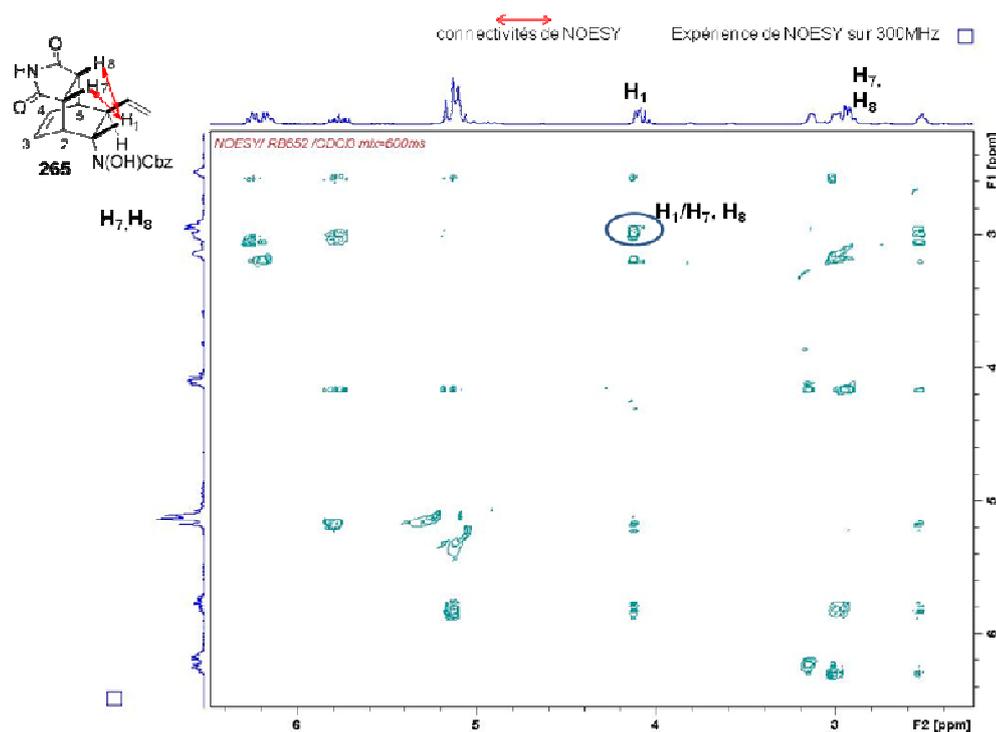


Schéma 101. Cycloaddition entre le diène et le maléimide.

Figure 28. Spectre NOESY du composé **265** enregistré dans le CDCl_3 sur un 300 Mhz.

Une analyse des spectres RMN a permis d'établir sans ambiguïté la structure du cycloadduit **265** (Figure 28). En effet, le spectre NOESY montre des interactions dipolaires caractéristiques entre le proton H_1 , et les protons H_7 , et H_8 , indiquant une proximité spatiale (interactions dipolaires si la distance < 5 ppm) entre ces hydrogènes. **265** résulte donc d'une approche *anti* du maléimide par rapport à l'hydroxylamine (face la moins encombrée). L'approche procède de façon classique en *endo*, en raison d'interactions orbitales secondaires entre le diène et le diénophile, stabilisant ainsi l'état de transition. De plus, des effets stériques entre le groupement vinyle du diène et le maléimide défavorisent l'approche *exo* (Figure 29).

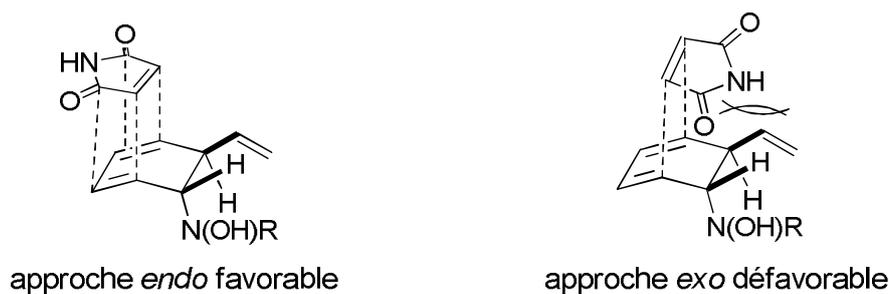


Figure 29. Approches *endo* et *exo* du maléimide.

En conclusion, la cascade cycloaddition-ouverture de cyclopropane mise au point permet de construire rapidement des composés possédant des squelettes diéniques. Ceux-ci peuvent ensuite être fonctionnalisés efficacement, de façon totalement régio- et diastéréosélective.

Nous avons montré que la formation du produit **251**, suivie par la formation du diène **253** (**254** R = Ac) et enfin la formation du composé **260** (**261** R = Ac) par une cascade *cycloaddition-ouverture du cyclopropane-cycloaddition* en trois étapes est possible (Schéma 102). Etant donné que les différentes étapes de cette cascade sont réalisées dans les mêmes conditions, il nous est apparu judicieux de l'envisager en un seul pot.

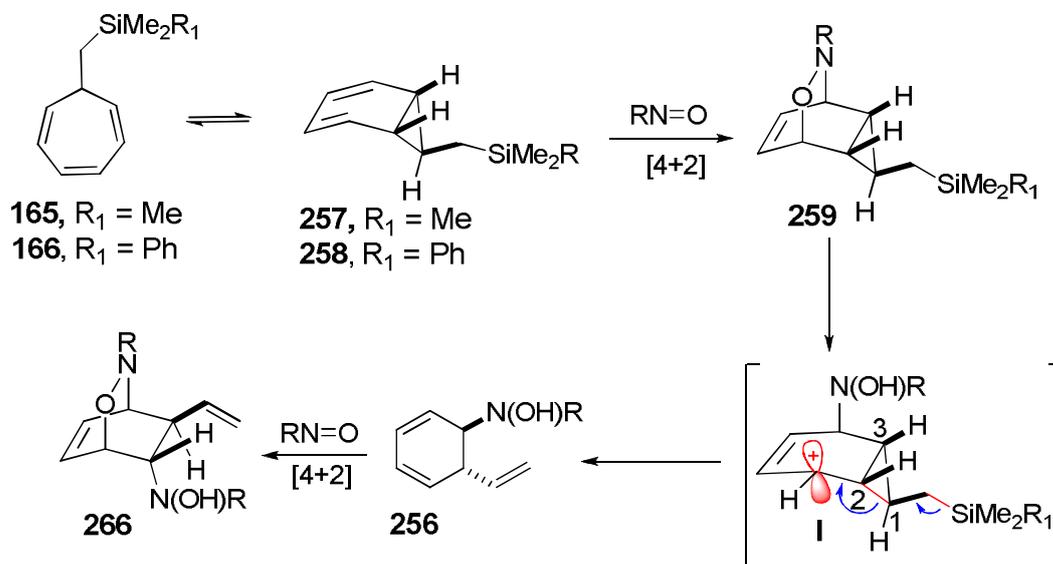


Schéma 102. Cascade *cycloaddition-ouverture du cyclopropane-cycloaddition* en trois étapes.

Afin de pouvoir tenter cette cascade, il nous fallait disposer d'un milieu polaire qui favorise l'ouverture du cyclopropane. Nous avons envisagé d'effectuer cette expérience en présence de periodate de sodium, afin d'oxyder l'acide hydroxamique dans un mélange MeOH/H₂O (milieu polaire).

Dans ces conditions, nous avons observé la formation de deux produits **267a** et **267b** avec des rendements modérés et dans des ratios variés (Schéma 103). Quel que soit le groupement silylé

utilisé (SiMe_2Ph ou SiMe_3), la réaction conduit à la formation des mêmes produits. Cependant, la purification des produits de la réaction est plus aisée avec le précurseur SiMe_3 : le siloxane libéré au cours de la réaction étant volatile, contrairement à celui issu de SiMe_2Ph plus difficile à éliminer.

Les deux produits obtenus sont séparables. On note que le ratio de ces derniers varie avec la quantité d'eau dans le milieu (nécessaire pour solubiliser NaIO_4). En effet, les produits **267a-b** sont formés dans un ratio de (4/1) en faveur de **267a** si la réaction se fait dans un mélange $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1 (entrée 1 et 2). En revanche, l'utilisation de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3/1 a permis d'obtenir les composés **267a-b** dans un ratio de 9/1 dans le cas de SiMe_2Ph (entrée 5) et 8/1 dans le cas de SiMe_3 (entrée 6). Le mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1) conduit à la formation du composé **267a** uniquement (entrées 7 et 8).

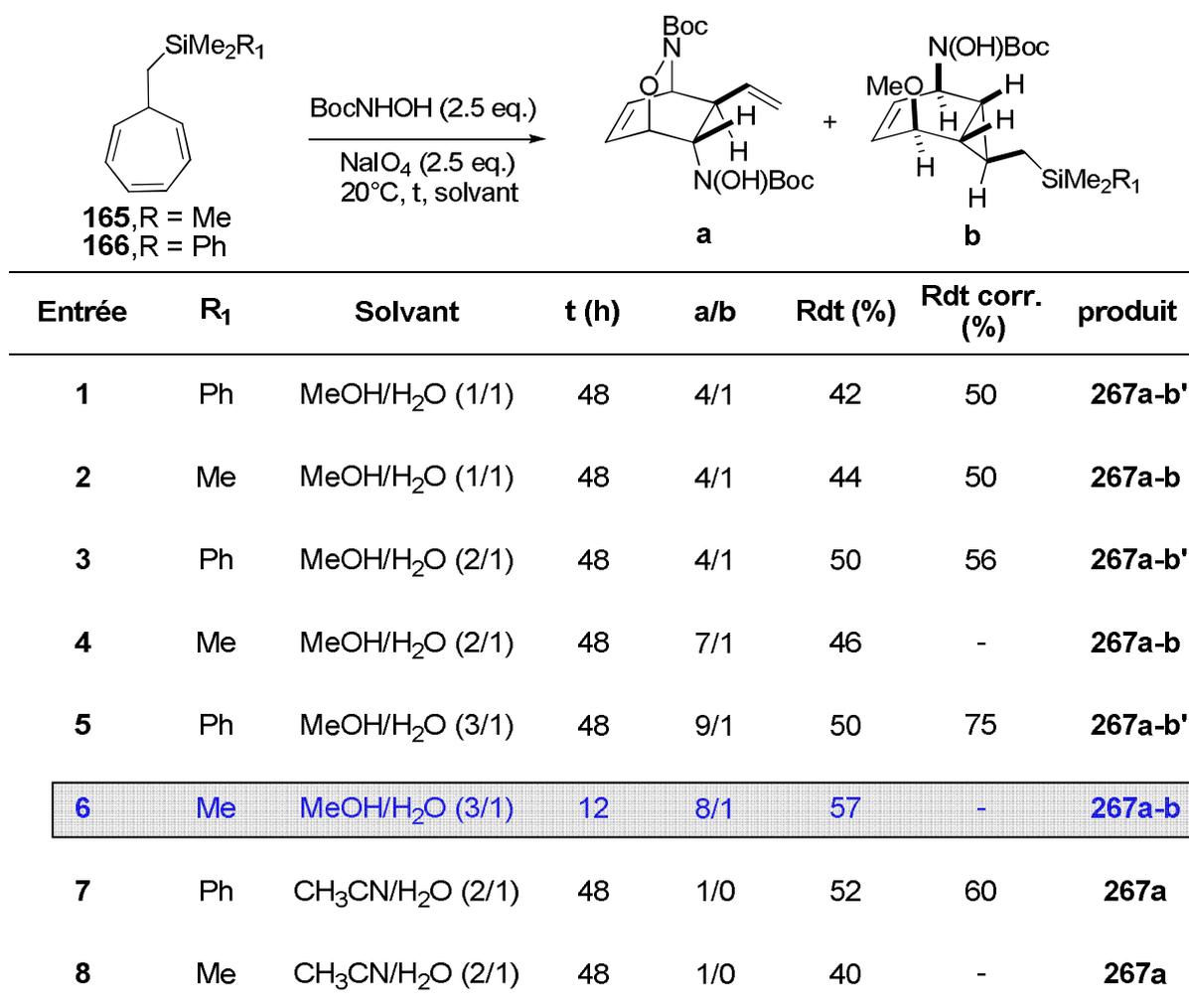


Schéma 103. Cycloaddition [4+2] dans un milieu polaire.

Lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol pur, un mélange de trois produits séparables **266a/266b/253** est observé dans un rapport de 3/1/4 et avec un rendement global de 75% (Schéma 104).

En effet, l'absence de l'eau (milieu dissociant) ne permet pas d'obtenir le composé **266a** exclusivement. Ce résultat indique l'influence majeure de la polarité du milieu sur l'évolution de la réaction. D'autre part, il est à noter que la formation de **253** est due au traitement du milieu par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$

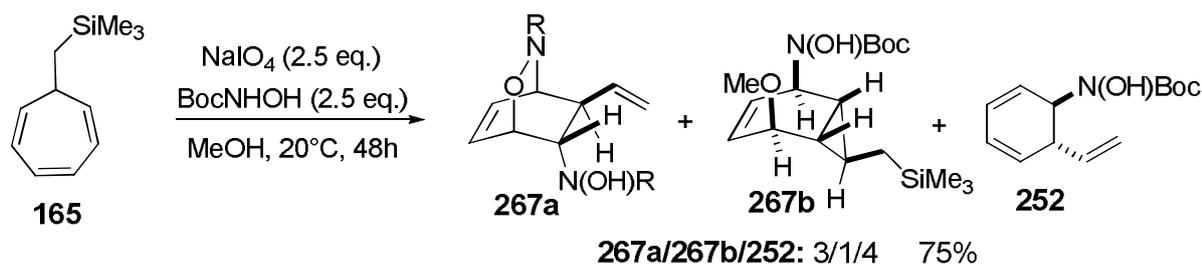


Schéma 104. Cycloaddition [4+2] dans le Méthanol.

La stéréochimie du composé **267b** a été établie par analyse RMN (Figure 30). En effet, le spectre NOESY montre des interactions dipolaires caractéristiques entre le proton H_1 et les protons H_3 , et H_6 indiquant une proximité spatiale entre ces hydrogènes. Compte tenu de la géométrie de la molécule, on peut en déduire que ces 3 hydrogènes sont sur la même face. L'approche du nucléophile se fait en *syn avec rétention de la configuration de l'adduit de départ*, laquelle peut s'expliquer par la présence d'une liaison hydrogène entre le nucléophile (MeOH ou H_2O) et le carbamate (réaction dirigée par le substrat).¹⁵¹

¹⁵¹ Hoveyda, A. H.; Evans, D.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.

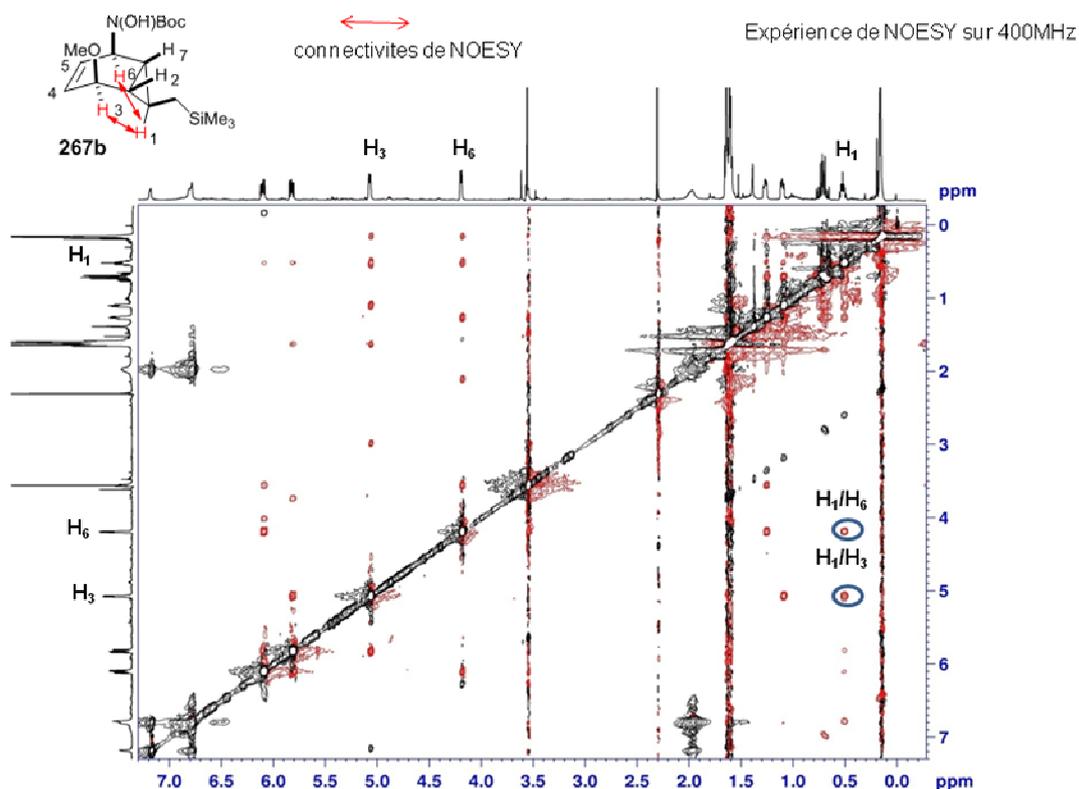


Figure 30. Spectre NOESY du composé **267b** enregistré dans le CDCl_3 sur un 400 Mhz.

Il est raisonnable de supposer que la formation du composé **267a** résulte d'un processus domino : *electrocyclisation (CHT-norcaradiène) - cycloaddition (259)- ouverture cationique (256)- cycloaddition (267a)* (voie (b)) (Schéma 105). La formation du **267b**, quant à elle, résulterait d'une attaque du carbocation intermédiaire **I** par MeOH (voie (a)).

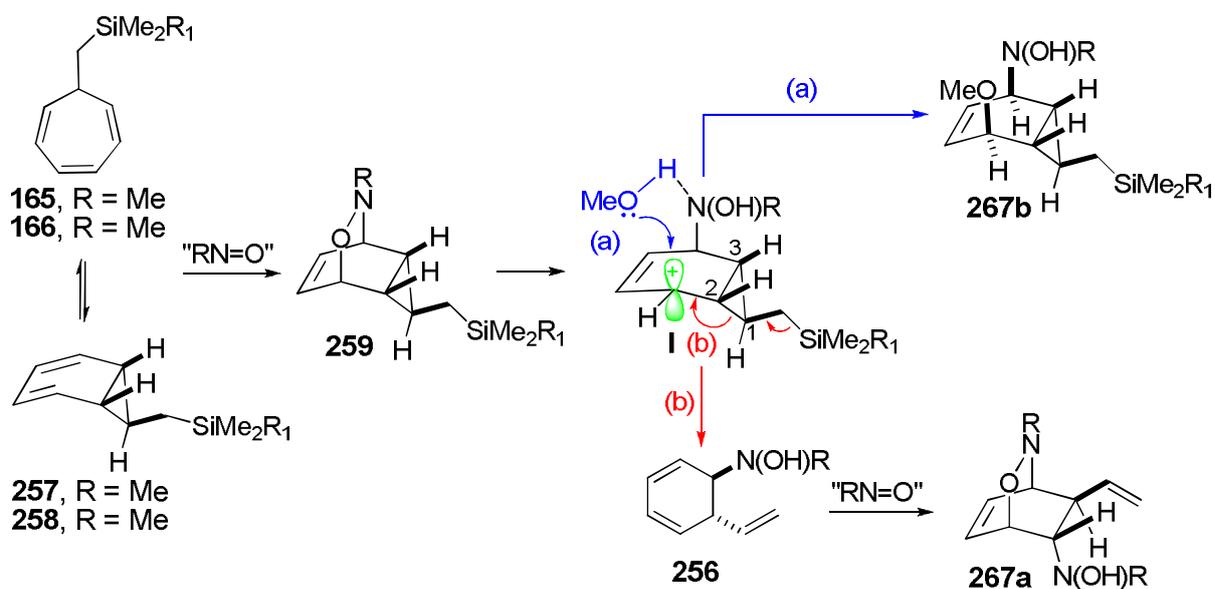


Schéma 105. Mécanisme proposé pour la cycloaddition [4+2] dans un milieu polaire.

Un résultat similaire a été obtenu avec des groupes fonctionnels *N*-Cbz et *N*-Ac sur l'acyl-nitroso (Schéma 106). Les composés **268a/269a** et **268b/269b** ont été isolés avec un rendement global de 58 % et 49% respectivement et dans un ratio 8:1 et 7:1.

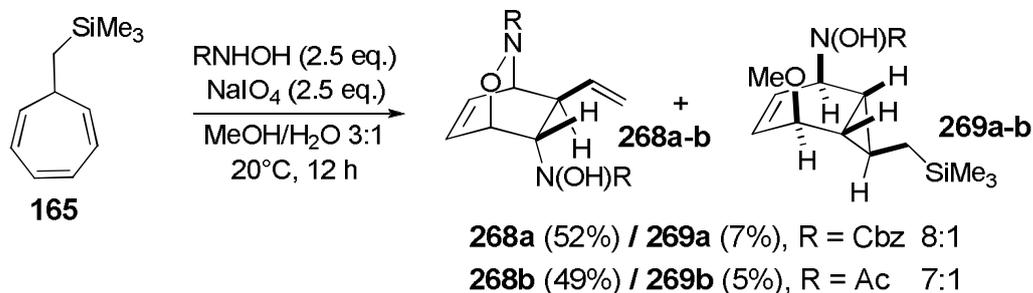


Schéma 106. Cycloaddition [4+2] avec différents nitroso carbamates.

L'analyse du spectre de masse d'un composé de type **251**, révèle la présence d'un pic parent à 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (21%) correspondant au pic moléculaire du composé **251** et d'un pic à 398 (100%) correspondant à la masse d'un produit de type **269a** (Figure 31). Dans la source en présence de méthanol (solvant) et de Na^+ , le produit d'ouverture issu de l'attaque du nucléophile (MeOH) est alors observé. Ce résultat va dans le sens du mécanisme proposé précédemment.

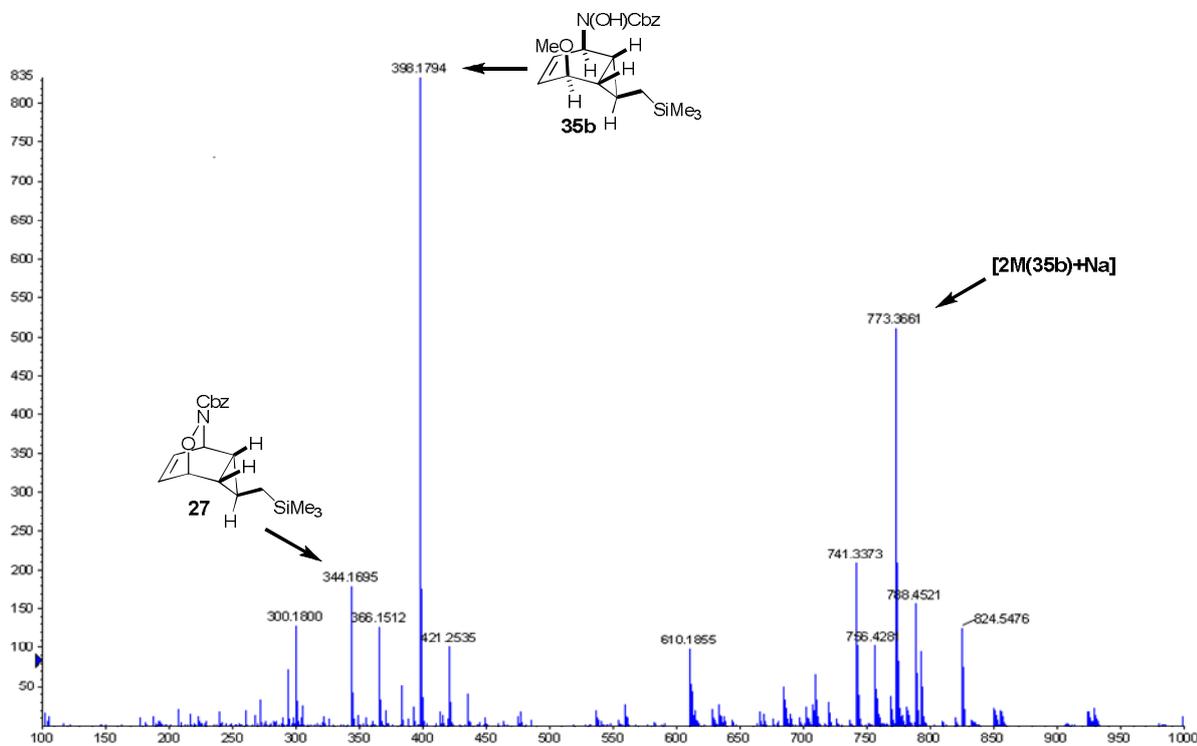


Figure 31. Spectre de spectrométrie de masse du composé **251**.

Quatre centres stéréogènes, deux liaisons C-N, et une liaison C-O sont formés au cours de la réaction *via* un processus domino *électrocyclisation-cycloaddition-ouverture cationique-cycloaddition*. Le produit **267a** est ainsi obtenu sous forme d'un seul régio- et diastéréoisomère. Après avoir étudié la réactivité remarquable des acyl-nitrosos vis-à-vis des cycloheptatriènes silylés, nous avons envisagé d'étendre cette étude à d'autres diénophiles tel que les alcènes et les alcynes.

III. Réaction de cycloaddition de type [4+2] entre un cycloheptatriène silylé et un alcène ou un alcyne.

La réaction de Diels-Alder entre le cycloheptatriène silylé **164** et le maléimide (largement utilisé comme diénophile)¹⁵² en présence de SnCl₄ conduit, après 30 minutes à 20°C, à la formation du cycloadduit **270**, avec un rendement de 40% et sous forme d'un seul isomère (Schéma 107).

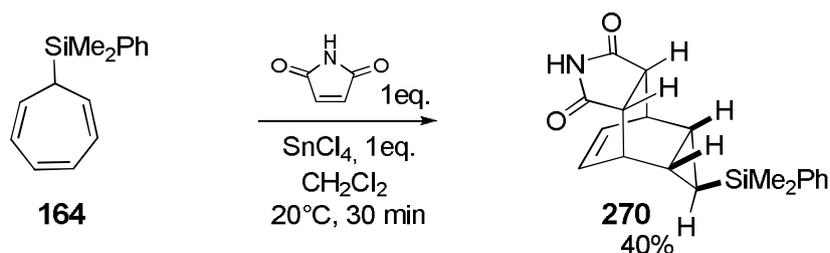


Schéma 107. Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène silylé et le maléimide.

De même, les cycloheptatriènes méthylsilylés **165** et **166** ont subi une réaction de cycloaddition [4+2] en présence de maléimide au reflux du benzène pendant 24h (Schéma 108). Cette réaction a conduit à la formation des cycloadduits **271** et **272** avec des très bons rendements.

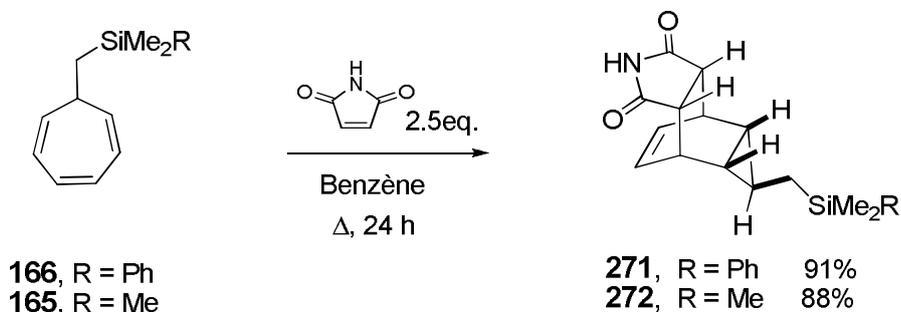


Schéma 108. Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène méthylsilylé et le maléimide.

¹⁵² a) Gillard, J. R.; Burnell, D. J. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 1296-1307. b) Ogbomo, S. M.; Burnell, D. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3838-3848.

Une analyse par diffractions des rayons X nous a permis d'établir sans ambiguïté la structure du cycloadduit **271** (voire annexe). L'approche procède en *endo*, en raison d'interactions orbitales secondaires favorables entre le diène et le diénophile. (Figure 32).

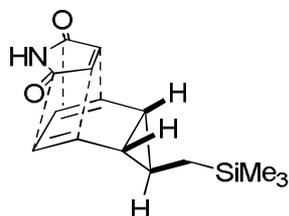


Figure 32. Approche *endo* du maléimide sur le norcaradiène **257**.

Après avoir obtenu les cycloadduits **271** et **272**, nous avons tenté d'ouvrir le cyclopropane dans des conditions similaires à celles utilisées précédemment (solvant polaire (MeOH/H₂O)-NaIO₄) (Schéma 109). Aucune réactivité n'est observée dans ces conditions. Dans le cas de la cycloaddition d'un acyl-nitroso, la liaison C-O est polarisée et favorise donc le clivage de cette dernière. En revanche, la liaison C-C est ici peu polarisée, malgré la présence d'un groupement électroattracteur, la rupture est donc plus difficile. En effet, le traitement de **272** en présence de CsF conduit au produit de départ inchangé. Ce résultat montre que l'attaque nucléophile du silicium ne permet pas l'ouverture de cyclopropane. Cependant, en présence de triflate de cuivre dans le dichlorométhane, le produit **273** est obtenu *via* une réaction d'ouverture de cyclopropane. Dans ce cas, le cyclopropane réagit comme un allyle silane avec l'acide triflique.

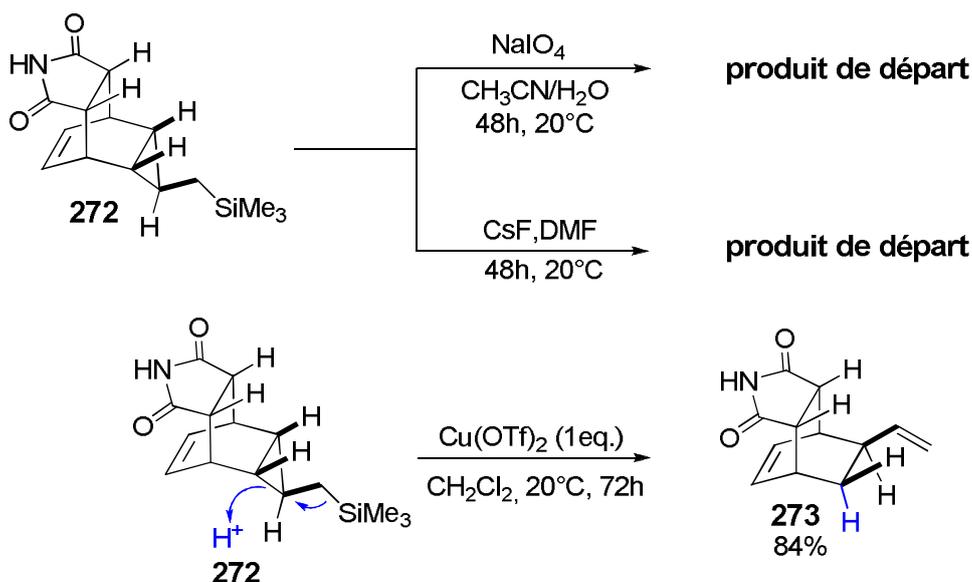


Schéma 109. Ouverture de cyclopropane Silylé.

Nous avons ensuite soumis le substrat **165** à la cycloaddition en présence d'autres diénophiles tels que le maléate de diméthyle (**274**), le 1,3-dioxol-2-one (**275**) et le diéthyl-but-2-ynedioate (**276**) (Schéma 110). Après 6 jours à reflux du benzène, aucun produit ne s'est formé dans le cas des diénophiles **274** et **275**. Par contre, nous avons isolé le cycloadduit **278** avec un rendement de 44% dans le cas de diénophile **276**.

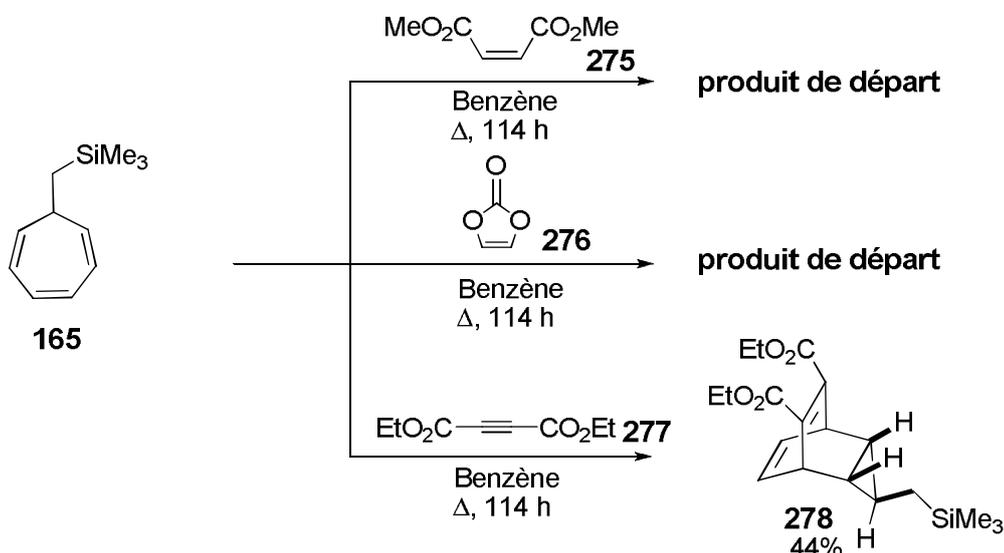
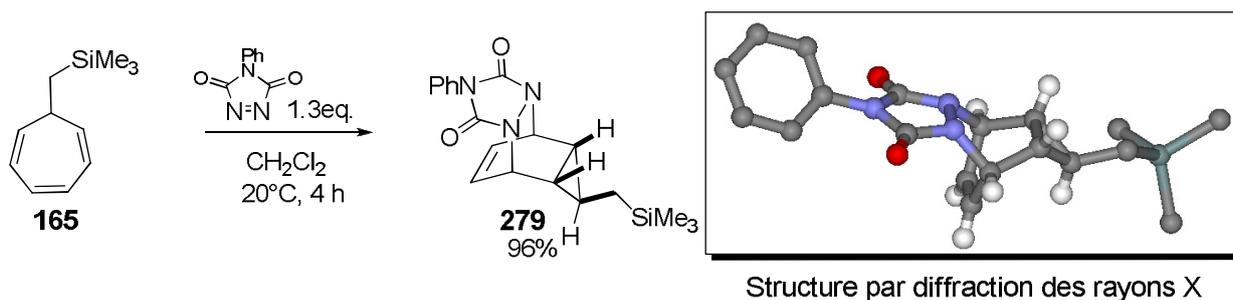


Schéma 110. Cycloaddition avec différents diénophiles.

IV. Réaction de Diels-Alder entre le cycloheptatriène silylé et un dérivé de type azo.

Après avoir étudié la réactivité du cycloheptatriène silylé vis-à-vis des diénophiles acyl-nitrosos, alcènes et alcynes, nous avons également étudié le comportement de notre substrat vis-à-vis des dérivés de type azo.

La réaction de cycloaddition de type [4+2] entre la triazolinedione comme diénophile et le cycloheptatriène méthylsilylé **165** a conduit à la formation du cycloadduit symétrique **279** (Schéma 111). Ce dernier a été obtenu avec un très bon rendement sous forme d'un seul isomère. Sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X. L'approche de la triazolinedione procède en *endo*, favorisée par des interactions orbitales secondaires, comme précédemment.



Structure par diffraction des rayons X

Schéma 111. Cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène silylé et la triazolinedione.

Nous avons ensuite envisagé de désymétriser le cycloadduit **279** via une réaction d'ouverture de cyclopropane. En présence de triflate de cuivre (II) en quantité catalytique (10%) dans le dichlorométhane, le cyclopropane s'ouvre pour fournir le diène **280** (Schéma 112). L'activation du carbonyle par un acide de Lewis affaiblit vraisemblablement la liaison C-N, augmentant sa polarisation et permettant l'ouverture du cyclopropane.

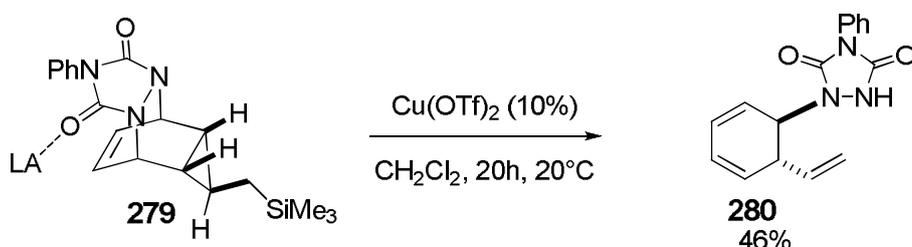


Schéma 112. Ouverture du cyclopropane **279**.

Puisque **279** est un intermédiaire, nous avons envisagé de réaliser la réaction en un pot à partir de **165**. Cette réaction conduit à la formation de deux composés : le cycloadduit **279** et le diène **280** après seulement 10 minutes, montrant l'effet catalytique du cuivre dans le processus de cycloaddition (la réaction sans catalyse est complète en 4h) (Schéma 113). Après 20h d'agitation, le composé **279** est transformé totalement en composé **280** avec un rendement de 70%. Ce résultat confirme que **279** est bien l'intermédiaire réactionnel de la réaction en un pot.

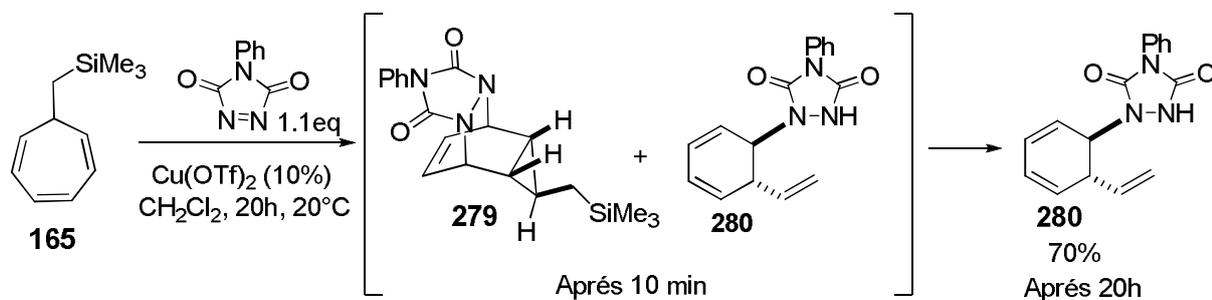


Schéma 113. Cycloaddition de nitroso suivie de l'ouverture du cyclopropane.

Le diène **280** généré au cours de la réaction de cycloaddition, pourrait réagir une deuxième fois avec une autre molécule de triazolinedione afin de conduire à un produit très fonctionnalisé. Dans ce but, la réaction a été effectuée avec 2.5 équivalents de triazolinedione (Schéma 114). En présence de 10% de cuivre triflate dans le dichlorométhane, la réaction conduit à la formation de deux diastéréoisomères **281** et **282** dans un ratio de 2/1 en faveur de **281** et avec un rendement total de 86%. Les produits obtenus résultent d'une cascade *électrocyclisation-cycloaddition-ouverture cationique-cycloaddition*.

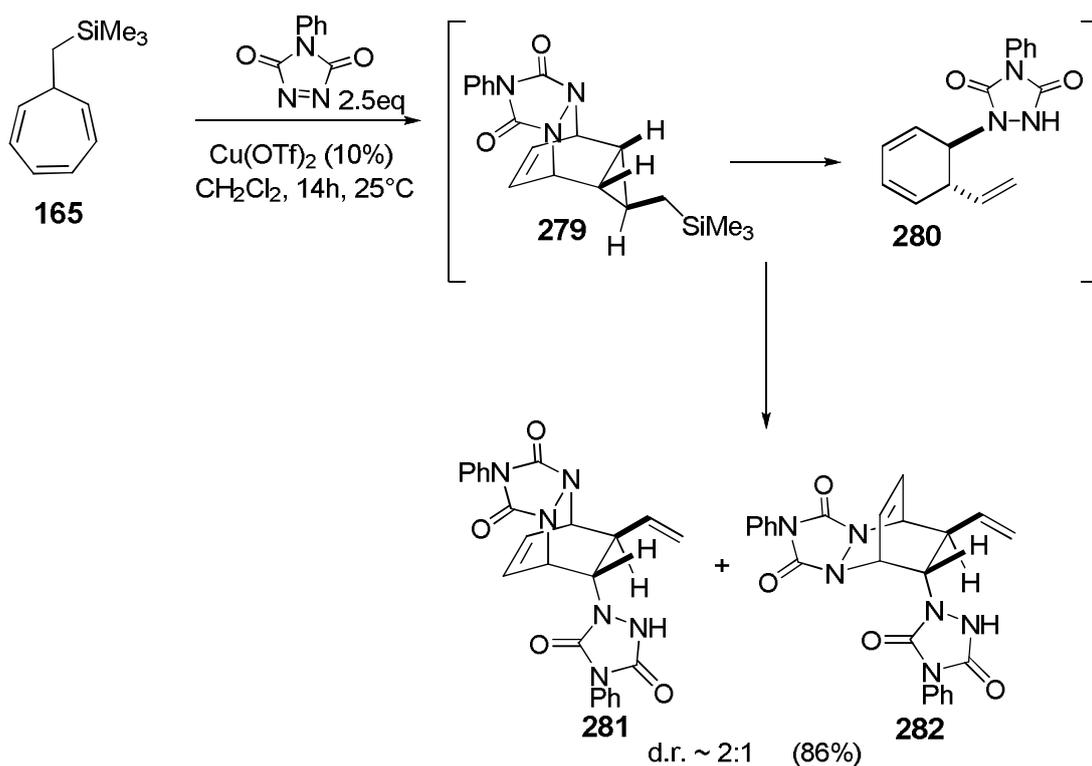


Schéma 114. Réaction de cycloaddition en cascade.

En l'absence de preuves expérimentales, les structures des composés **281** et **282** ont été établies par analogie avec des résultats présentés dans le chapitre suivant.

Nous avons supposé que la seconde cycloaddition avait lieu avec une faible diastéréosélectivité (**281/282** : 2/1), le diastéréoisomère majoritaire **281** étant obtenu *via* l'approche en *syn* de la triazolinedione par rapport au vinyle (la face la moins encombrée), **282** résultant d'une approche en *anti* de la triazolinedione. Cela peut s'expliquer par la faible discrimination faciale entre les deux groupements vinyle et triazolinedione. Il est également possible d'invoquer l'intervention du catalyseur au cuivre, lequel complexé par l'hétérocycle de l'intermédiaire **280** pourrait diriger l'approche du deuxième diénophile en *syn* par rapport à la triazolinedione. La stéréochimie de la réaction serait donc contrôlée à la fois par des facteurs orbitaux et par les substituants sur le substrat.

La cascade débute par une cycloaddition [4+2] entre la triazolinedione et le norcaradiène méthylsilylé **257** pour donner le cycloadduit **279** (Schéma 115). Ensuite, le carbonyle de ce dernier est activé par l'acide de Lewis ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (intermédiaire I)). L'ouverture du cyclopropane de l'intermédiaire I peut se faire soit *via* un mécanisme concerté (voie a), soit par un clivage de la liaison C-N qui entraîne la formation du carbocation II (voie b) puis l'ouverture de cyclopropane pour conduire dans les deux cas au diène **280**. Enfin, ce dernier subit une deuxième cycloaddition [4+2] pour fournir les cycloadduits **281** et **282**.

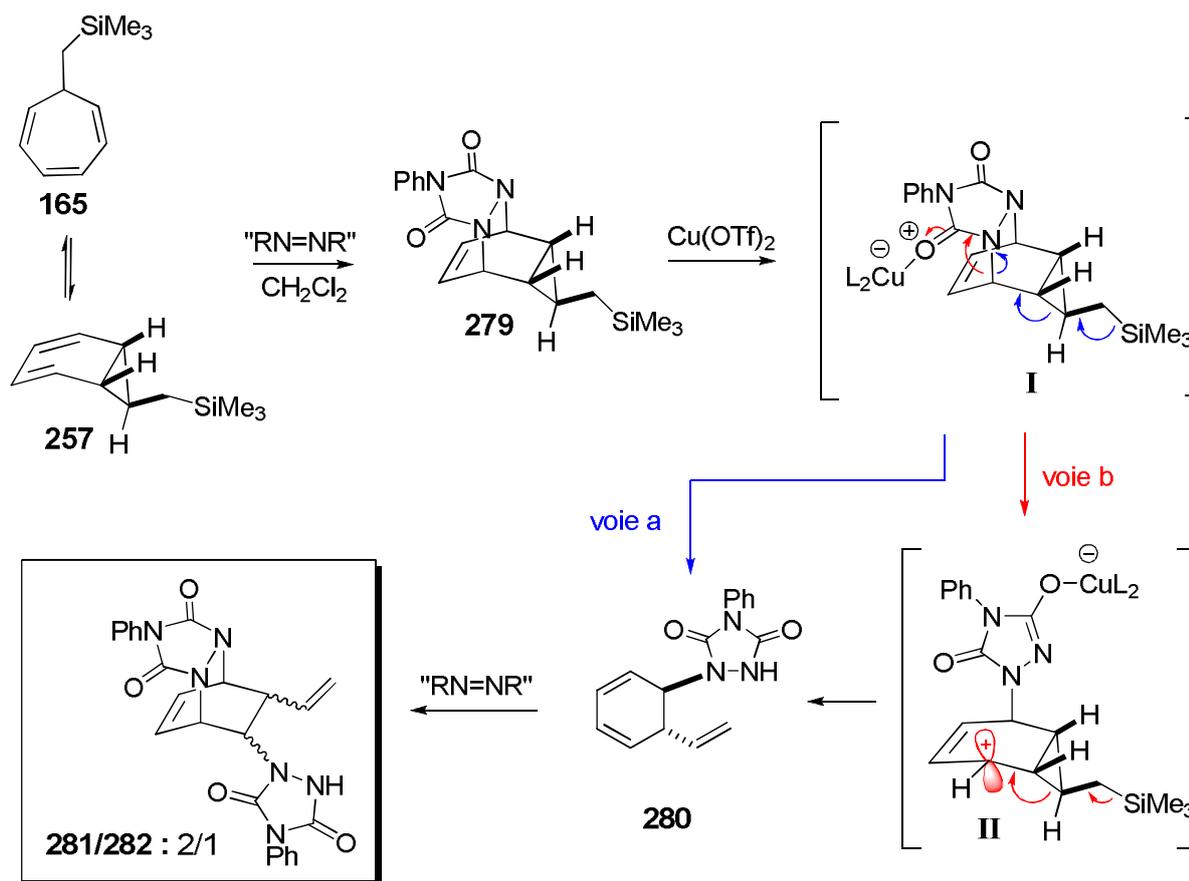
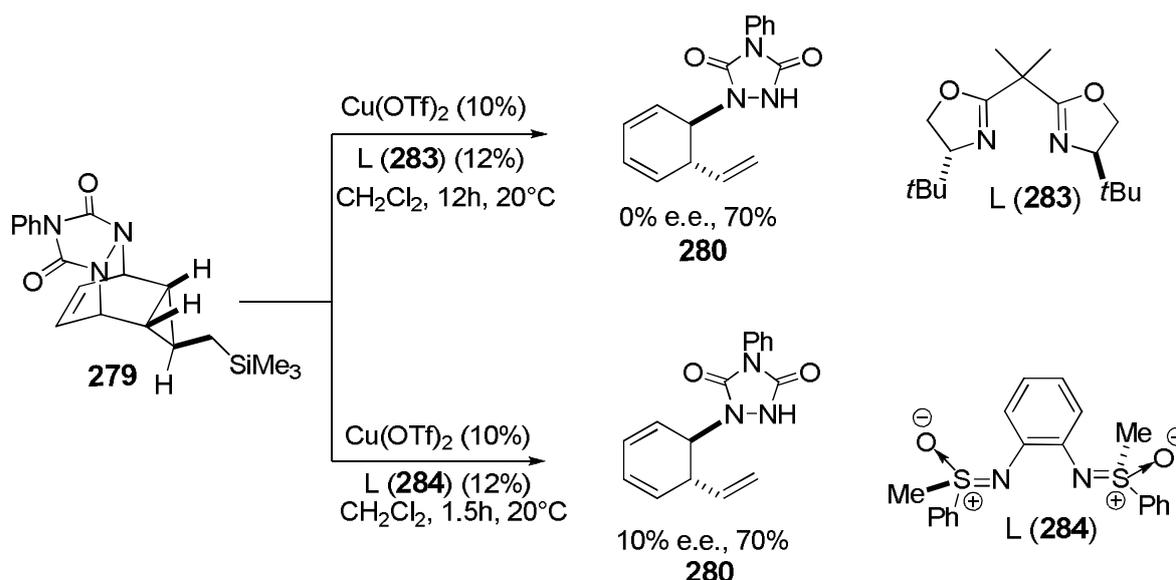


Schéma 115. Chemin réactionnel proposé pour la cascade.

Nous avons montré précédemment que la désymétrisation du composé **279** a lieu en présence du cuivre triflate en quantité catalytique. L'utilisation d'un ligand chiral pourrait éventuellement nous permettre d'effectuer la désymétrisation énantiosélective de **279**. En présence de Cu(II) et d'une base de Schiff chiral de type bis(oxazoline) **283** (Schéma 116), la réaction conduit au produit diénique **280** avec un rendement de 70%. Malheureusement, le composé obtenu est racémique. En revanche, l'utilisation de la bissulfoximine **284** de Bolm¹⁵³ comme ligand chiral, a permis d'obtenir le composé **280** avec un rendement de 69% et un excès énantiomérique très faible mais encourageant de 10%.

¹⁵³ Bolm, C.; Simic, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830–3831

Schéma 116. Désymétrisation énantiosélective du cycloadduit **279**.

Après avoir étudié la réactivité de nos triènes silylés vis-à-vis des diénophiles, nous avons dans un deuxième temps, envisagé de fonctionnaliser les cycloadduits obtenus.

V. Fonctionnalisation des composés provenant de la cycloaddition.

La synthèse des cycloadduits **267a** et **268a-b** en une seule étape à partir du cycloheptatriène silylé **165** avec une régio- et une diastéréosélectivité totale a permis un accès rapide à des amino-carbasucres et leurs analogues hautement fonctionnalisés (Schéma 117).

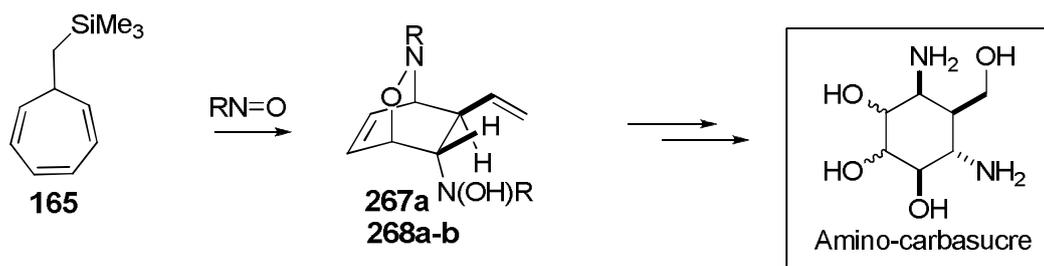


Schéma 117. Synthèse d'amino-carbasucres par cycloaddition.

Le cycloadduit **267a** a été transformé en composé **285** en deux étapes (Schéma 118). Dans un premier temps, le cycloadduit **267a** subit une réaction de dihydroxylation dans les conditions décrites par Upjohn pour produire le diol, suivie d'une protection de ce dernier sous forme d'acétates. Le composé **285** est isolé avec 50% de rendement sur deux étapes. Il convient de noter que la réaction de dihydroxylation est totalement régiosélective. La dihydroxylation a lieu uniquement sur l'oléfine la moins substituée, indiquant que les substituants oxygénés et azotés

en position allylique désactivent fortement l'oléfine cyclique, généralement plus réactive en raison de la tension de cycle.

Afin d'obtenir l'analogue d'amino-carbasucres **286**, le composé **285** a été réduit par SmI_2 pour produire intermédiairement l'amino-alcool. Ce dernier subit une nouvelle dihydroxylation permettant la fonctionnalisation de la double liaison intracyclique, la protection de diol obtenu offrant ainsi un accès à l'analogue d'amino-carbasucres **286** avec un rendement de 53% sur trois étapes (Schéma 118). Il faut noter que lors de la deuxième dihydroxylation, l'approche de l'osmium procède en *anti* par rapport au groupement NHBoc.

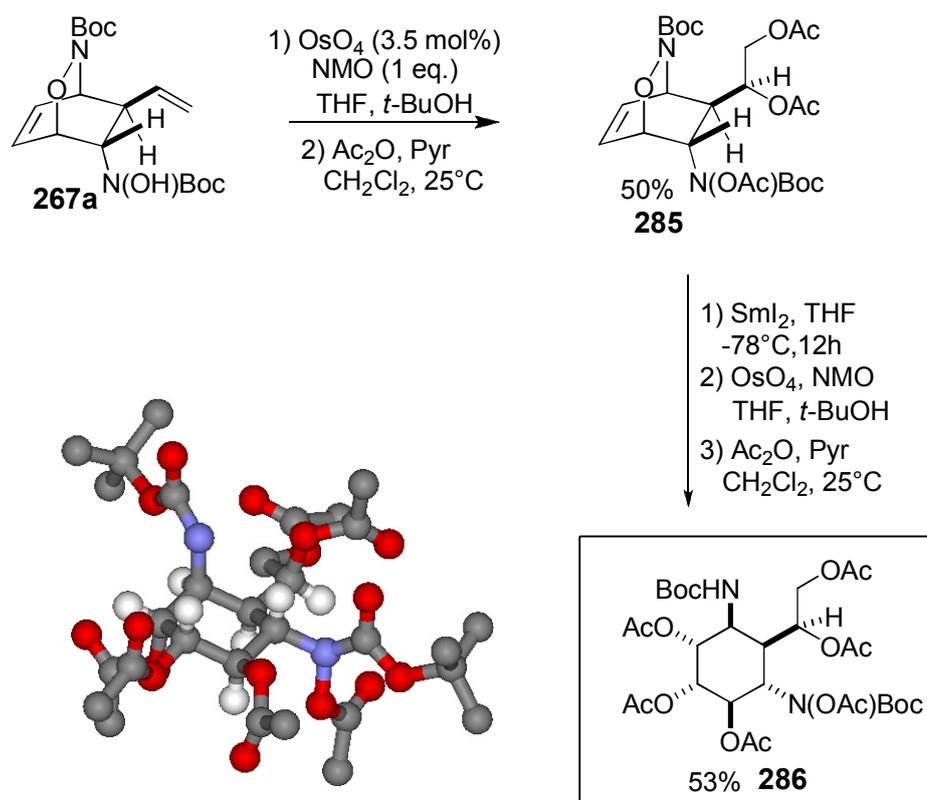
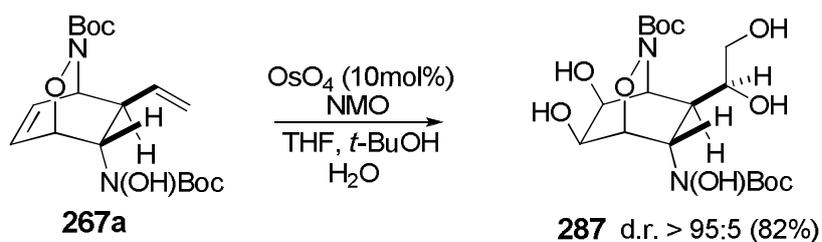


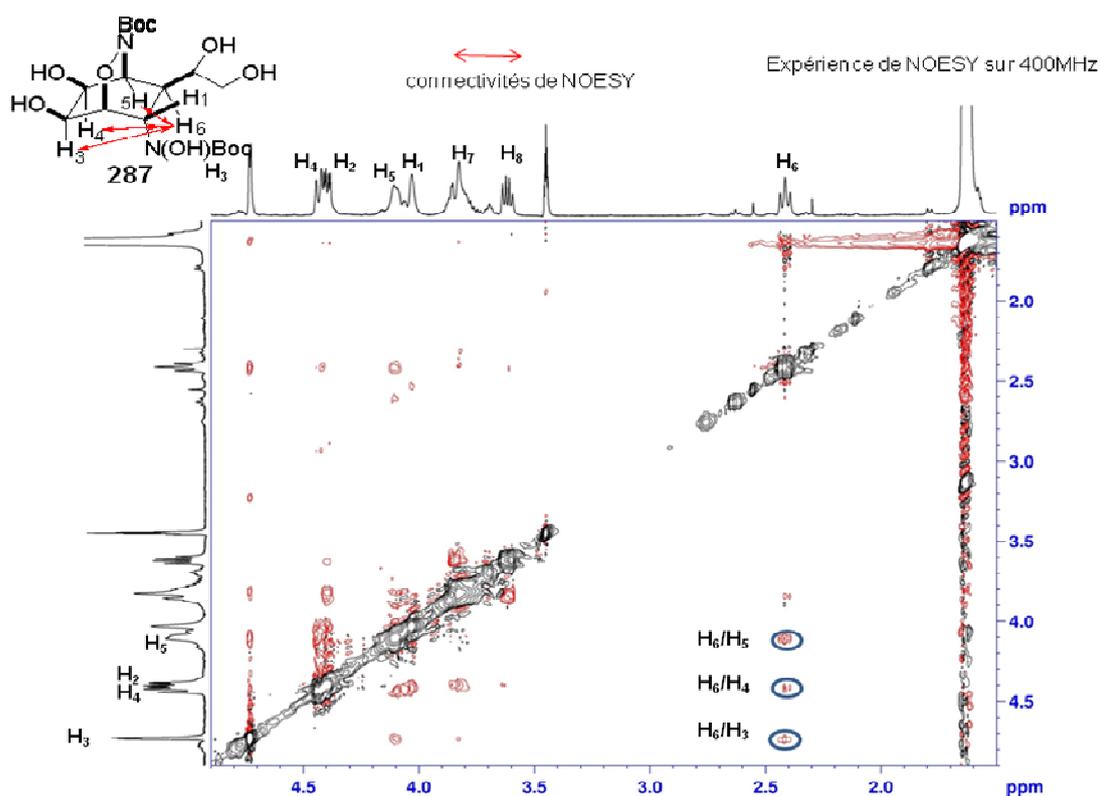
Schéma 118. Fonctionnalisation de produit de cycloaddition.

Une structure obtenue par diffraction des rayons-X de l'analogue d'amino-carbasucres **286** nous a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie relative des centres asymétriques de ce dernier.

Afin d'accéder à une diversité structurale d'analogues d'amino-carbasucres, et par souci d'économie d'étapes, nous avons fonctionnalisé les deux doubles liaisons en une seule étape par une réaction de dihydroxylation (Schéma 119). En présence de 10 mol% d'osmium le composé **267a** est transformé en tétrol **287** sous forme d'un seul diastéréoisomère et avec un très bon rendement de 82%.

Schéma 119. Fonctionnalisation des deux doubles liaisons de **267a**.

Une analyse des spectres RMN a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie relative des centres stéréogènes du composé **287** (Figure 33). En effet, le spectre NOESY montre des interactions dipolaires caractéristiques entre le proton H_6 et les protons H_3 , H_4 et H_5 indiquant une proximité spatiale entre ces hydrogènes. Compte tenu de la géométrie de la molécule, on peut en déduire que ces 4 hydrogènes sont sur la même face. L'approche de l'osmium se fait donc, comme attendu, sur la face *exo*,¹⁵⁴ *syn* par rapport au pont N-O.

Figure 33. Spectre NOESY du composé **287** enregistré dans le CDCl_3 sur un spectromètre 400 Mhz.

Enfin, le clivage de la liaison N-O du composé **287** par le diiodure de samarium nous a permis d'obtenir l'analogue d'amino-carbasucre **288** avec un rendement de 60% (Schéma 120) .

¹⁵⁴ Schleyer, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 701-703

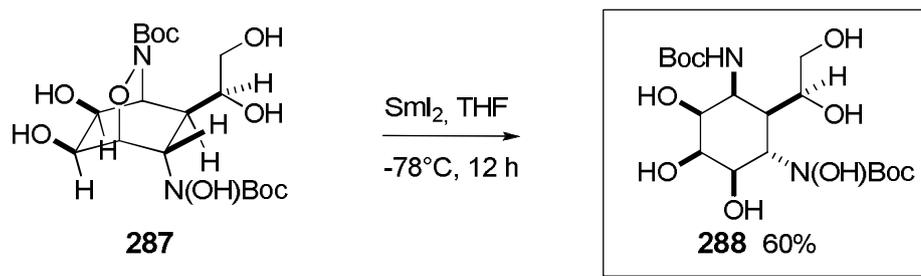


Schéma 120. Clivage de la liaison N-O.

Il convient de noter que sept centres stéréogènes et des liaisons C-O et N-O sont formés. De plus, le produit **288** est obtenu sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère.

VI. Conclusions et perspectives.

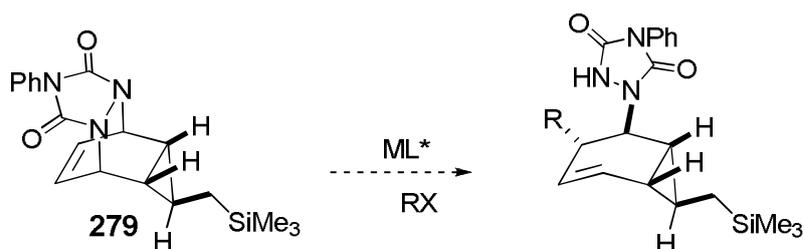
Le processus domino *électrocyclisation-cycloaddition-ouverture cationique du cyclopropane-cycloaddition* mis au point permet de construire rapidement des composés hautement fonctionnalisés en une étape de façon totalement régio- et diastéréosélective. Ceux-ci peuvent ensuite être élaborés efficacement et permettre rapidement l'accès à des analogues d'amino-carbasucres.

Le développement d'une version énantiosélective de cette cascade est actuellement en cours dans notre laboratoire. D'autre part, dans le cas du composé **279**, l'utilisation d'autres ligands chiraux pourrait nous permettre d'améliorer les excès énantiomériques de la réaction de désymétrisation. Une autre méthode de désymétrisation pourrait également être envisageable à partir du composé **279** (Schéma 121). En effet l'ouverture de bicycles analogues par rupture de la liaison C-N en présence de métaux tels que Cu^{155} , Rh^{156} , Pd^{157} a déjà été rapportée.

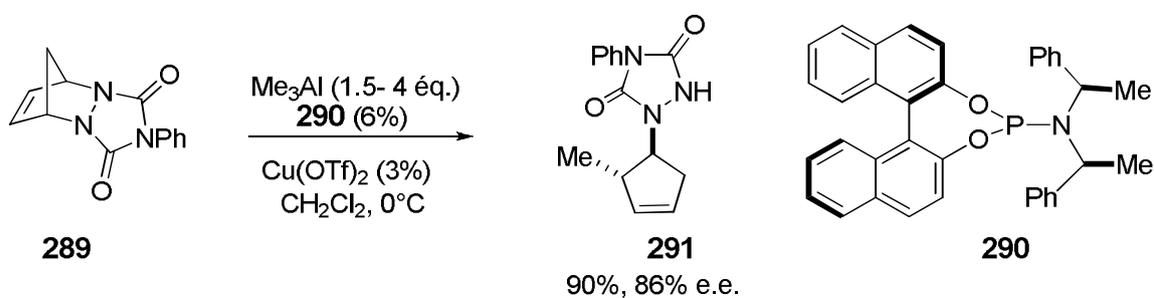
¹⁵⁵ a) Bournaud, C.; Falciola, C.; Lecourt, T.; Rosset, S.; Alexakis, A.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3581-3584. b) Palais, L.; Mikhel, I. S.; Bournaud, C.; Micouin, L.; Falciola, C.; Vuagnoux-d'Augustin, M.; Bernardinelli, G.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7462-7465. c) Martins, A.; Lemouzy, S.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2009**, *8*, 181-183.

¹⁵⁶ a) Menard, F.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2085-2088. b) Pentaleev, J.; Menard, F.; Lautens, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2893-2902.

¹⁵⁷ a) Prez Luna, A.; Cesario, M.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4771-4774. b) John, J.; Indu, U.; Suresh, E.; Radhakrishnan, K.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5042-5043.


 Schéma 121. Désymétrisation du composé **279**.

Par exemple, Micouin a rapporté la désymétrisation de l'hydrazine **289**, *via* une réaction de substitution allylique catalysée au cuivre.^{155a} En présence de trialkyls aluminium comme nucléophile, une quantité catalytique de cuivre et un ligand chiral **290** (Schéma 122), la réaction conduit au composé ouvert **291** avec un rendement de 90% et un e. e. de 86%.


 Schéma 122. Désymétrisation de l'hydrazine **289**.

CHAPITRE IV

**Etude de la réactivité des
cycloheptatriènes silylés vis-à-
vis des aldéhydes, des cétones
et des imines.**

CHAPITRE IV. Etude de la réactivité des cycloheptatriènes silylés vis-à-vis des aldéhydes, des cétones et des imines.

I. Introduction.

Les composés de type C=O ou C=N peuvent réagir à la fois comme des électrophiles, notamment lors d'une réaction d'allylation de type Hosomi-Sakurai (C=O) ou bien comme des diénophiles lors de réactions de type Hétero-Diels-Alder.

Certains acides de Lewis sont connus pour catalyser les deux types de réactions, c'est notamment le cas d'acides de Lewis à base de B, Ti, Zr, Ag, Sc et Cu.... Dans certains cas des ligands chiraux sont utilisés afin de rendre le processus énantiosélectif.

Dans un premier chapitre bibliographique, nous nous efforcerons de montrer le parallèle en termes de catalyse entre ces deux réactions, lesquelles seront ensuite discutées dans le cadre de nos travaux sur la réactivité des cycloheptatriènes silylés en présence d'électrophiles de type carbonyles.

I.1. Principe et mécanisme général de la réaction d'allylation asymétrique.

La réaction dite Hosomi-Sakurai permet l'obtention d'alcools homoallyliques par réactions d'allylsilanes avec des aldéhydes. La synthèse énantiosélective s'effectue en présence d'un acide de Lewis chiral (Schéma 123).^{158,159,160}

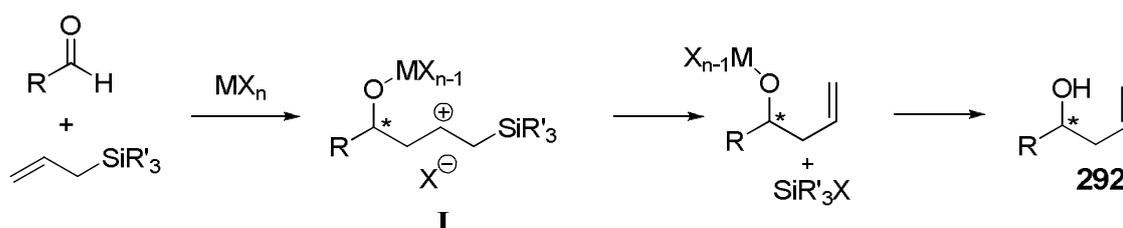


Schéma 123. Réaction d'allylation catalysée par un acide de Lewis.

Généralement, l'addition d'allylsilanes sur des électrophiles procède par étapes.¹⁶¹ En effet, l'addition d'un allylsilane sur un aldéhyde activé par un acide de Lewis forme le carbocation **I**, stabilisé par le recouvrement de type σ - π entre la liaison C-Si, riche en électron, et l'orbitale p vacante de carbocation en β de silicium. Le clivage du groupement électrofuge (silyle) donne le

¹⁵⁸ Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207-2293.

¹⁵⁹ Yanagisawa, A. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**; Vol. 2, Chapitre 27.

¹⁶⁰ Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763-2793.

¹⁶¹ Fleming, I.; Langley, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1421-1423.

produit homoallylique **293** (voie catalysée par un acide de Lewis) (Schéma 124).¹⁶² Ce clivage génère un acide de Lewis Me_3SiX très réactif qui peut catalyser la réaction d'allylation *via* le carbocation **II**; dans ce cas la réaction est catalysée par l'acide de Lewis silylé généré *in situ*.

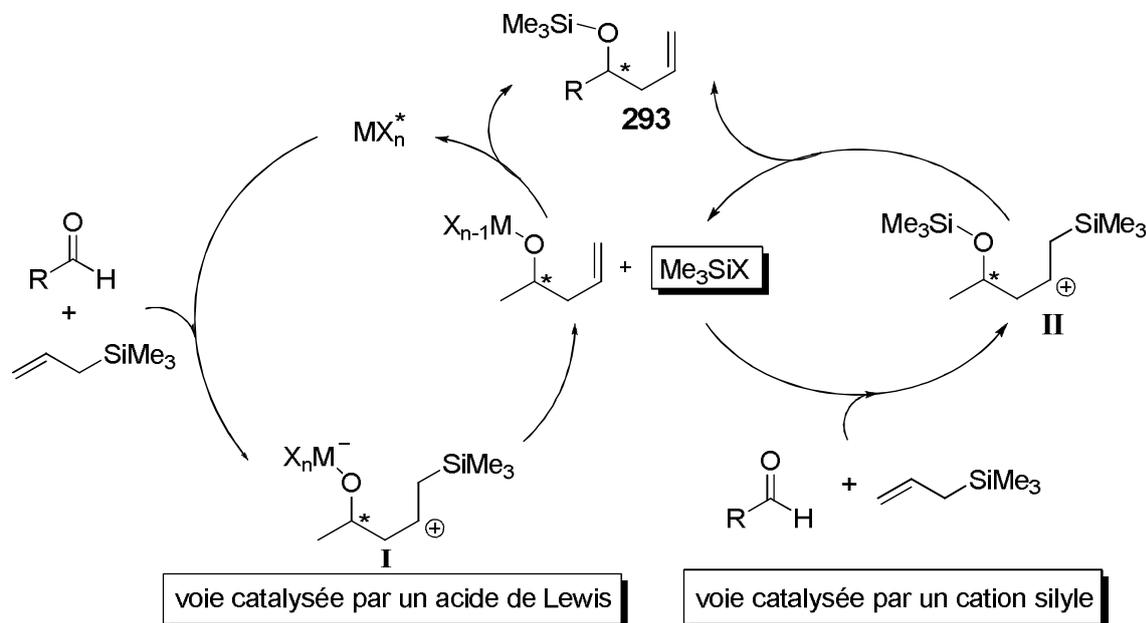


Schéma 124. Mécanisme de la réaction d'allylation.

I.2. Principe et mécanisme général de la réaction hétéro-Diels-Alder.

La réaction de Diels-Alder est largement connue pour son efficacité, notamment dans sa version asymétrique qui permet la construction de cycles à 6 chaînons carbonés avec un excellent régio- et stéréocontrôle.^{163,164} La réaction d'hétéro-Diels-Alder (HDA) est, quant à elle, extrêmement utile pour la construction d'hétérocycles (Schéma 125).^{165,166,167,168,169} Dans les années 80, Danishefsky et coll. ont développé des diènes riches en électrons qui peuvent réagir avec des aldéhydes non activés en présence d'un acide de Lewis.¹⁷⁰

¹⁶² White, J. M.; Clark, C. I. In *Topics in Stereochemistry*; Denmark, S. E., Ed.; Wiley: New York, 1999; pp 137-200.

¹⁶³ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.

¹⁶⁴ Corey, E. J. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2-20.

¹⁶⁵ *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Boger, D.; Weinreb, S. Academic Press, n° ISBN-13: 978-0-12-110860-1 **1987**.

¹⁶⁶ Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *Angew.Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 15-23.

¹⁶⁷ Jørgensen, K. A. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

¹⁶⁸ Ooi, T.; Marouka, K. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**; Vol. 3, Chapitre 33.

¹⁶⁹ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839-2877.

¹⁷⁰ Danishefsky, S.; Kerwin, J. F., Jr.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358-359.

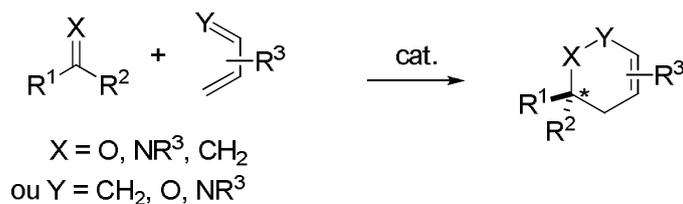


Schéma 125. Réaction d'Hétéro Diels-Alder.

L'utilisation des acides de Lewis en quantité catalytique va permettre d'accélérer la réaction (Figure 34). En se complexant au carbonyle (ou imine), l'acide de Lewis diminue la densité électronique du diénophile. L'énergie de sa LUMO est alors abaissée, de même que l'énergie d'activation, la réaction étant ainsi accélérée.

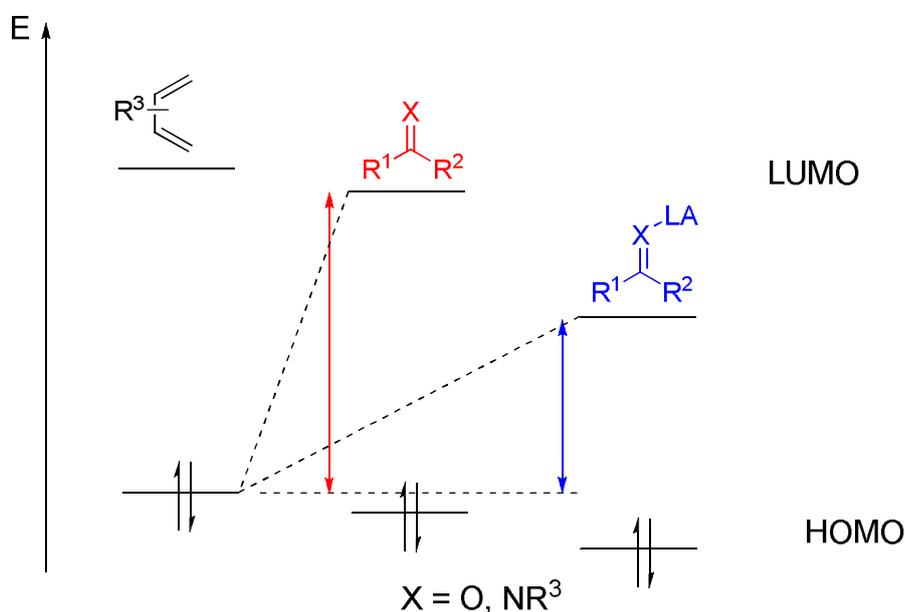


Figure 34. Abaissement de la LUMO du diénophile par effet de complexation par un acide de Lewis.

De façon générale, le mécanisme des réactions de cycloaddition de type Diels-Alder, a fait l'objet d'études et de débats approfondis.¹⁷¹

Dans le cas présent, deux chemins réactionnels ont été proposés pour les réactions d'Hétéro-Diels-Alder des composés carbonylés avec des diènes de Danishefsky catalysées par des acides de Lewis (Schéma 126). L'un est un mécanisme concerté de cycloaddition [4+2] (voie a), l'autre est une réaction de cycloaddition en deux étapes (réaction de Mukaiyama-aldol suivie d'une cyclisation) (voie b).

¹⁷¹ Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Rec.* **1995**, 28, 81-90.

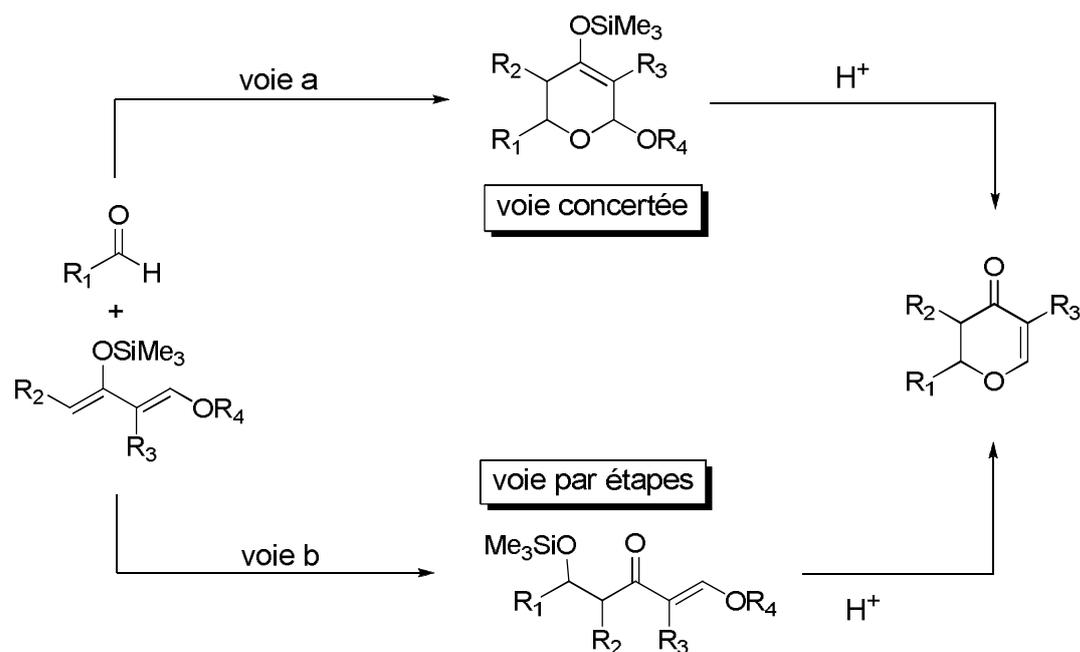


Schéma 126. Processus réactionnels proposés pour la réaction d'Hétéro-Diels-Alder.

La nature de l'acide de Lewis joue un rôle crucial dans la détermination du mécanisme et la sélectivité de la réaction. Par exemple, Danishefski et coll. ont constaté que la réaction d'Hétéro-Diels-Alder entre le diène et le benzaldéhyde conduit majoritairement à la 2,3-*trans*-dihydropyranone en présence de BF_3 *via* la voie par étapes (voie b).¹⁷² En revanche, la réaction conduit à la 2,3-*cis*-dihydropyranone avec du $ZnCl_2$ ou des lanthanides *via* la voie concertée (voie a).

Parmi les systèmes catalytiques permettant d'accélérer à la fois des réactions d'hétéro-Diels-Alder et les réactions d'allylations de type Hosomi-Sakurai, nous avons ciblé des acides de Lewis tel que B, Ti, Zr, Ag, Sc et Cu...

II. Réaction d'allylation et hétéro-Diels-Alder catalysées par les mêmes acides de Lewis.

II.1. Catalyse au bore.

Les premiers exemples d'acides de Lewis chiraux catalysant la réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes ont été rapportés par Yamamoto en 1991 et utilisent l'(acyloxy)borane chiral (ABC) **296** (Schéma 127).¹⁷³ Ce dernier est préparé à partir de $BH_3 \cdot THF$ et de l'acide-2,6-disproxybenzoyletartrique. Ce catalyseur s'est montré très efficace lors de la réaction d'allylation. En effet, l'addition de l'allyltriméthylsilane **294** (sous forme d'un mélange

¹⁷² Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Askin, D.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1246-1255.

¹⁷³ Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561-562.

E/Z: 65/35) sur le benzaldéhyde **295** en présence de 20 mol% de ABC **296** a conduit à la formation de l'alcool homoallylique **297** avec une très bonne diastéréosélectivité (*syn/anti*: 97/3) et une énantiosélectivité très élevée (e.e. 96%) (Schéma 127).¹⁷⁴

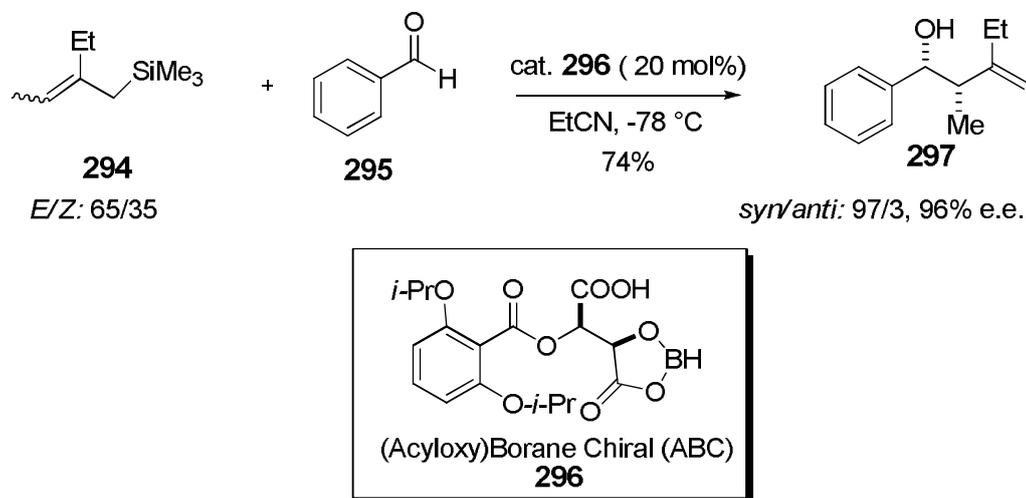


Schéma 127. Réaction d'allylation catalysée par l'(acyloxy)borane chiral (ABC) **296**.

La diastéréosélectivité *syn* élevée de la réaction est rationalisée par un état de transition ouvert de type *anti*-périplanaire (Figure 35).

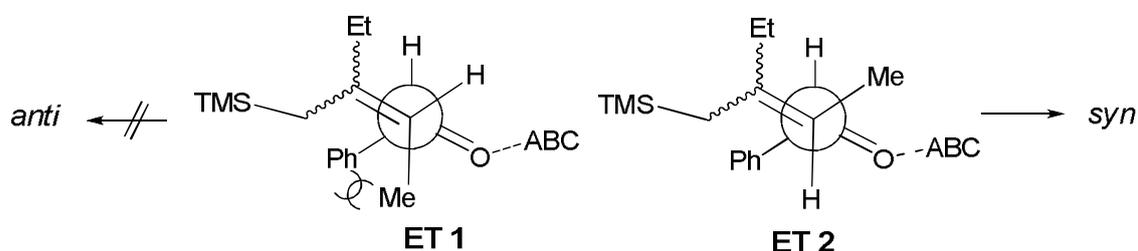


Figure 35. États de transition ouverts pour l'allylation avec l'allylsilane **294**.

Après complexation de l'aldéhyde avec le ABC, l'approche de l'allylsilane **294** se fait soit sur la face R_e de l'aldéhyde (**ET 2**), soit sur la face S_i (**ET 1**). Ce dernier état de transition est défavorisé en raison d'une interaction gauche entre les groupes Ph et Me.

En 1992, Yamamoto a utilisé le même catalyseur (ABC) lors d'une réaction d'Hétéro-Diels-Alder entre le diène de Danishefsky (**298** et **300**) et le benzaldéhyde **295** et le furfural **301** pour conduire à des dihydropyrones (**299** et **302**) optiquement actives (Schéma 128).¹⁷⁵

¹⁷⁴ Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495.

¹⁷⁵ Gao, Q.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1951-1952.

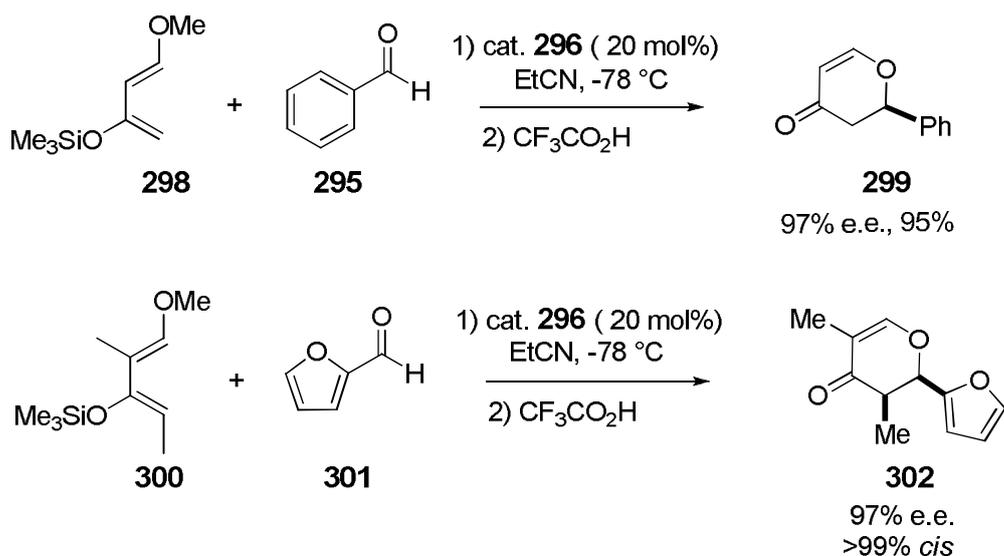


Schéma 128. Réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée par l'(acyloxy)borane chiral (ABC) **296**.

Le même auteur a rapporté la réaction énantiosélective d'aza-Diels-Alder avec une imine, en présence d'une quantité stœchiométrique du complexe chiral du bore **304**. Ce dernier est formé *in situ* à partir d'un mélange équimolaire de binaphthol optiquement actif et de triphénylborate (Schéma 129).¹⁷⁶

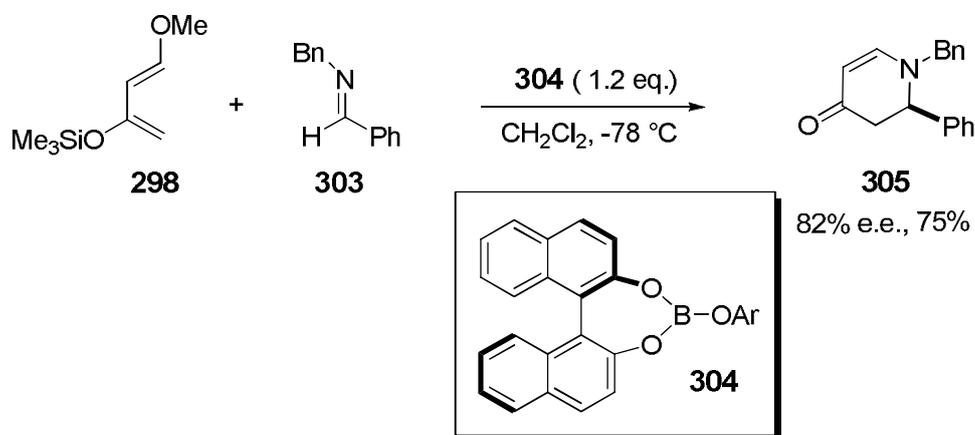


Schéma 129. Réaction asymétrique d'aza-Diels-Alder.

La réaction de l'imine **303** avec le diène de Danishefsky **298** en présence du composé **304** a conduit à la formation de la dihydropyridone **305** avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 82%.

¹⁷⁶ Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264-3265.

II.2. Catalyse au titane.

L'addition énantiosélective de l'allylsilane **307** sur le pivaldéhyde **306** a été réalisée en présence d'un catalyseur de titane chiral **308** préparé à partir de (S)-BINOL et TiF₄ (Schéma 130).¹⁷⁷

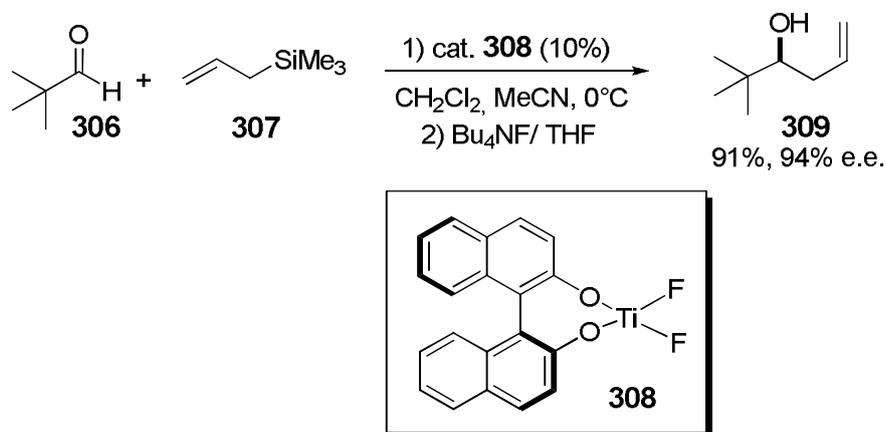


Schéma 130. Catalyse au titane d'une réaction d'allylation.

L'allylation du pivaldéhyde **306** en présence de 10 mol% du catalyseur **308** dans CH₃CN/CH₂Cl₂, a donné l'alcool homoallylique **309** avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 94% (Schéma 130).

Nakai et Mikami ont par ailleurs rapporté la réaction d'Hétéro-Diels-Alder asymétrique entre le glyoxylate de méthyle **311** et le diène **310** catalysée par des complexes chiraux du titane (**312a-312b**). Le *cis*-dihydropyrane, produit majoritaire de la réaction, a été obtenu avec des excès énantiomériques très élevés (Schéma 131).¹⁷⁸

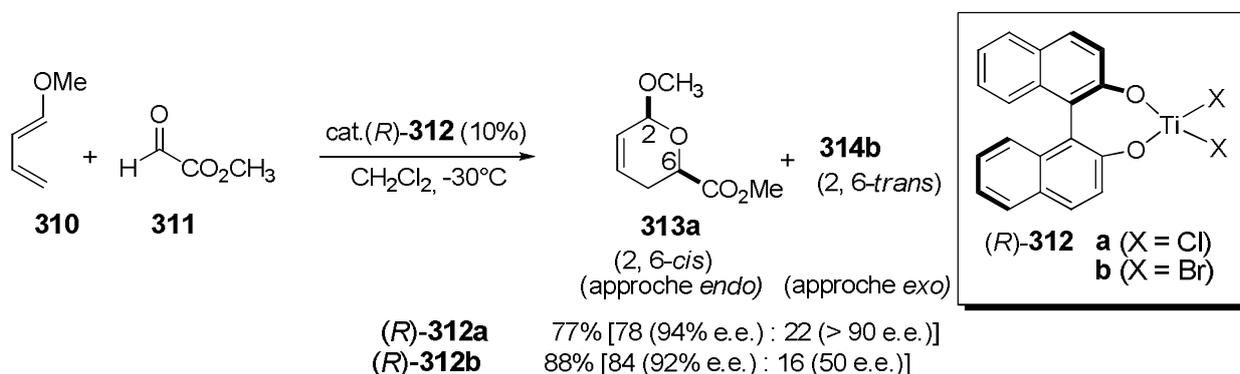


Schéma 131. La réaction d'Hétéro-Diels-Alder catalysée au titane.

¹⁷⁷ (a) Gauthier, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363-2365. (b) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 43-45

¹⁷⁸ Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935-938.

La sélectivité *cis* observée donne des indices mécanistiques sur le mode de complexation entre le glyoxylate et le catalyseur au titane. Deux états de transitions peuvent conduire au produit *cis* (Figure 36). L'état de transition *syn-endo* est défavorisé par des répulsions stériques provenant du complexe au titane **ET 4**, ce qui oriente la complexation du titane avec le glyoxylate en *anti* **ET 3**, et favorise l'approche en *anti-endo*.

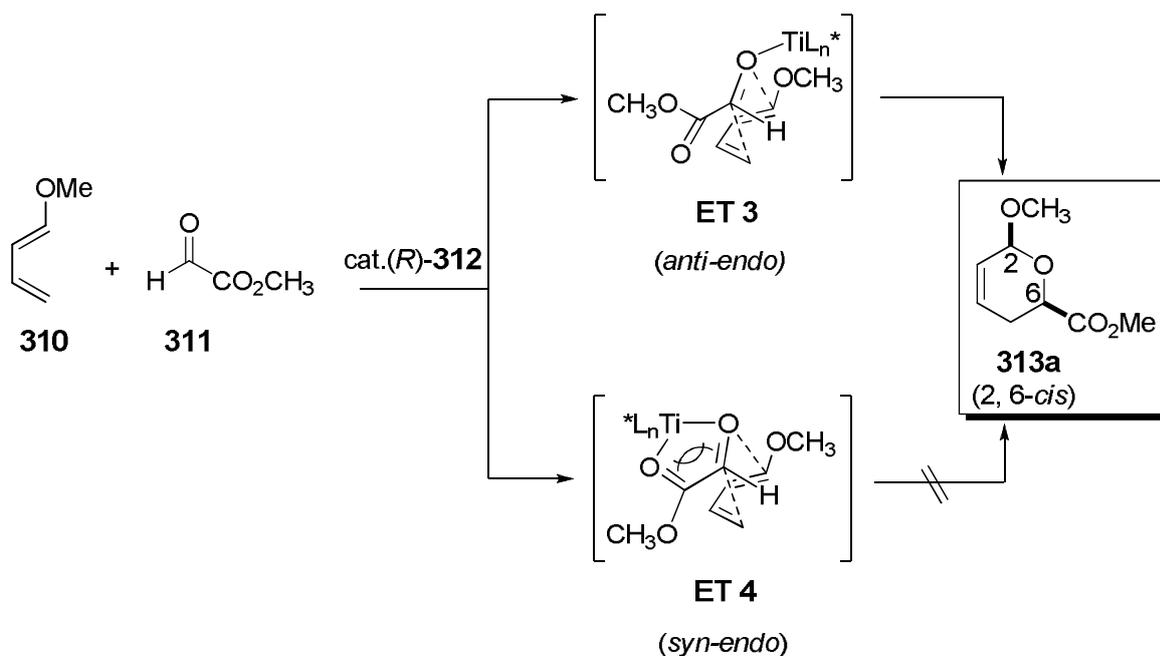


Figure 36. Etats de transition de l'approche de l'aldéhyde avec le diène.

II.3. Catalyse au zirconium.

Kobayashi et coll. ont développé un complexe de zirconium (IV), avec le BINOL comme ligand, qui présente une réactivité remarquable lors de la réaction d'Hétéro-Diels-Alder entre le diène de Danishefsky et un aldéhyde (Schéma 132).^{179,180,181} Dans le cas du diène **314a**, la réaction d'HDA conduit majoritairement au produit *trans* -**316**,¹⁸² et le diène **314b** fournit le produit *cis*-**317** majoritairement avec, dans les deux cas, de très bons excès énantiomériques.

¹⁷⁹ Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793-3798.

¹⁸⁰ Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1221-1223.

¹⁸¹ Yamashita, Y.; Kusakabe, K.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225-1227.

¹⁸² Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2167-2170.

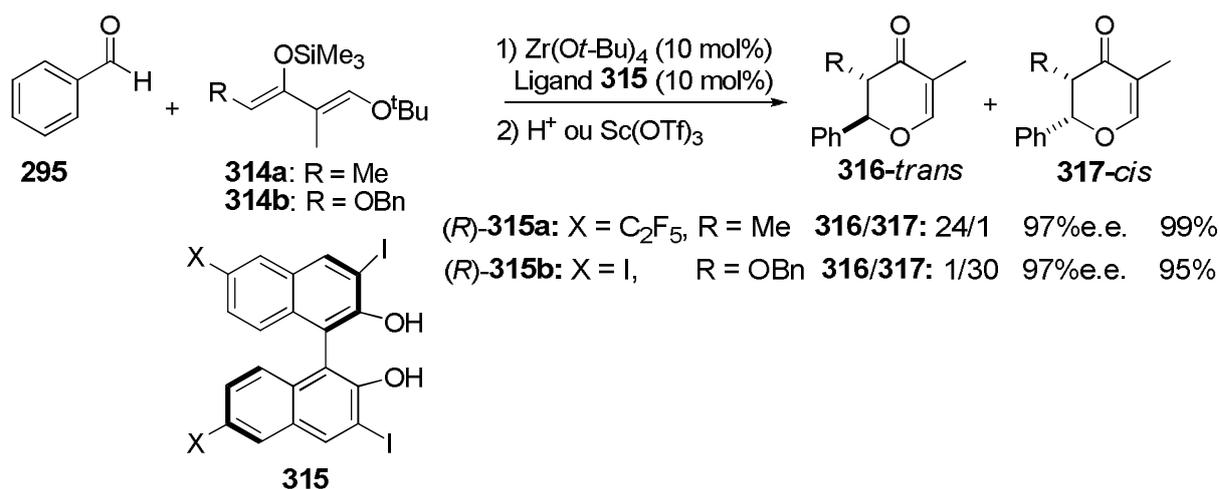


Schéma 132. Catalyse au zirconium de la réaction de HDA.

Du point de vue mécanistique, la réaction d'HDA avec le catalyseur de zirconium se fait en deux étapes : la première étape consiste à additionner le diène sur l'aldéhyde *via* une réaction de Mukaiyama-aldol pour conduire au produit *syn-anti* **318** (isolé) (Schéma 133). Le traitement de **318** par l'acide trifluoroacétique conduit ensuite au produit *trans*-dihydropyranone **316**.

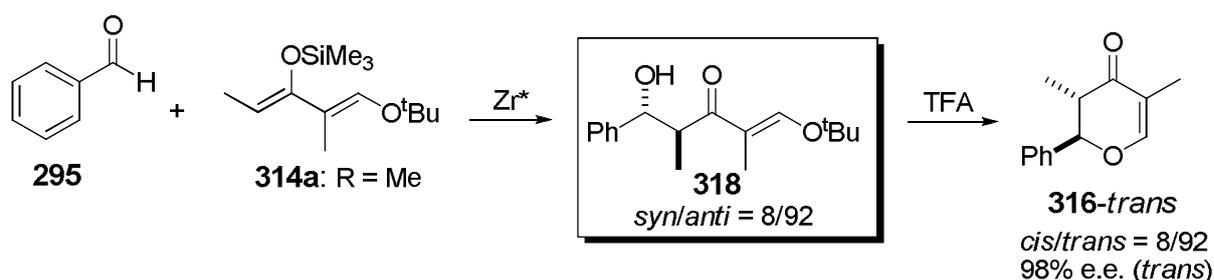


Schéma 133. Cycloaddition de type HDA en deux étapes catalysée au zirconium.

Dans la même période, Kurosu et coll. ont utilisé le même système catalytique ($Zr(O-t-Bu)_4/(S)$ -BINOL) afin de réaliser la réaction d'allylation entre l'aldéhyde **295** et l'allylstananne **319** (Schéma 134).¹⁸³ Cette réaction conduit en présence de 10 mol% de $Zr(O-t-Bu)_4/(S)$ -BINOL à la formation de l'alcool homoallylique **320** avec une bonne énantiosélectivité.

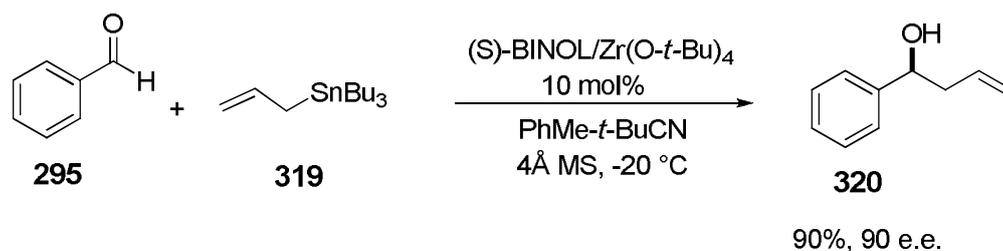


Schéma 134. Catalyse au zirconium de la réaction d'allylation.

¹⁸³ Lorca, M.; Kurosu, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1765-1769.

II.4. Catalyse au Scandium.

Récemment, Evans et coll. ont rapporté la réaction d'allylation asymétrique de la *N*-phénylglyoxamide **322** avec l'allylsilane **321** en présence de 10 mol% de triflate de scandium et 10 mol% de ligand chiral de type PyBox (catalyseur **323**) (Schéma 135).¹⁸⁴ Dans le cas de l'allylsilane **321-(E)** la réaction conduit au produit attendu **324** avec une excellente diastéréosélectivité *anti* (*anti/syn* : 26/1) et des excès énantiomériques très élevés (e.e. 95%). En revanche, l'allylsilane **321** de géométrie *Z* fournit le composé **325** avec une diastéréosélectivité *syn* modeste (*anti/syn* : 1/4) et cependant de bons excès énantiomériques (94%).

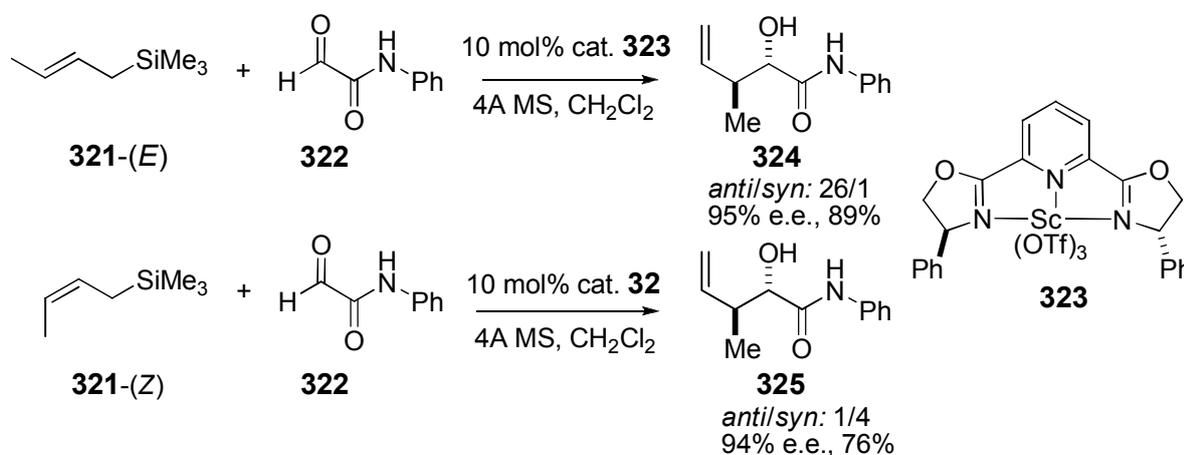


Schéma 135. Réaction de type Hosomi-Sakurai catalysée au scandium.

En 2007, Desimoni et coll. ont utilisé le même système catalytique lors de la réaction de cycloaddition [4+2] entre le cyclopentadiène et le (*E*)-2-oxo-4-phényl-buténoate **326** (Schéma 136).¹⁸⁵

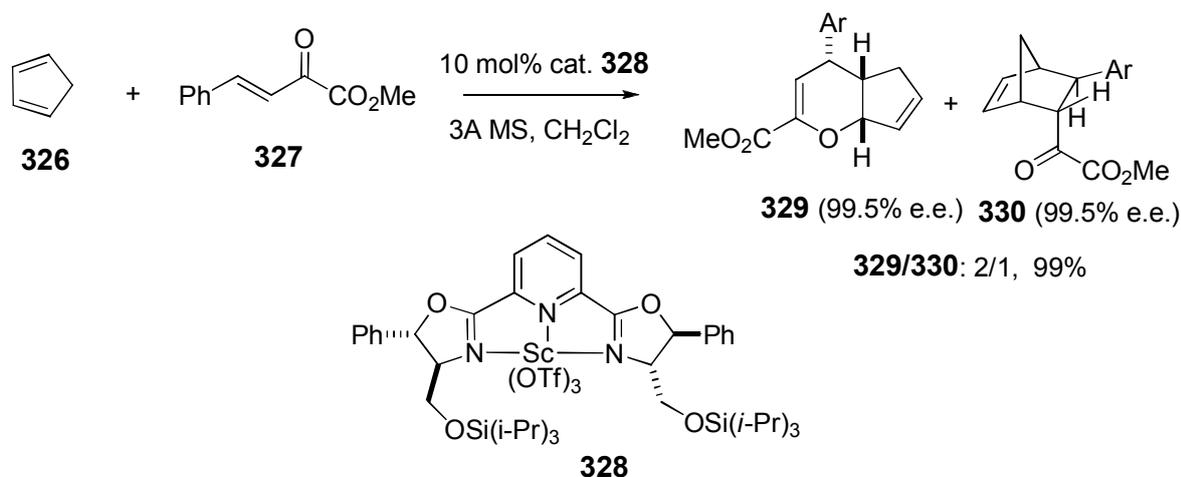


Schéma 136. Catalyse au scandium de la réaction de cycloaddition [4+2].

¹⁸⁴ Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2071-2073.

¹⁸⁵ Desimoni, G.; Faita, G.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9478-9485.

Cette réaction a conduit à la formation de deux produits **329** et **330** dans un rapport de 2/1 en faveur de **329** avec de très bonnes énantiosélectivités (e.e. 99%). Le produit **329** résulte d'une réaction Hétéro-Diels-Alder où le composé **326** est le diénophile. Le produit **330** est également obtenu *via* une réaction de Diels-Alder dans laquelle le composé **327** est le diénophile.

II.5. Catalyse à l'argent.

Yamamoto et coll. ont réalisé une réaction énantiosélective de type Hosomi-Sakurai catalysée par le fluorure d'argent en présence d'un ligand chiral de type ((*R*) *p*-Tol-BINAP). Ainsi, l'addition d'allyltriméthoxysilane **331** sur le benzaldéhyde, en présence de 6 mol% de ligand et 10 mol% de AgF conduit à la formation de l'alcool homoallylique **320** avec une excellente énantiosélectivité (Schéma 137).¹⁸⁶

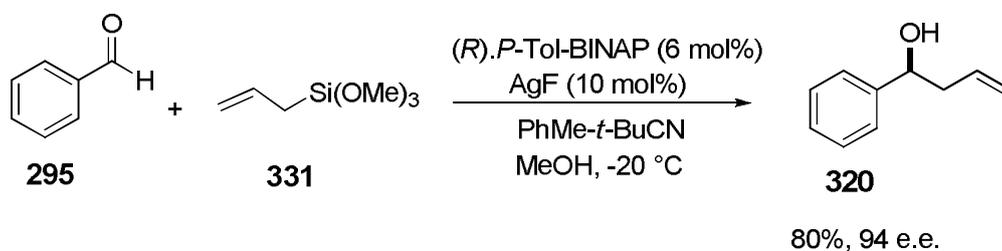


Schéma 137. Réaction d'allylation catalysée par un complexe d'argent.

Le même auteur a développé, en parallèle, une réaction d'azo Hétéro-Diels-Alder catalysée par un complexe similaire (Ag/BINAP) (Schéma 138).¹⁸⁷ La cycloaddition [4+2] entre l'azopyridine **332** et le diène **333** permet à Yamamoto d'obtenir le composé **334**, avec un bon rendement et sous forme d'un seul énantiomère (99% e.e.).

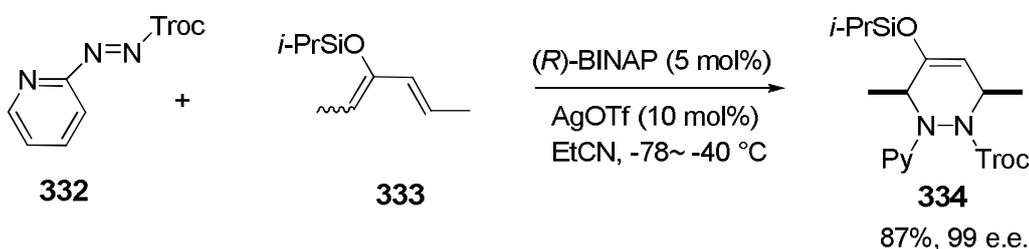


Schéma 138. Le BINAP.AgOTf catalyse la réaction asymétrique d'azo-Hétéro-Diels-Alder.

¹⁸⁶ (a) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701-3703. (b) Wadamoto, M., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556-14557. (c) Wadamoto, M., Yamamoto, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 692-698.

¹⁸⁷ Kawasaki, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16482-16483.

II.6. Catalyse au cuivre.

Kobayashi et coll. ont rapporté en 2006 une réaction d'allylation de l'iminoester **335** en utilisant un allylsilane **336** (Schéma 139).¹⁸⁸ Cette réaction est catalysée par un complexe de cuivre (II) qui est préparé à partir de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et de la diamine chirale **337**. L'ainoester **338** a ensuite été obtenu avec un bon rendement et des excès énantiomériques très élevés.

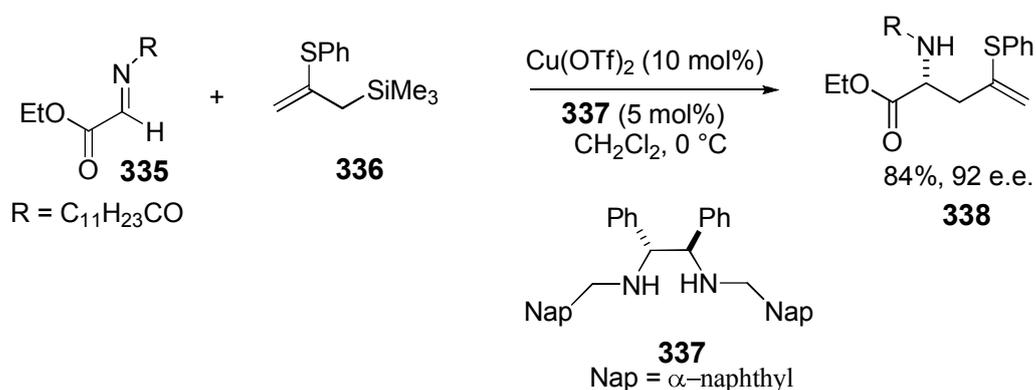


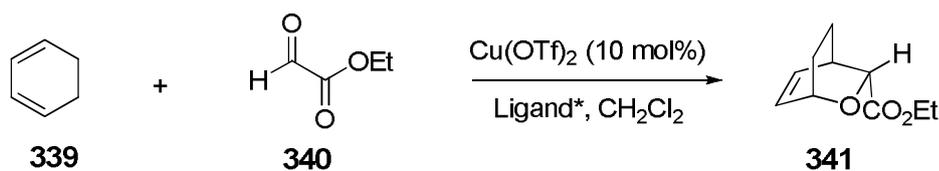
Schéma 139. Catalyse au Cuivre (II) de la réaction d'allylation d'iminoester.

Les systèmes catalytiques à base du cuivre (II) sont moins développés pour les réactions d'allylations que pour les réactions d'hétéro-Diels-Alder.¹⁸⁹ En effet, Jørgensen a largement étudié la réaction hétéro-Diels-Alder en utilisant un catalyseur chiral issue d'une complexation de bis-(oxazoline) avec le cuivre (II).¹⁹⁰ Par exemple, la réaction de cycloaddition [4+2] entre le diène **339** et le glyoxylate d'éthyle **340**, en présence d'une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et de bis-(oxazoline) **283** conduit à la formation du composé **341** avec de très bons rendements, et des diastéréo- et énantiosélectivités élevées (entrée 1) (Schéma 140).

¹⁸⁸ Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615-1617.

¹⁸⁹ Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 5359-5406.

¹⁹⁰ (a) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7321-7328. (b) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1997**, 1183-1185. (c) Johannsen, M.; Yao, S.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Commun.* **1997**, 2169-2170. (d) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 118-121. (e) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8599-8605. (f) Thorhauge, J.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404-2406. (g) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J.; Janey, S. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372-3375. (h) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649. (i) Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487-4490.



Entrée	Ligand*	Rdt (%)	d.e. (%)	e.e. (%)
1	283	97	96	97
2	284	81	98	98
3	342	83	98	99
4	343	98	96	91

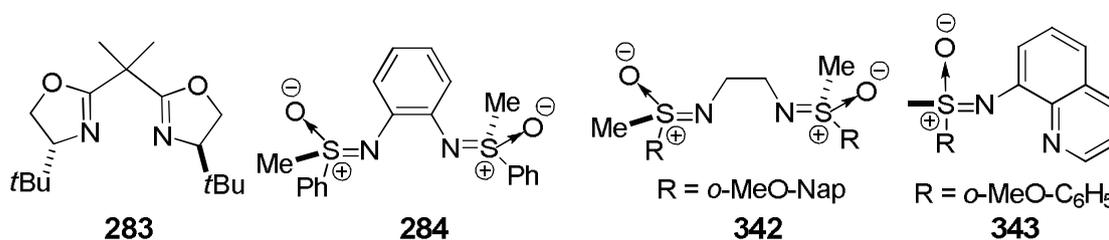


Schéma 140. Réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée par le cuivre (II).

Bolm et coll. ont développé des ligands chiraux de type bis-sulfoximines **284**,¹⁹¹ **342**¹⁹² et **343**.¹⁹³ Ces derniers en présence de Cu(OTf)₂ ont permis d'accéder au produit **341** avec de très bons rendements, et d'excellentes diastéréo et énantiosélectivité (entrée 2, 3 et 4) (Schéma 140).

Dans ce paragraphe, nous avons examiné la catalyse par le cuivre (II), mais il existe aussi des systèmes catalytiques à base de cuivre (I) qui permettent à la fois de réaliser la réaction d'allylation¹⁹⁴ et la réaction d'hétéro-Diels-Alder.¹⁹⁵

¹⁹¹ (a) Bolm, C.; Simic, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830-3831. (b) Bolm, C.; Martin, M.; Simic, O.; Verrucci, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427-429.

¹⁹² Bolm, C.; Verrucci, M.; Simic, O.; Hackenberger, C. P. R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1696-1700.

¹⁹³ Bolm, C.; Verrucci, M.; Simic, O.; Cozzi, P. G.; Raabe, G.; Okamura, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2826-2827.

(a) Umeda, R.; Studer, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2175-2178. (b) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Fukuoka, H.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1295-1297.

¹⁹⁵ Chen, H.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5151-5154.

II.7. Conclusion.

L'étude des données bibliographiques sur les systèmes catalytiques utilisés pour les réactions d'allylations et d'Hétéro-Diels-Alder montre que très nombreux acides de Lewis chiraux catalysent les deux réactions.

Dans notre projet, nous avons envisagé d'étudier la réactivité du cycloheptatriène silylé vis-à-vis des aldéhydes, des cétones et des imines en présence d'un acide de Lewis (Schéma 141) :

- Le norcaradiène **257** contient un système diénique qui pourrait réagir en présence d'un aldéhyde, d'une cétone ou d'une imine *via* une réaction de type Hétéro-Diels-Alder suivie (ou pas), d'après ce qui a été décrit dans les chapitres précédents, d'une ouverture de cyclopropane pour conduire au produit **344** (voie a).
- Il contient aussi un cyclopropane silylé, « équivalent » à un allylsilane, lequel en présence d'aldéhydes, de cétones ou d'imines pourrait conduire à des composés homoallyliques **344** *via* une réaction d'allylation de type Hosomi-Sakurai (voie b).

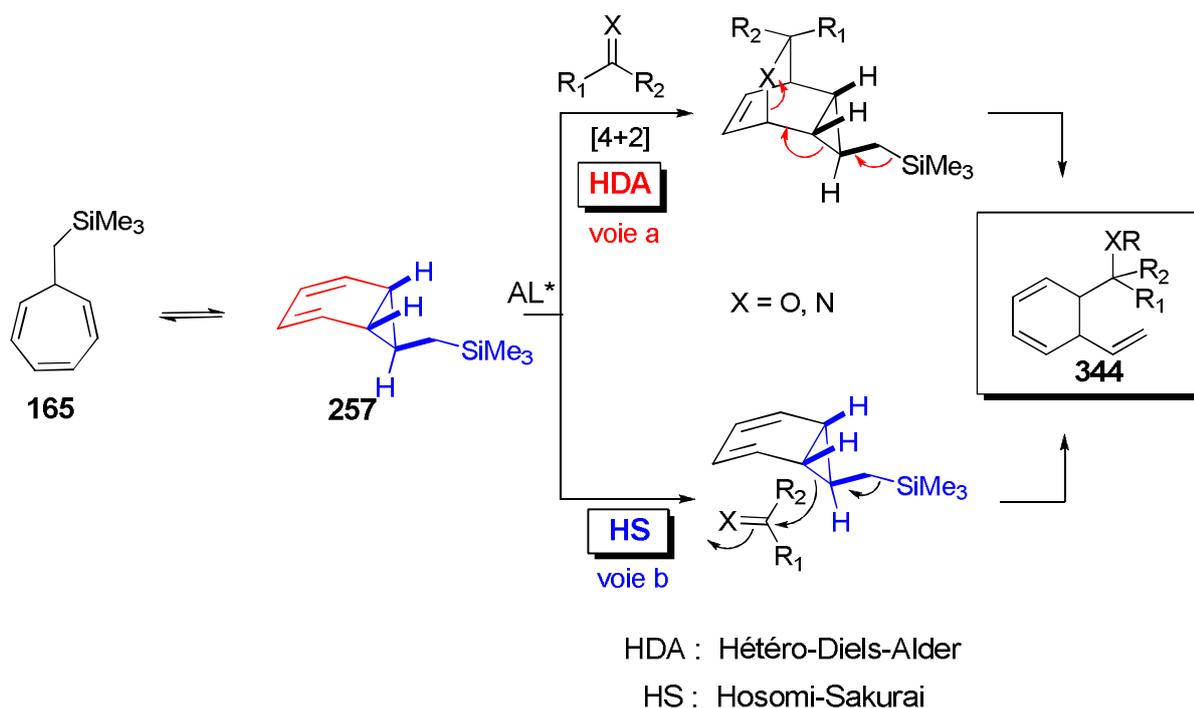


Schéma 141. La réactivité de la forme norcaradiène silylé vis-à-vis des carbonyles et des imines.

III. Résultats.

III.1. Etude en version racémique.

III.1.1. Réaction avec un aldéhyde.

La réaction du substrat **165** avec le glyoxylate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique du cuivre (I), a conduit, après 48h à température ambiante, à la formation de deux produits séparables **345** et **346** avec un rendement de 40%, dans un rapport 1/1 en produits isolés. Il a été impossible d'établir un ratio sur la RMN du brut à cause de la largeur des signaux sans doute due à la présence de cuivre (II) issu de l'oxydation du cuivre (I) (Schéma 142).

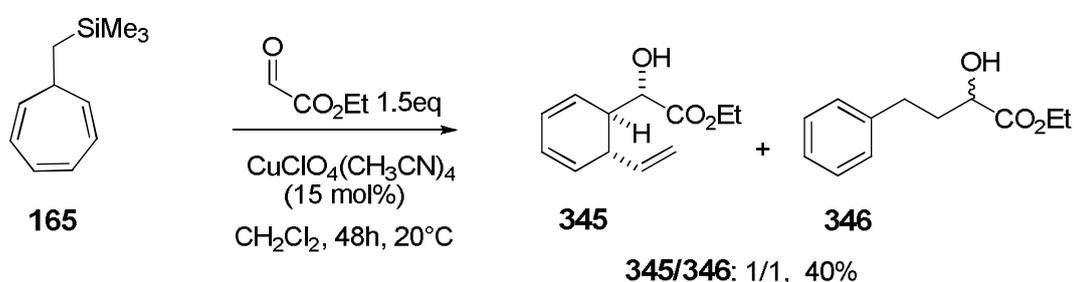
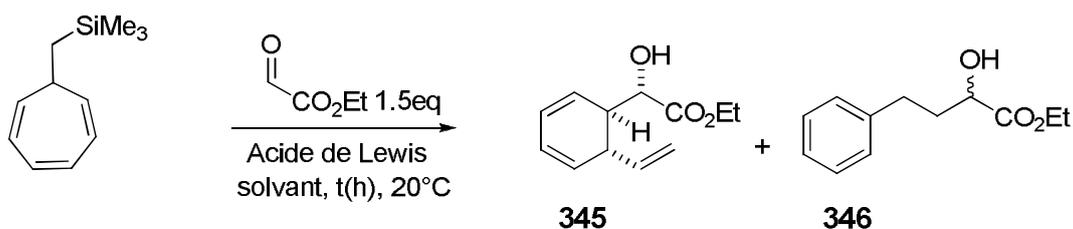


Schéma 142. Réaction du cycloheptatriène **165** avec le glyoxylate d'éthyle catalysée par le cuivre (I).

Le composé **345** a été obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère. En une étape, on crée donc trois centres asymétriques de façon stéréocontrôlée et on obtient un cyclohexadiène disubstitué non symétrique. Il est à noter que peu de méthodes¹⁹⁶ permettent d'accéder rapidement à de tels squelettes, cyclohexadiènes disubstitués chiraux, dont la stéréochimie sera discutée plus tard.

Face à ces résultats encourageants, la réaction a été optimisée en jouant sur la quantité et la source de cuivre utilisés lors de la réaction (Schéma 143). Ainsi, quel que soit le complexe de cuivre (I) utilisé, le rendement de la réaction ne dépasse pas les 40% (entrée 1 et 2) avec un rapport qui varie entre 1/1 et 5/3. En présence de 10 mol% de Cu(OTf)₂, les produits **345** et **346** ont été isolés avec un rendement de 52% et dans un rapport de 8.8/1.2 en faveur de **345** (entrée 3). L'utilisation de 15 mol% de triflate de cuivre dans le chlorure de méthylène permet une conversion totale et un rapport de 9/1 en faveur de **345** (entrée 4). La réaction dans l'éther s'est avérée très lente (72 h) et a conduit à la formation de **345** et **346** dans un rapport de 4/1 en faveur de **345** (entrée 5).

¹⁹⁶ (a) Gibson, D.T.; Koch, J.R.; Schuld, C.L.; Kallio, R.G. *Biochem.* **1968**, *7*, 3795-3802. (b) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3; Hudlicky, T.; Entwistle, D.A.; Pitzer, K.K.; Thorpe, A.H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195.



Entrée	Acide de Lewis	Solvant	t (h)	345/346	Rdt (%) 345+346	Rdt corr. (%)
1	CuClO ₄ (CH ₃ CN) ₄ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂	48	1/1	40	48
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂	14	5/3	35	69
3	Cu(OTf) ₂ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	16	8.8/1.2	52	57
4	Cu(OTf) ₂ (15 mol %)	CH ₂ Cl ₂	14	9/1	54	-
5	Cu(OTf) ₂ (10 mol %)	Et ₂ O	72	4/1	54	69

Schéma 143. Catalyse au cuivre de la réaction du cycloheptatriène avec le glyoxylate d'aldéhyde.

La différence de ratio observée entre l'entrée 3 (ou 4) et 5 est due à la qualité du cuivre (II) utilisé lors de la réaction et à la quantité d'acide triflique qu'il contient. A ce stade nous avons supposé que la formation du composé **346** était éventuellement liée à la présence d'acide triflique dans le milieu. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons effectué la réaction en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique. Après quelques minutes, la formation des deux produits **345** et **346** a été observée en chromatographie sur couche mince (Schéma 144).

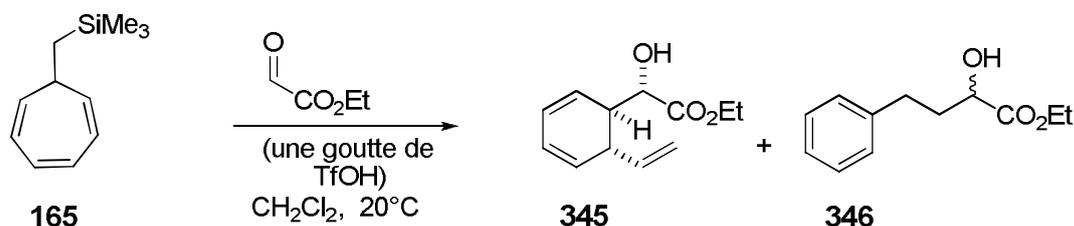


Schéma 144. Réaction en présence d'acide triflique.

Comme on l'a vu dans le paragraphe II-7 de ce chapitre, il est possible que la réaction entre le cycloheptatriène **165** et un aldéhyde (ou cétone, ou imine), procède *via* un mécanisme de cycloaddition ou *via* un mécanisme d'allylation.

- **Première hypothèse de mécanisme : réactivité de type cycloaddition**

Le Schéma 145 rationalise la formation de **345** par un mécanisme de type Hétéro-Diels-Alder entre le triène **165** et l'aldéhyde. Le mécanisme débiterait par une cycloaddition [4+2], entre le norcaradiène et l'aldéhyde, pour conduire à l'intermédiaire II. Ce dernier subirait une ouverture de cyclopropane selon deux voies possibles ; la première voie consiste en une ouverture concertée (voie a), et la deuxième voie consiste en un clivage de la liaison C-O qui entraîne la formation d'un carbocation III (voie b), suivie d'une ouverture de cyclopropane pour conduire dans les deux cas au composé **345**.

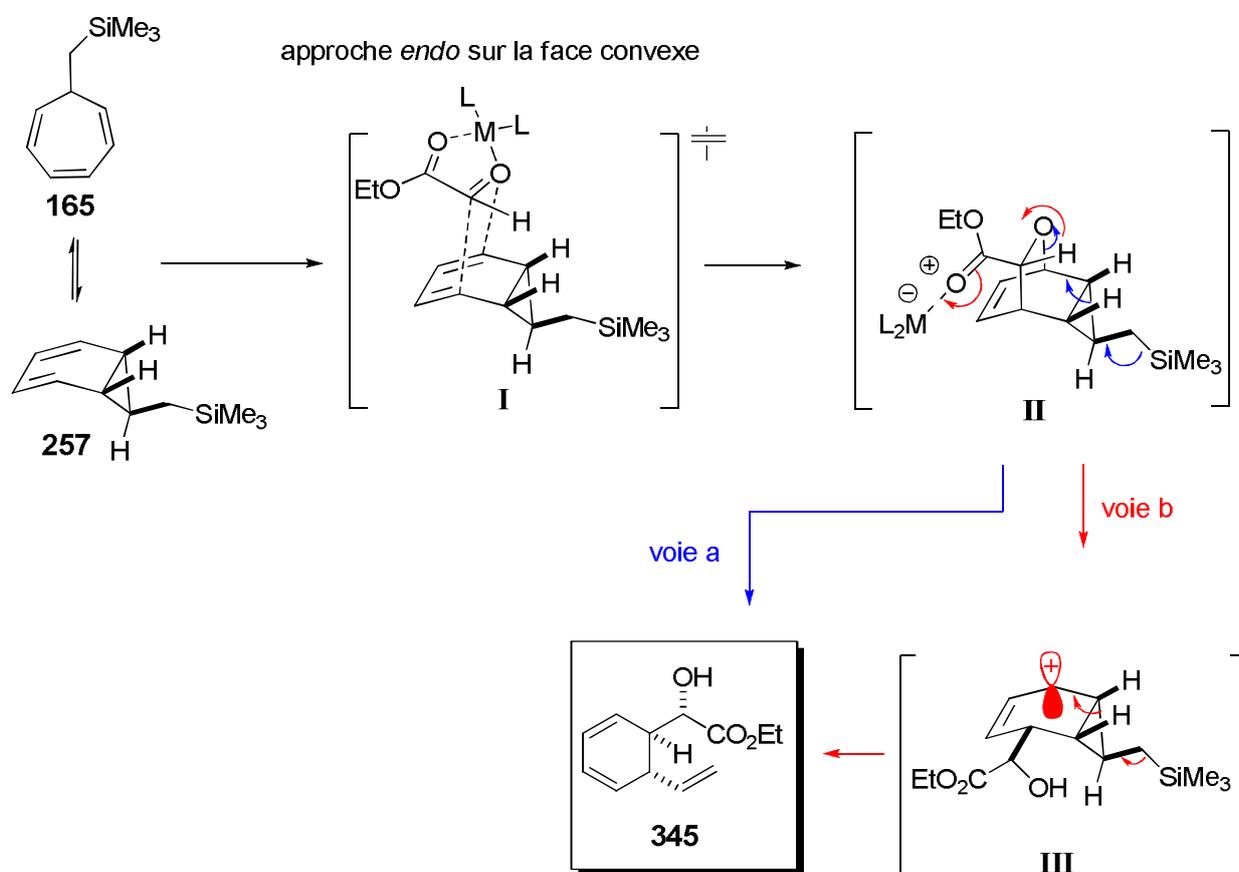


Schéma 145

- **Deuxième hypothèse de mécanisme : Réactivité de type allylation**

On peut également supposer que la réaction entre le cycloheptatriène **165** et l'aldéhyde procède *via* le mécanisme d'allylation ci-dessous (Schéma 146), pour lequel trois intermédiaires sont envisageables :

- Un état de transition à 6 centres **I** peut être proposé, qui conduirait au composé **345-cis**. Ce type d'état de transition est surtout admis pour des allylsilicates.¹⁹⁷ Ce mécanisme peut être écarté lorsque la réaction est effectuée en présence de complexes de cuivre, laquelle ne conduit qu'au produit de stéréochimie *trans*.
- Le passage par une addition nucléophile de la forme norcaradiène **257** sur l'aldéhyde *via* l'approche **II** qui conduirait au composé **345-trans**.
- L'addition de cyclopropane silylé (**255**) sur l'aldéhyde activé par un acide de Lewis conduit à la formation du carbocation **III**. Le clivage du groupement électrofuge (silyle) donnerait alors le produit **345-trans** *via* un chemin réactionnel en deux étapes classiquement admis pour les allylations.¹⁶¹

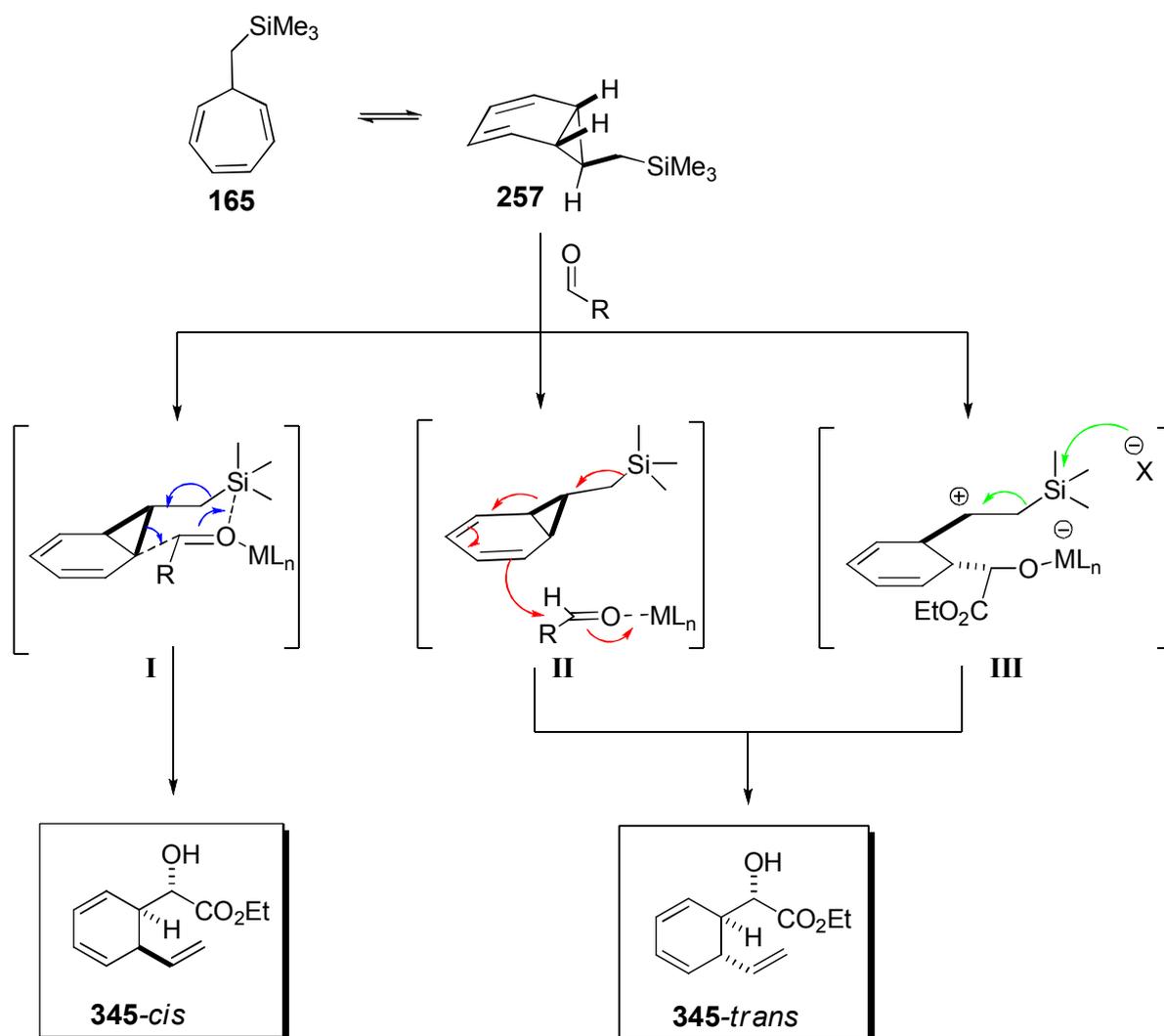


Schéma 146.

¹⁹⁷ (a) Wang, D.; Wang, Z. G.; Wang, M. W.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Zhu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 327-338. (b) Wang, Z.; Wang, D.; Sui, X. *Chem. Commun.* **1996**, 2261-2262.

Il est raisonnable de penser que la formation du composé **346** résulterait d'une réaction d'ouverture du cyclopropane dans la forme norcaradiène **257** en présence d'acide pour donner l'intermédiaire **347** (Schéma 147) **347** subirait alors une ène-réaction pour conduire au composé **348**, qui s'aromatiserait spontanément pour fournir le composé **346**. On peut aussi concevoir une réaction directe de type *ipso* du CH_2Si avec l'aldéhyde pour conduire à l'intermédiaire **349**, ce dernier subirait alors une ouverture du cyclopropane pour donner l'intermédiaire **350**. Enfin l'aromatisation du composé **351** donnerait le produit **346**.

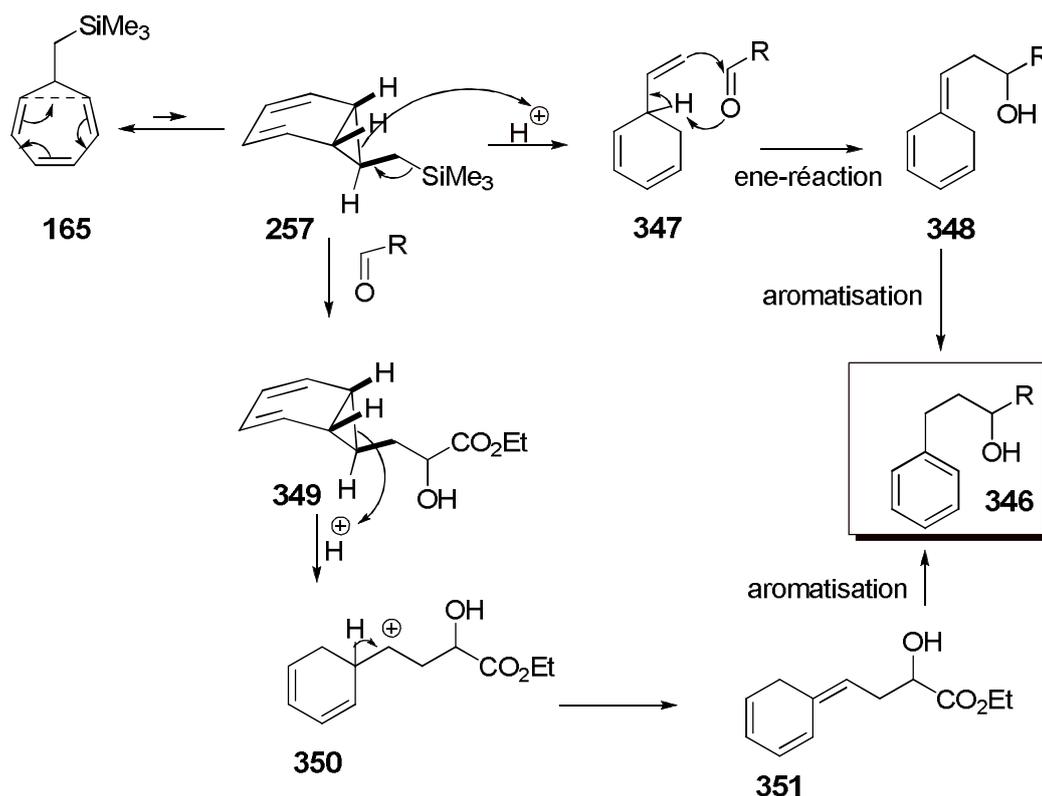
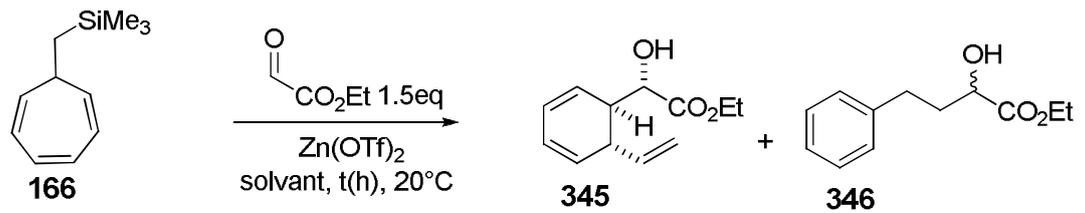


Schéma 147. Mécanismes proposés pour la formation du composé **346**.

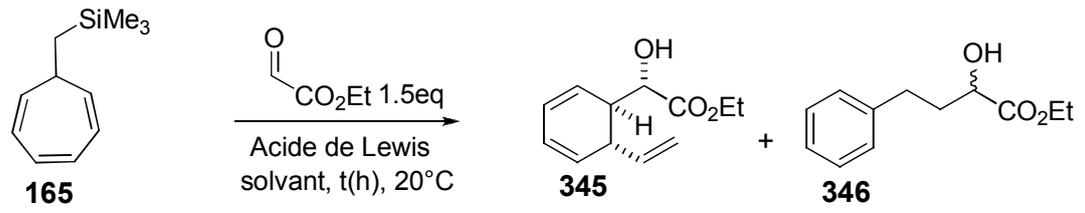
Nous avons également étudié l'influence de la nature de l'acide de Lewis sur la réaction. Le triflate de zinc nous a semblé le candidat idéal pour réaliser cette réaction. L'utilisation de 10 mol% de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ dans le dichlorométhane nous a permis d'obtenir les deux produits **345** et **346** avec un rendement de 48% et dans un rapport de 1/1 après 72 h à température ambiante (entrée 1) (Schéma 148). Malgré l'utilisation de 15 mol% de catalyseur, le rendement ne dépasse pas 50% avec, un rapport de 1.6/1 en faveur du composé **345**. La réaction est, de plus, très lente (60h) (entrée 2). Quel que soit le solvant utilisé (CH_2Cl_2 , Et_2O et PhMe) la réaction fournit les deux produits **345** et **346** dans un rapport proche de 1/1 et avec un rendement modeste (entrées 3 et 4).



Entrée	Zn(OTf) ₂	Solvant	t (h)	345/346	Rdt (%) 345+346	Rdt corr. (%)
1	Zn(OTf) ₂ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	72	1/1	48	50
2	Zn(OTf) ₂ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂	60	1.6/1	46	-
3	Zn(OTf) ₂ (10 mol%)	Et ₂ O	72	3/2	49	53
4	Zn(OTf) ₂ (15 mol%)	PhMe	72	3/2	42	46

Schéma 148.

Devant ces résultats décevants, la réactivité d'autres acides de Lewis a été évaluée. L'utilisation des acides de Lewis à base de titane (même en quantité stœchiométrique) ou d'argent ne donne lieu à aucune réaction (entrée 1 et 2) (Schéma 149). En revanche, l'utilisation de triflate d'étain a permis d'isoler les deux produits dans un ratio de 8.5/1 et avec un rendement de 55% (entrée 3). Enfin, l'utilisation de triflate de scandium (frais) en quantité catalytique permet d'isoler un seul produit **345** sous forme d'un seul isomère et avec un rendement de 60% (entrée 4).



Entrée	Acide de Lewis	Solvant	t (h)	345/346	Rdt (%)	Rdt corr. (%)
1	Ti(Oi-Pr) ₂ Cl ₂ (1 eq.)	CH ₂ Cl ₂	96	-	-	-
2	AgOTf (15 mol%)	PhMe	14	-	-	-
3	Sn(OTf) ₂ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂	16	8.5/1	55	74
4	Sc(OTf) ₃ (12 mol%)	CH ₂ Cl ₂	14	1/0	60	65

Schéma 149. Réaction avec différents acides de Lewis.

Dans le but de rendre cette réaction plus efficace nous avons testé l'influence d'un acide de Lewis plus fort de type SnCl_4 (Schéma 150).

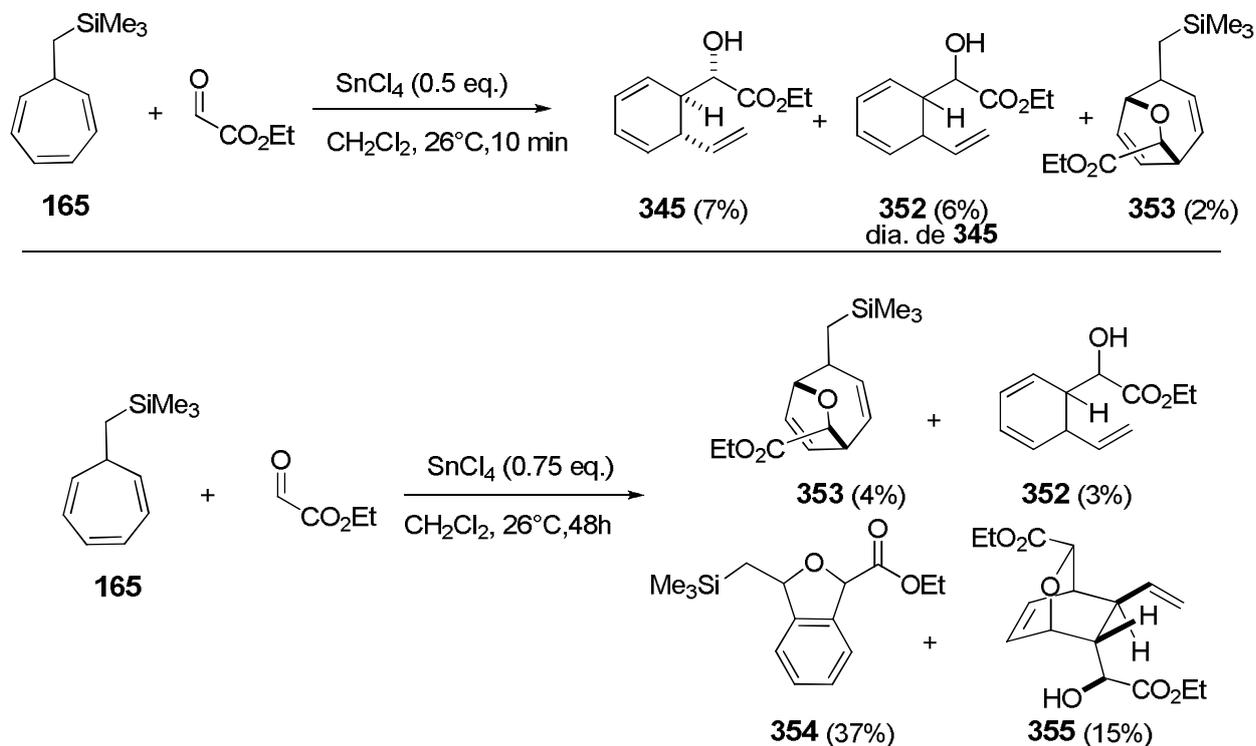
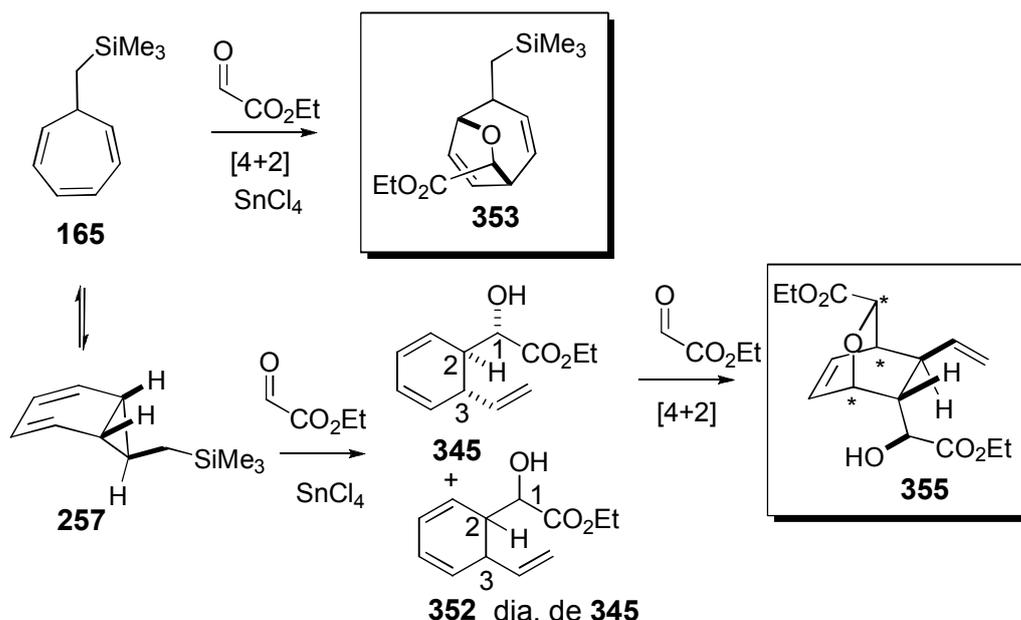


Schéma 150. Réaction de **165** avec le glyoxylate d'éthyle en présence de SnCl_4 .

En présence de 0.5 équivalent de SnCl_4 et au bout de 10 minutes, trois produits ont été isolés **345**, **352**, et **353**. Par ailleurs, l'utilisation de 0.75 équivalent de SnCl_4 conduit à la formation de quatre produits distincts séparables **352**, **353**, **354** et **355** après 48h avec une conversion totale. Ces derniers sont obtenus dans un rapport de 1/1/12/5 (**352/353/354/355**) et un rendement global de 59%. La disparition de **345** et l'apparition de **355** semblent indiquer que **345** est un intermédiaire.

Le produit **353** résulte d'une cycloaddition [4+2] entre la forme cycloheptatriène silylé **165** et le glyoxylate d'éthyle (Schéma 151). La formation de **353** est due à l'abaissement significatif (acide de Lewis plus réactif) de l'énergie de la LUMO du diénophile, rendant la cycloaddition possible sur la forme cycloheptatriène **165**.

Schéma 151. Hypothèses de la formation des produits **352**, **353** et **355**.

Les produits **345** et **352** sont des diastéréoisomères. **345** est vraisemblablement obtenu *via* une réaction de type HDA de la forme norcaradiène **257** avec le glyoxylate d'éthyle. Ce produit observé dans les cas précédents, subit une réaction d'hétéro-Diels-Alder en présence d'un excès de glyoxylate d'éthyle pour fournir le composé **355** sous forme d'un seul isomère avec création de trois centres asymétriques. Les composés **345** et **352** sont des diastéréoisomères, et leur structure a été déterminée par des analyses RMN (^1H , ^{13}C). La stéréochimie relative des carbones C2 et C3 est déterminée à l'aide des analyses RMN NOESY. Par la suite, une analyse par diffraction des rayons X d'un dérivé **391** (*vide infra*) de **345** a permis de confirmer les stéréochimies relatives de ce composé.

Enfin, la formation du composé **354** peut être issue d'une cycloaddition [3+2] formelle entre le méthylsilylcyclopropane et le glyoxylate d'éthyle en présence de SnCl_4 (Schéma 152).¹⁹⁸ La relation *cis* ou *trans* entre les substituants n'a pu être établie, le spectre RMN de **354** étant pollué par un excès de glyoxylate d'éthyle.

¹⁹⁸ Fuchibe, K.; Aoki, Y.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 538-539.

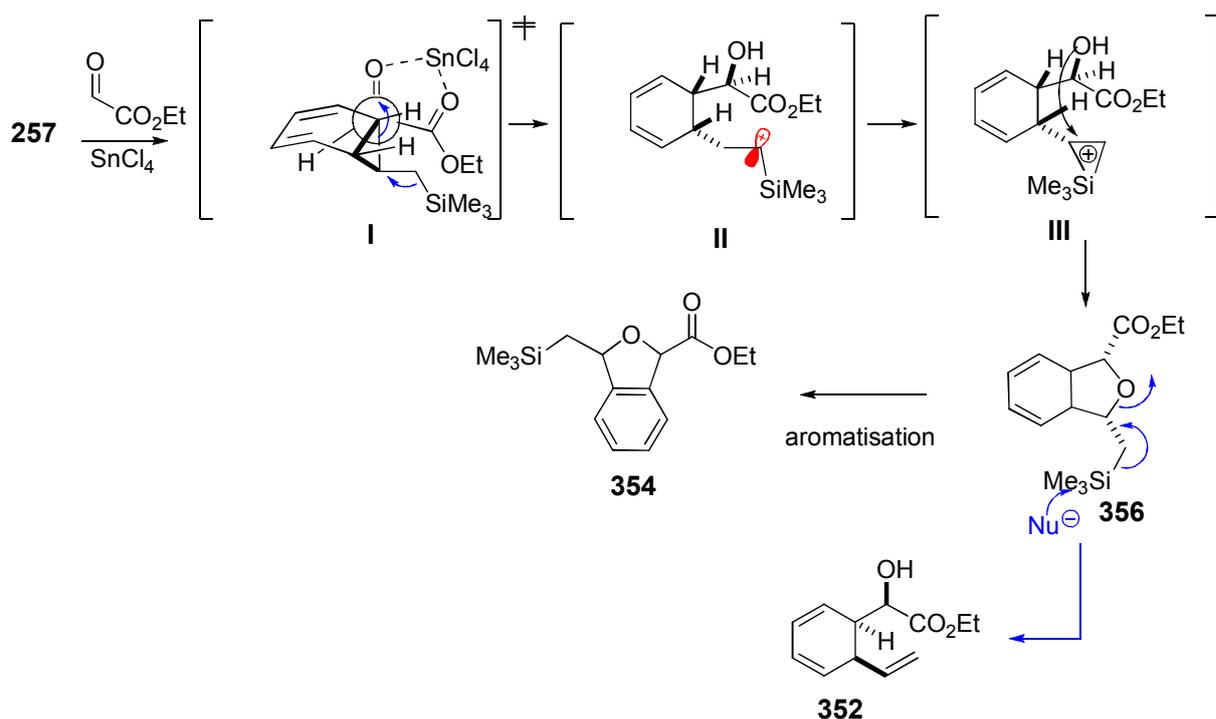


Schéma 152. Mécanisme proposé pour la cycloaddition [3+2].

Le cyclopropane de la forme norcaradiène **257** subit une addition nucléophile sur l'aldéhyde activé par SnCl₄ via un état de transition antipériplanaire I, dans lequel le groupe méthylsilyle est orienté vers le bas (moins de gêne stérique). L'intermédiaire cationique **II** subit une cyclisation pour conduire à l'intermédiaire siliranium **III**,¹⁹⁹ lequel est transformé en tétrahydrofurane **356** via une fermeture de cycle. L'aromatisation de **356** dans ces conditions conduirait au produit **354**. On peut envisager aussi l'ouverture de tétrahydrofurane **356** via une réaction de Peterson en présence de SnCl₄ pour donner le composé **352**.

Après avoir étudié l'influence de la nature de l'acide de Lewis sur la réaction, nous avons ensuite testé la faisabilité de la réaction avec d'autres aldéhydes non activés.

Dans un premier temps, la réaction a été testée avec le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de cuivre (II) (Schéma 153). Malheureusement aucune réaction n'a été observée après trois jours. La catalyse au tétrachlorure d'étain a conduit, quant à elle, à la dégradation du milieu réactionnel.

¹⁹⁹ Organ, M. G.; Malik, D. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1259-1262.

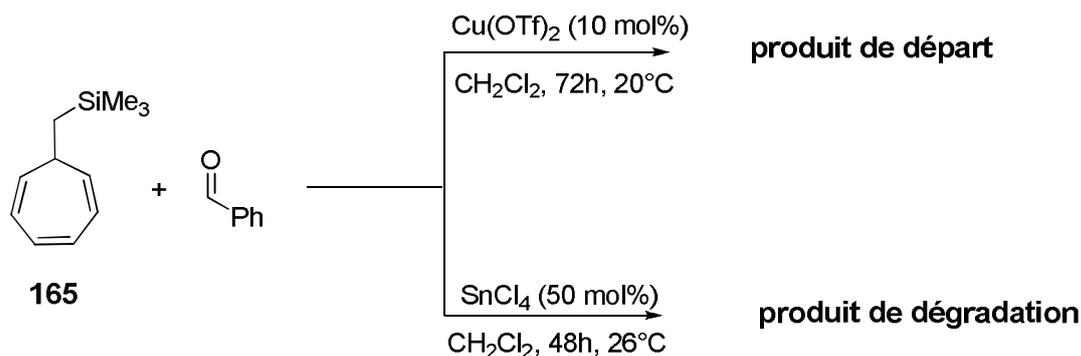
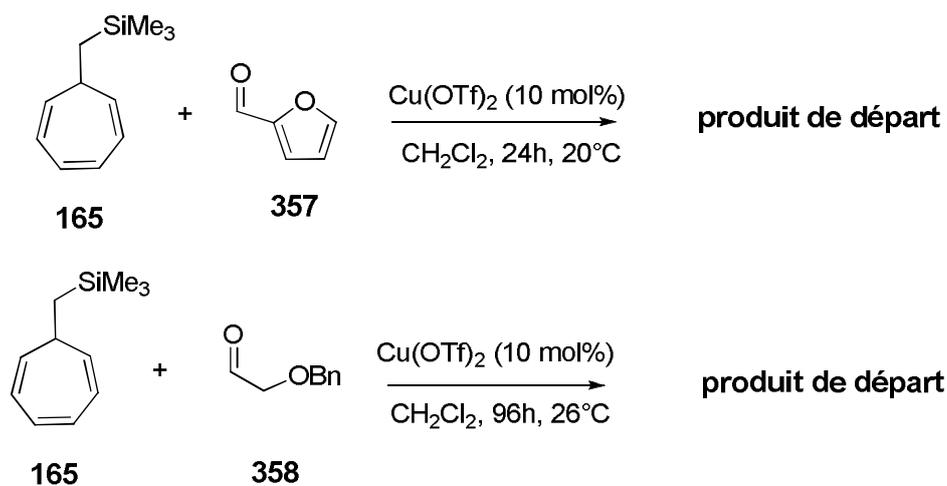


Schéma 153. Réaction avec d'autres aldéhydes non activés.

Devant ces résultats décevants, nous avons testé des aldéhydes capables de complexer le cuivre présent dans le milieu de manière bidentate. Afin, de réaliser ceci, nous avons sélectionné les aldéhydes de type **357** et **358**, ces derniers étant connus comme partenaires d'hétéro-Diels-Alder en présence de cuivre (II).²⁰⁰ En présence de 10 mol% de triflate du cuivre, les deux aldéhydes ont été testés, mais malheureusement aucun des deux n'a conduit au produit souhaité.

Schéma 154. Réaction de **165** avec d'autres aldéhydes.

Nous avons étudié la réaction avec un autre triène de type 164. La réaction a conduit en présence de 10 mol% de triflate de cuivre au produit 359 avec un rendement de 18% (Schéma 155).

²⁰⁰ Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J.; Krishnan, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2165-2168.

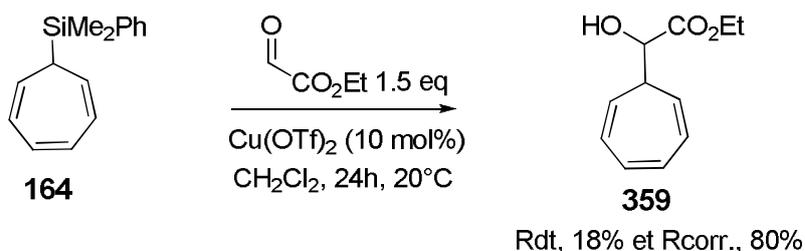


Schéma 155. Réaction d'addition du composé **164** sur le glyoxylate d'éthyle.

Le produit **359** résulte d'une réaction de type Hosomi-Sakurai entre l'allylsilane **164** et le glyoxylate d'éthyle (Schéma 156).

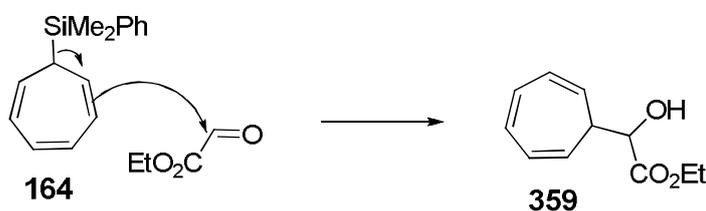
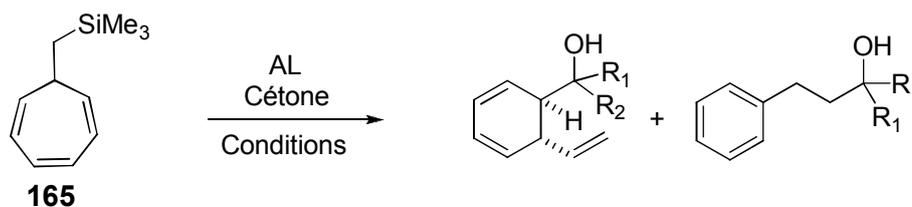


Schéma 156. Réaction d'allylation entre le composé **164** et le glyoxylate d'éthyle.

Après avoir étudié la réactivité de nos substrats vis-à-vis des aldéhydes, nous avons étudié aussi la réaction du cycloheptatriène silylé **165** avec des partenaires de type cétones et imines afin de diversifier les composés obtenus et également de généraliser cette réaction.

III.1.2. Réaction avec des cétones et des imines.

Le cycloheptatriène silylé **165** a été soumis aux mêmes conditions que celles décrites précédemment (Schéma 157). La réaction du composé **165** avec la cétone **360** en présence de 10 mol% de triflate de cuivre a permis d'obtenir deux produits **361** et **362** dans un rapport de 1/1 et avec un rendement global de 46% (entrée 1). L'utilisation de la cétone **363** ne conduit à aucune réaction avec le cuivre (II) (entrée 2) et le triflate d'étain (entrée 3). Les cétones **364** et **365** n'ont pas conduit aux produits désirés, le produit de départ étant intégralement récupéré (entrées 4 et 5).



Entrée	Cétone	AL	Conditions	Produits
1		Cu(OTf) ₂ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 48h, 20°C	+ 361/362 :1/1, Rdt = 46%, Rdt corr. = 54%
2		Cu(OTf) ₂ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 96h, 20°C	produit de départ
3		Sn(OTf) ₂ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 7 j., 20°C	produit de départ
4		Cu(OTf) ₂ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 48h, 20°C	produit de départ traces de produit d'ene réaction
5		Cu(OTf) ₂ (15 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 120h, 20°C	produit de départ

Schéma 157. Réaction du composé **165** avec différentes cétones.

La réaction avec une imine de type **366** en présence de 50 mol% de triflate de cuivre à reflux du dichlorométhane a conduit à la formation de deux produits **367** et **368** avec un rendement global de 54% et un rapport de 1/1 (Schéma 158).

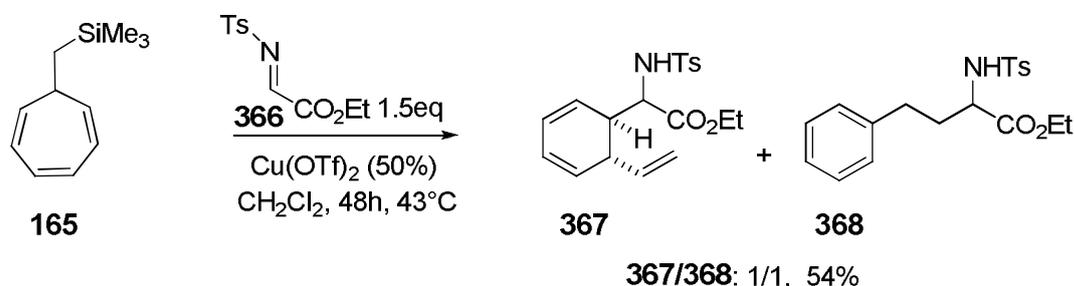


Schéma 158. Réaction d'addition du composé **165** avec l'imine **366**.

Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas pu étudier la réactivité de notre substrat vis-à-vis d'autres imines.

En conclusion de cette partie racémique, et compte tenu des éléments expérimentaux rapportés, il est raisonnable de supposer que la réaction a lieu *via* un mécanisme de cycloaddition [4+2]. En effet, la réaction ne fonctionne qu'avec des aldéhydes, des cétones, et des imines activés, ce qui n'aurait pas lieu d'être si la réaction procédait *via* une allylation.

III.2. Etude en version énantiosélective.

III.2.1. Réaction avec un aldéhyde.

Après avoir étudié cette réaction en version racémique, nous l'avons ensuite testé en présence des ligands chiraux afin de rendre le processus énantiosélectif. Comme nous l'avons constaté dans la version racémique, seul le glyoxylate d'éthyle réagit avec le cycloheptatriène silylé **165**. Ce dernier a été choisi afin de réaliser la réaction énantiosélective avec le triène **165**. Afin de réaliser et optimiser cette réaction énantiosélective, nous avons étudié l'influence de plusieurs paramètres sur la réaction tels que la nature du ligand, l'acide de Lewis, le solvant et enfin la température.

III.2.1.a. Influence des ligands chiraux.

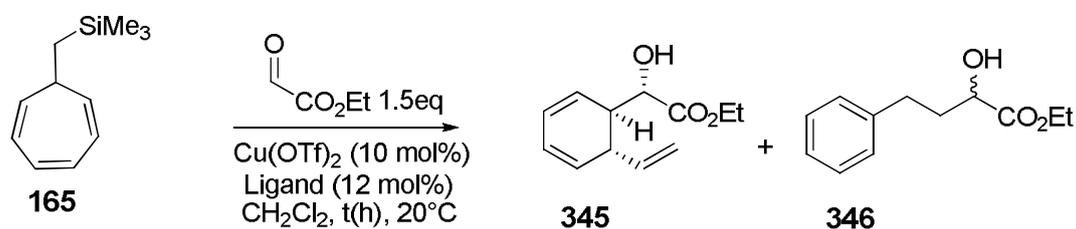
Dans un premier temps notre choix s'est porté sur des ligands de type bis-oxazoline de symétrie C₂. Ces ligands sont utilisés dans de nombreuses transformations asymétriques,²⁰¹ notamment la réaction de cycloaddition [4+2] catalysée par les métaux de transition. Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, ces ligands en présence de cuivre (II) conduisent à de bons résultats en termes d'énantiosélectivité.^{189,190,202}

La réaction du triène silylé **165** avec le glyoxylate d'éthyle a été effectuée selon le protocole décrit par Jørgensen lors d'une réaction de cycloaddition de type Hétéro-Diels-Alder.^{190d} La réaction a été effectuée avec 10 mol% de triflate de cuivre et 12 mol% de ligand chiral dans le CH₂Cl₂ à 20 °C pendant une durée de 48 h (Schéma 159). Au préalable, le cuivre (II) et le ligand ont été placés dans un tube de Schlenk sous vide environ 2h afin de les sécher au maximum et d'éliminer l'acide triflique éventuellement présent. L'utilisation d'un ligand bis-oxazoline substitué en C-2 par un groupement phényle **369** permet d'obtenir les produits **345** et **346** dans un rapport de 6/1 en faveur du produit voulu et un excès énantiomérique modéré de 35% pour le composé **345** (entrée 1). En revanche, une bis-oxazoline substituée par un *tert*-

²⁰¹ Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.

²⁰² Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

butyle en C-2 **370** permet d'obtenir de bons résultats en terme de rapport des deux produits formés **345** et **346** (10.5/1 en faveur de **345**) et un très bon excès énantiomérique de 93% (entrée 2). Les ligands **371** et **372** ont conduit à la formation des composés **345** et **346** avec de bons rendements mais des excès énantiomériques très faibles (entrée 3 et 4). L'utilisation d'une bis-oxazoline substituée en C-1 et C-2 par des groupements phényle **373** a permis de former les composés **345** et **346** dans un rapport de 3.3/2, avec un bon rendement de 71% et un excès énantiomérique modéré de 60% (entrée 5). Enfin, le ligand chiral **374** conduit à un faible excès énantiomérique de 23% avec inversion du rapport des deux produits **345** et **346** (entrée 6). Le signe positif du pouvoir rotatoire du composé **345** obtenu à l'aide du ligand **369** constituera notre référence par la suite, les valeurs négatives indiquant l'obtention de l'autre énantiomère.



Entrée	Ligand	t (h)	345/346	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 345
1	369	48	6/1	52	64	+35
2	370	48	10.5/1	60	73	-93
3	371	20	3/2	75	87	-25
4	372	20	10/1	86	-	-2
5	373	48	3.4/1.6	54	56	-60
6	374	48	2/3.4	69	-	+23

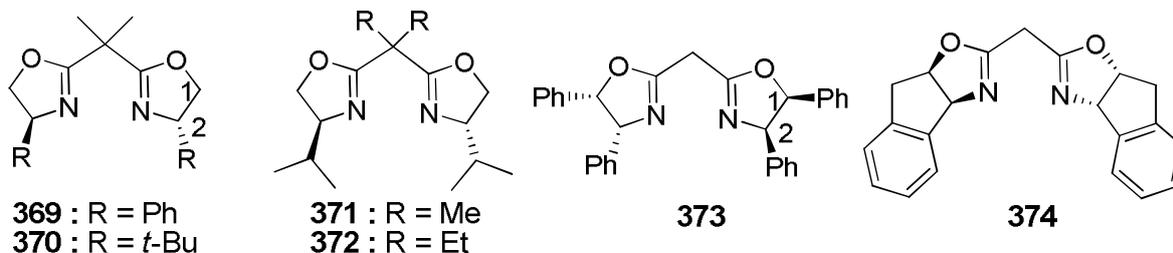


Schéma 159. Réaction énantiosélective du cycloheptatriène avec le glyoxylate d'éthyle.

La détermination de la configuration absolue de **345** a été établie, après fonctionnalisation de ce dernier, à partir d'une structure cristallographique du dérivé **393** (*vide infra*).

Le norcaradiène **257** approcherait un complexe du cuivre (II)-bisoxazoline *via* le modèle d'état de transition présenté dans la Figure 37, dans laquelle le diène attaque la face *Si* de l'aldéhyde.^{190,203} L'énantiosélectivité du processus est probablement dirigée par des interactions stériques qui se développent entre les substituants du ligand (*t*-Bu) et les substituants sur l'aldéhyde.

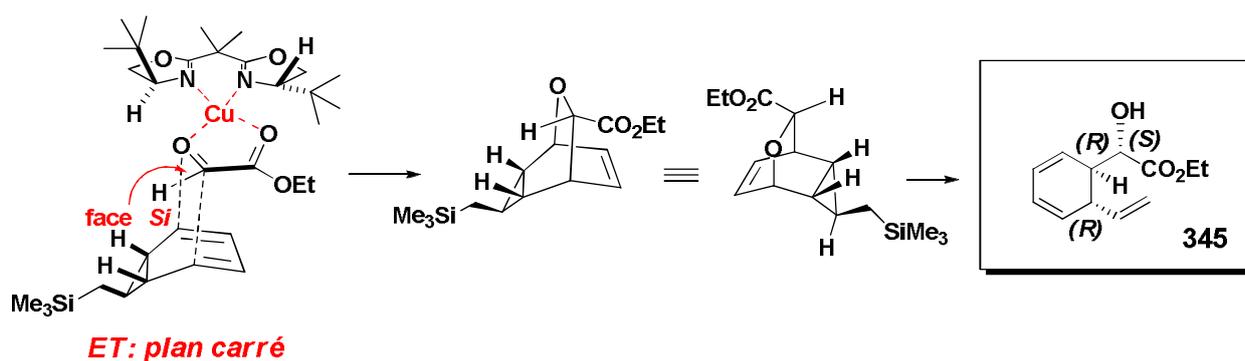
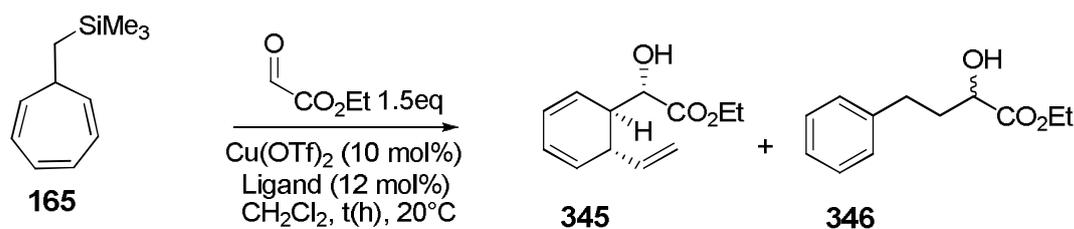


Figure 37.

Nous avons testé d'autres ligands chiraux tel que les PyBox **375**, **323** et **376** utilisés pour des réactions d'allylation¹⁸⁴ et des HDA,^{190e} le Benzimidazole-Pyrrolidine (BiP) **377** utilisé dans des réactions de cyclopropanation catalysées par le cuivre et en organocatalyse.²⁰⁴ Un ligand de type sulfoximine **284** a aussi été testé (Schéma 160).³¹⁹¹ L'excès énantiomérique de **346** n'a pas pu être mesuré à cause de la fragilité du produit dans les conditions d'analyse.

²⁰³ Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757-5762.

²⁰⁴ (a) Lacoste, E.; Landais, Y.; Schenk, K.; Verlhac, J.-B.; Vincent, J.-M. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 8035-8038. (b) Lacoste, E.; Vaïque, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J.-M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 167-177. (c) Vincent, J.-M.; Margottin, C.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4782-4784.



Entrée	Ligand	t (h)	345/346	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 345
1	375	96	1.5/1	15	44	-9
2	323	96	1/1	21	70	+24
3	376	96	1/1	55	73	-5
4	377	20	1/0	41	60	-60
5	284	48	1/0	57	63	-63
6	378	48	1/0	28	52	-43

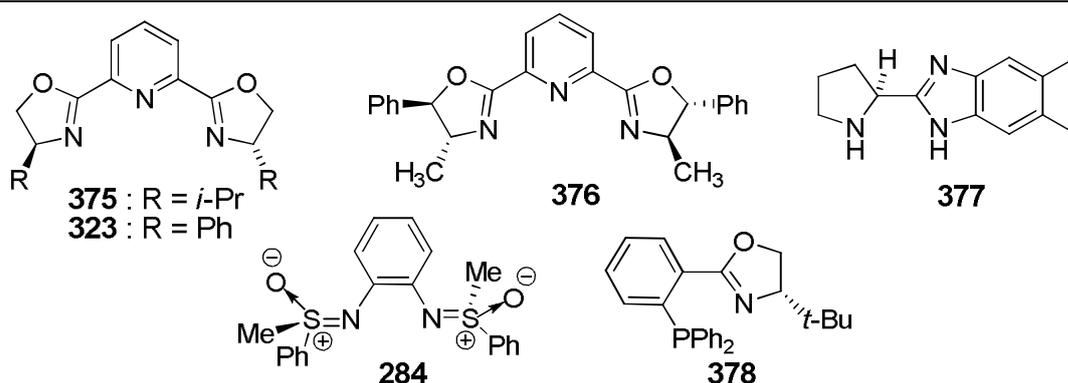


Schéma 160. Influence des ligands chiraux sur l'énantiosélectivité de la réaction.

La réaction du cycloheptatriène avec le glyoxylate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre et des ligands chiraux de type PyBox (entrée 1, 2, et 3), conduit à la formation des deux produits **345** et **346** dans des rapports proches de 1/1 et des rendements modestes ainsi que des excès énantiomériques ne dépassant pas 24%. L'utilisation du BiP comme ligand chiral a permis l'obtention d'un seul produit **345** avec un excès énantiomérique de 60%. Un résultat similaire a été observé avec la sulfoximine **284** (entrée 5). Enfin, l'utilisation d'une phosphine chirale a permis d'isoler le composé **345** avec un rendement faible et des excès énantiomériques modérés (entrée 6).

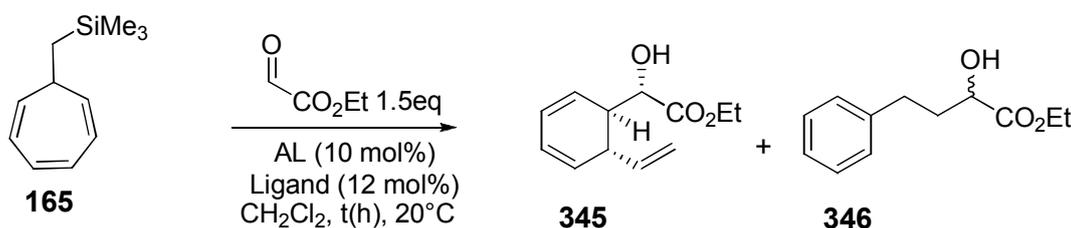
Le résultat obtenu avec le BiP comme ligand est très encourageant. En effet, si l'on fait le parallèle avec les bis-oxazolones, une substitution du cycle azoté avec des groupements

volumineux, tels qu'un isopropyle ou un *tert*-butyle pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

En conclusion de cette partie, nous avons constaté que le bis-oxazoline **370** est le ligand le plus efficace pour notre réaction.

III.2.1.b. Influence de l'acide de Lewis.

Comme en série racémique, nous avons étudié l'influence d'acides de Lewis variés sur cette réaction en présence d'un ligand chiral (Schéma 161).



Entrée	Ligand	AL	t (h)	345/346	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 345
1	369	Zn(OTf) ₂	48	3/1	35	44	-5
2	370	Zn(OTf) ₂	48	2.5/1	15	29	+15
3	370	Cu(OTf) ₂	48	10.5/1	60	73	-93
4	370	Sn(OTf) ₂	72	-	-	-	-
5	323	Sc(OTf) ₃	72	-	-	-	-
6	232	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	96	-	-	-	-
7	374	MgI ₂	96	-	-	-	-

Schéma 161. Influence de l'acide de Lewis sur la réaction.

La réaction du cycloheptatriène silylé avec le glyoxylate d'éthyle, en présence d'une quantité catalytique de triflate de zinc²⁰⁵ et des ligands bis-oxazoline **369-370**, a permis d'isoler les produits **345** et **346** dans un rapport de 2.5/1 à 3/1 en faveur de **345** avec des rendements et des

²⁰⁵ Yao, S.; Roberson, M.; Reichel, F.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6677-6687.

excès énantiomériques faibles (entrées 1 et 2). En revanche, l'utilisation du triflate de cuivre comme acide de Lewis donne le meilleur résultat en terme de rapport entre **345** et **346** (10.5/1), ainsi qu'une excellente énantiosélectivité (e.e. 93% entrée 3). L'utilisation de Sn(OTf)₂, Sc(OTf)₃ et Cu(CH₃CN)₄PF₆ comme acides de Lewis (entrée 4, 5 et 6) n'ont malheureusement donné aucun résultat. Ces acides avaient pourtant permis la formation des produits **345** et **346** en version racémique. Enfin, l'utilisation de MgI₂ n'a pas permis la formation des produits **345** et **346** (entrée 7).²⁰⁶

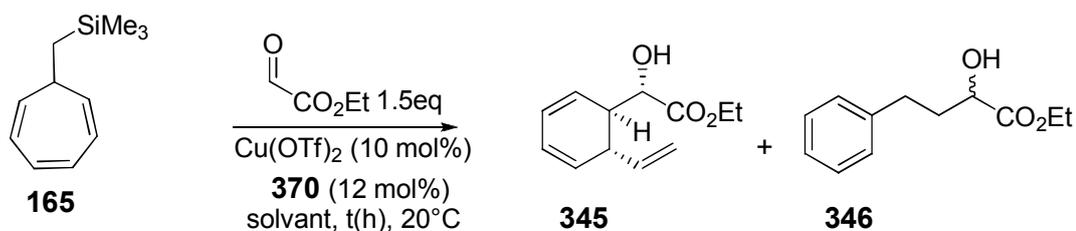
Nous venons d'établir que les meilleures conditions pour la réaction du triène avec le glyoxylate d'éthyle utilisent le système catalytique triflate de cuivre (II)-bis-oxazoline chirale **370**.

III.2.1.c. Influence du solvant.

Nous avons ensuite fait varier le solvant de la réaction pour comparer les résultats (rendement et énantiosélectivité) par rapport à ceux obtenus dans le dichlorométhane (Schéma 162).

La réaction du triène **165** avec le glyoxylate d'éthyle dans le chloroforme a conduit à la formation du seul produit **345** avec un rendement de 56% et une très bonne énantiosélectivité de 93% (entrée 2). L'utilisation de l'éther diéthylique a permis d'augmenter l'énantiosélectivité jusqu'à la valeur de 95%. Cependant, le rendement s'est avéré plus faible qu'avec le dichlorométhane ou le chloroforme (entrée 3). La réaction dans le THF ou le MeNO₂ n'a pas du tout lieu. Ces solvants avaient été testés car ils ont été utilisés pour des réactions de cycloaddition (entrée 4 et 5). Enfin, l'utilisation du (trifluorométhyl)benzène a permis d'isoler le produit **345** avec un rendement très faible de 18% et un excès énantiomérique modéré (e.e. 71%) (entrée 6).

²⁰⁶ Bromidge, S.; Wilson, P.C.; Whiting, A. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 8905–8908.



Entrée	Solvant	t (h)	345/346	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 345
1	CH ₂ Cl ₂	48	10.5/1	60	73	-93
2	CHCl ₃	48	1/0	56	79	-93
3	Et ₂ O	48	1/0	43	78	-95
4	THF	96	-	-	-	-
5	MeNO ₂	96	-	-	-	-
6	CF ₃ Ph	60	1/0	18	53	-71

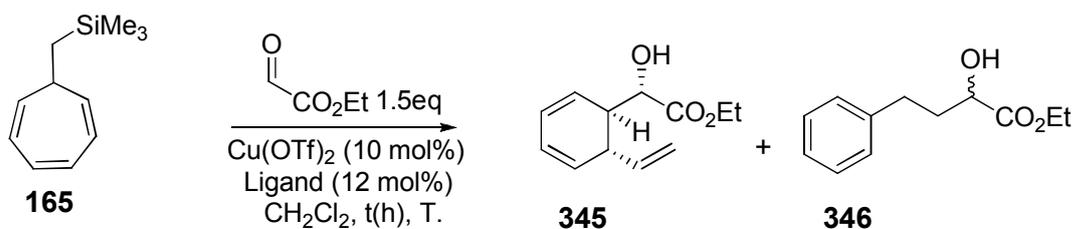
Schéma 162. Influence du solvant.

En conclusion, la réaction dans le dichlorométhane ou le chloroforme donne de meilleurs résultats en termes de rendement et d'énantiosélectivité.

Après avoir étudié l'influence des ligands chiraux, des acides de Lewis, et du solvant sur la réaction entre le cycloheptatriène et le glyoxylate d'éthyle, il nous restait à étudier l'influence de la température sur le déroulement de la réaction.

III.2.1.d. Influence de la température.

En règle générale, la diminution de la température, lors de réactions énantiosélectives, entraîne une augmentation des excès énantiomériques. Ainsi, nous espérons que la diminution de température allait nous permettre d'améliorer l'excès énantiomérique de 93%, observé à température ambiante (entrée 1) (Schéma 163). Malheureusement à 0 °C on observe une diminution d'excès énantiomérique (e.e. 82%) avec une perte de réactivité considérable de notre système (entrée 2). En revanche, le passage de la température ambiante à 0°C avec l'utilisation du BiP **377** nous a permis d'augmenter l'excès énantiomérique de 8% (entrée 3 et 4). Dans le cas du ligand sulfoximine **284**, nous avons constaté une variation légère et non significative de l'excès énantiomérique avec la diminution de la température (de 20 à -85 °C) (entrée 5, 6, 7 et 8).



Entrée	Ligand	T (°C)	t (h)	345/356	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 345
1	370	20	48	10.5/1	60	73	-93
2	370	0	72	1/0	9	84	-82
3	377	20	24	1/0	41	60	-60
4	377	0	48	1/0	38	55	-68
5	284	20	20	1/0	57	65	+63
6	284	0	48	1/0	50	85	+66
7	284	-40	48	1/0	40	74	+72
8	284	-85	96	1/0	29	53	+65

Schéma 163. Influence de la température.

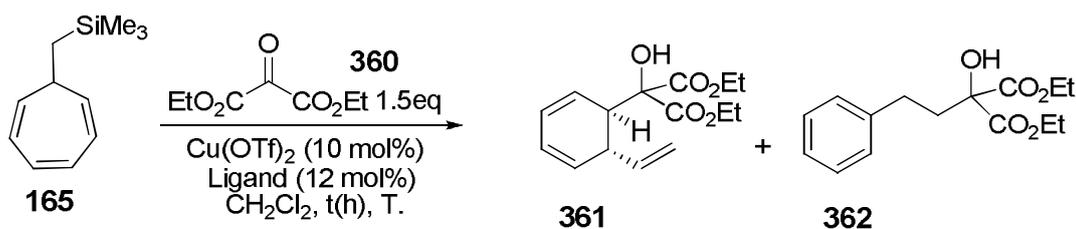
En conclusion, les conditions optimales de la réaction énantiosélective du triène **165** avec le glyoxylate d'éthyle sont :

- Utilisation de 10 mol% de triflate de cuivre comme acide de Lewis.
- Utilisation de 12 mol% de bis-oxazoline **370** en tant que ligand de la réaction.
- Utilisation du dichlorométane ou du chloroforme comme solvant de la réaction.
- 48 h à température ambiante (20°C).

D'autres aldéhydes ont été étudiés en version énantiosélective, mais malheureusement aucune réactivité n'a été observée.

III.2.2. Réactions avec des cétones et des imines.

Nous avons également mis en réaction notre triène silylé **165** en présence de la cétone **360** aux mêmes conditions que précédemment (Schéma 164).



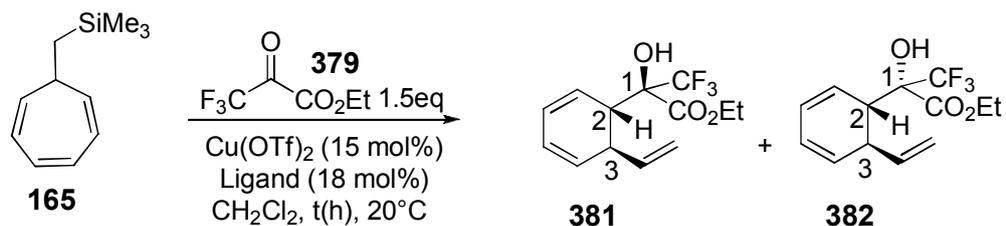
Entrée	Ligand	T (°C)	t (h)	361/362	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) de 361
1	369	20	48	1/0	74	-	+17
2	370	20	48	1/2	48	61	-49
3	371	20	24	1/0	72	-	-32
4	372	20	24	1/0	70	-	-15
5	373	20	14	1/0	63	-	+24
6	284	20	48	1/0	75	-	+35
7	284	0	48	1/0	70	74	+31

Schéma 164. Réaction énantiosélective du triène silylé **165** avec la cétone **360**.

Ces résultats montrent, de manière générale, que la réaction conduit à la formation d'un seul produit **361** sous forme d'un seul diastéréoisomère et avec de bons rendements et des excès énantiomériques variant entre 15 et 49%. En effet, l'utilisation de la bis-oxazoline **369** (substituée par un phényle) a permis d'isoler le produit **361** avec un rendement de 74% et avec une faible énantiosélectivité (e.e. 17%) (Entrée 1). En revanche, l'utilisation de la bis-oxazoline **370** plus encombrée (substituée par un *tert*-butyle) a donné, dans ce cas également, de meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité (e.e. 49%) (entrée 2). L'utilisation des ligands chiraux de type bis-oxazoline **371**, **372**, et **373** ne nous ont pas permis d'améliorer les excès énantiomériques (Entrées 3, 4, et 5). Enfin, le ligand sulfoximine **284** a conduit, à température ambiante, à la formation du composé **371** avec un bon rendement de 75% et un excès énantiomérique modéré de 35% (entrée 6). La diminution de la température (0°C) n'a pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique (31%) (entrée 7).

Nous avons étudié également cette réaction dans l'éther en présence de triflate du cuivre et du ligand chiral **369** (Schéma 165). Le produit **361** a été isolé avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 35%.

leurs structures aux diastéréoisomères **381** et **382** ci-dessous en accord avec le modèle prédictif présenté précédemment.



Entrée	Ligand	t (h)	87 / 88	Rdt (%)	Rdt corr. (%)	e.e. (%) Majo. 381
1	369	24	2/1	72	-	-30
2	373	14	1.6/1	66	75	+26
3	374	48	2/1	64	-	+70
4	377	48	2/1	48	61	-46
5	380	48	1.6/1	43	50	+40

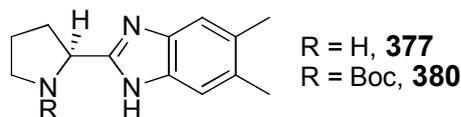


Schéma 167. Réaction du triène **165** avec la cétone **85**.

En présence de 15 mol% de triflate de cuivre et 18 mol% de bis-oxazoline **369**, les diastéréoisomères **381** et **382** ont été obtenus dans un rapport de 2/1 en faveur de **381** avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 30% (les excès énantiomériques ont été mesurés sur le diastéréoisomère majoritaire (entrée 1). Un résultat similaire a été obtenu avec le ligand **373** (entrée 2). Dans ce cas particulier, l'utilisation du ligand **374** a donné les meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité (70%) (entrée 3). Enfin, l'utilisation du BiP **377** comme ligand a également conduit aux composés **381** et **382** dans un rapport de 2/1 avec un excès énantiomérique de 46% (entrée 4). Le BiP **380** protégé par un groupement carbamate a conduit à l'autre énantiomère (entrée 5).

L'utilisation de la cétone **379** a permis d'augmenter les excès énantiomériques comparativement à la cétone **360**. Pour une meilleure discrimination, il serait intéressant de tester une cétone avec un groupement CF_3 et un groupement $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ (plus volumineux que CO_2Et). Cette réaction devrait normalement conduire à de meilleurs excès énantiomériques.

Nous avons également étudié cette réaction avec une imine de type **366** (Schéma 168). Les composés **367** et **368** ont été isolés dans un rapport de 1/4 en faveur de **368**, malheureusement aucune énantiosélectivité n'a été observée avec le ligand chiral **378**.

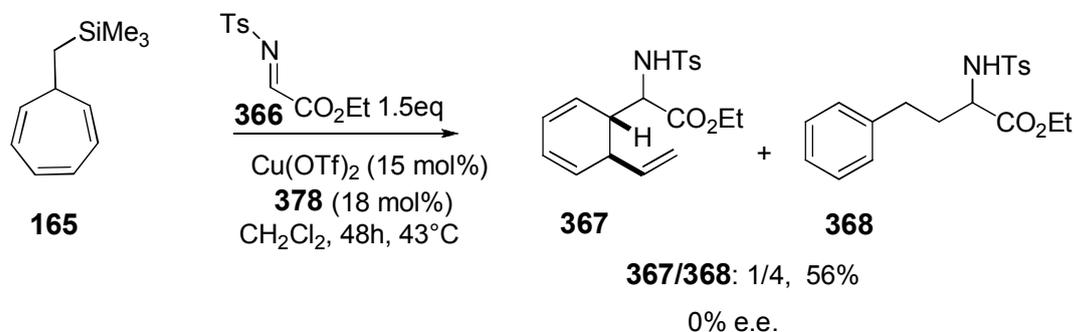


Schéma 168. Réaction du triène **165** avec l'imine **366**.

Devant le manque de temps, nous n'avons pas pu étudier d'autres ligands chiraux afin de rendre cette réaction énantiosélective.

Après avoir étudié la réactivité de notre triène silylé vis-à-vis des diénophiles (aldéhyde, cétone et imine), nous avons dans un deuxième temps, envisagé de fonctionnaliser le diène homoallylique **345** obtenu lors de la réaction énantiosélective.

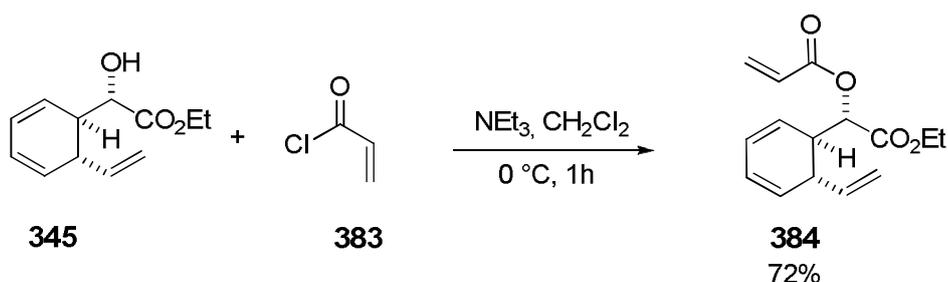
III.1. Fonctionnalisation du composé **345**

Après avoir obtenu le diène **345**, nous l'avons fonctionné *via* une réaction de cycloaddition de type [4+2] de manière intramoléculaire²⁰⁷ ou intermoléculaire.

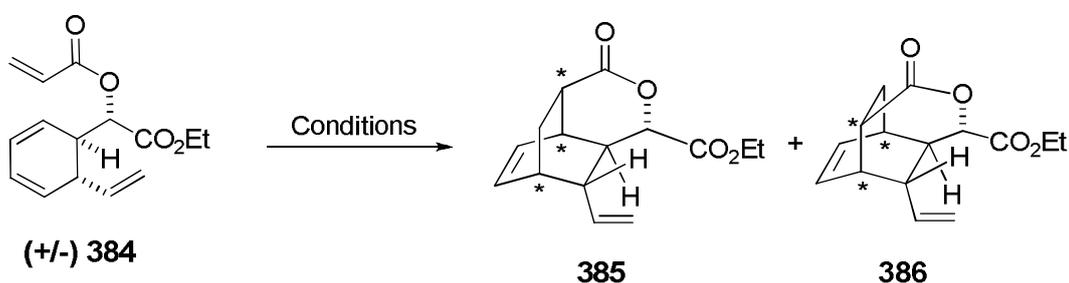
III.1.1. Réaction de cycloaddition intramoléculaire.

Afin de pouvoir tenter cette réaction de cycloaddition de type [4+2] intramoléculaire, il nous fallait disposer d'un substrat comportant à la fois un diène et un diénophile susceptibles de réagir. Le produit **345** a alors subi une acylation en présence de triéthylamine dans CH₂Cl₂ pour donner le composé **384** (Schéma 169).

²⁰⁷ Swarbrick, T. M.; Marko, I. E.; Kennard, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2549-2552.

Schéma 169. Réaction d'acylation du produit **345**.

La réaction de cycloaddition intramoléculaire du composé **484** a été étudiée dans différentes conditions (Schéma 170).



Entrée	Conditions	385/ 386	Rdt (%)
1	Toluène, 125 °C, 46h	7.75/2.25	13
2	Nitrobenzène, 215 °C, 1h	1/0	53
3	Toluène, 10 min, M.W (250 °C, 10 bar, 320 W)	1/0	90

Schéma 170. Réaction de cycloaddition intramoléculaire du composé **384**.

Après 46 h au reflux du toluène, la réaction a conduit à deux cycloadduits **385** et **386** inséparables dans un rapport de 7.75/2.25 en faveur de **385** avec un rendement faible de 13% (entrée 1). Les adduits **385** et **386** sont des régioisomères et leur structure a été déterminée à l'aide des analyses RMN 2D NOESY. Le faible rendement obtenu lors de cette réaction est probablement dû à la durée de la réaction. Cette dernière est en effet très lente, ce qui entraîne une dégradation du produit. Afin d'améliorer le rendement de cette réaction, nous avons envisagé de faire celle-ci dans un solvant dont le point d'ébullition est très élevé, de façon à augmenter la cinétique de la réaction. Ainsi, au reflux du nitrobenzène, la réaction a conduit après 1h à la formation d'un seul régioisomère **385** avec un rendement de 53% (entrée 2). Enfin, sous activation micro-ondes à 250 °C pendant 10 min, le régioisomère **385** a été obtenu avec un rendement de 90% (entrée 3). En une seule étape, cette réaction a permis d'obtenir le produit

polycyclique **385** avec formation de trois centres asymétriques supplémentaires de façon stéréo- et régiocontrôlée. La stéréochimie relative a été déterminée à l'aide des analyses RMN 2D NOESY (Figure 38).

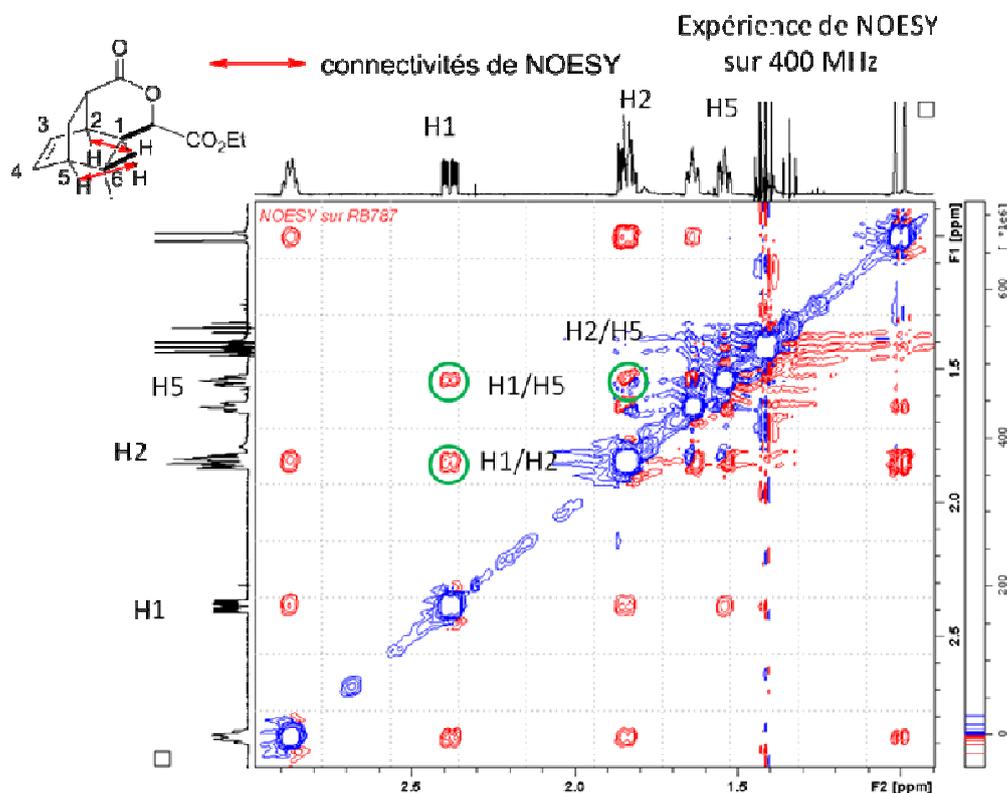


Figure 38 . Spectre NOESY du composé **385** enregistré dans le CDCl_3 sur un 400 Mhz.

III.1.2. Réaction de cycloaddition intermoléculaire.

Le diène conjugué **345** a été engagé dans une réaction de cycloaddition de type [4+2] avec un réactif acyl-nitroso (Schéma 171). Cette réaction a conduit à deux diastéréoisomères **387** et **388**, dans un rapport de 9/1 en faveur de **387** et un rendement satisfaisant de 60%. Un résultat similaire en terme de diastéréosélectivité a été obtenu avec un groupe -Cbz sur le nitroso ; mais, le rendement est moins bon.

La détermination de la stéréochimie n'a pas été possible par RMN (les protons H1 et H2 présentant des déplacements chimiques très proches). De plus, les tentatives de recristallisation n'ont pas abouti, ne permettant pas d'études par diffraction des rayons-X. La stéréochimie des composés **387** et **388** a donc été établie par analogie avec **261** (*cf* chapitre III).

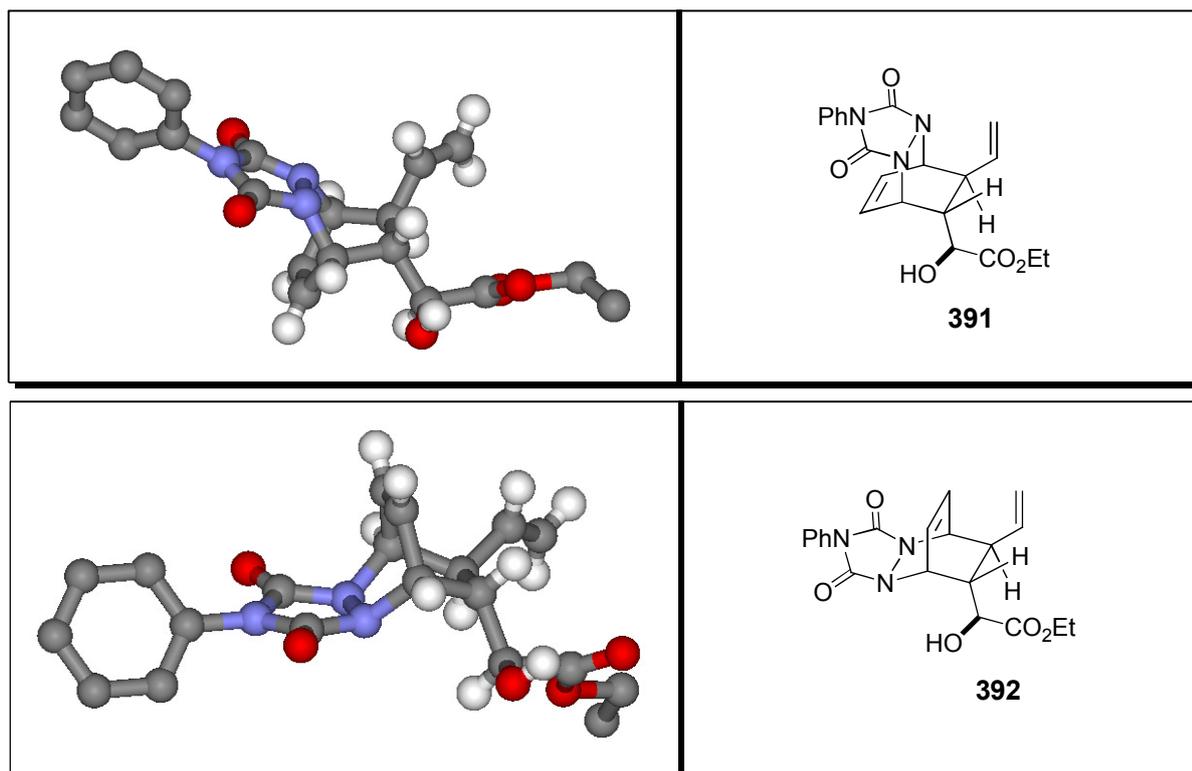
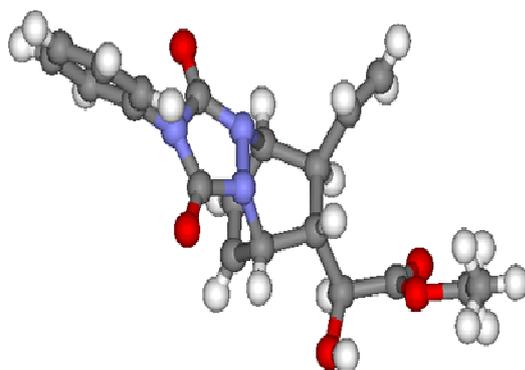
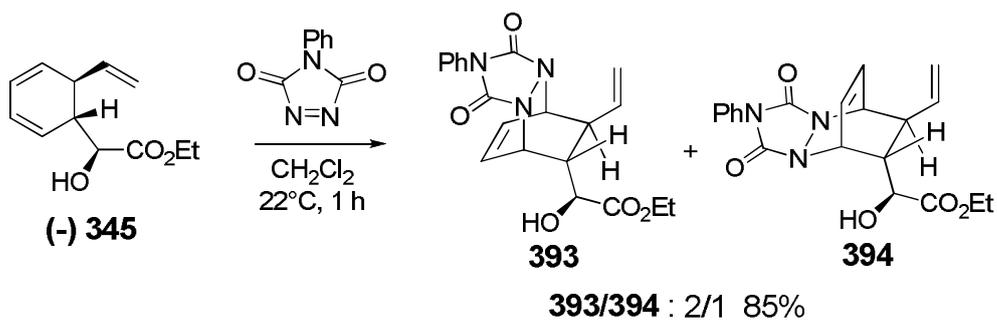


Figure 39. Structures par diffraction des rayons X des composés **391** et **392**.

Cette réaction d'Hétéro-Diels-Alder a également été étudiée à partir d'un diène (-) **345** énantiométrique (e.e.=87%). Après 1h, la réaction a conduit à la formation de deux diastéréoisomères **393** et **394** dans un ratio de 2/1 en faveur de **393** et avec un rendement global de 85% (Schéma 173).



Structure par diffraction des rayons X de 393

Schéma 173.

La configuration absolue du diastéréoisomère **393** a été établie sans ambiguïté à l'aide d'une structure obtenue par diffraction des rayons X. La structure de **393** a notamment permis de déterminer la configuration absolue des centres stéréogènes du diène de départ **345** (*vide supra*).

Dans ce chapitre, nous avons vu que la réaction de cycloaddition [4+2] entre le cycloheptatriène silylé et le glyoxylate d'éthyle permet d'obtenir des composés diéniques hautement fonctionnalisés. Cette réaction est effectuée de manière totalement diastéréosélective et énantiosélective. Nous avons aussi constaté que la réaction avec des cétones conduit à la formation des composés attendus avec de bons rendements et une énantiosélectivité atteignant 70%.

La fonctionnalisation des composés obtenus lors de la réaction de cycloaddition a permis d'accéder à des polycycliques de façon régio et stéréocontrôlée en peu d'étapes.

La discussion mécanistique présentée précédemment est en faveur d'un chemin réactionnel impliquant une cycloaddition. Quelques expériences complémentaires pourraient être effectuées pour obtenir des preuves expérimentales. Il serait notamment judicieux de changer la nature des substituants sur le silicium de façon à modifier le caractère nucléophile du silylcyclopropane. Dans ce cas, l'obtention (ou pas) de l'intermédiaire **397** ou du produit **398** nous apporterait des éléments de réponse essentiels (Schéma 174).

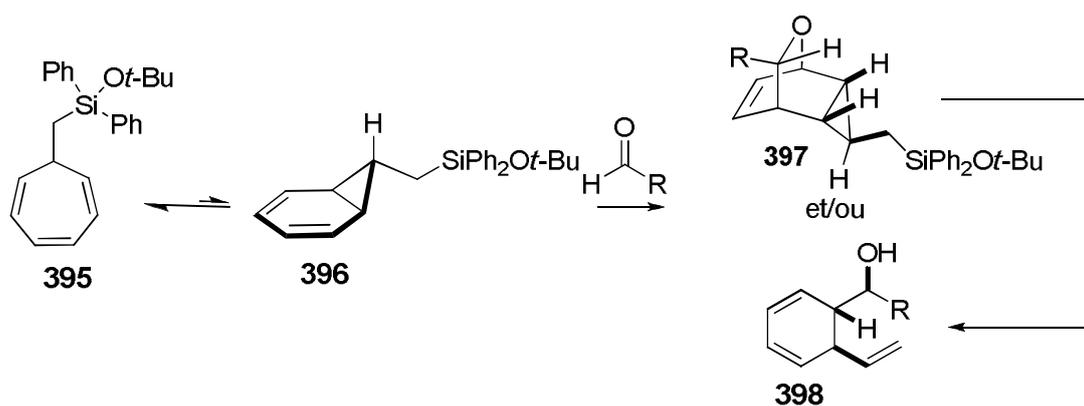


Schéma 174.

Conclusion générale

L'objectif premier de ce travail était de synthétiser, en peu d'étapes, des mimes de sucres *via* un processus de désymétrisation des cycloheptatriènes silylés.

Dans un premier temps et dans la continuité des travaux du laboratoire concernant la désymétrisation de polyènes cycliques silylés, nous avons développé une approche synthétique d'analogues de calystégines et mis en évidence un réarrangement inattendu conduisant au squelette nortropane original **190** (Schéma 175).

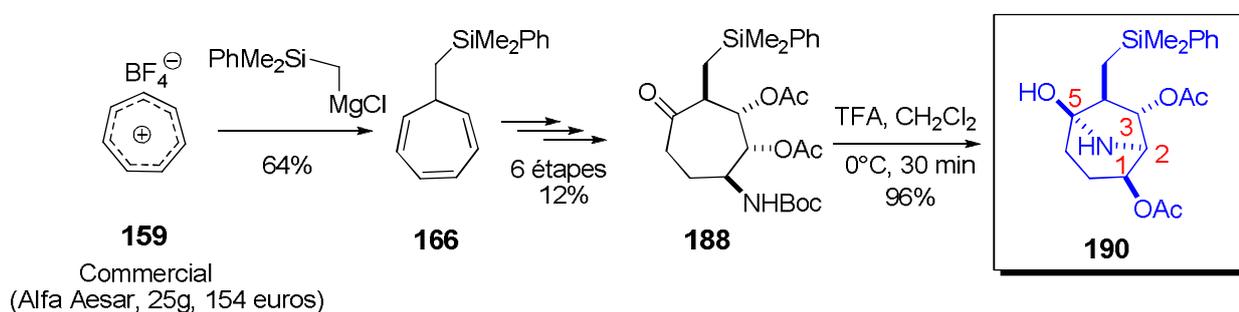


Schéma 175

En une seule étape, ce réarrangement inattendu entraîne:

- La migration d'un groupement OAc.
- La migration de l'azote.
- L'inversion de la stéréochimie de trois centres C1 et C2 et C5.

Dans un second temps, nous avons étudié l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène (CHT-NCD) et mis au point une méthodologie de désymétrisation basée sur la cycloaddition de cycloheptatriènes silylés avec des dérivés acylnitroso. Cette cycloaddition a lieu *via* une cascade : "électrocyclisation (CHT-NCD)-cycloaddition-ouverture cationique-cycloaddition".

Cette approche a permis de synthétiser l'aminocarbasucre **288**, sous forme d'un seul isomère, en 4 étapes à partir du sel tropylium commercial avec un rendement global de 17% (Schéma 176). Au cours de cette séquence réactionnelle, 7 centres stéréogènes, 5 liaisons C-O et deux liaisons C-N sont formés de façon diastéréo- et régiocontrôlée.

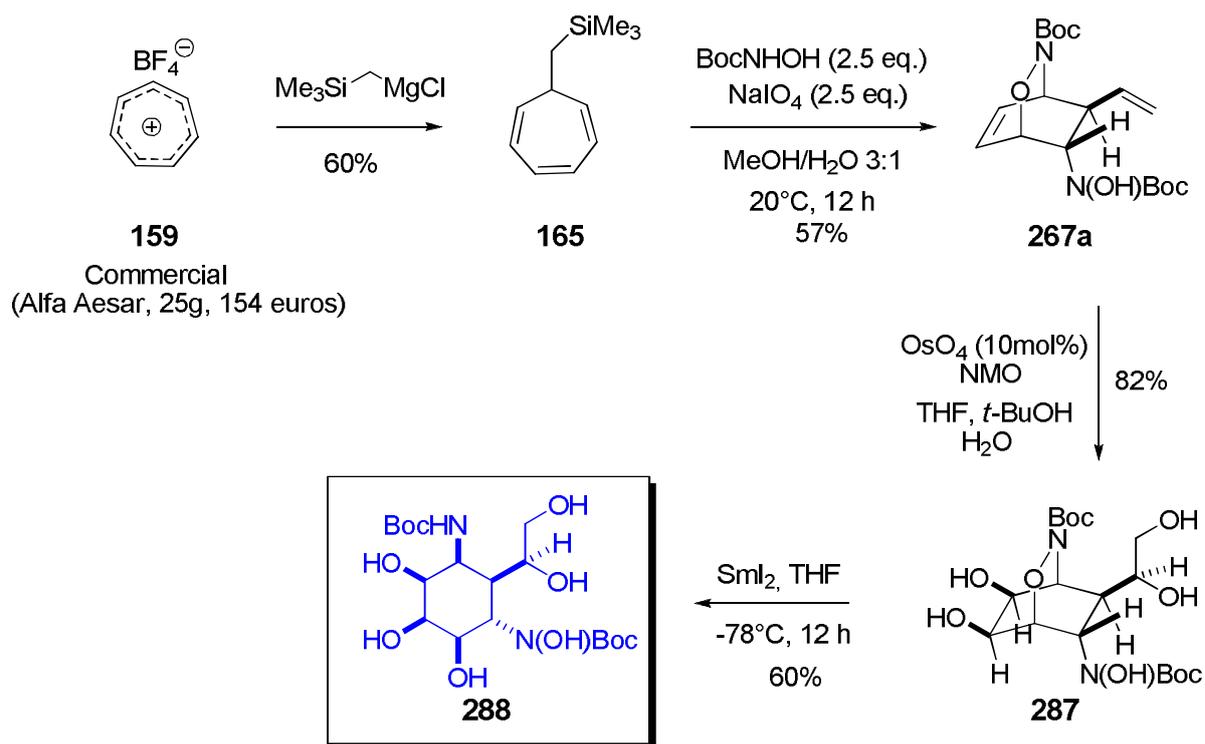


Schéma 176.

La dernière partie de cette thèse a porté sur le développement d'une réaction d'Hétéro-Diels-Alder asymétrique catalysée au triflate de cuivre (Schéma 177). Cette réaction a conduit au diène homoallylique **345** sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec un bon rendement et un excellent excès énantiomérique (93%). En une seule étape, trois centres asymétriques ont été créés de façon stéréocontrôlée, vraisemblablement *via* un chemin réactionnel en 2 étapes qui a été discuté au cours de notre dernier chapitre.

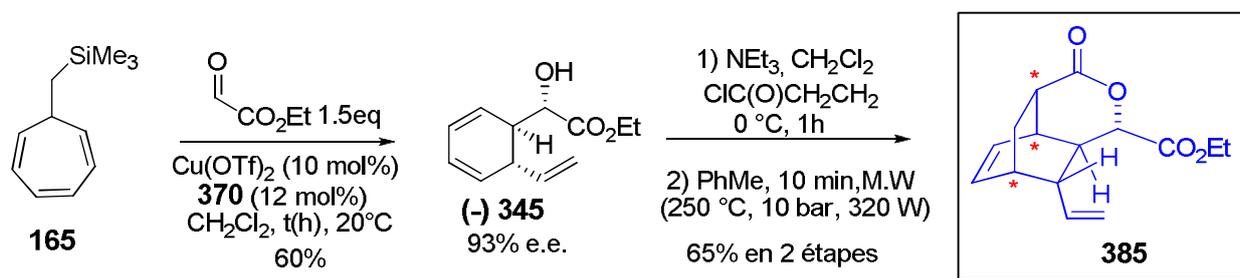


Schéma 177

Il a été montré que le composé **345** pouvait, après quelques aménagements fonctionnels, être fonctionnalisé de façon efficace *via* une cycloaddition de type [4+2] intramoléculaire. Cette réaction a conduit au produit polycyclique **385** avec formation de trois centres asymétriques supplémentaires de façon régiocontrôlée.

Ce travail a donc permis la synthèse de cycloheptatriènes silylés originaux ainsi que l'étude de leur réactivité. Des réactions cascades ont été développées mettant en évidence le stéréocontrôle des processus mis en jeu et permettant un accès rapide et efficace à des composés très fonctionnalisés notamment de type aminocarbasucres.

EXPERIMENTAL PART

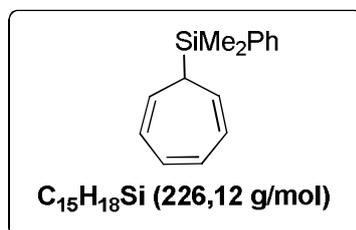
Notation

δ :	chemical shift in ppm
approx:	approximately
calcd. :	calculated
d:	doublet
EI:	electronic impact
ESI:	electrospray ionization
g:	gramme
Hz:	Hertz
HRMS:	High resolution mass spectroscopy
IR:	infrared
J :	coupling constant in hertz
m:	multiplet
mg:	milligramme
MHz:	mega hertz
mL:	millilitre
mmol:	millimole
Mp:	melting point
MS:	mass spectroscopy
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance
ppm:	part per million
q:	quadruplet
s:	singlet
SIMS:	Secondary Ion Mass Spectrometry
t:	triplet

General remarks

All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H NMR) homogeneous materials. Commercial reagents were used without any further purification, unless otherwise stated. Macherey Nagel silica gel 60M (230-400 mesh ASTM) was used for flash chromatography. In some cases, silica gel was preliminary deactivated by mixing with 5% (v/v) of triethylamine. CH_2Cl_2 and $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ were distilled under CaH_2 . THF and Et_2O were distilled from sodium and benzophenone. Toluene was distilled from sodium. Acetone was distilled over calcium sulfate. Ethanol and methanol was dried over magnesium turnings activated by iodine. In some cases, THF, Et_2O , CH_2Cl_2 , MeOH, and toluene were dried on a MB SPS-800. ^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded on Brüker DPX-200 FT (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50.2 MHz), Brüker AC-250 FT (^1H : 250 MHz, ^{13}C : 62.9 MHz), Brüker Avance-300 FT (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz) and Brüker DPX-400 FT (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.2 MHz) apparatus using CDCl_3 as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. Mass spectra were recorded on a Nermag R10-10C. High resolution mass spectra were recorded on a FT-IRC mass spectrometer Brüker 4.7T BioApex II. InfraRed (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR spectrophotometer. Melting points were uncorrected and determined by using a Büchi-Totolli apparatus and Stuart Scientific apparatus (SMP3). Mico-wave assisted reaction was carried out on a Biotage Initiator. Specific rotations were measured at room temperature (26 °C) in a 1 dm cell with perkin-Eler 241 or 343 polarimeter.

Experimental part Chapter II.

cyclohepta-2,4,6-trienyldimethyl(phenyl)silane (**164**) :

To a solution of ZnCl₂ (1.6 g, 1.2 eq., 11.8 mmol) in dry THF (90 mL) was added a 0.66 M solution of PhMe₂SiLi in THF (35.7 mL, 2.4 eq., 23.6 mmol). The mixture was stirred for 15 min at r.t. then added to a solution of tropylium tetrafluoroborate **159** (1.75 g, 1 eq., 9.82 mmol) in THF (90 mL). The reaction mixture rapidly turned green and was stirred at 23 °C until the colour change into yellow (after a week). The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated ammonium chloride solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 80 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether) to provide the desired triene **164** (1.85 g, 83%) as a yellow oil.

Rf=0.95 (petroleum ether 100%).

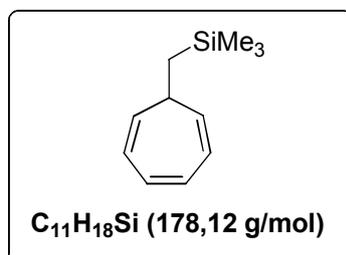
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.66-7.56 (m, 2H, aromatic-H), 7.46-7.36 (m, 3H, aromatic-H), 6.45-6.37 (m, 2H, olefinic-H), 6.20-6.09 (m, 2H, olefinic-H), 5.24-5.17 (m, 2H, olefinic-H), 1.81-1.71 (m, 1H, aliphatic -H), 0.45 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 137.7 (aromatic Cq), 133.9 (2 x aromatic CH), 131.0 (2x olefinic CH), 129.2 (CH aromatic), 127.8 (2x olefinic CH), 127.1 (2 x aromatic CH), 123.0 (2x olefinic CH), 30.11 (CHSi), -3.9 (Si(CH₃)₃).

IR (film, NaCl): 3100, 2955, 1427, 1250, 1112 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 225 [M-H]⁺ (100), [M-H+Na]⁺ (53).

HRMS (ESI): [M+Ag]⁺ C₁₅H₁₈SiAg: calcd. 333.0223, found 333.0233.

(cyclohepta-2,4,6-trienylmethyl)trimethylsilane (**165**):

To a flask containing magnesium turnings (activated by heating under nitrogen) (1.46 g, 0.06 mol) and a crystal of iodine, a solution of Chloromethyltrimethylsilane (3.41 g, 30 mmol) in anhydrous ether (37 mL) was added dropwise, while maintaining a gentle reflux. The solution was then refluxed for 30 minutes. The grignard was added slowly, via cannulation to a suspension of tropylium tetrafluoroborate (4.0 g, 22 mmol) in ether (37 mL) at -78°C (dry ice:acetone). The mixture was stirred at -78°C for 1 hour then allowed to warm to room temperature and stirred for a

further 12 hours. The reaction was quenched with water (70 mL) and extracted into ether (3 x 70 mL). The combined ether extracts were washed with brine (100 mL) and dried (MgSO_4). The solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow oil. The product was purified by flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether) to afford a clear oil (2.35g, 60 %).

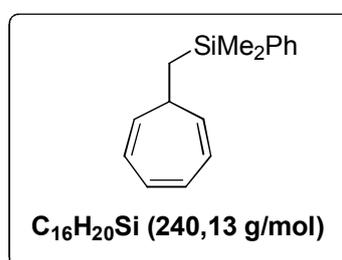
Rf=0.95 (petroleum ether 100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.67 (dd, 2H, $J = 3.39$ Hz and $J = 2.64$ Hz olefinic-H), 6.2-6.09 (m, 2H, olefinic-H), 5.13 (dd, 2H, $J = 9.03$ Hz and $J = 5.64$ Hz olefinic-H), 1.65-1.48 (m, 1H, aliphatic H), 1.06 (d, $J = 7.92$ Hz, 2H aliphatic H(CH_2Si)), 0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 131.0 (2x olefinic CH), 129.0 (2x olefinic CH), 123.7 (2x olefinic CH), 35.4 (aliphatic CH), , 22.0 (CH_2Si), -0.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3479, 2953, 1248, 861, 838, 703$ cm^{-1} .

(cyclohepta-2,4,6-trienylmethyl)dimethyl(phenyl)silane (166):



Following the general procedure described above, and using a mixture of magnesium (1.77 g, 7.3 mmol), chloromethyldimethylphenylsilane (6.23 g, 3.3 mmol) and tropylium tetrafluoroborate **159** (5.0 g, 2.8 mmol), **166** was obtained as a clear oil (4.36 g, 65%), after flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether).

Rf=0.95 (petroleum ether 100%).

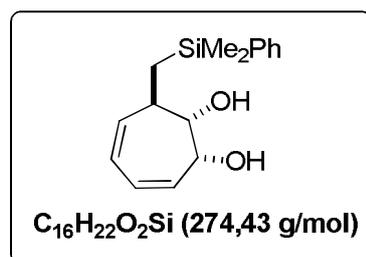
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.40-7.38 (m, 2H, aromatic-H), 7.24-7.20 (m, 3H, aromatic-H), 6.52 (dd, 2H, $J = 6.42$ Hz and $J = 3.78$ Hz olefinic-H), 6.00-5.95 (m, 2H, olefinic-H), 4.98 (dd, 2H, $J = 8.67$ Hz and $J = 5.28$ Hz olefinic-H), 1.51-1.46 (m, 1H, aliphatic -H), 1.17 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H aliphatic -H(CH_2Si)), 0.20 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 139.6 (aromatic Cq), 133.7 (2 x aromatic CH), 131.0 (2x olefinic CH), 129.0 (CH aromatic), 128.6 (2x olefinic CH), 127.9 (2 x aromatic CH), 123.8 (2x olefinic CH), 35.3 (aliphatic CH), 21.11 (CH_2Si), -0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3012, 2955, 1723, 1427, 1249, 1113, 832, 700$ cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 263 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100), [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (53).

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{SiNa}$: calcd 263.1467; found 263.1458.

(1S,2R,7R)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diol (167):

A 50-mL round-bottomed flask, equipped with a magnetic stirrer, was charged with 16 mL of CH₃CN, 8 ml of water, was added K₃Fe(CN)₆ (1.3 g, 4 mmol, 3 eq.), potassium carbonate (550 mg, 4 mmol, 3 eq.), methanesulfonamide (125 mg, 1.33 mmol, 1 eq.), (DHQD)₂PHL (41 mg, 0.053 mmol, 0.04 eq.), potassium osmate dihydrate (15.2 mg, 0.04 mmol, 0.03 eq.) and **166** (320 mg, 1.33 mmol). The mixture was cooled to 0 °C whereupon some of the dissolved salts precipitated, and the mixture was stirred at 0 °C for 12 h. While the mixture was stirred at 0 °C, solid sodium sulfite (2g, 15.96 mmol, 12 eq.) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min. The solution was basified with a 10% NaOH solution and extracted with ethyl acetate (4 times). A paste was obtained after drying over sodium sulfate, filtration and evaporation of solvent. This crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EP/EtOAc (80:20)) to afford the diol **167** and cetol **169**.

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

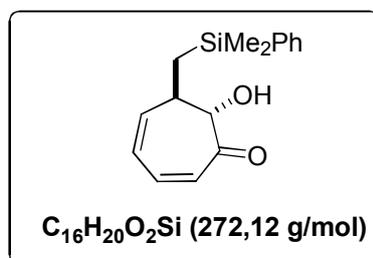
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.47 (m, 2H, aromatic-H), 7.40-7.32 (m, 3H, aromatic-H), 5.91-5.60 (m, 4H, olefinic-H), 4.39-4.29 (m, 1H, CHOH), 3.88-3.76 (m, 1H, CHOH), 2.59-2.47 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.40 (d, *J* = 6.42 Hz, 1H, OH), 1.98 (d, *J* = 9.45 Hz, 1H, OH), 0.95 (AB system, *J*_{AB} = 13.48 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.84 (AB system, *J*_{AB} = 10.19 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.34 (s, 6H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) = 139.0 (C_q aromatic), 136.1 (CH olefinic), 134.3 (CH olefinic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.2 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 124.0 (CH olefinic), 123.9 (CH olefinic), 79.2 (CHOH), 71.2 (CHOH), 40.7 (CHCH₂Si), 21.6 (CH₂Si), -1.8 (Si(CH₃)₂), -2.3 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3420, 2953, 2899, 1707, 1427, 1249, 1112, 1036, 834, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 297 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₆H₂₂O₂SiNa: calcd 297.1286; found 297.1281.

(6R, 7S)-6-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-7-hydroxycyclohepta-2,4-dienone (169):

Rf=0.8 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.58-7.45 (m, 2H, aromatic-H), 7.42-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 6.63 (dd, *J* = 12.03 Hz and *J* = 7.14 Hz, 1H, olefinic-H), 6.16-6.08 (m, 2H, olefinic-

H), 6.02-5.91 (m, 1H, olefinic-H), 4.08-3.89 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$ and $\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 2.69-2.52 (m, 1H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$)), 1.70-1.58 (m, 1H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$)), 1.06-0.93 (m, 1H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$)), 0.34 (s, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

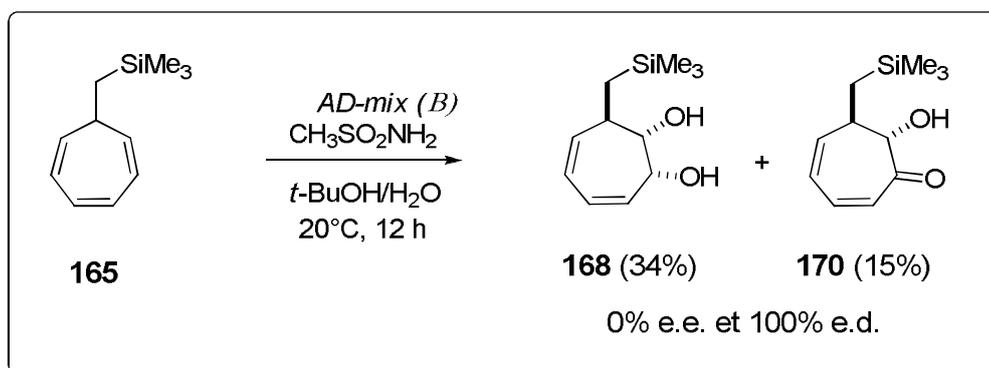
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 200.9 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 145.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 140.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 139.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{q}}$ aromatic), 133.7 (2 x $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ aromatic), 129.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ aromatic), 128.0 (2 x $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ aromatic), 126.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 125.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 76.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 36.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$), 16.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$), -1.9 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$), -2.1 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$).

IR (film, NaCl): ν = 3442, 2955, 2898, 1714, 1658, 1427, 1252, 1114, 998, 832, 700 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$: calcd. 295.1130, found 295.1132.

(1S,2R,7R)-7-((trimethylsilyl)methyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diol (168) and (6R,7S)-7-hydroxy-6-((trimethylsilyl)methyl)cyclohepta-2,4-dienone (170):



A 25-mL round-bottomed flask, equipped with a magnetic stirrer, was charged with triene (200 mg, 1.12 mmol) 5 mL of *tert*-butyl alcohol, 5 ml of water, and 1.57 g of *AD-mix- β* . Stirring at room temperature produced two clear phases, the lower aqueous phase appears bright yellow. Methanesulfonamide (106.5 mg, 1.12 mmol) was added, and mixture was cooled to 0 °C whereupon some of the dissolved salts precipitated, and the heterogeneous slurry was stirred vigorously at 0 °C for 24 h (was monitored by TLC). While the mixture was stirred at 0 °C, solid sodium sulfite (1.694g, 13.44 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min. Ethyl acetate (15 ml) was added to the reaction mixture, and after separation of the layers, the aqueous phase was further extracted with the organic solvent (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with 10% NaOH. The combined organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. This crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EP/EtOAc (80:20)) to afford the diol **168** (80 mg, 33%) and ketol **170** (35 mg, 15%).

(1S,2R,7R)-7-((trimethylsilyl)methyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diol (168):

R_f=0.1 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 5.90-5.70 (m, 4H, olefinic-H), 4.40-4.30 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 3.95-3.75 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 3.04 (brs, 1H, OH), 2.60-2.45 (m, 1H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$)), 2.32 (brs, 1H, OH), 0.61 (AB system, J_{AB} = 6.1 Hz, 2H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$)), 0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 136.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 134.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 124.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 123.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ olefinic), 79.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 71.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 40.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$), 22.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}\underline{\text{i}}$), -0.6 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

IR (film, NaCl): ν = 3417, 2952, 1738, 1713, 1694, 1416, 1248, 1035, 838 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 235 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$: calcd. 235.1130, found 235.1134

(6R,7S)-7-hydroxy-6-((trimethylsilyl)methyl)cyclohepta-2,4-dienone (170):

Rf=0.8 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

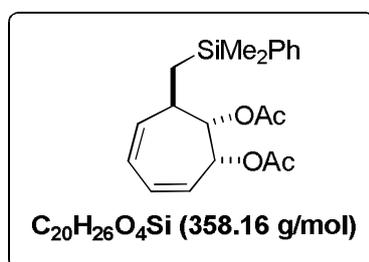
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.66 (dd, J =12.06 Hz and J =6.42 Hz, 1H, olefinic-H), 6.23-5.97 (m, 3H, olefinic-H), 4.01-3.91 (m, 2H, CHOH and OH), 2.65-2.51 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.33 (AB system, J_{AB} = 14.30 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.75 (AB system, J_{AB} = 9.38Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 201.1 (C=O), 146.1 (CH olefinic), 140.3 (CH olefinic), 126.5 (CH olefinic), 125.3 (CH olefinic), 76.9 (CHOH), 36.4 (CHCH₂Si), 17.5 (CH₂Si), -0.5 (Si(CH₃)₃).

IR (film, NaCl): ν = 3421, 2952, 1715, 1406, 1248, 1080, 840 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 233 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₁H₂₀O₂SiNa: calcd. 233.0973, found 233.0974.

(1S,2R,7R)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)cyclohepta-3,5-diene-1,2-diyl diacetate (171):

To a solution of **167** (0.300 g, 1.09 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) and pyridine (0.345 g, 4.36 mmol), a small amount of DMAP, was added acetic anhydride (0.670 g, 6.56 mmol) at 20°C. The resulting mixture was stirred for 14h at room temperature, poured in NH₄Cl (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂; petroleum ether/AcOEt 90:10) to provide **171** as a colourless oil (0.360 g, 92%).

Rf=0.4 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.47 (m, 2H, aromatic-H), 7.38-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 5.97-5.56 (m, 5H, olefinic-H and CHOAc), 5.22 (d, J =5.28 Hz, 1H, CHOAc), 2.67-2.55 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.00 (s, 6H, CH₃(Ac)), 1.05 (AB system, J_{AB} = 13.97 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.91 (AB system, J_{AB} = 10.53Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.35 (s, 6H, Si(CH₃)₃).

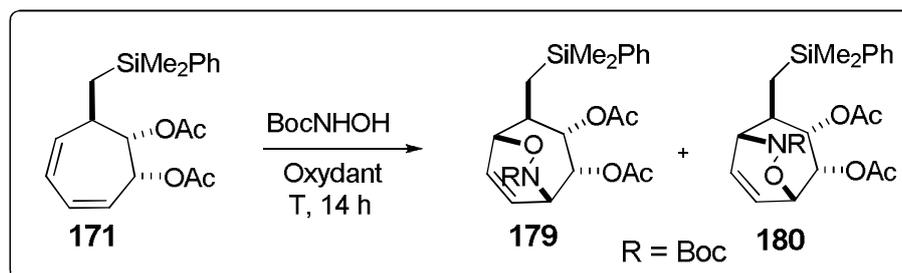
¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) = 170.4 (C=O, Ac), 170.1 (C=O, Ac), 138.6 (Cq aromatic), 136.1(CH olefinic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.1 (CH aromatic), 128.8 (CH olefinic), 128.0 (2 x CH aromatic), 125.3 (CH olefinic), 123.4 (CH olefinic), 77.7 (CHOAc), 71.4 (CHOAc), 38.3 (CHCH₂Si), 21.6 (CH₂Si), 21.1 (CH₃(Ac)), 21.0 (CH₃(Ac)), -2.1 (Si(CH₃)₂), -2.3 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): 3417, 2955, 2899, 1745, 1732, 1427, 1371, 1229, 1113, 1027, 837, 702 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 381 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₆O₄SiNa: calcd. 381.1498, found 381.1506.

(1S, 2R, 3S, 4S, 5R)-7-(tert-butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-2,3-diyl diacetate (179) and (180):



Method A: $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$ (3 to 10 eq.), RNHOH (3 to 10 eq.), in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3/1) Silyldienes **171** (1 mmol) and $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$ (3 to 10 mmol.) were dissolved in a 3/1 mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0.1 M) and BocNHOH (3 to 10 mmol.) in CH_2Cl_2 was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C , then quenched with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc (80/20)) affording the cycloadducts **179** and **180**.

Method B: NaIO_4 (2.5 to 4 eq.), RNHOH (2.5 to 4 eq.), in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1) Silyldienes **171** (1 mmol) and NaIO_4 (2.5 to 4 mmol) were dissolved in a 3/1 (2/1) mixture of $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 M), and BocNHOH (2.5 to 4 mmol) in MeOH was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C , then quenched with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc (80/20)) affording the cycloadducts **179** and **180**.

(1S, 2R, 3S, 4S, 5R)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-2,3-diyl diacetate (179):

Rf=0.15 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

Mp = $135\text{-}137^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 77.56-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.41-7.33 (m, 3H, aromatic-H), 6.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, olefinic-H), 6.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, olefinic-H), 5.44 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_2OAc), 5.24 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_2OAc), 4.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_2ON), 4.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_2N), 2.05-1.98 (m, 7H, (CHCH_2Si) and 2x CH_3 (Ac)), 1.47 (s, 9H, CH_3 (Boc)), 1.15 (AB system, $J_{AB} = 10.7$ Hz, 1H, (CH_2Si)), 0.92 (AB system, $J_{AB} = 15.0$ Hz, 1H, (CH_2Si)), 0.35 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.75 MHz): δ (ppm) = 169.9 (2x $\text{C}=\text{O}$ (Ac)), 155.5 ($\text{C}=\text{O}$ (Boc)), 138.3 (C_q aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 131.5 (CH olefinic), 129.3 (CH olefinic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.5 (CH aromatic), 82.5 (C_q (Boc)), 76.8 (CH_2OAc), 74.7 (CH_2OAc), 69.7 (CH_2ON), 53.2 (CH_2N), 39.9 (CHCH_2Si), 28.2 (3 x CH_3 (Boc)), 20.9 (2 x CH_3 (Ac)), 17.4 (CH_2Si), -2.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (solid, KBr): $\nu = 3584, 2955, 2360, 1747, 1371, 1368, 1242, , 836\text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{SiNa}$: calcd. 512.2147, found 512.2149.

(1R,2R,3S,4S,5S)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-3,4-diyl diacetate (180):

Rf=0.13 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

Mp = 146-148°C.

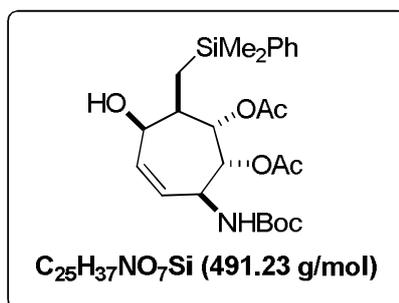
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.48 (m, 2H, aromatic-H), 7.41-7.32 (m, 3H, aromatic-H), 6.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H, olefinic-H), 6.08 (t, J = 6.8 Hz, 1H, olefinic-H), 5.36-5.29 (m, 2H, CHOAc), 4.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H, CHN), 4.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CHON), 2.05-1.92 (m, 7H, (CHCH₂Si) and 2x CH₃), 1.45 (s, 9H, CH₃ (Boc)), 1.05 (AB system, J_{AB} = 10.7 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.85 (AB system, J_{AB} = 14.8 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.35 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.0 (C=O (Ac)), 169.81 (C=O (Ac)) 157.0 (C=O (Boc)), 138.3 (Cq aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 133.8 (CH aromatic), 132.7 (CH olefinic), 128.0 (2 x CH aromatic), 126.6 (CH olefinic), 82.3 (Cq (Boc)), 76.7 (CHOAc), 75.0 (CHON), 71.8 (CHOAc), 57.2 (CHN), 37.2 (CHCH₂Si), 28.3 (C(CH₃)₃ (Boc)), 20.9 (CH₃(Ac)), 20.8 (CH₃(Ac)), 17.2 (CH₂Si), -2.0 (Si(CH₃)₂), -2.6 (Si(CH₃)₂)).

IR (solid, KBr): ν = 3584, 2955, 2360, 1747, 1371, 1368, 1242, , 836 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 512 [M+Na]⁺ (12), 456 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100), 412 [M+Na-Boc]⁺ (5).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₅NO₇SiNa: calcd. 512.2147, found 512.2149.

(1S,2R,3S,6R,7R)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-hydroxycyclohept-4-ene-1,2-diyl diacetate (186):

To a stirred solution of **179** (0.250 g, 0.51 mmol) in dry THF (3 mL), under nitrogen at -78 °C, was added dropwise, a freshly prepared solution of SmI₂ (20 mL of 0.1 M solution in THF, prepared from I₂ and Sm in THF). After TLC analysis indicated completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (45 mL), then quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x 20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the solvents concentrated in vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30) to provide **186** (0.175 g, 70 %) as a colourless oil.

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.48 (m, 2H, aromatic-H), 7.38-7.30 (m, 3H, aromatic-H), 5.61-5.52 (m, 1H, olefinic-H), 5.49-5.39 (m, 1H, olefinic-H), 5.22-5.14 (m, 1H, CHOAc), 4.94-4.85 (m, 1H, CHN), 4.82-4.63 (m, 3H, CHOH, NH and CHOAc), 2.14 (s, 4H, (CHCH₂Si) and CH₃ (AC)), 1.93 (s, 3H, CH₃ (AC)), 1.61-1.53 (brs, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.12 (AB system, J_{AB} = 14.2 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.80 (AB system, J_{AB} = 11.8 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.35 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 170.8 (C=O (Ac)), 170.1 (C=O (Ac)), 155.4 (C=O (Boc)), 138.8 (Cq aromatic), 136.1 (CH aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 130.0 (CH olefinic), 129.2 (CH olefinic), 128.1 (2 x CH aromatic), 79.8 (Cq (Boc)), 77.4 (CHOH), 74.6 (CHOAc),

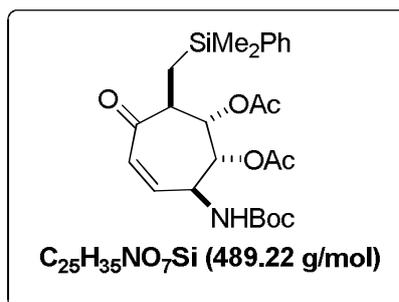
75.0 ($\underline{\text{C}}\text{HOAc}$), 48.7 ($\underline{\text{C}}\text{HN}$), 44.3 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{Si}$), 28.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ (Boc)), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Ac)), 20.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Ac)), 12.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Si}$), -2.4 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), -2.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3556, 2975, 2360, 1745, 1697, 1367, 1249, 1166, 1034, 836 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 514 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{SiNa}$: calcd. 514.2237, found 514.2237.

(1S,2R,3S,7S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxocyclohept-4-ene-1,2-diyl diacetate (187**):**



To a stirred solution of **186** (0.300 g, 0.61 mmol) in dry dichloromethane (7 mL), under nitrogen at 20 °C, 4 Å molecular sieves (350 mg, crushed) was added. PCC (0.262 g, 1.1 mmol) was then added and the resulting suspension stirred for 16 h. Diethyl ether (10 mL) was added, and the slurry was filtered through a pad of silica gel. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 80:20) to provide **187** (0.246 g, 82 %) as a colourless oil.

R_f=0.6 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

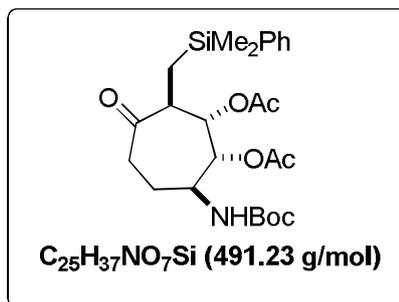
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7.51-7.43 (m, 2H, aromatic-H), 7.37-7.29 (m, 3H, aromatic-H), 6.16 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, olefinic-H), 5.80 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, olefinic-H), 5.36 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HOAc}$), 5.14 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HOAc}$), 4.90-4.87 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HN}$), 4.83-4.47 (m, $\underline{\text{NH}}$), 2.93-2.85 (m, 1H, ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{Si}$)), 2.05 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{Ac})$), 1.99 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{Ac})$), 1.42 (s, 9H, 3 x $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Boc)), 1.22 (AB system, $J_{AB} = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Si}$)), 1.05 (AB system, $J_{AB} = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Si}$)), 0.30 (s, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.75 MHz): δ (ppm) = 200.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.4 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$ (Ac)), 170.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$ (Ac)), 155.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$ (Boc)), 141.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ olefinic), 137.7 ($\underline{\text{C}}\text{q}$ aromatic), 133.8 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ aromatic), 129.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ aromatic), 129.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ olefinic), 128.0 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ aromatic), 80.3 ($\underline{\text{C}}\text{q}$ (Boc)), 74.2 ($\underline{\text{C}}\text{HOAc}$), 70.8 ($\underline{\text{C}}\text{HOAc}$), 51.8 ($\underline{\text{C}}\text{HN}$), 50.1 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{Si}$), 28.4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ (Boc)), 21.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Ac)), 20.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Ac)), 16.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Si}$), -2.6 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), -3.0 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3556, 2975, 2341, 1743, 1653, 1558, 1371, 1237, 680 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{SiNa}$: calcd. 512.2075, found 512.2070.

(1R,2S,3S,7S)-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (188):

Compound **187** (230 mg, 0.47 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (2:1, 6 mL), Pd/C 10 mol% (50 mg, 0.047 mmol) was added. An inert atmosphere of H₂ was installed and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20) to provide **188** (200 mg, 87 %) as a colourless oil.

R_f=0.2 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

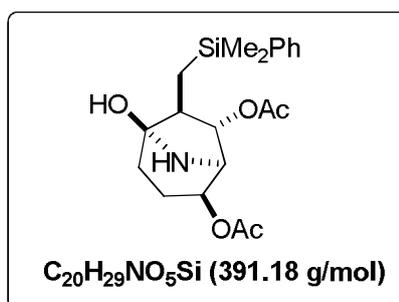
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.52-7.43 (m, 2H, aromatic-H), 7.37-7.29 (m, 3H, aromatic-H), 5.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHOAc), 5.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CHOAc), 4.72 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H, CHN), 4.16-4.02 (m, NH), 2.72-2.70 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.60-2.38 (m, 2H, (CH₂C=O)), 1.93-1.83 (m, 7H, 2 x CH₃(Ac) and 1H (CH₂CNH)), 1.66-1.49 (m, 1H, (CH₂CHN)), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.22 (AB system, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.96 (AB system, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 1H, (CH₂Si)), -0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 210.8 (C=O), 170.5 (C=O (Ac)), 169.8 (C=O (Ac)) 155.3 (C=O (Boc)), 138.0 (C_q aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 129.3 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 79.9 (C_q (Boc)), 74.3 (CHOAc), 73.0 (CHOAc), 51.2 (CHN), 50.4 (CHCH₂Si), 38.8 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃ (Boc)), 27.9 (CH₂CHN), 21.1 (CH₃(Ac)), 20.9 (CH₃(Ac)), 16.3 (CH₂Si), -2.6 (Si(CH₃)₂), -2.9 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3556, 2360, 1743, 1633, 1420, 1260, 1224, 1024, 799, 668 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 514 [M+Na]⁺ (7), 458 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100), 414 [M+Na-(Boc)]⁺ (10).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₇NO₇SiNa: calcd. 514.2237, found 514.2234.

(1R,2S,5R,6S,7S)-6-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-5-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2,7-diyl diacetate (190):

At 0 °C, TFA (1.8 mL, 24.3 mmol) was added to a solution of **188** (90 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. A 3M NaOH

solution was added until pH remained basic ($\text{pH} \leq 11$). The reaction mixture was then stirred at rt for 50 min. After separation of the two layers, the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (2x). The combined organics were washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide **190** (70 mg, 96 %) as a pure white solid.

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 20:80).

Mp = 157-159°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.30 (m, 3H, aromatic-H), 6.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.35 (d, $J = 5.78$ Hz, 1H, CHOAc), 3.95-3.84 (m, 2H, CHN and CHOAc), 2.38-2.26 (m, 2H, (CHCH₂Si) and (CH₂COH)), 2.01-1.87 (m, 7H, (CH₂CHOAc) and 2 x CH₃(Ac)), 1.80-1.68 (m, 1H (CH₂CHOAc)), 1.32-1.19 (m, 1H (CH₂COH)), 1.03 (AB system, $J_{AB} = 8.7$ Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.96 (AB system, $J_{AB} = 8.7$ Hz, 1H, (CH₂Si)), -0.32 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.75 MHz): δ (ppm) = 172.6 (C=O (Ac)), 170.8 (C=O (Ac)), 138.4 (Cq aromatic), 133.5 (2 x CH aromatic), 129.4 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 106.8 (Cq (HOCNH)), 81.0 (CHOAc), 80.2 (CHOAc), 49.0 (CHN), 47.1 (CHCH₂Si), 29.9 (CH₂COH), 25.1 (CH₂CNH), 23.4 (CH₃(Ac)), 21.1 (CH₃(Ac)), 12.9 (CH₂Si), -2.1 (Si(CH₃)₂), -3.4 (Si(CH₃)₂).

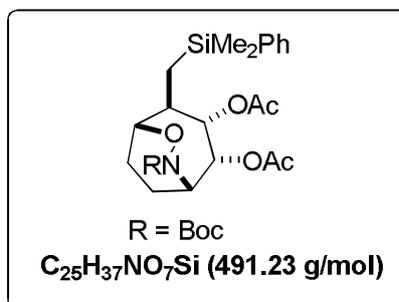
IR (film, NaCl): $\nu = 3353, 2956, 2360, 1736, 1654, 1540, 1248, 1155, 1025, 834, 667$ cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 805 [2M+Na]⁺(40), 783 [2M+H]⁺(40), 414 [M+Na]⁺(100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₉NO₅SiNa: calcd. 414.1712, found 414.1718.

Element. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₉NO₅Si (391.18): C 61.35, H 7.47, N 3.58; found: C 61.55, H 7.44, N 3.56.

(1S,2R,3S,4S,5R)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3-diyl diacetate (191):



Compound **187** (1.277 g, 2.61 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (2:1, 27 mL), Pd/C 10 mol% (277 mg, 0.261 mmol) was added. An inert atmosphere of H₂ was installed and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure, to provide **191** (1.236 g, 97 %) as a yellow oil.

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.42-7.31 (m, 2H, aromatic-H), 7.26-7.13 (m, 3H, aromatic-H), 5.18 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, CHOAc), 5.06 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHON), 4.21-4.10 (m, 1H, CHNO), 3.95-3.86 (m, 1H, CHOAc), 2.11-1.69 (m, 11H, (CHCH₂Si), 2 x CH₃(Ac), (CH₂CHO) and (CH₂CHN)), 1.36 (s, 9H, CH₃(Boc)), 1.15 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.92 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.20 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 169.7 (C=O (Ac)), 169.0 (C=O (Ac)), 153.2 (C=O (Boc)), 138.2 (Cq aromatic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.1 (CH aromatic), 127.9 (2 x CH

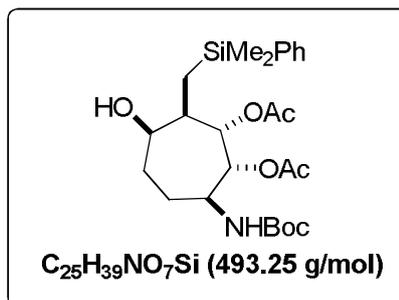
aromatic), 81.6 (C_q (Boc)), 77.6 (C_HOAc), 73.6 (C_HOAc), 70.9 (C_HON), 52.5 (C_HN), 42.8 (C_HCH₂Si), 28.3 (3 x C_H (Boc)), 22.3 (C_HCHO), 21.0 (C_H (Ac)), 20.7 (C_H (Ac)), 17.2 (C_HCH₂N), 16.9 (C_HSi), -2.3 (Si(C_H)₂), -2.4 (Si(C_H)₂).

IR (film, NaCl): $\nu = 2962, 1747, 1650, 1438, 1260, 1024, 800 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 514 [M+Na]⁺ (14), 458 [M+Na-(C₄H₈)] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₇NO₇SiNa: calcd. 514.2231, found 514.2254.

(1R,2S,3R,4R,7S)-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-hydroxycycloheptane-1,2-diyl diacetate (192**):**



To a stirred solution of **191** (0.300 g, 0.61 mmol) in dry THF (3 mL), under nitrogen at -78 °C, was added dropwise, a freshly prepared solution of SmI₂ (30 mL of 0.1 M solution in THF, prepared from I₂ and Sm in THF). After TLC analysis indicated completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (60 mL), then quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the solvents concentrated in vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30) to provide **192** (0.240 g, 80 %) as a colourless oil.

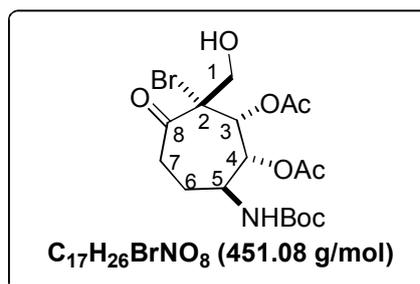
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.52-7.50 (m, 2H, aromatic-H), 7.35-7.33 (m, 3H, aromatic-H), 5.22-5.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, C_HOAc), 5.09-5.06 (m, 1H, C_HOAc), 4.82-4.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH), 3.97-3.83 (m, 1H, C_HN), 3.82-3.80 (m, 1H, C_HOH), 2.10-1.98 (m, 7H, (C_HCH₂Si) and 2 x C_H (AC)), 1.76-1.67 (m, 5H, OH, C_H₂N and C_H₂OH), 1.39 (s, 9H, Boc), 1.06 (dd, $J = 15.1$ Hz and $J = 7.9$ Hz, 1H, (C_H₂Si)), 0.80 (dd, $J = 15.1$ Hz and $J = 6.4$ Hz, 1H, (C_H₂Si)), 0.31 (s, 6H, Si(C_H)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 172.8 (C=O (Ac)), 172.6 (C=O (Ac)), 157.5 (C=O (Boc)), 141.1 (C_q aromatic), 135.8 (2 x C_H aromatic), 131.5 (C_H aromatic), 130.3 (2 x C_H aromatic), 79.8 (C_q (Boc)), 77.2 (C_HOAc), 76.0 (C_HOAc), 72.3 (C_HOH), 52.9 (C_HNH), 43.5 (C_HCH₂Si), 31.6 (C_H₂OH), 30.6 (C(C_H)₃ (Boc)), 29.4 (C_H₂NH), 23.4 (C_H (Ac)), 23.3 (C_H (Ac)), 16.8 (C_HSi), -0.0 (Si(C_H)₂), -0.7 (Si(C_H)₂).

IR (film, NaCl): $\nu = 3441, 1744, 1693, 1368, 1260, 1166, 1024, 799 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 516 [M+Na]⁺ (7), 460 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100), 416 [M+Na-Boc]⁺ (12).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₉NO₇SiNa: calcd. 516.2403, found 516.2393.

(1R,2R,3R,7S)-3-bromo-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(hydroxymethyl)-4-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (195):

Peracetic acid (36–40% in AcOH, 0.8 mL) was added dropwise to a stirred mixture of **188** (120 mg, 0.24 mmol), potassium bromide (57 mg, 0.48 mmol) and sodium acetate (79 mg, 0.96 mmol) in acetic acid (0.5 mL) at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and the mixture stirred overnight. The mixture was quenched with aqueous sodium thiosulfate solution (25%) at 0°C and the aqueous layer was saturated with NaCl. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium carbonate and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed through silica gel (petroleum ether /EtOAc: 65/35) to give a **195** (35 mg, 32%).

R_f=0.35 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

M_p = 153–154°C.

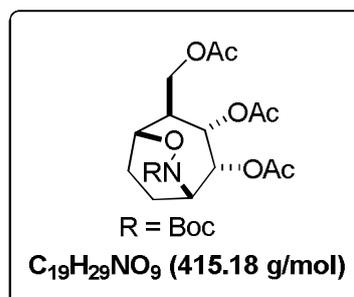
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 5.70–5.68 (m, 1H, H₃), 5.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₄), 4.81–4.68 (m, 1H, NH), 4.36–4.32 (m, 1H, H₁), 4.29–4.18 (m, 1H, H₅), 4.04–3.99 (m, 1H, H₁), 3.18 (brs, 1H, OH), 3.16–3.10 (m, 1H, H₇), 2.58–2.53 (m, 1H, H₇), 2.35–2.17 (m, 4H, H₆ and Ac), 1.84 (s, 3H, Ac), 1.46–1.42 (m, 1H, H₆), 1.40 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 203.3 (C₈), 171.6 (C=O (Ac)), 169.3 (C=O (Ac)), 155.4 (C=O (Boc)), 80.0 (C_q (Boc)), 75.1 (C₃), 73.3 (C₄), 66.8 (C₁), 66.3 (C₂), 49.9 (C₅), 37.6 (C₇), 28.9 (C₆), 28.4 (C(CH₃)₃ (Boc)), 21.1 (CH₃(Ac)), 20.9 (CH₃(Ac)).

IR (film, NaCl): ν = 1760, 1710, 1691, 1530, 1213, 1165, 1050, 813 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 474 [M+Na]⁺ (100), 418 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (24).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₇H₂₅BrNO₈Na: calcd. 474.0733, found 474.0756.

(1S,2R,3S,4S,5R)-4-(acetoxymethyl)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-2,3-diyl diacetate (196):

Peracetic acid (36–40% in AcOH, 5 mL) was added dropwise to a stirred mixture of **191** (1.236 g, 2.51 mmol), potassium bromide (0.597 g, 5.02 mmol) and sodium acetate (0.864 g, 10.54 mmol) in acetic acid (10 mL) at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and

more peracetic acid (9 mL) and sodium acetate (2.593 g, 31.62 mmol) were added and the mixture stirred overnight. The mixture was quenched with aqueous sodium thiosulfate solution (25%) at 0°C and the aqueous layer saturated with salt. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium carbonate and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude mixture of alcohol was acetylated, Ac₂O (0.507 g, 5.02 mmol), Pyridine (0.398 g, 5.02 mmol), 4-DMAP (cat). The crude product was purified by chromatography through silica (PE/EtOAc: 60/40) to afford the triacetate **196** as a colorless oil (0.711 g, 68% over two steps).

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 5.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CHNO), 5.34-5.27 (m, 1H, CHON), 4.53-4.45 (m, 2H, 2 x CH₂OAc), 4.29-4.17 (dd, *J* = 11.3 Hz and *J* = 7.9 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.07 (dd, *J* = 11.3 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂OAc), 2.35-2.10 (m, 3H, (CHCH₂OAc) and (CH₂CHO)), 2.10-1.80 (m, 11H, (3 x CH₃(Ac)) and (CH₂CHN)), 1.49 (s, 9H, Boc).

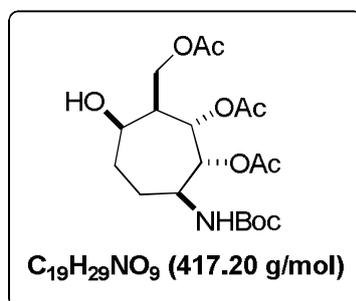
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.9 (C=O (Ac)), 169.7 (C=O (Ac)), 169.4 (C=O (Ac)), 155.1 (C=O (Boc)), 82.0 (C_q, (Boc)), 74.4 (CHOAc), 70.8 (CHNO), 68.4 (CHON), 63.6 (CH₂OAc), 52.4 (CHOAc), 46.2 (CHCH₂OAc), 28.4 (C(CH₃)₃ (Boc)), 23.3 (CH₂ON), 21.0 (CH₃(Ac)), 20.93 (CH₃(Ac)), 20.91 (CH₃(Ac)), 17.0 (CH₂NO).

IR (film, NaCl): ν = 1747, 1691, 1368, 1259, 1089, 1050, 1032, 800 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 853 [2M+Na]⁺ (70), 438 [M+Na]⁺ (100), 382 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (24).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₉H₂₉NO₉Na: calcd. 438.1734, found 438.1730.

(1R,2S,3R,4R,7S)-3-(acetoxymethyl)-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-hydroxycycloheptane-1,2-diyl diacetate (197**):**



A mixture of (0.711 g, 1.7 mmol) of **196**, (0.517 g, 1.96 mmol) of Mo(CO)₆, 15 mL of acetonitrile and 2 mL of water was heated under reflux during 18 h, 3 g of silica gel were then added to the mixture and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc : 60:40) affording **197** as a white solid (0.467 g, 66%).

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

Mp = 121-122°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 5.41-5.08 (m, 3H, 2 x CH₂OAc and NH), 4.39-4.26 (m, 1H, CH₂OAc), 4.19-4.04 (m, 2H, CHOH and CH₂OAc), 4.02-3.88 (m, 1H, CHN), 2-75 (brs, 1H, OH), 2.28-2.14 (m, 1H, (CHCH₂OAc)), 2.10-1.67 (m, 13H, (3 x CH₃(Ac)), (CH₂CHO) and (CH₂CHN)), 1.40 (s, 9H, Boc).

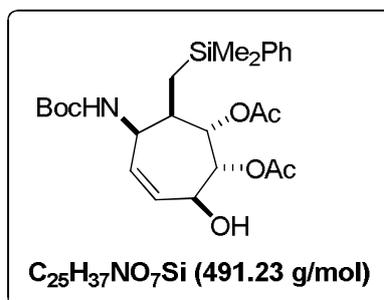
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 171.4 (C=O (Ac)), 170.3 (C=O (Ac)), 170.2 (C=O (Ac)), 155.4 (C=O (Boc)), 79.5 (C_q, (Boc)), 74.5 (CHOAc), 69.8 (CH₂OAc), 67.2 (CHOH), 63.9 (CH₂OAc), 50.2 (CHN), 43.6 (CHCH₂OAc), 30.8 (CH₂OH), 28.4 (C(CH₃)₃ (Boc)), 25.9 (CH₂NH). 21.0 (3 x CH₃(Ac)).

IR (film, NaCl): $\nu = 1742, 1523, 1368, 1239, 1168, 1042 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 857 $[2M+Na]^+$ (100), 440 $[M+Na]^+$ (37), 318 $[M+H]^+$ (16).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{29}NO_9Na$: calcd. 440.1891, found 440.1890.

((1S,2R,3S,6R,7R)-6-(tert-Butoxycarbonylamino)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxycyclohept-4-ene-1,2-diyl diacetate (200):



To a stirred solution of **180** (0.400 g, 0.81 mmol) in dry THF (4 mL), under nitrogen at -78°C , was added dropwise, a freshly prepared solution of SmI_2 (40 mL of 0.1 M solution in THF, prepared from I_2 and Sm in THF). After TLC analysis indicated completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (60 mL), then quenched with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (80 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents concentrated in vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30) to provide **200** (0.360 g, 90 %) as a colourless oil.

The product is obtained and characterized as a mixture of rotamers at 25°C .

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.59-7.49 (m, 2H, aromatic-H), 7.41-7.33 (m, 3H, aromatic-H), 5.83-5.73 (m, 1H, olefinic-H), 5.65-5.49 (m, 1H, olefinic-H), 5.30-5.14 (m, 2H, CH_2OAc and CH_2N), 4.83-4.64 (m, 1H,), 4.82-4.63 (m, H, CH_2OAc), 4.53-4.40 (m, 1H, CH_2OH), 3.76-3.63 (m, 1H, OH), 2.27-1.99 (m, 7H, ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$) and 2 x CH_3 (Ac)), 1.45-1.36 (m, 9H, Boc), 0.90-0.76 (m, 2H, (CH_2Si)), 0.42-0.31 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): **Major product:** δ (ppm) = 171.0 ($\text{C}=\text{O}$ (Ac)), 170.5 ($\text{C}=\text{O}$ (Ac)) 155.8 ($\text{C}=\text{O}$ (Boc)), 138.4 (C_q aromatic), 133.6 (CH aromatic), 132.5 (2 x CH aromatic), 129.4 (CH olefinic), 129.3 (CH olefinic), 128.0 (2 x CH aromatic), 79.4 (C_q (Boc)), 77.3 (CH_2OH), 74.4 (CH_2OAc), 70.4 (CH_2OAc), 49.0 (CH_2N), 41.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (Boc)), 21.3 (CH_3 (Ac)), 21.1 (CH_3 (Ac)), 12.8 (CH_2Si), -2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

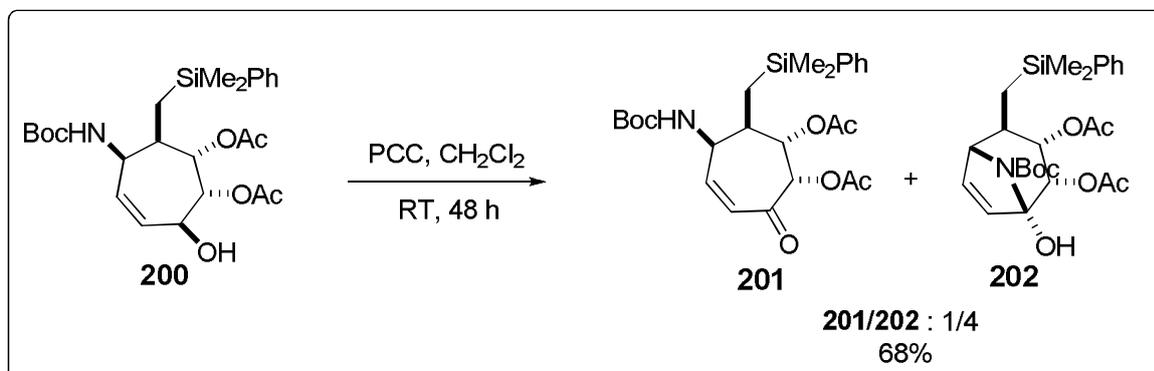
Minor product: δ (ppm) = 170.8 ($\text{C}=\text{O}$ (Ac)), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$ (Ac)) 154.8 ($\text{C}=\text{O}$ (Boc)), 138.5 (C_q aromatic), 133.7 (CH aromatic), 132.8 (2 x CH aromatic), 129.5 (CH olefinic), 129.4 (CH olefinic), 128.2 (2 x CH aromatic), 79.6 (C_q (Boc)), 74.4 (CH_2OH), 71.4 (CH_2OAc), 70.2 (CH_2OAc), 49.1 (CH_2N), 41.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (Boc)), 21.2 (CH_3 (Ac)), 21.0 (CH_3 (Ac)), 12.7 (CH_2Si), -1.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3374, 2360, 1743, 1367, 1241, 1167, 1030, 837 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 514 $[M+Na]^+$ (5), 414 $[M+Na-(\text{C}_4\text{H}_8)]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{25}H_{37}NO_7\text{SiNa}$: calcd. 514.2237, found 514.2232.

(1*S*,2*S*,6*R*,7*R*)-6-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxocyclohept-4-ene-1,2-diyl diacetate (**201**) and (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-8-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-1-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene-2,3-diyl diacetate (**202**):



To a stirred solution of **200** (0.360 g, 0.71 mmol) in dry dichloromethane (8 mL), under nitrogen at 20 °C, 4 Å molecular sieves (350 mg, crushed) were added. PCC (0.285 g, 1.1 mmol) was then added and the resulting suspension stirred for 16 h. Diethyl ether (15 mL) was added, and the slurry was filtered through a pad of silica gel. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 80:20) affording a 1/4 mixture of **201/202** (50 mg of **201** (15%), 220 mg of **202** (61%)).

(1*S*,2*S*,6*R*,7*R*)-6-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxocyclohept-4-ene-1,2-diyl diacetate (**201**):

Rf=0.55 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 6.40 (br s, NH), 5.90-5.84 (m, 1H, olefinic-H), 5.70 (dd, *J* = 9.4 Hz and *J* = 4.5 Hz, 1H, olefinic-H), 5.37-5.27 (m, 1H, CHOAc), 4.91-4.82 (m, 1H, CHOAc), 3.76-3.63 (m, 1H, CHN), 2.09 (s, 6H, 2 x CH₃(Ac)), 1.61-1.35 (m, 11H, 3 x CH₃(Boc), (CHCH₂Si) and (CH₂Si)), 1.17-1.04 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.31 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.0 (C=O 2 x (Ac)), 155.6 (C=O (Boc)), 138.3 (Cq aromatic), 135.8 (CH olefinic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.3 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 124.3 (CH olefinic), 89.8 (Cq (NCOH)), 88.5 (CHOAc), 81.2 (Cq (Boc)), 69.4 (CHOAc), 60.3 (CHN), 45.7 (CHCH₂Si), 28.2 (C(CH₃)₃ (Boc)), 21.8 (CH₂Si), 21.1 (CH₃(Ac)), 21.0 (CH₃(Ac)), -2.3 (Si(CH₃)₂), -2.9 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 2942, 1742, 1665, 1423, 1369, 1229, 1028, 817 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 512 [M+Na]⁺ (10), 456 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₅NO₇SiNa: calcd. 512.2075, found 512.2090.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-8-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-1-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene-2,3-diyl diacetate (**202**):

Rf=0.6 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

Mp = 121-122°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.48 (m, 2H, aromatic-H), 7.40-7.30 (m, 3H, aromatic-H), 6.07-5.93 (m, 2H, olefinic-H), 5.39-5.21 (m, 2H, 2 x CHOAc), 4.91-4.75 (m, 1H, CHN), 2.50-2.13 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.05 (s, 6H, 2 x CH₃(Ac)), 1.41 (m, 9H, 3 x CH₃(Boc)), 1.17-1.04 (m, 2H, (CH₂Si)), 0.37 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

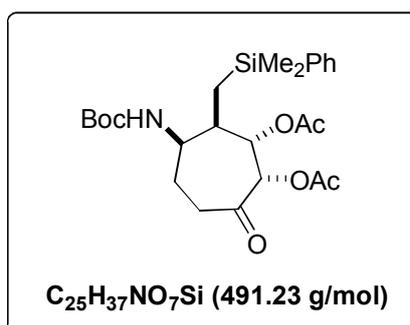
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 193.3 (C=O), 169.9 (C=O (Ac)), 169.4 (C=O (Ac)), 154.6 (C=O (Boc)), 143.7 (CH olefinic), 137.7 (Cq aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 129.5 (CH olefinic), 128.8 (CH aromatic), 128.4 (2 x CH aromatic), 80.2 (Cq (Boc)), 75.7 (CHOAc), 74.5 (CHOAc), 50.6 (CHN), 41.4 (CHCH₂Si), 28.4 (C(CH₃)₃ (Boc)), 21.0 (CH₃ (Ac)), 20.6 (CH₃ (Ac)), 13.7 (CH₂Si), -2.6 (Si(CH₃)₂), -2.8 (Si(CH₃)₂).

IR (ATR): ν = 3366, 2977, 1758, 1704, 1512, 1368, 1226, 1045 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 512 [M+Na]⁺ (10), 456 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100), 412 [M+Na-Boc]⁺ (10).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₅NO₇SiNa: calcd. 512.2080, found 512.2075.

(1S,2S,3R,4R)-4-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-7-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (203):



To a solution of **201** (90 mg, 0.18 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (2:1, 2.5 mL), Pd/C 10% (19 mg, 0.018 mmol) was added. An inert atmosphere of H₂ was installed and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20) to provide **203** (70 mg, 80 %) as a colourless oil.

Rf=0.4 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

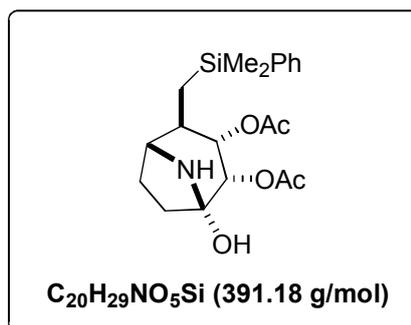
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.55-7.52 (m, 2H, aromatic-H), 7.36-7.34 (m, 3H, aromatic-H), 5.44-5.40 (s, 1H, NH), 5.10 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CHOAc), 5.50-5.46 (m, 1H, CHOAc), 3.82-3.78 (m, 1H, CHN), 2.58-2.45 (m, 3H, (CHCH₂Si) and (CH₂CO)), 2.60-2.38 (m, 2H, (CH₂C=O)), 2.01 (s, 6H, 2 x CH₃(AC)), 1.67-1.69 (m, 1H, (CH₂CHN)), 1.42-1.40 (s, 10H, Boc and (CH₂CHN)), 0.89-0.86 (m, 2H, (CH₂Si)), 0.42 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.36 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 201.2 (C=O), 169.9 (C=O (Ac)), 169.6 (C=O (Ac)), 154.7 (C=O (Boc)), 138.0 (Cq aromatic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.5 (CH aromatic), 128.2 (2 x CH aromatic), 79.8 (Cq (Boc)), 75.5 (CHOAc), 74.6 (CHOAc), 50.9 (CHN), 39.2 (CHCH₂Si), 38.6 (CH₂CO), 28.5 (C(CH₃)₃ (Boc)), 23.4 (CH₂CHN), 21.1 (CH₃(Ac)), 20.7 (CH₃(Ac)), 11.7 (CH₂Si), -2.7 (Si(CH₃)₂), -3.3 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3376, 2917, 1747, 1668, 1427, 1225, 1168, 910, 732 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 514 [M+Na]⁺ (7), 458 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (21), 414 [M+Na-(Boc)]⁺ (14), 354 [M-H-(SiMe₂Ph)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₅H₃₇NO₇SiNa: calcd. 514.2237, found 512.2228.

(1R,2S,3S,4R,5R)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-1-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2,3-diyl diacetate (204**):**

At 0 °C, TFA (1.12 mL, 15.12 mmol) was added to a solution of **203** (55 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (5.5 mL) and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. A 3M NaOH solution was added until pH remained basic (pH≤11). The reaction mixture was then stirred at rt for 50 min. After separation of the two layers, the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organics were washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc: 20/ 80) to provide **204** (28 mg, 65 %) as a white solid.

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 20:80).

Mp = 154-156°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.56-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.41-7.30 (m, 3H, aromatic-H), 5.17-5.06 (m, 2H, 2 x CH₂OAc), 3.13 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz CH₂N), 2.47-2.31 (m, 1H, (CH₂CH₂Si)), 2.15-1.97 (m, 8H, (CH₂OHNH) and 2 x CH₃(AC)), 1.75-1.60 (m, 2H (CH₂CHOAc)), 1.01-0.92 (m, 2H (CH₂Si)), 0.32 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

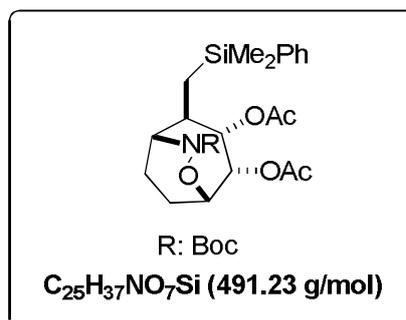
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.7 (C=O (Ac)), 170.0 (C=O (Ac)), 138.4 (C_q aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 129.2 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 90.3 (C_q (HOCNH)), 74.2 (CHOAc), 72.1 (CHOAc), 59.0 (CHN), 42.7 (CHCH₂Si), 30.6 (CH₂COH), 28.2 (CH₂CNH), 21.1 (CH₃(Ac)), 21.0 (CH₃(Ac)), 19.3 (CH₂Si), -2.2 (Si(CH₃)₂), -2.6 (Si(CH₃)₂).

IR (Solid, KBr): ν = 3353, 2955, 2360, 1737, 1653, 1540, 1227, 1248, 1155, 1025, 834 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 414 [M+Na]⁺ (10), 392 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₂₀H₂₉NO₅Si: calcd. 392.1893, found 392.1880

Element. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₉NO₅Si (391.18): C 61.35, H 7.47, N 3.58; found: C 61.31, H 7.45, N 3.48.

(1R,2R,3S,4S,5S)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-3,4-diyl diacetate (205):

To a solution of **180** (1.65 g, 3.36 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (2:1, 34.5 mL), Pd/C 10 mol% (388 mg, 0.336 mmol) was added. An inert atmosphere of H₂ was installed and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 75:25) to provide **205** (1.47 g, 89%) as a colourless oil. The product was obtained and characterized as a mixture of rotamers (R1 and R2).

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 75:25).

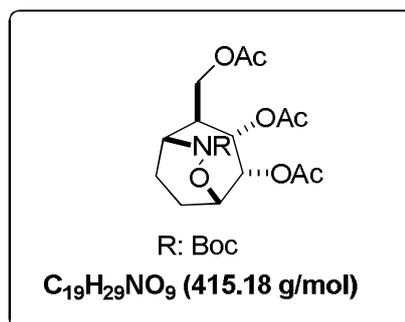
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.56-7.29 (m, 2H, (R1+R2), aromatic-H), 7.39-7.29 (m, 3H, (R1+R2), aromatic-H), 5.46 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H, (R1 or R2), CH), 5.35-5.27 (m, 0.5H, (R1 or R2), CH), 5.22 (AB system, $J_{AB} = 3.5$ Hz, 0.5H, (R1 or R2), CH), 4.90 (dd, $J = 11.3$ Hz and $J = 4.5$ Hz, (R1 or R2), 0.5H, CH), 4.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 0.5H, (R1 or R2), CH), 4.26-4.16 (m, 0.5H, (R1 or R2), CH), 4.15-4.08 (m, 0.5H, (R1 or R2), CH), 2.61-2.49 (m, 0.5H, CHCH₂Si), 2.18-1.65 (m, 11H, (R1+R2), 2 x CH₃ (Ac), 2 x CH₂, and CH), 1.49 (s, 9H, Boc), 1.10 (dd, $J = 15.5$ Hz and $J = 9.4$ Hz, 0.5H, (CH₂Si)), 0.87 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, (R1+R2), (CH₂Si)), 0.64 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 0.5H, (CH₂Si)), 0.45-0.27 (m, 6H, (R1+R2), Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.7, 170.5, 170.0, 169.7 (2 x C=O, (R1+R2), (Ac)); 156.2, 153.3 (C=O, (R1+R2), (Boc)); 139.1, 138.5 ((R1+R2), Cq aromatic); 133.7, 133.5 ((R1+R2), 2 x CH aromatic), 129.13, 129.10 ((R1+R2), CH aromatic); 127.91, 127.88 ((R1+R2), 2 x CH aromatic); 81.7, 81.1 ((R1+R2), Cq (Boc)); 74.4, 74.2, 73.7, 72.3, 71.9, 71.8 ((R1+R2), CH); 42.3, 39.5 ((R1+R2), CHCH₂Si); 28.6, 28.4 ((R1+R2), 3 x CH₃ (Boc)); 21.9, 21.0 ((R1+R2), CH₂); 20.9, 20.88, 20.86, 19.9 ((R1+R2), 2 x CH₃ (Ac)); 18.9, 17.9, 17.7, 15.9 ((R1+R2), CH₂); -1.7, -1.8, -2.0, -2.5 ((R1+R2), Si(CH₃)₂).

IR (Film, NaCl): $\nu = 2959, 1746, 1682, 1368, 1247, 1096, 824$ cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 514 [M+Na]⁺ (18), 458 [M+Na-(C₄H₈)] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₂₅H₃₇NO₇SiNa: calcd. 514.2231, found 514.2245.

(1R,2S,3S,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-3,4-diyl diacetate (206):

Peracetic acid (36–40% in AcOH, 1.9 mL) was added dropwise to a stirred mixture of **205** (1.110 g, 2.25 mmol), potassium bromide (0.536 g, 4.57 mmol) and sodium acetate (0.555 g, 6.76 mmol) in acetic acid (11 mL) at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and more peracetic acid (6.5 mL) and sodium acetate (1.85 g, 22.6 mmol) were added and the mixture stirred overnight. The mixture was quenched with aqueous sodium thiosulfate solution (25%) at 0°C and the aqueous layer saturated with NaCl. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium carbonate and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude mixture of alcohol was acetylated, Ac₂O (0.454 g, 4.5 mmol), Pyridine (0.356 g, 4.5 mmol), 4-DMAP (cat). The crude product was purified by chromatography through silica (PE/EtOAc: 70/30) to afford the triacetate **206** as a colorless oil (0.385 g, 41% over two steps).

R_f=0.2 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

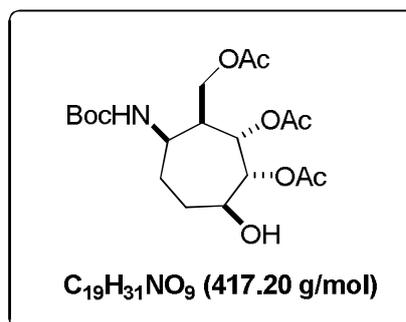
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 5.51 (dd, *J* = 7.5 Hz and *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOAc), 5.34-5.27 (dd, *J* = 9.0 Hz and *J* = 4.5 Hz, CHON), 4.71-4.56 (m, 2H, CHOAc and CHNO), 4.14-3.97 (m, 2H, CH₂OAc), 2.41-2.21 (m, 2H, (CH₂CHO)), 2.10-1.80 (m, 10H, (3 x CH₃(Ac)) and (CHCH₂OAc)), 1.95-1.76 (m, 2H, CH₂CHN), 1.48 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.9 (C=O (Ac)), 169.9 (C=O (Ac)), 169.8 (C=O (Ac)), 155.9 (C=O (Boc)), 82.1 (C_q, (Boc)), 73.4 (CHOAc), 72.4 (CHOAc), 69.1 (CHON), 63.6 (CH₂OAc), 51.0 (CHNO), 46.1 (CHCH₂OAc), 28.3 (C(CH₃)₃ (Boc)), 23.6 (CH₂ON), 21.0 (CH₃(Ac)), 20.97 (CH₃(Ac)), 20.93 (CH₃(Ac)), 19.4 (CH₂NO).

IR (film, NaCl): ν = 1743, 1691, 1369, 1229, 1075, 1037 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 853 [2M+Na]⁺ (5), 438 [M+Na]⁺ (100), 382 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (8).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₁₉H₂₉NO₉Na: calcd. 438.1734, found 438.1744.

(1R,2S,3S,4R,7S)-3-(acetoxymethyl)-4-(tert-Butoxycarbonylamino)-7-hydroxycycloheptane-1,2-diyl diacetate (207):

A mixture of (0.340 g, 0.819 mmol) of **206**, (0.248 g, 0.941 mmol) of Mo(CO)₆, 9 mL of acetonitrile and 1 mL of water was heated under reflux during 16 h, 3 g of silica gel were added to the mixture and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc : 60:40) affording **207** as a yellow oil (0.266 g, 78%).

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

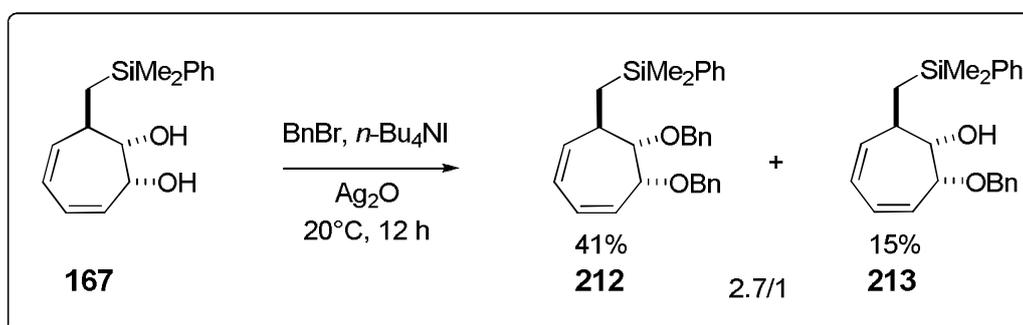
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 5.43-5.30 (m, 2H, CHOAc and NH), 5.22-5.12 (m, 1H, CHOAc), 4.25-3.93 (m, 4H, CHOH, CHOAc and CH₂OAc), 3.17-2.95 m, 1H, OH), 2.57-2.43 (m, 1H, (CHCH₂OAc)), 2.14-2.02 (m, 9H, 3 x CH₃(Ac)), 2.00-1.66 (m, 4H, (CH₂CHO) and (CH₂CHN)), 1.40 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 171.1 (C=O (Ac)), 171.0 (C=O (Ac)), 170.6 (C=O (Ac)), 155.5 (C=O (Boc)), 79.5 (Cq, (Boc)), 73.7 (CHOAc), 69.9 (CH₂OAc), 68.4 (CHOH), 62.5 (CH₂OAc), 47.9 (CHN), 41.7 (CHCH₂OAc), 29.0 (CH₂CHOH), 28.5 (C(CH₃)₃ (Boc)), 27.4 (CH₂CHNH), 21.3 (CH₃(Ac)), 21.12 (CH₃(Ac)), 21.09 (CH₃(Ac)).

IR (film, NaCl): ν = 3367, 1719, 1686, 1524, 1367, 1259, 1031 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 440 [M+Na]⁺ (10), 384 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₁₉H₃₁NO₉Na: calcd. 440.1896, found 440.1891.

(((1R,6R,7S)-6,7-bis(benzyloxy)cyclohepta-2,4 dienyl)methyl)dimethyl(phenyl)silane (212) and (1S,2R,7R)-2-(benzyloxy)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)cyclohepta-3,5-dienol (213):

To diol **167** (604 mg, 2.20 mmol) in benzyl bromide (10 mL) was added *n*-Bu₄NI (78 mg, 0.22 mmol) at room temperature. After 20 min, Ag₂O (2.2 g, 8.8 mmol) was added in a single portion and the reaction was stirred for 12 h at room temperature. The mixture was filtered through Celite and the filter cake was washed with Et₂O (60 mL). The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂; petroleum ether/AcOEt 98:2 to 90:10), affording a 3/1 mixture of **212/213** (403 mg of **212** (41%), 102 mg of **213** (15%)).

(((1R,6R,7S)-6,7-bis(benzyloxy)cyclohepta-2,4-dienyl)methyl)dimethyl(phenyl)silane (212):

Rf=0.8 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.44-7.38 (m, 13H, aromatic-H), 6.08-5.94 (m, 2H, olefinic-H), 5.82 (dd, J =5.6 Hz and J =1.5 Hz, 1H, olefinic-H), 5.65 (dd, J =11.7 Hz and J =4.9 Hz, 1H, olefinic-H), 4.76 (d, J =12.0 Hz, 1H, CH₂(Bn)), 4.62 (d, J =12.0 Hz, 2H, CH₂(Bn)), 4.50 (d, J =12.0 Hz, 1H, CH₂(Bn)), 4.18 (s, 1H, CHOBn), 3.89 (d, J =3.0 Hz, 1H, CHOBn), 2.64-2.52 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 0.77 (d, J =7.2 Hz, 2H, (CH₂Si)), 0.32-0.31 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 139.2 (C_q aromatic), 139.0 (C_q aromatic), 138.6 (C_q aromatic), 136.9 (CH olefinic), 133.6 (2 x CH aromatic), 132.5 (CH aromatic), 129.2 (CH olefinic), 128.4 (CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 127.7 (2 x CH aromatic), 127.6 (2 x CH aromatic), 127.4 (2 x CH aromatic), 124.0 (CH olefinic), 123.2 (CH olefinic), 84.8 (CHOBn), 79.0 (CHOBn), 71.6 (CH₂(Bn)), 71.5 (CH₂(Bn)), 40.1 (CHCH₂Si), 23.4 (CH₂Si), -1.9 (Si(CH₃)₂), -2.3 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 2987, 2349, 1250, 1120, 1080, 805, 730, 705 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 477 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₃₀H₃₄O₂SiNa: calcd. 477.2225, found 477.2228.

(1S,2R,7R)-2-(benzyloxy)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)cyclohepta-3,5-dienol (213):

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

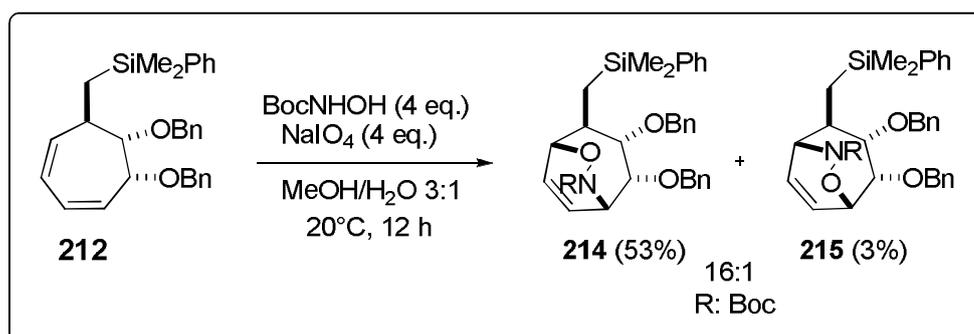
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.44-7.38 (m, 8H, aromatic-H), 5.91-5.75 (m, 2H, olefinic-H), 5.82 (dd, J =11.3 Hz and J =8.3 Hz, 1H, olefinic-H), 5.65 (dd, J =11.7 Hz and J =5.7 Hz, 1H, olefinic-H), 4.44 (AB system, J =34.1 Hz, 2H, CH₂(Bn)), 3.98-3.83 (m, 2H, CHOBn), 2.42-2.30 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.20 (brs, 1H, HO), 0.80 (dd, J =14.7 Hz and J =4.5 Hz, 2H, (CH₂Si)), 0.80 (dd, J =14.3 Hz and J =10.2 Hz, 2H, (CH₂Si)), 0.2 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 139.1 (C_q aromatic), 138.2 (C_q aromatic), 137.3 (CH olefinic), 133.7 (2 x CH aromatic), 132.6 (CH aromatic), 129.2 (CH olefinic), 128.5 (CH aromatic), 128.0 (CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 127.8 (2 x CH aromatic), 125.5 (CH olefinic), 124.3 (CH olefinic), 79.9 (CHOBn), 78.4 (CHOH), 71.4 (CH₂(Bn)), 41.3 (CHCH₂Si), 22.0 (CH₂Si), -1.9 (Si(CH₃)₂), -2.2 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3438, 2953, 1721, 1426, 1249, 1112, 835, 699 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 387 [M+Na]⁺ (15), 296 [M+Na-(C₇H₈)]⁺.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₂₃H₂₈O₂SiNa: calcd. 387.1750 found 387.1758.

(1S,2R,3S,4S,5R)-tert-butyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (214):

Silyldiene **212** (120 mg, 0.26 mmol) and NaIO₄ (222 mg, 1.04 mmol) were dissolved in a 3/1 mixture of MeOH/H₂O (9/3), and BocNHOH (138 mg, 1.04 mmol) in MeOH was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc: 85/15) affording a 16/1 mixture of **214/215** (80 mg of **214** (53%), 5 mg of **215** (3%)).

R_f=0.3 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.49 (m, 2H, aromatic-H), 7.41-7.41 (m, 13H, aromatic-H), 6.31-6.22 (m, 1H, olefinic-H), 6.16-6.06 (m, 1H, olefinic-H), 4.97-4.84 (m, 1H, CHN), 4.64 (dd, *J* = 18.4 Hz and *J* = 12.2 Hz, 2H, CH₂(Bn)), 4.57 (dd, *J* = 37.4 Hz and *J* = 11.7 Hz, 2H, CH₂(Bn)), 4.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHO), 4.14-4.07 (m, 1H, CHOBn), 3.72-3.62 (m, 1H, CHOBn), 2.21-2.10 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.24 (dd, *J* = 14.7 Hz and *J* = 3.0 Hz, 1H, (CH₂Si)), 1.06 (dd, *J* = 15.1 Hz and *J* = 10.5 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.32 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

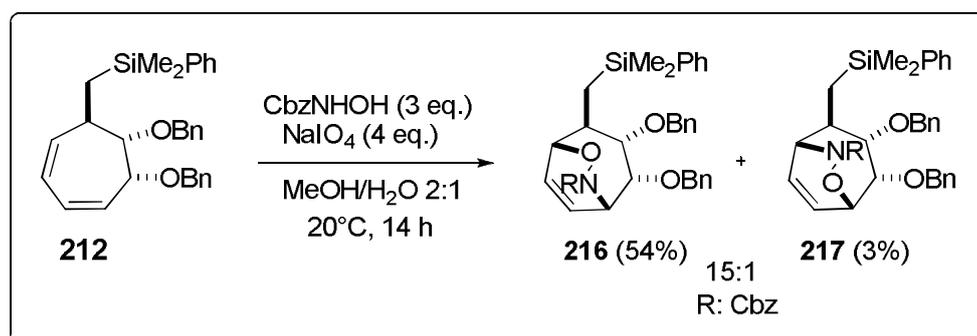
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 155.7 (C=O (Boc)), 139.0 (C_q aromatic), 138.7 (C_q aromatic), 138.4 (C_q aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 130.9 (CH olefinic), 129.1 (CH olefinic), 128.5 (2 x CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.2 (CH aromatic), 128.0 (CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 127.8 (2 x CH aromatic), 127.6 (2 x CH aromatic), 127.5 (2 x CH aromatic), 83.3 (CHOBn), 82.0 (C_q (Boc)), 77.6 (CHON), 75.3 (CHOBn), 72.7 (CH₂(Bn)), 72.6 (CH₂(Bn)), 53.7 (CHNO), 40.9 (CHCH₂Si), 28.3 (CH₃(Boc)), 17.4 (CH₂Si), -2.1 (Si(CH₃)₂), -2.3 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3977, 2977, 1745, 1707, 1368, 1242, 1151, 1040, 833 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 608 [M+Na]⁺ (5), 553 [M+Na-(C₄H₈)] (36), 508 [M+Na-Boc] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₃₅H₄₃O₅SiNa: calcd. 608.2808, found 608.2811.

(1S,2R,3S,4S,5R)-benzyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (**216**) and (1R,2R,3S,4S,5S)-benzyl 3,4-bis(benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (**217**):



Silyldiene **212** (374 mg, 0.82 mmol) and NaIO₄ (706 mg, 3.295 mmol) were dissolved in a 2/1 mixture of MeOH/H₂O (6/3), and CbzNHOH (412 mg, 2.469 mmol) in MeOH was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc: 90/10) affording a 15/1 mixture of **216/217** (273 mg of **216** (54%), 18 mg of **217** (3%)).

(1S,2R,3S,4S,5R)-benzyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (216):

Rf=0.25 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.48 (m, 2H, aromatic-H), 7.42-7.27 (m, 20H, aromatic-H), 6.27 (t, J = 6.3 Hz, 1H, olefinic-H), 6.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H, olefinic-H), 5.29-5.12 (m, 2H, CH₂(Cbz)), 5.06-4.97 (m, 1H, CHN), 4.65 (AB system, J_{AB} = 4.5 Hz, 1H, CH₂(Bn)), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H, CH₂(Bn)), 4.42 (AB system, J_{AB} = 4.5 Hz, 1H, CH₂(Bn)), 4.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CHO), 4.14-4.05 (m, 1H, CHOBn), 3.69-3.60 (m, 1H, CHOBn), 2.23-2.13 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.33-1.22 (m, 1H, (CH₂Si)), 1.10-1.00 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.32 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 155.9 (C=O (Cbz)), 138.8 (C_q aromatic), 138.5 (C_q aromatic), 138.3 (C_q aromatic), 136.0 (C_q aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 131.0 (CH olefinic), 129.2 (CH aromatic), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.5 (CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 128.2 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 127.87 (CH olefinic), 127.84 (2 x CH aromatic), 127.55 (2 x CH aromatic), 127.5 (2 x CH aromatic), 83.1 (CHOBn), 78.2 (CHON), 75.0 (CHOBn), 72.7 (CH₂(Bn)), 72.6 (CH₂(Bn)), 68.0 (CH₂(Cbz)), 53.3 (CHNO), 40.7 (CHCH₂Si), 17.3 (CH₂Si), -2.2 (Si(CH₃)₂), -2.4 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 2952, 1703, 1454, 1261, 1112, 1072, 834 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 620 [M+H]⁺ (100), 452 [M+H-(CbzNHOH)] (39).

HRMS (ESI): [M+H]⁺C₃₈H₄₁O₅Si: calcd. 620.2826, found 620.2849.

(1R,2R,3S,4S,5S)-benzyl 3,4-bis(benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylate (217):

Rf=0.22 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.49 (m, 2H, aromatic-H), 7.48-7.37 (m, 20H, aromatic-H), 6.27-6.25 (m, 2H, olefinic-H), 5.28-5.27 (m, 2H, CH₂(Cbz)), 4.81-4.77 (m, 3H, CHO, CH₂(Bn)), 4.74-4.57 (m, 3H, CHO, CH₂(Bn)), 4.23 (dd, J = 7.0 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, CHOBn), 3.90-3.85 (m, 1H, CHOBn), 2.28-2.23 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.41-1.33 (m, 1H, (CH₂Si)), 1.02-0.96 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.42 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

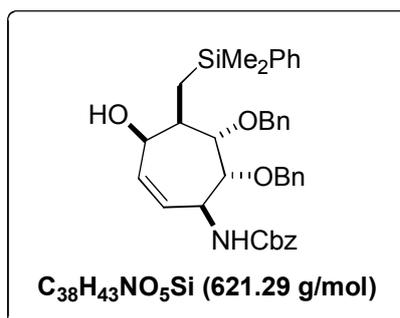
¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 158.0 (C=O (Cbz)), 138.9 (C_q aromatic), 138.7 (C_q aromatic), 138.6 (C_q aromatic), 136.1 (C_q aromatic), 134.0 (2 x CH aromatic), 131.3 (CH olefinic), 129.3 (CH aromatic), 128.8 (2 x CH aromatic), 128.7 (CH aromatic), 128.6 (CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.2 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.9 (CH olefinic), 127.8 (2 x CH aromatic), 83.6 (CHOBn), 76.0 (CHON), 73.5 (CHOBn), 73.1 (CH₂(Bn)), 72.8 (CH₂(Bn)), 68.1 (CH₂(Cbz)), 57.1 (CHNO), 38.6 (CHCH₂Si), 17.2 (CH₂Si), -2.0 (Si(CH₃)₂), -2.4 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3373, 2970, 1714, 1454, 1250, 1111, 1072, 1045, 831 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 620 [M+H]⁺ (20), 452 [M+H-(CbzNHOH)] (55).

HRMS (ESI): [M+H]⁺C₃₈H₄₁O₅Si: calcd. 620.2826, found 620.2834.

Benzyl (1S,4R,5R,6S,7R)-6,7-bis(benzyloxy)-5-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-hydroxycyclohept-2-enylcarbamate (218):



A mixture of **216** (0.195 g, 0.314 mmol), (0.100 g, 0.37 mmol) of Mo(CO)₆, 4.5 mL of acetonitrile and 0.5 mL of water was heated under reflux during 14 h, 3 g of silica gel were added to the mixture and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc : 70:30) affording **218** as a white solid (0.138 g, 71%).

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

Mp = 111-113°C.

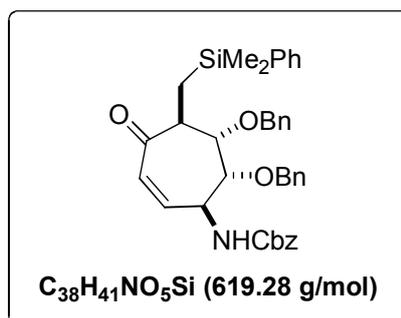
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.56-7.12 (m, 20H, aromatic-H), 5.61-5.40 (m, 2H, olefinic-H), 5.36-5.16 (m, 1H, CHOBn), 5.06-4.90 (m, 2H, CH₂(Cbz)), 4.87-4.73 (m, 1H, CHOH), 4.63-4.36 (m, 3H, CH₂(Bn) and CHN), 3.99-3.78 (m, 2H, CH₂(Bn)), 3.62 (m, 2H, NH and CHOBn), 2.31-1.89 (m, 2H, (CHCH₂Si) and OH), 1.07-1.089 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.73-0.39 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.19 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 156.6 (C=O (Cbz)), 139.6 (Cq aromatic), 138.8 (Cq aromatic), 138.0 (Cq aromatic), 136.6 (Cq aromatic), 134.8 (2 x CH aromatic), 133.7 (CH olefinic), 130.4 (CH aromatic), 129.2 (2 x CH aromatic), 128.5 (CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 128.1 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.8 (2 x CH aromatic), 127.6 (CH olefinic), 127.5 (2 x CH aromatic), 78.3 (CHOBn), 75.4 (CHOH), 72.6 (CH₂(Bn)), 71.4 (CH₂(Bn)), 68.01 (CHOBn), 66.6 (CH₂(Cbz)), 49.8 (CHN), 44.1 (CHCH₂Si), 12.0 (CH₂Si), -1.65 (Si(CH₃)₂), -3.30 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3373, 2970, 1714, 1454, 1250, 1111, 1072, 1045, 831 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 644 [M+Na]⁺ (5), 242 [M+H-(CbzNHOH)-2 x (OBn) -OH] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₃₈H₄₃NO₅SiNa: calcd. 644.2802, found 644.2807.

Benzyl (1S,5S,6S,7R)-6,7-bis(benzyloxy)-5-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-oxocyclohept-2-enylcarbamate (219):

To a stirred solution of **218** (120 mg, 0.19 mmol) in dry dichloromethane (3 mL), under nitrogen at 25 °C, 4 Å molecular sieves (120 mg, crushed) was added. PCC (88 mg, 0.407 mmol) was then added and the resulting suspension stirred for 16 h. Diethyl ether (8 mL) was added, and the slurry was filtered through a pad of silica gel. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 80:20) to provide **219** (111 mg, 93%) as a colourless oil.

Rf=0.56 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

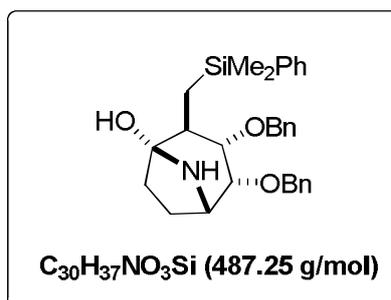
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.16 (m, 20H, aromatic-H), 6.23-6.19 (m, 1H, olefinic-H), 5.86-5.82 (m, 1H, olefinic-H), 5.40 (brs, 1H, NH) 5.28-5.17 (m, 2H, CH₂(Cbz)), 4.70-4.52 (m, 3H, CHNH), 4.87-4.73 (m, 1H, CHOH and CH₂(Bn)), 4.41-4.28 (m, 1H, CHOBn), 4.20-4.08 (m, 2H, CH₂(Bn)), 3.67 (d, $J = 6.0$, 1H, CHOBn), 3.14-2.97 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.22-1.06 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.89-0.69 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0.92 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 202.9 (C=O), 156.2 (C=O (Cbz)), 143.5 (CH olefinic), 138.4 (Cq aromatic), 137.9 (Cq aromatic), 137.6 (Cq aromatic), 133.8 (Cq aromatic), 129.3 (2 x CH aromatic), 128.9 (CH aromatic), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.5 (CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 128.2 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.9 (CH olefinic), 127.8 (2 x CH aromatic), 79.1 (CHOBn), 77.4 (CHOBn), 72.4 (CH₂(Bn)), 71.9 (CH₂(Bn)), 66.9 (CH₂(Cbz)), 53.6 (CHNO), 50.26 (CHCH₂Si), 17.1 (CH₂Si), -2.3 (Si(CH₃)₂), -3.2 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): $\nu = 3342, 1704, 1454, 1259, 1067, 1026, 837$ cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 642 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺C₃₈H₄₁NO₅SiNa: calcd. 642.2646, found 642.2649.

(1S,2S,3S,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ol (220):

Compound **219** (130 mg, 0.21 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (2:1, 3 mL), Pd/C 10 mol% (22.3 mg, 0.021 mmol) was added. An inert atmosphere of H₂ was installed and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 95:5) to provide **220** (90 mg, 83%) as a colourless oil.

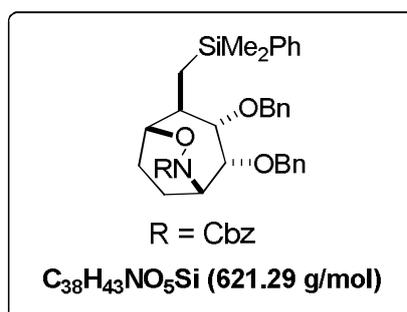
R_f=0.56, DCM/MeOH (95/5).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.48-7.19 (m, 15H, aromatic-H), 6.5 (brs, 1H, NH), 4.61-4.21 (m, 4H, CH₂(Bn), CHN and CHOBn), 3.68-3.44 (m, 3H, CH₂(Bn) and CHOBn), 2.68-2.60 (m, 2H, CH₂CHOH), 2.40-2.34 (m, 2H CH₂CHN), 1.90-1.80 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 1.30-1.23 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.50-0.35 (m, 1H, (CH₂Si)), 0.29 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.28(s, 3H, Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 2958, 1260, 1094, 1027, 801, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 488 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+H]⁺C₃₀H₃₈NO₃Si: calcd. 488.2615, found 488.2620.

(1S,2R,3S,4S,5R)-benzyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nonane-7-carboxylate (222):

Compound **216** (130 mg, 0.21 mmol) and KOOCN=NCOOK were dissolved in a methanol (8 ml), acetic acid (0.2 mL) was added. and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 10 min. The solvent was removed under reduced pressure, to provide **222** (135 mg, 100%) as a colourless oil.

R_f=0.6 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.58-6.70 (m, 20 H, aromatic-H), 5.43-5.19 (m, 2H, CH₂(Cbz)), 4.69-4.37 (m, 5H, 2 x CH₂(Bn) and CHON), 4.17-3.98 (m, 1H, CHOBn), 3.82-3.63 (m, 1H, CHN), 3.54-3.32 (m, 1H, CHOBn), 2.59-2.36 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 2.28-1.77 (m, 4H,

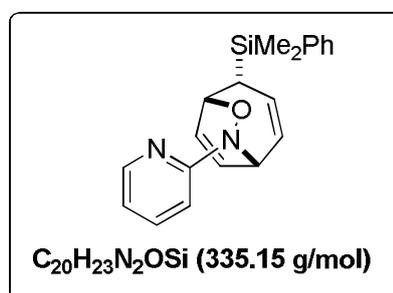
CH_2CHOH and CH_2CHN), 1.18-0.92 (m, 1H, (CH_2Si)), 0.84-0.58 (m, 1H, (CH_2Si)), 0.20 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.4 MHz): δ (ppm) = 153.6 (C=O (Cbz)), 139.0 (Cq aromatic), 138.8 (Cq aromatic), 138.5 (Cq aromatic), 136.5 (Cq aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 129.2 (CH aromatic), 128.7 (2 x CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 128.0 (CH aromatic), 127.7 (CH aromatic), 127.4 (CH aromatic), 81.2 (CHOBn), 80.8 (CHON), 79.1 (CHOBn), 73.1 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 71.5 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 67.4 ($\text{CH}_2(\text{Cbz})$), 52.1 (CHNO), 42.5 (CHCH₂Si), 22.4 (CH_2CHO), 17.1 (CH_2CHN), 16.6 (CH_2Si), -2.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -2.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (film, NaCl): ν = 2961, 1728 1413, 1260, 1087, 1028, 799 cm^{-1} .

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{NaSi}$: calcd. 644.2808, found 644.2802.

1S,4R,5R)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-7-(pyridin-2-yl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene (233):



[CuI(CH₃CN)₄]PF₆ (32.8 mg, 0.088 mmol, 10 mol%) were added to a flame dried Schlenk tube under argon atmosphere. The catalyst was dried at room temperature for 15 min under vacuum. The Schlenk tube was recharged with argon and anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added to the mixture. The solution was then cooled to -78 °C, a solution of 2-nitrosopyridine (104.5 mg, 0.968 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added dropwise over 10 min and the resulting dark blue solution was stirred for 15 min. A solution of the triene **164** (200 mg, 0.88 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added slowly over 1 h at -78 °C. After completion of the addition stirring was continued at -78 °C for 30 min. The mixture was slowly warmed to 25 °C and was stirred for 30 min at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was subjected to alimine chromatography to afford the isomeric adducts **233** (57 mg, 20%).

R_f = 0.15, (petroleum ether/EtOAc 90:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.2-7.97 (m, 1H, aromatic-H), 7.53-7.02 (m, 8H, aromatic-H), 6.75-6.51 (m, 1H, olefinic-H), 6.75-6.51 (m, 1H, olefinic-H), 6.20-6.09 (m, 1H, olefinic-H), 6.09-5.83 (m, 1H, olefinic-H), 5.73-5.51 (m, 1H, olefinic-H), 5.39-5.27 (m, 1H, CHO), 4.68-4.44 (m, 1H, CHNH), 2.91-2.67 (m, 1H, (CHCH₂Si)), 0.29 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 147.1 (CH aromatic), 137.6 (CH olefinic), 136.9 (Cq aromatic), 134.6 (CH olefinic), 133.5 (2 x CH aromatic), 132.4 (CH aromatic), 129.5 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 125.0 (CH olefinic), 123.9 (CH olefinic), 116.3 (CH aromatic), 111.3 (CH aromatic), 74.6 (CHO), 53.9 (CHN), 41.0 (CHSi), -3.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (film, NaCl): ν = 2954, 1588, 1461, 1430, 1250, 1113, 805 cm^{-1}

MS (ESI) m/z (%): 335 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OSiNa}$: calcd. 335.1574, found 642.1567.

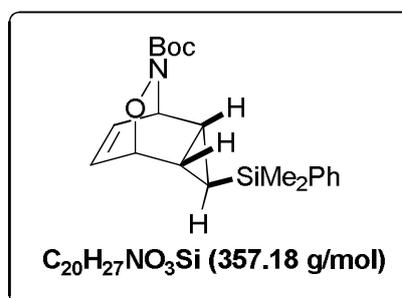
Experimental part chapter III.

General procedure for acylnitroso cycloaddition:

Method A: *n*-Bu₄NiO₄ (1.2 to 1.5 eq.), RNHOH (1.2 to 1.5 eq.), in CH₂Cl₂
Silyltriene (1 mmol) and *n*-Bu₄NiO₄ (1.2 to 1.5 mmol.) were dissolved in CH₂Cl₂ (0.1 M) and RNHOH (1.2 to 1.5 mmol.) in CH₂Cl₂ was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc mixture, the eluant ratio depends on the product and is precised for each following case) affording the desired cycloadducts.

Method B: NaIO₄ (1 to 2.5 eq.), RNHOH (1 to 2.5 eq.), in MeOH/H₂O (3/1) or MeCN/H₂O (3/1)
Silyltriene (1 mmol) and NaIO₄ (1 to 2.5 eq) were dissolved in a 3/1mixture of MeOH/H₂O (0.1 M), and RNHOH (1 to 2.5 eq) in MeOH was added dropwise. The resulting solution was stirred for 12 hours at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc mixture) affording the desired cycloadducts

3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-6-oxa-7-aza-tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (240):



Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.15 g, 0.66 mmol), *n*-Bu₄NiO₄ (0.344 g, 0.79 mmol) and BocNHOH (0.107 g, 0.79 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The crude residue was purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90:10), affording **240** as a yellow solid (0.168 g, 71%) recrystallized from EtOAc.

Rf=0.5 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

Mp. = 105-107°C (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.50-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 6.14-6.04 (m, 2H, olefinic-H), 5.04-4.98 (m, 2H, CHO and CHN), 1.48-1.42 (m, 10H, Boc and CHcyp), 1.37-1.31 (m, 1H, CHcyp), 0.23 (s, 6H, Si(CH₃)₂). -0.35 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, (cyp)CHSi).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 157.9 (C=O (Boc)), 137.8 (aromatic Cq), 133.7 (2 x aromatic CH), 129.3 (aromatic CH), 127.9 (2 x aromatic CH), 126.4 (CH olefinic), 126.3 (CH

olefinic), 81.7 (C_q (Boc)), 75.0 (CHO), 54.1 (CHN), 28.3 (C(CH₃)₃), 10.8 (CHcyp), 8.6 (CHcyp), 6.5 (CHcyp), -3.5 (Si(CH₃)₂)).

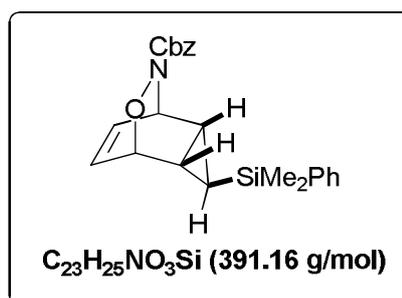
IR (solid, KBr): $\nu = 2978, 2930, 1703, 1368, 1368, 1250, 1164, 1097, 834 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 737 [2M+Na]⁺ (85), 403 [M+2Na]⁺ (100), 249 [M+Na-NOBoc]⁺ (48).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₇NO₃NaSi: calcd 380.1652; found 380.1654.

Element. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₇NO₃Si (357.18): C 67.19, H 7.61, N 3.92; found: C 67.20, H 7.78, N 3.96.

5-Aminoxy-7-(dimethyl-phenyl-silanyl)-bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2-carboxylic acid benzyl ester (241):



Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.45 g, 2.0 mmol), *n*-Bu₄NiO₄ (1.04 g, 2.4 mmol) and CbzNHOH (0.408 g, 2.40 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90:10), affording **241** as a yellow oil (0.63 g, 81%).

Rf=0.5 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.51-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.40-7.30 (m, 8H, aromatic-H), 6.16-6.06 (m, 2H, olefinic-H), 5.21-5.17 (m, 2H, (OCH₂Ph)), 5.14-5.04 (m, 2H, CHO and CHN), 1.53-1.45 (m, 1H, CHcyp), 1.41-1.33 (m, 1H, CHcyp), 0.24 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.33 (t, $J = 4.92\text{Hz}$, 1H, (cypCHSi)).

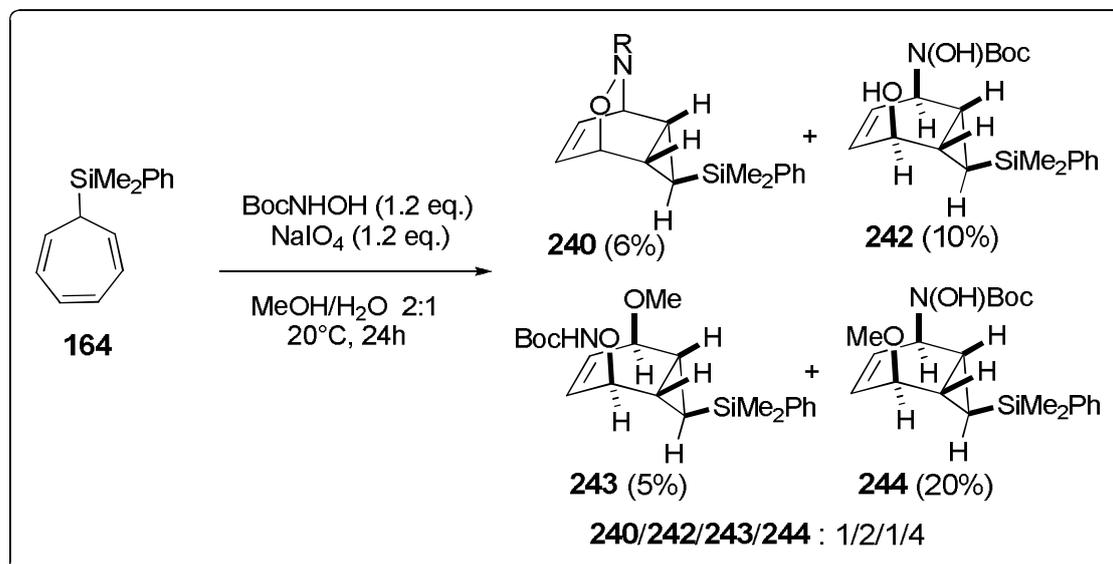
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 158.4 (C=O (Cbz)), 137.7 (aromatic Cq), 136.0 (aromatic Cq), 133.7 (2 x aromatic CH), 129.4 (aromatic CH), 128.6 (2 x aromatic CH), 128.3 (2 x aromatic CH), 128.2 (aromatic CH), 128.0 (2 x aromatic CH), 126.5 (CH olefinic), 126.4 (CH olefinic), 75.4 (CHO), 67.8 ((OCH₂Ph)), 54.3 (CHN), 10.7 (CHcyp), 8.4 (CHcyp), 6.6 (CHcyp), -3.5 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): $\nu = 3066, 1738, 1700, 1324, 1250, 1113, 1021, 925, 831, 735, 698 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 414 [M+Na]⁺ (8), 249 [M+Na-CbzNO]⁺ (43).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₃H₂₅NO₃NaSi: calcd 414.1495; found 414.1494.

tert-butyl (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**242**), *tert*-butyl (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**243**) and *tert*-butyl (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**244**) :



Following the general procedure B above, a mixture of **165** (0.455 g, 2 mmol), NaIO₄ (0.428 g, 2 mmol) and BocNHOH (0.267 g, 2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90:10), affording a (1/2/1/4) mixture of (**240/242/243/244**), (40 mg of **240** (5%), 70 mg of **242** (10%), 35 mg of **243** (5%), 150 mg of **244** (20%)).

A 1/2/1/4 ratio of **240/242/243/244** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

tert-butyl (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**242**) :

Rf=0.15 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.75-7.67 (m, 2H, aromatic-H), 7.57-7.49 (m, 3H, aromatic-H), 7.26 (brs, OH), 5.88 (d, *J* = 10.17 Hz, 1H, olefinic-H), 5.61-5.51 (m, 1H, olefinic-H), 4.91-4.81 (m, 2H, CHOH and CHNO), 1.75 (t, *J* = 6.39 Hz, 1H, CHcyp), 1.64 (s, 9H, Boc), 1.42 (t, *J* = 6.04 Hz, 1H, CHcyp), 0.41 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.00 (t, *J* = 6.39 Hz, 1H, cypCHSi).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.5 (C=O (Boc)), 138.4 (Cq aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 133.5 (CH olefinic), 129.2 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 120.6 (CH olefinic), 82.1 (Cq (Boc)), 65.6 (CHOH), 53.6 (CHNO), 28.4 (C(CH)₃), 21.9 (CHcyp), 18.6 (CHcyp), 1.0 (CHcyp), -3.6 (Si(CH)₂), -3.7 (Si(CH)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3275, 2976, 1693, 1368, 1254, 1164, 1114, 830, 701 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 398 [M+Na]⁺ (16), 342 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₉NO₄NaSi: calcd 398.1758; found 398.1766.

tert-butyl (1R,2R,5S,6S,7S)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yloxy carbamate (243) :

Rf=0.4 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.53-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.32 (m, 3H, aromatic-H), 6.57 (brs, NH), 5.96 (dd, J = 9.78 Hz and J = 5.28 Hz, 1H, olefinic-H), 5.66 (dd, J = 5.67 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, olefinic-H), 4.92 (d, J = 5.28 Hz, 1H, CHOMe), 4.06 (d, J = 5.28 Hz, 1H, CHONH), 3.41 (s, 3H, CH₃O), 1.50 (s, 9H, Boc), 1.40-1.33 (m, 1H, CHcyp), 1.24-1.16 (m, 1H, CHcyp), 0.24 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.34 (t, J = 6.78 Hz, 1H, (cypCHSi)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 156.1 (C=O (Boc)), 138.3 (C_q aromatic), 133.9 (2 x CH aromatic), 133.7 (CH olefinic), 129.3 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 125.0 (CH olefinic), 81.6 (C_q (Boc)), 72.7 (CHOMe), 56.3 (CH₃O), 53.6 (CHON), 28.4 (C(CH₃)₃), 17.5 (CHcyp), 17.3 (CHcyp), 3.5 (CHcyp), -3.5 (Si(CH₃)₂), -3.7 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): ν = 3274, 2976, 1692, 1368, 1252, 1166, 1098, 829, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) : 412 [M+Na]⁺ (25), 356 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₁H₃₁NO₄NaSi: calcd 412.1914; found 412.1907.

tert-butyl (1R,2R,5S,6S,7R)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (244) :

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.57 (m, 2H, aromatic-H), 7.46-7.36 (m, 3H, aromatic-H), 6.86 (brs, OH), 5.81-5.78 (d, J = 10.17 Hz, 1H, olefinic-H), 5.54-5.45 (m, 1H, olefinic-H), 4.78-5.77 (d, J = 5.28 Hz, 1H, CHOMe), 4.41-4.35 (m, 1H, CHNOH), 3.41 (s, 3H, CH₃O), 1.62-1.60 (m, 1H, CHcyp), 1.57 (s, 9H, Boc), 1.25-1.22 (m, 1H, CHcyp), 0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.00 (t, J = 6.39 Hz, 1H, (cypCHSi)).

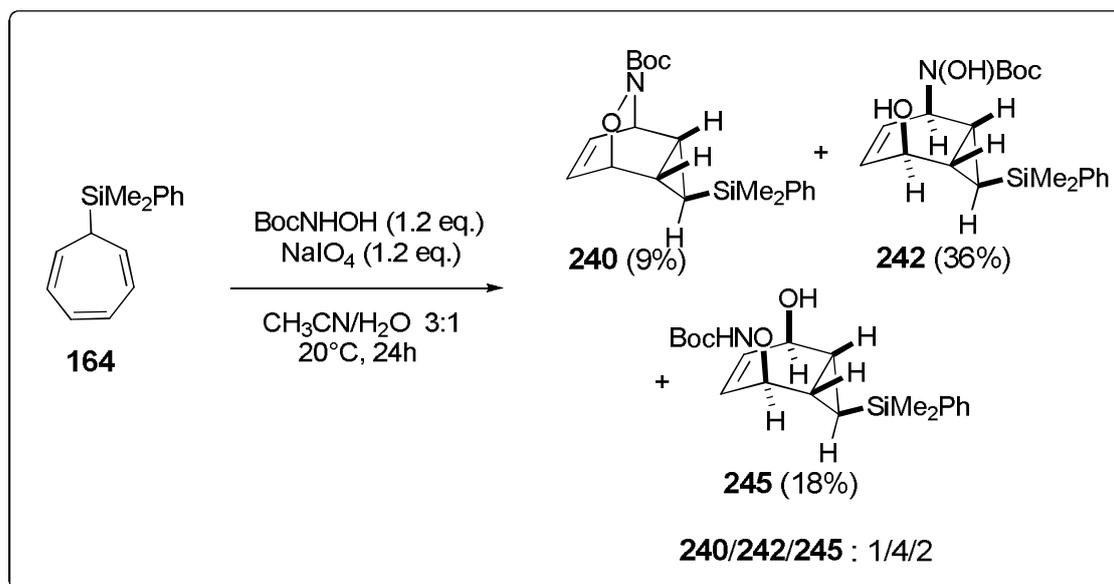
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.6 (C=O (Boc)), 138.4 (C_q aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 131.6 (CH olefinic), 129.2 (CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 121.0 (CH olefinic), 82.3 (C_q (Boc)), 74.0 (CHO), 55.4 (CH₃O), 54.1 (CHN), 28.4 (C(CH₃)₃), 17.9 (CHcyp), 17.8 (CHcyp), 1.2 (CHcyp), -3.4 (Si(CH₃)₂), -3.5 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): ν = 3420, 2976, 1687, 1368, 1367, 1252, 1166, 1096, 829, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) : 412 [M+Na]⁺ (25), 356 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₁H₃₁NO₄NaSi: calcd 412.1914; found 412.1915.

tert-butyl (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-ylloxycarbamate (**245**) :



Following the general procedure B above, a mixture of **165** (0.400 g, 1.77 mmol), NaIO₄ (0.428 g, 2 mmol) and BocNHOH (0.267 g, 2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20 to 90:10), affording a (1/4/2) mixture of (**240/242/245**) (62 mg of **240** (9%), 241 mg of **242** (38%)), 120 mg of **245** (18%).

A 1/4/2 ratio of **240/242/245** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

R_f=0.3 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

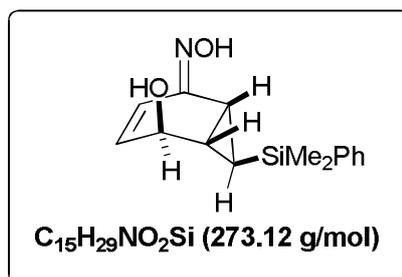
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.98 (brs, NH), 7.34-7.24 (m, 2H, aromatic-H), 7.18-7.08 (m, 3H, aromatic-H), 5.76 (dd, *J* = 10.17 Hz and *J* = 5.64 Hz, 1H, olefinic-H), 5.26 (dd, *J* = 10.17 Hz and *J* = 5.64 Hz, 1H, olefinic-H), 4.59 (d, *J* = 5.28 Hz, 1H, CHOH), 4.06 (d, *J* = 5.28 Hz, 1H, CHONH), 3.41 (s, 3H, CH₃O), 2.95 (brs, OH), 1.26-1.18 (m, 10H, Boc and CH_{cyp}), 0.91 (t, *J* = 6.42 Hz, 1H, CH_{cyp}), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.52 (t, *J* = 6.42 Hz, 1H, (cypCHSi)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.4 (C=O (Boc)), 138.4 (C_q aromatic), 133.7 (2 x CH aromatic), 131.2 (CH olefinic), 129.2 (CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 122.0 (CH olefinic), 82.4 (C_q (Boc)), 64.0 (CHOH), 54.2 (CHON), 28.4 (C(CH₃)₃), 20.8 (CH_{cyp}), 16.2 (CH_{cyp}), 3.6 (CH_{cyp}), -3.6 (Si(CH₃)₂), -3.7 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3275, 2977, 1691, 1368, 1253, 1164, 1114, 830, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 398 [M+Na]⁺ (39), 342 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (25), 280 [M+Na-NHBoc]⁺ (100), 250 [M+Na-OH-ONHBoc]⁺ (60).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₉NO₄NaSi: calcd 398.1758; found 398.1759.

(1R,5S,6S,7R)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one oxime (246):

Cycloadducts **241** (50 mg, 0.14 mmol) and NaIO₄ (30 mg, 0.14 mmol) were dissolved in a 1/1 mixture of CH₃CN /H₂O (4/4). The resulting solution was stirred for 24 hours at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc: 70/30). Compound **246** was obtained as a pale yellow foam (30 mg, 79%).

Rf=0.15 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.50 (m, 2H, aromatic-H), 7.43-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 5.95-5.70 (m, 2H, olefinic-H), 4.80-4.72 (m, 1H, CHOH), 2.62-2.47 (m, 1H, CHcyp), 1.87-1.68 (m, 1H, CHcyp), 0.46-0.13 (m, 7H, Si(CH₃)₂ and (cypCHSi)).

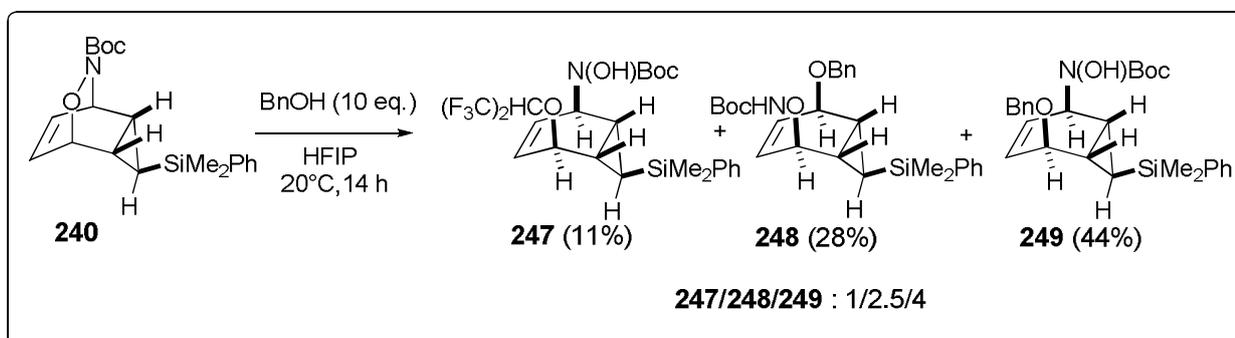
¹³C NMR (CDCl₃, 50.4 MHz): δ (ppm) = 155.4 (C=NOH), 137.4 (C_q aromatic), 134.0 (2 x CH aromatic), 133.7 (CH olefinic), 129.5 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH aromatic), 121.6 (CH olefinic), 65.6 (CHOH), 21.9 (CHcyp), 14.1 (CHcyp), 8.6 (CHcyp), -3.5 (Si(CH₃)₂), -4.0 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3272, 1659, 1427, 1251, 1115, 968, 836, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 274 [M+Na]⁺ (100), 239 [M-2 OH]⁺ (45).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₅H₁₉NO₂Si: calcd 274.1330; found 274.1334.

tert-butyl (1R,2S,5S,6S,7R)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**247**), *tert*-butyl (1S,2S,5S,6R,7R)-5-(benzyloxy)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yloxy carbamate (**248**) and *tert*-butyl(1R,2S,5S,6S,7R)-5(benzyloxy)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**249**):



Cycloadducts **240** (80 mg, 0.22 mmol) in HFIP (0.5 mL) was added BnOH (241.5 mg, 2.23 mmol) and the resulting solution was stirred for 14 hours at 20°C. After 12 h stirring, the reaction was complete (TLC monitoring). Then HFIP was evaporated under vacuum. The crude

reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc: 90/10), affording a (1/2.5/4/) mixture of (**247/248/249**) (12 mg of **247** (11%), 74 mg of **248** and **249** (172%).

A 2.5/4 ratio of **248/249** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

***tert*-butyl (1R,2S,5S,6S,7R)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**247**):**

Rf=0.67 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.58-7.46 (m, 2H, aromatic-H), 7.42-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 6.52 (brs, OH), 5.90-5.67 (m, 2H, olefinic-H), 5.07-4.90 (m, 1H, OCH(CF₃)₂), 4.86-4.79 (m, 1H, CHOH), 4.75-4.66 (CHNO), 1.5 (s, 9H, Boc), 1.43-1.40 (m, 1H, CHcyp), 1.28-1.13 (m, 1H, CHcyp), 0.25 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.44 (t, *J* = 6.84 Hz, 1H, (cypCHSi)).

¹³C NMR (CDCl₃, 50.5 MHz): δ (ppm) = 157.0 (C=O (Boc)), 137.9 (Cq aromatic), 133.3 (2 x CH aromatic), 129.5 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH aromatic), 127.3 (CH olefinic) 124.6 (CH olefinic), 118.9 (q, *J* = 308.2 Hz, CF₃), 82.9 (Cq (Boc)), 74.1 (CHOBn), 72.5-70.0 (m, OCH(CF₃)), 53.2 (CHNO), 28.4 (C(CH₃)₃), 17.5 (CHcyp), 16.8 (CHcyp), 3.4 (CHcyp), -3.9 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): ν = 3292, 2956, 1707, 1369, 1253, 1165, 1114, 830 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 525 [M+H]⁺ (40), 488 [M-(37)]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₂₃H₂₉F₆NO₄Si: calcd 525.3100; found 525.3112.

***tert*-butyl (1S,2S,5S,6R,7R)-5-(benzyloxy)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yloxy carbamate (**248**) and *tert*-butyl(1R,2S,5S,6S,7R)-5(benzyloxy)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (**249**):**

Rf=0.24 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.44-7.23 (m, 5H (248+249), aromatic-H), 7.21-6.96 (m, 22H (248+249), aromatic-H), 5.77-5.67 (m, 1.2H (249), olefinic-H), 5.64-5.55 (m, 1H (248), olefinic-H), 5.51-5.41 (m, 1.2H (249), olefinic-H), 5.29-5.15 (m, 1H (248), olefinic-H), 4.77-4.67 (m, 1.2H (c), CHOBn), 4.56-4.49 (m, 1H (248), CHOBn), 4.48-4.38 (m, 4.4H (248+249),

CH₂(Bn)), 4.33-4.22 (m, 1.2H (c), CHNO), 4.10-3.99 (m, 1H (248), CHONH), 1.42-1.14 (m, 27H (248+249), Boc and CHcyp), 1.10-0.95 (m, 2.2H (248+249), CHcyp), 0.10-0.0 (m, 16H, Si(CH₃)₂), -0.17 (t, *J* = 6.78 Hz, 1H (248), (cypCHSi)), -0.57 (t, *J* = 6.78 Hz, 1H (249), (cypCHSi)).

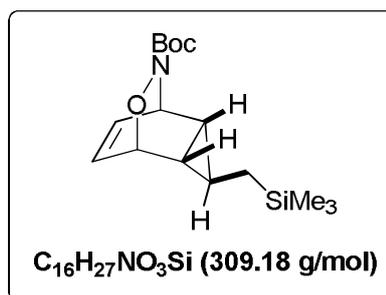
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

248: δ (ppm) = 157.7 (C=O (Boc)), 138.7 (Cq aromatic), 138.4 (Cq aromatic), 132.9 (2 x CH aromatic), 129.3 (CH olefinic), 129.2 (2 x CH aromatic), 128.7 (2 x CH aromatic), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.4 (CH aromatic) 120.9 (CH olefinic), 82.4 (Cq (Boc)), 72.1 (CHOBn), 72.2 (CH₂Bn), 53.7 (CHON), 28.4 (C(CH₃)₃), 18.4 (CHcyp), 18.0 (CHcyp), 1.4 (CHcyp), -3.3 (Si(CH₃)₂), -3.5 (Si(CH₃)₂)).

249: δ (ppm) = 156.2 (C=O (Boc)), 138.3 (Cq aromatic), 138.2 (Cq aromatic), 133.9 (2 x CH aromatic), 133.7 (CH olefinic), 128.5 (2 x CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 127.6 (CH aromatic) 124.8 (CH olefinic), 81.7 (Cq (Boc)), 70.6 (CHOBn), 70.5 (CH₂Bn), 54.2 (CHNO), 28.5 (C(CH₃)₃), 17.8 (CHcyp), 16.4 (CHcyp), 3.5 (CHcyp), -3.5 (Si(CH₃)₂), -3.7 (Si(CH₃)₂)).

MS (ESI) m/z (%): 488 [M+Na]⁺ (5), 432 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (45), 380 [M+Na-NHBoc]⁺ (10), 280 [M+Na-Boc-Ph]⁺ (100), 250 [M+Na-OH-ONHBoc]⁺ (90).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₂₇H₃₅NO₄NaSi: calcd 488.2227; found 488.2228.

5-Aminoxy-7-trimethylsilylmethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2-carboxylic acid tert-butyl ester (250):

Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.5 g, 2.8 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (1.81 g, 4.2 mmol) and BocNHOH (0.56 g, 4.2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90:10), affording **250** as a yellow solid (0.65 g, 75%) recrystallized from EtOAc.

Rf=0.4 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

M.p. = 68-70°C (EtOAc.)

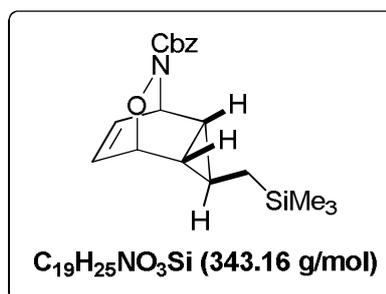
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 6.14-5.99 (m, 2H, olefinic-H), 4.95-4.85 (m, 2H, CHO and CHN), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.29-1.19 (m, 1H, CH_{cyp}), 1.17-1.07 (m, 1H, CH_{cyp}), 0.45-0.21 (m, 3H, (CH₂Si) and (cypCHCH₂Si)), -0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 50.4 MHz): δ (ppm) = 157.9 (C=O (Boc)), 127.0 (CH olefinic), 126.9 (CH olefinic), 81.6 (Cq (Boc)), 73.7 (CHO), 52.7 (CHN), 28.2 (C(CH₃)₃), 17.8 (CH₂Si), 16.5 (CH_{cyp}), 15.9 (CH_{cyp}), 13.4 (CH_{cyp}), -1.5 (Si(CH₃)₂).

IR (solid, KBr): ν = 2978, 1694, 1368, 1249, 1165, 1106, 860 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 332 [M+Na]⁺ (19), 641 (100) [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₆H₂₇NO₃NaSi: calcd 332.1652; found 332.1654.

5-Aminoxy-7-trimethylsilylmethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2-carboxylic acid benzyl ester (251):

Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.25 g, 1.47 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (0.954 g, 2.2 mmol) and CbzNHOH (0.368 g, 2.2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20), affording **251** as a yellow solid (0.317 g, 63%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.5 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

M.p. = 58-60°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.30 (m, 5H, aromatic-H), 6.31-6.15 (m, 2H, olefinic-H), 5.30 (AB system, J_{AB} = 24.5 Hz, 1H, CH₂ benzylic), 5.21-5.15 (m, 1H, CHO), 5.15-5.09 (m, 1H, CHN), 1.48-1.41 (m, 1H, CH₂cyp), 1.36-1.29 (m, 1H, CH₂cyp), 0.65-0.52 (m, 2H, (CH₂Si), 0.51-0.44 ((cypCHCH₂Si)), 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

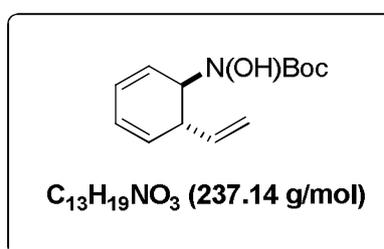
¹³C NMR (CDCl₃, 100.75 MHz): δ (ppm) = 158.5 (C=O (Cbz)), 136.0 (aromatic Cq), 128.5 (2 x aromatic CH), 128.2 (aromatic CH), 128.1 (2 x aromatic CH), 127.1 (olefinic CH), 127.0 (olefinic CH), 74.1 (CHO), 67.6 (CH₂ benzylic), 52.9 (CHN), 17.7 (CH₂Si), 16.5 (CH₂cyp), 15.7 (CH₂cyp), 13.2 (CH₂cyp), -1.5 (Si(CH₃)₂).

IR (solid, KBr): ν = 2962, 1651, 1417, 1260, 1065, 1022, 798 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 398 [adduct M+CH₃O+Na]⁺ (100), 366 [M+Na]⁺ (15), 344 [M+H]⁺ (21).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₉H₂₅NO₃NaSi: calcd 366.1495; found 366.1512.

***tert*-butyl hydroxy((1R,6R)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)carbamate (252):**



Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.5 g, 2.8 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (1.82 g, 4.2 mmol) and BocNHOH (0.558 g, 4.2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The reaction medium was then quenched using a 1:1 mixture of saturated solutions of Na₂S₂O₃ and Na₂CO₃. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90:10), affording **252** as a yellow oil (0.48 g, 72%).

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

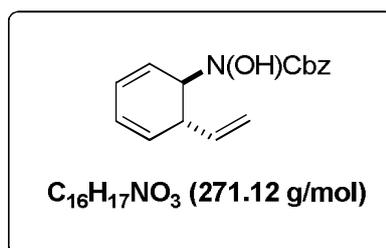
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.05-5.94 (m, 1H, olefinic-H), 5.94-5.85 (m, 1H, olefinic-H), 5.94-5.63 (m, 3H, olefinic-H), 5.23-5.02 (m, 1H, CH₂olefinic-H), 4.75-4.65 (m, 1H, CHN), 3.58-3.43 (m, 1H, CH₂allyl), 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 156.9 (C=O (Boc)), 138.6 (CH olefinic), 129.7 (CH olefinic), 126.1 (CH olefinic), 126.0 (CH olefinic), 123.0 (CH olefinic), 116.9 (CH₂olefinic), 82.1 (Cq (Boc)), 59.6 (CHN), 42.1 (CH₂allyl), 28.4 (C(CH₃)₃).

IR (film, NaCl): ν = 3292, 2956, 1707, 1369, 1253, 1165, 1114, 830 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 260 [M+Na]⁺ (100), 204 [M+Na-C(CH₃)₃]⁺ (16), 105 [M-N(OH)Boc] (11).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₃H₁₉NO₃Na: calcd 260.1257; found 260.1258.

benzyl hydroxy((1R,6R)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)carbamate (253):

Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.5 g, 2.8 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (1.82 g, 4.2 mmol) and CbzNHOH (0.558 g, 4.2 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The reaction medium was then quenched using a 1:1 mixture of saturated solutions of Na₂S₂O₃ and Na₂CO₃. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20), affording **253** as a yellow oil (0.6 g, 80%).

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

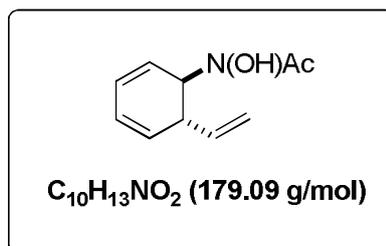
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.06 (brs, 1H, (OH)), 7.44-7.27 (m, 5H, aromatic-H), 6.07-5.97 (m, 5H, olefinic-H), 5.96-4.86 (m, 1H, olefinic-H) 5.84-5.66 (m, 3H, olefinic-H), 5.24-4.61 (m, 5H, CH₂(Cbz), CH₂-olefinic CHN), 3.66-3.51 (m, 1H, CHallyl).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.5 (C=O (Cbz)), 138.3 (olefinic CH), 135.8 (aromatic Cq), 129.5 (olefinic CH), 128.5 (2 x aromatic CH), 128.3 (aromatic CH), 128.1 (2 x aromatic CH), 126.2 (olefinic CH), 125.6 (olefinic CH), 123.0 (olefinic CH), 117.0 (olefinic CH₂), 68.0 (CH₂ benzylic), 59.9 (CHN), 41.8 (CHallyl).

IR (film, NaCl): ν = 3352, 2961, 2925, 1713, 1498, 1455, 1412, 1261, 1100, 1027, 832, 791 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 294 [M+Na]⁺ (100), 565 [2M+Na]⁺ (33).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₆H₁₇NO₃Na: calcd 294.1100; found 294.1088.

***N*-hydroxy-*N*-((1R,6R)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetamide (254):**

Following the general procedure A above, a mixture of **165** (0.2 g, 1.1 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (0.715 g, 1.65 mmol) and AcNHOH (0.124 g, 1.65 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The reaction medium was then quenched using a 1:1 mixture of saturated solutions of Na₂S₂O₃ and Na₂CO₃. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30), affording **254** as a yellow oil (0.12 g, 60%).

The NMR spectra showed the presence of a mixture of rotamers, which were assigned M for major compound and m for the minor one in the following ¹³C NMR characterization.

Rf=0.5 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, T = 323K): δ (ppm) = 7.93 (brs, 1H, OH), 6.17-5.53 (m, 5H, olefinic-H), 5.36-4.97 (m, 3H, CH_2 olefinic-H and CHN), 3.71-3.15 (m, 1H, CHallyl), 2.09 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ac})$).

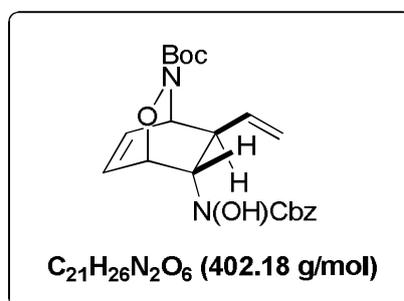
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50.5 MHz, T = 298 K): δ (ppm) = 172.5 (M, C=O (Ac)), 171.2 (m, C=O (Ac)), 138.2 (M, CH olefinic), 137.3 (m, CH olefinic), 129.5 (M, CH olefinic), 126.8 (M, CH olefinic), 126.3 (m, CH olefinic), 125.0 (m, CH olefinic), 124.8 (M, CH olefinic), 123.6 (m, CH olefinic), 122.9 (M, CH olefinic), 118.9 (m, CH_2 olefinic), 116.6 (M, CH_2 olefinic), 61.0 (m, CHN), 55.9 (M, CHN), 41.9 (M, CHallyl), 20.8 (M, $\text{CH}_3(\text{Ac})$), 19.2 (m, $\text{CH}_3(\text{Ac})$).

IR (film, NaCl): ν = 3183, 1613, 1418, 1159, 1035, 922, 689 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 185 $[\text{M}+\text{Na}-\text{OH}]^+$ (27).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$: calcd 202.0830; found 202.0841.

(1S,4R,7S,8R)-tert-butyl 7-((benzyloxycarbonyl)(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (**260**):



Following the general procedure A above, a mixture of **253** (0.4 g, 1.47 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$ (0.637 g, 1.47 mmol) and BocNHOH (0.315 g, 2.36 mmol) was stirred for 0.5 hour at 20°C. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30), affording **260** as a yellow oil (0.34 g, 70%).

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

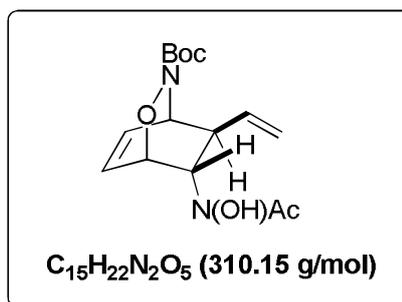
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.37 (brs, OH), 7.39-7.17 (m, 5H, aromatic-H), 6.54 (t, J = 6.39Hz, 1H, olefinic-H), 5.48 (t, J = 7.17Hz, 1H, olefinic-H), 6.05-5.89 (m, 1H, olefinic-H), 5.21-5.00 (m, 4H, CH_2 olefinic-H and CH_2 benzylic), 4.67-4.54 (m, 2H, CHO and CHN), 4.48 (t, J = 4.89 Hz, 1H, CHNOH), 2.63 (t, J = 6.03Hz, 1H, CHallyl), 1.41 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.8 (C=O (Boc)), 157.0 (C=O (Cbz)), 136.8 (olefinic CH), 135.4 (aromatic Cq), 131.5 (olefinic CH), 129.2 (olefinic CH), 128.5 (2 x aromatic CH), 128.3 (aromatic CH), 127.8 (2 x aromatic CH), 117.1 (olefinic CH_2), 82.7 (Cq (Boc)), 71.5 (CHO), 68.1 (CH_2 benzylic), 58.6 (CHN), 55.8 (CHNO), 41.7 (CHallyl), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (film, NaCl): ν = 3331, 2962, 2925, 1703, 1260, 1158, 1096, 1025, 800 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 425 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (36), 369 $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ (64), 325 $[\text{M}+\text{Na}-\text{Boc}]^+$ (100), 291 $[\text{M}+\text{Na}-\text{Cbz}]^+$ (16).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$: calcd 425.1683; found 425.1674.

(1S,4R,7S,8R)-tert-butyl 7-(N-hydroxyacetamido)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (261) :

Following the general procedure A above, a mixture of **254** (0.08 g, 0.44 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (0.203 g, 0.44 mmol) and BocNHOH (0.094 g, 0.7 mmol) was stirred for 0.5 hour at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30:70), affording **261** as a yellow solid (0.07 g, 60%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

M.p. = 140-142°C (EtOAc)

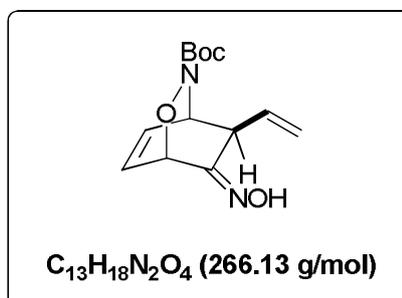
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.37 (brs, OH), 6.69-6.57 (m, 1H, olefinic-H), 6.51-6.37 (m, 1H, olefinic-H), 6.13-5.89 (m, 1H, olefinic-H), 5.29-5.03 (m, 3H, CH₂-olefinic and CHO), 4.72-4.56 (m, 2H, 2 x CHN), 2.71-2.55 (m, 1H, CHallyl), 2.09 (s, 3H, CH₃(Ac)) 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.9, 137.1, 136.8, 132.1, 131.8, 130.2, 129.4, 118.5-117.1 m, 83.3, 82.6, 71.7, 56.0, 55.0, 43.4-41.6 m, 28.3, 21.3-19.3 m. (because of the presence of rotamers, ¹³C signals often appear as massifs (m))

MS (ESI) *m/z* (%): 333 [M+Na]⁺ (36), 277 [M+Na-C(CH₃)₃]⁺ (87), 233 [M+Na-Boc]⁺ (100), 202 [M+Na-ONBoc]⁺ (27).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₂₂N₂O₅Na: calcd 333.1420; found 333.1406.

Element. Anal. Calcd. for C₁₅H₂₂N₂O₅ + 1 EtOAc: C, 57.27; H, 7.59. Found: C, 57.06; H, 7.27.

(1S,4R,8R)-tert-butyl 7-(hydroxyimino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (262):

Following the general procedure A above, a mixture of **253** (0.59 g, 2.17 mmol), *n*-Bu₄NIO₄ (2.35 g, 5.42 mmol) and BocNHOH (0.724 g, 5.42 mmol) was stirred for 0.5 hour at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30), affording **262** as a yellow solid (0.36 g, 63%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

M.p. = 132-134°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.69 (brs, OH), 6.73-6.65 (m, 1H, olefinic-H), 6.58-6.50 (m, 1H, olefinic-H), 5.97-5.83 (m, 1H, olefinic-H), 5.40-5.26 (m, 2H, CH₂olefinic-H) 5.00 (dd, $J = 6.03\text{Hz}$ and $J = 1.53\text{Hz}$, 1H, CHO), 4.82 (t, $J = 2.64\text{Hz}$, 1H, CHN), 2.62 (t, dd, $J = 7.17\text{Hz}$ and $J = 3.03\text{Hz}$, 1H, CHallyl.), 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 158.2 (C=O (Boc)), 154.9 (Cq, (CNOH)), 135.0 (CH olefinic), 132.7 (CH olefinic), 129.7 (CH olefinic), 119.2 (CH₂ olefinic), 82.7 (Cq, (Boc)), 72.9 (CHO), 57.2 (CHN), 42.6 (CHallyl), 28.2 (C(CH₃)₃).

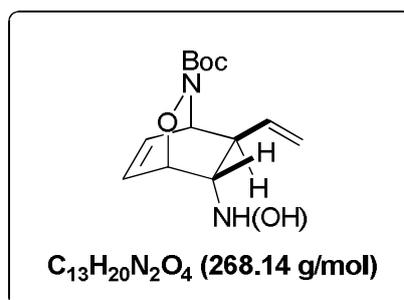
IR (solid, KBr): $\nu = 3367, 2979, 2933, 1708, 1369, 1159, 1047, 885, 845, 733\text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 289 [M+Na]⁺ (8), 555 [2M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₃H₁₈N₂O₄Na: calcd 289.1158; found 289.1160.

Element. Anal. Calcd. for C₁₃H₁₈N₂O₄: C, 58.63; H, 6.81; N, 10.52. Found: C, 58.39; H, 6.79; N, 10.28.

(1S,4R,7S,8S)-tert-butyl 7-(hydroxyamino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (263):



To a stirred acetic acid (1 ml) at 20°C under nitrogen are added **262** (0.100 g, 0.37 mmol) and sodium cyanoborohydride (0.035, 0.555 mmol). The mixture is stirred for 18h and then water is added. The mixture is made basic with hydroxide and the resulting white solid is collected. The aqueous filtrate is extracted with ether and the ether extract is dried and concentrated in vacuo to afford a white solid. The crude residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: (50:50), affording **263** as a white solid (0.05 g, 50%) recrystallized from EtOAc.

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 40:60).

M.p. = 126-128°C (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.71(t, $J = 7.53\text{ Hz}$, 1H, olefinic-H), 6.45 (t, $J = 7.53\text{ Hz}$, 1H, olefinic-H), 6.06-5.93 (m, 1H, olefinic-H), 5.23-5.13 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 5.07-4.99 (m, 1H, CHNOH), 4.62-4.56 (t, 1H, CHO), 3.42 (t, $J = 4.14\text{Hz}$, 1H, CHN), 1.68-1.60 (m, 1H, CHallyl.), 1.44 (s, 9H, Boc).

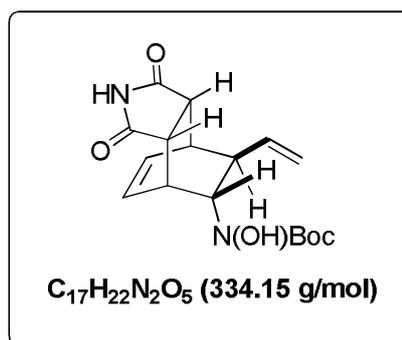
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 158.1 (C=O (Boc)), 137.0 (CH olefinic), 134.2 (CH olefinic), 128.7 (CH olefinic), 117.2 (CH₂ olefinic), 82.3 (Cq, (Boc)), 71.5 (CHO), 62.50 (CHNOH), 55.2 (CHN), 42.7 (CHallyl), 28.3 (C(CH₃)₃).

IR (solid, KBr): $\nu = 3252, 2925, 1731, 1704, 1368, 1249, 1161, 915, 723\text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI) m/z (%): 559 [2M+Na]⁺, (100) 291 [M+Na]⁺ (24).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₃H₂₀N₂O₄Na: calcd 291.1306; found 291.1306.

Element. Anal. Calcd. for C₁₃H₂₀N₂O₄: C, 58.19; H, 7.51; N, 10.44. Found: C, 58.22; H, 7.51; N, 10.43.

Cycloadduct (264):

A solution of **253** (150 mg, 0.63 mmol), and maleimide (2153 mg, 1.58 mmol) in benzene was submitted to reflux for 24h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 60:40). Compound **264** was obtained as a pale yellow solid (120 mg, 60%), and as a 8:1 mixture of two non separable diastereoisomers (major: d1; minor: d2).

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

M.p. = 169-171°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.45 (brs, d2, 0.23H, NH), 7.69 (brs, d1, 1H, NH), 6.29-6.08 (m, d1+d2, 2H + 0.56H, olefinic-H), 5.89-5.75 (M, d1, 1H, olefinic-H), 5.64-5.51 (m, d1, 0.26H, olefinic-H), 5.25-5.09 (m, d1, 2H, CH₂ olefinic-H), 5.07-4.89 (m, d2, 0.56H, CH₂ olefinic-H), 4.10-4.03 (m, d1+d2, 1H+0.25H, CHNOH), 3.77-3.71 (m, d2, 0.26H, CH), 3.67-3.61 (m, d2, 0.26 H, CH), 3.18-3.06 (m, d1, 1H, CH), 3.11-3.08 (m, d2, 0.26H, CH), 3.04-2.90 (m, d1, 3H, CH), 2.78-2.70 (m, d2, 0.25H, CHallyl.), 2.58-2.48 (m, d1, 1H, CHallyl.), 1.49-1.36 (m, d1+d2, 12H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

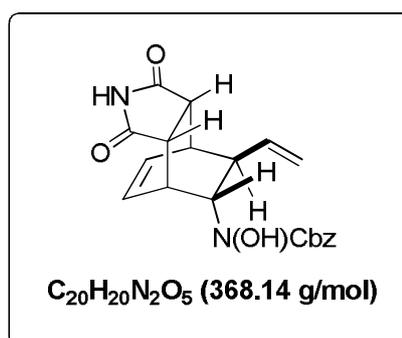
d1: δ (ppm) = 180.2 (C=O (maleimide)), 178.6 (C=O (maleimide)), 156.3 (C=O (Boc)), 137.5 (olefinic CH), 130.8 (olefinic CH), 130.6 (olefinic CH), 116.8 (olefinic CH₂), 82.8 (Cq, Boc), 60.0 (CHN), 45.5 (CH), 42.8 (CHallyl), 41.2 (CH), 37.8 (CH), 37.4 (CH), 28.3 (CH₃, Boc).

d2: δ (ppm) = 180.1 (C=O (maleimide)), 179.6 (C=O (maleimide)), 156.8 (C=O (Boc)), 140.3 (olefinic CH), 132.0 (olefinic CH), 131.5 (olefinic CH), 115.4 (olefinic CH₂), 82.7 (Cq, Boc), 60.8 (CHN), 53.0 (CH), 45.8 (CHallyl), 41.3 (CH), 39.8 (CH), 36.9 (CH), 28.4 (CH₃, Boc).

IR (solid, KBr): ν = 3256, 2976, 1744, 1702, 1368, 1185, 1224, 697 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 691 [2M+Na]⁺ (80), 357 [M+Na]⁺ (100), 235 [M-Boc]⁺ (11).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₇H₂₂N₂O₅Na: calcd 357.1420; found 357.1421.

Cycloadduct (264):

A solution of **254** (150 mg, 0.55 mmol), and maleimide (269 mg, 2.77 mmol) in toluene was submitted to reflux for 24h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 60:40). Compound **265** was obtained as a pale yellow foam (130 mg, 65%), and as a 9:1 mixture of two non separable diastereoisomers (major: d1; minor: d2).

Rf=0.1 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.82-8.54 (m, d1+d2, 1H + 0.12H, NH), 7.51-7.28 (m, d1+d2, 5 H, aromatic-H), 7.21-7.02 (m, d2, 0.7H, aromatic-H), 6.34-6.09 (m, d1+d2, 2H + 0.16H, olefinic-H), 5.8 (ddd, d1, J = 6.4 Hz, J = 10.5 Hz and J = 16.9 Hz, 1H, olefinic-H), 5.65-5.47 (m, d2, 0.12H, olefinic-H), 5.25-5.09 (m, d1, 4H, CH₂ olefinic-H and CH₂ benzylic), 5.07-4.89 (m, d2, 0.5H, CH₂ olefinic-H and CH₂ benzylic), 4.20-4.11 (m, d1, 1H, CHNOH), 4.10-4.02 (m, d2, 0.13H, CHNOH), 3.88-3.81 (m, d2, 0.13H, CH), 3.66-3.57 (m, d2, 0.12 H, CH), 3.25-3.12 (m, d1, 1H, CH), 3.11-3.08 (m, d2, 0.12H, CH), 3.08-2.89 (m, d1, 3H, CH), 2.79-2.72 (m, d2, 0.14H, CHallyl.), 2.60-2.51 (m, d1, 1H, CHallyl.).

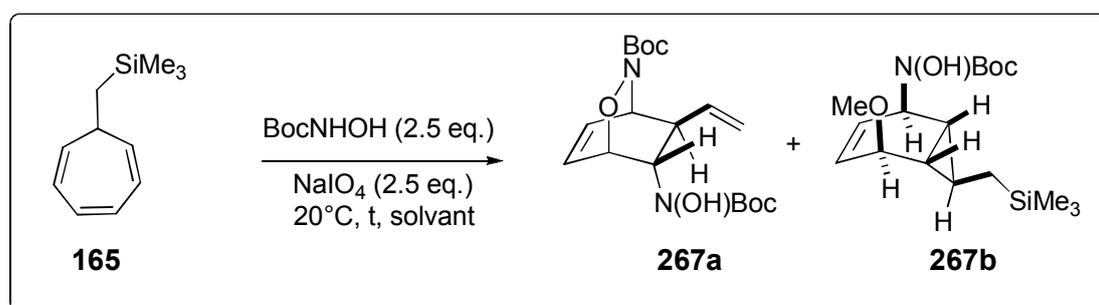
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 179.4 (C=O (maleimide)), 178.4 (C=O (maleimide)), 156.8 (C=O (Cbz)), 137.0 (olefinic CH), 135.7 (aromatic Cq), 131.4 (olefinic CH), 130.4 (olefinic CH), 128.8 (2 x aromatic CH), 128.6 (aromatic CH), 128.3 (2 x aromatic CH), 117.3 (olefinic CH₂), 68.6 (CH₂benzylic), 60.2 (CHN), 45.4 (CH), 42.8 (CHallyl), 39.8(CH), 37.8 (CH), 36.9 (CH).

IR (film, NaCl): ν = 3227, 2976, 1769, 1708, 1367, 1185, 753 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 391 [M+Na]⁺ (20), 167 [N(OH)Cbz+H]⁺ (38).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₀N₂O₅Na: calcd 391.1264; found 391.1269.

(1S,4R,7S,8R)-*tert*-butyl 7-(*tert*-butoxycarbonyl(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (**267a**) *tert*-butyl hydroxy((1S,2S,5S,6R,7R)-5-methoxy-7-((trimethylsilyl)methyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate **267b**:



Following the general procedure B above, a mixture of **165** (0.8 g, 4.49 mmol), NaIO₄ (2.40 g, 11.22 mmol) and BocNHOH (1.5 g, 11.22 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:20), affording a 8/1 mixture of **267a/267b** (850 mg of **267a** (52%), 80 mg of **267b** (5%).

A 8/1 ratio of **267a/267b** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

(1S,4R,7S,8R)-tert-butyl 7-(tert-butoxycarbonyl(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (267a):

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

M.p. = 129-131°C (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8.09 (brs, OH), 6.59 (t, *J* = 7.32 Hz, 1H, olefinic-H), 5.48 (t, *J* = 6.36 Hz, 1H, olefinic-H), 6.06-5.95 (m, 1H, olefinic-H), 5.25-5.10 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 4.67-4.59 (m, 2H, CHO and CHN), 4.47-4.41 (t, 1H, CHNOH), 2.68-2.60 (m, 1H, CHallyl.), 1.43 (s, 18H, Boc).

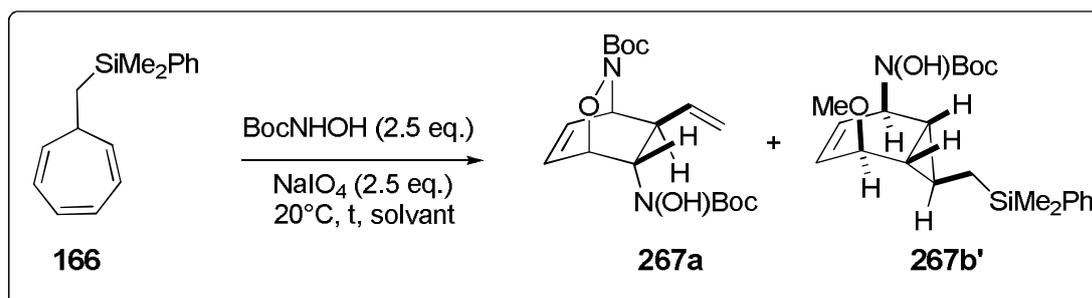
¹³C NMR (CDCl₃, 100.5 MHz): δ (ppm) = 157.9 (C=O (Boc)), 156.6 (C=O (Boc)), 137.2 (CH olefinic), 131.4 (CH olefinic), 129.5 (CH olefinic), 117.1 (CH₂ olefinic), 82.7 (Cq (Boc)), 82.2 (Cq (Boc)), 71.9 (CHO), 58.7 (CHN), 56.0 (CHNO), 42.0 (CHallyl), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.2 (C(CH₃)₃).

IR (solid, KBr): ν = 3304, 2978, 1693, 1368, 1251, 1164, 1110, 848, 710 cm⁻¹.MS (ESI) *m/z* (%): 391 [M+Na]⁺ (17), 335 [M+Na-C(CH₃)₃]⁺ (58), 291 [M+Na-Boc]⁺ (26), 235 [M+Na-ONBoc-N(OH)Boc]⁺ (100).HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₈H₂₈N₂O₆Na: calcd 391.1839; found 391.1843.**tert-butyl hydroxy((1S,2S,5S,6R,7R)-5-methoxy-7-((trimethylsilyl)methyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate 267b:**

Rf=0.22 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.63 (brs, OH), 5.90 (dd, *J* = 9.78 Hz and *J* = 5.64 Hz, 1H, olefinic-H), 5.62 (dd, *J* = 11.67 Hz and *J* = 5.25 Hz, 1H, olefinic-H), 4.93(d, *J* = 5.28 Hz, 1H, CHOMe), 4.05 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H, CHNOH), 3.41 (s, 3H, CH₃O), 1.50 (s, 9H, Boc), 1.17-1.08 (m, 1H, CHcyp), 0.91-0.65 (m, 1H, CHcyp), 0.65-0.49 (m, 2H, (CH₂Si)), 0.43-0.33 (m, 1H, CHcyp), 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 155.9 (C=O (Boc)), 128.9 (CH olefinic), 126.1 (CH olefinic), 81.5 (Cq (Boc)), 72.0 (CHOMe), 56.1 (CH₃O), 52.7 (CHNO), 28.5 (C(CH₃)₃), 22.2 (CHcyp), 20.9 (CHcyp), 20.4 (CH₂Si) 13.8 (CHcyp), -1.27 (Si(CH₃)₃).

IR (film, NaCl): ν = 3281, 2978, 1697, 1456, 1368, 1249, 1168, 1106, 859 cm⁻¹.MS (ESI) *m/z* (%): 705 [2M+Na]⁺ (100), 364 [M+Na]⁺ (58), 254 [M+Na-CH₂SiMe₃]⁺ (11).HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₇H₃₁NO₄SiNa: calcd 364.1914; found 364.1922.**(1S,4R,7S,8R)-tert-butyl 7-(tert-butoxycarbonyl(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (267a) and tert-butyl (1S,2S,5S,6R,7R)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-5-methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (267 b'):**

Following the general procedure B above, a mixture of **166** (0.48 g, 2.0 mmol), NaIO₄ (1.71 g, 8.0 mmol) and BocNHOH (1.06 g, 8.0 mmol) was stirred for 14 hours at 20°C. The residue

obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80:15), affording a mixture of **267a/267b'**

tert-butyl (1S,2S,5S,6R,7R)-7-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-5-methoxybicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl(hydroxy)carbamate (267b'):

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 6.67 (brs, OH), 5.90 (dd, *J* = 10.17 Hz and *J* = 5.64 Hz, 1H, olefinic-H), 5.62 (dd, *J* = 10.17 Hz and *J* = 5.64 Hz, 1H, olefinic-H), 4.87 (d, *J* = 5.28 Hz, 1H, CHOMe), 3.86 (d, *J* = 5.64 Hz, 1H, CHNOH), 3.32 (s, 3H, CH₃O), 1.50 (s, 9H, Boc), 1.05 (t, *J* = 4.89 Hz, 1H, CHcyp), 0.92 (AB system, *J*_{AB} = 13.32 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.74 (AB system, *J*_{AB} = 12.70 Hz, 1H, (CH₂Si)), 0.70-0.42 (m, 1H, CHcyp), 0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

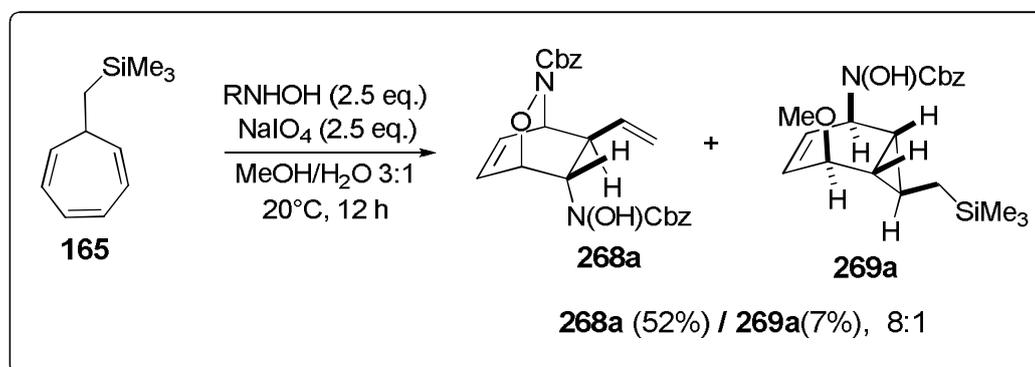
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 155.9 (C=O (Boc)), 139.0 (C_q aromatic), 133.6 (2 x CH aromatic), 129.1 (CH olefinic), 128.8 (CH aromatic), 127.9 (2 x CH aromatic), 125.9 (CH olefinic), 81.4 (C_q (Boc)), 71.8 (CHOMe), 56.0 (CH₃O), 52.5 (CHNO), 28.5 (C(CH₃)₃), 22.1 (CHcyp), 21.1 (CHcyp), 19.7 (CH₂Si), 13.6 (CHcyp), -2.6 (Si(CH₃)₂), -2.9 (Si(CH₃)₂).

IR (film, NaCl): ν = 3446, 2977, 1694, 1367, 1167, 1111, 834, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 426 [M+Na]⁺ (100), 829 [M+2Na]⁺ (20).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₀N₂O₅Na: calcd 426.2071; found 426.2070.

(1S,4R,7S,8R)-benzyl 7-((benzyloxycarbonyl)(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (268a) and benzyl hydroxy((1S,2S,5S,6R,7R)-5-methoxy-7-((trimethylsilyl)methyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (269a):



Following the general procedure B above, a mixture of **165** (0.65 g, 3.65 mmol), NaIO₄ (2.1 g, 9.12 mmol) and CbzNHOH (1.64 g, 9.12 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70:30), affording a 8/1 mixture of **268a/269a** (820 mg of **268a** (52%), 90 mg of **269a** (7%)).

A 8/1 ratio of **268a/269a** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

(1S,4R,7S,8R)-benzyl 7-((benzyloxycarbonyl)(hydroxy)amino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (268a) :

Oily yellow product

Rf=0.3 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.37 (brs, OH), 7.47-7.22 (m, 10H, aromatic-H), 6.63-6.40 (m, 2H, olefinic-H), 6.05-5.90 (m, 1H, olefinic-H), 5.23-5.07 (m, 6H, CH₂ olefinic-H and 2 x CH₂ benzylic), 4.79-4.70 (m, 1H, CHO), 4.67-4.61 (m, 1H, CHN), 4.52 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHNOH), 2.68 (t, *J* = 6.4Hz, 1H, CHallyl).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 158.4 (C=O (Cbz)), 157.2 (C=O (Cbz)), 136.5 (CH olefinic), 135.7 (Cq aromatic), 135.4 (Cq aromatic), 131.9 (CH olefinic), 129.4 (CH olefinic), 128.7 (2 x CH aromatic), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.5 (CH aromatic), 128.4 (CH olefinic), 128.2 (2 x CH aromatic), 128.0 (2 x CH aromatic), 117.6 (CH₂ olefinic), 71.9 (CHO), 68.7 (CH₂ benzylic), 68.2 (CH₂ benzylic), 58.7 (CHN), 56.0 (CHNOH), 41.8 (CHallyl).

IR (film, NaCl): ν = 3331, 2962, 2925, 1703, 1260, 1158, 1096, 1025, 800 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 459 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₈H₂₈N₂O₆Na: calcd 459.1499; found 459.1505.

benzyl hydroxy((1S,2S,5S,6R,7R)-5-methoxy-7-((trimethylsilyl)methyl)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (269a):

269a was obtained as a yellow oil. This compound was not perfectly pure, it was obtained as a non separable mixture with a slight quantity of the CbzNHOH reagent.

Rf=0.4 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.49-7.27 (m, 5H+10H of CbzNHOH, aromatic-H), 5.96 (dd, *J* = 5.7 Hz and *J* = 5.3 Hz, 1H, olefinic-H), 5.68 (dd, *J* = 4.3 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, olefinic-H), 5.28-4.97 (m, 3H +4H of CbzNHOH and CHOMe), 4.08-4.03 (m, 1H, CHN), 3.39 (s, 3H, CH₃O), 1.17-1.09 (m, 1H, CHcyp), 1.01-0.93 (m, 1H, CHcyp), 0.65-0.46 (m, 2H, (CH₂Si)), 0.43-0.34 (m, 1H, CHcyp), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)).

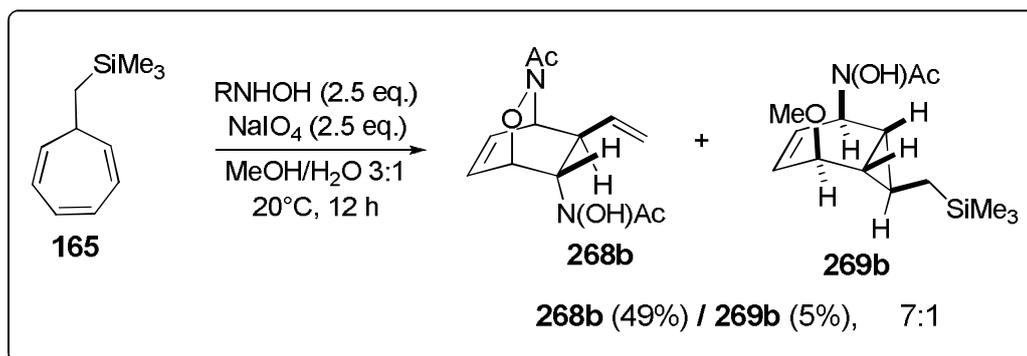
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.2 (CbzNHOH), 156.2 (C=O (Cbz)), 136.3 (CbzNHOH), 136.2 (Cq aromatic), 128.8 (CbzNHOH), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.3 (CH olefinic), 128.2 (CbzNHOH), 128.19 (CH aromatic), 128.1 (CbzNHOH), 126.0 (2 x CH aromatic), 72.0 (CHOMe), 67.7(CH₂ benzylic), 66.9 (CbzNHOH), 56.0 (CH₃O), 52.7 (CHNO), 22.0 (CHcyp), 20.7 (CHcyp), 20.3 (CH₂Si) 13.7 (CHcyp), -1.4 (Si(CH₃)₃),

IR (film, NaCl): ν = 3355, 2953, 1710, 1402, 1339, 1065, 858, 697 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 398 [M+Na]⁺ (43), 366 [M+Na-OMe]⁺ (27), 188 [N(OH)Cbz+H]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₉NO₄NaSi: calcd 398.1758; found 398.1754.

***N*-((1*S*,4*R*,7*S*,8*R*)-3-acetyl-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-7-yl)-*N*-hydroxyacetamide (**268b**):**



Following the general procedure B above, a mixture of **165** (0.25 g, 1.47 mmol), NaIO₄ (0.786 g, 3.675 mmol) and AcNHOH (0.275 g, 3.675 mmol) was stirred for 12 hours at 20°C. The residue obtained after work up was then purified by column chromatography through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10:90), affording a 7/1 mixture of **268b/269b** (180 mg of **268b** (49%), 20 mg of **269b** (5%)).

A 7/1 ratio of **268b/269b** was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

R_f=0.25 (EtOAc 100%).

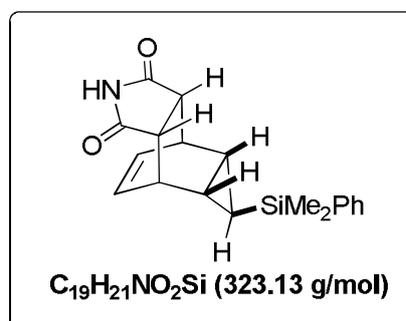
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.71 (brs, OH), 6.78-6.61 (m, 1H, olefinic-H), 6.57-6.40 (m, 1H, olefinic-H), 6.05-5.79 (m, 1H, olefinic-H), 5.37-5.10 (m, 3H, CH₂olefinic-H and CHO), 4.85-4.67 (m, 2H, CHNOH and CHN), 2.84-2.64 (m, 1H, CHallyl), 2.26 (s, 3H, Ac), 1.94 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 172.9 (C=O (Ac)), 170.2 (C=O (Ac)), 136.0 (CH olefinic), 132.4 (CH olefinic), 129.8 (CH olefinic), 117.6 (CH₂ olefinic), 72.6 (CHO), 55.7 (CHN), 51.4 (CHNOH), 42.2 (CHallyl), 20.95 (CH₃(Ac)), 20.6 (CH₃(Ac)).

MS (ESI) *m/z* (%): 398 275 [M+Na]⁺ (36), 232 [M+Na-Ac]⁺ (100), 210 [M-Na]⁺ (89).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₉NO₄NaSi: calcd 275.1002; found 275.0942.

Cycloadduct (270**):**



A solution of maleimide (85.4 mg, 0.88 mmol), and SnCl₄ (0.1 mL, 0.88 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml). The mixture was stirred at room temperature during the 15 min and then **164** (200 mg, 0.88 mmol) was added. After having been stirred for 30 min at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on

silica gel (petroleum ether /EtOAc 70:30). Compound **270** was obtained as a white solid (114 mg, 40%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.25 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

M.p. = 209 -212°C (EtOAc)

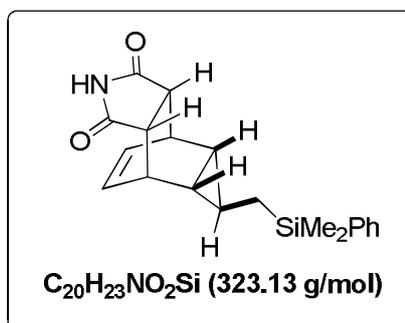
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8.44 (brs, 1H, NH), 7.25-7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.39-7.30 (m, 3H, aromatic-H), 5.86-5.76 (m, 2H, olefinic-H), 3.41-3.25 (m, 2H, CH), 2.99-2.90 (m, 2H, CH), 1.03-0.95 (m, 2H, CHcyp), 0.21 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H, (cypCHSiMe₂Ph)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.5 MHz): δ (ppm) = 179.0 (C=O), 138.5 (Cq aromatic), 133.8 (2 x CH aromatic), 129.2 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH olefinic), 127.9 (2 x CH aromatic), 46.8 (2 x CH), 34.5 (2 x CH), 14.4 (2 x CHcyp), 3.5 (cypCHSi), -3.2 (Si(CH₃)₂)).

IR (solid, KBr): ν = 3207, 21693, 1372, 1247, 1187, 831 cm⁻¹.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₉H₂₁NO₂NaSi: calcd 346.12393; found 346.1238.

Cycloadduct (**271**):



A solution of **166** (500 mg, 2.08 mmol), and maleimide (505 mg, 5.2 mmol) in benzene (21 ml) was submitted to reflux for 24h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / EtOAc 80:20). Compound **271** was obtained as a yellow solid (635 mg, 91%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.71 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

M.p. = 161-162 °C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = .02 (brs, 1H, NH), 7.51-7.43 (m, 2H, aromatic-H), 7.38-7.31 (m, 3H, aromatic-H), 5.76 (t, J = 3.4 Hz, 2H, olefinic-H), 3.35-3.23 (m, 2H, CH), 2.91-2.84 (m, 1H, CH), 0.75-0.70 (m, 2H, CHcyp), 0.65 (d, J = 18.5 Hz, 2H, (CH₂Si), 0.52-0.43 ((cypCHCH₂Si)), 0.28 (s, 6H, Si(CH₃)₂)).

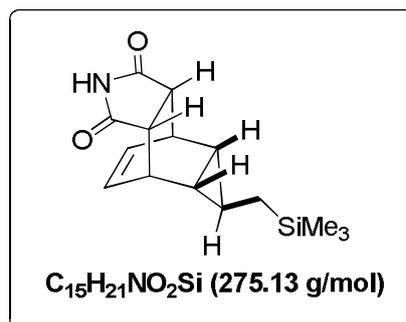
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 179.6 (C=O), 139.1 (Cq aromatic), 133.5 (2 x CH aromatic), 129.0 (CH aromatic), 128.4 (2 x CH aromatic), 127.7 (2 x CH olefinic), 46.3 (2 x CH), 33.4 (2 x CH), 19.4 (2 x CHcyp), 17.9 (CH₂Si), 13.7 (CHcyp), -2.9 (Si(CH₃)₂)).

IR (solid, KBr): ν = 3332, 2974, 1703, 1379, 1088, 1047, 880 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 697 [2M+Na]⁺ (13), 360 [M+Na]⁺ (100), 338 [M+H]⁺ (17).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₃NO₂SiNa: calcd 360.1390; found 360.1393.

Element. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₃NO₂Si: C, 71.18; H, 6.87; N, 4.15. Found: C, 70.26; H, 6.86; N, 4.03.

Cycloadduct (272):

A solution of **165** (250 mg, 1.40 mmol), and maleimide (408 mg, 4.2 mmol) in benzene (10 ml) was submitted to reflux for 20 h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 80:20). Compound **272** was obtained as a yellow solid (338 mg, 88%), recrystallized from EtOAc.

R_f=0.71 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

M.p. = 193.5-193.8°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.86 (brs, 1H, NH), 5.78 (AB system, J_{AB} = 3.0 Hz, 2H, olefinic-H), 3.34-3.30 (m, 2H, CH), 2.91-2.90 (m, 2H, CH), 0.76-0.75 (m, 2H, CH_{cyp}), 0.55-0.26 (m, 3H, (CH₂Si and (cypCHCH₂Si)), -0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

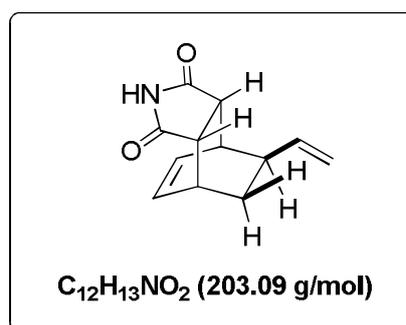
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 179.5 (C=O), 128.5 (2 x CH olefinic), 46.5 (2 x CH), 33.5 (2 x CH), 19.3 (2 x CH_{cyp}), 18.6 (CH₂Si), 13.7 ((cypCHCH₂Si)), -1.4 (Si(CH₃)₃).

IR (solid, KBr): ν = 3353, 2974, 1701, 1351, 1188, 1047, 849 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 573 [2M+Na]⁺ (73), 298 [M+Na]⁺ (88), 276 [M+H]⁺ (34).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₂₁NO₂SiNa: calcd 298.1233; found 298.1220.

Element. Anal. Calcd. for C₁₅H₂₁NO₂Si: C, 65.41; H, 7.69; N, 5.09. Found: C, 64.90; H, 7.46; N, 5.05.

Compound (273):

A solution of **272** (60 mg, 0.218 mmol), and Cu(OTf)₂ (78.7 mg, 0.218 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) was stirred for 72 h at room temperature. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 70:30). Compound **273** was obtained as a white solid (37 mg, 84%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.71 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

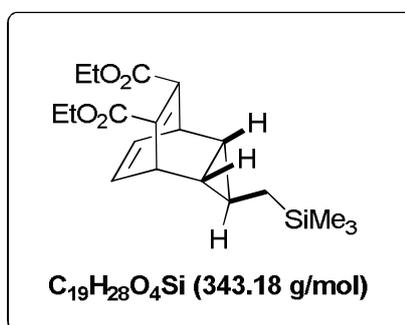
M.p. = 175-179°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.59 (brs, 1H, NH), 6.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H, olefinic-H), 5.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H, olefinic-H), 5.56-5.47 (m, 1H, olefinic-H), 4.93 (dd, J = 19.7 Hz and J = 10.1 Hz, 2H, CH₂olefinic-H), 3.15-3.05 (m, 2H, CH), 2.95-2.85 (m, 2H, CH), 2.47-2.38 (m, 1H, CH₂Hallyl.), 1.92-1.82 (m, 1H, CH₂CHallyl.), 1.24-1.16 (m, 1H, CH₂CHallyl.).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 178.9 (C=O (maleimide)), 178.6 (C=O (maleimide)), 142.5 (CH olefinic), 133.1 (C_q aromatic), 133.1 (CH olefinic), 130.7 (CH olefinic), 114.2 (CH₂ olefinic), 46.1 (CH), 45.0 (CH), 40.6 (CHallyl), 37.3 (CH), 32.2 (CH), 31.4 (CH), 68.6 (CH₂CHallyl.).

IR (ATR): ν = 3180, 1774, 1693, 1362, 1303, 1190, 910, 688 cm⁻¹.

Cycloadduct (**278**):



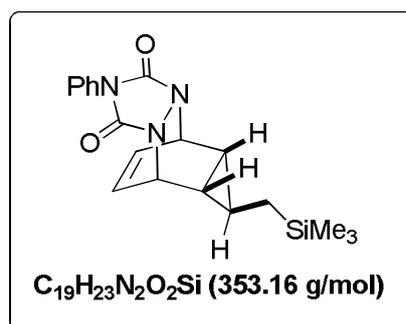
A solution of **165** (250 mg, 1.40 mmol), and diethyl but-2-ynedioate (2.14 g, 12.6 mmol) in benzene (10 ml) was submitted to reflux for 144 h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude oil residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 90:10). Compound **278** was obtained as a purple oil (210 mg, 44%).

Rf=0.53 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.07-6.00 (m, 2H, olefinic-H), 4.20 (q, J = 14.3 Hz and J = 7.2 Hz, 4H, CH₂(CO₂Et)), 4.08-4.00 (m, 2H, CH), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)), 1.14-1.09 (m, 2H, CH_{cyp}), 0.99-0.90 (m, 1H, (cyp)CHCH₂Si), 0.44 (d, J = 7.1 Hz, (cyp)CHCH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 166.7 (C=O), 147.0 (C_q olefinic), 61.1 (2 x CH₂(CO₂Et)), 41.1 (2 x CH), 27.0 (2 x CH_{cyp}), 26.7 ((cyp)CHCH₂Si), 19.4 (CH₂Si), 14.2 (2 x CH₃(CO₂Et), -1.3 (Si(CH₃)₂)).

IR (film, NaCl): ν = 3481, 1742, 1312, 1240, 1162, 752 cm⁻¹.

Cycloadduct (279):

A solution of **165** (200 mg, 1.12 mmol), and 4-phenyl-3H-1,2,4-triazole-3,5(4H)-dione (236.5 mg, 1.35 mmol) in CH₂Cl₂ (11 ml) was submitted to room temperature 2 h. Reaction solvent was then removed under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc 90:10). Compound **279** was obtained as a yellow solid (380 mg, 96%), recrystallized from EtOAc.

Rf=0.62 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

M.p. = 193.5-193.8°C (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.46-7.28 (m, 5H, aromatic-H), 6.12 (t, J = 3.8 Hz, 2H, olefinic-H), 5.24-5.14 (m, 2H, CHN), 1.38-1.30 (m, 2H, CH_{cyp}), 0.58-0.50 (m, 3H, (CH₂Si and (cypCHCH₂Si)), 0.52-0.43 ((cypCHCH₂Si)), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

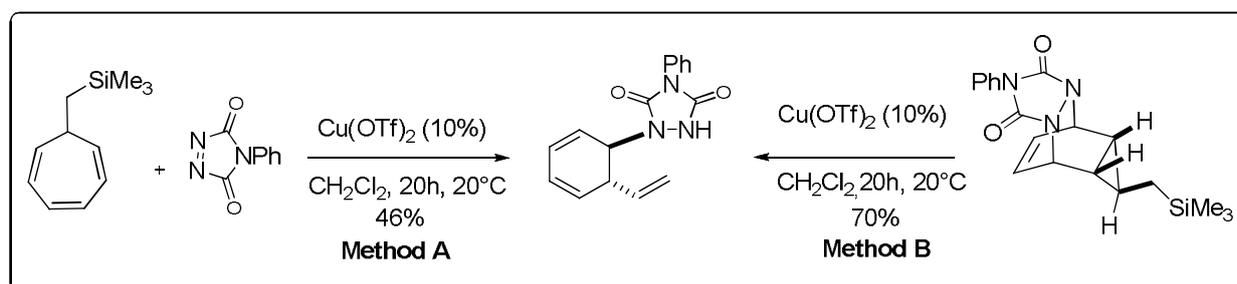
¹³C NMR (CDCl₃, 50.4 MHz): δ (ppm) = 156.8 (C=O), 131.5 (C_q aromatic), 129.2 (2 x CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 126.0 (2 x CH olefinic), 125.7 (2 x CH aromatic), 53.6 (2 x CHN), 33.5 (2 x CH), 18.1 ((cypCHCH₂Si)), 17.9 (CH₂Si), 15.1 (CH_{cyp}), -1.4 (Si(CH₃)₃).

IR (solid, KBr): ν = 3279, 1736, 1701, 1341, 1160, 1093, 669 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 729 [2M+Na]⁺ (32), 376 [M+Na]⁺ (100), 354 [M+H]⁺ (25).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₂₁NO₂SiNa: calcd 376.1451; found 376.1448.

Element. Anal. Calcd. for C₁₉H₂₃N₂O₂Si: C, 64.56; H, 6.56; N, 11.89. Found: C, 64.47; H, 6.54; N, 11.75.

4-phenyl-1-((1R,6R)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (280):

Method A: 4-phenyl-3H-1,2,4-triazole-3,5(4H)-dione (98 mg, 0.56 mmol) and Cu(OTf)₂ (20.25 mg, 0.056 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (5 ml). The mixture was stirred at room temperature during the 10 min and then **165** (100 mg, 0.56 mmol) was added. After having been stirred for 20 h at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (80:20 to 70:30)), to afford **280** (73 mg, 46%).

Method B: Box(*t*-Bu) (9.89 mg, 0.036 mmol) and Cu(OTf)₂ (10 mg, 0.028 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (3 ml). The mixture was stirred at room temperature during the 2 h and then 279 (100 mg, 0.28 mmol) was added. After having been stirred for 20 h at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (80:20 to 70:30)), to afford 280 (55 mg, 70%).

R_f=0.1 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.73 (brs, 1H, NH), 7.55-7.31 (m, 5H, aromatic-H), 6.20-6.09 (m, 1H, olefinic-H), 6.02-5.91 (m, 1H, olefinic-H), 5.83-5.60 (m, 3H, olefinic-H), 5.17-5.01 (dd, *J* = 24.1 Hz and *J* = 17.3 Hz, 2H, CH₂ olefinic-H), 4.95-4.84 (m, 1H, CHN), 3.35-3.23 (m, 1H, CHallyl).

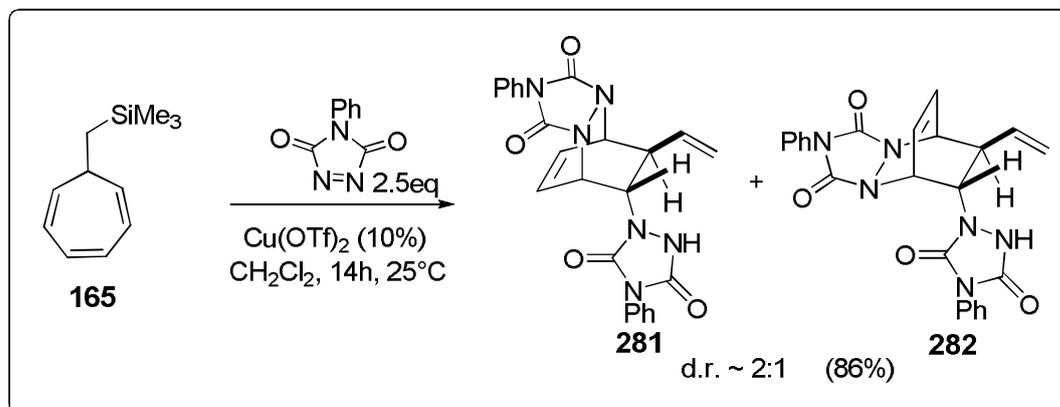
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.1 (C=O), 136.6 (CH olefinic), 131.3 (Cq aromatic), 129.2 (2 x CH aromatic), 129.1 (CH olefinic), 128.6 (CH olefinic), 128.3 (CH aromatic), 125.6 (2 x CH aromatic), 123.3 (CH olefinic), 121.5 (CH olefinic), 117.6 (CH₂ olefinic), 54.8 (CH(NH)), 43.0 (CHallyl).

IR (film, NaCl): ν = 3443, 1710, 1411, 1261, 1072, 736 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 585 [2M+Na]⁺ (10), 304 [M+Na]⁺ (82), 282 [M+H]⁺ (45), 178 [(4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione)+H] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₂₁NO₂SiNa: calcd 304.1056; found 304.1050.

Cycloadducts (281) and (282):



A solution of 4-phenyl-3H-1,2,4-triazole-3,5(4H)-dione (315 mg, 2.1 mmol), and Cu(OTf)₂ (30.38 mg, 0.084 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml). The mixture was stirred at room temperature during the 5 min and then **165** (150 mg, 0.84 mmol) was added. After having been stirred for 14 h at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (50:50 to 45:55)), affording a 7/1 mixture of 281/282 (212.6 mg of 281 (57%), 115.4 mg of **282** (5%)).

A 2/1 ratio of 281/282 was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

Cycloadduct (281):

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 40:60).

M.p. = 155.3-156.9°C (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.19 (m, 10H, aromatic-H), 6.64-6.45 (m, 2H, olefinic-H), 5.74-5.52 (m, 1H, olefinic-H), 5.36-5.16 (m, 3H, CH₂ olefinic-H and 1H CHN), 5.08-4.88 (m, 2H, 2 x CHN), 4.55-4.34 (m, NH), 3.47-3.23 (m, 1H, CHallyl).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) 157.2 (C=O), 156.3 (C=O), 153.8 (C=O), 152.7 (C=O), 135.5 (CH olefinic), 131.4 (Cq aromatic), 130.4 (Cq aromatic), 129.36 (CH aromatic), 129.35 (CH aromatic), 128.7 (2 x CH aromatic), 128.6 (2 x CH aromatic), 128.5 (CH olefinic), 125.63 (CH olefinic), 125.63 (2 x CH aromatic), 125.5 (2 x CH aromatic), 118.9 (CH₂ olefinic), 56.3 (CHN), 55.8 (CHN), 54.4 (CHN), 40.6 (CHallyl).

IR (ATR): ν = 3351, 1714, 1412, 1260, 1164, 1087, 1046, 879 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 479 [M+Na]⁺ (42).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₀N₆O₄Na: calcd 479.1438; found 479.1436.

Cycloadduct (282):

Rf=0.47 (petroleum ether/EtOAc 40:60).

M.p. = 155.8-157.4°C (EtOAc)

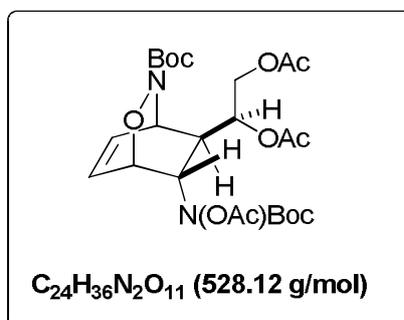
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.27 (m, 10H, aromatic-H), 6.76-6.68 (m, 1H, olefinic-H), 6.57-6.50 (m, 1H, olefinic-H), 6.15-6.01 (m, 1H, olefinic-H), 5.43-5.16 (m, 2H, CH₂ olefinic-H), 5.24-5.10 (m, 1H, CHN), 4.87-4.83 (m, 2H, 2 x CHN), 2.79-2.75 (m, 1H, CHallyl).

¹³C NMR (CD₃OD, 75.5 MHz): δ (ppm) = 158.2 (C=O), 157.0 (C=O), 155.4 (C=O), 155.1 (C=O), 136.9 (CH olefinic), 132.9 (CH aromatic), 132.7 (Cq aromatic), 132.6 (Cq aromatic), 130.2 (2 x CH aromatic), 130.1 (2 x CH aromatic), 129.8 (CH aromatic), 129.6 (CH olefinic), 129.2 (CH olefinic), 127.3 (2 x CH aromatic), 127.1 (2 x CH aromatic), 119.0 (CH₂ olefinic), 58.2 (CHN), 57.1 (CHN), 53.9 (CHN), 44.8 (CHallyl).

IR (ATR): ν = 3182, 1769, 1714, 1503, 1408, 1265, 1138, 705 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 479 [M+Na]⁺ (30), 304 [M+Na-triazoldione]⁺ (35), 200 [triazoldione +Na]⁺(100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₀H₂₀N₆O₄Na: calcd 479.1462; found 479.1483.

(R)-1-((1S,4R,7S,8R)-7-(acetoxycarbonyl)amino)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-8-yl)ethane-1,2-diyl diacetate (285):

N-Methylmorpholine oxide (NMO) (95 mg, 0.815 mmol) and OsO₄ (0.45 mL, 2.5 wt% in *t*-BuOH, 3.5 mol %) were sequentially added to a solution of diene **267a** (300 mg, 0.815 mmol) in

a 1/1 mixture of THF and *t*-BuOH (v/v, 15 mL) and H₂O (1.5 mL). The reaction mixture was stirred 12 h at 20°C, then Na₂SO₃ (618 mg, 4.89 mmol) and H₂O (10 mL) were added at 0°C and stirring was continued for 0.5 hour at 20°C. EtOAc and saturated aqueous NaCl were then added and the mixture decanted. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x), and the combined extracts dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum.

To a solution of crude diol (220 mg, 0.55 mmol) and pyridine (108 mg, 1.375 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) were added acetic anhydride (224.4 g, 2.2 mmol). The reaction mixture was stirred 12 h at 20°C, and mixture was quenched by the addition of a saturated ammonium chloride solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; PE/EtOAc (70/30) to provide the desired **285** (214 mg, 50%) as a yellow oil.

R_f=0.2 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.59-6.48 (m, 1H, olefinic-H), 6.23 (t, *J* = 6.03 Hz, 1H, olefinic-H), 5.33-5.05 (m, 1H, CHOAc), 4.82-4.44 (m, 4H, CH₂OAc, CHNOAc, CHN and CHO), 4.18-3.92 (m, 1H, CH₂OAc), 2.46-2.32 (m, 1H, CH), 2.10-1.92 (m, 9H, 3 x Ac), 1.52-1.30 (m, 18H, 2 x Boc).

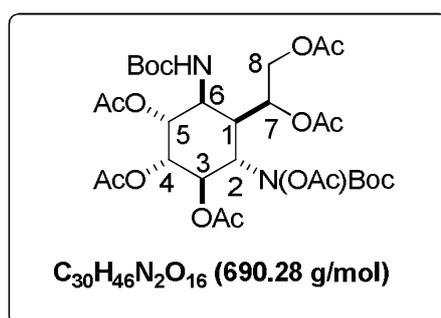
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.3 (C=O, Ac), 169.5 (C=O, Ac), 168.2 (C=O, Ac), 156.9 (C=O (Boc)), 152.9 (C=O (Boc)), 132.0 (CH olefinic), 129.4 (CH olefinic), 83.4 (C_q (Boc)), 82.3 (C_q (Boc)), 71.3 (CHOAc), 71.2 (CH), 71.0 (CH), 63.4 (CH₂ OAc), 50.9 (CHN), 56.0 (CHNO), 37.5 (CH), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 20.7 (CH₃, Ac), 20.5 (CH₃, Ac), 18.1 (CH₃, Ac).

IR (film, NaCl): ν = 3457, 2963, 1798, 1746, 1708, 1370, 1259, 1091, 1029, 800 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 391 [M+Na]⁺ (17), 335 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (58), 291 [M+Na-Boc]⁺ (26), 235 [M+Na-ONBoc-N(OH)Boc]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₂₄H₃₆N₂O₁₁Na: calcd 551.2211; found 551.2229.

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-4-(acetoxycarbonylamino)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5-((R)-1,2-diacetoxyethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (286):



To a stirred solution of **285** (0.110 g, 0.22 mmol) in dry THF (2 mL), under nitrogen at -78 °C, was added dropwise, a freshly prepared solution of SmI₂ (22 mL of 0.1 M solution in THF, prepared from I₂ and Sm in THF). After TLC analysis indicated completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (36 mL), then quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the solvents concentrated in vacuum.

N-Methylmorpholine oxide (NMO) (20 mg, 0.17 mmol) and OsO₄ (0.15 mL, 2.5 wt% in *t*-BuOH) were sequentially added to a solution of crude (100 mg, 0.17 mmol) in a 1/1 mixture of THF and *t*-BuOH (v/v, 6 mL) and H₂O (1 mL). The reaction mixture was stirred 12 h at 20°C,

then Na₂SO₃ (257 mg, 2.04 mmol) and H₂O (8 mL) were added at 0°C and stirring was continued for 0.5 hour at 20°C. EtOAc and saturated aqueous NaCl were then added and the mixture decanted. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x), and the combined extracts dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum.

To a solution of crude Triol (100 mg, 0.16 mmol) and pyridine (82 mg, 1.02 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) were added acetic anhydride (104.04 g, 1.02 mmol). The reaction mixture was stirred 12 h at 20°C, and mixture was quenched by the addition of a saturated ammonium chloride solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; PE/EtOAc (70/30) to provide the desired **286** (80 mg, 53%) as a white solid recrystallized from EtOAc.

Rf=0.2 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

M.p. = 202-204.2°C (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 5.65-5.155 (m, 1H₆), 5.30-5.13 (m, 3H_{5, 3 and 4}), 4.82-4.59 (m, 1H₈), 4.39-4.24 (m, 1H₈), 4.12-3.89 (m, 2H_{2 and 6}), 2.46-2.23 (m, 1H₁), 2.17-1.76 (m, 18H, 5 x Ac), 1.48 (s, 9H, Boc), 1.36 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.6 (C=O, Ac), 169.9 (C=O, Ac), 169.5 (C=O, Ac), 169.2 (C=O, Ac), 169.1 (C=O, Ac), 167.8 (C=O, Ac), 155.1 (C=O, Boc), 154.2 (C=O, Boc), 83.4 (C_q, Boc), 80.9 (C_q, Boc), 70.7 (C₂), 69.4 (C₇), 68.4 (C₄), 68.1 (C₅), 63.2 (C₈), 55.1 (C₃), 49.5 (C₆), 36.7 (C₁), 28.4 (CH₃, Boc), 28.0 (CH₃, Boc), 21.2 (CH₃, Ac), 21.1 (CH₃, Ac), 20.9 (CH₃, Ac), 20.85 (CH₃, Ac), 20.78 (CH₃, Ac), 18.3 (CH₃, Ac).

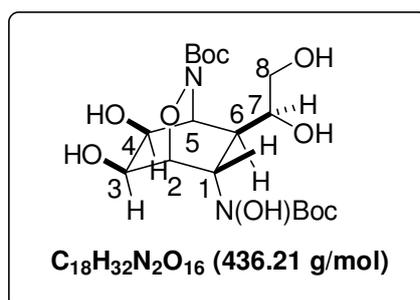
IR (solid, KBr): ν =: 3235, 1744, 1702, 1693, 1368, 1223, 1165, 1096, 908 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 713 [M+Na]⁺ (11), 657 [M+Na-(C₄H₈)]⁺ (40), 613 [M+Na-Boc]⁺ (55), 557 [M+Na-(C₄H₈)-Boc]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₃₀H₄₆N₂O₁₆Na: calcd 713.2739; found 713.2741.

Element. Anal. Calcd. for C₃₀H₄₆N₂O₁₆Si: C, 52.17; H, 6.71; N, 4.01. Found: C, 51.44; H, 6.65; N, 4.01.

(1R,4S,5S,6S,7S,8S)-*tert*-butyl 7-(*tert*-butoxycarbonyl(hydroxy)amino)-8-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-5,6-dihydroxy-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate (**287**):



N-Methylmorpholine oxide (NMO) (1.125 g, 6.32 mmol) and OsO₄ (3.75 mL, 2.5 wt% in *t*-BuOH) were sequentially added to a solution of diene **267a** (0.93 g, 2.53 mmol) in a 1/1 mixture of THF and *t*-BuOH (40 mL) and H₂O (10 mL). The reaction mixture was stirred 12 h at 20°C, then Na₂S₂O₃ (3.2 g, 25.3 mmol) and H₂O (10 mL) were added at 0°C and stirring was continued for 0.5 hour at 20°C. EtOAc and saturated aqueous NaCl were then added and the mixture decanted. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x), and the combined extracts dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum to provide **287** (0.9 g, 82 %) as a pale yellow oil, which was pure enough to be used in the next step without further purification.

Rf=0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm) = 5.65-5.155 (m, 1H₆), 5.30-5.13 (m, 3H_{5, 3} and 4), 4.82 - 4.59 (m, 1H₈), 4.39-4.24 (m, 1H₈), 4.12-3.89 (m, 2H₂ and 6), 2.46-2.23 (m, 1H₁), 2.17-1.76 (m, 18H, 5 x Ac), 1.48 (s, 9H, Boc), 1.36 (s, 9H, Boc).

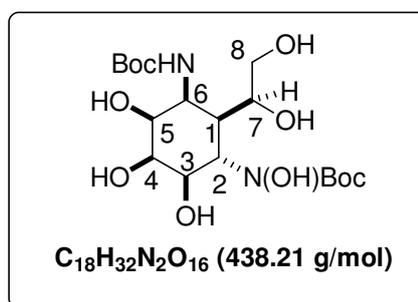
¹³C NMR (CD₃OD, 100.75 MHz): δ (ppm) = 158.8 (C=O, Boc), 157.3 (C=O, Boc), 83.1 (C_q, Boc), 82.9 (C_q, Boc), 79.2 (C₂), 72.7 (C₇), 66.3 (C₁), 65.1 (C₈), 64.9 (C₄), 58.1 (C₃), 57.5 (C₅), 39.1 (C₆), 28.5 (CH₃, Boc), 28.4 (CH₃, Boc).

IR (solid, KBr): ν = 3433, 1692, 1369, 1258, 1163, 1098 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 459 [M+Na]⁺ (100), 337 [M+Na-Boc]⁺ (28), 895 [2M+Na]⁺ (35).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₈H₃₂N₂O₁₀Na: calcd 459.1949; found 459.1954.

Tertbutyl-3-terbutyloxycarbonylamino-2-(1,2-dihydroxyethyl)-4,5,6-trihydroxy-cyclohexyl(hydroxyl)carbamate (288):



To a stirred solution of diol **287** (0.11 g, 0.25 mmol) in dry THF (2 mL), under nitrogen at -78 °C, was added dropwise, a freshly prepared solution of SmI₂ (12 mL of 0.1 M solution in THF, prepared from I₂ and Sm in THF). After TLC analysis indicated completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (36 mL), then quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the solvents concentrated in vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 90:10) to provide **288** (0.065 g, 60 %) as a yellow oil.

Rf=0.3 (CH₂Cl₂/MeOH: 90:10).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) = 4.35-4.17 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 4H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

¹³C NMR (CD₃OD, 50.25 MHz): δ (ppm) = 159.5, 159.0, 82.4, 80.9, 76.2, 72.5, 70.1, 69.5, 65.9, 54.6, 54.5, 42.1, 28.7.

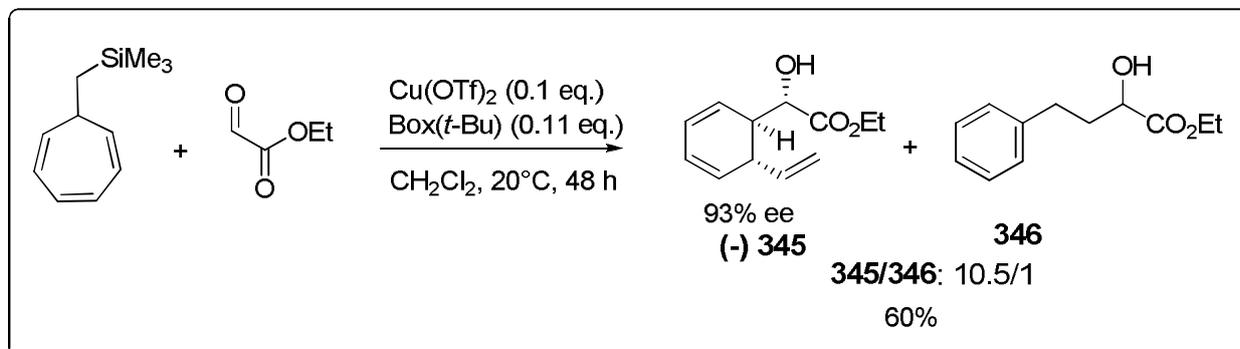
IR (film, NaCl): ν = 3286, 2921, 1693, 1511, 1366, 1249, 1166, 1044 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 461 [M+Na]⁺ (23), 405 [M+Na-C(CH₃)₃]⁺, 361 [M+Na-Boc]⁺ (87), 305 [M+Na-2C(CH₃)₃]⁺, 261 [M+Na-2Boc]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₈H₃₄N₂O₁₀Na: calcd 461.2105; found 461.2108.

Experimental part chapter IV.

(R)-ethyl 2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (345) and ethyl 2-hydroxy-4-phenylbutanoate (346):



To a flame dried Schlenk tube were added $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (40.5 mg, 0.122 mmol) and $\text{Box}(t\text{-Bu})$ (Aldrich 406147-250MG) (36.3 mg, 0.1232 mmol). The mixture was dried under vacuum for 1-2 h, freshly distilled anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added, and the solution was stirred for 14 h. Subsequently, Ethyl glyoxylate solution (50% in toluene) (344 mg, 1.68 mmol) and triene **165** (200 mg, 1.12 mmol) were added. After being stirred for the required reaction time (48 h), the reaction mixture was filtered over a pad of silica gel and concentrated in *vacuo*, and then the crude product was directly purified by flash column chromatography ((SiO_2 : EP/EtOAc (92/8)), to afford a 10.5/1 ratio mixture of **345/346** (127 mg of **(-)-345** (55%), 12 mg of **346** (5%)). **(-)-345** compound ee was measured by chiral HPLC using a Chiralpak; (AD-H column, Hexanes/*i*-PrOH = 95/5, 0.5 mL/min, 254 nm, 22°C , t_R (ent-1) \approx 7.3 min, t_R (ent-2) \approx 9.3 min]

(R)-ethyl 2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (345):

Rf=0.47 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

$[\alpha]_D^{26} = -122^\circ$ (c 0.8, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 5.93-5.57 (m, 3H, olefinic-H), 5.49 (dd, $J = 14.3$ Hz and $J = 5.0$ Hz, 1H, olefinic-H), 5.28 (dd, $J = 14.3$ Hz and $J = 4.8$ Hz, 1H, olefinic-H), 5.10-4.92 (m, 2H, CH_2 olefinic-H), 4.18-4.00 (m, 3H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$ and $\text{CH}(\text{OH})$), 3.18-3.01 (m, 1H, CH_{allyl}), 2.68-2.49 (m, 2H, CH and OH), 1.14 (t, $J = 10.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 164.6 ($\text{C}=\text{O}$ (CO_2Et)), 139.7 (CH olefinic), 129.6 (CH olefinic), 126.6 (CH olefinic), 123.13 (CH olefinic), 123.11 (CH olefinic), 116.6 (CH_2 olefinic), 71.7 ($\text{CH}(\text{OH})$), 62.0 ($\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 43.4 (CH_{allyl}), 37.7 (CH), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

IR (film, NaCl): $\nu = 3489, 1729, 1634, 1368, 1219, 1117, 1027, 735, 701$ cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 231 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: calcd 231.0991; found 231.0992.

Ethyl 2-hydroxy-4-phenylbutanoate (346):

Rf=0.45 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.60-6.40 (m, 2H, aromatic-H), 6.20-5.98 (m, 2H, aromatic-H), 5.50-5.30 (m, H, CH aromatic-H), 4.40-4.14 (m, 3H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$ and $\text{CH}(\text{OH})$), 2.87-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.35-2.11 (m, 2H, CH_2), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

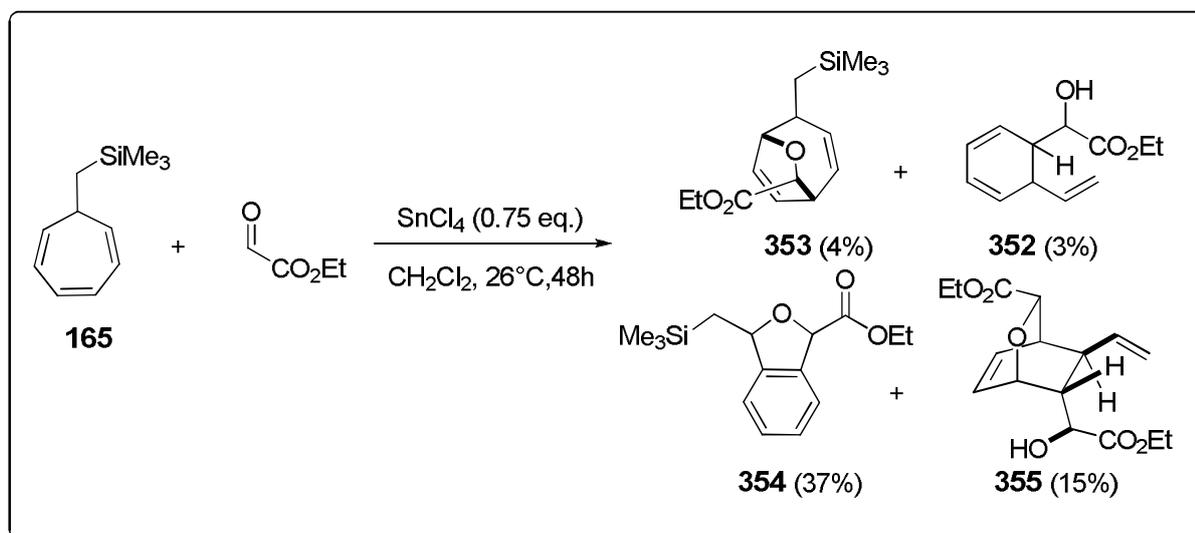
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 164.6 ($\text{C}=\text{O}$ (CO_2Et)), 132.7 (C_q aromatic), 130.2 (CH aromatic), 130.1 (CH aromatic), 126.7 (CH aromatic), 124.8 (CH aromatic), 120.8 (CH aromatic), 70.2 ($\text{CH}(\text{OH})$), 61.7 ($\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 42.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

IR (film, NaCl): ν = 3456, 1727, 1452, 1204, 1096, 699 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 231 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: calcd 231.0991; found 231.0991.

(1R,5R,7S)-ethyl 4-((trimethylsilyl)methyl)-6-oxabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene-7-carboxylate (**353**), ethyl 2-hydroxy-2-(6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (**352**), ethyl 3-((trimethylsilyl)methyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-carboxylate (**354**) and (1S,3S,4R,7R,8R)-ethyl 7-((S)-2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)-8-vinyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (**355**):



A solution of Ethyl glyoxylate (50% in toluene) (257 mg, 0.88 mmol) and SnCl_4 (0.074 mL, 0.63 mmol) were mixed in CH_2Cl_2 (4 ml). The mixture was stirred at room temperature during 10 min. and then **165** (150 mg, 0.84 mmol) was added. After having been stirred for 48 h at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (90:10 to 70:30)), to provide a 1/1/12/5 mixture of **353/352/354/355** (9 mg of **353** (4%), 5 mg of **352** (3%), 86 mg of **354** (37%), 38 mg of **355** (15%)).

(1R,5R,7S)-ethyl 4-((trimethylsilyl)methyl)-6-oxabicyclo[3.2.2]nona-2,8-diene-7-carboxylate (**353**):

R_f=0.8 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.06-5.63 (m, 4H, olefinic-H), 4.84-4.82 (m, 1H, OCHCO_2Et), 4.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H, CHO), 4.29-4.12 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 2.96-2.83 (m, 1H, CH), 2.69-2.54 (m, 1H, CHCH_2Si), 1.34-1.20 (m, 3H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$), 0.78-0.70 (m, 2H, CH_2Si).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ (ppm) = 171.9 ($\text{C}=\text{O}$ (CO_2Et)), 133.6 (CH olefinic), 130.7 (CH olefinic), 129.5 (CH olefinic), 127.4 (CH olefinic), 90.1 (OCHCO_2Et), 78.5 (CHO), 61.3 ($\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 47.6 ($\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$), 32.5 (CH), 14.4 ($\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$), 13.0 (CH_2Si), -1.0 ($\text{CH}_3(\text{SiMe}_3)$).

IR (film, NaCl): ν = 2962, 1716, 1412, 1260, 1093, 1023, 799 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 303 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: calcd 303.1392; found 303.1392.

Ethyl 2-hydroxy-2-(6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (352):

Rf=0.65 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.11-5.82 (m, 4H, olefinic-H), 5.80-5.60 (m, 1H, olefinic-H), 5.23-5.05 (m, 2H, olefinic-H), 5.10-4.92 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 4.32-4.24 (m, 1H, CH(OH)), 4.13(q, 2H, J = 6.84 Hz, CH₂(CO₂Et)), 3.82 (brs, 1H, OH), 3.27-3.16 (m, 1H, CHallyl), 2.81-2.77 (m, 1H, CH), 1.27 (t, J = 7.04 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 174.4 (C=O (CO₂Et)), 139.5 (CH olefinic), 128.6 (CH olefinic), 125.4 (CH olefinic), 124.4 (CH olefinic), 123.1 (CH olefinic), 115.4 (CH₂ olefinic), 72.1 (CH(OH)), 61.8 (CH₂(CO₂Et)), 43.3 (CHallyl), 38.6 (CH), 14.3 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3501, 1732, 1222, 1119, 1033, 921, 861 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 231 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₂H₁₆O₃Na: calcd 231.0997; found 231.0997.

ethyl 3-((trimethylsilyl)methyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-carboxylate (354):

This compound was not perfectly pure, it was obtained as a non separable mixture with a slight quantity of the Ethyl glyoxylate reagent.

Rf=0.17 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.42-7.15 (m, 4H, aromatic-H), 4.41-4.03 (m, 4H, CH₂(CO₂Et) and CH₂(Ethyl glyoxylate)), 4.03-3.81 (m, 1H, OCHCO₂Et), 3.20-3.00 (m, 1H, OCHCH₂Si), 1.38-1.13 (m, 7(H, CH₃(CO₂Et), CH₂Si and CH₃(Ethyl glyoxylate)), 0.91-0.73 (m, 1H, CH₂Si), -0.17 (s, 9H, CH₃(SiMe₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 172.0 (C=O (CO₂Et)), 173.9 (C=O (Ethyl glyoxylate)), 140.1 (C_q aromatic), 136.9 (C_q aromatic), 128.7 (CH aromatic), 128.4 (CH aromatic), 127.4 (CH aromatic), 127.1 (CH aromatic), 76.3 (OCHCO₂Et), 69.4 (OCHCH₂Si), 61.9 (CH₂(CO₂Et)), 61.8 (Ethyl glyoxylate)), 17.2 (CH₂SiMe₃), 14.2 (CH₃(CO₂Et)), 14.1 (CH₃(Ethyl glyoxylate)), -1.09 (CH₃(SiMe₃)).

IR (film, NaCl): ν = 3477, 2952, 1732, 1451, 1248, 1209, 1094, 1023, 860 cm⁻¹.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₉H₃₀O₆NaSi: calcd 405.1709; found 405.1708.

(1S,3S,4R,7R,8R)-ethyl 7-((S)-2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)-8-vinyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (355):

Rf=0.15 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

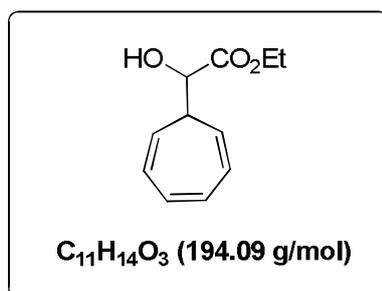
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.61-6.53 (m, 1H, olefinic-H), 6.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H, olefinic-H), 5.55-5.40 (m, 1H, olefinic-H), 5.23-5.05 (dd, J = 24.5 Hz and J = 10.2 Hz, 2H, CH₂olefinic-H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH(OH)), 4.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH(OCH)), 4.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H, CH(OCH)), 4.24-4.03 (m, 4H, CH₂(CO₂Et)), 3.42 (brs, 1H, OH), 3.15-3.07 (m, 1H, CHallyl), 2.69-2.60 (m, 1H, CH), 1.70 (t, J = 4.9 Hz, 1H, CH). 1.29-1.16 (m, 6H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 172.9 (C=O (CO₂Et)), 171.4 (C=O (CO₂Et)), 140.9 (CH olefinic), 134.7 (CH olefinic), 129.8 (CH olefinic), 115.1 (CH₂ olefinic), 73.8 (CH(OCH)), 71.6 (CH(OH)), 69.4 (CH(OCH)), 61.7 (CH₂(CO₂Et)), 61.1 (CH₂(CO₂Et)), 48.1 (CHallyl), 38.9 (CH), 38.0 (CH), 14.3 (CH₃(CO₂Et)), 14.2 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3436, 2925, 1717, 1451, 1368, 1267, 1068, 1026, 699 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 333 [M+Na]⁺, 231 [M+Na-(C₄H₆O₃)]⁺

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₆H₂₂O₆Na: calcd 333.1314; found 333.1314.

Ethyl 2-(cyclohepta-2,4,6-trienyl)-2-hydroxyacetate (359):

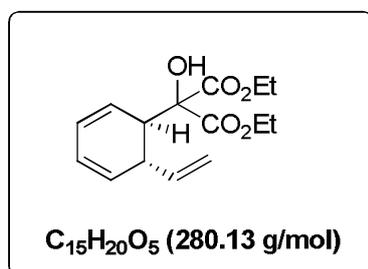
To a flame dried Schlenk tube were added Cu(OTf)₂ (64 mg, 0.177 mmol) and ethyl glyoxylate solution (50% in toluene) (724 mg, 3.53 mmol), freshly distilled anhydrous CH₂Cl₂ (3 mL) was added, and the solution was stirred for 10 min. Subsequently triene **164** (400 mg, 1.768 mmol) were added. After being stirred for the required reaction time (24 h), the mixture was filtered over a pad of silica and concentrated in *vacuo*, and the crude product was directly purified by flash column chromatography ((SiO₂: EP/EtOAc (92/8)), to afford **359** (60 mg, 18%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.65 (t, 2H, *J* = 6.03 Hz, olefinic-H), 6.29-6.19 (m, 2H, olefinic-H), 5.41 (dd, *J* = 9.4 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, olefinic-H), 5.30 (dd, *J* = 9.4 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, olefinic-H), 4.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CHOH), 4.18-4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂(CO₂Et)), 2.68-2.49 (brs, 1H, OH), 2.05-1.97 (m, 1H, CHallyl) 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)).

R_f=0.5 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 174.4 (C=O (CO₂Et)), 131.03 (CH olefinic), 131.00 (CH olefinic), 125.9 (CH olefinic), 125.6 (CH olefinic), 121.9 (CH olefinic), 120.2 (CH olefinic), 71.1 (CH(OH)), 62.1 (CH₂(CO₂Et)), 43.0 (CHallyl), 14.3 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 2984, 1728, 1422, 1265, 1088, 1047, 896, 703 cm⁻¹.

diethyl 2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)malonate (361):

To a flame dried Schlenk tube were added Cu(OTf)₂ (20.25 mg, 0.056 mmol) and Box(Ph) (Aldrich 405000-250MG) (22.40 mg, 0.067 mmol). The mixture was dried under vacuum for 1-2 h, freshly distilled anhydrous EtO₂ (3 mL) was added, and the solution was stirred for 1-4 h. Subsequently, diethyl ketomalonate (146.3 mg, 0.84 mmol) and triene **165** (100 mg, 0.56 mmol) were added. After being stirred for the required reaction time, the reaction mixture was filtered over a pad of silica and concentrated in *vacuo*, and the crude product was directly purified by flash column chromatography ((SiO₂: EP/EtOAc (93/7)), to afford **361** as a yellow oil (128 mg, 82%). e.e. was measured by chiral HPLC using a Chiralpak ADH column.

R_f=0.25 (petroleum ether/EtOAc 90:10).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.09-5.93 (m, 1H, olefinic-H), 5.89-5.35 (m, 4H, olefinic-H), 5.15-4.87 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 4.34-4.06 (m, 4H, CH₂(CO₂Et)), 3.72 (brs, 1H, OH), 3.32-3.17 (m, 1H, CHallyl), 3.06-2.90 (m, 1H, CH), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₃(CO₂Et)).

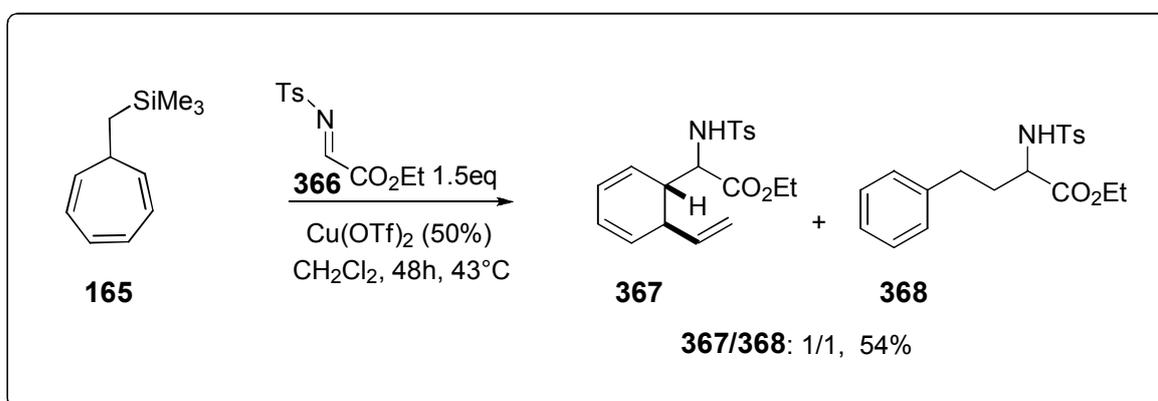
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 169.6 (C=O (CO₂Et)), 169.4 (C=O (CO₂Et)), 139.4 (CH olefinic), 128.5 (CH olefinic), 126.8 (CH olefinic), 122.0 (CH olefinic), 121.4 (CH olefinic), 114.5 (CH₂ olefinic), 82.2 (Cq (C(CO₂Et)₂(OH))), 62.7 (CH₂(CO₂Et)), 62.5 (CH₂(CO₂Et)), 42.7 (CHallyl), 38.5 (CH), 14.0 (CH₃(CO₂Et)), 13.9 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3473, 1736, 1634, 1368, 1219, 1144, 1033, 704 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 303 [M+Na]⁺ (66), 197 [M+Na -(CO₂Et)₂OH] (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₂₀O₅Na: calcd 303.1202; found 303.1209.

Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (367) and ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-4-phenylbutanoate (368):



Cu(OTf)₂ (91 mg, 0.252 mmol) was added to a solution of (E)-ethyl 2-(tosylimino)acetate 72 (650 mg, 2.52 mmol) in CH₂Cl₂ (17 ml). The mixture was stirred at room temperature during 10 min and then 165 (300 mg, 1.68 mmol) was added. After having been stirred for 48 h at reflux, the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (90:10 to 85:15)), to provide a 1/1/mixture of **367/368** (160 mg of **367** (26%), 170 mg of **368** (28%)).

Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)acetate (367):

R_f=0.65 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, aromatic-H), 7.32-7.19 (m, 2H, aromatic-H), 6.02-5.53 (m, 4H, olefinic-H), 5.40-5.30 (m, 1H, olefinic-H), 5.17-5.01 (m, 3H, CH₂ olefinic-H and NH), 4.00-3.84 (m, 3H, CH₂(CO₂Et) and CH(NH)), 3.16-3.02 (m, 1H, CHallyl), 2.75-2.64 (m, 1H, CH), 2.39 (s, 3H, CH₃(Ts)), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.8 (C=O (CO₂Et)), 143.7 (Cq aromatic), 138.9 (CH olefinic), 137.0 (Cq aromatic), 129.6 (2 x CH aromatic), 129.5 (2 x CH aromatic), 127.5 (CH olefinic), 127.0 (CH olefinic), 122.6 (CH olefinic), 121.6 (CH olefinic), 116.9 (CH₂ olefinic), 61.8 (CH₂(CO₂Et)), 57.9 (CH(NH)), 42.2 (CHallyl), 40.5 (CH), 21.6 (CH₃(Ts)), 14.0 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3272, 1735, 1341, 1162, 1092, 666 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 745 [2M+Na]⁺ (78), 384 [M+Na]⁺ (100), 362 [M+H]⁺ (47).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+ C_{19}H_{23}O_4SNa$: calcd 384.1240; found 384.1252.

Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-4-phenylbutanoate (368):

Rf=0.6 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.76-7.48 (m, 2H, aromatic-H), 7.33-7.12 (m, 2H, aromatic-H), 6.49-6.24 (m, 2H, aromatic-H), 6.17-5.72 (m, 2H, aromatic-H), 5.43-4.90 (m, 2H, \underline{CH} aromatic-H and \underline{NH}), 4.15-3.86 (m, 3H, $\underline{CH}_2(CO_2Et)$ and $\underline{CH}(NH)$), 2.70-2.44 (m, 2H, \underline{CH}_2), 2.35 (s, 3H, $\underline{CH}_3(Ts)$), 2.20-1.97 (m, 2H, \underline{CH}_2), 1.12-0.84 (m, 3H, $\underline{CH}_3(CO_2Et)$).

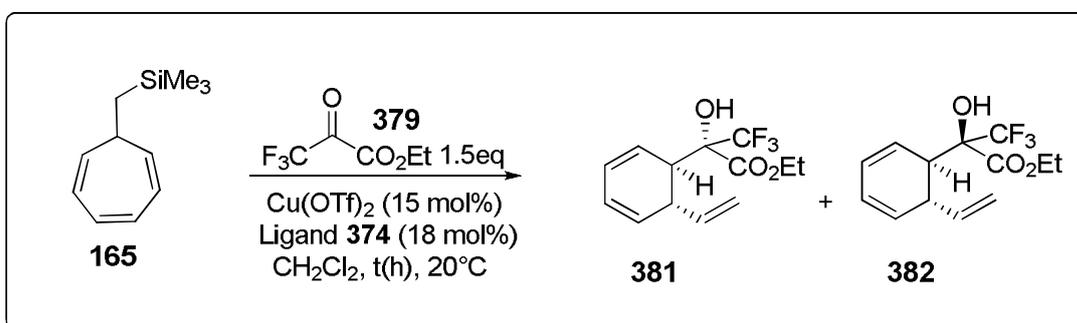
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ (ppm) = 171.0 ($\underline{C=O}$ (CO_2Et)), 143.7 (\underline{C}_q aromatic), 136.8 (\underline{C}_q aromatic), 130.4 (\underline{CH} aromatic), 130.0 (\underline{CH} aromatic), 129.6 (2 x \underline{CH} aromatic), 129.3 (\underline{C}_q aromatic), 127.3 (2 x \underline{CH} aromatic), 126.8 (\underline{CH} aromatic), 125.6 (\underline{CH} aromatic), 120.8 (\underline{CH} aromatic), 61.7 ($\underline{CH}_2(CO_2Et)$), 55.3 ($\underline{CH}(NH)$), 41.8 (\underline{CH}_2), 32.0 (\underline{CH}_2), 21.6 ($\underline{CH}_3(Ts)$), 13.9 ($\underline{CH}_3(CO_2Et)$).

IR (film, NaCl): ν = 3274, 1735, 1340, 1161, 1092, 665 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 745 $[2M+Na]^+$ (42), 384 $[M+Na]^+$ (100), 362 $[M+H]^+$ (35).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+ C_{19}H_{23}O_4SNa$: calcd 384.1240; found 384.1247.

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)propanoate (381) and (S)-ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)propanoate (382):



To a flame dried Schlenk tube were added $Cu(OTf)_2$ (30.38 mg, 0.084 mmol) and ligand 374 (33.30 mg, 0.1008 mmol) (Aldrich 446155-250MG). The mixture was dried under vacuum for 1-2 h, freshly distilled anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added, and the solution was stirred for 14 h. Subsequently, ethyl 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoate (142.82 mg, 0.84 mmol) and triene **165** (100 mg, 0.56 mmol) were added. After being stirred for the required reaction time (48 h), the reaction mixture was filtered over a pad of silica and concentrated in *vacuo*, and the crude product was directly purified by flash column chromatography (SiO_2 : EP/EtOAc (98/2)), to afford a 2/1 ratio mixture of **381/382** (68 mg of **381** (44%), 31 mg of **382** (20%)). **381** compound ee was measured by chiral HPLC using a Chiralpak ; (AD-H column, Hexanes/*i*-PrOH = 99.8/0.2, 0.5 mL/min, 254 nm, 22 °C, t_R (ent-1) \approx 11.6 min, t_R (ent-2) \approx 15.8 min].

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)propanoate (381):

R_f = 0.6 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

[α]_D²⁶ = +172° (c 2, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 75.14-6.04 (m, 1H, olefinic-H), 5.95-5.85 (m, 1H, olefinic-H), 5.83-5.60 (m, 2H, olefinic-H), 5.83-5.60 (m, 2H, olefinic-H), 5.47-5.35 (m, 1H, olefinic-H), 5.18-5.94 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 4.41-4.14 (m, 2H, CH₂(CO₂Et)), 3.94 (brs, 1H, OH), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHallyl), 2.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 169.4 (C=O (CO₂Et)), 138.3 (CH olefinic), 128.2 (CH olefinic), 127.7 (CH olefinic), 125.6 (q, *J* = 1143.3 Hz, CF₃), 122.6 (CH olefinic), 119.55 (CH olefinic), 115.0 (CH₂ olefinic), 64.0 (CH₂(CO₂Et)), 41.4 (CHallyl), 36.1 (CH), 14.0 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3435, 1706, 1634, 1285, 1250, 1173, 1032, 735, 780 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 299 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₃H₁₅F₃O₃Na: calcd 299.0991; found 299.0869.

(S)-ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)propanoate (382):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):

Aromatic product:

δ (ppm) = 7.45-7.37 (m, 4H, aromatic-H), 7.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂olefinic-H), 6.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂olefinic-H), 4.50-4.24 (m, 2H, CH₂(CO₂Et)), 4.11 (brs, 1H, OH), 1.40-1.26 m, 3H, CH₃(CO₂Et)).

Product 88:

δ (ppm) = 6.12-6.10 (m, 1H, olefinic-H), 6.09-6.07 (m, 1H, olefinic-H), 5.92-5.78 (m, 3H, olefinic-H), 5.07-4.89 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 4.50-4.24 (m, 2H, CH₂(CO₂Et)), 3.65 (brs, 1H, OH), 3.08-3.00 (m, 1H, CHallyl), 2.80-2.71 (m, 1H, CH), 1.40-1.26 (m, 3H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

Aromatic product:

δ (ppm) = 169.1 (C=O (CO₂Et)), 135.4 (Cq aromatic), 134.9 (CH olefinic), 125.3 (Cq aromatic), 122.1 (CH aromatic), 121.5 (CH aromatic), 119.8 (CH aromatic), 119.5 (CH aromatic), 114.9 (CH₂ olefinic), 64.5 (CH₂(CO₂Et)), 14.1 (CH₃(CO₂Et)).

Product 88:

δ (ppm) = 169.3 (C=O (CO₂Et)), 138.5 (CH olefinic), 128.9 (CH olefinic), 128.8 (CH olefinic), 127.9 (CH olefinic), 127.3 (CH olefinic), 127.0 (CH olefinic), 114.9 (CH₂ olefinic), 63.9 (CH₂(CO₂Et)), 40.6 (CHallyl), 38.5 (CH), 14.1 (CH₃(CO₂Et)).

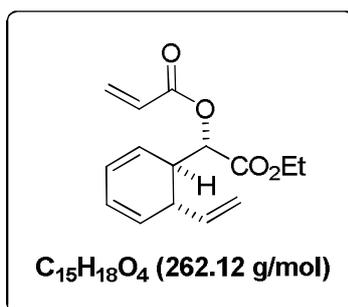
IR (film, NaCl): ν = 3413, 2923, 1717, 1451, 1267, 1250, 1026, 700 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 297 [M+Na]⁺ (100), 275 [M+H]⁺ (77).

HRMS (ESI):

Aromatic product:

[M+Na]⁺ C₁₃H₁₅F₃O₃Na: calcd 297.0991; found 297.0990.

(R)-2-ethoxy-2-oxo-1-((1S,6S)-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)ethyl acrylate (384):

Compound **345** (150 mg, 0.72 mmol) was dissolved in dichloromethane (7 mL), then triethylamine (0.15 mL, 1.08 mmol), DMAP (cat) and acryloyl chloride (78.5 mg, 0.868 mmol) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, the two layers were then separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with a saturated solution of NaCl and then dried over Na₂SO₄. Solvents were removed under reduced pressure to provide the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5) affording **384** (136 mg, 72 %) as a colorless oil.

R_f = 0.61 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

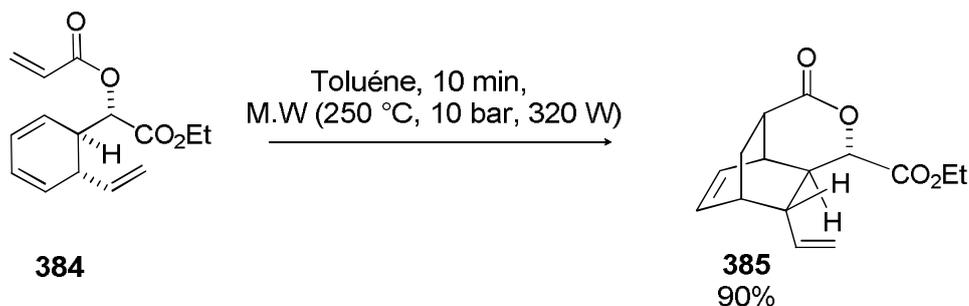
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 76.49 (d, *J* = 6.6 Hz, olefinic-H), 6.43-6.22 (m, 1H, olefinic-H), 6.18-5.90 (m, 3H, olefinic-H and CH₂olefinic-H), 5.89-5.86 (m, 1H, olefinic-H), 5.63-5.61 (m, 1H, olefinic-H), 5.10-5.07 (m, 3H, CH₂olefinic-H and CHOH), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂(CO₂Et)), 3.04-2.96 (m, 1H, CHallyl), 2.87-2.86 (m, 1H, CH), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 169.4 (C=O), 165.4 (C=O (CO₂Et)), 138.8 (CH olefinic), 132.1 (CH₂ olefinic), 129.1 (CH olefinic), 127.6 (CH olefinic), 125.8 (CH olefinic), 123.54 (CH olefinic), 123.50 (CH olefinic), 117.0 (CH₂ olefinic), 72.8 (CH(OH)), 61.6 (CH₂(CO₂Et)), 40.9 (CHallyl), 40.5 (CH), 14.2 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 3584, 1733, 1541, 1456, 1260, 1027, 799 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 285 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈O₄Na: calcd 285.1097; found 285.1100.

Cycloadduct (385):

384 (100.3 mg, 0.378 mmol) was dissolved in freshly distilled anhydrous PhMe (4 mL). The reaction mixture was stirred at 250°C under microwave (10 bar, 320 W). Solvent was

concentrated in *vacuo*, and the crude product was directly purified by flash column chromatography ((SiO₂: EP/EtOAc (95/5)), to afford **385** (92 mg, 90%) as a colorless oil.

Rf = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.43 (d, *J* = 16.6 Hz, olefinic-H), 6.22-6.04 (m, 2H, CH₂olefinic-H), 5.88-5.85 (m, 1H, olefinic-H), 4.38 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHOH), 4.26-4.14 (m, 2H, CH₂(CO₂Et)), 2.76-2.67 (m, 1H, CHallyl), 2.28-2.18 (m, 1H, CH), 1.74-1.63 (m, 2H, CH₂-aliphatic), 1.52-1.45 (m, 1H, CH-aliphatic), 1.42-1.35 (m, 1H, CH-aliphatic), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃(CO₂Et)), 0.85 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH-aliphatic).

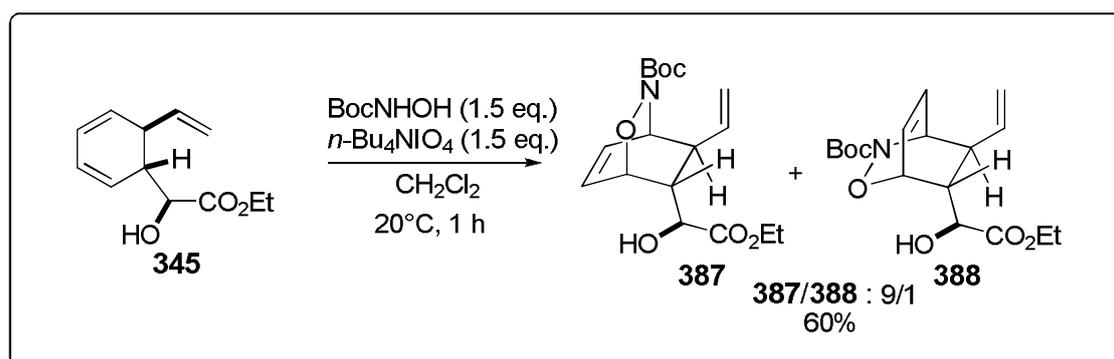
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 171.0 (C=O), 165.3 (C=O (CO₂Et)), 131.7 (CH₂olefinic), 127.8 (CHolefinic), 125.1 (CHolefinic), 124.2 (CHolefinic), 73.1 (CHO), 61.2 (CH₂(CO₂Et)), 39.9 (CHallyl), 34.3 (CHCHO), 28.0 (CH₂-aliphatic), 16.3 (CH-aliphatic), 15.5 (CH-aliphatic), 15.4 (CH-aliphatic), 14.3 (CH₃(CO₂Et)).

IR (film, NaCl): ν = 2952, 1704, 1497, 1454, 1249, 1112, 837 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%): 285 [M+Na]⁺ (100), 191 [M-(C₃H₄O₂)⁺ (33).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈O₄Na: calcd 285.1097; found 285.1109.

(1*S*,4*R*,7*R*,8*S*)-*tert*-butyl 7-((*S*)-2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (**93**) and (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-*tert*-butyl 6-((*S*)-2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)-5-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-3-carboxylate (**94**):



345 (210 mg, 1 mmol) and *n*-Bu₄NIO₄ (650 mg, 1.5 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and BocNHOH (200 mg, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 1 hour at 20°C, then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL). The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 70:30). Compound **387** was obtained as a yellow solid (222 mg, 60%), and as a 9:1 mixture of two non separable diastereoisomers (major: **387** (d1); minor: **388** (d2)).

Rf=0.15 (petroleum ether/EtOAc 70:30).

Mp = 91-92°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6.66-6.56 (m, d1, 1H, olefinic-H), 6.55-6.48 (m, d2, 0.19H, olefinic-H), 6.46-6.34 (m, d1+d2, 1H+0.11H, olefinic-H), 5.95-5.74 (m, d1, 1H, olefinic-H), 5.48-5.30 (m, d2, 0.11H, olefinic-H), 5.14-4.97 (m, d1+d2, 2H+0.24H, CH₂olefinic-H), 4.96-4.86 (m, d2, 0.14H, CHO), 4.84-4.76 (m, d1, 1H, CHO), 4.60-4.47 (m, d1+d2,

4H+0.49H, CH_2 olefinic-H and $\text{CH}_2(\text{Cbz})$), 4.86-4.81 (m, d1, 1H, CHO), 4.77-4.71 (m, d2, 0.14H, CHO), 4.68-4.58 (m, d1+d2, 1H+0.14H, CHOH), 4.30-4.00 (m, d1+d2, 2H+0.28H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 3.98-3.85 (m, d2, 0.14H, CHNO), 3.68-3.52 (m, d1, 1H, CHNO), 2.88-2.61 (m, d1+d2, 1H+0.14H, CHCHO), 2.61-2.48 (m, d2, 0.14H, CHallyl), 2.34-2.23 (m, d1, 2H, CHallyl and OH), 1.29-1.18 (m, d1+d2, 3H+0.42H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):

d1: δ (ppm) = 173.3 ($\text{C}=\text{O}$ (CO_2Et)), 158.3 ($\text{C}=\text{O}$ (Cbz)), 138.0 (CH olefinic), 137.9 (Cq aromatic), 131.7 (CH olefinic), 129.9 (CH olefinic), 128.5 (2 x CH aromatic), 128.2 (CH aromatic), 128.1 (2 x CH aromatic), 116.9 (CH_2 olefinic), 71.8 (CHOH), 71.3 (CHON), 68.0 ($\text{CH}_2(\text{Cbz})$) 62.1 ($\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 55.4 (CHN), 46.3 (CHallyl), 40.1 (CHCHO), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

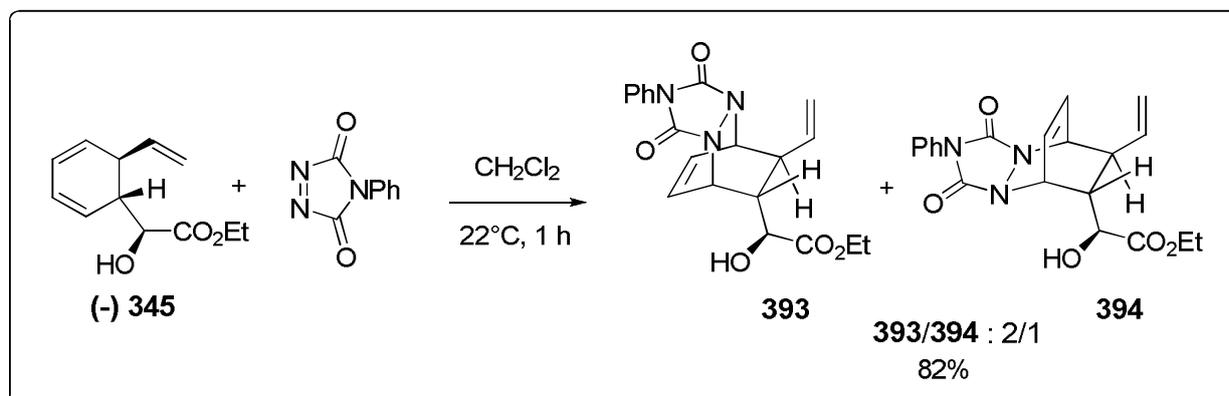
d2: δ (ppm) = 173.5 ($\text{C}=\text{O}$ (CO_2Et)), 158.2 ($\text{C}=\text{O}$ (Cbz)), 138.1 (CH olefinic), 135.8 (Cq aromatic), 132.8 (CH olefinic), 130.1 (CH olefinic), 128.5 (2 x CH aromatic), 128.3 (CH aromatic), 128.2 (2 x CH aromatic), 116.8 (CH_2 olefinic), 72.0 (CHOH), 70.7 (CHON), 67.9 ($\text{CH}_2(\text{Cbz})$) 62.2 ($\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 55.8 (CHN), 45.9 (CHallyl), 39.8 (CHCHO), 14.1 ($\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

IR (film, NaCl): ν = 3462, 2981, 1733, 1641, 1259, 1059, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 412 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 379 $[\text{M}+\text{Na}-\text{OH}]^+$.

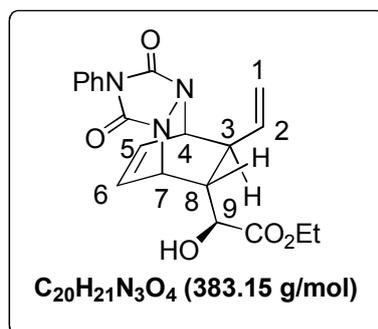
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$: calcd. 396.1423, found 396.1421.

Cycloadducts (393) and (394):



A solution of 4-phenyl-3H-1,2,4-triazole-3,5(4H)-dione (196 mg, 1.16 mmol) in CH_2Cl_2 (16 ml) and then $(-)$ **365** (210 mg, 1.01 mmol) was added. After having been stirred for 1 h at r.t., the mixture was concentrated under vacuum to provide a crude solid residue which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether /EtOAc (65/35)), affording a 2/1 mixture of **393/394** (205.3 mg of **393** (57%), 103.2 mg of **394** (28%)).

A 2/1 ratio of **393/394** was estimated from the ^1H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

Cycloadduct (393):

White solid.

Rf=0.52 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

Mp = 135-138°C.

$[\alpha]_D^{21} = -3.75^\circ$ (*c* 0.04, $CHCl_3$).

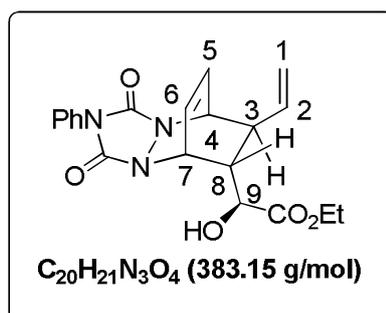
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.47 (m, 5H, aromatic-H), 6.78-6.70 (m, 1H, H_5), 6.64-6.58 (m, 1H, H_6), 6.16-6.02 (m, 1H, H_2), 5.39-5.28 (m, 3H, CH_2 (H_1) and H_7), 4.94-4.88 (m, 1H, H_4), 4.45-4.32 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.91-3.83 (m, 1H, H_9), 3.07-2.97 (m, 1H, OH), 2.58-2.51 (m, 1H, H_3), 2.50-2.43 (m, 1H, H_8), 1.46 (t, $J = 6.96$ Hz, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.75 MHz): δ (ppm) = 173.3 ($C=O$ (CO_2Et)), 156.8 ($C=O$), 156.0 ($C=O$), 137.1 (CH (C_2)), 131.2 (CH (C_5)), 129.2 (2 x aromatic- CH), 129.0 (CH (C_6)), 128.4 (aromatic- CH), 125.7 (2 x aromatic- CH), 117.8 (CH_2 (C_1)), 71.7 (CH (C_9)), 62.6 (CH_2 (CO_2Et)), 55.7 (CH (C_4)), 51.6 (CH (C_7)), 45.5 (CH (C_8)), 41.4 (CH (C_3)), 14.2 (CH_3 (CO_2Et)).

IR (ATR): $\nu = 3374, 2973, 1713, 1260, 1085, 1046, 879, 833, 697$ cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 406 [$M+Na$] $^+$ (11), 231 [$M+Na-(C_8H_5N_3O_2)$] $^+$ (100), 229 [$M+Na-(C_8H_7N_3O_2)$] $^+$ (10).

HRMS (ESI): [$M+Na$] $^+ C_{20}H_{21}N_3O_4Na$: calcd 406.1373; found 406.1383.

Cycloadduct (394):

White solid.

Rf=0.54 (petroleum ether/EtOAc 60:40).

Mp = 134-136°C.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.50-7.30 (m, 5H, aromatic-H), 6.64-6.54 (m, 1H, H_5), 6.50-6.40 (m, 1H, H_6), 5.54-5.38 (m, 1H, H_2), 5.27-5.20 (m, 1H, H_7), 5.14-5.03 (m, 2H, CH_2 (H_1)), 4.91-4.80 (m, 1H, H_4), 4.37-4.04 (m, 3H, CH_2 (CO_2Et) and H_9), 3.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OH), 3.05-2.90 (m, 1H, H_3), 1.80-1.72 (m, 1H, H_8), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ (ppm) = 173.7 ($C=O$ (CO_2Et)), 156.7 ($C=O$), 156.0 ($C=O$), 137.5 (CH (C_2)), 131.4 (C_q aromatic), 130.8 (CH (C_5)), 129.9 (CH (C_6)), 129.2 (2 x aromatic-

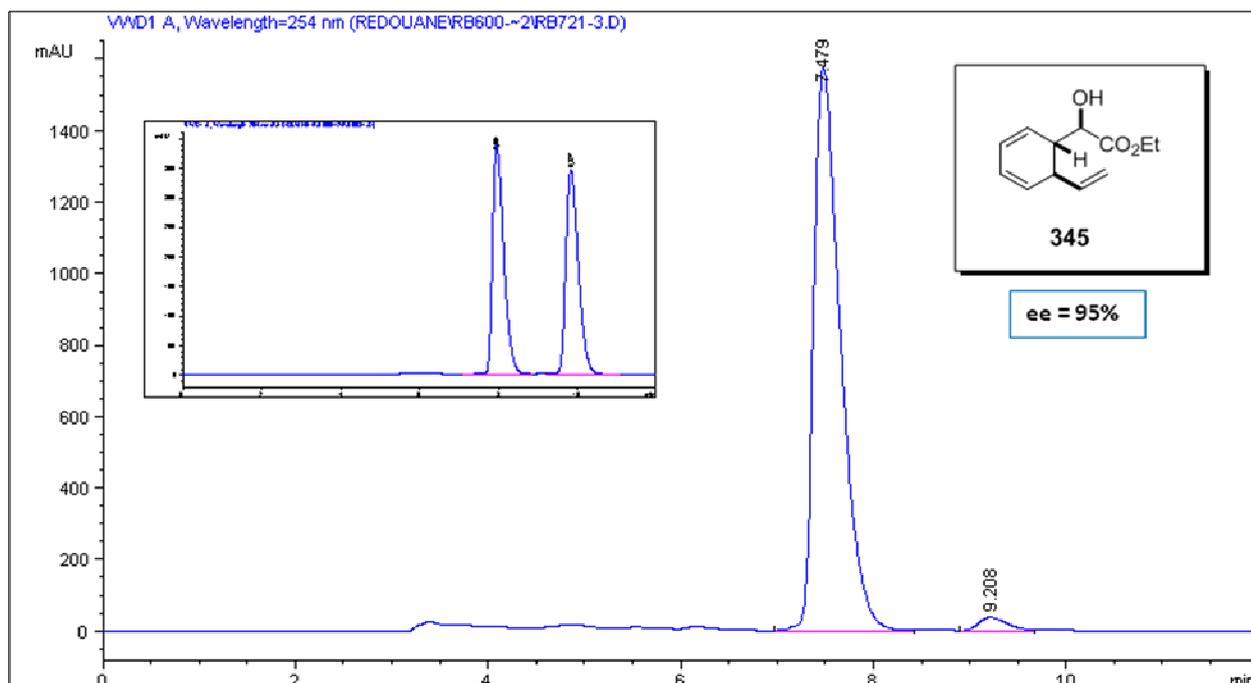
$\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.4 (aromatic- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 125.6 (2 x aromatic- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 117.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1)), 70.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_9)), 62.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 54.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_4)), 51.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_7)), 45.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_8)), 41.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_3)), 14.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{CO}_2\text{Et})$).

IR (ATR): $\nu = 3358, 2973, 1715, 1407, 1262, 1097, 775, 689, 646 \text{ cm}^{-1}$.

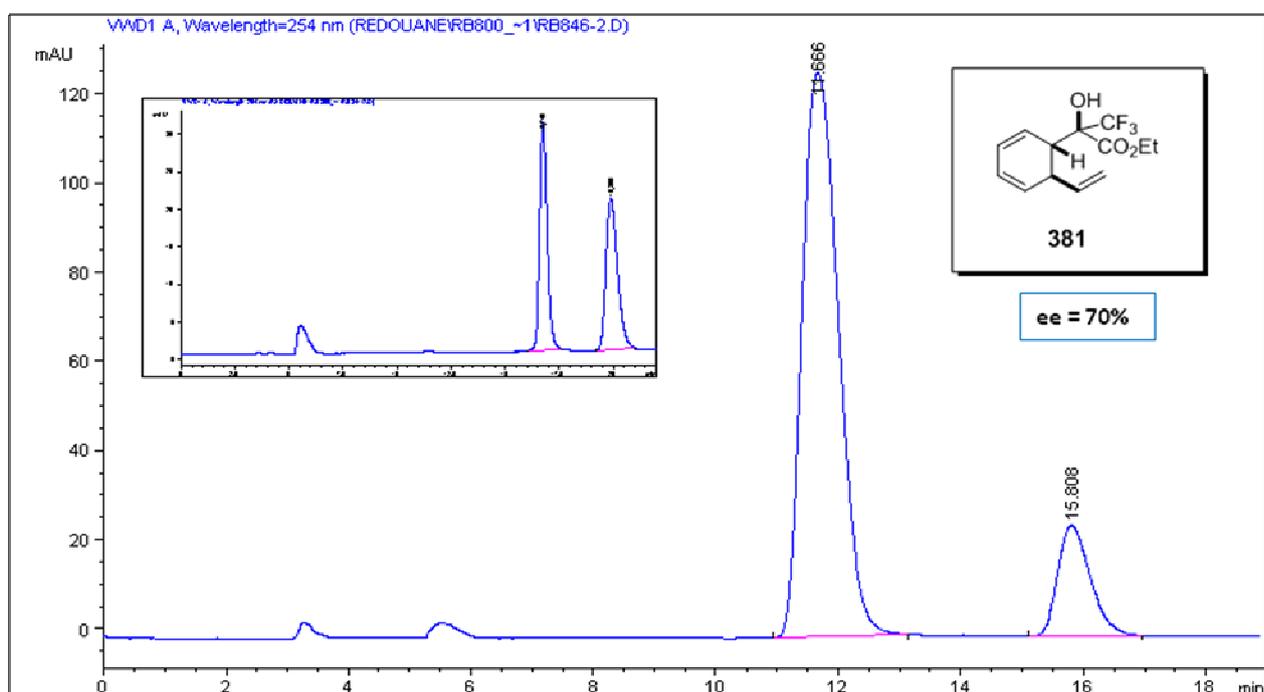
MS (ESI) m/z (%): 406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (11), 231 $[\text{M}+\text{Na}-(\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2)]^+$ (100).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$: calcd 406.1373; found 406.1380.

ANNEXES

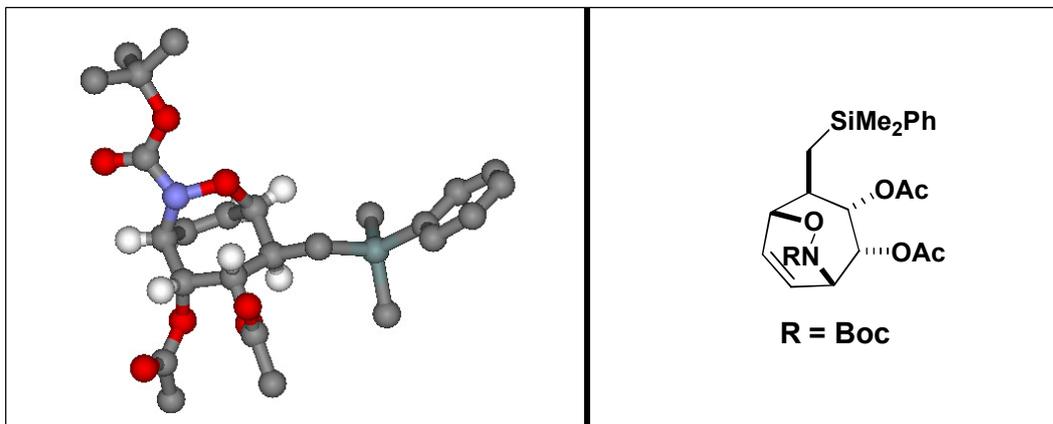


Colonne AD-H
90% Hexane 10% n-Propanol



Colonne AD-H
99.2% hexane 0.2% n-Propanol

(1S, 2R, 3S, 4S, 5R)-7-(tert-Butoxycarbonyl)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-6-oxa-7-azabicyclo[3.2.2]non-8-ene-2,3-diyl diacetate (179):



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 6.0510 Å

Longueur b : 12.5241 Å

Longueur c : 18.0600 Å

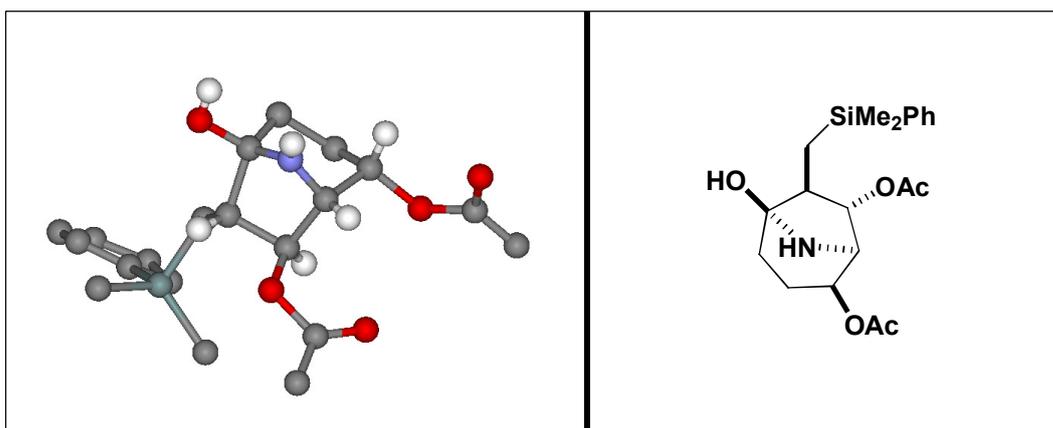
Angle α : 81.201°

Angle β : 83.516°

Angle γ : 86.050°

Nombre d'unités Z : 2

(1R,2S,5R,6S,7S)-6-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-5-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2,7-diyl diacetate (190):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P₂₁

Longueur a : 6.314 Å

Longueur b : 15.280 Å

Longueur c : 13.468 Å

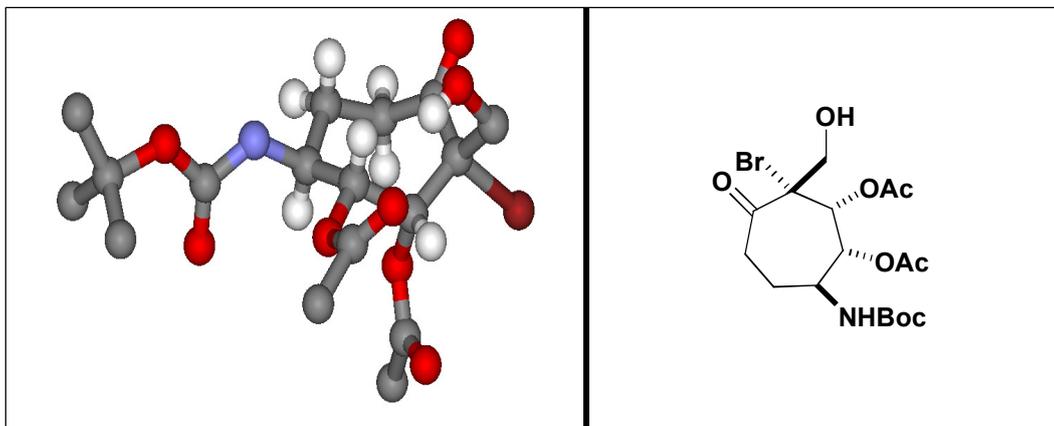
Angle α : 90.000°

Angle β : 91.750°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 2

(1R,2R,3R,7S)-3-bromo-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(hydroxymethyl)-4-oxocycloheptane-1,2-diyl diacetate (195):



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 10.1661 Å

Longueur b : 10.9692 Å

Longueur c : 20.5704 Å

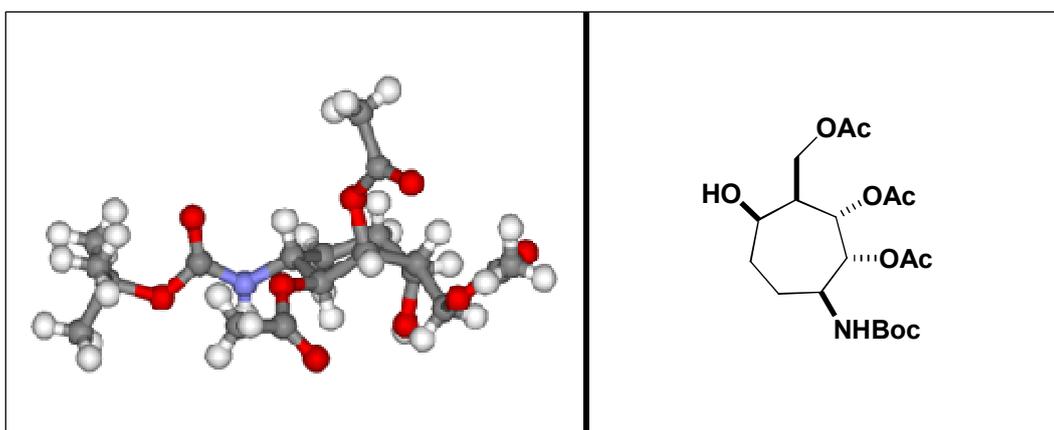
Angle α : 78.252°

Angle β : 83.228°

Angle γ : 84.449°

Nombre d'unités Z : 4

(1R,2S,3R,4R,7S)-3-(acetoxymethyl)-7-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-hydroxycycloheptane-1,2-diyl diacetate (197):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/c

Longueur a : 10.4485 Å

Longueur b : 16.0354 Å

Longueur c : 13.7559 Å

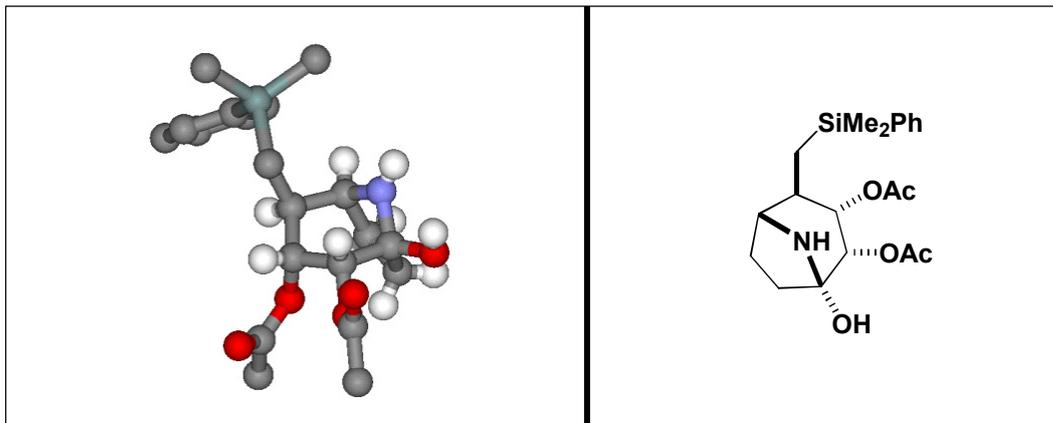
Angle α : 90.000°

Angle β : 104.540°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 4

(1R,2S,3S,4R,5R)-4-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-1-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2,3-diyl diacetate (204):



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 9.4143 Å

Longueur b : 10.4861 Å

Longueur c : 10.6393 Å

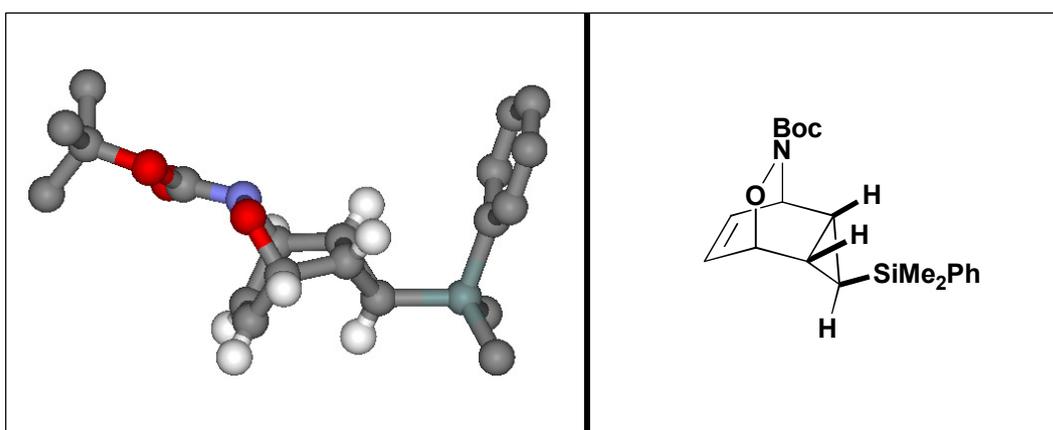
Angle α : 82.2400°

Angle β : 79.2320°

Angle γ : 87.7300°

Nombre d'unités Z : 2

3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-6-oxa-7-aza-tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (240):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/c

Longueur a : 12.6690 Å

Longueur b : 11.3588 Å

Longueur c : 14.6050 Å

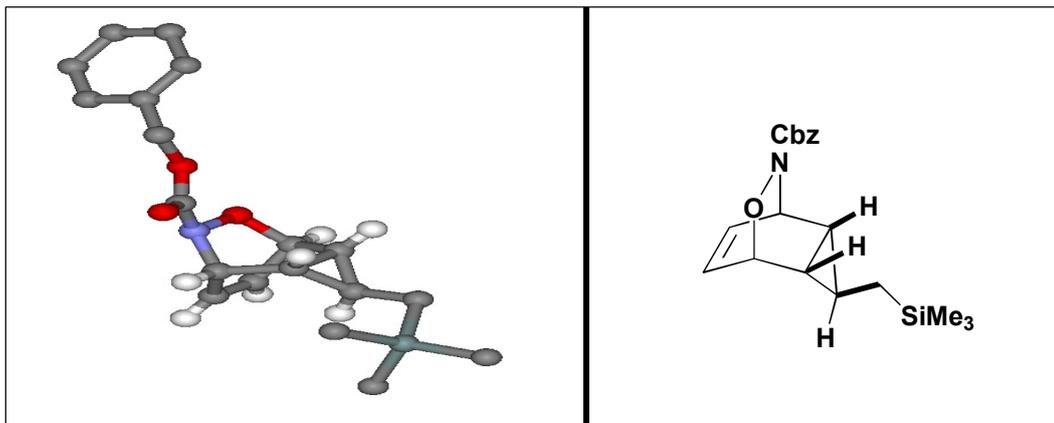
Angle α : 90.000°

Angle β : 104.967°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 4

5-Aminoxy-7-trimethylsilanylmethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2-carboxylic acid benzyl ester (251):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/n

Longueur a : 16.1570 Å

Longueur b : 6.1050 Å

Longueur c : 18.6810 Å

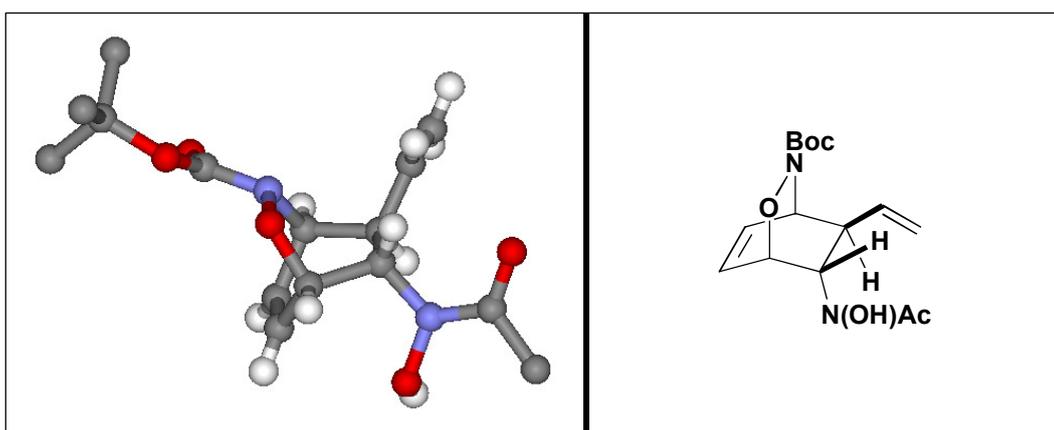
Angle α : 90.000°

Angle β : 100.430°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 4

(1S,4R,7S,8R)-tert-butyl 7-(N-hydroxyacetamido)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (261) :



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/n

Longueur a : 14.9050 Å

Longueur b : 12.3090 Å

Longueur c : 27.4580 Å

Angle α : 90.000°

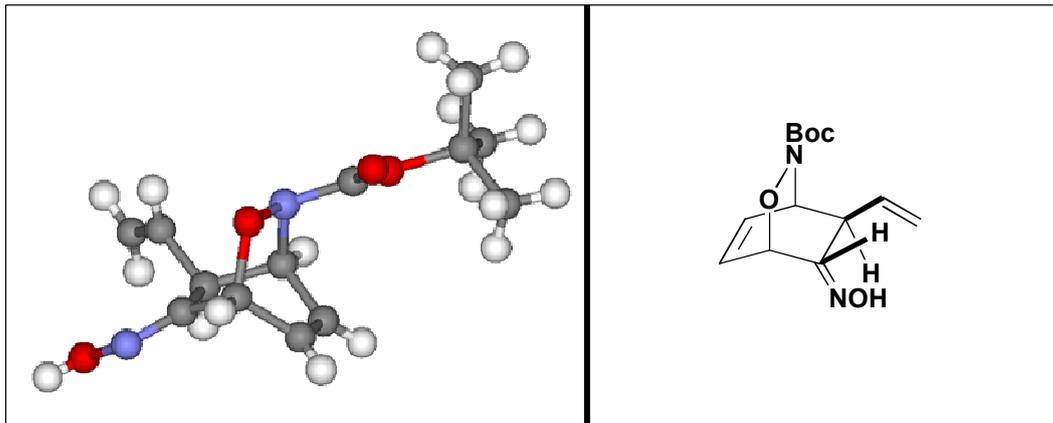
Angle β : 91.950°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 12

(1S,4R,8R)-*tert*-butyl
carboxylate (262):

7-(hydroxyimino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 6.4350 Å

Longueur b : 8.9330 Å

Longueur c : 12.6240 Å

Angle α : 100.100°

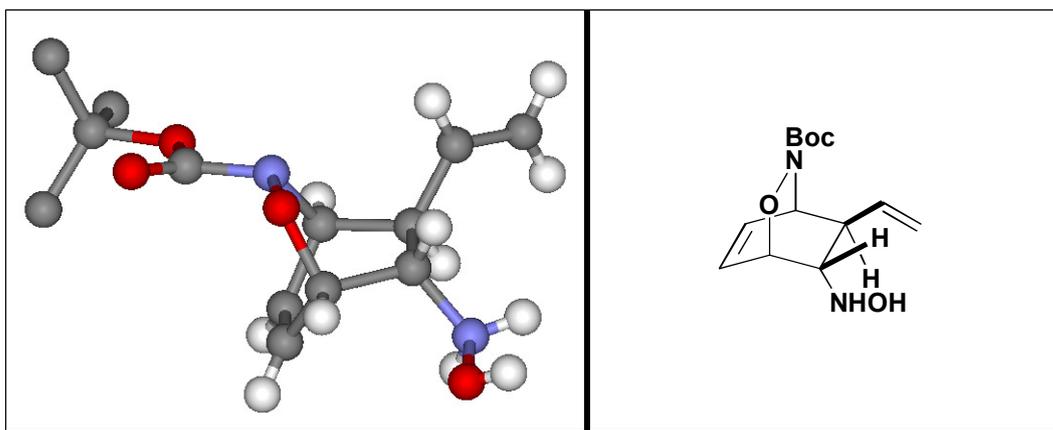
Angle β : 93.720°

Angle γ : 90.960°

Nombre d'unités Z : 2

(1S,4R,7S,8S)-*tert*-butyl
carboxylate (263):

7-(hydroxyamino)-8-vinyl-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 6.2611 Å

Longueur b : 9.0397 Å

Longueur c : 12.5828 Å

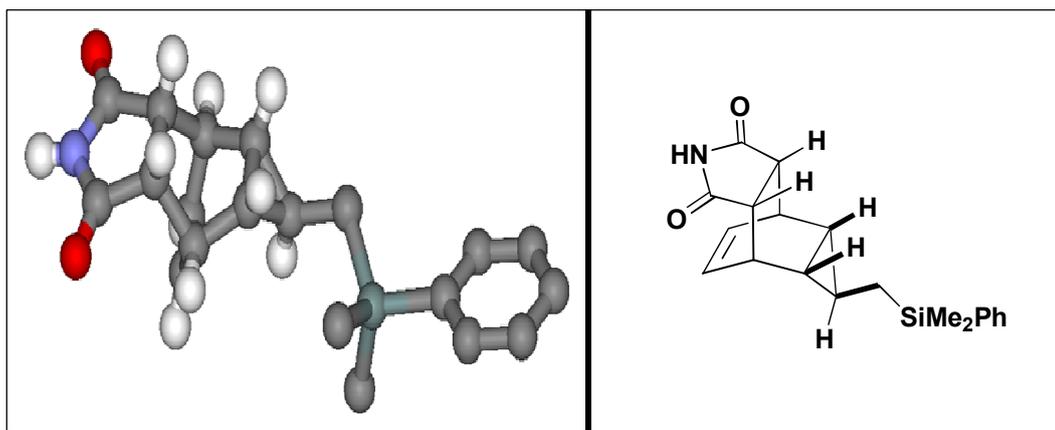
Angle α : 91.662°

Angle β : 91.883°

Angle γ : 96.047°

Nombre d'unités Z : 2

Cycloadduct (271):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/n

Longueur a : 6.3140 Å

Longueur b : 15.2800 Å

Longueur c : 18.2270 Å

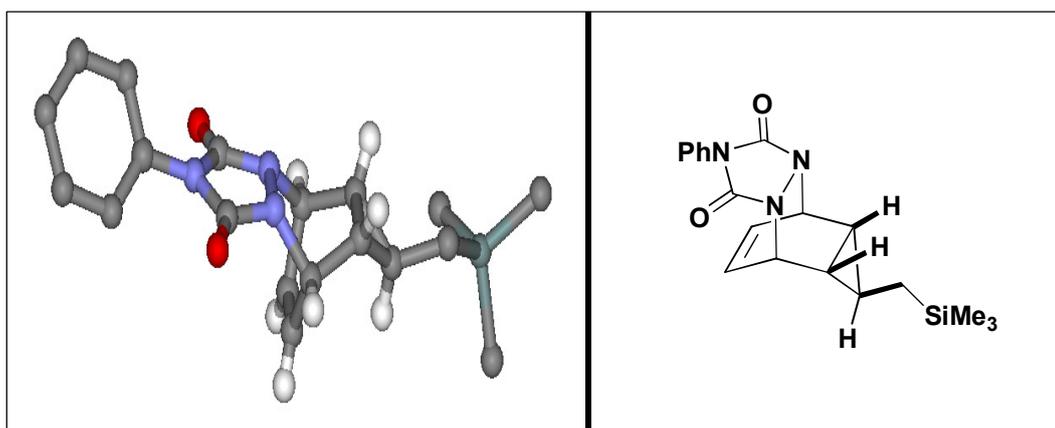
Angle α : 90.000°

Angle β : 92.830°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 4

Cycloadduct (279):



Groupe de symétrie : Triclinique

Groupe d'espace : P-1

Longueur a : 6.1859 Å

Longueur b : 9.8983 Å

Longueur c : 16.1983 Å

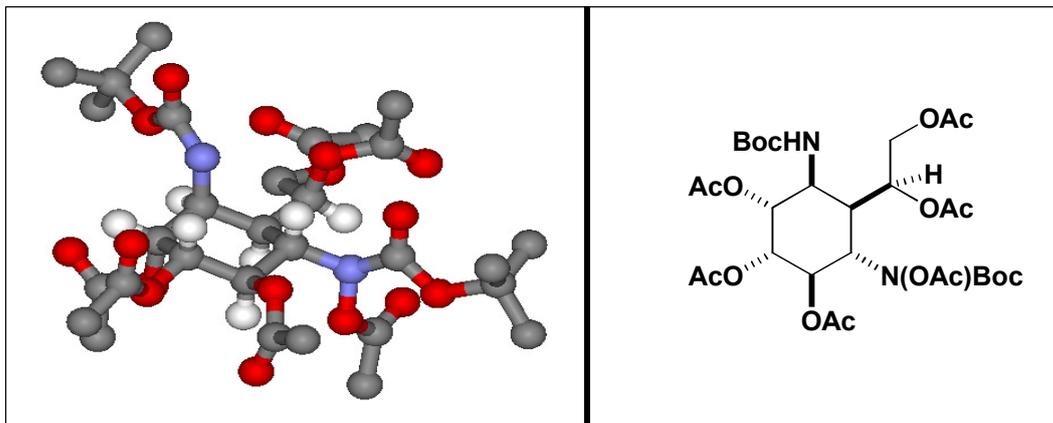
Angle α : 106.808°

Angle β : 93.986°

Angle γ : 103.388°

Nombre d'unités Z : 2

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-4-(acetoxy(tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5-((S)-1,2-diacetoxyethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (286):



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : C2/c

Longueur a : 29.766 Å

Longueur b : 12.691 Å

Longueur c : 22.587 Å

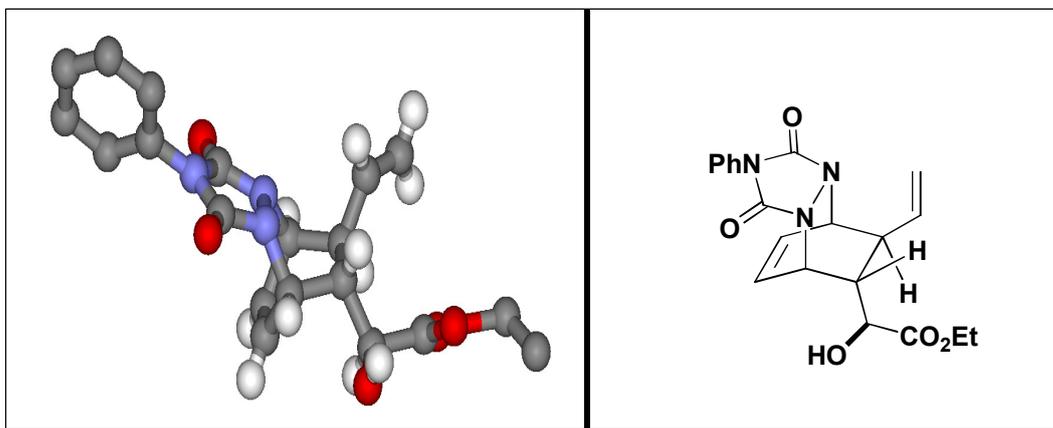
Angle α : 90.000°

Angle β : 117.429°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 8

Cycloadduct (391): (Racimique)



Groupe de symétrie : Monoclinique

Groupe d'espace : P2(1)/c

Longueur a : 11.928 Å

Longueur b : 7.629 Å

Longueur c : 19.821 Å

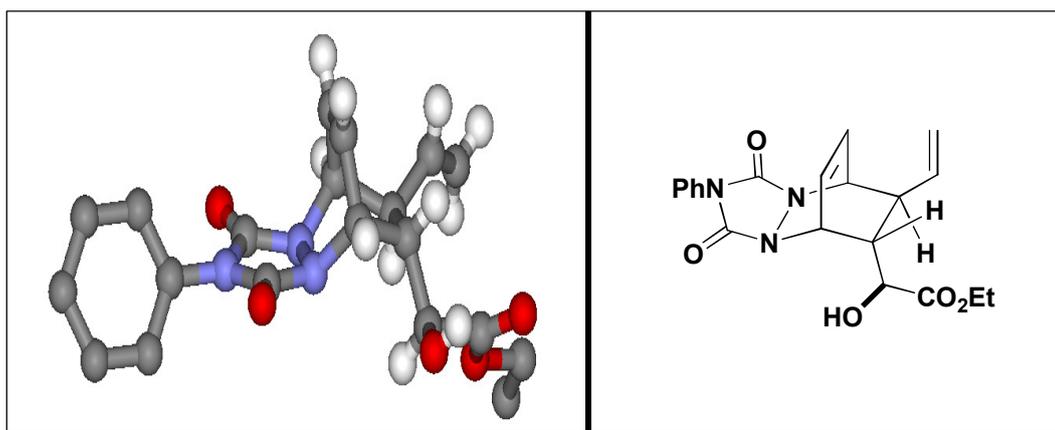
Angle α : 90.000°

Angle β : 97.760°

Angle γ : 90.000°

Nombre d'unités Z : 4

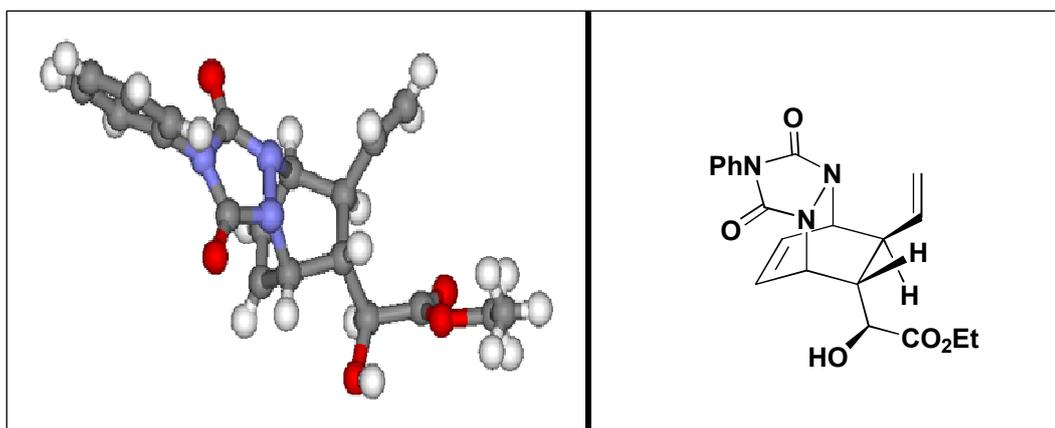
Cycloadduct (392):



Groupe de symétrie : Triclinique
Groupe d'espace : P-1
Longueur a : 7.796 Å
Longueur b : 11.177 Å
Longueur c : 11.423 Å

Angle α : 97.484°
Angle β : 97.512°
Angle γ : 107.618°
Nombre d'unités Z : 2

Cycloadduct (391): (énantio)



Groupe de symétrie : Triclinique
Groupe d'espace : P-1
Longueur a : 7.632 Å
Longueur b : 11.063 Å
Longueur c : 11.876 Å

Angle α : 83.720°
Angle β : 86.920°
Angle γ : 74.550 °
Nombre d'unités Z : 2

Synthèse et Désymétrisation de Cycloheptatriènes Silylés. Application à la Synthèse de Mimes de Sucres.

Résumé :

Cette thèse a porté sur la synthèse de cycloheptatriènes (CHT) silylés et leur désymétrisation pour l'obtention de mimes de sucres. Nous avons ainsi développé une approche synthétique d'analogues de calystégines et mis en évidence un réarrangement inattendu conduisant à un squelette nortropane original. Dans un second temps, nous avons étudié l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène (CHT-NCD) et mis au point une méthodologie de cycloaddition de CHT silylés avec des dérivés nitroso, efficace et hautement stéréosélective, pour la synthèse d'aminocarbasucres *via* une cascade : *électrocyclisation (CHT-NCD)-cycloaddition-ouverture cationique-cycloaddition*. En 3 étapes, à partir du CHT méthylsilylé, 7 centres stéréogènes, 5 liaisons C-O et 2 C-N sont formés de façon diastéréo- et régiocontrôlée. Une réaction Hétéro-Diels-Alder énantiosélective sur les CHT silylés, qui conduit en une étape à la formation de 3 centres asymétriques, a aussi été développée.

Mots clés : Synthèse, cycloheptatriènes silylés, désymétrisation, mimes de sucres, calystégines, réaction Hétéro-Diels-Alder énantiosélective.

Abstract :

This work dealt with the synthesis of silylated cycloheptatrienes and their desymmetrisation toward the synthesis of sugar mimics. Calystegines analogues were synthesized and an unexpected rearrangement leading to an original nortropane skeleton was emphasized. In a second part, cycloheptatriene-norcaradiene (CHT-NCD) equilibrium was studied. Silylated cycloheptatriene were also shown to react through cycloaddition reaction with acylnitroso compounds, through cascade processes: *electrocyclisation (CHT-NCD)-cycloaddition-cationique cyclopropane opening-cycloaddition*, leading highly selectively to aminocarbasugars. Starting from methylsilylated CHT, 7 stereogenic centers, 5 C-O bonds and 2 C-N bonds were formed in only 3 steps. An enantioselective Hetero-Diels-Alder reaction was also developed.

Key words : Synthesis, silylated cycloheptatrienes, desymmetrization, sugar mimics, calystegines enantioselective Hetero-Diels-Alder reaction reaction.

Discipline: Sciences Chimiques

Institut des Sciences Moléculaires

UMR 5255 CNRS

351 cours de la libération

33405 TALENCE Cedex, France.