

Synthèse de béta-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique

Nicolas Desroy

▶ **To cite this version:**

Nicolas Desroy. Synthèse de béta-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique. Chimie. Chimie ParisTech, 2004. Français. NNT : . pastel-00001058

HAL Id: pastel-00001058
https://pastel.hal.science/pastel-00001058

Submitted on 10 Sep 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire

Présentée par

Nicolas DESROY

Pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Spécialité : Chimie Organique

Sujet de la thèse :

Synthèse de β-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique

Soutenue le 30 novembre 2004

Devant le jury composé de :

M. Didier DESMAELE, Directeur de Recherche à l'Université Paris XI	Rapporteur
M. François COUTY, Professeur à l'Université de Versailles	Rapporteur
M. Jean-Pierre GENET, Professeur à l'E.N.S.C.P.	
M. Max MALACRIA, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie	
Mme Monique SAVIGNAC, Professeur à l'E.N.S.C.P.	

Sommaire

Sommaire 2
Remerciements 6
Liste des abréviations et acronymes 8

Introduction Générale 12

Chapitre I : Bibliographie 16
A- Impact des produits naturels sur les thérapies actuelles 18
I.- Introduction 18
II.- Origine des molécules d'intérêt biologique 21
II.1- Origine végétale 21
II.2- Microorganismes 22
II.3- Origine animale 23
II.4- Molécules extraites d'organismes marins 23
II.4.a- Une éponge marine à l'origine des antiviraux et anti-tumoraux nucléosidiques 24
II.4.b- Extraits de gorgone dans une crème antirides 25
II.4.c- Squalamine, ziconotide, immunocyanine sur le marché 25
II.4.d- Futurs anticancéreux d'origine marine 26
II.4.e- Quelle est la véritable origine des substances actives ? 28
II.4.f- Production des métabolites actifs 28
III.- Synthèse de molécules d'intérêt biologique au laboratoire 29
B- Catalyse par des complexes organométalliques 30
I.- Introduction 30
I.1- Historique 30
I.2- Essor de la catalyse organométallique 31
I.3- Premières réactions de catalyse organométallique asymétrique 32
I.4- Impact de la catalyse organométallique 34
II.- Hydrogénation asymétrique 35
II.1- Historique 35
II.2- Préparation des complexes chiraux de ruthénium 37
II.3- Hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium 39
II.4- Hydrogénation asymétrique des β-cétoesters 40
II.4.a- Mécanisme - cycle catalytique 41
II.4.b- Sens de l'énantiosélectivité – règle des quadrants 41
II.4.c- Influence d'autres centres stéréogènes et des groupements chélatant le ruthénium 43
II.5- Applications de l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters en synthèse 45
III.- La Métathèse 49
III.1- Historique 49
III.2- Applications de la métathèse 50
III.3- Evolution des catalyseurs 50
III.3.a- Catalyseurs de tungstène et de molybdène 51
III.3.b- Catalyseurs de ruthénium 52
Mécanisme et cycle catalytique 54
Relation Structure-activité 55
III.4- La métathèse ényne catalysée par les complexes de ruthénium 58

III.5- Catalyseurs de Grubbs : purification et réactions secondaires 62
III.6- Impact et nouvelles applications industrielles 63

Chapitre II : 64
Synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides 64
I.- Bibliographie 66
I.1- Présentation des dolabélides 66
I.2- Approches synthétiques des dolabélides 70
I.2.a- Approche du groupe de Prunet 70
I.2.b- Approche du groupe de Leighton 71
II.- Synthèse 75
II.1- Stratégie et objectifs 75
II.2- Rétrosynthèse 77
II.3- Approche du fragment C15-C30 par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons .. 78
II.3.a- Première approche du fragment C15-C24 79
II.3.b- Synthèse du fragment C15-C24 80
II.3.c- Synthèse du fragment C25-C30 84
II.3.d- Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre les fragments C15-C24 et C25-C30 85
II.3.e- Approche alternative par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons 86
II.4- Autres approches par formation de la double liaison C24-C25 88
II.5- Synthèse du fragment C15-C30 par formation de la liaison C23-C24 88
II.5.a- Synthèse de l'alcyne C24-C30 89
II.5.b- Synthèse du fragment C15-C30 90
II.6- Synthèse d'analogues du fragment C15-C30 93
II.6.a- Synthèse de l'épimère C22 93
II.6.b- Synthèse sur support solide 96
III.- Conclusion 97

Chapitre III : Synthèse de β-lactames polycycliques 98
I.- Bibliographie 100
I.1- Présentation des β-lactamines 100
I.1.a- Histoire des antibiotiques β-lactamines 100
I.1.b- Mode d'action et résistance bactérienne 105
I.2- Méthodes de synthèse de β-lactames tricycliques 109
I.2.a- Approche des laboratoires Glaxo 110
I.2.b- Approche du groupe d'Hanessian en collaboration avec GlaxoWellcome .. 111
I.2.c- Approche des laboratoires Wyeth-Ayerst Research 112
I.2.d- Approche du groupe de Gallagher (Zeneca Pharmaceuticals) 113
I.2.e- Approche des laboratoires LEK pharmaceuticals 113
I.2.f- Approche des laboratoires Hoffmann-La Roche 114
I.2.g- Approche des laboratoires Sankyo 114
I.2.h- Approche des laboratoires Procter et Gamble Pharmaceuticals 115
I.3- Synthèse de β-lactames polycycliques par métathèse 116
I.3.a- Approches du groupe de Barrett 116
I.3.b- Approche du groupe de Holmes 117
I.3.c- Approche du groupe de Alcaide 117
I.3.d- Approche du groupe de Metz 118
II.- Synthèse de β-lactames polycycliques 119
II.1- Synthèses de β-lactames au laboratoire 119

II.2- Objectifs du travail 120
II.3- Rétrosynthèse des composés polycycliques 121
II.4- Synthèse des diènes 121
II.4.a- Séquence réactionnelle 121
II.4.b- Interprétation de la différence de réactivité des énynes 123
II.5- Cycloadditions de Diels-Alder 126
II.5.a- Cycloadditions thermiques 126
II.5.b- Mise au point des conditions réactionnelles avec le diène 4/5 129
II.5.c- Détermination de la stéréochimie des adduits de Diels-Alder 133
II.6- Réactions de métathèse et de Diels-Alder « one-pot » 136
III.- Synthèse de β-lactames polycycliques fonctionnalisés 139
III.1- Fonctionnalisation des β-lactames polycycliques 139
III.1.a- Hydrogénation de la double liaison 139
III.1.b- Introduction de la fonction ester sur le cycle B 140
III.2- Synthèse de composés 4/6/6 fonctionnalisés 141
III.2.a- Bibliographie 141
III.2.b- Rétrosynthèse 142
III.2.c- Synthèse des diènes 142
III.2.d- Cycloadditions 144
III.2.e- Réactions de métathèse et Diels-Alder « one-pot » 145
IV.- Synthèse sur support solide 148
IV.1- Bibliographie 148
IV.1.a- Principe 148
Le bras de couplage 150
IV.1.d- Applications en chimie combinatoire 150
IV.1.d- Synthèse sur support solide au laboratoire 155
IV.2- Synthèse des β-lactames polycycliques sur support solide 156
IV.2.a- Travaux antérieurs 156
IV.2.b- Influence du bras de couplage et des conditions réactionnelles 157
IV.2.c- Synthèse sur la résine PS-DES 157
V.- Evaluation des propriétés antibactériennes 163
VI.- Conclusion 167

Conclusion Générale 168

Remerciements

Liste des abréviations et acronymes

Ac	Acétyle
7-ACA	Acide 7-aminocéphalosporanique
ADMET	Acyclic diene metathesis polymerization
AIBN	2, 2'-azobisisobutyronitrile
6-APA	Acide 6-aminopénicillanique
Ar	Aryle
Bdpp	2, 4-bis(diphénylphosphino)-pentane
Binap	2, 2'-bis(diphénylphosphino)-1, 1'-binaphtyle
Bmim	*N*-butyl-*N*-méthyl-imidazolium
Bn	Benzyle
Bs	Benzènesulfonyle
Bu	Butyle
Cb	Diisopropyl carbamoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CM	Cross metathesis
Cod	1, 5-cyclooctadiène
COSY	Correlation Spectroscopy
Cot	1, 5, 7-cyclooctatriène
CSA	Acide 10-camphorsulfonique
Cy	Cyclohéxyle
DBU	1, 8-diazabicyclo[5. 4. 0]undec-7ène
DCC	1, 3-dicyclohéxylcarbodiimide
DDQ	2, 3-dichloro-5,6-dicyano-1, 4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
Diop	2, 3-*O*-isopropylidène-2, 3-dihydroxy-1, 4-bis(diphénylphosphino)butane
Dipa	Diisopropylamine
Dipamp	1, 2-bis(*ortho*-anisylphénylphosphino)éthane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAD	Acétylène dicarboxylate de diméthyle
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	*N*, *N*-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Dppb	1, 4-Bis(diphénylphosphino)butane
Dppe	1, 2-Bis(diphénylphosphino)éthane
DQF-COSY	Double quantum filtered correlation spectroscopy
e.d.	Excès diastéréomèrique
e.e.	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
H	Heure
HMBC	Heteronuclear multilpe bond correlation
HMDS	Héxaméthyldisilylazane
HMPA	Héxaméthylphosphoramide
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	High performance liquid chromatography

HRMAS	High resolution magic angle spinning
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	1-Hydroxy-1, 2-benziodoxol-3-one
Ipc	isopinocampheyle
i-Pr	*Iso*-propyle
IR	Infra-Rouge
J	Jour
JC	Jésus-Christ
LDA	Diisopropylamidure de lithium
L-DOPA	3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine
LHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Me	Méthyle
MEM	2-méthoxyéthoxyméthyle
MeO-BINAP	2, 2'-bis(bis(*para*-métoxyphényl)-phosphino)-1, 1'-binaphtyle
MeO-BIPHEP	6, 6'-bis(méthoxy)-2, 2'-bis(diphénylphosphino)-1, 1'-biphényle
Me-DUPHOS	1, 2-bis(2', 5'-diméthylphospholano)benzène
Mes	Mesityle
Met	Méthylallyle
MHz	Megahertz
Min	Minute
Ms	Méthanesulfonyle
MS	Mass spectrometry
MTPA	2-méthoxy-2-trifluorométhyl-phénylacétyle
NAG	*N*-acétylglucosamine
NAMA	*N*-acétylemuramique
n.d.	Non déterminé
NHC	Carbène N-hétérocyclique
NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMR	Nuclear Magnetic resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhanced Spectroscopy
PBQ	*Para*-benzoquinone
PDC	Dichromate de pyridinium
Ph	Phényle
PLP	Protéine liant la pénicilline
PMB	*Para*-méthoxybenzyle
Ppm	Partie par million
PPTS	*Para*-toluènesulfonate de pyridinium
PS-DES	Polystyrène butyldiéthylsilane
PS-DVB	Polystyrène-divinylbenzène
PS-PEG	Polystyrène-polyéthylèneglycol
PTAD	4-phényl-1, 2, 4-triazole-3, 5-dione
RCM	Ring closing metathesis
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROM	Ring opening metathesis
ROMP	Ring opening metathesis polymerization
[Ru]	Catalyseur à base de ruthénium
[Ru*]	Catalyseur chiral à base de ruthénium
SYNPHOS	6, 6'-Bis(diphénylphosphino)-2, 2', 3, 3'-tétrahydro-5, 5'-bi-1, 4-benzodioxane

TA	Temperature ambiante
TBAF	Flurorure de tétrabutylammonium
TBDPS	*Tert*-butyldiphénylsilyle
TBS	*Tert*-butyldiméthylsilyle
t-Bu	*Tert*-butyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluoroméhanesulfonyle
TFA	Acide trifluroroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Tol-binap	2, 2'-bis(ditolylphosphino)-1, 1'-binaphtyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TPPTS	Triphénylphosphinotri *méta*-sulfonate de sodium
Ts	4-toluènesulfonyle

Introduction Générale

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

Les découvertes de la pénicilline et du Taxol® font partie des grandes découvertes du 20ème siècle (Schéma 1). La pénicilline est un antibiotique isolé en 1928 d'une moisissure, et dont l'utilisation a permis d'allonger sensiblement l'espérance de vie humaine. Le Taxol®, molécule anticancéreuse isolée d'un if en 1964 a permis une avancée majeure dans la lutte contre le cancer. Ces deux pathologies représentent encore à l'heure actuelle des problèmes de santé publique.

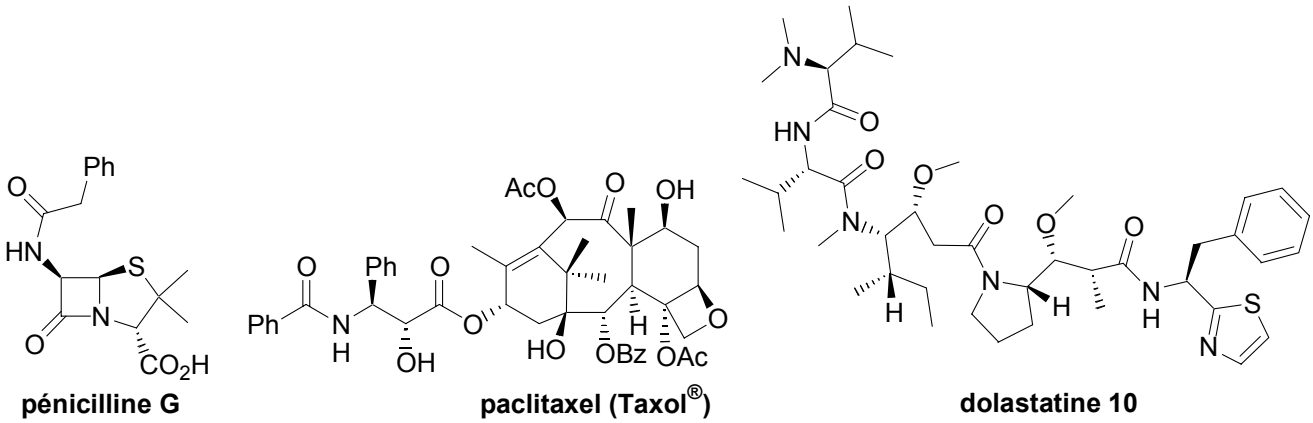


Schéma 1

Depuis la fin des années 1960, les produits isolés d'organismes marins suscitent un intérêt particulier. Ces produits possèdent souvent une forte cytotoxicité qui leur confère d'éventuelles propriétés anticancéreuses. Par exemple, la dolastatine 10 isolée en 1987 d'un mollusque marin a atteint la phase II des études cliniques comme anticancéreux.
Toutefois l'extraction des molécules de leur milieu naturel est souvent difficile, et afin d'éviter un drame écologique, le développement d'une synthèse chimique est souvent nécessaire. La synthèse chimique permet également d'accéder à des analogues dont les propriétés pourront être meilleures que celles de la molécule originale.

La catalyse organométallique asymétrique est une méthode de choix pour synthétiser des molécules organiques chirales puisqu'elle permet de créer de manière sélective ces molécules sous forme d'un seul énantiomère. L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 à trois pionniers de ce domaine a récompensé les découvertes académiques mais aussi des

applications majeures dans divers secteurs industriels. Cette discipline se révèle également intéressante au point de vue de la chimie verte et du développement durable.

Le laboratoire développe depuis de nombreuses années des méthodologies s'appuyant sur la catalyse par les métaux de transition (palladium, ruthénium, rhodium…) et s'intéresse à leur application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique. Le travail réalisé au cours de ma thèse s'inscrit dans cette thématique. Ainsi la synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, a été effectuée en utilisant dans les étapes clés l'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux du ruthénium (Chapitre II). La synthèse de β-lactames polycycliques, antibiotiques potentiels, a été réalisée en utilisant dans les étapes clés des réactions de métathèse ényne et de Diels-Alder (Chapitre III). La synthèse de ces molécules a été envisagée en phase liquide et sur support solide, la synthèse sur support solide étant couramment utilisée en chimie combinatoire pour synthétiser une bibliothèque de molécules et étudier la relation structure-activité biologique.

L'exposé de ces travaux est précédé de rappels bibliographiques (Chapitre I) sur l'importance des produits naturels et de la catalyse organométallique, dont l'hydrogénation asymétrique et la métathèse en particulier.

Chapitre I : Bibliographie

A- Impact des produits naturels sur les thérapies actuelles

I.- Introduction

De tous temps les hommes ont utilisé les produits naturels pour leurs propriétés biologiques, à des fins thérapeutiques, cosmétiques, comme poisons, etc… Pendant très longtemps, pratiques religieuses et médications ont été intimement liées, les différents traitements à bases de plantes ou d'extraits organiques étaient ainsi associés à des divinités prépondérantes.[1]

Le papyrus Ebers (environ 1550 avant J.-C.) est le premier papyrus médical connu, il recense les connaissances en médecine datant de l'Egypte ancienne : quels dieux invoquer, quelles prières réciter, quelles décoctions préparer.[2] Au cours de la civilisation hellène, Hippocrate (460 – 370 environ avant J.-C.) fut le premier à associer les maladies à des phénomènes naturels et ainsi à réfuter l'origine divine. Dès lors et pendant des siècles, la connaissance du corps humain, des maladies et la pharmacopée ont évolué.

Si l'alchimie a dominé au cours du Moyen Age, les travaux de Lavoisier ont établi les bases de la chimie moderne à la fin du 18ème siècle.

Avec le développement des méthodes d'extraction et de purification, les premières molécules organiques ont pu être isolées de végétaux au début du 19ème siècle. Ce furent la morphine, l'émétine, la caféine, la strychnine, la colchicine et la quinine (Schéma 2).

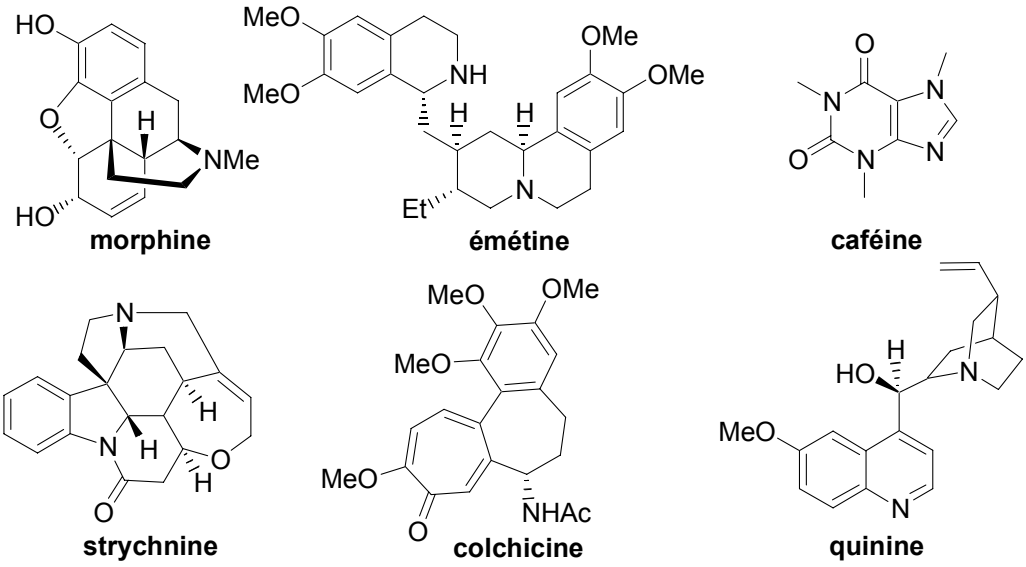


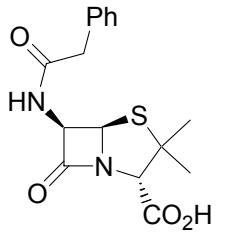
Schéma 2

[1] Mann, J. *Chem. Brit.* **1989**, *25*, 478-482; Mann, J. *Murder, Magic and Medicine*; Oxford University Press, 2nd edition, **2000**

[2] Gonzales, J. *Initiation à l'histoire de la médecine*, Editions Heures de France, **1997**

Les structures de ces molécules ne furent déterminées que plusieurs décennies plus tard, et les premières synthèses entièrement stéréosélectives de certaines d'entre elles n'ont été accomplies que récemment (strychnine en 1993,[3] quinine en 2001[4]). Leur isolement eut cependant un impact considérable et ouvrit une ère nouvelle pour la médecine, la biologie, la pharmacie et la chimie.[5] Depuis cette époque, les molécules organiques naturelles découvertes ont permis notamment d'améliorer la connaissance des mécanismes qui régulent notre organisme et d'augmenter significativement notre espérance de vie en offrant des traitements à des maladies qui pouvaient autrefois s'avérer létales.[6]

Parmi ces découvertes, celle de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 est d'une importance considérable (Schéma 3).[7] Elle mit en évidence le fait que des organismes vivants produisent des métabolites secondaires actifs dont le rôle est de protéger vis-à-vis d'agressions extérieures. Fleming avait d'ailleurs déjà mis en évidence l'existence d'une enzyme à faible potentiel bactéricide (lysozyme) dans la salive, les larmes et le mucus nasal.



pénicilline G

Schéma 3

La découverte de la pénicilline ouvrit l'ère de l'étude systématique des microorganismes et des espèces animales et végétales afin de découvrir des substances biologiquement actives.[8] La recherche de ces substances s'intéresse de très près aux médecines locales et aux usages anciens (ethnopharmacologie) dans lesquels des vertus thérapeutiques sont associées à des extraits végétaux ou animaux.[9] Les substances naturelles sont à l'origine d'environ 70% des médicaments actuels. Le Tableau 1 recense chronologiquement la découverte de produits naturels ayant eu un impact thérapeutique majeur.[10, 11, 12, 13]

[3] Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293-9294
[4] Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239-3242
[5] Drews, J. *Science* **2000**, *287*, 1960-1964
[6] Cragg, G.; Newman, D. *Chem. Brit.* **2001**, *37*, 22-26
[7] Kauffman, G. B. *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 454-455
[8] Mann, J. *The Elusive Magic Bullet: The Search for the Perfect Drug*; Oxford University Press, **1999**
[9] Steiner, R. P. (Ed.) *Folk Medicine*, American Chemical Society, **1986**
[10] Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60
[11] Shu, Y. Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071

Période	Molécules (origine,[a] applications thérapeutiques)
1990-1999	**épothilones** (M ou O, anticancéreux), **anandamide** (A, cannabinoïde endogène mammalien), **acides zaragoziques** ou **squalestatines** (M, anti-hypercholestérolémiant), **staurosporine** (M, anticancéreux), **ecteinascidine 743** (O, anticancéreux), **discodermolide** (O, anticancéreux)
1980-1989	**dolastatine 10** (O, anticancéreux), **sarcodictyine** (O, anticancéreux), **calanolide A** (V, inhibiteur de transcriptase inverse du VIH), **huperzine A** (V, maladie d'Alzheimer), **bryostatine 1** (O, anticancéreux)
1970-1979	**avermectines** (M, antiparasitaire), **forskoline** (V, insuffisance cardiaque, asthme), **compactine** (M, anti-hypercholestérolémiant), **thiénamycine** (M, antibiotique), **épibatidine** (A, analgésique), **cyclosporine A** (M, immunosuppresseur), **artémisine** (V, anti-paludique)
1960-1969	**monensine** (M, antibiotique, maladie d'Alzheimer), **bléomycines** (M, anticancéreux), **batrachotoxines** (A, activateurs des canaux sodiques), **paclitaxel** (V, anticancéreux), **vincristine** (V, anticancereux)
1950-1959	**camptothécine** (V, anticancéreux), **vinblastine** (V, anticancéreux), **ellipticine** (V, anticancéreux), **vancomycine** (M, antibiotique), **amphotéricine B** (M, antifongique), **actinomycine D** (M, anticancéreux), **erythromycine** (M, antibiotique), **réserpine** (V, anti-hypertenseur), **galanthamine** (V, maladie d'Alzheimer), **fumagilline** (M, inhibiteur d'angiogénèse), **nystatine** (M, antifongique)
1940-1949	**podophyllotoxine** (V, anticancéreux), **chloramphénicol** (M, antibiotique), **céphalosporine C** (M, antibiotique), **chlortétracycline** ou **auréomycine** (M, antibiotique), **streptomycine** (M, antituberculeux)
1900-1939	**ginkgolides** (V, antagoniste des récepteurs des facteurs d'activation plaquettaire), **digoxine** (V, cardiotonique), **pénicilline** (M, antibiotique), **éphédrine** (V, broncho-dilatateur)
1800-1899	**mescaline** (V, psychomimétique), **hyoscine** ou **scopolamine** (V, euphorisant), **physostigmine** (V, inhibiteur de cholinesterase, utilisé récemment pour traiter la maladie d'Alzheimer), **cocaïne** (V, stimulant), **papavérine** (V, antispasmodique), **acide salicylique** (V, anti-inflammatoire), **atropine** (V, ophtalmologie), **codéine** (V, analgésique), **salicine** (V, anti-inflammatoire), **quinine** (V, anti-paludique), **colchicine** (V, anti-goutte, anticancéreux), **strychnine** (V, poison), **morphine** (V, analgésique)

[a] molécules d'origine végétale : V, animale : A, microorganisme : M, organisme marin : O

Tableau 1. Chronologie des découvertes de molécules naturelles ayant eu un impact thérapeutique majeur.

[12] Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234
[13] Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037

II.- Origine des molécules d'intérêt biologique

II.1- Origine végétale

Les extraits de plantes ont de tous temps occupé une place prépondérante dans la pharmacopée.[14, 15] Depuis l'isolement de la morphine, des milliers de molécules ont été isolées d'organismes végétaux. La podophyllotoxine, la vinblastine, la vincristine et le paclitaxel (Taxol®) contribuent depuis longtemps à la lutte contre le cancer (Schéma 4).[16] Les molécules d'origine végétale occupent également une place notable au sein de nombreuses autres classes médicamenteuses (analgésiques, anti-inflammatoires, troubles neurologiques, affections cardiovasculaire, anti-parasitaires).[17, 18]

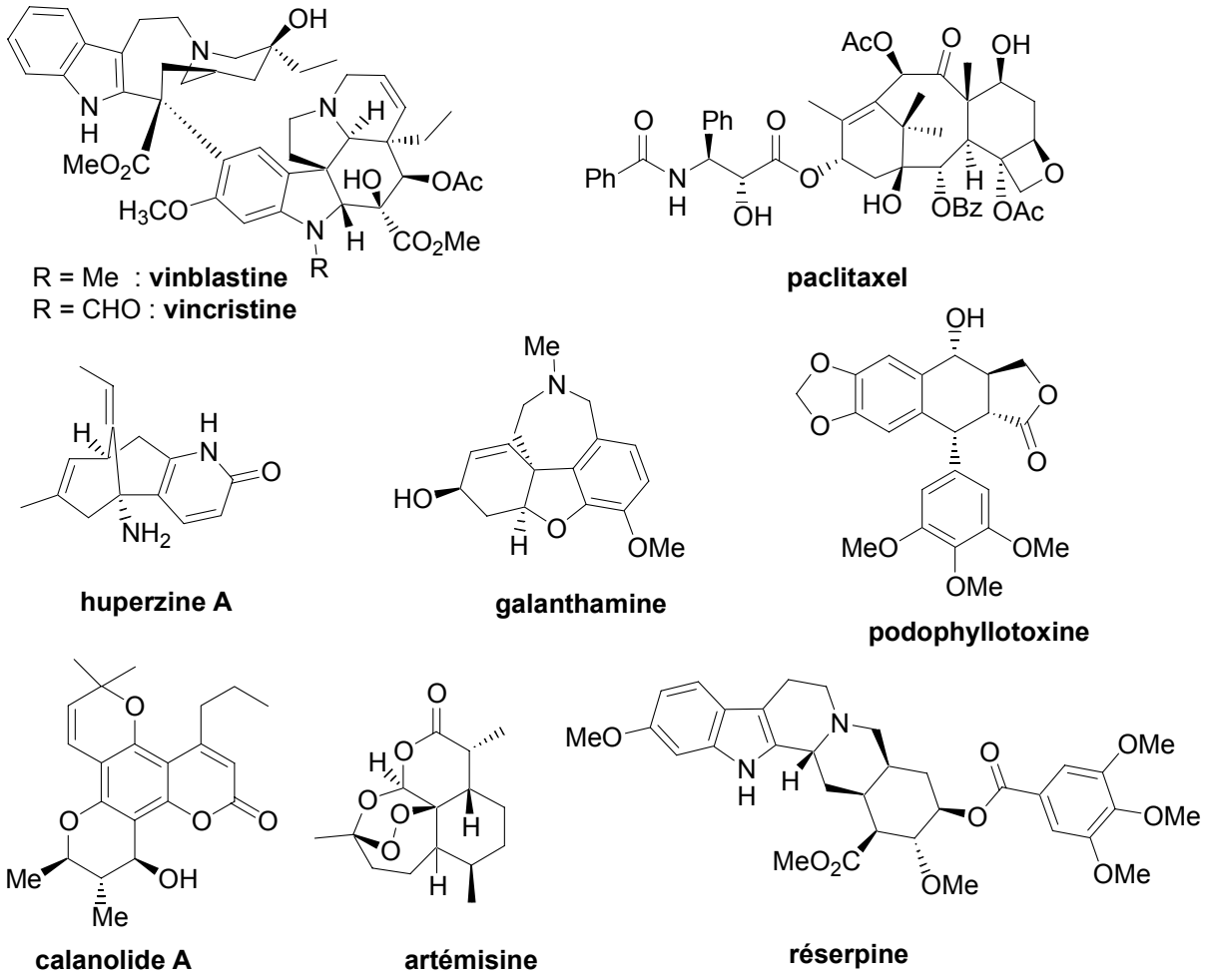


Schéma 4

[14] Girre, L. *Traditions et propriétés des plantes médicinales, histoire de la pharmacopée*, Editions Privat, **1997**
[15] Sévenet, T. *Plantes, molécules et médicaments*, CNRS éditions, **1994**
[16] Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135
[17] Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 273-283
[18] Cos, P.; Maes, L.; Vanden Berghe, D.; Hermans, N.; Pieters, L.; Vlietinck, A. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 284-293

II.2- Microorganismes

Les microorganismes ont été la source de nombreux antibiotiques (pénicilline, érythromycine, vancomycine, streptomycine, amphotéricine…)[19] mais également d'immunosuppresseurs dont le premier fut la cyclosporine A.[20] Sa découverte comme molécule anti-rejet a permis de réaliser avec succès les premières greffes d'organes. La compactine a inauguré la classe des statines anti-hypercholestérolémiants ; les épothilones, la staurosporine et la fumagilline sont en études cliniques comme anticancéreux (Schéma 5).[10-13]

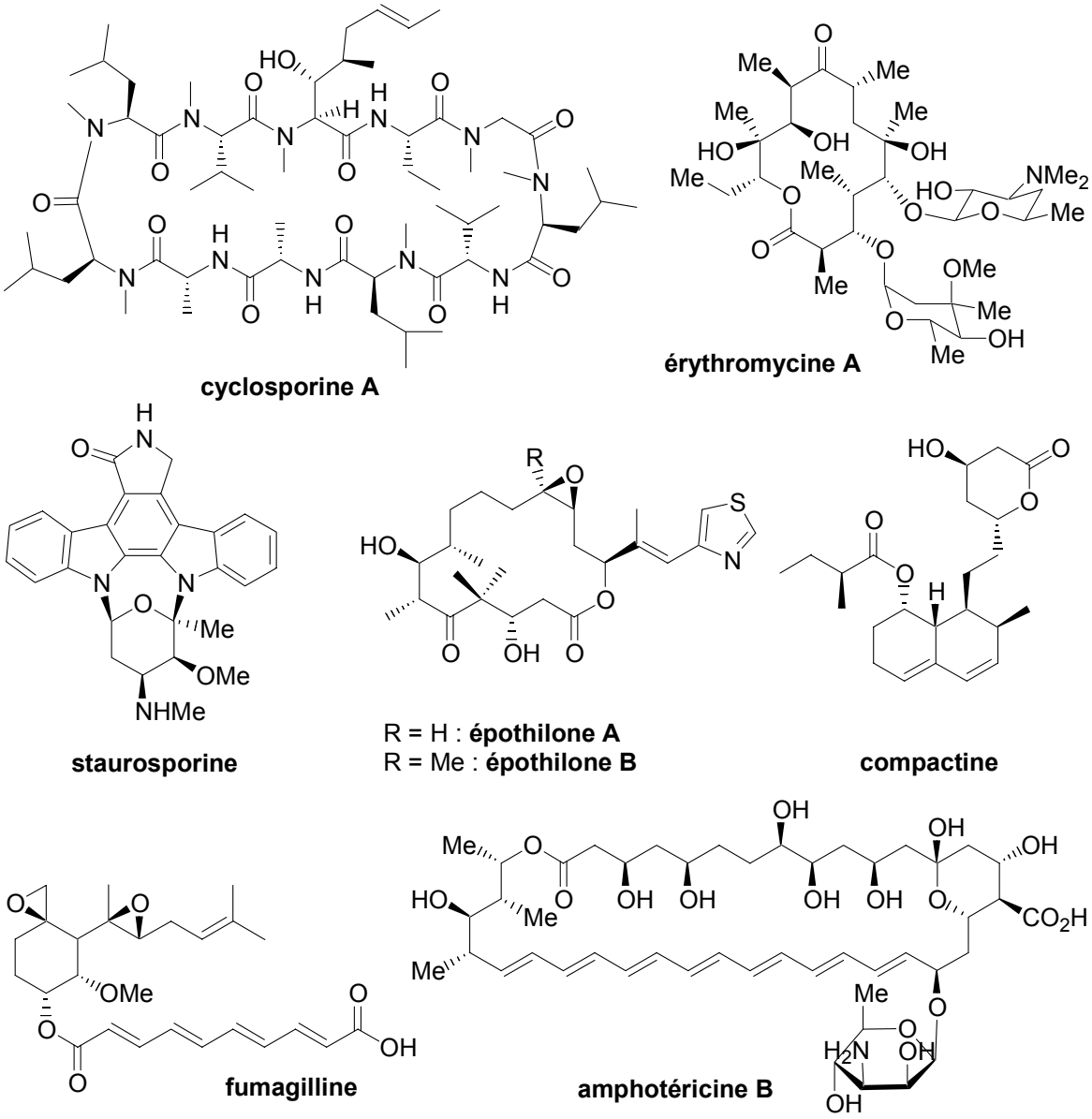


Schéma 5

[19] Duval, J.; Soussy, C.-J. *Antibiothérapie*, Masson, **1990**
[20] Mann, J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 417-430

II.3- Origine animale

De nombreuses toxines ont été isolées d'insectes, de reptiles, d'amphibiens et d'organismes marins (leur impact est discuté plus loin dans ce chapitre).[21, 22] L'épibatidine isolé d'une grenouille est un puissant analgésique dépourvu des effets de tolérance et de dépendance associés aux opioïdes et dont un analogue ABT 594 est en études cliniques (Schéma 6).[23]

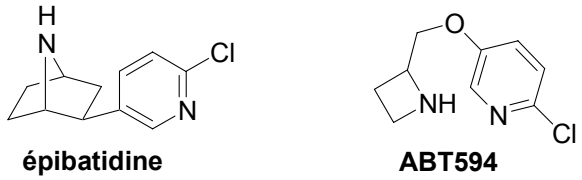


Schéma 6

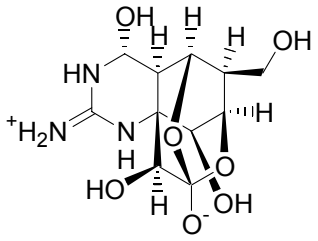
II.4- Molécules extraites d'organismes marins

Selon des estimations, le nombre total d'espèces marines représente environ la moitié de la biodiversité totale de la planète. Seulement 1% des espèces marines identifiées ont été étudiées à ce jour. L'étude des produits d'origine marine a débuté à la fin des années 1960 et a conduit à l'isolement d'environ 10000 substances.[24] Beaucoup des extraits isolés présentent une cytotoxicité importante, bien supérieure à celle de produits naturels provenant de plantes ou d'organismes terrestres.[25] Ces substances ont souvent été extraites de coraux, d'éponges, de gorgones ou d'autres organismes marins apparemment sans défense. Les toxines ainsi secrétées jouent un rôle défensif vis-à-vis d'un environnement hostile, et la forte cytotoxicité sert à pallier l'effet de dilution qui intervient une fois la substance projetée dans la mer.

La toxicité des substances marines a été à l'origine de nombreux empoisonnements dans les temps anciens, et de nombreuses intoxications alimentaires surviennent encore de nos jours, dues notamment à des toxines telles que la tétrodotoxine du poisson Fugu, très apprécié au Japon (Schéma 7).

---

[21] Berressem, P. *Chem. Brit.* **1999**, *35*, 40-42
[22] Harvey, A. L. *Chem. Ind.* **2000**, 174-176
[23] Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Decker, M. W.; Sullivan, J. P.; Williams M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131-135
[24] Faulkner, J. D. *Chem. Brit.* **1995**, *31*, 680-684; Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48; Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1-49; Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 17-55; Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 1-6
[25] Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909



tétrodotoxine

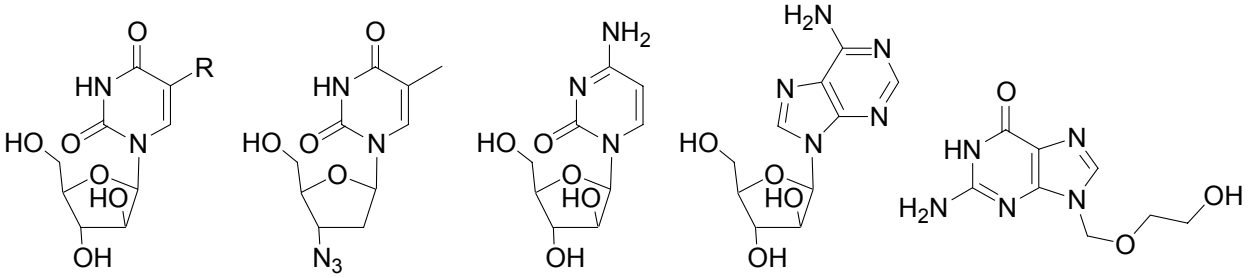
Schéma 7

En dépit du grand nombre de molécules marines découvertes, très peu d'entre elles sont sur le marché ou devraient être commercialisées prochainement. Elles représentent néanmoins une source d'inspiration pour la découverte de nouveaux médicaments.[26, 27]

II.4.a- Une éponge marine à l'origine des antiviraux et anti-tumoraux nucléosidiques

Entre 1950 et 1956, la spongouridine et la spongothymidine, deux analogues de nucléosides naturels ont été isolées de l'éponge *Cryptotheca crypta*. La structure inhabituelle de ces nucléosides naturels fut le prototype de nombreux antiviraux et anti-tumoraux nucléosidiques dans lesquels la partie ribose (ou désoxyribose) est remplacée par une structure cyclique (ou non) avec des substituants variés.[12]

Ainsi l'AZT (zidovudine, antiviral), l'aracytine (arabinoside cytosine ou Ara-C, anticancéreux), la vidarabine (arabinoside adénine, Vira MP ou Ara-A, antiviral et anticancéreux), l'acyclovir (antiviral) sont des médicaments inspirés de ces nucléosides d'origine marine (Schéma 8).



R = H : **spongouridine**
R = Me : **spongothymidine**

AZT **aracytine** **vidarabine** **acyclovir**

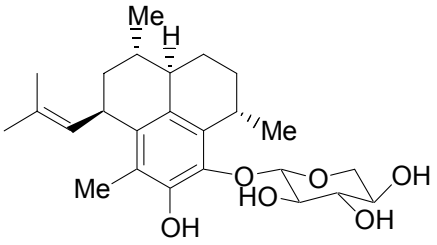
Schéma 8

Parmi ces médicaments, les composés synthétiques aracytine et vidarabine s'avérèrent en fait être des produits naturels puisqu'ils ont été par la suite isolés d'une éponge des Caraïbes et d'une gorgone méditerranéenne (*Eunicella cavolini*) respectivement.

[26] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238
[27] Haefner, B. *Drug. Discov. Today* **2003**, *8*, 536-544

II.4.b- Extraits de gorgone dans une crème antirides

Le groupe américain Estée Lauder a mis sur le marché une crème antirides (Resilience®) contenant des extraits partiellement purifiés d'une gorgone tropicale (*Pseudopterogorgia elisabethae*). Ces extraits contiennent des pseudoptérosines, molécules qui se sont révélées être de puissants anti-inflammatoires et analgésiques actuellement en études cliniques (Schéma 9).[28]



pseudoptérosine A

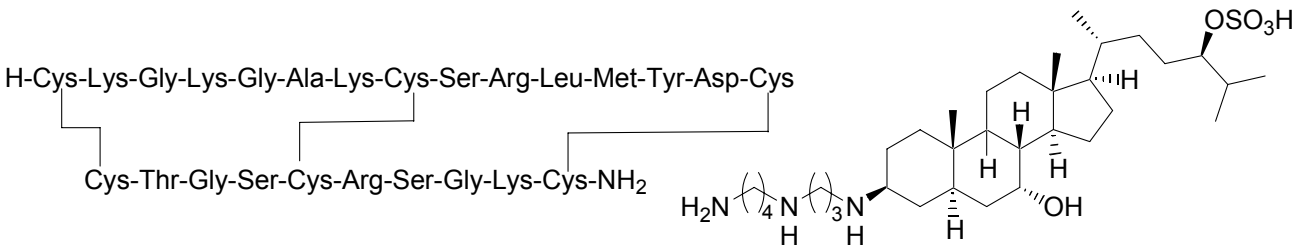
Schéma 9

II.4.c- Squalamine, ziconotide, immunocyanine sur le marché [29]

La squalamine est une substance extraite de l'estomac d'un petit requin tropical (*Squalus acanthias*). Elle est en phase clinique III contre les tumeurs et les métastases, en tant qu'inhibiteur d'angiogénèse (Schéma 10).

Le ziconotide (SNX-111) vient de recevoir l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) pour entrer sur le marché comme analgésique (1000 fois plus puissant que la morphine). Ce polypeptide produit par synthèse est identique à une neurotoxine (MVIIA) isolée du venin d'un cône marin (*Conus magnus*). [22, 30]

L'immunocyanine (Immuncothel®) est une substance immunostimulante isolée d'un mollusque baptisé *Megathura crenulata*. Ce médicament est indiqué comme traitement pour certains cancers et du sida.



ziconotide (SNX-111) **squalamine**

Schéma 10

[28] Tardieu, V. *Science et Vie* **2001**, N°1002, 86-95
[29] Wu, J.-H.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2003**, *50*, 11-22
[30] Law, N. C.; Brose, W. *Chem. Ind.* **1997**, 306-309

II.4.d- Futurs anticancéreux d'origine marine

Etant donnée leur cytotoxicité, de nombreuses molécules d'origine marine ont été pressenties comme des anticancéreux potentiels.[26, 27] Toutefois une trop grande cytotoxicité peut s'avérer nuisible. En 1980, la girolline isolée d'une éponge du lagon calédonien (*Cymbastela cantharella*) s'est révélée être une substance formidablement active contre la leucémie. Développée par Rhône-Poulenc, la molécule fut abandonnée en 1991 en phase clinique I car à l'effet anticancéreux s'ajoutait un effet hypotenseur dangereux (Schéma 11).[28]

De même les essais cliniques de la didemnine B se sont récemment arrêtés en phase II à cause de l'hépatotoxicité de la molécule. La déhydrodidemnine B (ou aplidine) est 5 à 6 fois plus active en tant qu'anticancéreux et ne présente pas d'hépatotoxicité, cette molécule est en fin de phase clinique I.

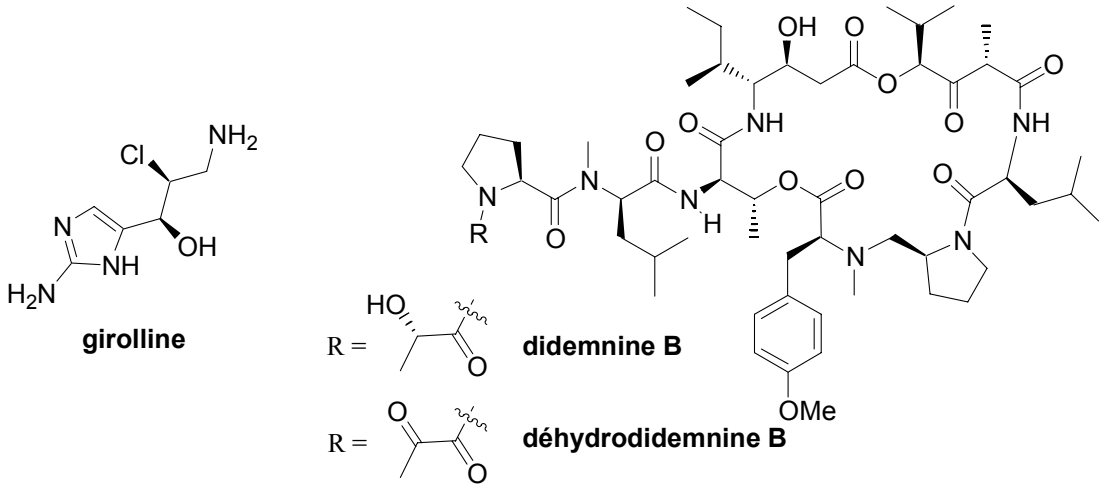
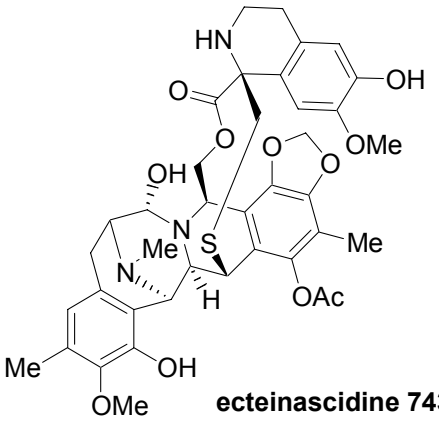
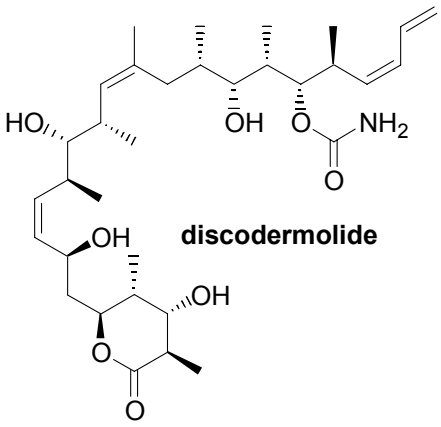


Schéma 11

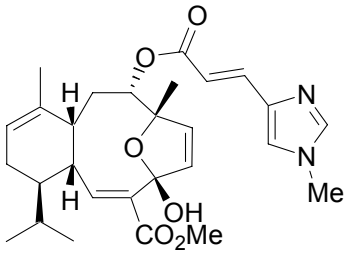
L'ecteinascidine 743 (isolée de *Ecteinascidea turbinata*), le discodermolide (*Discodermia dissoluta*), la sarcodictyine A (*Sarcodictyon roseum*), la bryostatine 1 (*Bugula neritina*), la dolastatine 10 (*Dolabella auricularia*), la déhydrodidemnine B (*Aplidiun albicans*), les bengamides (*Jaspis sp.*), et la kahalaide F (*Elysia rubefscens*) font partie des molécules d'origine marine qui sont à l'heure actuelle en évaluation clinique pour leurs propriétés antinéoplasiques (Schéma 12). [10-13, 24]



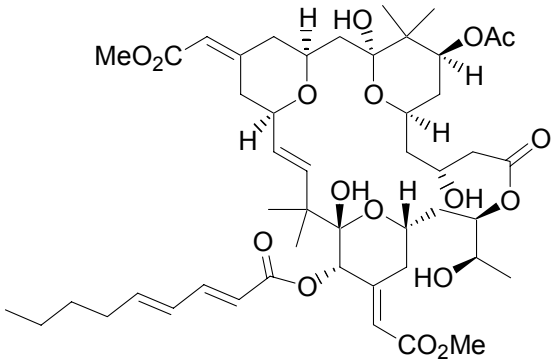
ecteinascidine 743



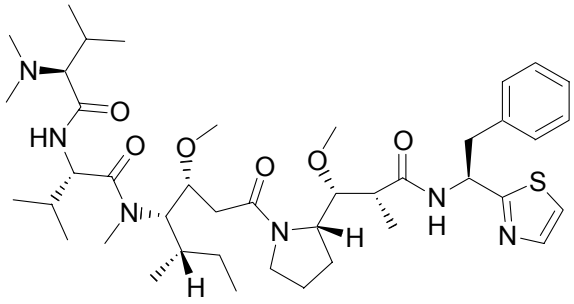
discodermolide



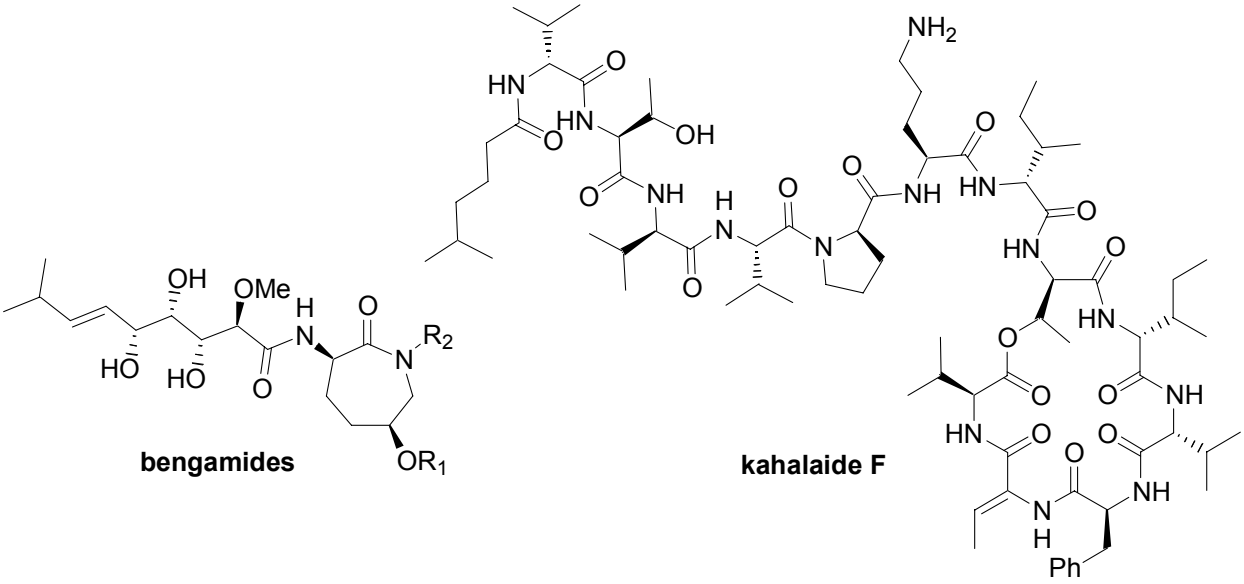
sarcodictyine A



bryostatine 1



dolastatine 10



bengamides

kahalaide F

Schéma 12

II.4.e- Quelle est la véritable origine des substances actives ?

L'isolement à partir de microorganismes aquatiques (bactéries, microalgues…) de molécules similaires ou identiques à celles isolées des organismes marins (gorgones, éponges…) suggère que ces derniers ne sont pas toujours les réels producteurs de ces métabolites, mais qu'ils les accumulent en ingérant les bactéries productrices.[31, 32]

Par exemple la dolastatine 10 isolée du mollusque *Dolabella auricularia* a également été isolée de la cyanobactérie *Symploca* VP642.

De même la safracine B est un métabolite de la bactérie *Pseudomonas fluorescens*, dont la ressemblance avec l'ecteinascidine 743 (*Ecteinascidea turbinata*) en fait un intermédiaire synthétique potentiel si celle ci est commercialisée.

II.4.f- Production des métabolites actifs

La très faible teneur dans les organismes marins d'origine et la culture difficile de ces organismes (dont l'écosystème naturel peut s'avérer indispensable) rendent parfois difficile l'accès aux métabolites actifs. Certaines substances n'ont ainsi pas pu entrer en tests cliniques à cause de la difficulté d'approvisionnement.

Treize tonnes du bryozoaire *Bugula Neritina* ont ainsi dû être collectées pour obtenir 18 g de bryostatine I (soit environ 1,4 mg par Kg de bryozoaire) (Schéma 12) et pouvoir procéder aux tests cliniques.

L'extraction du milieu naturel et les biotechnologies peuvent dans certains cas permettre de produire ces molécules d'intérêt biologique en quantité suffisante. Toutefois le développement de synthèses chimiques est important. Il permet de confirmer leur structure, de produire des quantités suffisantes pour procéder aux tests cliniques, d'étudier la relation structure-activité en synthétisant des analogues, et parfois d'éviter un drame écologique.

[31] Proksch, P.; Edrada, R. A.; Edel, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59*, 125-134
[32] Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1211-1215

III.- Synthèse de molécules d'intérêt biologique au laboratoire

Le laboratoire s'intéresse depuis longtemps à la synthèse de molécules d'intérêt biologique par voie organométallique.[33, 34] De nombreuses molécules, analogues ou fragments ont été synthétisés en faisant intervenir dans les étapes-clés des réactions catalysées par des métaux de transition (ruthénium, palladium, rhodium…) développées au laboratoire. Quelques exemples sont présentés dans le Schéma 13.[35]

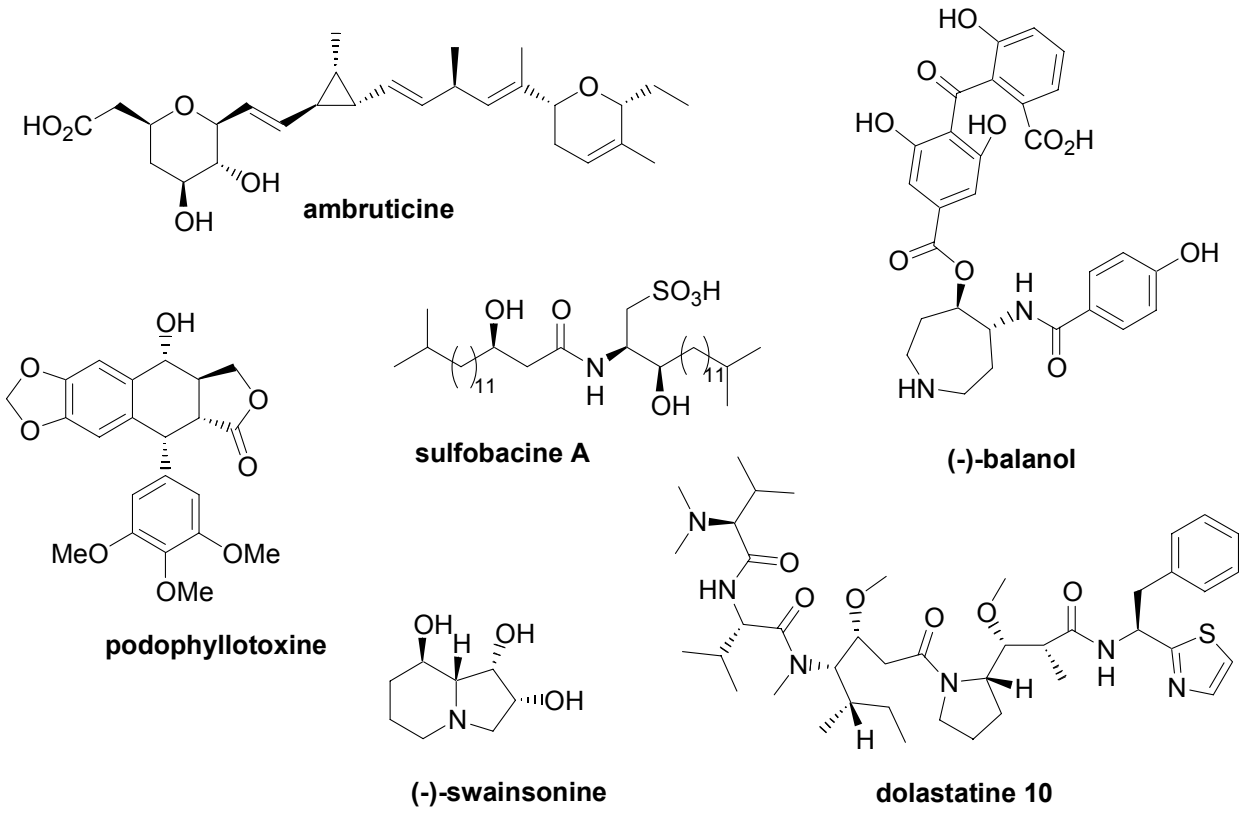


Schéma 13

Le travail réalisé au cours de cette thèse s'inscrit dans la continuité des axes de recherche du laboratoire en mettant en application les outils méthodologiques développés au laboratoire à la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

[33] Genêt, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918
[34] Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163-171
[35] **ambruticine**: Michelet, V.; Adiey, K.; Tanier, S.; Dujardin, G.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2947-2958; **balanol**: Phansavath, P.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907; **sulfobacine A**: Labeeuw O.; Phansavath, P.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6383-6386; **podophyllotoxine**: Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4757-4760; **swainsonine**: Ferreira, F.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615-621; **dolastatine 10**: Lavergne, D.; Mordant, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1909-1912

B- Catalyse par des complexes organométalliques

I.- Introduction

I.1- Historique

Bien que le mot « catalyse » ait été utilisé pour la première fois par Libavius en 1597, il tomba rapidement dans l'oubli, et ce fut Berzelius (1779-1849) qui donna en 1836 la première définition du catalyseur en le décrivant comme une espèce capable de « réveiller les affinités assoupies » des réactifs pour conduire à une transformation chimique, sans lui-même être altéré.[36, 37, 38] En bon visionnaire, Berzelius prédit que des réactions catalytiques avaient lieu dans les organismes vivants animaux et végétaux, et que les procédés catalytiques connaîtraient un important développement en chimie industrielle.

La catalyse d'une réaction est aujourd'hui définie comme l'opération qui consiste à accélérer ou permettre cette réaction soit en abaissant son énergie d'activation, soit en offrant un chemin réactionnel différent. Le catalyseur de la réaction étant régénéré au cours de celle-ci, il n'a pas besoin d'être utilisé en quantité stœchiométrique. Le catalyseur peut être de nature enzymatique, minérale, organique ou organométallique. Il peut être soluble (catalyse homogène) ou non (catalyse hétérogène) dans le milieu réactionnel.

Le premier complexe organométallique fut synthétisé par Zeise en 1827 (sel de Zeise : $K[(\eta^2\text{-}C_2H_4)PtCl_3]$), puis à partir de 1870 les premiers complexes métal-carbonyles ont été préparés par Schützenberger ($[Pt(CO)_2Cl_2]$ et $[Pt(CO)Cl_2]_2$), Mond ($Ni(CO)_4$ en 1890 et $Fe(CO)_5$ en 1891), et Berthelot ($Fe(CO)_5$ en 1891).[39] Les complexes métal-carbonyles sont à l'origine de la première application industrielle de la catalyse organométallique homogène. Le procédé « oxo » d'hydroformylation des oléfines découvert en 1938 par Roelen (Ruhrchemie) fait aujourd'hui toujours partie des plus importants procédés catalytiques industriels (Schéma 14). Ce procédé a connu de nombreux développements dont le plus récent est l'utilisation d'un complexe de rhodium hydrosoluble ($Rh(H)(CO)(TPPTS)_3$) dans un milieu biphasique organo-aqueux par Rhône-Poulenc et Ruhrchemie. Ce système conduit à la formation du

[36] Massain, R. *Chimie et Chimistes*, **1961**, Editions Magnard
[37] Wojtkowiak, B. *Histoire de la Chimie, de l'alchimie à la chimie moderne*, **1988**, Technique et Documentation-Lavoisier
[38] Brown, E. *Des chimistes de A à Z*, **2002**, Editions Ellipses
[39] Astruc, D. *Chimie Organométallique*, **2000**, EDP Sciences

butanal avec une meilleure sélectivité, facilite la purification du produit et permet le recyclage du catalyseur.[40]

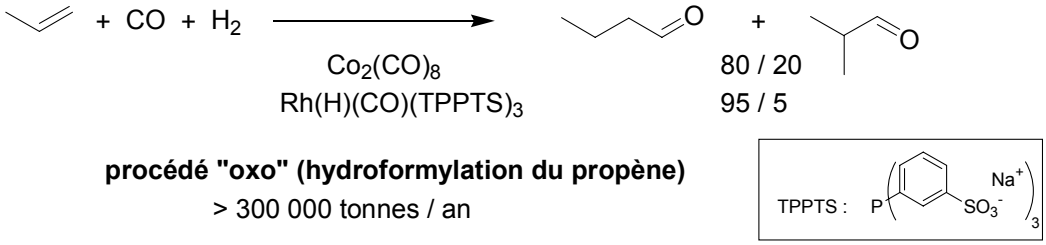


Schéma 14

I.2- Essor de la catalyse organométallique

L'essor de la chimie organométallique n'a toutefois eu lieu qu'après la seconde guerre mondiale. La découverte du Ferrocène en 1951 et celle de la polymérisation des oléfines par les catalyseurs de Ziegler-Natta en 1955 ont amorcé une période riche en découvertes fructueuses tant sur le plan académique qu'au niveau industriel. A partir des années 1960 l'apparition de nouvelles réactions catalysées par des complexes de métaux de transition révolutionnera peu à peu la chimie organique classique. En particulier de nombreuses réactions catalysées par le palladium ont été découvertes, permettant de créer sélectivement des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (réactions de Heck-Mizoroki, Sonogashira, Suzuki, Stille, Negishi, Tsuji-Trost, Buchwald-Hartwig) (Schéma 15, Schéma 16).[41, 42]

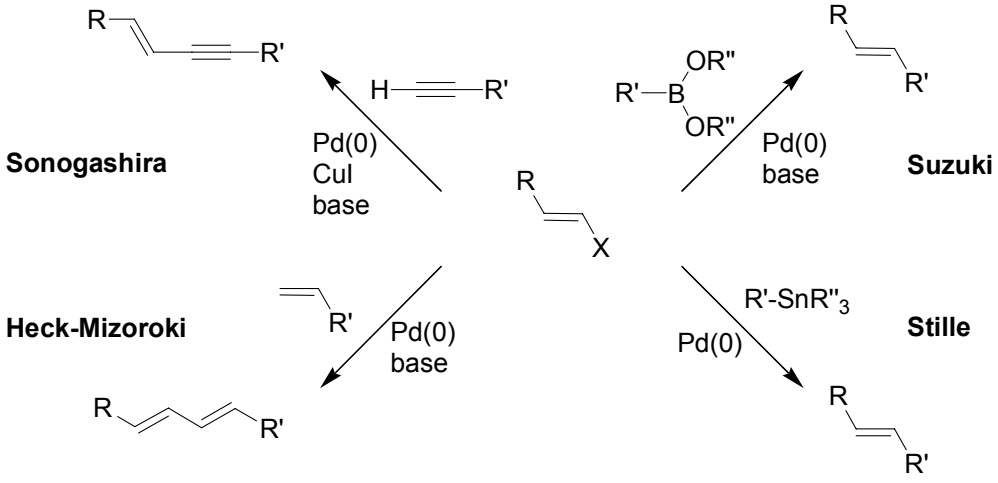


Schéma 15

[40] Hagen, J. *Industrial Catalysis, a practical approach*, **1999**, Wiley-VCH
[41] Tsuji, J., *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, **1980**, Springer-Verlag, Heidelberg
[42] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Volumes 1 et 2, Negishi, E.; de Meijere, A. Eds, **2002**, Wiley-Interscience

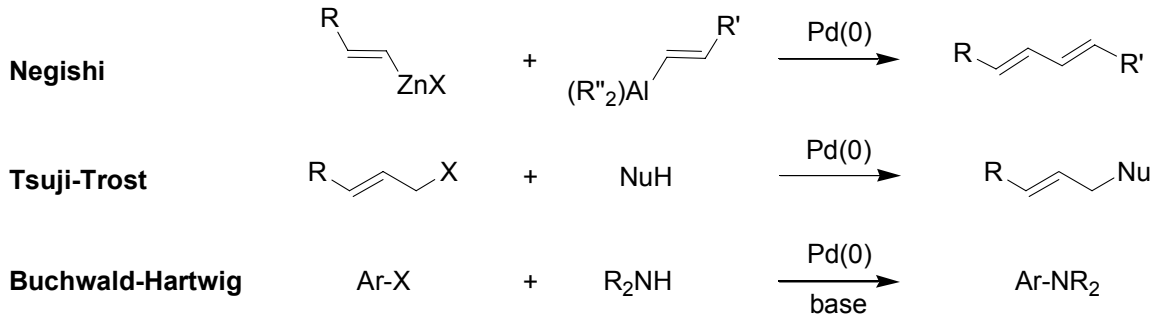


Schéma 16

Les réactions catalysées par le palladium mais aussi les réactions de formation de carbocycles développées par Pauson, Khand et Vollhardt (Schéma 17) dans les années 1970 ont connu de nombreuses applications en synthèse de produits naturels et sont aujourd'hui largement utilisées en recherche académique et dans l'industrie.

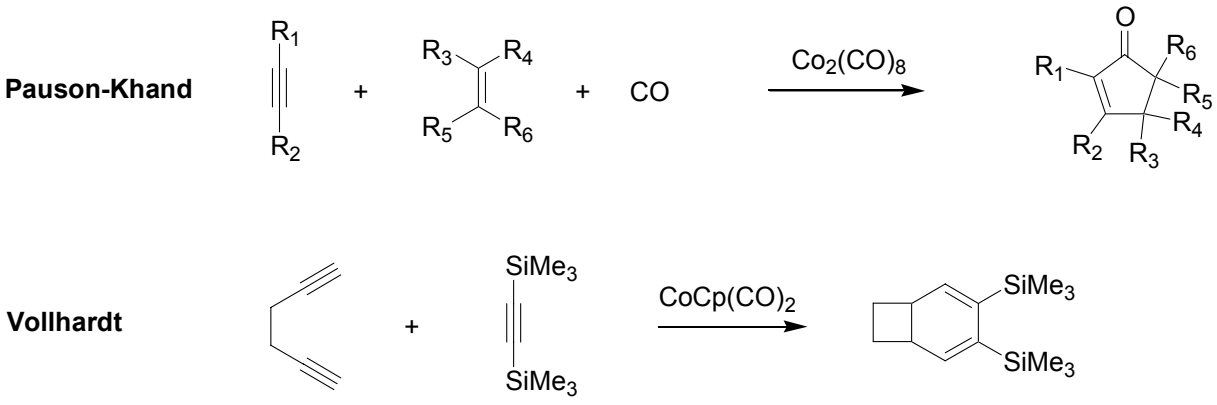


Schéma 17

I.3- Premières réactions de catalyse organométallique asymétrique

L'utilisation des molécules naturelles comme substrat ou comme auxiliaire chiral et les bioconversions ont pendant longtemps été les seules méthodes permettant de synthétiser des molécules chirales. Historiquement, Nozaki, Moriuti, Takaya et Noyori ont décrit en 1966 le premier exemple de catalyse asymétrique par un complexe organométallique chiral (Schéma 18).[43] La cyclopropanation du styrène en utilisant 1% d'un complexe chiral de cuivre a permis de générer les diastéréomères avec des excès énantiomèriques de 6% et 10%.

[43] Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *43*, 5239-5244

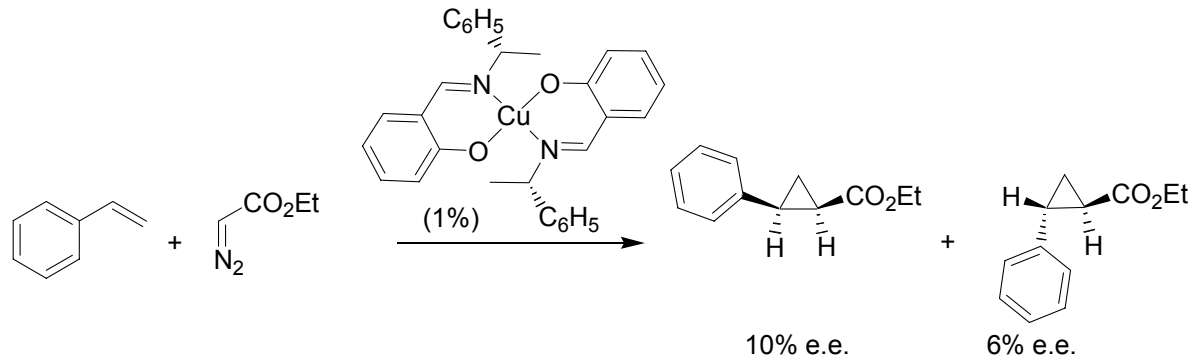
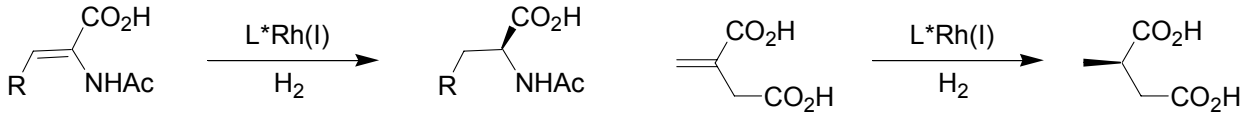


Schéma 18

Cependant la première avancée majeure en catalyse asymétrique organométallique a été l'hydrogénation asymétrique d'oléfines par des complexes chiraux du rhodium développée par Horner, Knowles et Kagan au début des années 1970. Cette réaction permet de créer des centres stéréogènes par formation de liaisons carbone-hydrogène. L'hydrogénation de déhydroaminoacides et de dérivés de l'acide itaconique en utilisant des diphosphines chirales comme ligands chiraux portés par le rhodium conduit aux acides aminés correspondants avec des excès énantiomériques supérieurs à 95% (Schéma 19).



déhydroaminoacide **acide itaconique**

L* : diphosphine chirale, R : alkyle, aryle

Schéma 19

Cette méthodologie a été à l'origine du développement des ligands chiraux. De nombreuses applications industrielles ont vu le jour telles que la synthèse de la L-DOPA (médicament anti-parkinsonien, Schéma 21) et de l'aspartame (édulcorant) notamment.

Dans les années 1970, les premiers exemples d'époxydation régiosélective et énantiosélective d'alcools allyliques en utilisant des complexes organométalliques ont été décrits. En 1980 Katsuki et Sharpless ont décrit l'époxydation asymétrique d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence d'une quantité stoechiométrique d'un complexe de titane et de tartrate de diéthyle comme ligand chiral (Schéma 20). La version catalytique de cette réaction a ensuite été décrite par Sharpless en 1987.[44] La réaction conduit à la création de centres stéréogènes par formation de laisons carbone-oxygène.

[44] Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

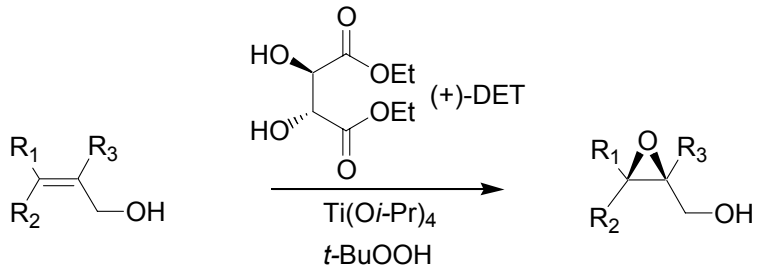


Schéma 20

Suite à ces premiers exemples historiques, de nombreuses réactions énantiosélectives catalysées par des complexes organométalliques ont été mises au point. Des réactions initialement stoechiométriques en métal de transition ont par la suite été rendues catalytiques. De plus le développement des ligands chiraux a permis de rendre asymétriques certaines réactions de formation de liaisons carbone-carbone (réactions de Tsuji-Trost, Heck-Mizoroki notamment).

I.4- Impact de la catalyse organométallique

Etant données leur sélectivité et leur tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, les réactions catalysées par des complexes organométalliques occupent depuis trente ans une place de plus en plus importante aussi bien en recherche académique que sur le plan industriel. En dépit du coût élevé des métaux de transition, la catalyse organométallique est souvent avantageuse. L'emploi de faibles quantités de complexe associé à l'économie d'atomes de certaines réactions et au faible impact environnemental des réactifs (hydrogène, oxygène…) permettent une purification plus aisée des produits et génèrent moins de déchets (chimie verte), ce qui rend ces réactions intéressantes du point de vue du développement durable.

Le prix Nobel de Chimie 2001 a récompensé trois pionniers de la catalyse organométallique asymétrique (Knowles, Noyori et Sharpless) ayant contribué à son expansion académique et industrielle.[45, 46, 47]

L'hydrogénation asymétrique et la métathèse sont des réactions clés de la catalyse organométallique. Ce sont aujourd'hui des outils indispensables pour la synthèse des molécules d'intérêt biologique. Les développements et les applications de ces réactions vont à présent être développés.

[45] Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007
[46] Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022
[47] Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032

II.- Hydrogénation asymétrique

II.1- Historique

La réaction de réduction par le dihydrogène à l'aide de particules métalliques comme catalyseur hétérogène a été introduite par Sabatier à la fin du 19ème siècle. Pendant longtemps, les essais de catalyse asymétrique se sont concentrés sur des systèmes hétérogènes avec des supports chiraux tels que le quartz, les fibres naturelles, ou des polypeptides. En 1956, Akabori a décrit l'hydrogénation asymétrique d'oximes et d'oxazolones catalysée par du palladium métallique déposé sur de la soie.[48]

Bien que Calvin ait montré que le dihydrogène pouvait être activé par un complexe de métal de transition dès la fin des années 1930, les premières hydrogénations catalytiques en milieu homogène ne furent réalisées que dans les années 1960. L'hydrogénation d'oléfines a été décrite en 1961 par Halpern, Harrod et James en utilisant le trichlorure de ruthénium comme catalyseur, et par Wilkinson en 1965 avec le complexe $RhCl(PPh_3)_3$.
En 1968, Knowles et Horner ont indépendamment décrit les premiers exemples d'hydrogénation asymétrique d'oléfines en utilisant un complexe de rhodium et une phosphine tertiaire chirale monodentate comme ligand, les excès énantiomériques compris entre 3 et 15% étaient cependant médiocres.

Une avancée majeure dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique a été apportée par Kagan en 1971, qui a introduit l'utilisation d'un ligand bidentate chiral pour l'hydrogénation de déhydroaminoacides catalysée par les complexes de rhodium. Le ligand DIOP (Schéma 22) de symétrie C_2 dérivé de l'acide tartrique a permis d'obtenir la phénylalanine avec un excès énantiomérique de 80%.
Le concept de ligand bidentate chiral a été mis à profit en 1972 par Knowles et la société Monsanto pour la synthèse de la L-DOPA, un médicament servant dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'étape clé de la synthèse est l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe rhodium-DIPAMP (Schéma 21).[49]

[48] Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32
[49] Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation. Dans *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd edition ; Ojima, I. Ed.; Wiley; New York, **2000**, 1-110

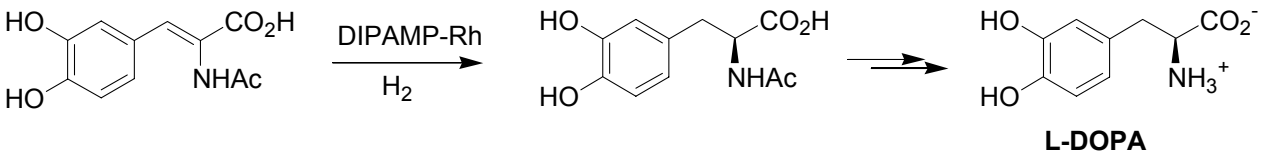


Schéma 21

A la fin des années 1970, Noyori a synthétisé le ligand BINAP (Schéma 22) possédant un motif biaryle chiral par atropoisomérie. Ce ligand a d'abord été utilisé pour la synthèse d'acides aminés et a eu ensuite de multiples applications en catalyse asymétrique. Depuis son introduction, des centaines de ligands chiraux sont apparus dont la majeure partie possède un motif biaryle, quelques exemples célèbres sont représentés dans le Schéma 22.[50]

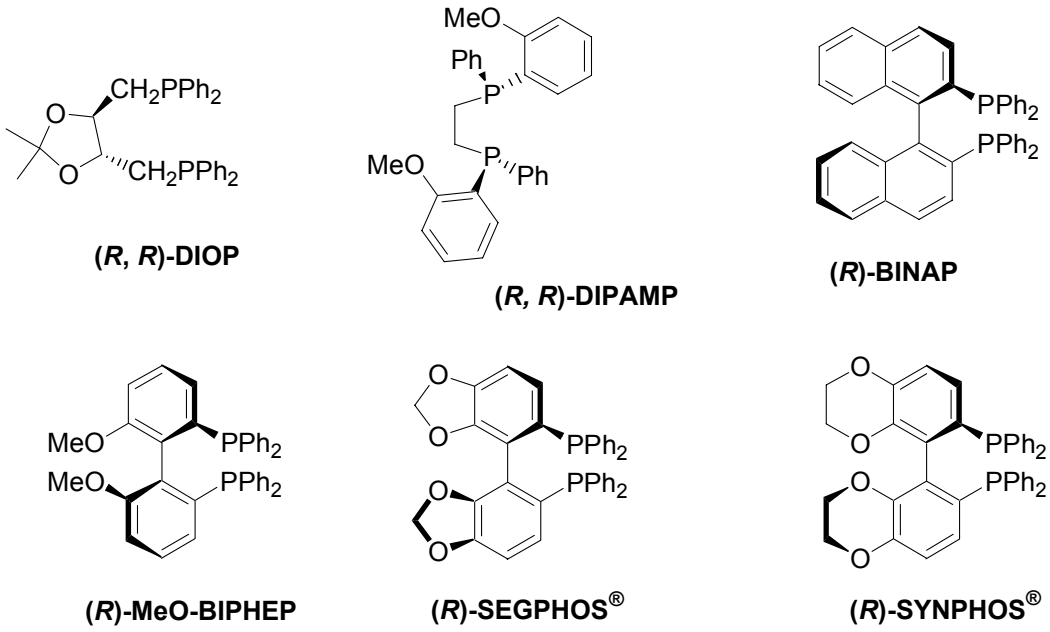


Schéma 22

Les complexes de rhodium chiraux ont connu de nombreuses applications en hydrogénation asymétrique d'oléfines. Cependant en général seuls les déhydroaminoacides (*Z* de préférence) et les dérivés de l'acide itaconique conduisent à une bonne énantiosélectivité de la réduction.

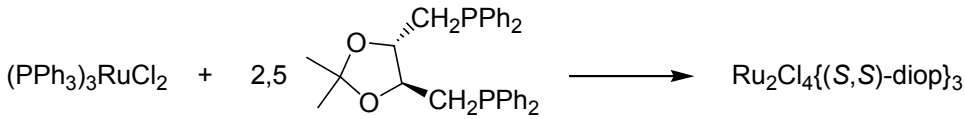
En 1975 James a préparé le premier complexe chiral de ruthénium $Ru_2Cl_4(diop)_3$. Les excès énantiomériques obtenus dans l'hydrogénation de déhydroaminoacides étaient toutefois modestes (60% au maximum).[51] Ce n'est qu'en 1986 que le premier complexe chiral

[50] Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069
[51] James, B. R.; Wang, D. K. W.; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575

mononucléaire de ruthénium (binap)$Ru(OAc)_2$ a été synthétisé par Noyori.[52] Au contraire des complexes de rhodium chiraux, les complexes de ruthénium chiraux se sont avérés être de bons catalyseurs pour l'hydrogénation asymétrique d'une plus grande diversité d'oléfines puisque seule la présence d'un groupement pouvant chélater le métal est nécessaire à une bonne énantiosélection. Les complexes de ruthénium chiraux se sont également révélés efficaces dans la réduction d'autres doubles liaisons (carbone-oxygène et carbone-azote).

II.2- Préparation des complexes chiraux de ruthénium

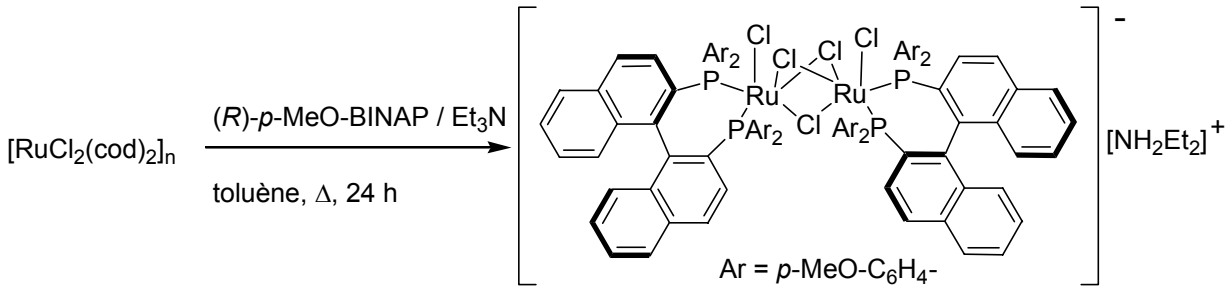
Depuis la préparation du premier complexe chiral de ruthénium $Ru_2Cl_4\{(S, S)\text{-diop}\}_3$ par James à partir du complexe achiral $(PPh_3)_3RuCl_2$ et du ligand chiral (*S*, *S*)-DIOP par échange de ligand (Schéma 23), de nombreuses méthodes de synthèse de complexes chiraux de ruthénium ont été développées.[53]



(*S*, *S*)-DIOP

Schéma 23

En 1985, Ikariya et Saburi ont préparé un complexe binucléaire de ruthénium $[NH_2Et_2][\{RuCl((R)\text{-binap})\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$ à partir du polymère $[RuCl_2(cod)]_n$ et du ligand chiral (*R*)-BINAP.[54] La structure de ce type de complexe binucléaire a été élucidée par diffraction aux rayons X en 1996 par Takaya en utilisant comme ligand chiral le (*R*)-MeO-BINAP (Schéma 24).[55]



$[NH_2Et_2][\{RuCl((R)\text{-}p\text{-MeO-binap})\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$

Schéma 24

[52] Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119
[53] Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327-3355
[54] Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924
[55] Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1521-1523

En 2000, Mashima a mis au point une nouvelle méthode de synthèse de ce type de complexe binucléaire à partir d'un complexe $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$, d'un ligand chiral, et de chlorure de dialkylammonium (Schéma 25).[56] Cette nouvelle méthode est plus efficace car elle génère moins de sous-produits.

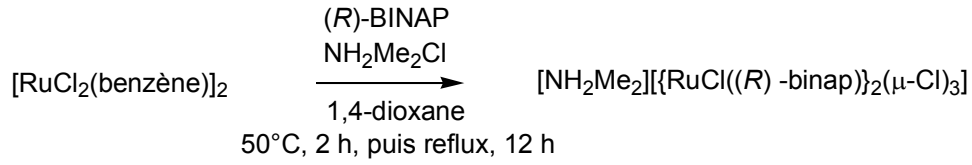


Schéma 25

Noyori a décrit la préparation du premier catalyseur chiral mononucléaire de ruthénium (binap)$Ru(OAc)_2$ en 1986 à partir du complexe d'Ikariya et Saburi (Schéma 26). Après traitement par 2 équivalents d'hydracide (HBr ou HCl) ou de iodotriméthylsilane, ce complexe conduit à un dihalogénure de ruthénium de formule empirique (binap)RuX_2.

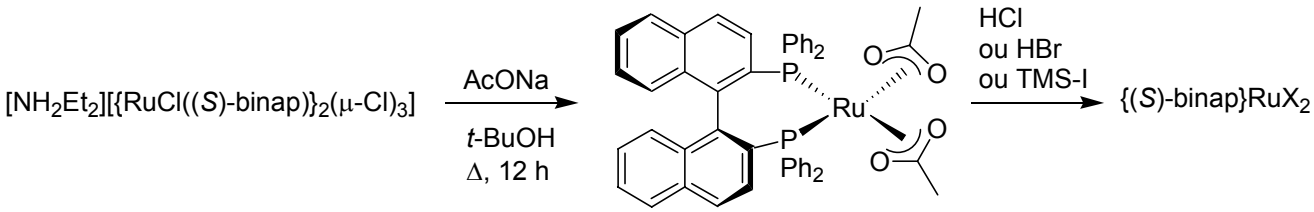


Schéma 26

En 1991, une nouvelle voie d'accès aux complexes de ruthénium chiraux du type (diphosphine)RuX_2 a été mise au point au laboratoire à partir du complexe stable (cod)$Ru(met)_2$ obtenu à partir du trichlorure de ruthénium (Schéma 27). Elle consiste à effectuer un échange de ligand entre le cyclooctadiène et une diphosphine chirale (P*P) puis à former le dihalogénure de ruthénium (voie a). Cette méthode est compatible avec un grand nombre de diphosphines chirales. Elle a été simplifiée en 1994 et permet à présent de préparer des complexes chiraux de ruthénium efficaces en hydrogénation asymétrique en une seule étape et dans des conditions douces à partir de (cod)$Ru(met)_2$ (voie b).[57, 33]

[56] Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51-56.
[57] Genêt, J. P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Caño De Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665-674; Genêt, J. P; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Caño De Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690

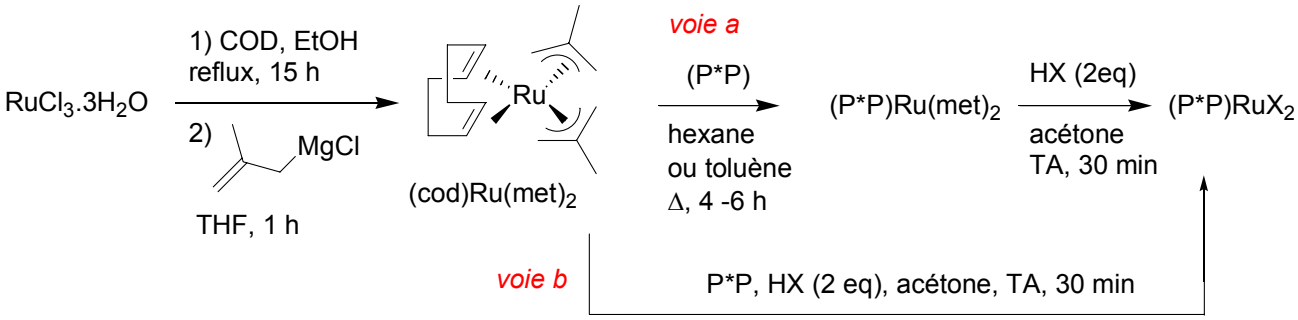


Schéma 27

Le complexe (cod)Ru(met)$_2$ est également le précurseur de complexes de ruthénium cationiques [(P*P)Ru(cot)]BF_4, très actifs en hydrogénation asymétrique, et obtenus par réaction avec une diphosphine chirale et du tetrafluoroborate d'hydrogène (Schéma 28).[58, 59]

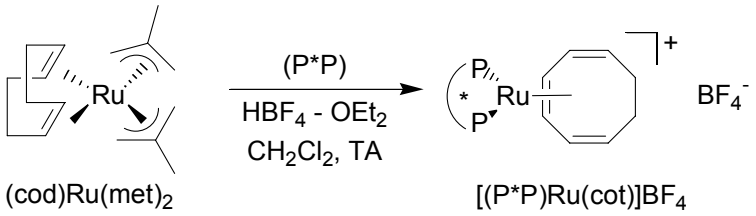


Schéma 28

Par la suite, une méthode de préparation de catalyseurs chiraux de ruthénium actifs en hydrogénation asymétrique consistant simplement à mélanger du trichlorure de ruthénium anhydre et une diphosphine chirale a été mise au point.[60] Néanmoins l'activité de ce système catalytique est moins bonne que celle des catalyseurs décrits précédemment. La structure de l'espèce catalytique formée n'a pas pu être déterminée même s'il semble vraisemblable que le ruthénium (III) soit réduit en ruthénium (II) dans le milieu réactionnel.

II.3- Hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium

L'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium a connu de nombreuses applications académiques et industrielles.[49], [61] Ces complexes sont en effet capables de réduire stéréosélectivement les doubles liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène et carbone-azote d'une grande diversité de substrats.

[58] Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; Rautenstrauch, V.; Lenoir, J. Y.; Genêt, J.-P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992-1995
[59] Wiles, J. A.; Daley, C. J. A.; Hamilton, R. J.; Leong, C. G.; Bergens, S. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 4564-4568
[60] Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563-2568
[61] Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 119-143

Le laboratoire a récemment mis au point en collaboration avec la société Firmenich la synthèse du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle (Paradisone) par hydrogénation asymétrique d'une oléfine tétrasubstituée (Schéma 29).[58] Le (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle entre dans la composition de divers parfums (Romance de Ralph Lauren et Dolce vita de Christian Dior). Cette réaction constitue aujourd'hui l'une des plus importantes applications industrielles (en tonnage) de l'hydrogénation asymétrique par catalyse homogène et illustre bien le potentiel synthétique et stratégiquement économique de la réaction d'hydrogénation asymétrique.

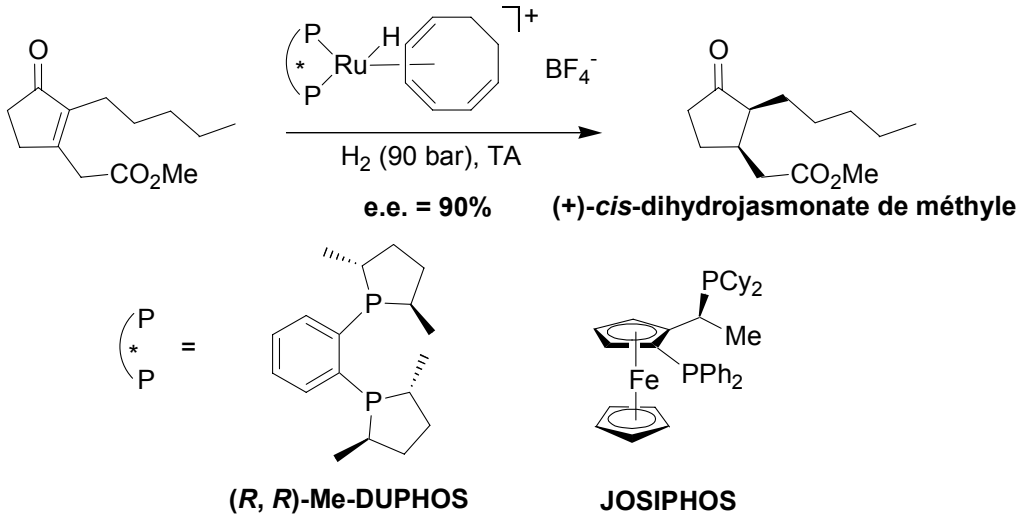


Schéma 29

La suite de cette partie bibliographique va être exclusivement consacrée à l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters catalysée par les complexes de ruthénium chiraux, méthodologie utilisée au cours de cette thèse.

II.4- Hydrogénation asymétrique des β-cétoesters

Au cours de recherches visant à explorer les applications possibles des complexes chiraux mononucléaires de ruthénium, Noyori, Takaya et Akutagawa ont découvert en 1987 l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters catalysée par les complexes chiraux de ruthénium de formule générique (binap)RuX_2, dans lequel X est un halogène (Schéma 30).[62]

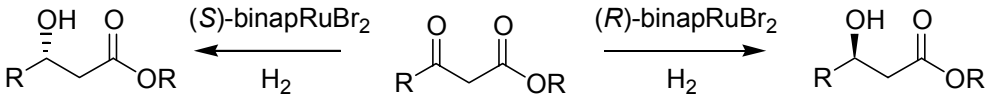


Schéma 30

[62] Noyori, R.; Okhuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858

II.4.a- Mécanisme - cycle catalytique

Le mécanisme de cette réaction est décrit dans le Schéma 31. Dans un premier temps le dihalogénure de ruthénium réagit avec le dihydrogène pour donner une molécule d'hydracide et un monohydrure de ruthénium (II) solvaté. La réaction procède ensuite par l'intermédiaire d'une complexation bidentate du substrat au ruthénium. L'étape suivante de transfert d'hydrogène vers le carbonyle est stéréodéterminante.[63] L'hydrogénolyse (voie a) ou l'alcoolyse/solvolyse (voie b) libère le produit et régénère le complexe monohydrure. Toutes les étapes du cycle catalytique sont influencées par le solvant, la température, la pression, le temps de réaction mais aussi par la nature du substrat, du ligand et du complexe de ruthénium.

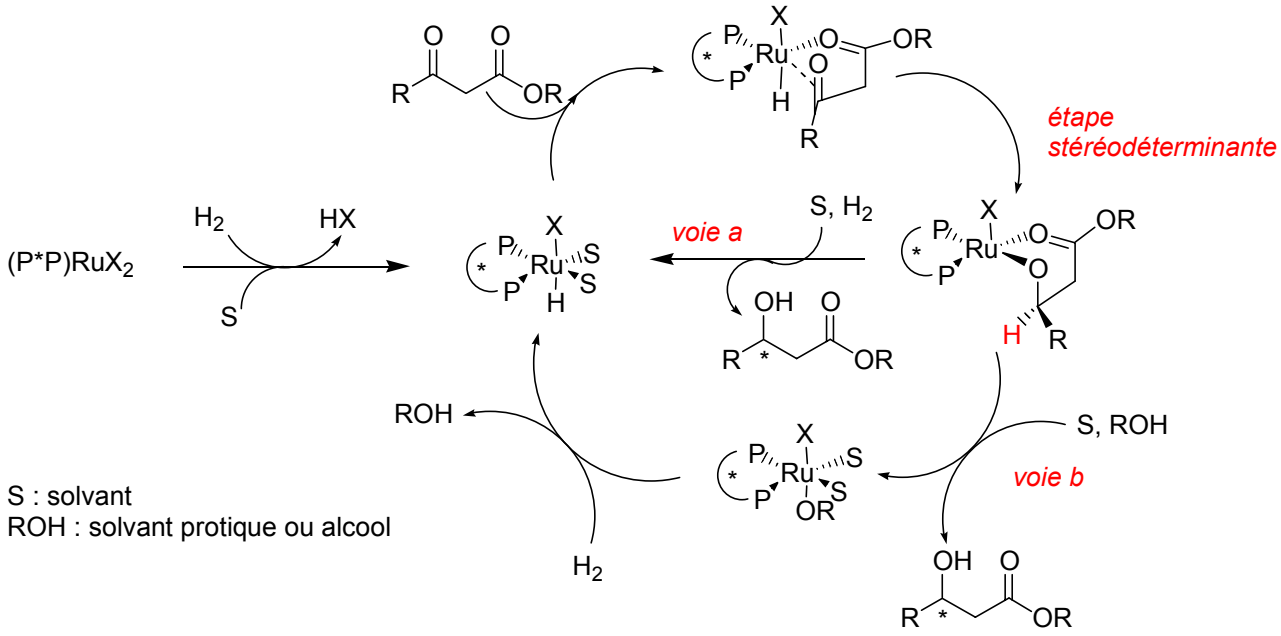


Schéma 31

Le ruthénium reste au degré d'oxydation +2 tout au long du cycle catalytique, à la différence du rhodium qui change de degré d'oxydation lors de l'hydrogénation des oléfines. En effet le rhodium (I) est oxydé en rhodium (III) au cours du cycle catalytique par formation du dihydrure métallique, puis le transfert des atomes d'hydrogène régénère le rhodium (I).

II.4.b- Sens de l'énantiosélectivité – règle des quadrants

La diphosphine chirale crée autour du métal un environnement chiral. Les groupements aromatiques (phényle généralement) portés par les atomes de phosphore peuvent être soit équatoriaux, soit axiaux ; les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. L'espace

[63] Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691

encombré diffère en fonction de la configuration absolue du ligand (Schéma 32). Avec le (*R*)-BINAP et les ligands de même configuration, les quadrants 1 et 4 sont encombrés par les groupes phényles équatoriaux, dans le cas du (*S*)-BINAP, ce sont les quadrants 2 et 3.

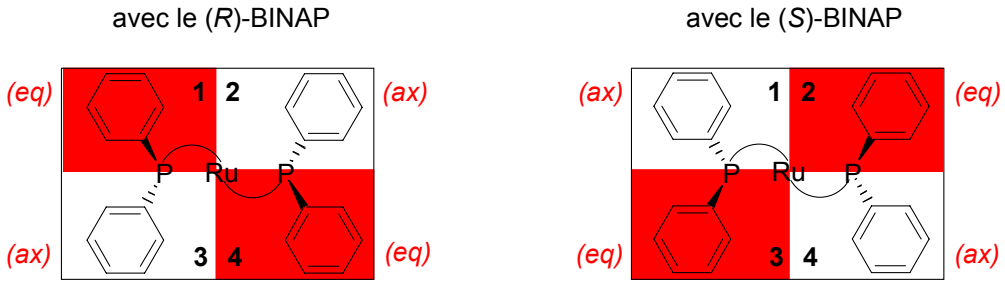


Schéma 32

La complexation du substrat au ruthénium peut conduire à deux formes diastéréomères dans le cycle catalytique pour une même diphosphine chirale. Le complexe le plus stable thermodynamiquement sera hydrogéné le plus rapidement.

Par exemple avec le ligand (*R*)-BINAP, chaque mode de complexation d'un β-cétoester au ruthénium (A ou B) conduit à un énantiomère du produit (Schéma 33). Cependant l'interaction de la chaîne latérale R du β-cétoester avec le quadrant 4 déstabilise le complexe A, l'énantiomère majoritaire sera donc obtenu selon l'autre mode de complexation (B) dans lequel la chaîne latérale R occupe le quadrant 3 non encombré.

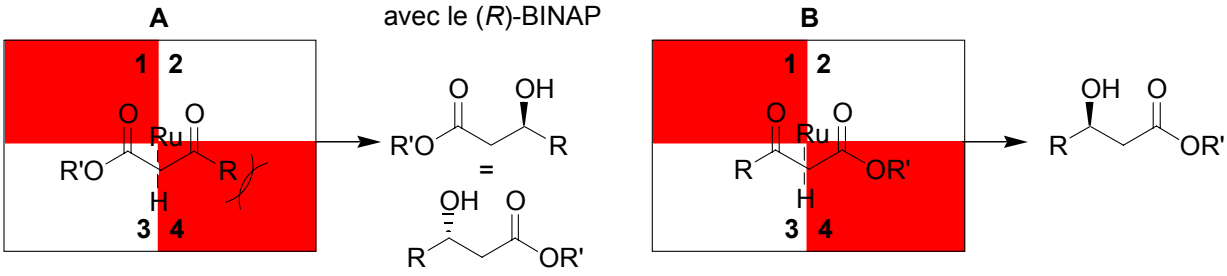


Schéma 33

La stéréosélectivité de l'hydrogénation est donc induite par la configuration absolue de la diphosphine chirale et la règle des quadrants permet de prévoir la stéréochimie du produit formé. La règle des quadrants est généralisable à tous les ligands bidentates chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique.[64]

[64] Genêt, J.-P., *Reductions in Organic Synthesis*, **1996**, pp. 31-51, Abdel-Magid, A. F., Ed.; ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC

II.4.c- Influence d'autres centres stéréogènes et des groupements chélatant le ruthénium

Lorsque la fonction carbonyle comporte à proximité plusieurs groupements susceptibles de se complexer au ruthénium, les différentes modes de coordination entrent en compétition dans le cycle catalytique et la stéréosélectivité de la réduction est alors affectée (Schéma 34). Il est dès lors nécessaire d'ajuster les conditions opératoires afin d'obtenir la meilleure stéréosélectivité.

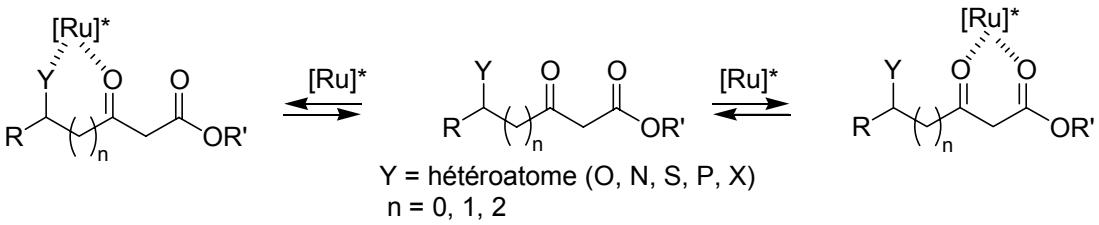


Schéma 34

Dans le cas de la réduction du γ-chloro-β-cétoester **1** avec le (*S*)-BINAP, l'existence de deux modes de chélation, avec l'ester ou le chlore, entraîne la formation des deux énantiomères **2** et **2'** respectivement selon la règle des quadrants (Schéma 35). De ce fait, la réaction réalisée à 25°C conduit à un excès énantiomérique pour **2** inférieur à 70%. Par contre le chauffage à 100°C inhibe le mode de complexation avec le chlore et conduit à un excellent excès énantiomérique de 97% pour **2**.[65]

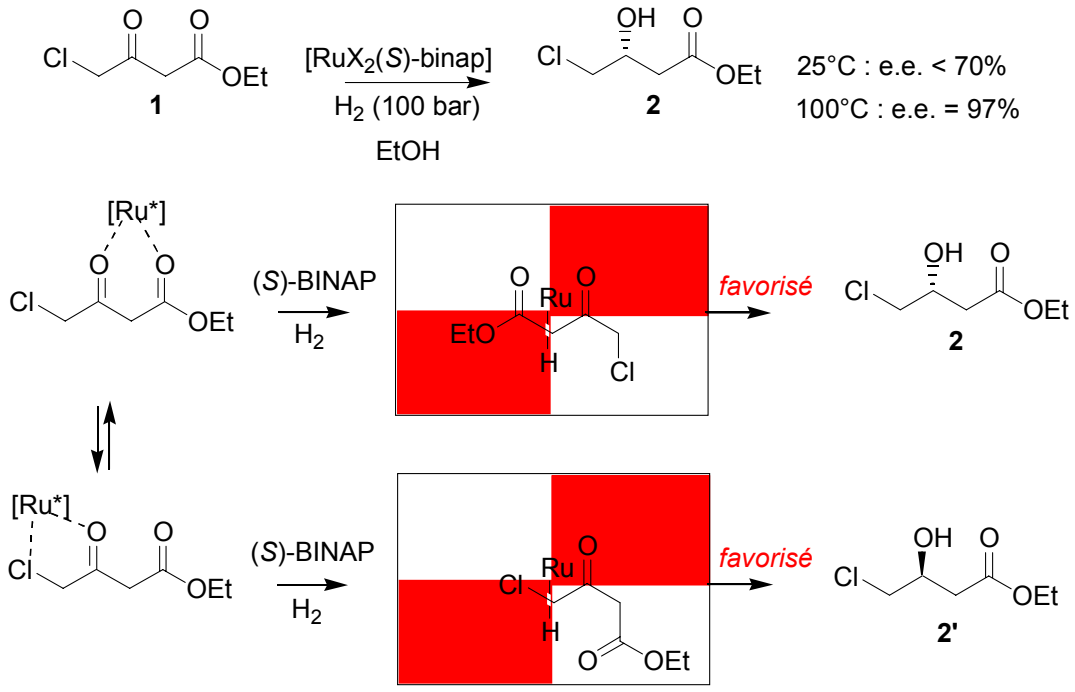


Schéma 35

[65] Kitamura, M.; Okhuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1555-1556

La présence d'un groupement carbamate porté par un centre stéréogène en γ influence la diastéréosélectivité de la réduction de **3** (Schéma 36). Avec le (*R*)-BINAP, le produit **5** est obtenu avec d'excellents excès énantiomérique et diastéréomérique car les deux modes de chélation possibles favorisent le même produit. Cependant avec le (*S*)-BINAP la compétition entre ces deux modes entraîne une chute de l'excès diastéréomérique de **4**.[66]

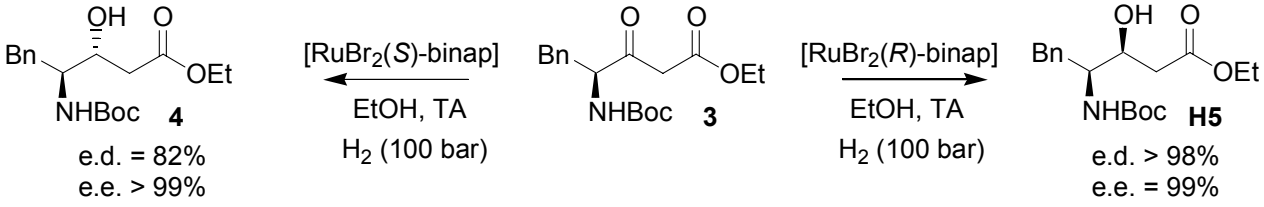


Schéma 36

La diastéréosélectivité de la réduction des δ-hydroxy-β-cétoesters **6** varie en fonction de la chaîne latérale R et de la configuration du ligand (Schéma 37). Les excès diastéréomériques obtenus pour les diols *anti* **7** sont corrects, cependant pour les diols *syn* **8**, les excès sont faibles.[67]

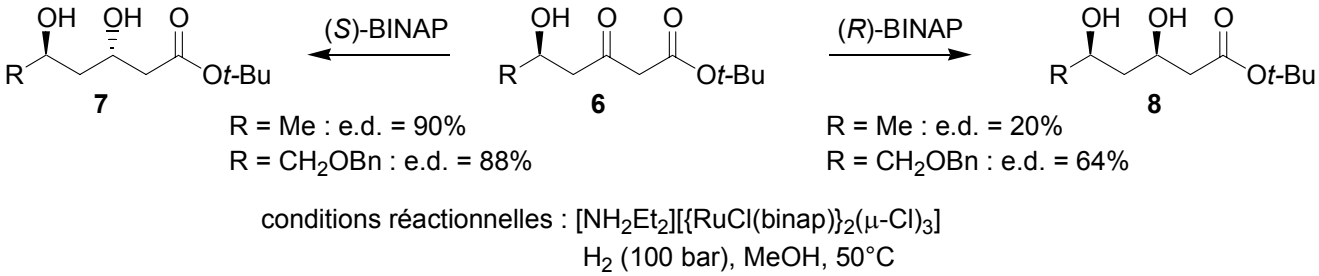


Schéma 37

La présence d'un groupement en α de la cétone et de l'ester modifie généralement peu la stéréosélectivité de la réduction au niveau du carbonyle, toutefois le centre en α étant épimérisable un mélange des diastéréomères *syn* et *anti* peut être obtenu. Selon la nature du groupement (alkyle, amide, amine, halogène…) et des conditions réactionnelles, le dédoublement cinétique dynamique permet de favoriser la formation d'un diastéréomère.[68]

[66] Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327-6330
[67] Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997-2010
[68] Revues: Noyori, R.; Tokunaga, , M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56; Ward, R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851; Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004-5010; Pelissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327

La réduction de **9** dans le méthanol fournit un mélange des diastéréomères *syn* **10** et *anti* **11**. La réaction dans le dichlorométhane conduit presque exclusivement au diastéréomère *syn* **10** avec un excellent contrôle dans la formation des deux centres stéréogènes (Schéma 38).[69, 70]

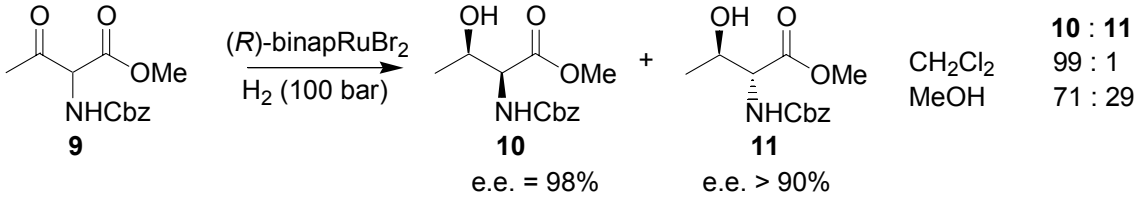


Schéma 38

Dans tous les exemples présentés ci-dessus, bien que la présence de groupements capables de chélater le ruthénium influence la stéréosélectivité de la réduction, la configuration absolue du diastéréomère majoritaire au niveau du centre stéréogène formé provient toujours de la réduction suivant le mode de complexation du substrat par les fonctions ester et cétone.

II.5- Applications de l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters en synthèse

L'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters a été utilisée dans de nombreuses applications industrielles et académiques.[49, 61, 71]

La société Takasago, forte de sa collaboration de longue date avec Noyori, occupe une place prépondérante dans l'utilisation de cette technologie au niveau industriel. L'hydrogénation de l'acétol conduit au (*R*)-propanediol, un intermédiaire dans la synthèse de l'antibiotique Levofloxacine (Schéma 39). L'application du dédoublement cinétique dynamique par hydrogénation asymétrique du β-cétoester **12** conduit au dérivé **13**, un intermédiaire dans la synthèse de l'acétoxyazétidinone **14**, précurseur des carbapénèmes (Schéma 40).

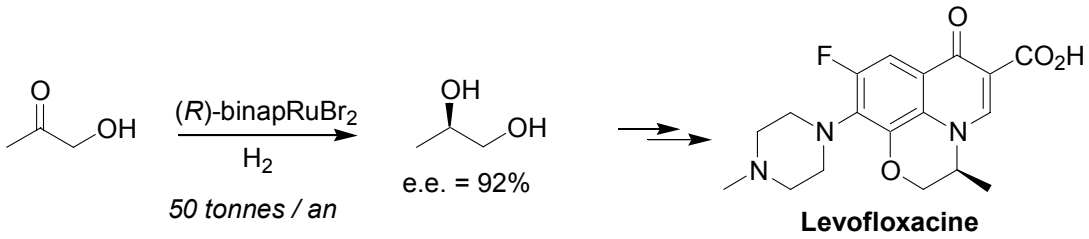


Schéma 39

[69] Noyori, R.; Ikeda, T.; Okhuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135
[70] Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Jugé, S. French Patent 8911159, **1989**
[71] Noyori, R. *Acta. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380-390

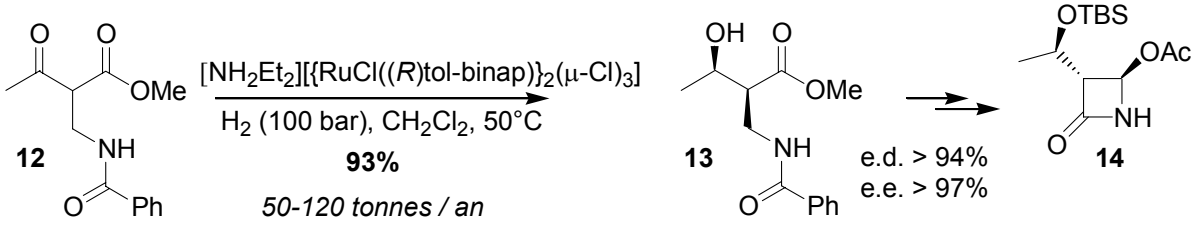


Schéma 40

De nombreuses synthèses académiques ont mis à profit l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters pour créer les fonctions hydroxyles ou dérivées stéréogéniques, quelques exemples de molécules sont présentés dans le Schéma 41.[72]

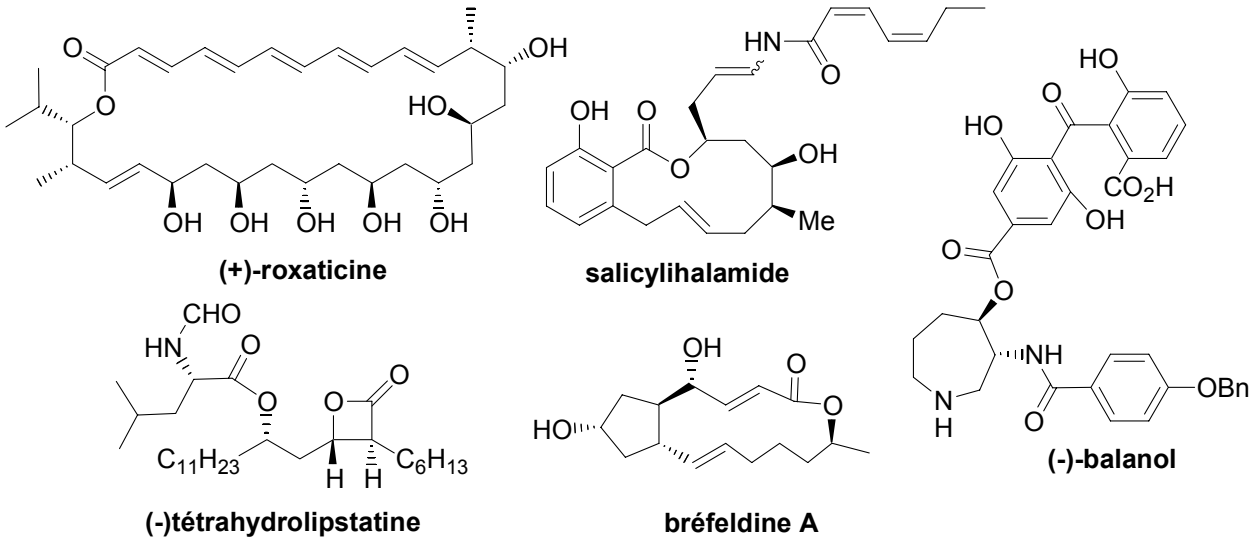


Schéma 41

L'une des premières applications de cette méthodologie en synthèse totale a été la préparation de la gloeosporone par Schreiber en 1988 (Schéma 42).[73] La réduction simultanée du carbonyle et de la double liaison de **15** fournit **16** avec un excellent excès énantiomérique. Après quelques transformations, l'hydrogénation du β-cétoester **17** donne le diol déprotégé **18**, précurseur de la molécule cible.

[72] **roxaticine**: Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765; **salicylihalamide**: Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298; **tétrahydrolipstatine**: Pommier, A.; Pons, J.-P.; Kocienski, P. J.; Wong, L. *Synthesis*, **1994**, 1294-1300; **bréfeldine A**: Taber, D. F.; Silverberg, L. J.; Robinson, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6639-6645; **balanol**: Phansavath, P.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907

[73] Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.

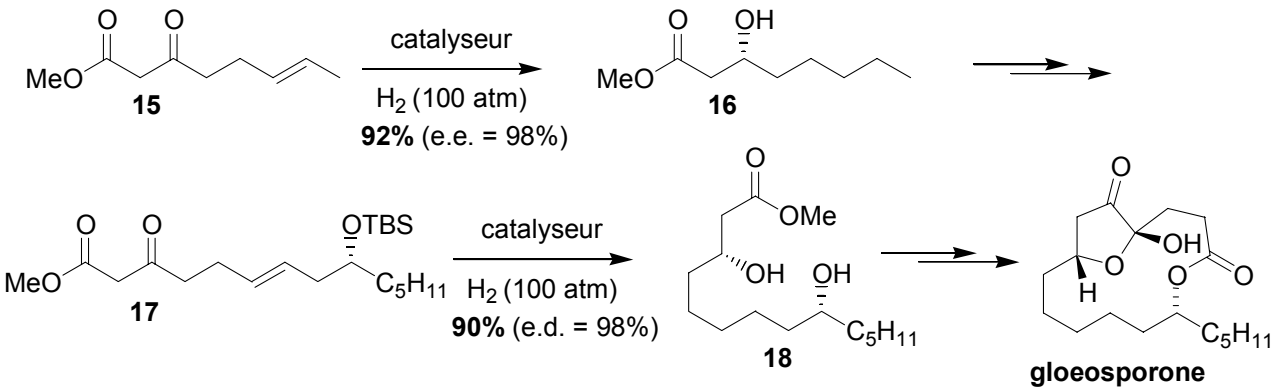


Schéma 42

En 1997, le laboratoire a décrit une synthèse de la (-)-swainsonine à partir du β-cétoester **19**.[74] L'hydrogénation de la cétone se fait sans réduire la double liaison pour donner **20** avec un excellent excès énantiomérique de 97%. Après déprotection de l'hydrazine **21** provenant de l'amination électrophile de **20**, la lactonisation fournit l'acide 3-hydroxypipécolique **22** qui conduit ensuite à la (-)-swainsonine.

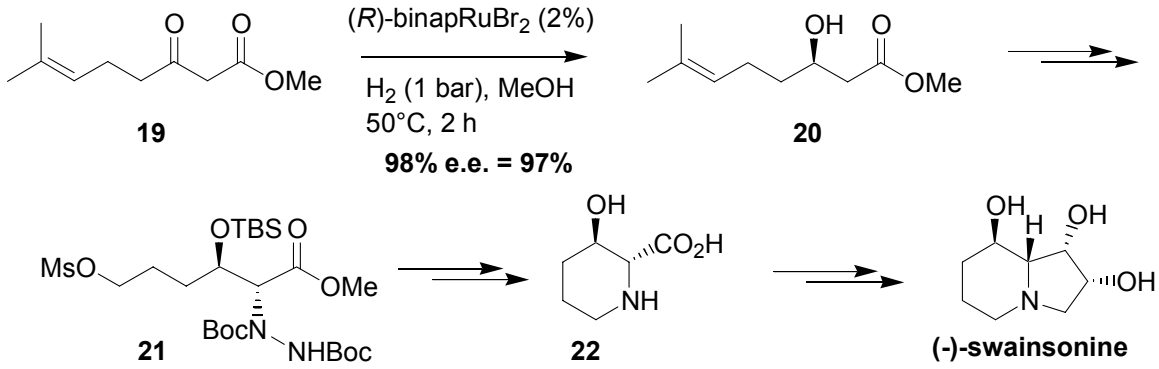


Schéma 43

En 2004, une synthèse rapide de la sulfobacine A a été développée en mettant à profit des conditions de dédoublement cinétique dynamique de chlorhydrates d'α-amino-β-cétoesters mises au point simultanément par le groupe de Hamada et le laboratoire.[75, 76] L'hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de l'α-amino-β-cétoester **23** en utilisant comme ligand chiral le Synphos®[77] donne quantitativement avec de bons excès

[74] Ferreira, F.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615-621
[75] Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026
[76] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882-884
[77] Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823-826; Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941

énantiomériques et diastéréomériques le composé **24** qui conduit ensuite à la sufobacine A (Schéma 44).[78]

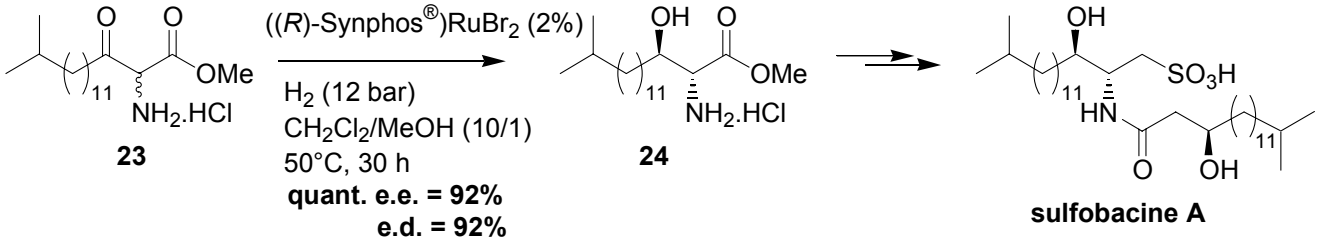


Schéma 44

Les exemples présentés ci-dessus illustrent le potentiel de l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters en synthèse académique et industrielle. Cette méthodologie est complémentaire voire plus performante que les méthodes enzymatiques car elle est moins dépendante de la structure du substrat et permet d'accéder aux deux énantiomères d'un produit. De plus elle est intéressante au niveau du développement durable car elle génère peu de sous-produits.

L'influence du catalyseur et des propriétés stéréoélectroniques des ligands n'a pas été discutée ici mais ces paramètres jouent un rôle prépondérant dans la stéréosélectivité de la réaction, en particulier pour les substrats difficiles à hydrogéner avec une bonne sétérosélectivité.

[78] Labeeuw O.; Phansavath, P.; Genêt, J. P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1899-1908

III.- La Métathèse

III.1- Historique

La réaction de métathèse des oléfines a été observée pour la première fois dans les années 1950 par des chimistes industriels. En 1956 Eleuterio du département de pétrochimie de DuPont a obtenu à partir de propylène et d'un catalyseur au molybdène sur alumine un copolymère d'éthylène et de propylène et une phase gazeuse contenant du propylène mais aussi de l'éthylène et du butène. La même expérience réalisée avec du cyclopentène conduisit à l'ouverture du cycle et à la formation d'un polymère. A cette époque, d'autres laboratoires industriels (Standard Oil, Phillips Petroleum) ont rapporté des observations similaires.[79]

En 1967, Calderon de la société Goodyear ayant reconnu que la polymérisation par ouverture de cycle et la recombinaison des oléfines acycliques étaient en fait la même réaction introduisit le terme de métathèse des oléfines pour décrire la redistribution des groupements alkylidènes d'oléfines catalysée par un métal. Le mot métathèse est dérivé des mots grecs « meta » (changement) et « thesis » (position).

Dans les années 1970, le mécanisme de la métathèse des oléfines a fait l'objet de nombreuses publications de la part des groupes de Casey, Chauvin, Dolgoplosk, Grubbs et Katz. En 1971, Hérisson et Chauvin de l'Institut Français du Pétrole ont proposé pour la première fois le mécanisme désormais accepté pour la réaction.[80, 81] Ils ont suggéré que la métathèse était initiée par un carbène métallique qui réagit avec l'oléfine pour former un métallacyclobutane intérmédiaire qui après ouverture du cycle conduit à la formation d'une nouvelle oléfine et d'un nouveau carbène métallique. En d'autres termes, la réaction procède par une cycloaddition [2+2] entre une oléfine et un carbène métallique pour former un métallacyclobutane, puis une cycloréversion entraîne la redistribution des groupements alkylidènes (Schéma 45).

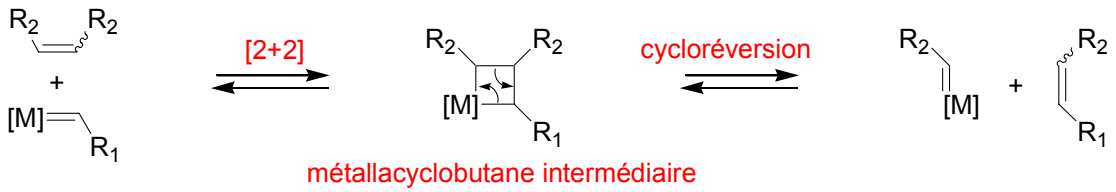


Schéma 45

[79] Maureen Rouhi, A. *Chem. Eng. News* **2002**, *80* (51), 29-33; Maureen Rouhi, A. *Chem. Eng. News* **2002**, *80* (51), 34-38
[80] Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167
[81] Soufflet, J.-P.; Commereuc, D.; Chauvin, Y. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1973**, *276C*, 169-171

III.2- Applications de la métathèse

Selon la nature du substrat et les conditions réactionnelles, plusieurs transformations sont envisageables (Schéma 46). A partir d'un diène la réaction peut conduire à la formation d'un cycle (RCM, ring closing metathesis) ou d'un polymère (ADMET, acyclic diene metathesis polymerization). Un alcène cyclique peut donner un polymère (ROMP, ring opening metathesis polymerization) ou un alcène linéaire (ROM, ring opening metathesis). La réaction entre deux alcènes s'appelle une métathèse croisée (CM, cross metathesis).[82]

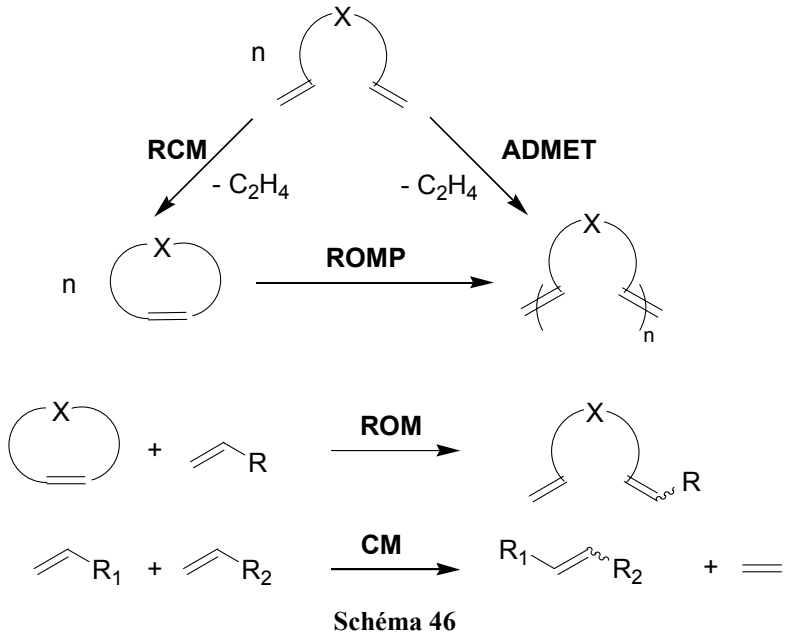


Schéma 46

III.3- Evolution des catalyseurs

Du milieu des années 50 aux années 1980, la métathèse d'oléfines était effectuée en utilisant des systèmes catalytiques (homogènes et hétérogènes) multi-composants. Ils consistaient à combiner un sel de métal de transition avec un agent alkylant ou un support (exemples : WCl_6/Bu_4Sn, $WOCl_4/EtAlCl_2$, MoO_3/SiO_2, Re_2O_7/Al_2O_3). Grâce à leur faible coût et à une préparation simple, la métathèse a rapidement tenu un rôle important en pétrochimie (Shell Higher Olefin Process, procédé Phillips trioléfine, procédé Norsorex, procédé Hüls-Vestenamer) (Schéma 47).[83]

[82] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29
[83] Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036-2056

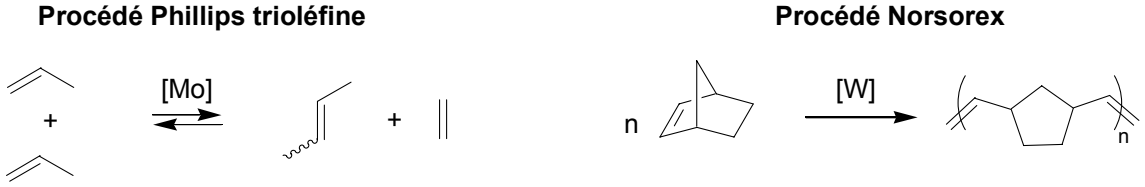


Schéma 47

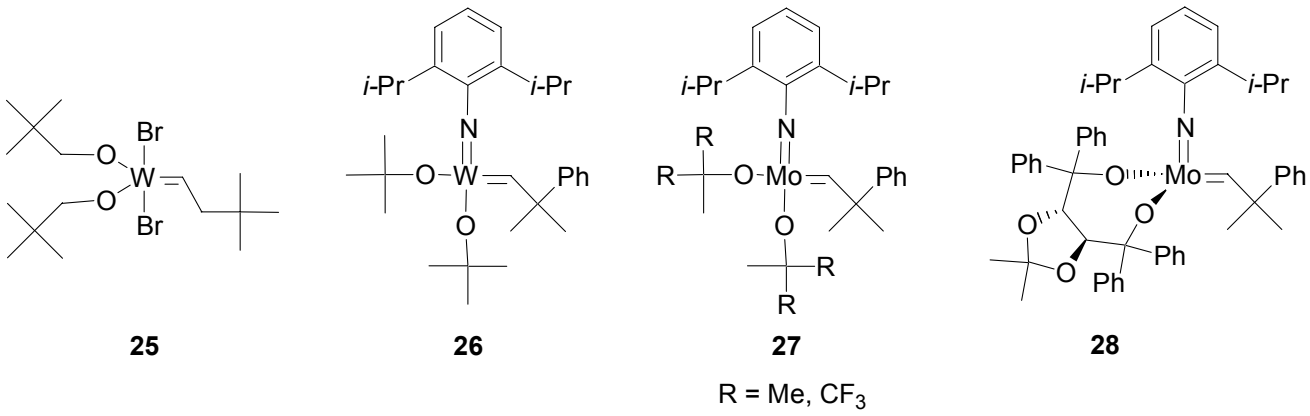
Toutefois l'utilité de ces systèmes catalytiques en synthèse organique s'avérait limitée par les conditions de réaction dures qu'ils nécessitaient (acide de Lewis fort, chauffage), incompatibles avec beaucoup de groupes fonctionnels. De plus les réactions étaient difficiles à initier car très peu d'espèce catalytique active en métathèse se formait dans le milieu réactionnel. L'essor de la métathèse des oléfines en synthèse organique a eu lieu principalement grâce à l'introduction de complexes métal-alkylidène stables, précatalyseurs d'espèces actives en métathèse.

III.3.a- Catalyseurs de tungstène et de molybdène

En 1964, Fischer et Maasböl ont décrit à partir du tungstène hexacarbonyle la première synthèse d'un carbène métallique [$(CO)_5W$=CPh(OMe)]. Katz montra en 1976 que ce complexe disposait d'une faible activité en métathèse, permettant de confirmer le mécanisme proposé par Chauvin et Hérisson. La synthèse de ce complexe ouvrit la voie à celle de nombreux carbènes métalliques du tantale, du chrome, du tungstène et du molybdène principalement.

Les premiers carbènes métalliques actifs en métathèse ont été obtenus par Osborn (**25**) et Schrock (**26**) au milieu des années 1980 (Schéma 48). De nombreux catalyseurs de métathèse à base de molybdène et de tungstène (catalyseurs « dits » de Schrock), chiraux (**28**) ou non (**27**), ont ensuite été développés. [84] Ces composés sont très actifs en métathèse, mais aussi très réactifs vis à vis de nombreux groupes fonctionnels (alcools, acides, aldéhydes voire cétones), et leur sensibilité à l'humidité nécessite de les manipuler sous atmosphère inerte en boite à gants.

[84] Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633



25 **26** **27** **28**

R = Me, CF_3

Schéma 48

III.3.b- Catalyseurs de ruthénium

Dans les années 1960, plusieurs publications ont décrit la polymérisation de dérivés du norbornène par ouverture de cycle par métathèse (ROMP) catalysée par le trichlorure de ruthénium hydraté. Les rendements en polymères étaient faibles à cause de longues périodes d'initiation. Au contraire des catalyseurs au molybdène et au tungstène, la présence d'eau s'avérait nécessaire et accélérait la réaction. L'utilisation du complexe $Ru(H_2O)_n(tos)_2$ a permis de réduire le temps d'initiation et d'améliorer les rendements. La formation d'un carbène de ruthénium et celle d'un ruthénacyclobutane dans le cycle catalytique étaient supposées sans jamais avoir été isolés.[85]

En s'inspirant des technologies développées pour la synthèse des alkylidènes de tungstène (ouverture de cyclopropènes disubstutitués), le groupe de Grubbs a synthétisé en 1992 le premier carbène de ruthénium actif en métathèse (**29**).[86] Le remplacement de la triphénylphosphine par la tricyclohexylphosphine a permis ensuite d'améliorer l'activité du catalyseur (Schéma 49).

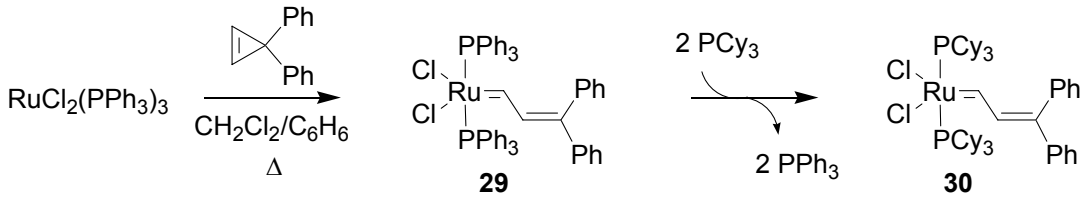


Schéma 49

[85] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29
[86] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975

Toutefois étant donnée la difficulté de synthèse du diphénylcyclopropène, la synthèse du complexe **31** utilisant un diazoalkane a été développée (Schéma 50).[87] Ces complexes sont communément appelés catalyseurs de Grubbs de 1ère génération.[88]

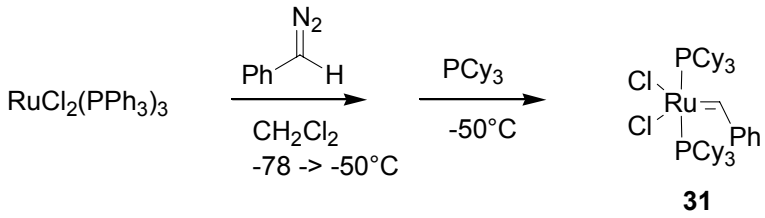


Schéma 50

Leur stabilité à l'air et à l'humidité notamment, et leur compatibilité avec un grand nombre de groupements fonctionnels, ont rendu les catalyseurs au ruthénium très populaires et ont engendré l'apparition d'une collection de catalyseurs de métathèse de plusieurs générations tels que ceux représentés dans le Schéma 51.

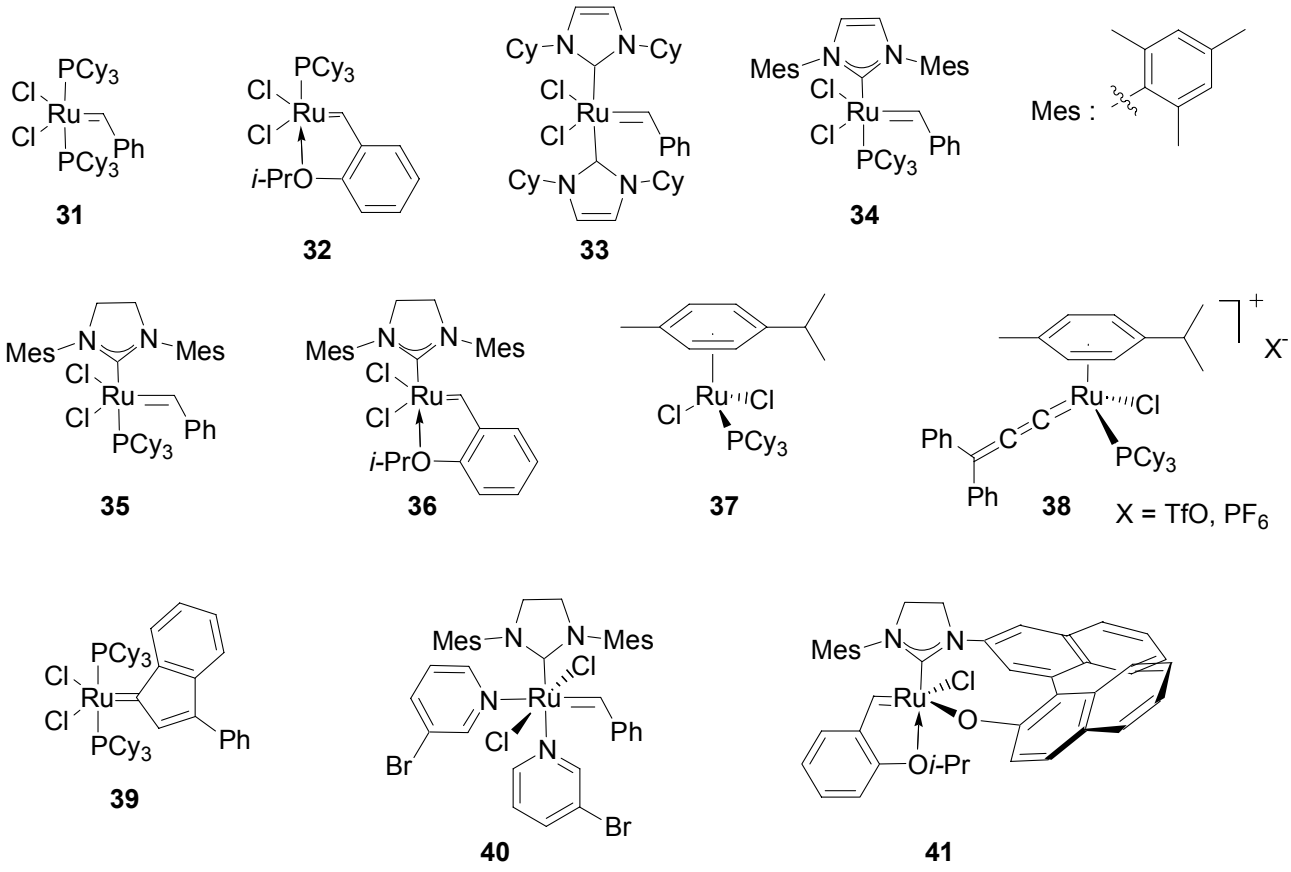


Schéma 51

[87] Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110
[88] Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140

Mécanisme et cycle catalytique

Le mécanisme de la métathèse catalysée par les complexes de ruthénium a fait l'objet de nombreuses recherches,[89, 90] la réaction de métathèse croisée entre deux oléfines est prise comme exemple pour illustrer les différentes étapes du mécanisme (Schéma 52).

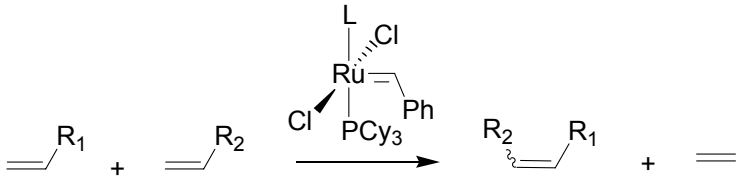


Schéma 52

Les complexes de type $L_2X_2Ru=CHR$ (R = H, alkyl, aryl) ont une géométrie de type pyramide à base carrée déformée dont le carbène est le sommet et les ligands L sont en *trans* l'un par rapport à l'autre. Les premières étapes de la réaction consistent à former l'espèce catalytique active **42** à partir du complexe de ruthénium introduit initialement (Schéma 53).

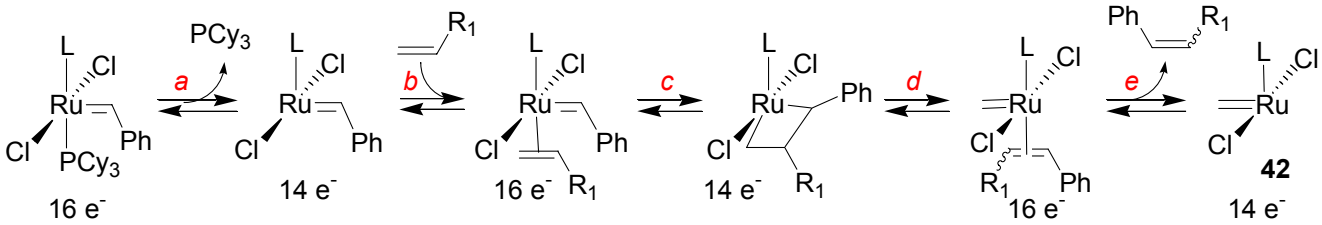


Schéma 53. Formation de l'espèce catalytique active **42**

Le cycle catalytique est initié par la dissociation d'une phosphine pour donner un complexe à 14 électrons (étape a) auquel l'oléfine se coordine en *trans* du ligand L et en *cis* par rapport au carbène (étape b) pour reformer un complexe à 16 électrons. La cycloaddition [2+2] entraîne la formation du ruthénacyclobutane à 14 électrons (étape c), puis la cycloréversion [2+2] celle d'un nouveau complexe carbènique à 16 électrons (étape d). La dissociation de l'oléfine conduit au complexe **42** à 14 électrons (étape e) qui est l'espèce active dans le cycle catalytique (Schéma 54). Ce complexe à 14 électrons peut soit reformer un complexe à 16 électrons en coordinant une phosphine (étape f), soit effectuer le cycle catalytique de métathèse en coordinant une oléfine (étape b). Les étapes suivantes du cycle catalytique sont les mêmes que celles décrites précédemment pour la formation de l'espèce active et conduisent à la formation du produit de métathèse croisée entre les deux oléfines.

[89] Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510
[90] Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750

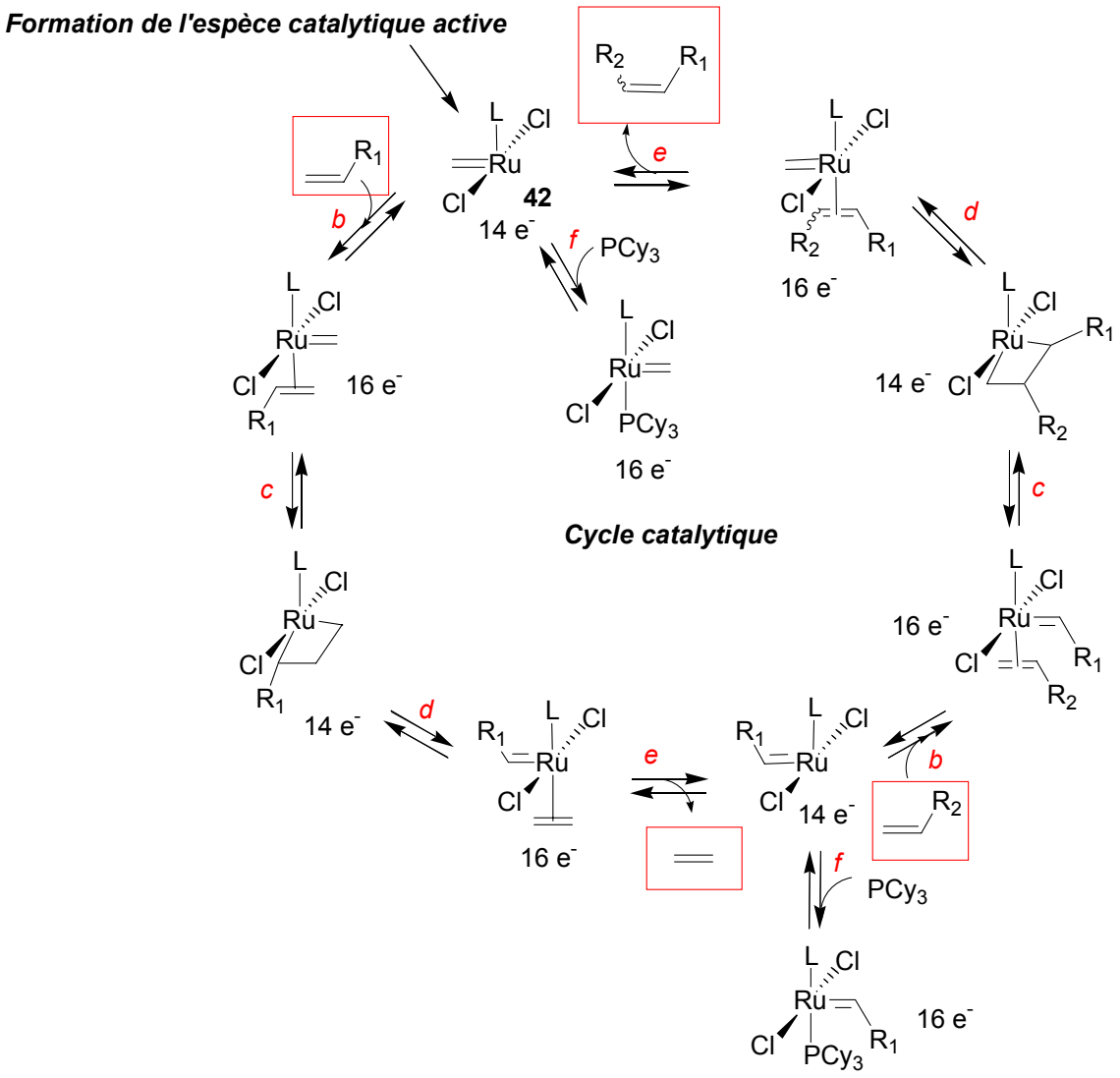


Schéma 54

Relation Structure-activité

L'espèce catalytique active en métathèse est un carbène à 14 électrons formé par dissociation d'un ligand tricyclohexylphosphine. L'activité de ces catalyseurs augmente lorsque le ligand L est encombrant et basique. L'effet σ-donneur du ligand L favorise le départ de la tricyclohexylphosphine (et ainsi la formation du complexe actif à 14 électrons) et stabilise l'intermédiaire ruthénacyclobutane à 14 électrons.

Dans un premier temps, le choix de la tricyclohexylphosphine comme ligand L s'est avéré le meilleur, car l'utilisation de phosphines plus basiques ou plus encombrantes conduisait à des complexes instables. Le remplacement des atomes de chlore par des halogènes plus volumineux et plus donneurs d'électrons entraînait une perte de l'activité.

En 1999, Hoveyda a introduit le catalyseur **32** synthétisé fortuitement en 1997, dont le carbène possède un groupement isopropyloxy capable de chélater le ruthénium pour stabiliser le complexe, mais aussi labile permettant ainsi la formation de l'espèce active à 14 électrons. Après la première réaction de métathèse, ce ligand est libéré en même temps que l'oléfine formée. Il peut éventuellement être recyclé en fin de réaction (Schéma 55).[91]

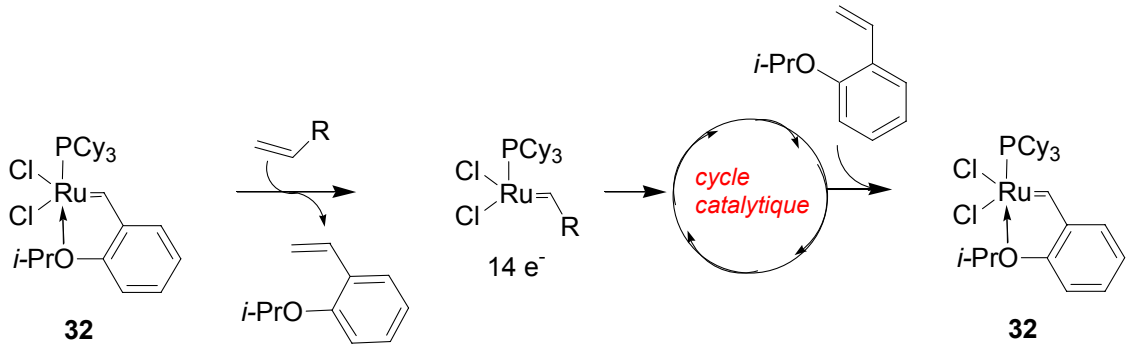


Schéma 55

L'introduction du complexe **33** par Herrmann en 1998 utilisant des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) comme ligand L a engendré une nouvelle génération de catalyseurs (Schéma 51).[92] En 1999 Nolan et Grubbs ont synhétisé les complexes **34** et **35** appelés communément catalyseurs de Grubbs de 2ème génération,[93, 94] puis Blechert a décrit le catalyseur de Hoveyda modifié **36** en 2000.[95] Leur synthèse est effectuée à partir des complexes **31** et **32** respectivement, par substitution d'un ligand tricyclohexylphosphine par un carbène *N*-hétérocyclique formé *in situ* (Schéma 56).

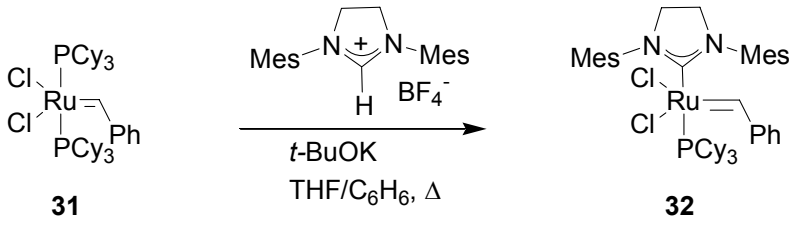
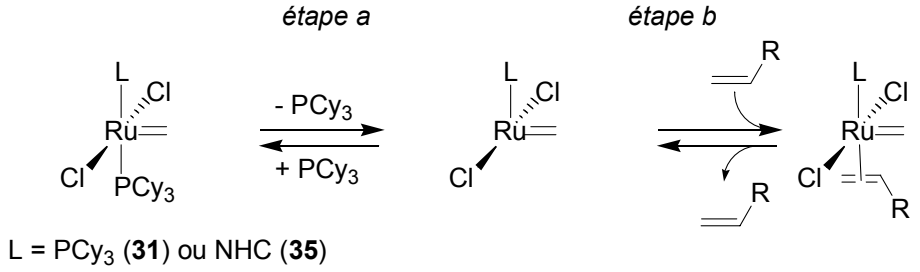


Schéma 56

[91] Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488-1489; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus Jr, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799
[92] Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2490-2493
[93] Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250; Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *6*, 953-956
[94] Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Pedersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678
[95] Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976

Comparés à la tricyclohexylphosphine, les carbènes *N*-hétérocycliques ont un meilleur effet σ-donneur et sont beaucoup moins labiles. Les études de Grubbs ont montré que l'étape d'initiation par dissociation de la tricyclohexylphosphine était plus lente avec le complexe de deuxième génération **35** qu'avec le complexe **31** (étape a, Schéma 57). Cependant avec le complexe **31**, la coordination de l'oléfine (étape b) est en compétition avec la désactivation du catalyseur par réassociation de la phosphine. Dans le cas du complexe **35**, l'encombrement du carbène *N*-hétérocyclique gêne la réassociation de la phosphine au profit de la coordination de l'oléfine et donc du cycle catalytique.



L = PCy_3 (**31**) ou NHC (**35**)

Schéma 57

Lorsqu'il se forme, le complexe à 14 électrons obtenu à partir du complexe **35** peut ainsi effectuer un grand nombre de cycles catalytiques avant d'être désactivé par réassociation de la phosphine. Ce résultat ainsi qu'une plus grande stabilité explique la meilleure activité des catalyseurs possédant un ligand carbène *N*-hétérocyclique.

La stabilité et l'activité du complexe varient également en fonction de la nature du groupement alkylidène. La vitesse d'initiation est plus grande dans le cas d'un alkylidène que dans celui du méthylidène. Le groupement benzylidène est le meilleur compromis entre vitesse d'initiation et stabilité du complexe. L'encombrement généré par le phényle porté par le carbène facilite la dissociation de la phosphine et augmente ainsi la vitesse d'initiation. De plus le complexe benzylidène **31** a une durée de demi-vie beaucoup plus longue que les complexes méthylidènes **43** et propylidènes **44** dans les mêmes conditions réactionnelles (Tableau 2).[96] Le remplacement d'un ligand tricyclohexylphosphine (**31**) par un carbène *N*-hétérocyclique (**34**) accroît la stabilité du complexe (Tableau 2).[94]

Pour les alkylidènes substitués, une décomposition bimoléculaire est observée débutant par la dissociation de la phosphine puis le couplage entre les espèces monophosphines. Par contre le complexe méthylidène se décompose selon un mécanisme unimoléculaire indépendant de la concentration.

[96] Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207

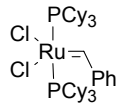
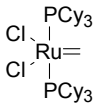
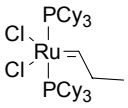
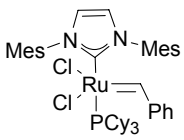
	 **31**	 **43**	 **44**	 **34**
Demi-vie (Solvant)	8 j à 55°C (benzène-d_6)	40 min à 55°C (benzène-d_6)	8 h à 55°C (benzène-d_6)	> 14 j à 60°C (toluène-d_8)

Tableau 2. Temps de demi-vie de complexes de ruthénium

D'autres catalyseurs de métathèse à base de ruthénium ont également été développés, possédant une vitesse d'initiation plus grande (**40**)[97], des complexes chiraux (**41**)[98], ou basés sur d'autres motifs (**37**, **38** et **39** par exemple, Schéma 51)[99, 100, 101, 102, 103] entre autres.

III.4- La métathèse ényne catalysée par les complexes de ruthénium

Les premiers exemples de métathèse ényne ont été décrits par Katz en 1985 en utilisant un carbène de tungstène (Schéma 58).[104] Le mécanisme de cette réaction passe par un métallacyclobutène intermédiaire. Après le premier cycle catalytique pour former l'espèce catalytique active, tous les atomes présents dans l'ényne de départ se retrouvent dans le diène formé, cette réaction est ainsi intéressante du point de vue de l'économie d'atomes (Schéma 59). La formation d'un système conjugué stabilise le produit et rend la réaction irréversible.

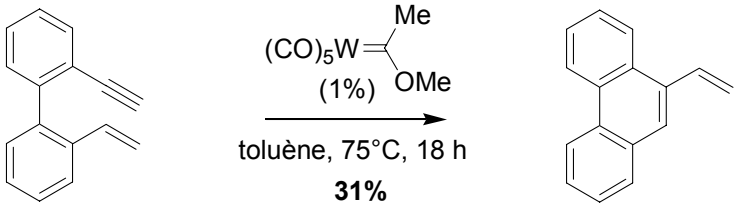


Schéma 58

[97] Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4035-4037
[98] Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955
[99] Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315-1316
[100] Sémeril, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 585-595; Castarelenas, R.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4524-4527
[101] Denk, K.; Fridgen, J.; Herrmann, W. A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 666-670
[102] Fürstner, A.; Guth, O.; Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Myrott, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *7*, 4811-4820
[103] Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749-756
[104] Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738

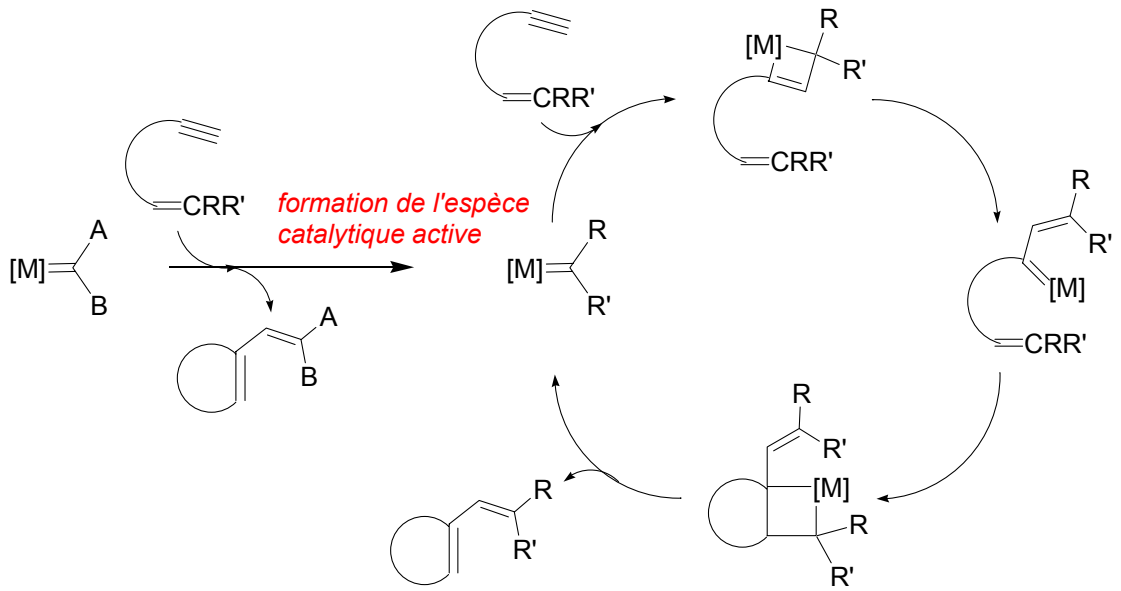


Schéma 59

Les premiers exemples de métathèse ényne catalysée par un complexe du ruthénium ont été décrits par Mori en 1994.[105] Cette réaction a depuis été relativement peu utilisée en synthèse organique comparativement à la métathèse des oléfines.[106, 107]

La réaction de métathèse ényne catalysée par le catalyseur de Grubbs de 1ère génération est l'étape-clé de la synthèse du stémoamide publiée par Mori en 1996 (Schéma 60).[108]

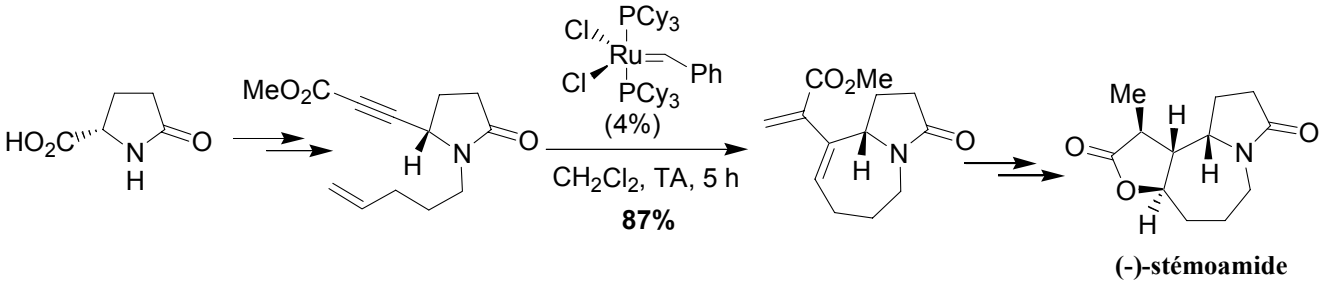


Schéma 60

Cette réaction a permis à Grubbs de synthétiser le squelette des stéroïdes par des réactions de métathèse en cascade en 1998 (Schéma 61).[109]

[105] Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1022
[106] Revue : Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18
[107] Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198
[108] Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356-8357
[109] Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291-4298

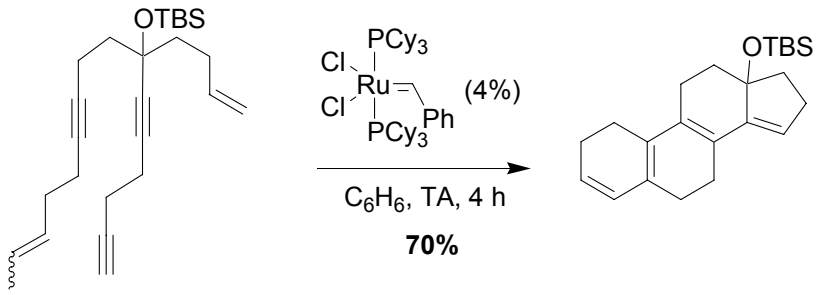


Schéma 61

La réaction de métathèse ényne entraîne la formation d'un diène, celui-ci peut ensuite être engagé dans des cycloadditions de Diels-Alder, les deux réactions pouvant être parfois effectuées sans purification intermédiaire.

Cette stratégie a été utilisée par Kotha en 1998 pour élaborer des acides aminés contraints stériquement (Schéma 62).[110]

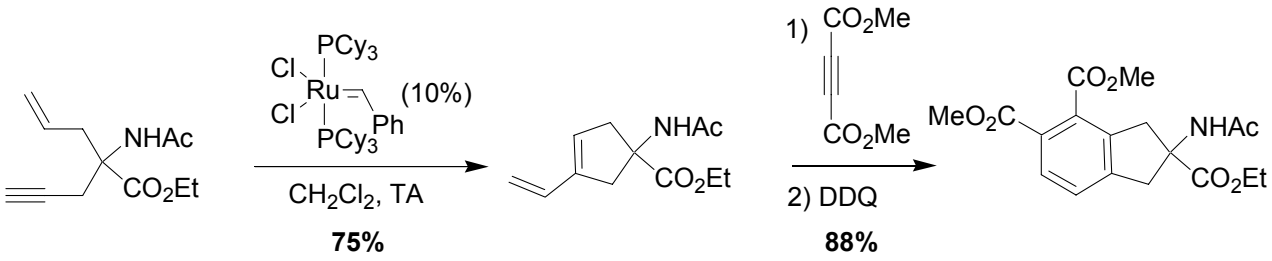


Schéma 62

Laschat en 2000 a utilisé cette séquence pour construire des systèmes perhydroindènes et perhydroisoindoles (Schéma 63).[111]

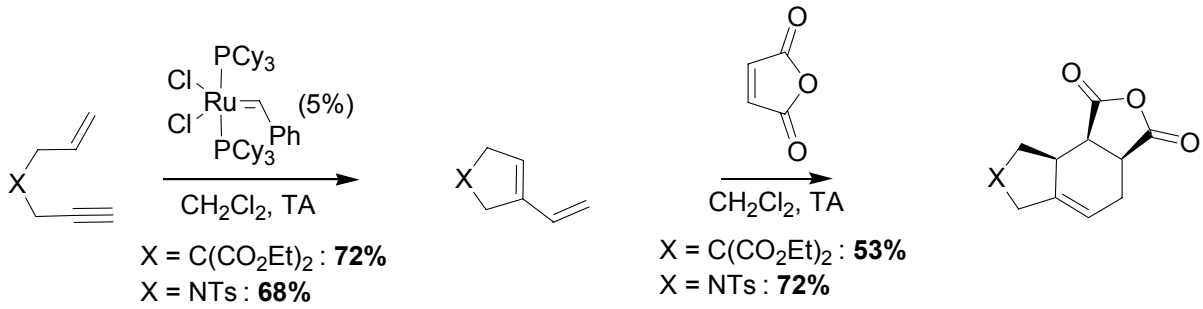


Schéma 63

La synthèse de β-lactames polycycliques a été effectuée au laboratoire en 2001, cette approche sera détaillée dans le chapitre sur la synthèse de β-lactames polycycliques.

[110] Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805-2808
[111] Bentz, D.; Laschat, S. *Synthesis* **2000**, 1766-1773

A partir de dérivés du norbornène, North a fabriqué des hétérocycles polycycliques en 2002 (Schéma 64).[112]

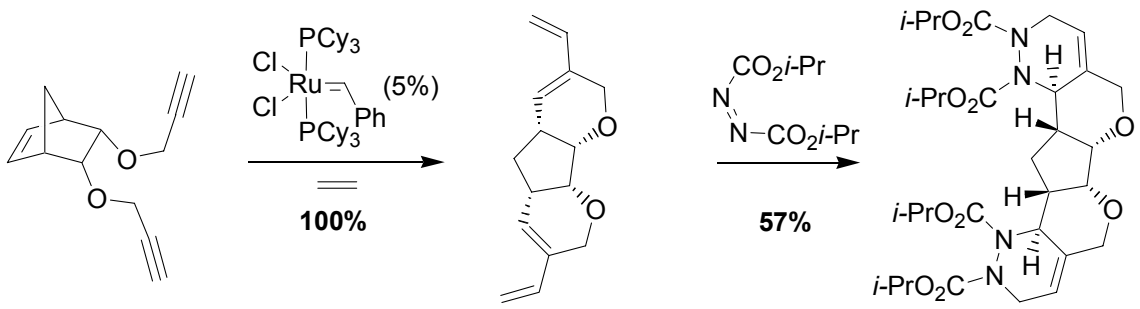


Schéma 64

La synthèse de carbocycles de taille moyenne a été réalisée par Mascareñas en 2002 en appliquant une stratégie de métathèse ényne, cycloaddition de Diels-Alder puis fragmentation oxydante (Schéma 65).[113]

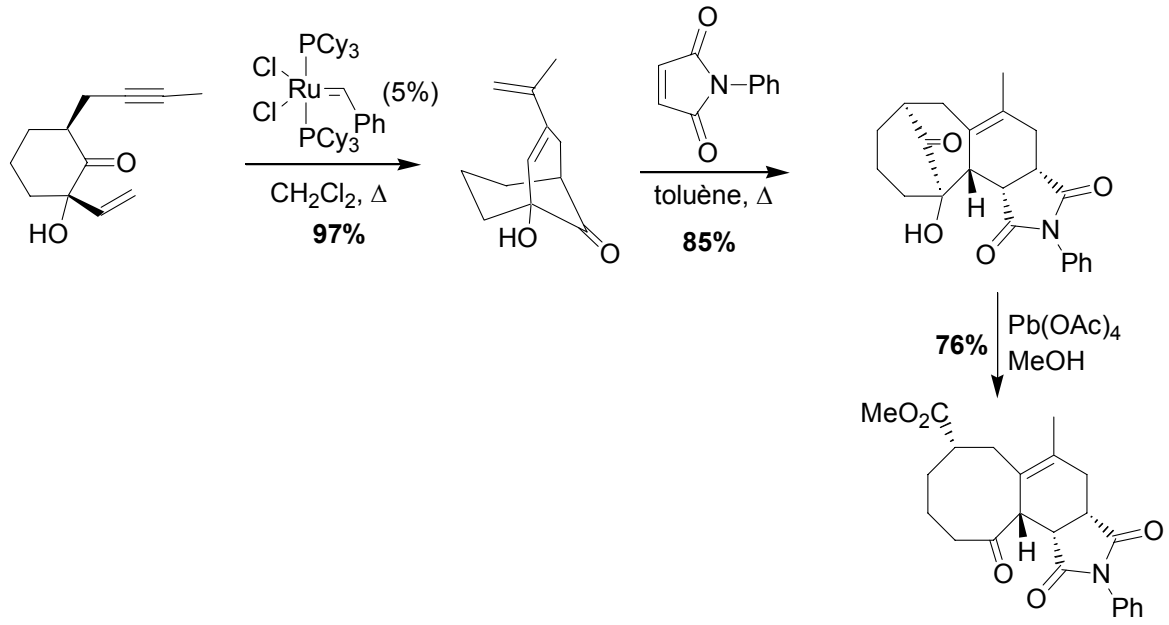


Schéma 65

En 2004, Castells a utilisé la séquence métathèse ényne cycloaddition de Diels-Alder pour synthétiser des motifs alcaloïdes polycycliques (Schéma 66).[114]

[112] Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 694-704
[113] Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2923-2930
[114] Rosillo, M.; Dominguez, G.; Casarrubios, L.; Amador, U.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084-2093

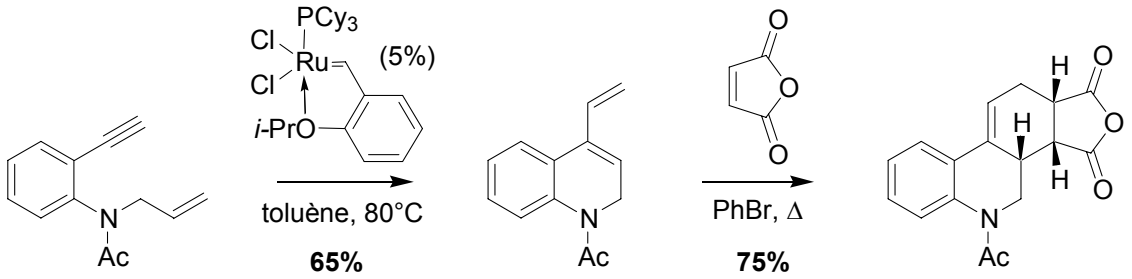


Schéma 66

La réaction de métathèse ényne peut aussi être réalisée de manière intermoléculaire entre un alcène et un alcyne, il s'agit alors de métathèse ényne croisée (Schéma 67).[115] Dans le cas d'alcynes disubstitués, un problème de régiosélectivité peut être rencontré.

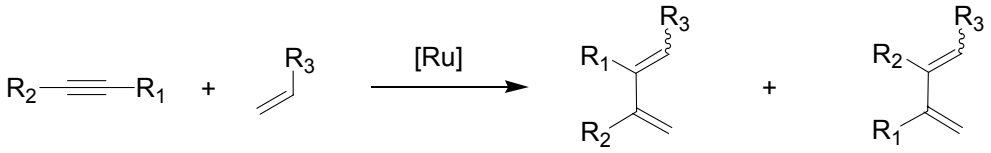


Schéma 67

III.5- Catalyseurs de Grubbs : purification et réactions secondaires

Des traces de sous-produits à base de ruthénium contaminent souvent les produits obtenus en fin de réaction, même après purification par chromatographie (une coloration brune persiste). Plusieurs traitements du brut réactionnel ont été introduits pour éliminer ces impuretés (par exemple $P(CH_2OH)_3$, $Pb(OAc)_4$, Ph_3PO, DMSO).[116]

De plus les catalyseurs de Grubbs peuvent également entraîner des réactions secondaires inattendues, telle que la transformation décrite dans le Schéma 68.[117]

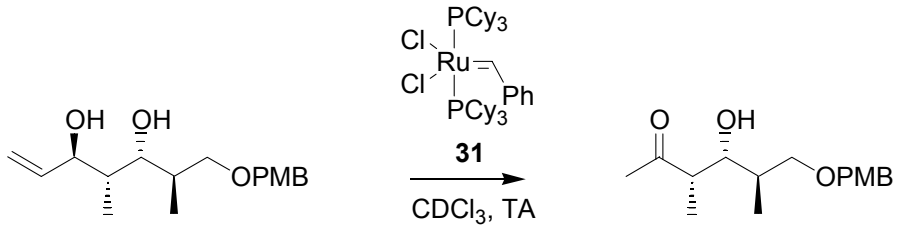


Schéma 68

[115] Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Synthesis*, **2003**, 466-471
[116] Cho, J. H.; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531-533
[117] Revue: Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *7*, 1258-1262

III.6- Impact et nouvelles applications industrielles

L'introduction de ces complexes de ruthénium, de molybdène et de tungstène a eu un impact considérable en synthèse organique. En 1990 on pouvait dénombrer 35 publications sur la métathèse d'oléfines, ce nombre a dépassé 250 en 1999.

Des applications industrielles utilisant ces catalyseurs commencent à émerger. La société Materia développe notamment la synthèse d'intermédiaires pharmaceutiques et de phéromones comme l'acétate de 5-décényle (Schéma 69).[118]

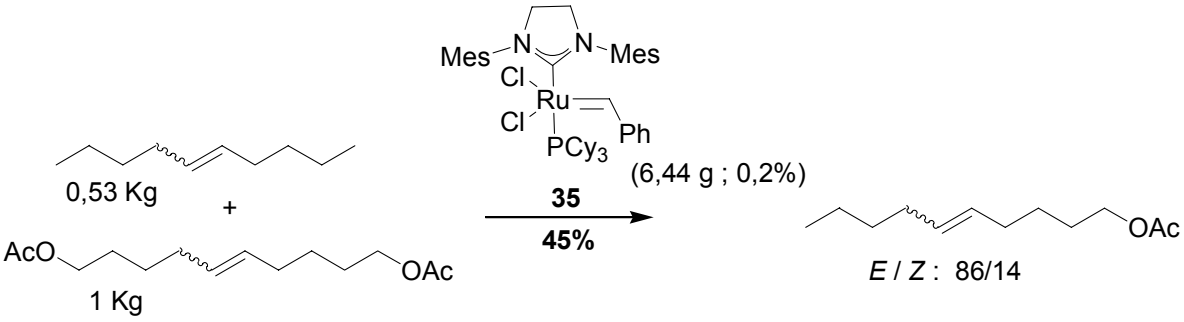


Schéma 69

La société pharmaceutique Boehringer Ingelheim développe actuellement la molécule **BILN 2061** pour le traitement du virus de l'hépatite C (Schéma 70). Sa synthèse utilise comme étape clé une fermeture de cycle par métathèse catalysée par le complexe **32**.[119, 120]

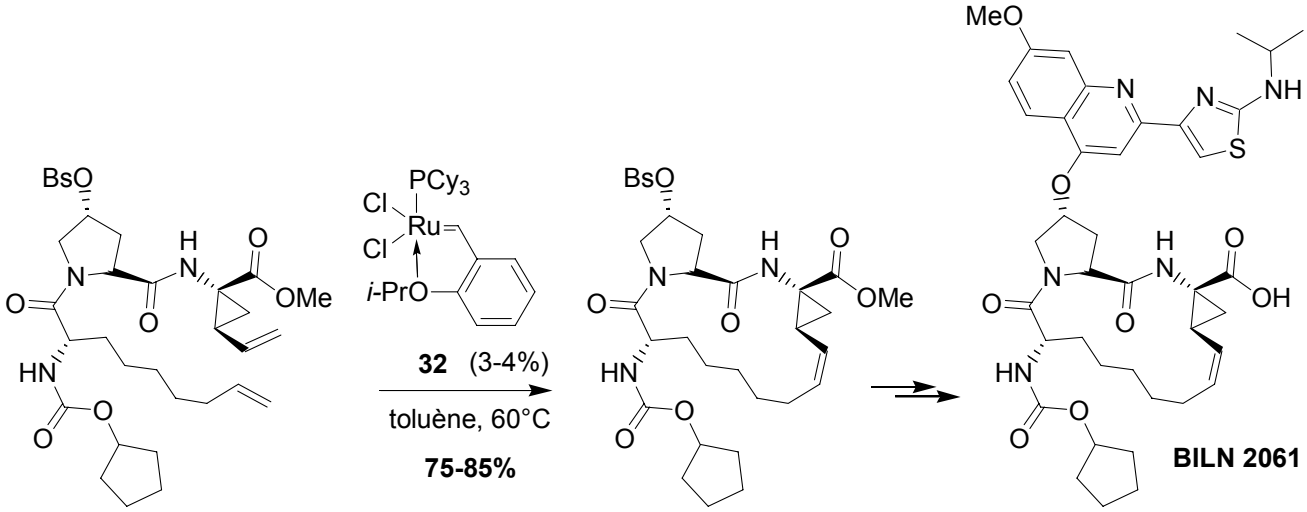


Schéma 70

[118] Pederson, R. L.; Fellows, I. M.; Ung, T. A.; Ishihara, H.; Hajela, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728-735
[119] Farina, V. *Ischia Advanced School of Organic Chemistry*, september 18-23, **2004**
[120] Tsantrizos, Y. S.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Cameron, D. R.; Goudreau, N.; Kukolj, G.; LaPlante, S. R. Llinas-Brunet, M.; Nar, H.; Lamarre, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1355-1360; Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiro, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinas-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 2901

Chapitre II :
Synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides

I.- Bibliographie

I.1- Présentation des dolabélides

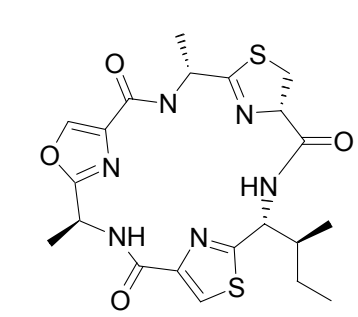
Le lièvre de mer *Dolabella auricularia* (famille des Aplysiidae) est un mollusque marin mesurant environ 10 cm et vivant dans la mer du Japon et dans l'océan indien (photos 1). De nombreuses molécules ont été extraites de cet animal (Schéma 71).



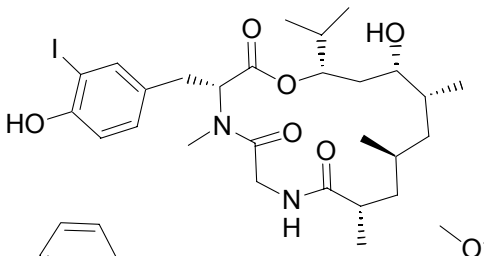
photos 1

Parmi ces molécules, la dolastatine 10 dont la structure a été déterminée en 1987,[121] possède des propriétés anti-tumorales intéressantes et est actuellement en phase II des essais cliniques. Les dolabélides A, B, C et D sont des huiles incolores isolées du mollusque en 1995 (dolabélides A et B)[122] et 1997 (dolabélides C et D).[123] Ces molécules constituent une famille de macrolides cytotoxiques extraits en très faible quantité de leur milieu naturel (Tableau 3).

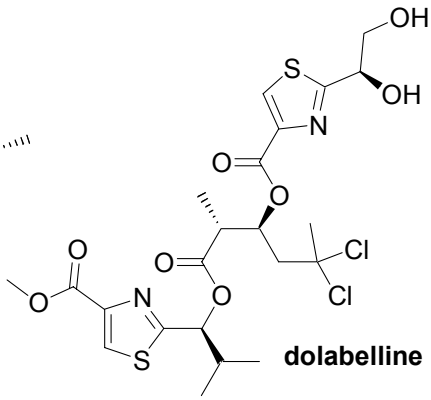
[121] Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Tuinman, A. A.; Boettner, F. E.; Kizu, H.; Schmidt, J. M.; Baczynskyj, L.; Tomer, K. B.; Bontems, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6883-6885
[122] Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7494
[123] Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157



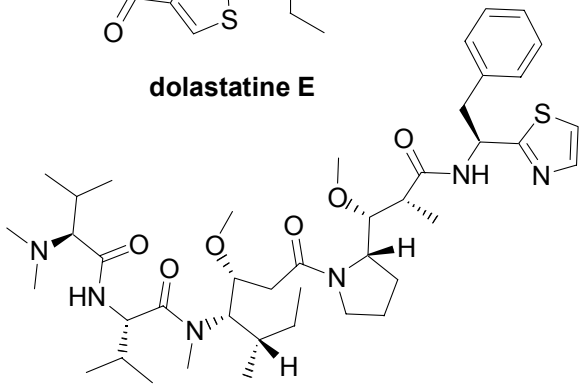
dolastatine E



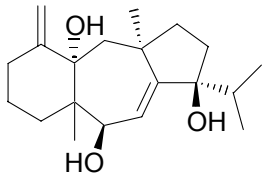
doliculide



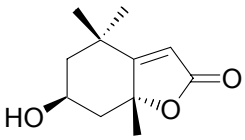
dolabelline



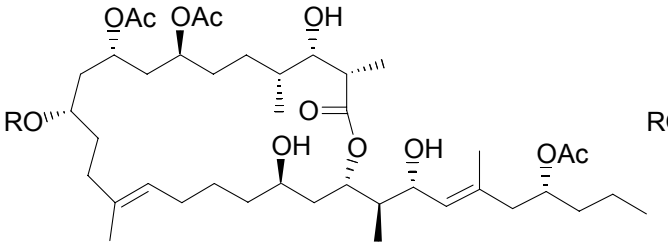
dolastatine 10



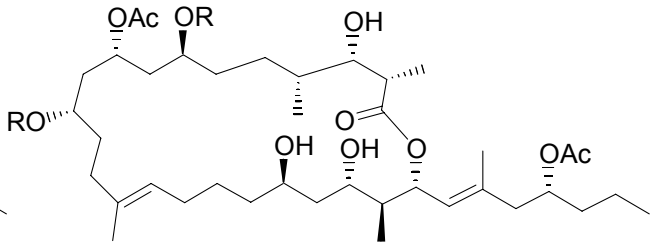
dolatriol



loliolide



dolabélide A : R = Ac
dolabélide B : R = H



dolabélide C : R = Ac
dolabélide D : R = H

Schéma 71

	Quantité de mollusque extraite (poids mouillé, en kg)	Masse isolée (mg)	IC_{50} (µg/mL)
dolabélide A	40	35,2	6,3
dolabélide B	40	9,6	1,3
dolabélide C	138	99,0	1,9
dolabélide D	175	2,7	1,5

Tableau 3. Isolement et propriétés cytotoxiques des dolabélides envers des cellules du type HeLa S_3

Les dolabélides sont des macrocycles à 22 ou 24 chaînons, ayant 11 centres stéréogènes dont 8 sont des alcools ou dérivés. La structure du dolabélide A a été déterminée selon une démarche analytique qui peut être résumée comme suit :

L'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution (HRFABMS) et la RMN ont conduit à la formule brute $C_{43}H_{72}O_{13}$, soit une structure comportant 8 insaturations.

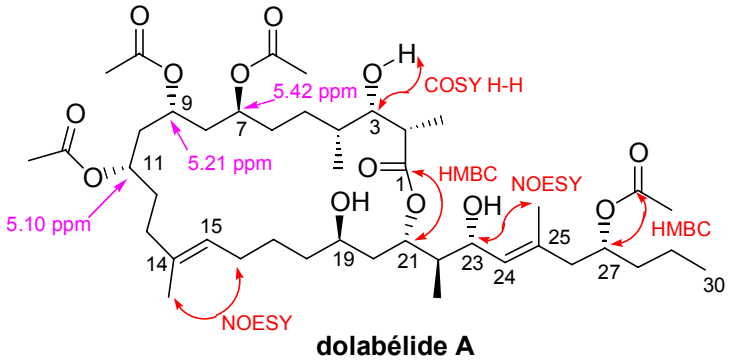
En RMN ^{13}C (100 MHz, pyridine-d_5), 5 signaux de carbonyles, et 4 signaux correspondant à 2 doubles liaisons éthyléniques sont présents. En RMN ^{1}H (600 MHz, pyridine-d_5), la présence de 4 singulets intégrant chacun pour 3 hydrogènes entre 1,98 et 2,12 ppm laisse supposer que la molécule contient 4 fonctions acétate, la présence de 3 fonctions hydroxyles est mise en évidence par échange avec D_2O et acétylation de ces fonctions. La présence des fonctions hydroxyles et esters est également observée en spectroscopie infra-rouge.

A partir de ces informations structurales, des expériences RMN (DQF-COSY, ^{13}C-^{1}H COSY, ^{1}H-^{1}H COSY, HMBC, NOESY) ont permis de construire 3 fragments C1-C14, C15-C24 et C25-C30, puis d'écrire une formule développée cohérente (Schéma 72).

La géométrie *E* des 2 oléfines trisubstituées a été mise en évidence par NOESY.

Les positions des fonctions hydroxyles et acétates ont été déterminées d'après les déplacements chimiques déblindés des protons C*H*-OR (R = H ou Ac), grâce aux corrélations ^{1}H-^{1}H (C*H*-O*H*) et par observation des variations des déplacements chimiques après acétylation.

Sept insaturations sur huit ayant été attribuées, la dernière correspond à un cycle lactone dont la position a été déterminée par HMBC (corrélations *C*O_2-C*H*, C*H*-*C*O et C*H*$_3$-CH-*C*O).



dolabélide A

Schéma 72

Diverses transformations (méthanolyse, ozonolyse, réduction, estérification) ont été réalisées pour former tous les acétonides envisageables avec les fonctions hydroxyles et l'étude de la conformation de ces cycles 1,3-dioxane (mesure des constantes de couplage,

corrélations NOESY) a permis de déterminer les configurations relatives entre les centres stéréogènes des fragments C1-C4, C7-C11, C19-C23.

La stéréochimie absolue de tous les centres stéréogènes a ensuite été déterminée en appliquant la méthode de Mosher modifiée.[124] Cette méthode consiste à synthétiser les esters de (*S*)- et (*R*)-2-méthoxy-2-trifluorométhyl-phénylacétyle (MTPA) et à mesurer les différences de déplacement chimique ($\Delta\delta = \delta^S - \delta^R$) de chaque proton de la molécule par RMN ^{1}H. Selon Mosher, la conformation privilégiée des esters de MTPA est celle dans laquelle le carbone du groupement trifluorométhyle, le carbonyle de l'ester, l'oxygène et l'hydrogène porté par le carbone α et celui-ci sont dans un même plan (Schéma 73).

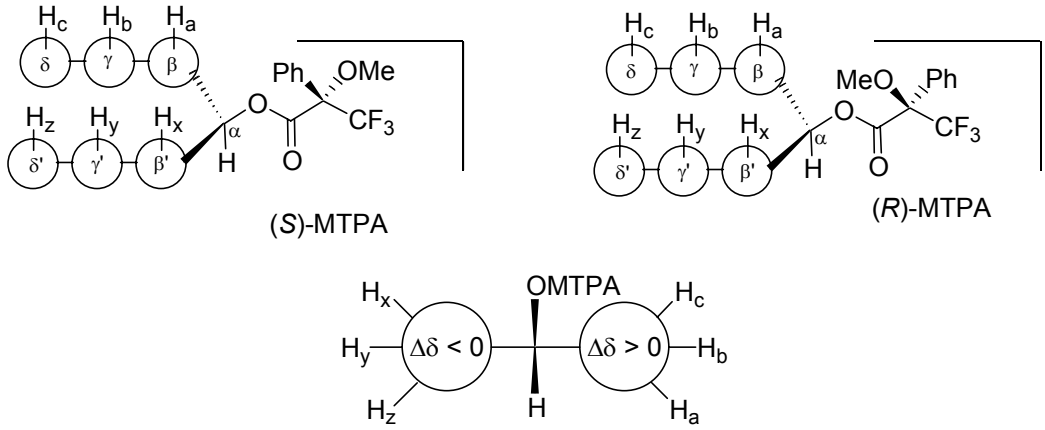


Schéma 73

Les protons du même côté du plan que le phényle sont blindés par l'effet diamagnétique du noyau aromatique (H_a, H_b, H_c avec le (*R*)-MTPA et H_x, H_y, H_z avec le (*S*)-MTPA). Dès lors pour les protons sous le plan H_a, H_b, H_c, $\Delta\delta = \delta^S - \delta^R > 0$, et pour les protons au dessus du plan H_x, H_y, H_z, alors $\Delta\delta = \delta^S - \delta^R < 0$.

La mesure des Δδ permet de dessiner une conformation et ainsi de déterminer la configuration absolue du carbone portant l'ester de MTPA. Cette méthode de détermination est plus fiable que la méthode de Mosher classique car elle s'appuie sur beaucoup de données (tous les Δδ), et permet ainsi d'écarter les valeurs pouvant induire en erreur.

La structure du dolabélide A ayant été élucidée, celles des dolabélides B, C et D ont été déterminées par des transformations chimiques et comparaison des spectres RMN.

[124] Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.

I.2- Approches synthétiques des dolabélides

I.2.a- Approche du groupe de Prunet

Aucune synthèse totale des dolabélides n'a été publiée à ce jour. Le groupe de Prunet a décrit en 2002 la synthèse d'un fragment C16-C24. La synthèse des dolabélides à partir de ce fragment est envisagée par une réaction de Wittig pour former la double liaison C24-C25, un couplage de Suzuki pour la liaison C15-C16, et une macrolactonisation (Schéma 74).[125]

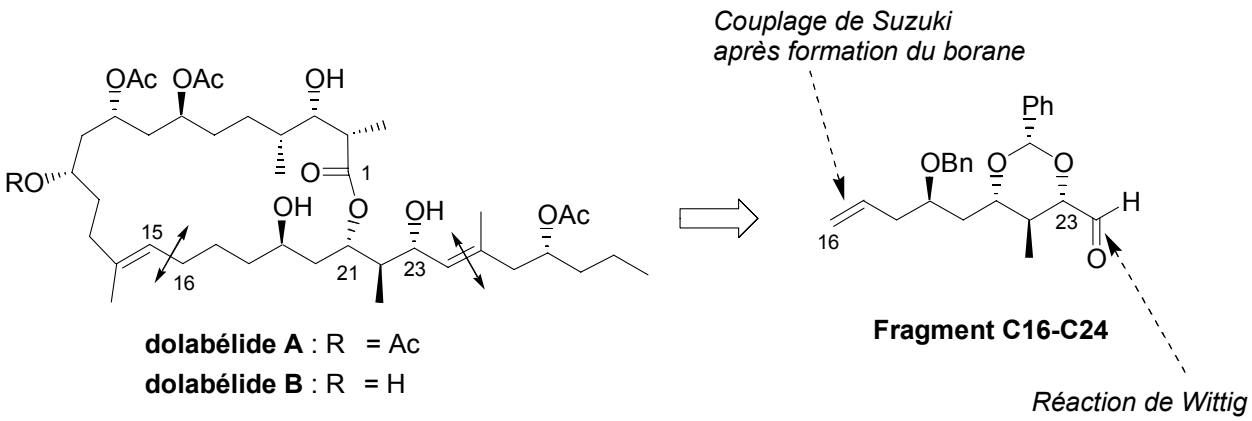


Schéma 74

La synthèse diastéréosélective de ce fragment a été réalisée en 10 étapes avec un rendement global de 2,8% à partir de l'alcool chiral **45** (Schéma 75).

La protection de la fonction alcool secondaire de **45** et l'oxydation de l'alcool primaire (après déprotection) conduit à l'aldéhyde **46**. L'homoaldolisation de type Hoppe est non sélective et aboutit à la formation d'un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères **47** et **47'**. Les deux diastéréoisomères non séparables à ce stade n'ont pu être séparés qu'après protection de l'alcool et formation des sulfures **48** et **48'**.

Après oxydation du sulfure **48** en sulfone et coupure du groupement triéthylsilyle (TES) concomitante, l'addition conjuguée intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal formé *in situ* avec le benzaldéhyde en présence de *tert*-butylate de potassium en quantité catalytique permet de créer le motif diol 1,3-*syn* de **50**, cette étape est l'étape clé de la synthèse. Le fragment C16-C24 a été ensuite obtenu après deux étapes de réduction et d'oxydation.

[125] Grimaud, L.; de Mesmay, R.; Prunet, J. *Org Lett.* **2002**, *4*, 419-421

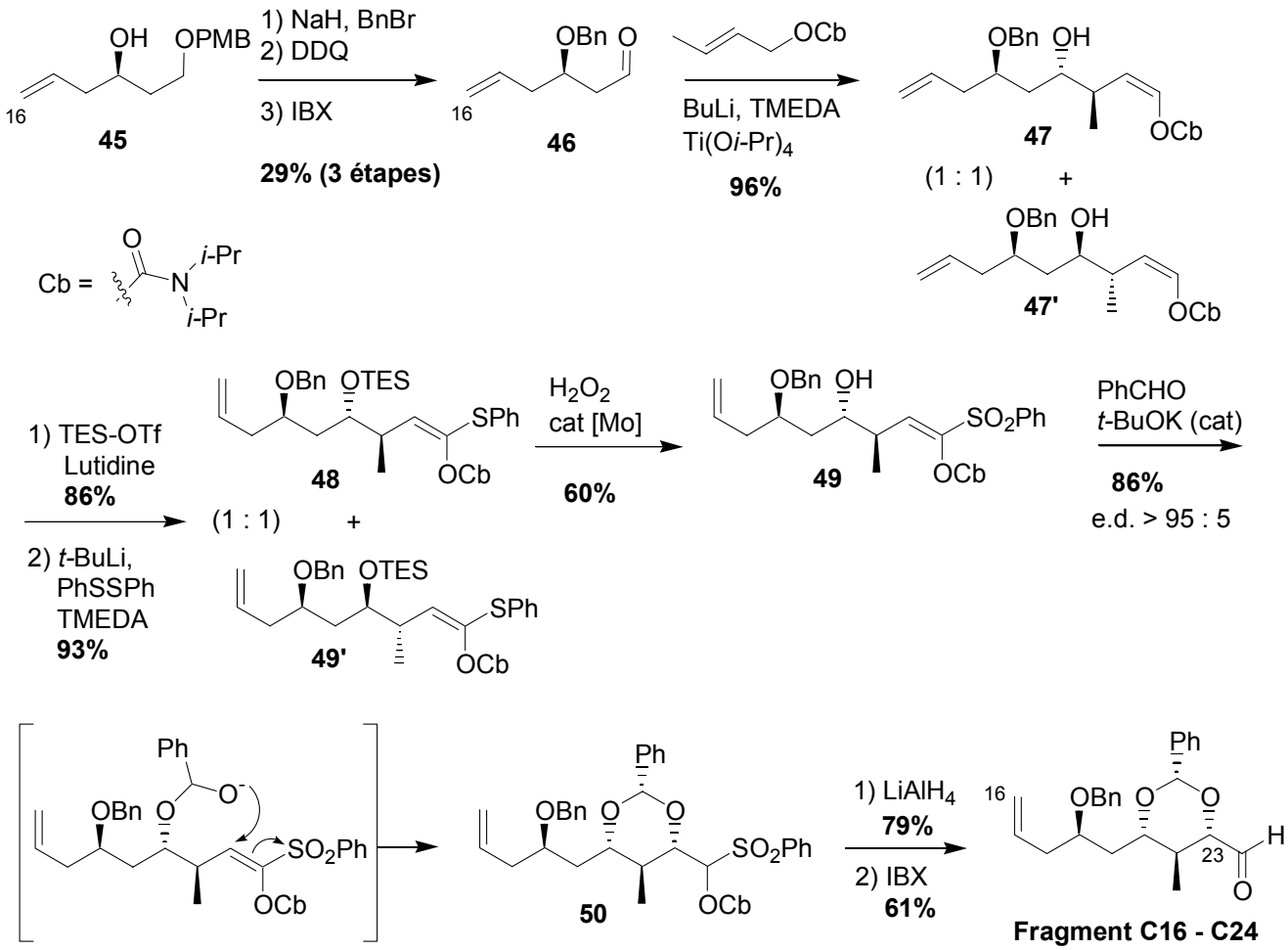


Schéma 75

I.2.b- Approche du groupe de Leighton

En 2003, le groupe de Leighton a publié la synthèse d'un fragment C15-C30 dont l'assemblage avec le reste de la molécule serait envisagé par une réaction d'estérification et une fermeture de cycle par métathèse (Ring Closing Metathesis, Schéma 76).[126]

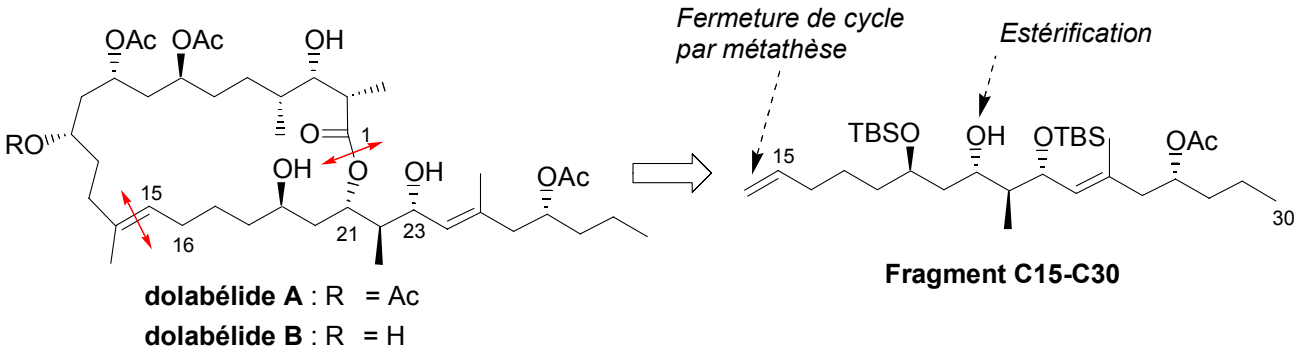


Schéma 76

[126] Schmidt, D. R.; Park, P. K.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535-3537

La synthèse de ce fragment a été réalisée en 9 étapes et 18% de rendement global à partir d'un alcool chiral **51**. Dans la première étape, l'alcoolyse asymétrique par **51** du *tert*-butyl-*cis*-crotylsilane en utilisant un système catalytique à base de cuivre (I) et du ligand (*R*,*R*)-BDPP conduit au silane **52** avec un excès diastéréomérique de 60% (Schéma 77). Des réactions tandem de silylformylation et de crotylsilylation catalysées au rhodium puis le traitement du milieu réactionnel par du méthyl lithium permettent ensuite d'obtenir **53** (dont l'excès diastéréomérique est toujours de 60%).

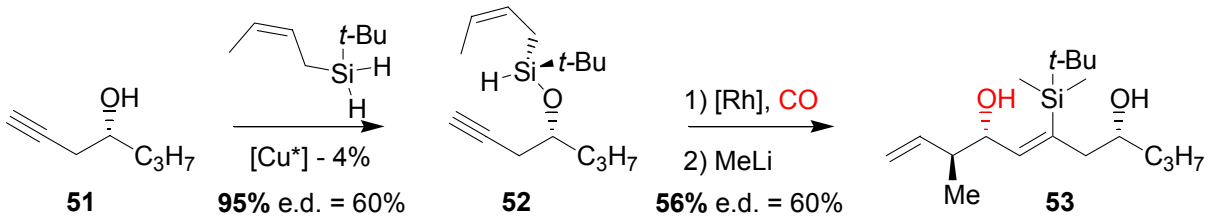


Schéma 77

Après protection sélective de la fonction alcool la moins encombrée par un groupement triéthylsilyle, le diastéréoisomère ayant la configuration désirée a pu être isolé. Le traitement de ce diastéréoisomère par du butyl lithium puis l'addition de bromure de cuivre et de DMPU, et finalement d'iodométhane conduit à la migration du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner **54** (Schéma 78). L'oxydation de Wacker entraîne également la déprotection de l'alcool portant un groupement triéthylsilyle, **55** est ensuite obtenu par acétylation. L'aldolisation asymétrique en utilisant des conditions développées par Paterson, puis la réduction de la cétone selon la méthode d'Evans pour conduire au motif diol 1,3-*anti* permettent de créer deux centres stéréogènes avec des excès diastéréomériques supérieurs à 82% (rapport des diastéréomères supérieur à 10 : 1). La protection de l'alcool le moins encombré par un *tert*-butyldiméthylsilyle conduit finalement au fragment C15-C30.

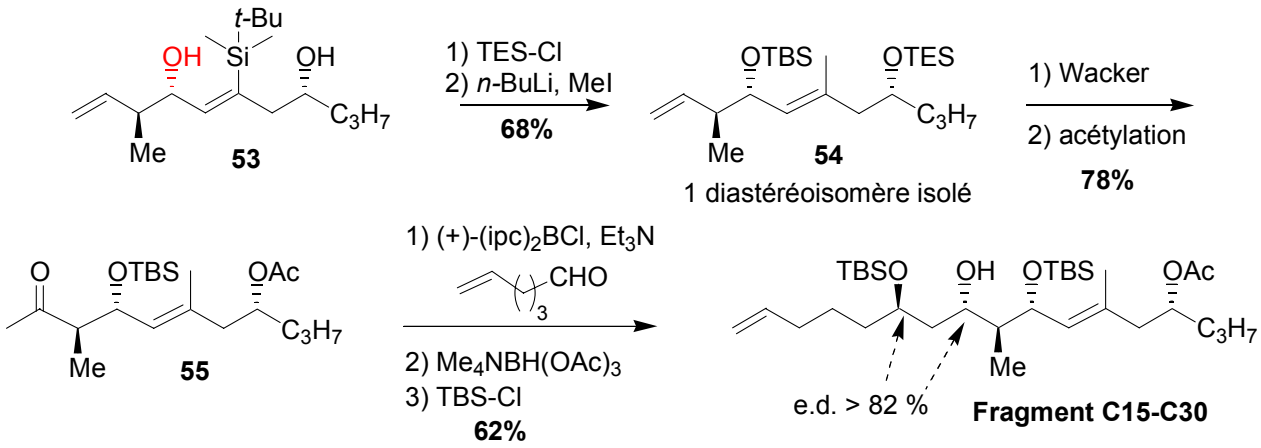


Schéma 78

Cette voie de synthèse est élégante et efficace, toutefois la formation des centres stéréogènes se fait avec des excès diastéréomériques moyens, même si les diastéréomères sont séparables. Les étapes clé de cette synthèse sont les réactions d'alcoolyse asymétrique d'un silane et la séquence silylformylation-crotylsilylation.

La réaction d'alcoolyse asymétrique peut être réalisée avec des alcools allyliques ou propargyliques (Schéma 79).[127] Cette réaction est sous contrôle du catalyseur, la configuration absolue au niveau du silicium stéréogène formé dépend ainsi de la configuration du ligand. Le meilleur ligand pour cette réaction est le 2,4-bis(diphénylphosphino)-pentane (BDPP), qui conduit à des excès diastéréomériques toujours inférieurs à 80% mais des rendements généralement supérieurs à 75%. Ceux-ci sont d'ailleurs meilleurs lorsque le silane de départ porte un groupement encombrant (R' = *tert*-butyle plutôt que aryle). Si le carbone en α de l'alcool est substitué, il peut y avoir des interactions défavorables avec les substituants portés par le silicium (problèmes de « *mismatch* ») et donc chute de l'excès diastéréomérique.

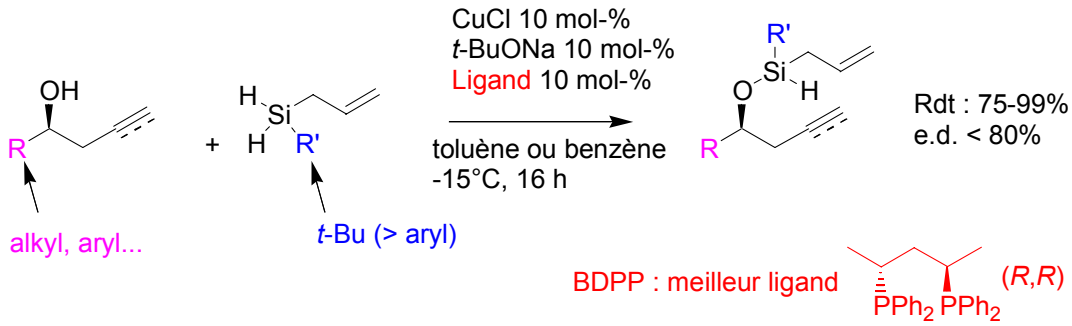


Schéma 79

La séquence tandem de silylformylation-crotyl(ou allyl)silylation intramoléculaire catalysée au rhodium permet de créer rapidement différents motifs de type polyols avec des rendements allant de 60 à 90% et des excès diastéréomériques allant de 60 à 92%.[128] Le motif obtenu dépend de la nature de l'alcool (allylique ou propargylique), du silane utilisé (allyl ou crotyl) et du traitement de la réaction. Après la réaction de silylformylation, l'allyl(ou crotyl)silylation conduit préférentiellement au motif diol 1,5-*anti* pour les alcools propargyliques (Schéma 80).

Le transfert préférentiel d'un des deux groupements allyles diastéréotopiques peut être expliqué par des interactions stériques avec le reste de la molécule lors de la migration.

[127] Schmidt, D. R.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191

[128] O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2915-2917; Zacuto, M. J.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891; Zacuto, M. J.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 8889-8900

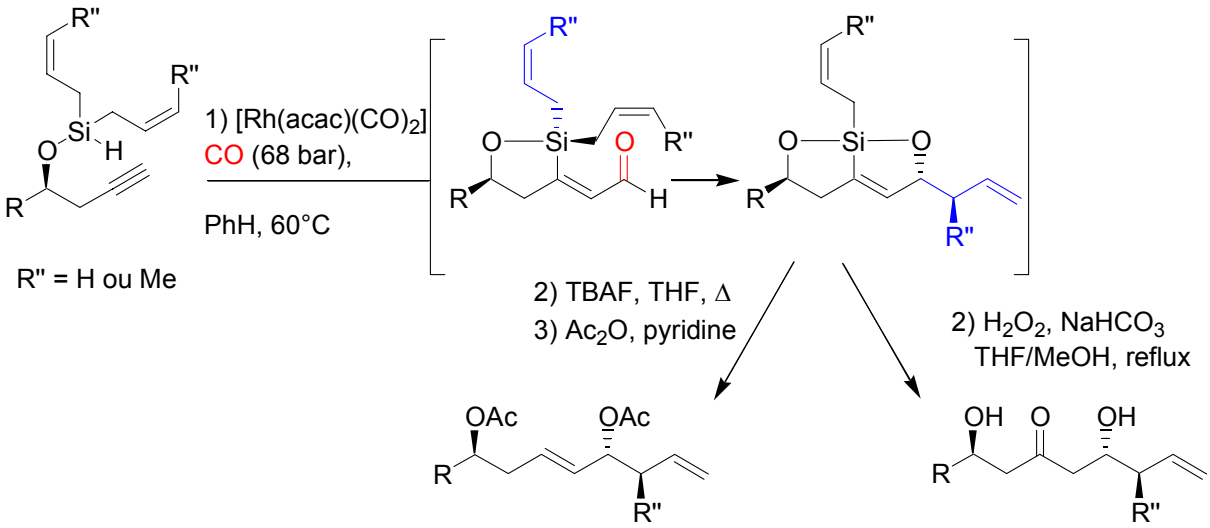

R"
R"
Si
O
H
R
1) [Rh(acac)(CO)2]
CO (68 bar),
PhH, 60°C
R" = H ou Me
2) TBAF, THF, Δ
3) Ac2O, pyridine
2) H2O2, NaHCO3
THF/MeOH, reflux
OAc
OAc
OH
O
OH

Schéma 80

II.- Synthèse

II.1- Stratégie et objectifs

La synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides envisagée au laboratoire utilise dans les étapes clés l'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium.

A partir d'un β-cétoester, l'hydrogénation asymétrique en utilisant un ligand chiral (type BINAP, MeO-BIPHEP, SYNPHOS®, de configuration *R* dans le schéma illustrant la stratégie) suivie d'une homologation par condensation de Claisen fournit un δ-hydroxy-β-cétoester chiral dont la stéréochimie est déterminée selon la règle des quadrants (Schéma 81). L'hydrogénation asymétrique de ce δ-hydroxy-β-cétoester avec les ligands *S* et *R* puis la méthylation diastéréosélective des δ, β-dihydroxyesters résultants selon la méthode de Fráter-Seebach[129] conduit respectivement aux δ, β-dihydroxy-α-méthylesters *anti-anti* et *syn-anti*.

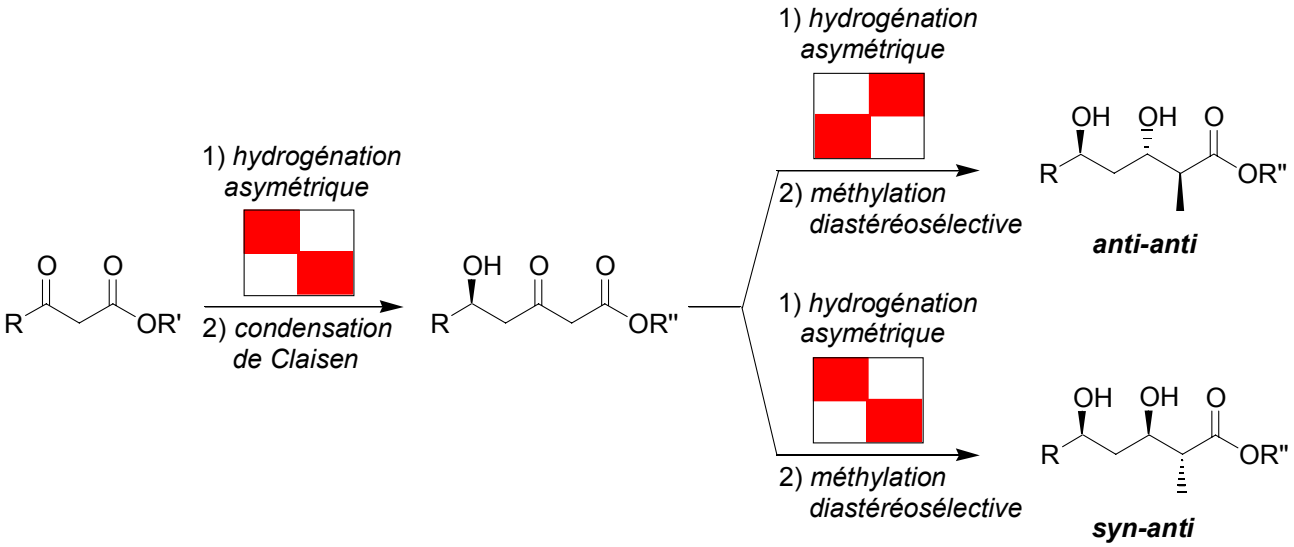


Schéma 81

La lactonisation des δ, β-dihydroxyesters obtenus après la deuxième hydrogénation asymétrique, suivie de la méthylation diastéréosélective et de l'ouverture des lactones conduit aux δ, β-dihydroxy-α-méthylesters *anti-syn* et *syn-syn* (Schéma 82).[130]

[129] Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828; Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2829-2832; Seebach, D.; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197-200

[130] Une stratégie similaire utilisant la réduction par des borohydrures a déjà été décrite dans la littérature : Fukui, M.; Okamoto, S.; Sano, T.; Nakata, T.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2893-2895

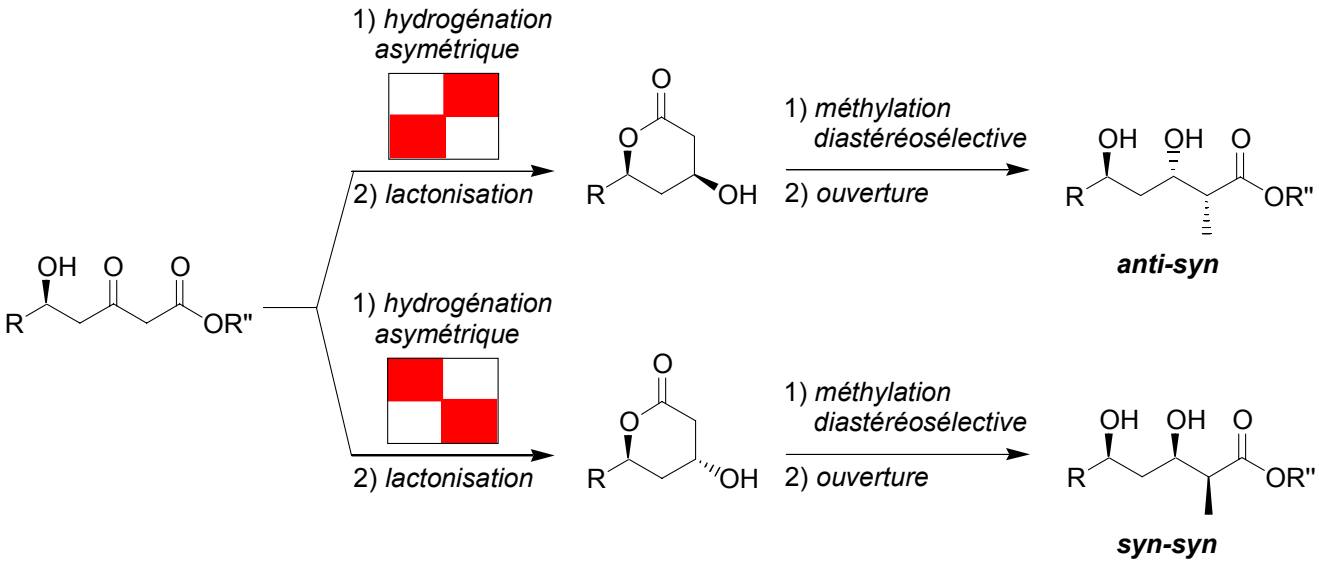


Schéma 82

Toutes les configurations possibles de ce motif sont ainsi accessibles en changeant la configuration absolue des ligands chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique. Ce motif est présent dans la structure de nombreuses molécules naturelles (Schéma 83). Cette stratégie a été envisagée pour la synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides et d'analogues en vue d'étudier la relation structure-activité biologique.

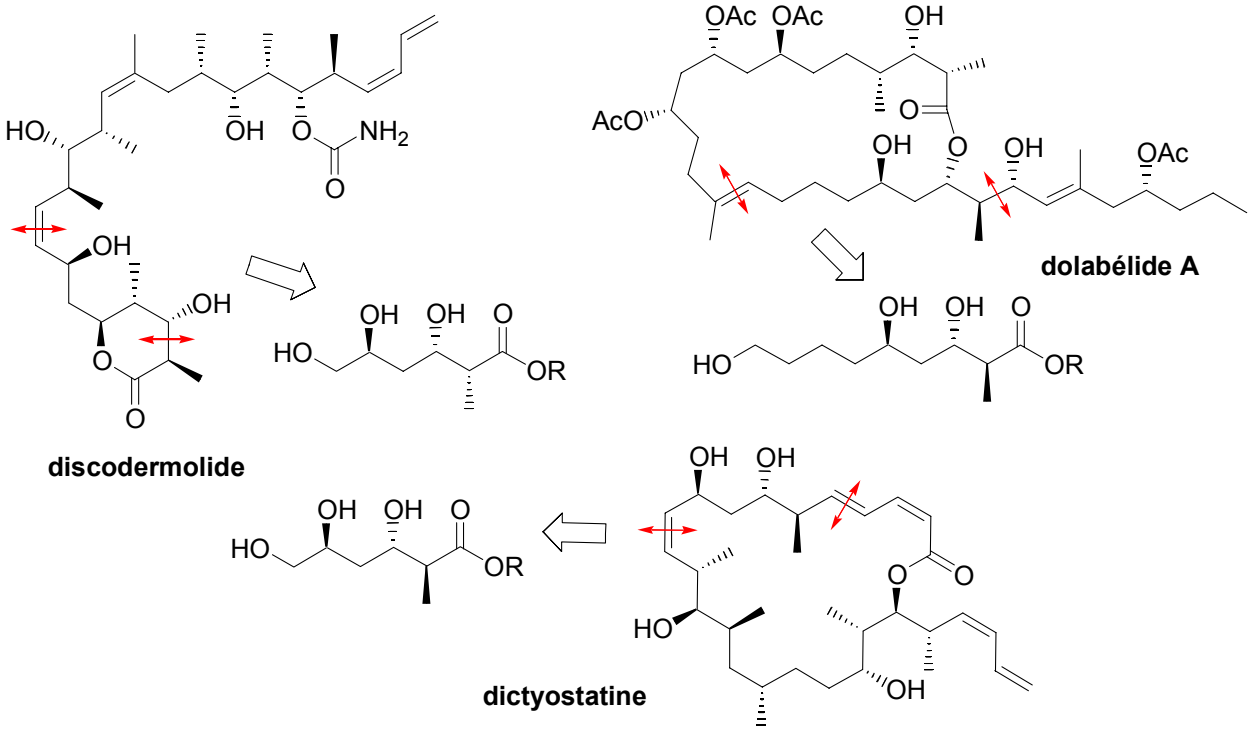


Schéma 83

II.2- Rétrosynthèse

La rétrosynthèse que nous avons envisagée au laboratoire décompose le squelette des dolabélides en deux fragments C1-C14 et C15-C30 dont l'assemblage pourrait être réalisé via des réactions de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) pour la formation de la double liaison C14-C15 et de macrolactonisation pour former le macrolide (Schéma 84). La stratégie de synthèse de ces fragments met en jeu l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par des complexes chiraux du ruthénium dans les étapes clé.

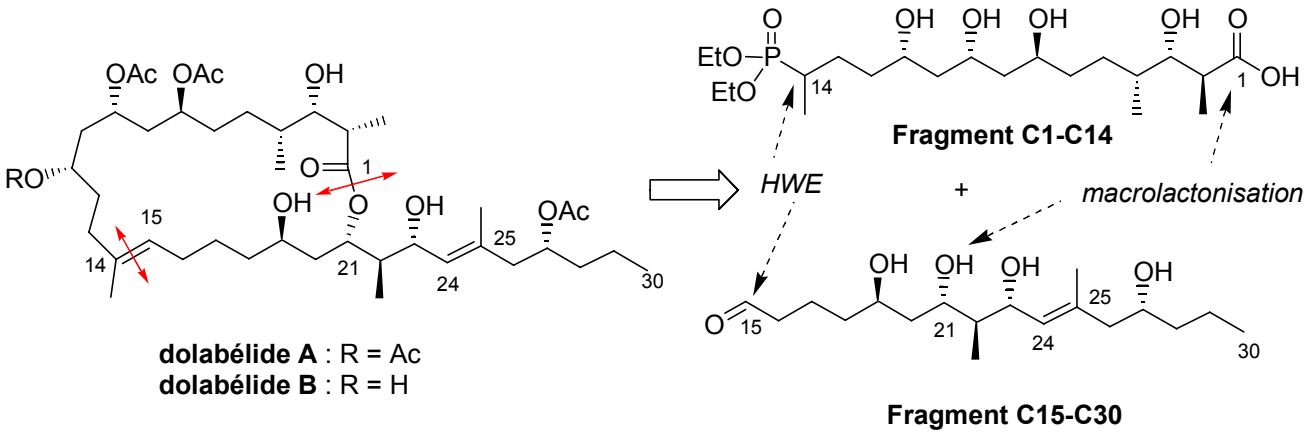


Schéma 84

Plusieurs déconnexions du fragment C15-C30 sont envisageables (Schéma 85).

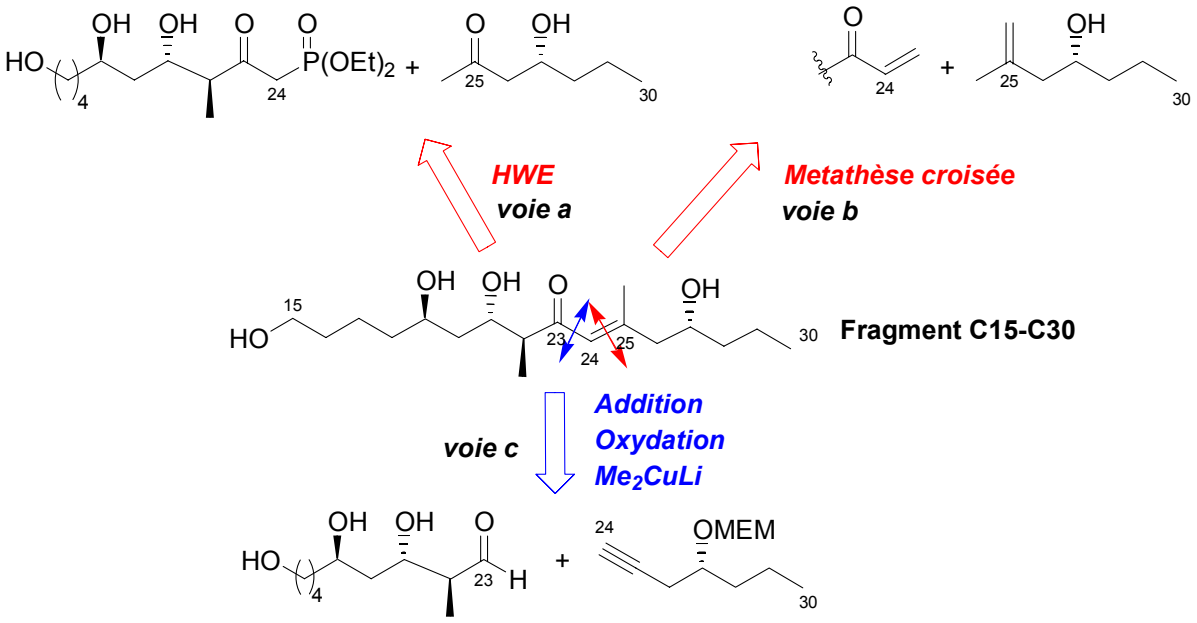


Schéma 85

Ce fragment pourrait être obtenu par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre un β-cétophosphonate C15-C24 et une méthyl cétone C25-C30 (voie a). La double liaison trisubstituée C24-C25 pourrait également être issue d'une réaction de métathèse croisée entre une vinyl cétone C15-C24 et un alcène C25-C30 (voie b). La synthèse du fragment C15-C30 pourrait aussi être réalisée par addition de l'anion d'un alcyne C24-C30 sur un aldéhyde C15-C23 pour former la liaison C23-C24 (voie c). L'oxydation de l'alcool résultant puis l'addition 1,4 du méthyl cuprate permettraient de générer la double liaison C24-C25 trisubstituée.

La synthèse du fragment C15-C30 a dans un premier temps été envisagée par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour former la double liaison C24-C25 (voie a).

II.3- Approche du fragment C15-C30 par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Le fragment C15-C30 serait ainsi issu d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre un β-cétophosphonate C15-C24 et une méthyl cétone C25-C30 (Schéma 86).

Le fragment C25-C30 pourrait être obtenu à partir du β-cétoester **56** par hydrogénation asymétrique et conversion de la fonction ester en méthyl cétone.

Le fragment C15-C24 proviendrait du β-hydroxyester **57** par homologation avec l'anion du méthyl phosphonate de diéthyle. Le composé **57** serait obtenu en appliquant la stratégie décrite précédemment, par réduction asymétrique du δ-hydroxy-β-cétoester **58** puis méthylation diastéréosélective. Le β-cétoester **58** serait issu de la réduction asymétrique du β-cétoester achiral **59** suivie d'une homologation par condensation de Claisen.

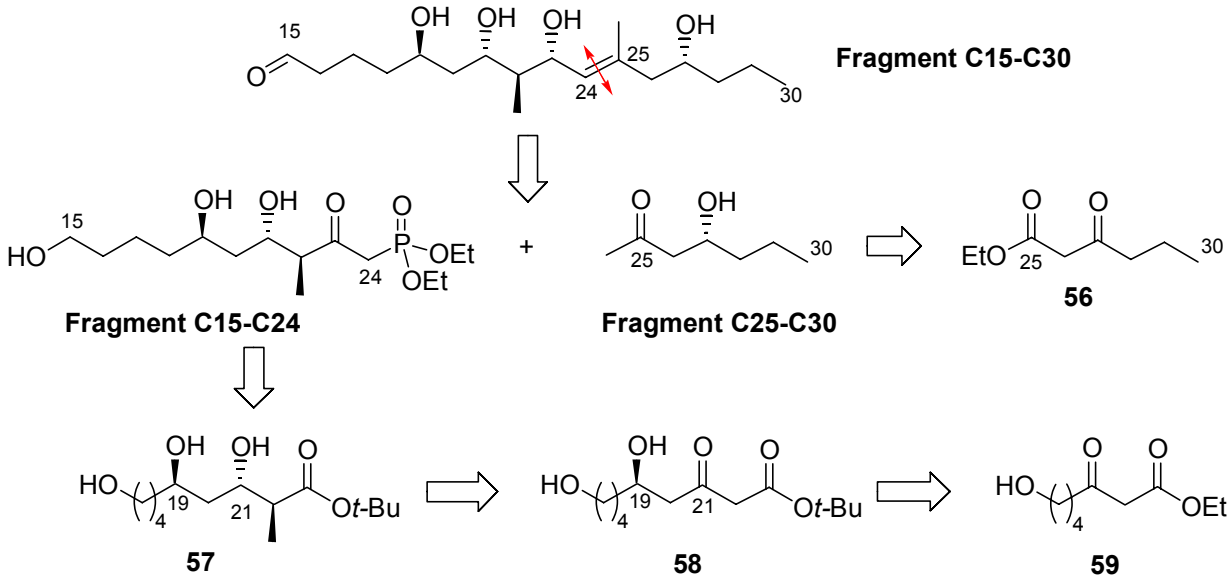


Schéma 86

II.3.a- Première approche du fragment C15-C24

Au cours de mon DEA, une première voie de synthèse de ce fragment a été étudiée à partir du 1,3-propanediol **60** (Schéma 87).[131] Après protection d'un des hydroxyles par un groupement benzyle et formation du tosylate puis du iodure **61** correspondant, la substitution nucléophile avec le dianion de l'acétoacétate de méthyle conduit au β-cétoester **62**. L'hydrogénation asymétrique en utilisant un système catalytique mis au point au laboratoire a permis de former le premier centre stéréogène avec un très bon rendement (94%) et un excellent excès énantiomérique (99%). La protection de l'alcool **63** par un groupe MEM (2-méthoxyéthoxyméthyle) puis une condensation de Claisen ont permis d'obtenir le β-cétoester **64**.

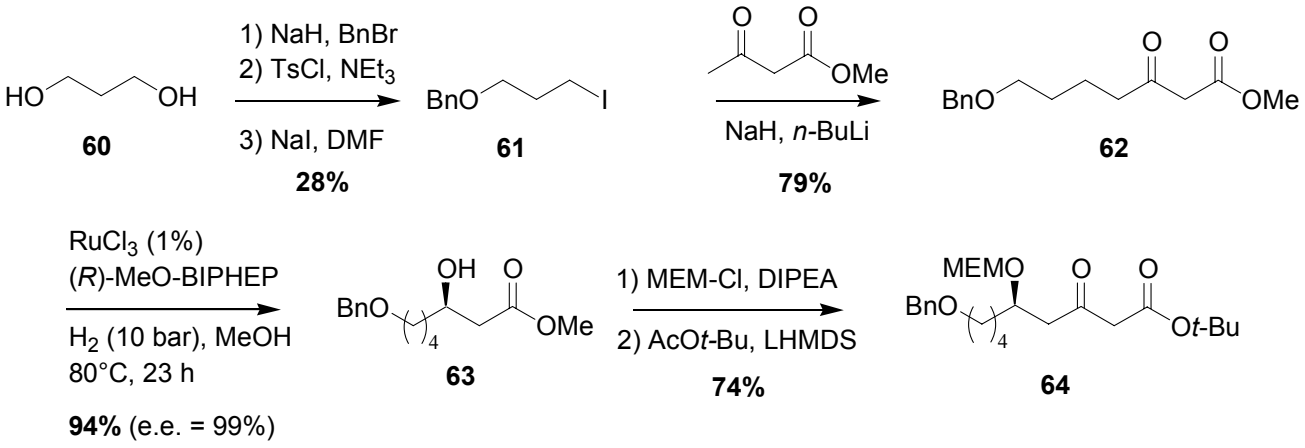


Schéma 87

Dans l'étape suivante, l'hydrogénation asymétrique de **64** pour obtenir **65** conduit à un mélange de produits issus de la coupure partielle voire totale du groupe protecteur MEM (Schéma 88). Le produit désiré **65** est minoritaire parmi tous les produits qui ont pu être isolés. Divers systèmes catalytiques ($(cod)Ru(met)_2$, catalyseur d'Ikariya) et conditions réactionnelles (ajout de triéthylamine pour piéger l'acide formé dans le milieu réactionnel, utilisation d'un solvant non protique) ont été essayés afin d'empêcher la coupure du groupe protecteur MEM lors de la réduction. Ces modifications se sont malheureusement avérées inefficaces.

[131] Desroy, N. D.E.A. de Chimie Organique, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), **2001**

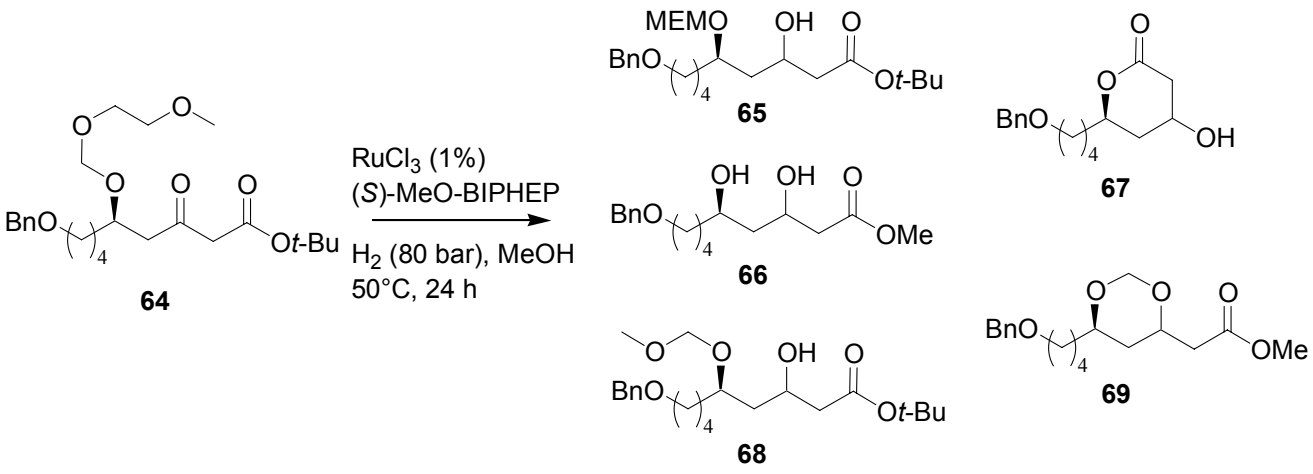


Schéma 88

Une nouvelle voie de synthèse utilisant des groupes protecteurs stables dans les conditions d'hydrogénation asymétrique a donc dû être mise au point.

II.3.b- Synthèse du fragment C15-C24

Le point de départ de cette nouvelle voie de synthèse est la δ-valérolactone **70**. La condensation de Claisen de l'anion de l'acétate d'éthyle sur la δ-valérolactone **70** conduit à l'hémiacétal **71** en équilibre avec le β-cétoester **71'** avec un rendement de 75% (Schéma 89).[132] L'hydrogénation asymétrique de ce mélange en utilisant comme ligand chiral le (*R*)-SYNPHOS® ou le (*R*)-MeO-BIPHEP permet de déplacer l'équilibre et fournit le diol **72** avec un bon rendement et un excellent excès énantiomérique. La protection sélective de l'alcool primaire par un groupe *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS),[133] puis celle de l'alcool secondaire de **73** par un *para*-méthoxybenzyle (PMB)[134] et une condensation de Claisen avec l'anion de l'acétate de *tert*-butyle[135] ont permis de synthétiser rapidement le β-cétoester **75** (5 étapes, 48% de rendement), analogue de **64** (7 étapes, 15% de rendement) portant des groupes protecteurs différents.

[132] Duggan, A. J.; Adams, M. A.; Brynes, P. J.; Meinwald, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4323-4326; Loubinoux, B.; Sinnes, J. L.; O'Sullivan, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 521-525
[133] Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977; Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99-102; Guindon, Y.; Yoakim, C.; Bernstein, M. A.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1185-1188
[134] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142
[135] Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318-2320

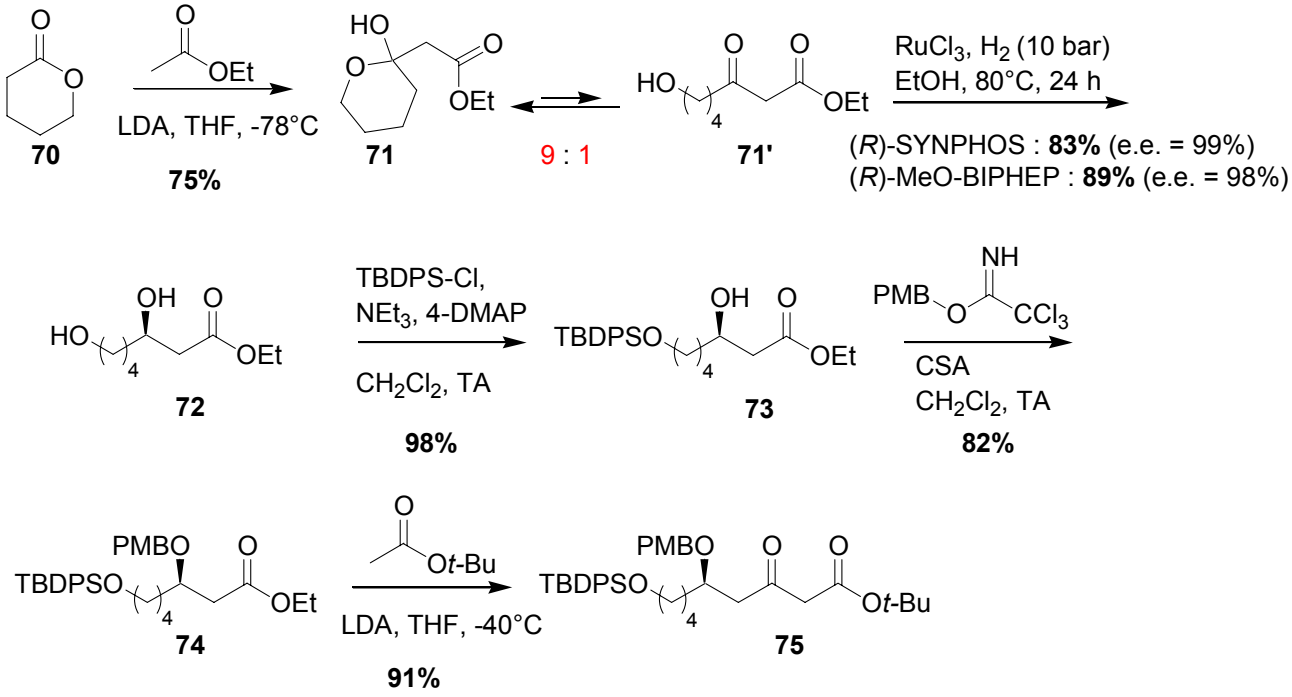


Schéma 89

Le groupe protecteur TBDPS a été choisi car c'est le plus résistant des dérivés silylés dans des conditions acides. Toutefois l'hydrogénation asymétrique de **75** dans le méthanol a engendré la coupure du TBDPS. Dès lors l'hydrogénation asymétrique a été effectuée dans un mélange dichlorométhane / *tert*-butanol. Dans ce mélange de solvant la réaction requiert des conditions dures (2% de catalyseur, 100 bar, 50°C pendant 68 h) pour obtenir **76** avec un rendement de 80% et un excès diastéréomérique de 96% (Schéma 90). La réduction est sous contrôle du catalyseur, ainsi en utilisant le (*R*)-MeO-BIPHEP à la place du (*S*)-MeO-BIPHEP, le diastéréomère **77** est obtenu avec 80% de rendement et un excès diastéréomérique de 97%.

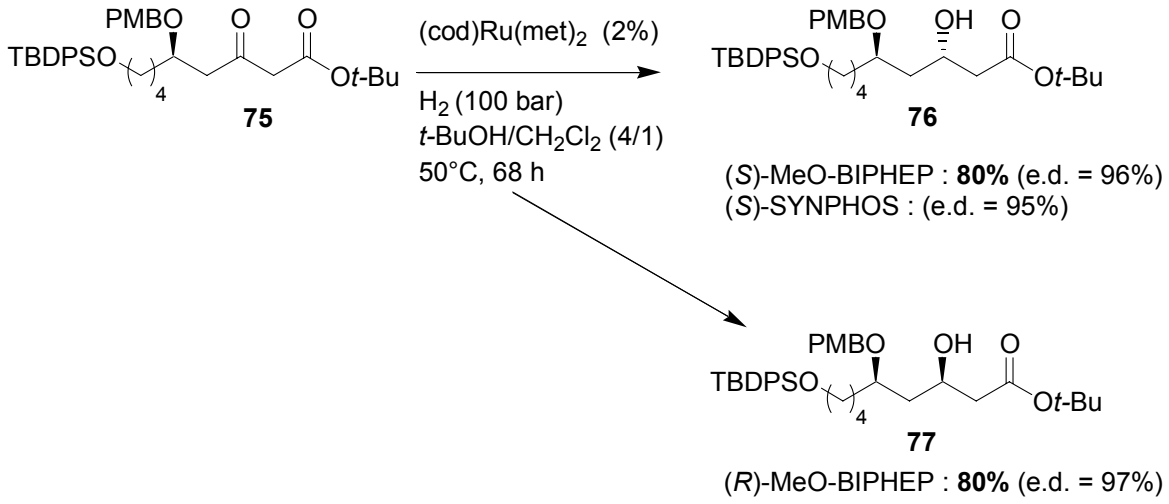


Schéma 90

L'alkylation diastéréosélective de **76** a ensuite été réalisée en utilisant la méthode de Fráter-Seebach (formation du dianion de **76** puis addition d'HMPA et de iodométhane)[129] pour fournir **78** avec un excès diastéréomérique de 98% et un rendement de 74% (Schéma 91). La purification a cependant été difficile car la réaction n'est pas totale et le produit **78** est difficile à séparer du substrat **76**. Une autre méthode développée par Seebach a également été utilisée.[136] Le dianion de **76** est formé en présence de chlorure de lithium pour casser les agrégats et l'amine reformée dans le milieu réactionnel est déprotonée afin d'exalter la nucléophilie du dianion avant l'addition d'iodométhane. Dans ces conditions la conversion est totale, le produit **78** est obtenu avec un rendement de 74% accompagné de 1% du produit dialkylé **79** qui a pu être séparé facilement.

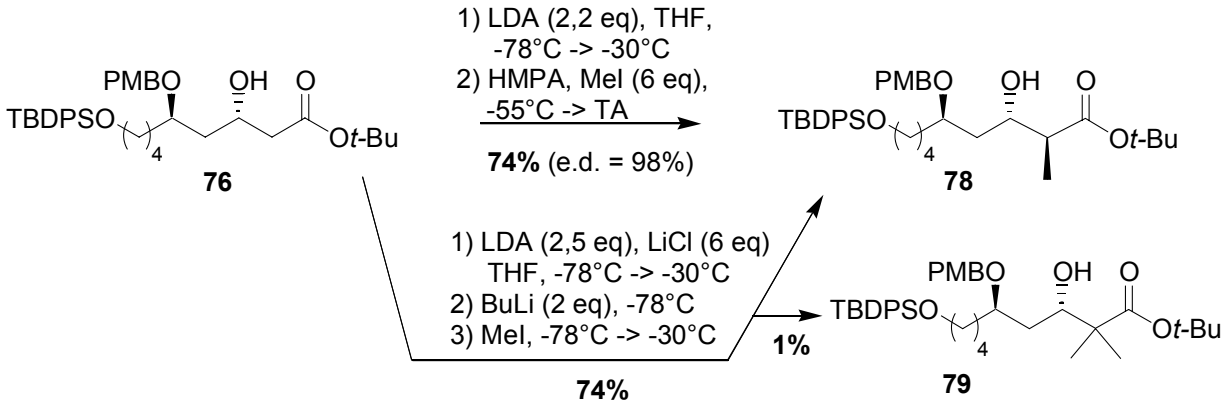


Schéma 91

La protection de l'alcool par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) a ensuite dû être effectuée à basse température pour éviter la coupure du PMB (Schéma 92). La réduction de l'ester *tert*-butylique **80** par le Dibal-H conduit à un mélange d'aldéhyde **81** et d'alcool **82**, même en présence d'un excès de Dibal-H (3 équivalents). D'autres réducteurs ($LiAlH_4$, $LiBH_4$) n'ont pas été utilisés car ils sont connus pour entraîner la migration des groupes protecteurs silylés des alcools secondaires vers les alcools primaires proximaux. L'oxydation de l'alcool **82** en aldéhyde **81** a été réalisée avec le periodinane de Dess-Martin[137] ou le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP).[138]

[136] Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624-1654; Gil, P.; Razkin, J.; Gonzalez, A. *Synthesis*, **1998**, 386-392
[137] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156
[138] Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Mardsen, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666

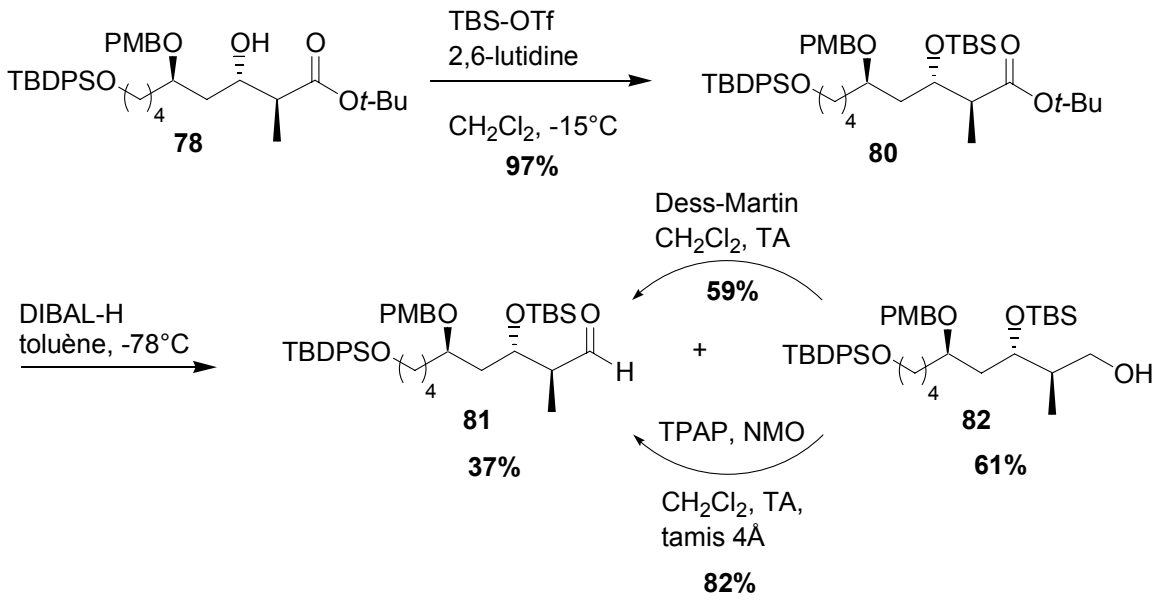


Schéma 92

L'addition de l'anion du méthyl phosphonate de diéthyle puis l'oxydation par le dichromate de pyridinium[139] ont finalement permis d'obtenir le fragment C15-C24 **84** (Schéma 93).[140]

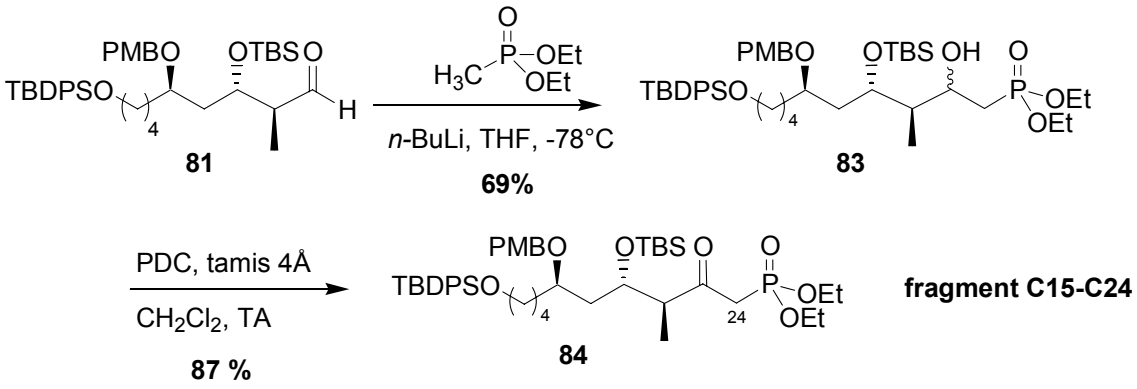


Schéma 93

La longue séquence réactionnelle (4 étapes) pour passer de l'ester **80** au phosphonate **84** n'a pu être évitée. Des essais d'addition de l'anion du méthyl phosphonate de diéthyle sur un substrat modèle (3-*tert*-butyldiméthylsilyloxybutanoate de *tert*-butyle) n'ont pas été concluants. L'encombrement généré par le groupement *tert*-butyle de l'ester empêche l'addition de l'anion, celui-ci déprotone alors l'ester et entraîne la formation de produit d'élimination.

[139] Corey, E.J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402
[140] Desroy, N.; Le Roux, R.; Phansavath, P.; Chiummiento, L.; Bonini, C.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763-1766

Le fragment C15-C24 des dolabélides a finalement été obtenu en 12 étapes et 14% de rendement global. Les trois centres stéréogènes ont été créés avec d'excellents excès énantio- et diastéréomériques. Nous avons ensuite réalisé la synthèse du fragment C25-C30.

II.3.c- Synthèse du fragment C25-C30

L'hydrogénation asymétrique de **56** fournit de manière quantitative le β-hydroxyester **85** avec un excès énantiomérique de 98% (Schéma 94). Deux voies de synthèse du fragment C25-C30 des dolabélides ont été développées à partir du β-hydroxyester **85**. Dans un premier temps, la condensation du dianion de la méthyl phényl sulfone sur le β-hydroxyester **85** puis la désulfonation radicalaire[141] de **86** ont permis d'obtenir le fragment C25-C30 non protégé **87** avec un rendement global de 45%.

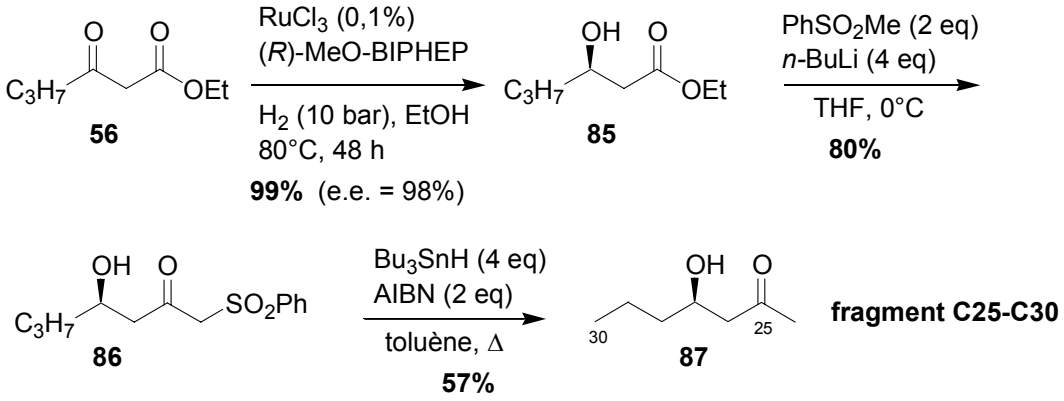


Schéma 94

Cependant cette voie de synthèse requiert l'utilisation d'une grande quantité d'hydrure de tributylétain et les sels d'étain sont toxiques et difficiles à éliminer en fin de réaction. Ainsi cette approche n'est pas intéressante du point de vue de la chimie verte ni de l'économie d'atomes. Une autre synthèse plus efficace a été mise au point. La transformation de l'ester **85** en amide de Weinreb **88**, puis la protection de l'alcool par un groupe 2-méthoxyéthoxyméthyle (MEM)[142] et l'addition de méthyl lithium ont conduit au fragment C25-C30 protégé **90** avec un rendement global de 52% (Schéma 95).

[141] Smith III, A. B.; Hale, K. J.; McCauley Jr, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5579-5582
[142] Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809-812

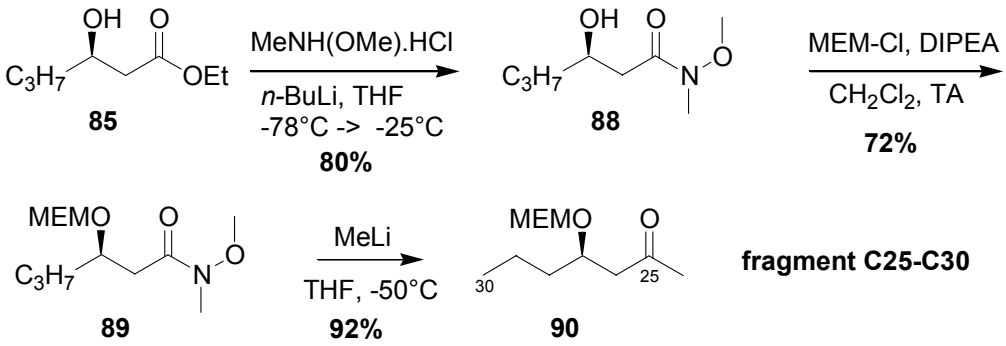


Schéma 95

II.3.d- Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre les fragments C15-C24 et C25-C30

Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)[143] entre les fragments C15-C24 **84** et C25-C30 **90** a ensuite été effectuée dans le but d'obtenir le fragment C15-C30 **91** (Schéma 96). Toutefois dans les conditions réactionnelles utilisées (un équivalent de *tert*-butylate de potassium dans le THF à 0°C), le seul produit formé a été l'énone **92**, provenant d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre **84** et du formaldéhyde.

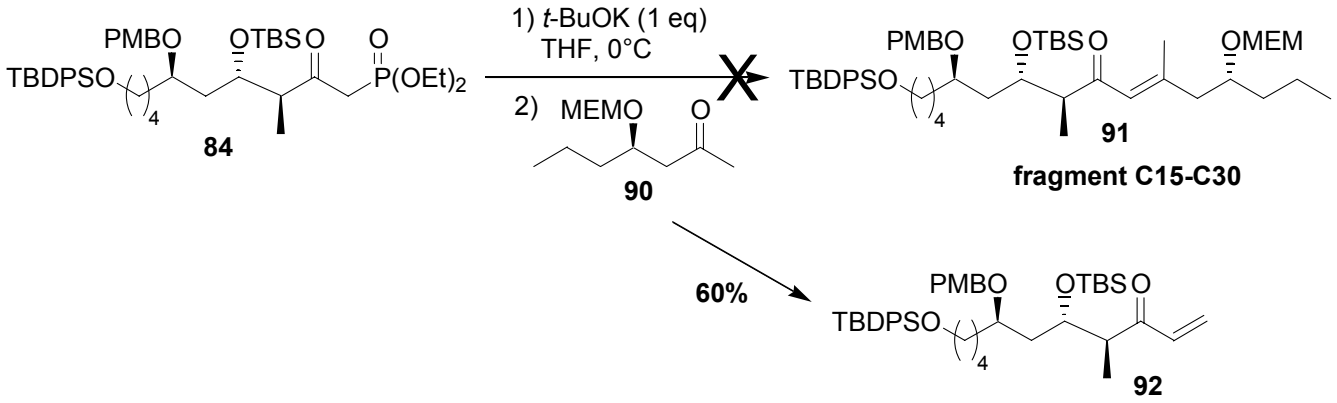


Schéma 96

Peu d'exemples dans la littérature décrivent des réactions de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons ou Wittig-Horner avec des cétones non cycliques. Ces réactions sont difficiles à réaliser et nécessitent des conditions dures.[144] Ainsi la réaction entre **84** et **90** n'ayant pas lieu à 0°C, une élimination au niveau de **90** entraîne après réarrangement la génération de formaldéhyde qui réagit avec l'anion de **84** pour former **92** (Schéma 97).

[143] Wadsworth, W. S. Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738; Wadsworth, W. S. Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253; Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927;
[144] Cavalla, D.; Cruse, W. B.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1883-1898

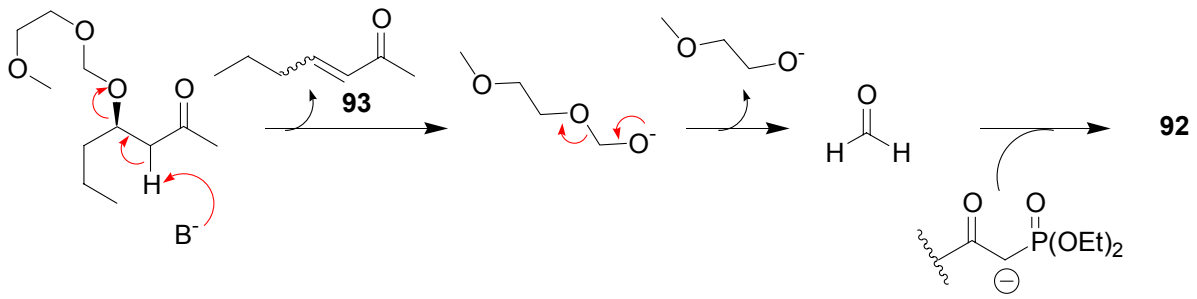


Schéma 97

L'utilisation d'autres conditions réactionnelles (hydrure de sodium comme base, abaissement de la température) ou de la β-hydrocétone non protégée **87** à la place de **90** n'a pas permis d'obtenir de fragment C15-C30. Le produit d'élimination **93** est observé en RMN lorsqu'une réaction a lieu.

II.3.e- Approche alternative par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le β-cétophosphonate **84** et la cétone **90** n'ayant pas abouti, la réaction a été envisagée avec l'aldéhyde **94** pour conduire à l'énone **95** (Schéma 98). L'introduction du méthyle en position 25 serait ensuite effectuée par addition-1,4 d'un cuprate sur l'énone **95** puis régénération de la double liaison par oxydation.

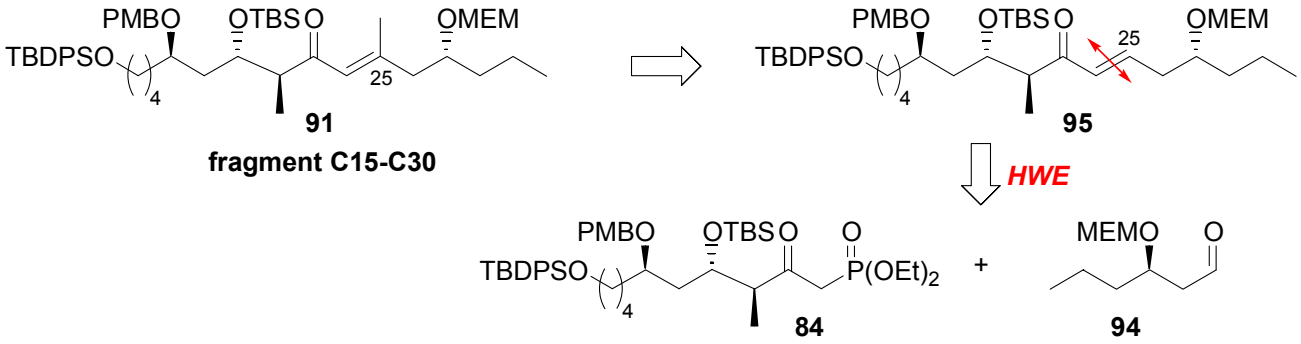


Schéma 98

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le β-cétophosphonate **84** et l'aldéhyde **94** (dont la synthèse est décrite dans le Schéma 102) donne dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment (un équivalent de *tert*-butylate de potassium dans le THF à -5°C) un mélange contenant majoritairement l'énone **92** mais aussi le produit souhaité **95** (Schéma 99). L'utilisation des conditions de Masamune-Roush[145] (un équivalent

[145] Blanchette, M. A; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186

de DIPEA et un équivalent de chlorure de lithium dans l'acétonitrile à température ambiante) a permis d'obtenir **95** sous forme d'un seul isomère (*E*) avec un rendement de 60%. Le rôle du chlorure de lithium et du solvant polaire est d'activer le carbonyle de l'aldéhyde vis-à-vis de l'attaque nucléophile par l'anion du β-cétophosphonate.

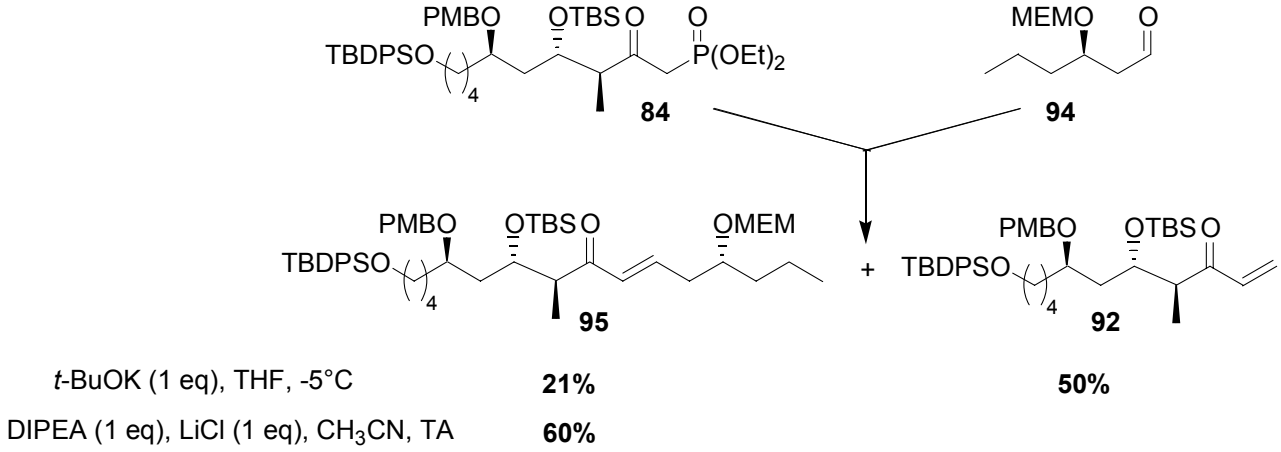


Schéma 99

La séquence d'addition de méthyl cuprate suivie du piégeage sous forme d'éther d'énol silylé et de l'oxydation catalytique au palladium selon la méthode de Tsuji[146] n'a pas permis d'obtenir le fragment C15-C30 désiré **91** (Schéma 100). La réaction de régénération de la double liaison n'ayant pas lieu, le produit **96** a été obtenu sous forme d'un mélange d'épimères.

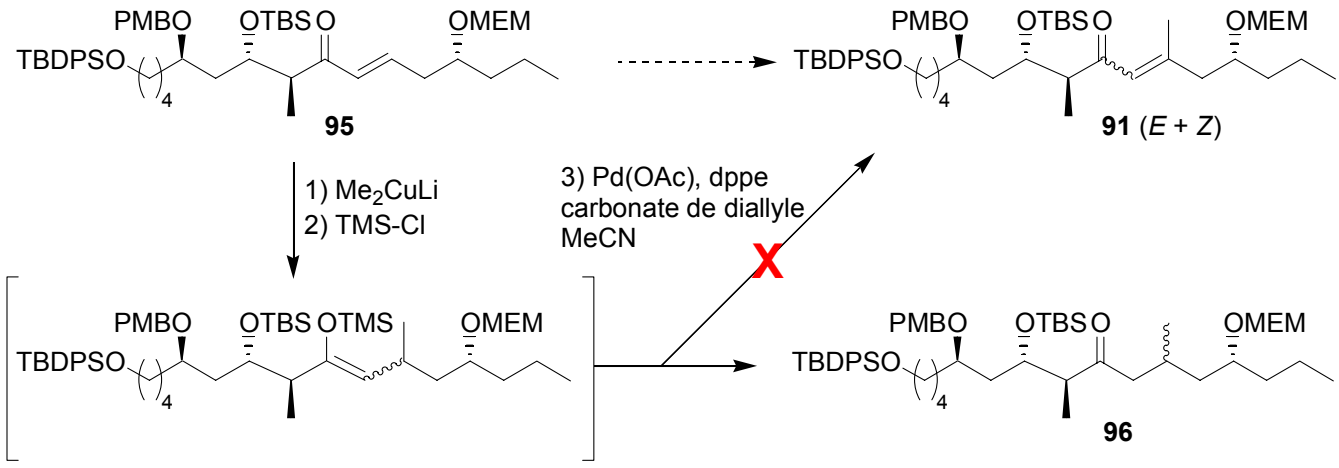


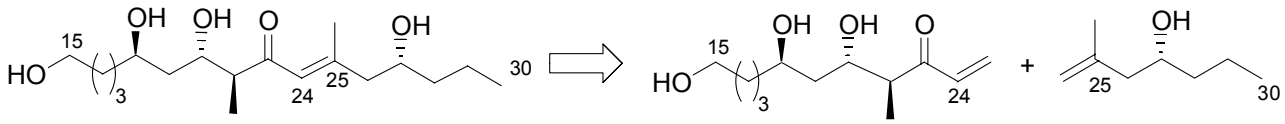
Schéma 100

[146] Minami, I.; Takahashi, K.; Shimizu, I.; Kimura, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2971-2977

Les faibles quantités de produit mises en jeu à chaque essai (de l'ordre de 50 µmol) et l'observation de la précipitation de palladium noir sont sans doute à l'origine de ce résultat décevant. Cette voie de synthèse du fragment C15-C30 des dolabélides a été abandonnée à cause de sa longueur, mais aussi car le mélange d'épimères **96** suggère que la régénération de la double liaison risque de conduire à un mélange des isomères *Z* et *E* de **91**.

II.4- Autres approches par formation de la double liaison C24-C25

Les approches synthétiques du fragment C15-C30 par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons n'ayant pas abouti, l'utilisation de la réaction de Julia n'est pas envisagée car elle risque d'entraîner les mêmes conséquences. La double liaison trisubstituée C24-C25 peut provenir d'une réaction de métathèse croisée[147] entre une énone C15-C24 et un alcène C25-C30 (Schéma 101).



Fragment C15-C30

Schéma 101

Des essais de métathèse croisée entre un fragment C25-C30 racémique et la méthyl vinyl cétone ont été réalisés avec 5% de catalyseur de Grubbs de 1ère ou de 2ème génération dans le dichlorométhane à température ambiante ou au reflux pendant 24 h. Le produit de métathèse croisé attendu n'a pas été obtenu, la disubstitution *gem* de la double liaison rend vraisemblablement l'alcène inerte vis-à-vis de cette réaction. De plus elle pose problème au niveau de la sélectivité de la géométrie de la double liaison tribustituée formée, cette voie de synthèse n'a donc pas été développée.

II.5- Synthèse du fragment C15-C30 par formation de la liaison C23-C24

La déconnexion consistant à synthétiser le fragment C15-C30 des dolabélides à partir de l'addition d'un alcyne C24-C30 sur un aldéhyde C15-C23 pour former la liaison C23-C24 a finalement été envisagée (voie c du Schéma 85). La synthèse de l'aldéhyde C15-C23 **81** a été décrite précédemment. La synthèse de l'alcyne C24-C30 va être présentée.

[147] Chatterjee, A.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370

II.5.a- Synthèse de l'alcyne C24-C30

A partir du β-hydroxyester **85** synthétisé précédemment, la protection de l'alcool par un groupe MEM puis la réduction de l'ester **97** par le Dibal-H fournissent l'aldéhyde **94** (Schéma 102). La transformation de l'aldéhyde en alcyne avec un diazophosphonate suivant la méthode de Ohira-Bestmann[148] n'a donné que de faibles rendements en alcyne à cause de la formation du produit d'élimination **99** (observé en RMN). La méthode de Ohira-Shioiri[149] utilisant le triméthylsilyldiazométhane est plus douce et permet d'obtenir l'alcyne **98** avec un rendement de 88%. Le fragment C24-C30 **98** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 69% pour 4 étapes à partir du β-cétoester **56**.

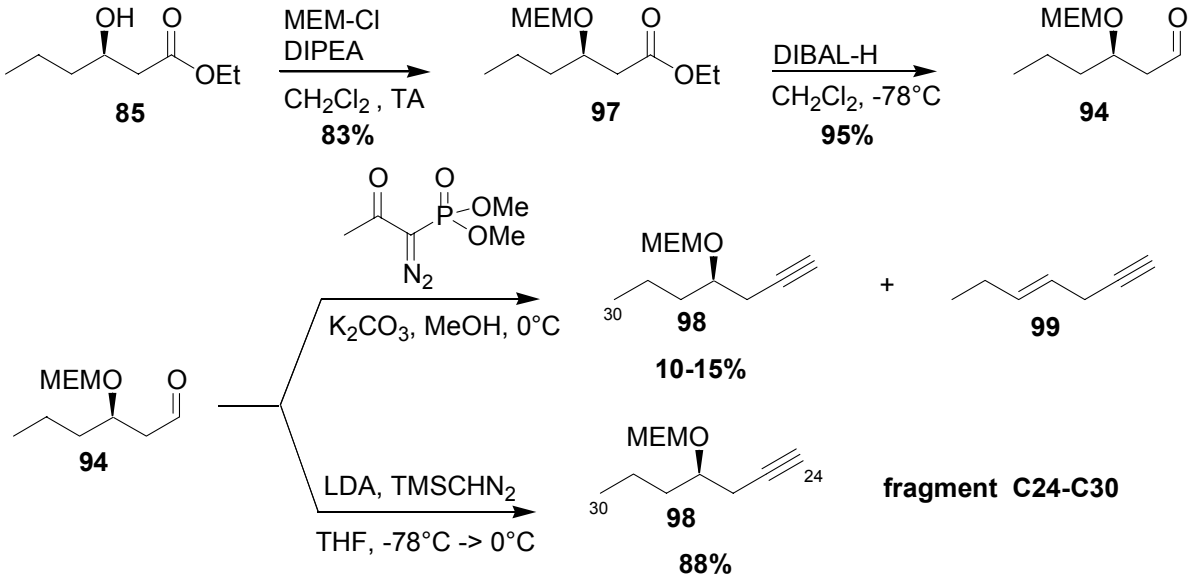


Schéma 102

Le mécanisme de ces deux réactions est apparenté. Après formation de l'anion du diazophosphonate ou du triméthylsilyldiazométhane, l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons ou de Peterson respectivement donne un diazoalcène. L'élimination d'azote engendre la formation d'un carbène qui subit un réarrangement [1,2] de Colvin pour donner l'alcyne terminal (Schéma 103).

[148] Ohira, S. *Synth Commun.* **1989**, *19*, 561-564; Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522; Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synlett* **2004**, 59-62

[149] Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721-722; Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107-108

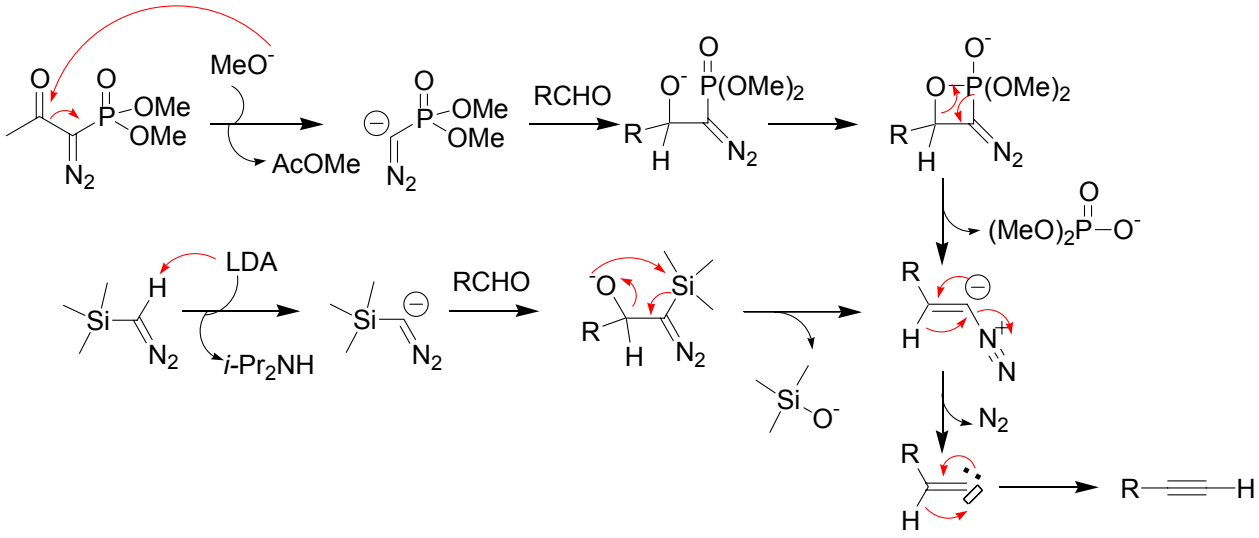


Schéma 103

II.5.b- Synthèse du fragment C15-C30

L'addition de l'anion de l'alcyne **98** sur l'aldéhyde **81** fournit un mélange d'épimères **100** avec un rendement de 76% (Schéma 104). L'oxydation de **100** en ynone **101** est ensuite effectuée avec du dichromate de pyridinium (81% de rendement) ou selon la méthode de Swern (96% de rendement).

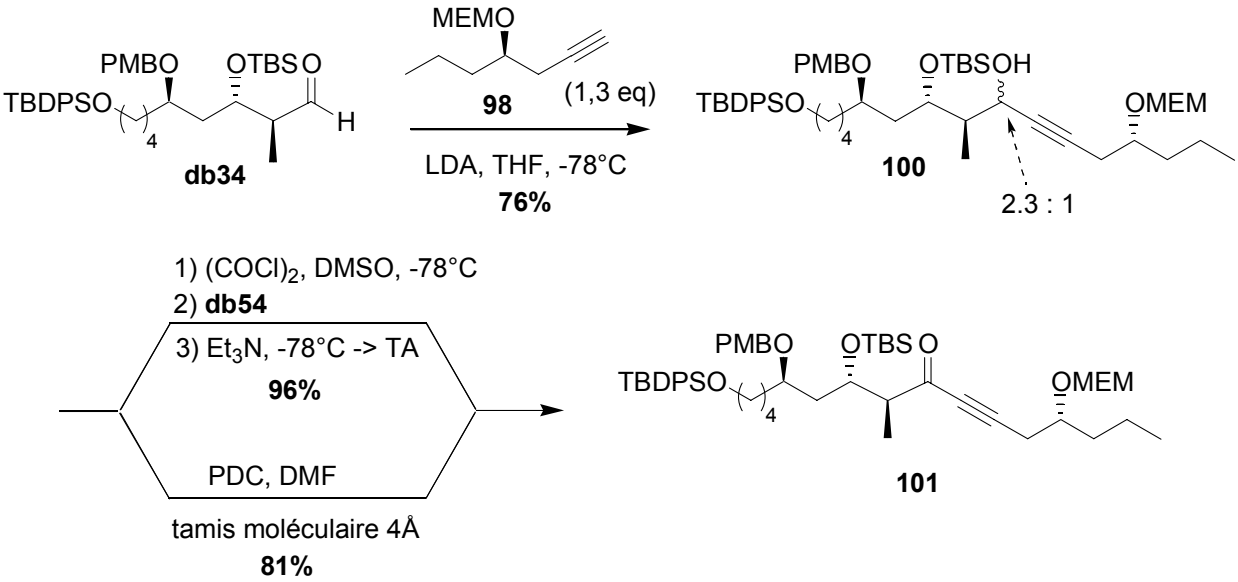


Schéma 104

L'addition du méthyl cuprate sur l'ynone **101** conduit à un mélange non séparable des isomères (*E*)- et (*Z*)-**91** en proportions 2 : 1 (Schéma 105). La stéréochimie de la double liaison a pu être attribuée par des études RMN. La présence de corrélation NOESY entre le proton éthylénique et ceux du méthyle porté par la double liaison indique une stéréochimie *Z*

pour l'isomère minoritaire. La corrélation NOESY entre le proton éthylénique et ceux du méthylène porté par la double liaison indique une stéréochimie *E* pour l'isomère majoritaire. De plus pour l'isomère majoritaire le déplacement chimique ^{1}H du méthyle porté par la double liaison est de 2,10 ppm tandis qu'il est de 1,90 ppm pour l'isomère minoritaire. Ces déplacements chimiques sont caractéristiques des énones trisubstituées *Z* et *E* portant un méthyle car ils rendent compte du déblindage engendré par le cône d'anisotropie du carbonyle pour l'isomère *E*.

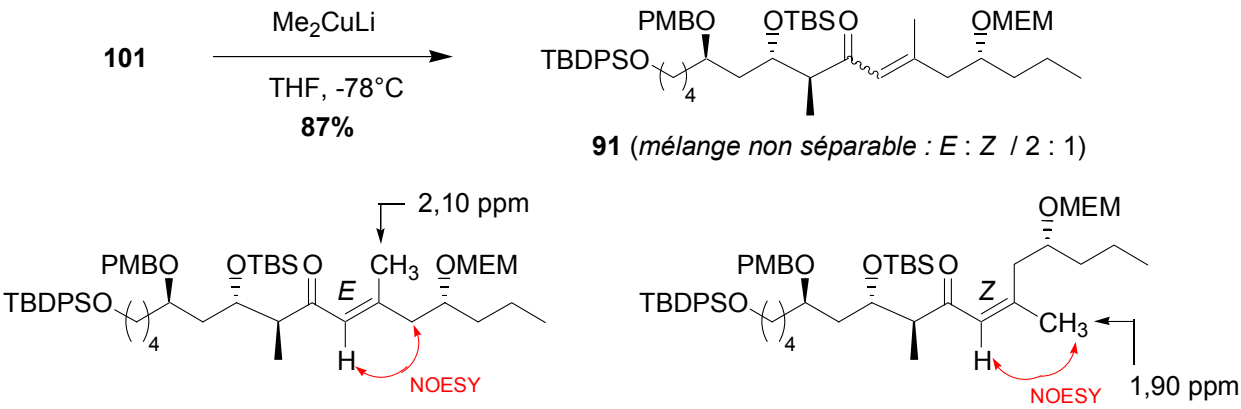


Schéma 105

La sélectivité de l'addition du méthyl cuprate sur l'ynone **101** n'a pas pu être améliorée : en remontant la température ou en changeant de solvant (éther au lieu de THF), le rapport des isomères tend vers 1 : 1, et la formation de produits de dégradation est observée. Contrairement à l'addition des cuprates sur les ynoates, la stéréochimie de la double liaison trisubstituée résultant de l'addition d'un cuprate sur une ynone est difficilement contrôlable par le choix des conditions réactionnelles.[150] De nombreuses synthèses totales mettant en œuvre cette réaction conduisent à un mélange de l'ordre de 1 : 1 des isomères *Z* et *E*,[151] les exceptions étant généralement des doubles liaisons trisubstituées présentes dans des molécules cycliques.[152]

[150] Nilsson, K.; Andersson, T.; Ullenius, C.; Gerold, A.; Krause, N. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2051-2058; Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771; Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 1081-1088

[151] Hitchcock, S. A.; Houldsworth, S. J.; Pattenden, G.; Pryde, D. C.; Thomson, N. M.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3181-3206; Hashimoto, S.-I.; Sakata, S.; Sonegawa, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670-3672; Sabes, S. F.; Sabes, S. F.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2534-2542; Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Sabes, S. F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2258-2262; Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Frydrychowski, V. A.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66,* 925-938

[152] Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Bai, D.-L. Goto, T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4737-4748; Marshall, J. A.; Crooks, S. L.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1616-1623; Houghton, T. J.; Choi, S.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3615-3617

La réduction du mélange d'énones **91** par le Dibal-H a entraîné la formation de produits de dégradation. L'utilisation du L-Selectride®[153] a fourni un mélange séparable des isomères (*E*)- et (Z)- de **102** (Schéma 106). L'isomère désiré (*E*) a donc été obtenu avec un rendement de 52% pour 2 étapes à partir de l'ynone **101**.

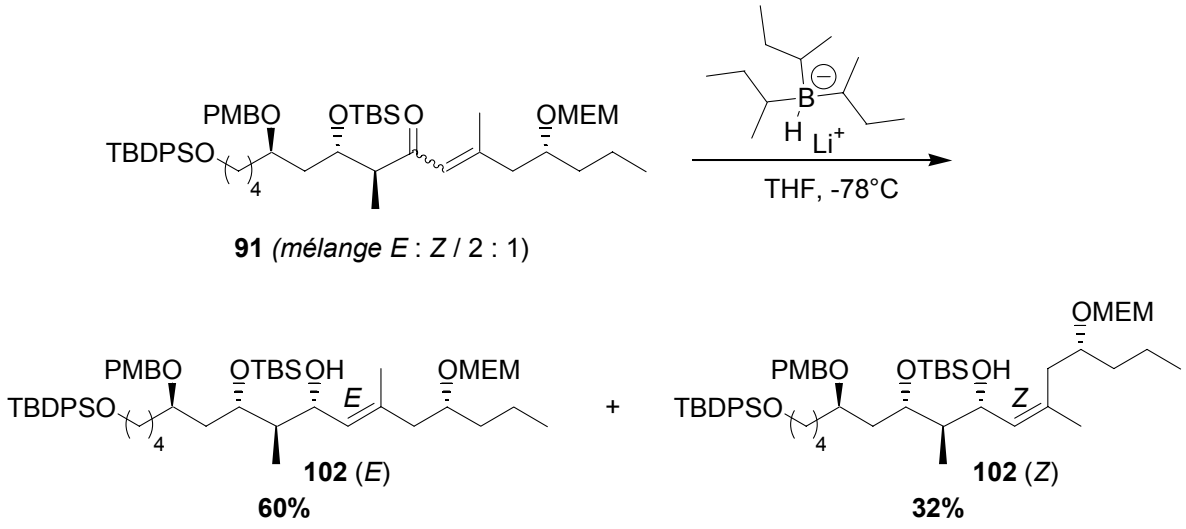


Schéma 106

La diastéréosélectivité de la réduction des énones peut être expliquée par un modèle de Felkin-Anh.[154] Les éthers silylés ne permettant pas la chélation du lithium, la réduction a lieu selon un modèle ouvert pour les deux énones comme décrit dans le Schéma 107 pour **91**.

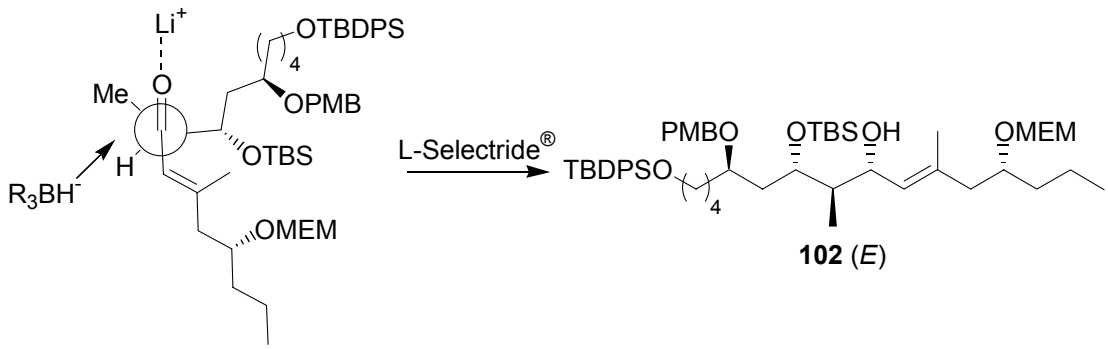


Schéma 107

Le fragment C15-C30 des dolabélides **102** a ainsi été synthétisé en 14 étapes et 8% de rendement global à partir de la δ-valérolactone **70**. Trois des cinq centres stéréogènes ont été créés par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium avec des excès énantiomériques et diastéréomériques supérieurs à 96%.

[153] Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161
[154] Bloch, R.; Gilbert, L. Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1021-1024

II.6- Synthèse d'analogues du fragment C15-C30

Dans le but de pouvoir étudier la relation structure-activité des dolabélides, nous avons envisagé la synthèse des différents stéréoisomères du fragment C15-C30 en utilisant la stratégie décrite précédemment (paragraphe II.1). Les centres stéréogènes en position 19, 21 et 27 sont contrôlés par l'hydrogénation asymétrique et sont donc induits par le catalyseur chiral de ruthénium (Schéma 108). L'introduction du méthyle en position 22 et celle de l'hydroxyle en position 23 sont effectuées de manière diastéréosélective, et dépendent ainsi des autres centres stéréogènes de la molécule.

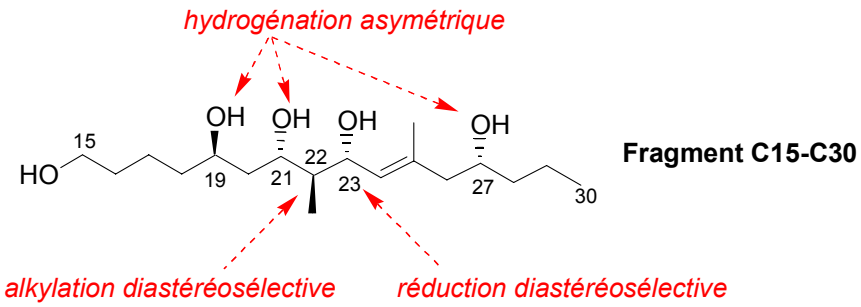


Schéma 108

La méthylation diastéréosélective d'une molécule à chaîne ouverte conduit à une relation *anti* au niveau des substituants des carbones 21 et 22. En revanche l'application de la stratégie utilisant la lactonisation et l'alkylation après hydrogénation permettrait d'introduire une relation *syn* (Schéma 81) entre les substituants portés par les carbones 21 et 22. Cette stratégie a été mise en œuvre pour synthétiser l'épimère C22 du fragment C15-C30.

II.6.a- Synthèse de l'épimère C22

L'épimère C22 des dolabélides pourrait provenir de l'ouverture de la lactone **103** obtenue par alkylation et protection de **104** (Schéma 109). Cette lactone **104** résulterait de l'hydrogénation asymétrique suivie de la lactonisation du β-cétoester **105**.

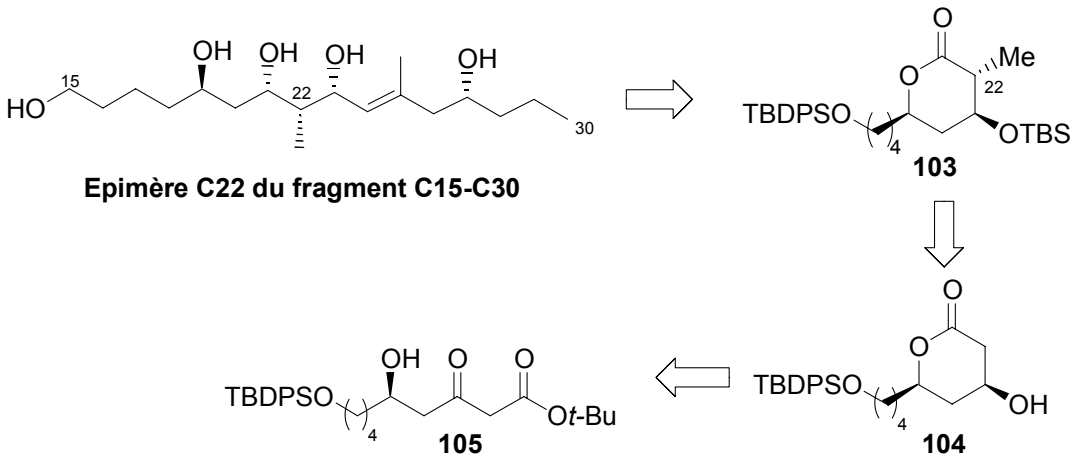


Schéma 109

A partir du β-hydroxyester **73** synthétisé précédemment, la condensation de Claisen avec l'acétate de *tert*-butyle[155] fournit le δ-hydroxy-β-cétoester **105** avec un rendement de 83% (Schéma 110). L'hydrogénation asymétrique de **105** conduit à un mélange contenant les diols et les produits de lactonisation. Dès lors la cyclisation est effectuée sans purification du brut réactionnel d'hydrogénation pour conduire à l'isolement du diastéréoisomère **104** avec un rendement de 83% sur 2 étapes. L'alkylation diastéréosélective de **104** puis la protection de l'alcool de **106** par un *tert*-butyldiméthylsilyle donnent **103** avec un rendement global de 35% sur 5 étapes à partir de **73.**

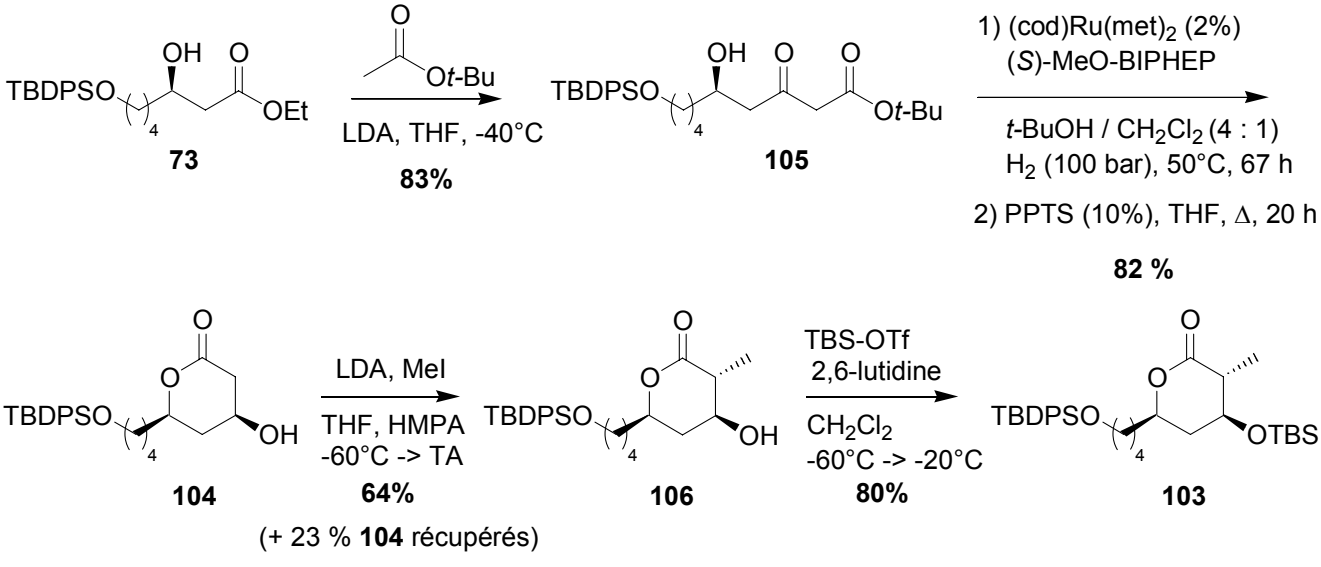


Schéma 110

La diastéréosélectivité de l'alkylation est déterminée par RMN grâce à la constante de couplage de 10 Hz entre les protons axiaux H_a et H_b de **106** (Schéma 111).

[155] Beck, G.; Jendralla, H.; Kesseler, K. *Synthesis* **1995**, 1014-1018

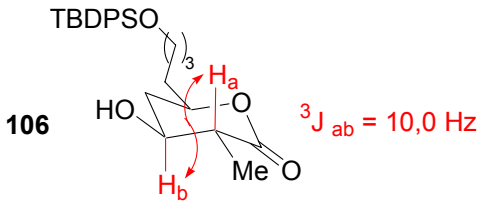


Schéma 111

L'ouverture de la lactone **103** par l'anion de l'alcyne[156] **98** conduit ensuite à l'ynone **107** qui se cyclise pour donner le mélange d'hémiacétals **108** et **109** avec un rendement de 80% (Schéma 112).

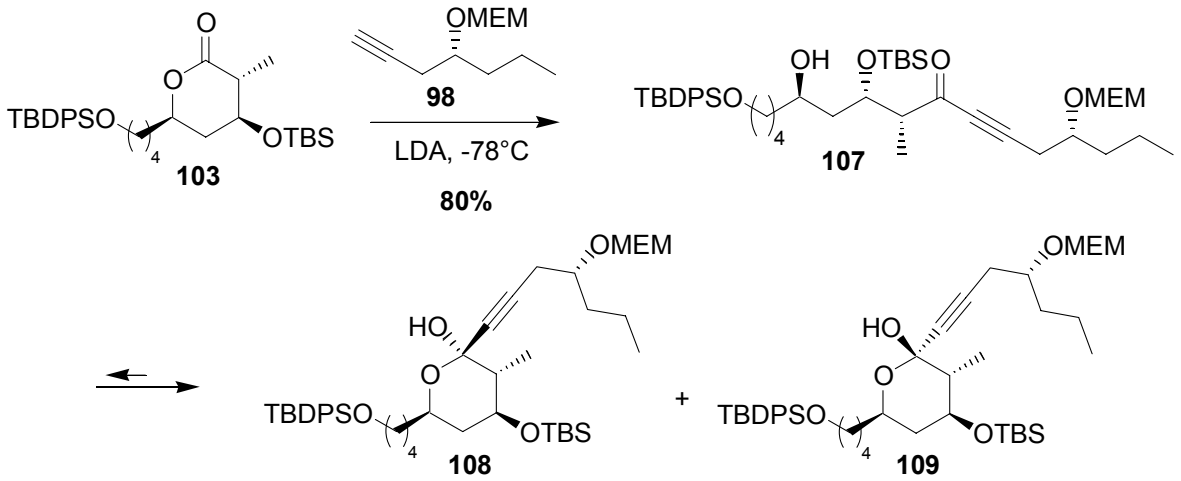


Schéma 112

La tentative de protection du mélange **107**/**108**/**109** par un groupe *para*-méthoxybenzyle a entraîné la coupure du TBS et a donné le produit **111** au lieu du produit attendu **111** (Schéma 113). La réaction ayant été effectuée sur une très faible quantité (environ 60 µmol), il est probable que la quantité catalytique d'acide camphorsulfonique utilisée ait été trop importante et ait engendré la déprotection.

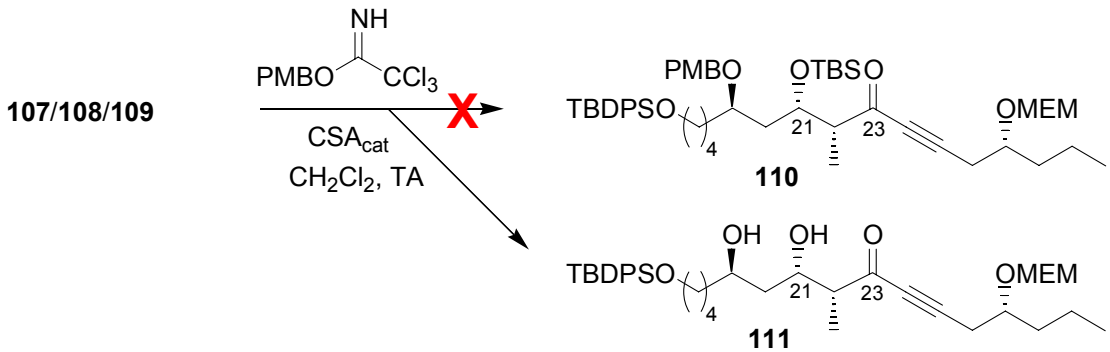


Schéma 113

[156] Chabala, J. C.; Vincent, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 937-940

Les conditions réactionnelles pour effectuer la protection de **107** par un groupe PMB doivent donc être mises au point. Les dernières étapes de la synthèse de l'épimère C22 du fragment C15-C30 à partir de l'ynone **111** consisteront ensuite à effectuer l'addition 1,4 du méthyl cuprate, puis à déprotéger l'alcool en position 21 pour pouvoir contrôler la réduction de la cétone en position 23.

II.6.b- Synthèse sur support solide[157]

La synthèse sur support solide est envisagée afin d'accéder rapidement aux différents diastéréomères du fragment C15-C30 des dolabélides. Le support solide permet de s'affranchir des purifications par chromatographie à chaque étape et les étapes communes pour la synthèse des différents diastéréomères peuvent être effectuées dans le même milieu réactionnel. Le diol **72** a ainsi été greffé sur la résine PS-DES[158] avec un taux de greffage de 0,34 mmol par gramme de résine (Schéma 114). Faute de temps, la transposition des étapes suivantes déjà effectuées en solution n'a pu être réalisée mais pourrait permettre de synthétiser différents stéréoisomères du fragment C15-C30 des dolabélides.

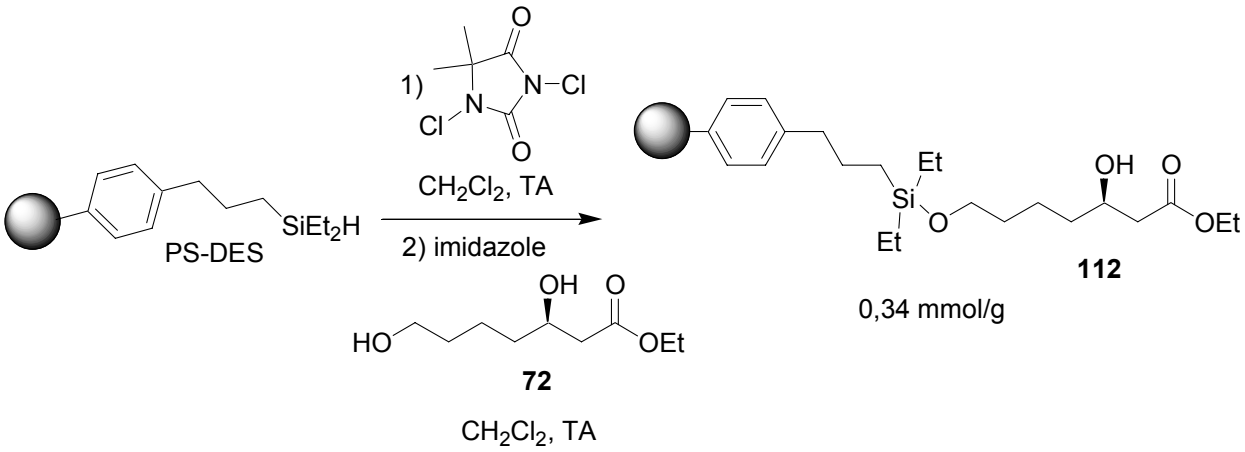


Schéma 114

[157] Des rappels sur la synthèse sur support solide sont présentés dans le Chapitre III, partie IV.
[158] Hu, Y.; Porco Jr, J. A.; Labadie, J. W.; Gooding, O. W.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63,* 4518-4521

III.- Conclusion

Après plusieurs approches infructueuses, le fragment C15-C30 des dolabélides **102** a finalement été synthétisé en 14 étapes linéaires et 8% de rendement global à partir de la δ-valérolactone **70**, soit un rendement moyen par étape de 84% (Schéma 115).

L'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par des complexes chiraux du ruthénium a permis de créer les fonctions hydroxyles en position 19, 21 et 27 avec des excès énantiomériques et diastéréomériques supérieurs à 96% et des rendements chimiques élevés. Les centres stéréogènes en position 22 et 23 ont été introduits par alkylation et réduction diastéréosélectives respectivement.

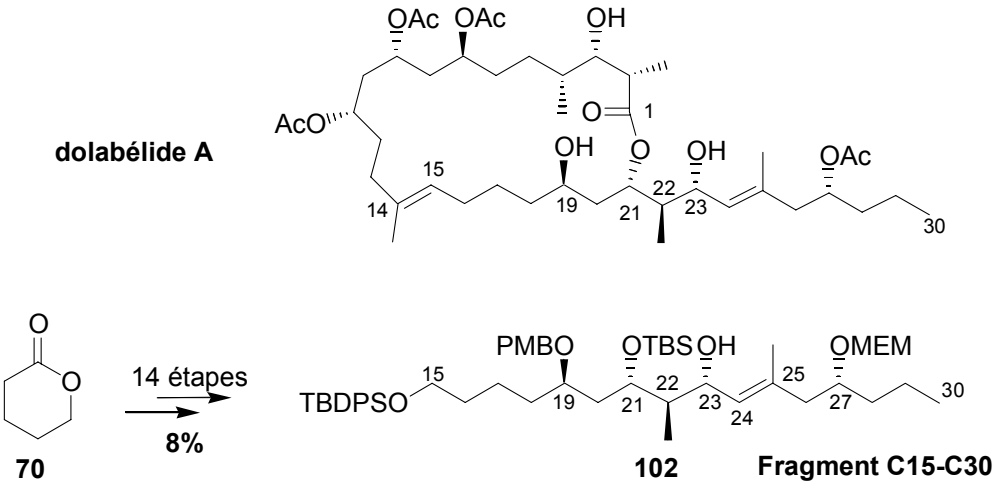


Schéma 115

Bien que la formation de l'isomère *Z* ait été observée lors de la formation de la double liaison trisubstituée C24-C25, la synthèse énantiosélective du fragment C15-C30 qui a été développée permet un excellent contrôle des centres stéréogènes et est ainsi compétitive avec celle développée par le groupe de Leighton, plus courte (9 étapes et 18% de rendement global), mais pas totalement diastéréosélective.

De plus l'approche développée au laboratoire permettrait d'accéder facilement aux différents stéréoisomères du fragment C15-C30 des dolabélides en phase liquide ou sur support solide et d'étudier la relation structure-activité de la molécule.

Chapitre III : Synthèse de β-lactames polycycliques

I.- Bibliographie

I.1- Présentation des β-lactamines

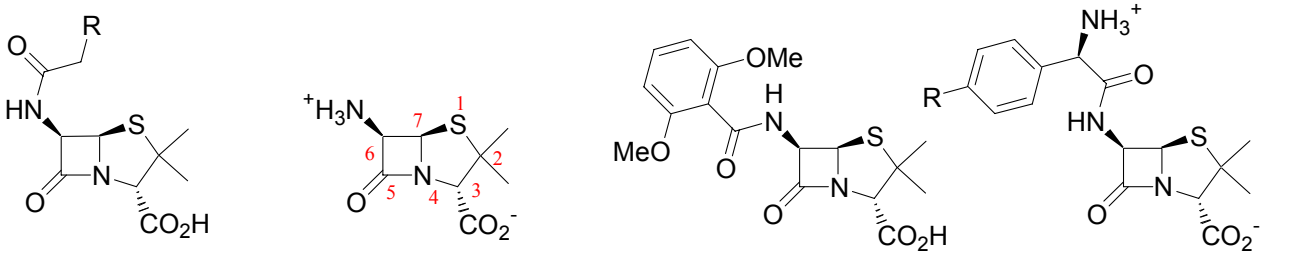
I.1.a- Histoire des antibiotiques β-lactamines

En 1928, le bactériologiste Alexander Fleming (1881-1955) observa que la contamination de colonies de staphylocoques par une moisissure de *Penicillium notatum* avait engendré la mort de ces colonies. Fleming postula que la moisissure produisait une substance, la pénicilline, capable de tuer les staphylocoques. Les extraits impurs de pénicilline que Fleming parvint à isoler furent testés sur des patients en 1929 sans réel succès.
En 1939 Howard W. Florey et Ernst B. Chain parvinrent à isoler la pénicilline des cultures de Fleming par lyophilisation (technique de purification récemment mise au point). La substance obtenue était alors un million de fois plus active que celle isolée par Fleming en 1928. Après des tests cliniques concluants dès 1941, la pénicilline fut utilisée à grande échelle pendant la seconde guerre mondiale et ouvrit ainsi l'ère des antibiotiques du type β-lactamines.[159]
En 1945, les travaux de Florey, Chain, et du pionnier Fleming furent récompensés par le prix Nobel de physiologie et de médecine. Cette même année, la structure de la pénicilline G fut déterminée par cristallographie aux rayons X par Dorothy Crowfoot Hodgkin.

Cependant étant donné la limitation du spectre d'activité antibactérienne de la pénicilline (bactéries à Gram positif) et l'apparition rapide de résistance bactérienne, le besoin de nouveaux antibiotiques se fit rapidement ressentir.
La production de pénicillines semi-synthétiques a d'abord été réalisée par ajout de précurseurs de chaîne latérale au milieu de culture de la moisissure *Penicillium chrysogenum*, puis par des méthodes chimiques grâce à l'isolement du noyau 6-APA (acide 6-aminopénicillanique) du milieu de culture par les chercheurs de Beecham en 1959.
Des pénicillines possédant un spectre d'activité élargi et des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques améliorées ont ainsi été développées. La pénicilline V bien que moins active que la pénicilline G fut la première pénicilline administrable par voie orale. La méticilline, inactive par voie orale, présente l'avantage de ne pas être détruite par les β-lactamases. Certaines souches de staphylocoques résistantes appelées MRSA (meticillin resistant *Staphylococcus aureus*) sont néanmoins apparues essentiellement en milieu hospitalier. Dans les années 1960, l'ampicilline et les aminopénicillines (amoxicilline),

[159] Mann, J. *The Elusive Magic Bullet: The Search for the Perfect Drug*; Oxford University Press, **1999**

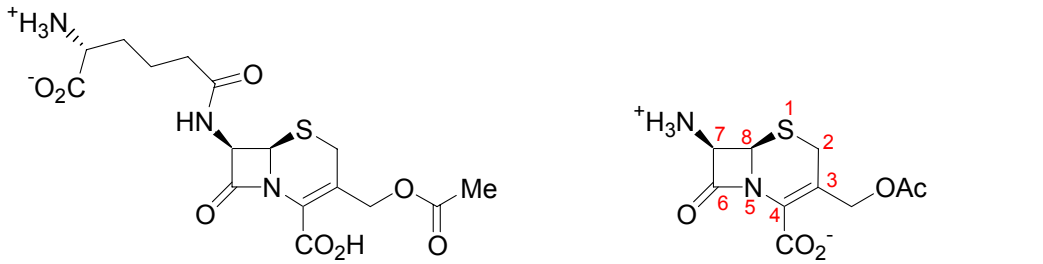
actives par voie orale et possédant un large spectre d'activité ont également joué un rôle majeur dans la lutte contre les infections bactériennes (Schéma 116).[160, 161]



pénicilline G (R = Ph) **pénicilline V** (R = OPh) | **acide 6-aminopénicillanique (6-APA)** | **méticilline** | **ampicilline** (R = H) **amoxicilline** (R =OH)

Schéma 116

En 1945, Giuseppe Brotzu isola de la moisissure *Cephalosporium acremonium* des extraits ayant une activité antibactérienne à la fois sur des bactéries à Gram positif et négatif. Les premiers essais cliniques eurent lieu peu de temps après et les résultats encourageants furent publiés en 1948. La structure du principe actif, la céphalosporine C ne fut établie qu'en 1961 (Schéma 117). Elle comporte un noyau β-lactame commun à toutes les molécules de cette classe d'antibiotiques et responsable de l'activité antibactérienne. Les variations structurales autour de ce motif influent principalement sur le spectre d'activité, la stabilité vis-à-vis des β-lactamases, la biodisponibilité et le métabolisme des molécules.



céphalosporine C | **acide 7-aminocéphalosporanique 7-ACA**

Schéma 117

Bien que moins active que les pénicillines, la céphalosporine C présentait une sensibilité différente aux β-lactamases. Toutefois pendant des années le développement de cette classe de molécules fut ralenti car la culture de la moisissure *Cephalosporium acremonium* était plus délicate à réaliser que celle de *Penicillium chrysogenum*, et l'ajout de

[160] Duval, J.; Soussy, C.-J. *Antibiothérapie*, Masson, **1990**
[161] Dürckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180-202

précurseurs de chaîne latérale au milieu de culture ne conduisait pas aux céphalosporines correspondantes. De plus le noyau 7-aminocéphalosporanique (7-ACA) ne pouvait être isolé du milieu de culture, et à cette époque la méticilline apportait un progrès thérapeutique majeur. L'essor des céphalosporines semi-synthétiques ne put avoir lieu que lorsque des chercheurs du groupe Eli Lilly eurent mis au point une méthode chimique permettant d'enlever la chaîne latérale de la céphalosporine C et d'isoler ainsi le noyau 7-ACA (Schéma 118). Les chercheurs de Eli Lilly ont ensuite développé une voie de synthèse permettant de transformer le noyau des pénicillines en celui des céphalosporines (Schéma 119).[162, 163]

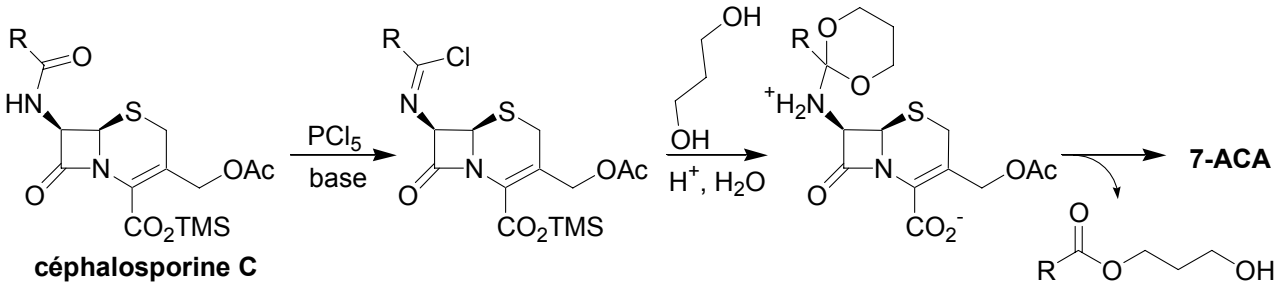


Schéma 118

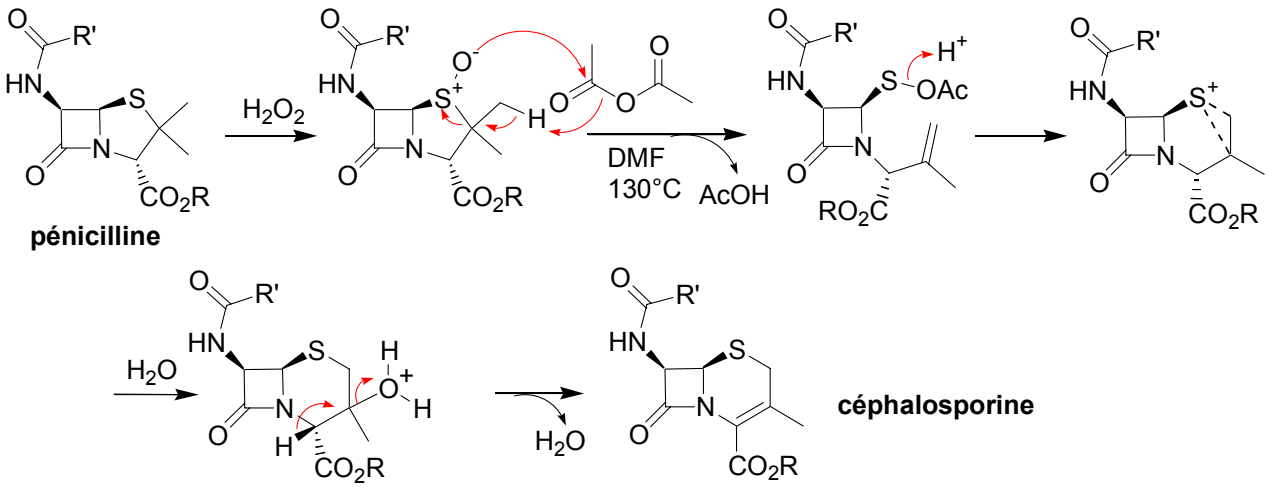
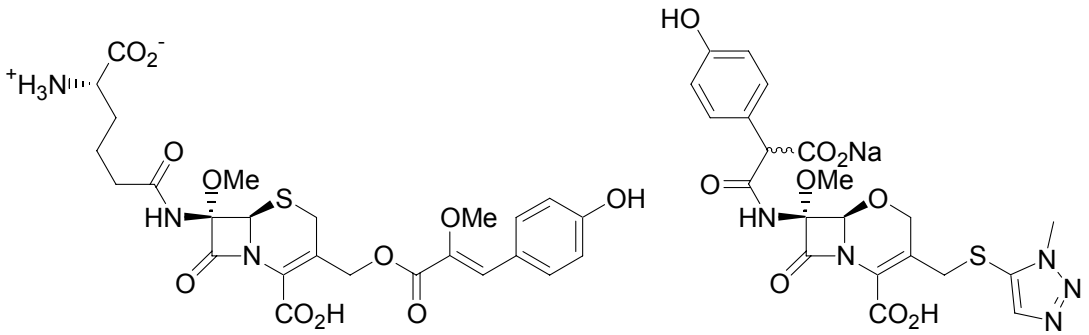


Schéma 119

De nombreuses céphalosporines semi-synthétiques ont ainsi été synthétisées et utilisées. Certaines molécules dérivées de la céphamycine C (produite par *Streptomyces lactamdurans*) comportent un groupement méthoxy sur le carbone 7, les oxacéphèmes (latamoxef) comportent un atome d'oxygène à la place de l'atome de soufre (Schéma 120).

[162] Patrick, G. L. *An introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, **2001**
[163] Mann, J.; Crabbe, M. J. C. *Bacteria and Antibacterial Agents*, Oxford University Press, **1996**



céphamycine C **latamoxef**

Schéma 120

En dépit de ces différences de structure, les céphalosporines sont classées en trois générations selon leurs propriétés antibactériennes. Ce sont tous des produits à large spectre dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif. Le problème de résistance bactérienne par la production de β-lactamases (céphalosporinases) est moins fréquent que pour les pénicillines notamment grâce à l'emploi plus raisonné de ces antibiotiques.

En 1974, les chercheurs du Groupe Merck ont découvert la thiénamycine, un carbapénème produit par *Streptomyces cattleya* possédant un spectre antibactérien large (Schéma 121).[164] La thiénamycine dispose d'une grande stabilité vis à vis des β-lactamases grâce notamment au groupement hydroxyéthyle en C_6. Cependant son instabilité chimique et son métabolisme par l'enzyme rénale déhydropeptidase I (DHP I) ont freiné son utilisation.
L'imipénème (ou *N*-formimidoyl-thiénamycine) est le dérivé semi-synthétique stable chimiquement de la thiénamycine couramment employé en thérapeutique en combinaison avec la cilastatine, un inhibiteur de l'enzyme rénale déhydropeptidase I. L'imipénème a ainsi inauguré la classe des carbapénèmes sur le marché des antibiotiques.[165]

Les chercheurs de Merck ont ensuite découvert en 1984 les 1β-méthylcarbapénèmes, composés synthétiques auxquels le groupement méthyle confère une bonne stabilité vis-à-vis de l'enzyme DHP-I, évitant ainsi le recours à un inhibiteur de l'enzyme rénale pouvant entraîner des problèmes de néphrotoxicité.[166] Le méropénème fut le premier composé de cette classe à être mis sur le marché par Sumitomo.

[164] Christensen, B. G. *Chem. Brit.* **1989**, *25*, 371-374
[165] Cabri, W.; Di Fabio, R. *From Bench to Market*, **2000**, Oxford University Press
[166] Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29-40; Shih, D. H.; Fayter, J. A.; Cama, L.; Christensen, B. G. Hirshfield, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 583-586; Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 587-590

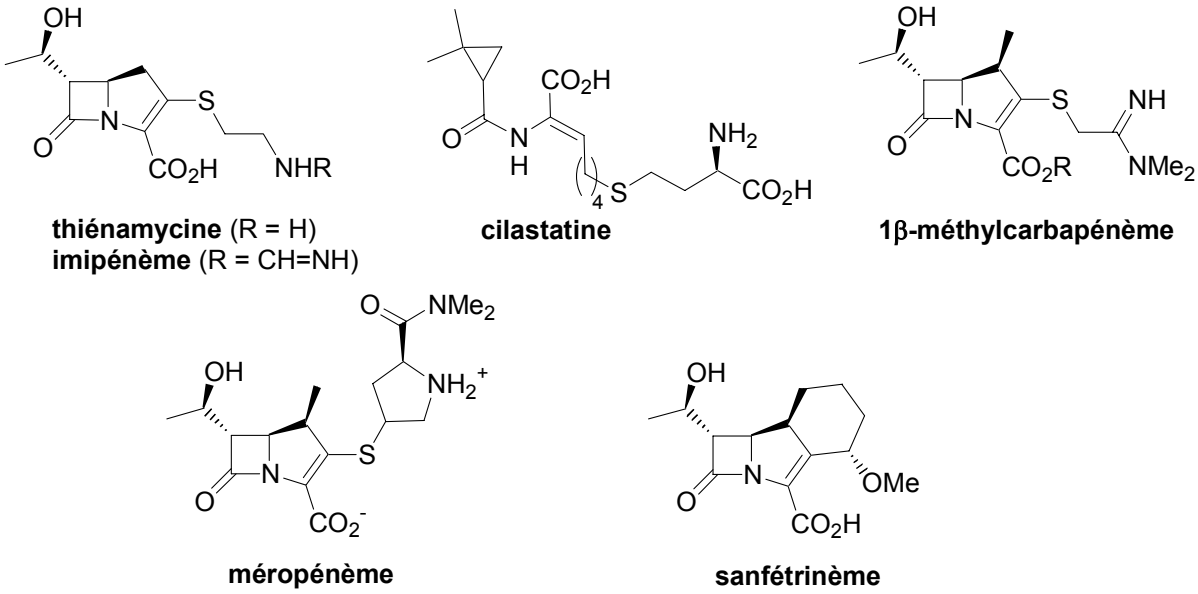


Schéma 121

En 1988, les chercheurs de Glaxo ont synthétisé le sanfétrinème, premier représentant de la classe des trinèmes (1β-méthylcarbapénèmes tricycliques), possédant un large spectre d'activité et une bonne stabilité vis-à-vis de l'enzyme DHP-I.[167] Ce composé a été jusqu'en phase II des essais cliniques, mais son développement a été arrêté pour manque de rentabilité. Les carbapénèmes et 1β-méthylcarbapénèmes possèdent en plus de leur spectre d'activité élargi l'avantage de ne pas être sensibles aux hydrolases qui transforment les pénicillines et céphalosporines en noyaux 6-APA et 7-ACA n'ayant qu'une faible activité antibiotique.

De nombreux autres dérivés β-lactames naturels, semi-synthétiques ou totalement synthétiques ont également été développés,[168] dont l'acide clavulanique (isolé de *Streptomyces clavuligerus* en 1975), les pénèmes hybrides de pénicilline et de céphalosporine (ritipénèmes), les pénicillines sulfones (sulbactame), et les monobactames (aztréoname) notamment (Schéma 122).

[167] Tamburini, B.; Perboni, A.; Rossi, T.; Donati, D.; Andreotti, D.; Gaviraghi, G.; Carlesso, R.; Bismara, C. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, EP 416953 A2
[168] Hamilton-Miller, J. M. T. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *44*, 729-734

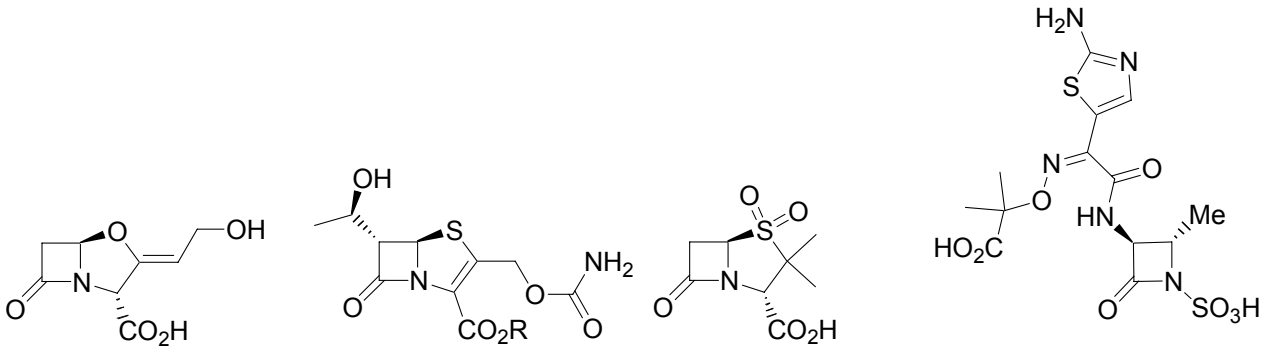


Schéma 122

I.1.b- Mode d'action et résistance bactérienne

Les bactéries sont des organismes unicellulaires procaryotes dont la majeure partie peut être classée au sein de deux catégories, les bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif. Des différences dans la composition de leur enveloppe cellulaire sont à l'origine de leur différence d'affinité pour un colorant, le violet de Gentiane, qui est à la base de la coloration de Gram. Les bactéries à Gram positif retiennent ce colorant tandis que les bactéries à Gram négatif ne le font pas.

L'enveloppe cellulaire dont le rôle est de protéger l'intérieur de la cellule est donc différente selon le type de bactérie (Schéma 123).[169] Pour les bactéries à Gram positif, elle est composée d'une couche épaisse de peptidoglycane (ou muréïne) entourant la membrane cytoplasmique de la bactérie. Pour les bactéries à Gram négatif, il existe une membrane externe qui entoure le peptidoglycane, moins épais que pour les bactéries à Gram positif. L'espace entre les deux membranes est appelé espace périplasmique. Pour les deux types de bactéries, des protéines liant la pénicilline (PLPs, ou PBP pour penicillin binding protein) sont présentes à la surface externe de la membrane cytoplasmique. Ce sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, et ce sont les cibles des antibiotiques β-lactamines.

[169] Jehl,F.; Chomarat, M.; Weber, M.; Gerard, A. *De l'antibiotique à la prescription*, **2000**, Editions Biomerieux

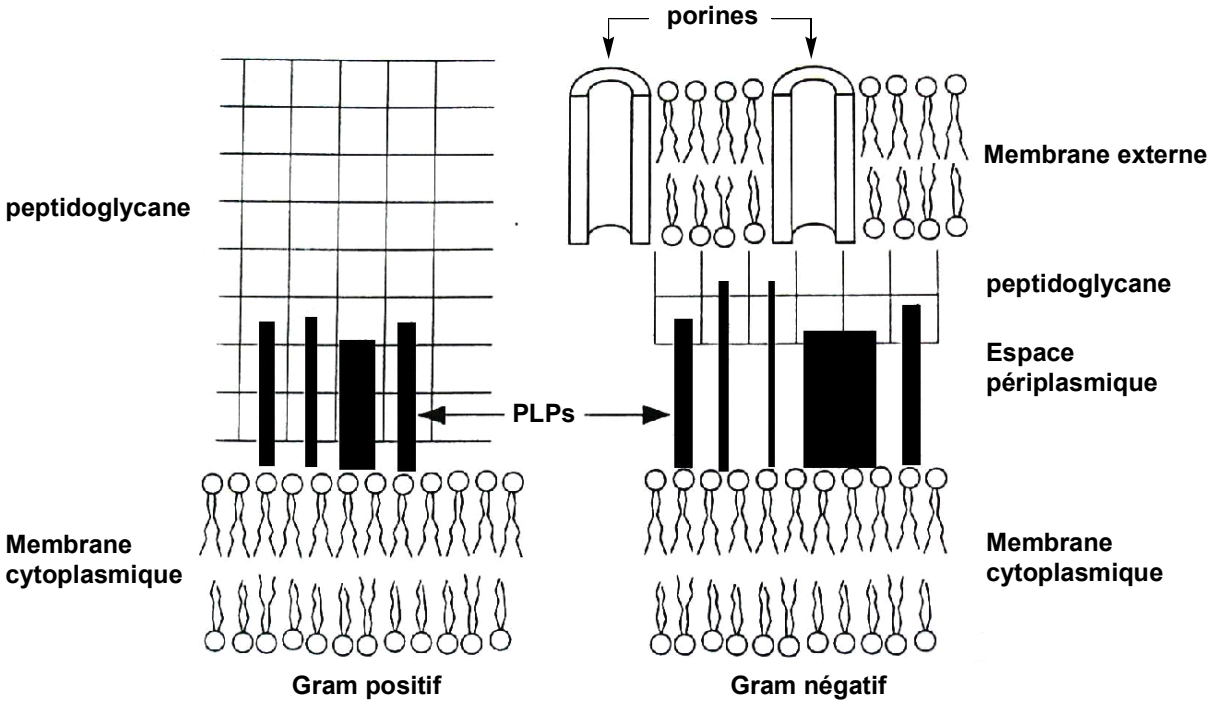


Schéma 123

Le rôle du peptidoglycane est de donner sa forme à la bactérie et de la protéger d'agressions extérieures. Il est composé d'oligosaccharides, enchaînements de *N*-acétylglucosamine (NAG) et d'acide *N*-acétylmuramique (NAMA), auxquels sont liés des petits peptides terminés par deux résidus D-alanine. L'assemblage tridimensionnel du peptidoglycane se fait par l'intermédiaire d'une enzyme PLP (une transpeptidase) qui catalyse la coupure du résidu D-alanine terminal et le couplage avec le résidu glycine d'une autre chaîne polypeptidique (Schéma 124).

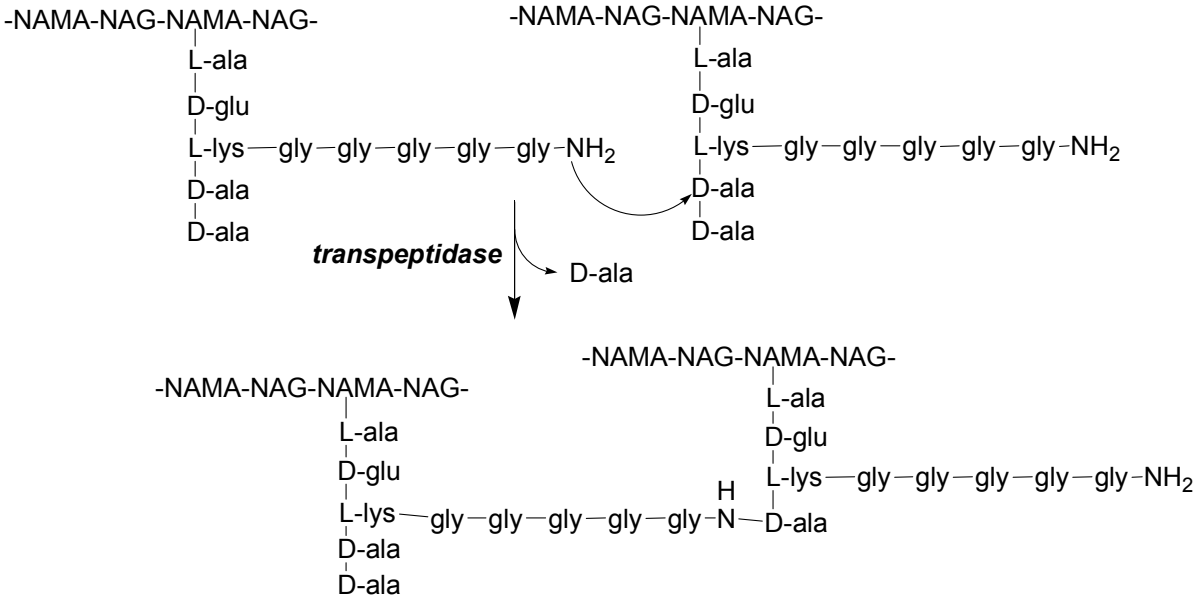


Schéma 124

A cause de leur ressemblance avec le peptide D-alanine-D-alanine terminal, les β-lactamines pénètrent le site actif de la transpeptidase et bloquent l'enzyme (Schéma 125), ce qui inhibe l'assemblage du peptidoglycane constitutif de la paroi bactérienne et empêche ainsi la croissance, puis les enzymes autolytiques de la bactérie en contact avec le peptidoglycane altéré se dérèglent, ce qui a pour effet de détruire la cellule. Les β-lactamines sont donc des antibiotiques bactéricides.

Les β-lactamines exercent aussi leur activité en désactivant d'autres PLPs (glycosyltransférases, carboxypeptidases) jouant un rôle structural ou de reproduction pour la bactérie.

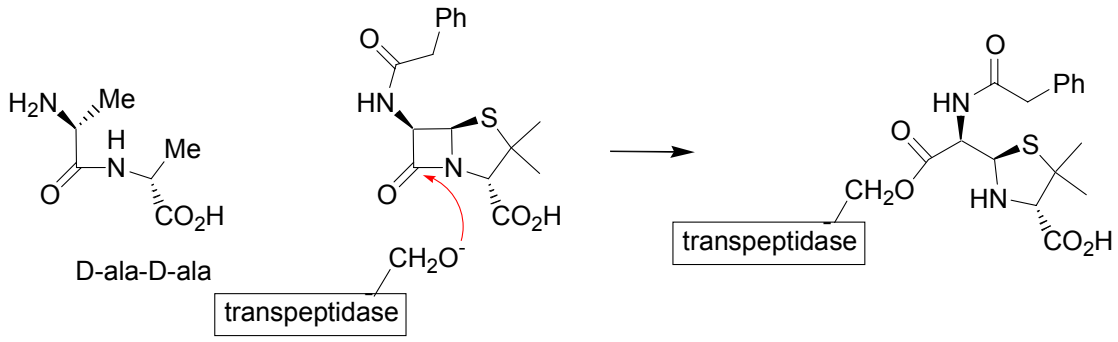


Schéma 125

Le spectre d'action antibactérienne des β-lactamines est en étroite relation avec leur structure et leur mode d'action. Les β-lactamines lipophiles peuvent diffuser à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif et accéder ainsi aux PLPs présentes à la surface de la membrane cytoplasmique. Les β-lactamines hydrophiles ne peuvent franchir cette barrière que par l'intermédiaire des porines, des canaux remplis d'eau provenant du regroupement de protéines transmembranaires (Schéma 123). Cependant avant d'atteindre les PLPs, il existe dans l'espace périplasmique des enzymes hydrolysant ces antibiotiques (β-lactamases). Etant donnée l'absence de membrane externe pour les bactéries à Gram positif, les PLPs sont plus accessibles aux β-lactamines, ce qui explique que ces composés sont plus facilement actifs vis-à-vis des bactéries à Gram positif.

La résistance aux β-lactamines se fait principalement par le biais de β-lactamases qui désactivent l'antibiotique et se régénèrent ensuite (Schéma 126). L'utilisation de β-lactamines avec un groupement R encombrant (cas de la méticilline) permet de protéger l'antibiotique des β-lactamases. L'utilisation d'un inhibiteur de β-lactamases en combinaison avec un antibiotique à large spectre permet à ce dernier d'exercer tout son potentiel antibactérien en le

protégeant des β-lactamases. L'acide clavulanique possède une faible activité antibactérienne mais est capable d'inhiber irréversiblement la majorité des β-lactamases en réagissant avec plusieurs fonctionnalités de l'enzyme (Schéma 127).[162] L'association du clavulanate de potassium et de l'amoxicilline est commercialisée par GlaxoSmithKline sous le nom d'Augmentin.

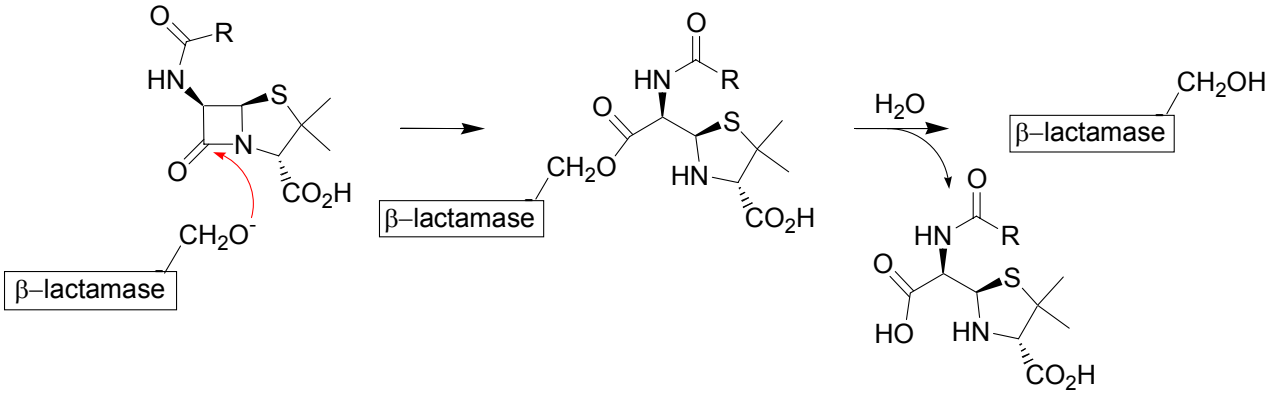


Schéma 126

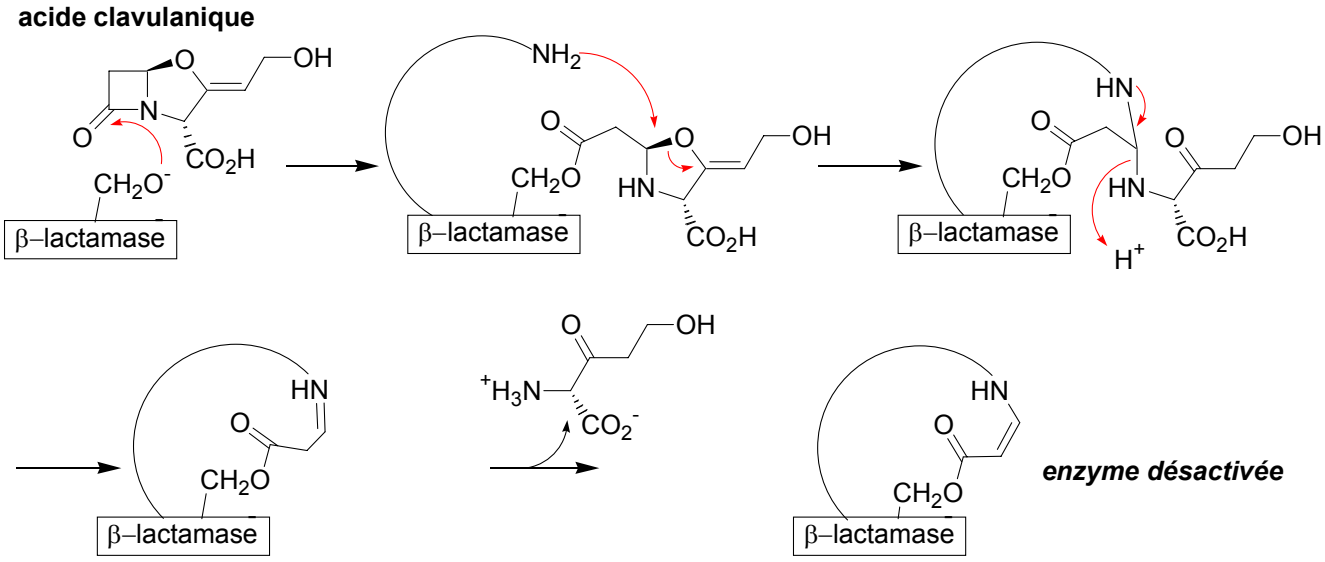


Schéma 127

Outre la production d'enzymes inactivant l'antibiotique, la résistance peut également se faire en altérant l'affinité de l'antibiotique pour l'enzyme cible par mutation de celle-ci ou encore en l'empêchant d'accéder à son site d'action par un mécanisme d'efflux.

Les maladies infectieuses sont aujourd'hui encore un problème de santé publique puisqu'elles engendrent des millions de décès chaque année dans le monde. Depuis la

découverte de la pénicilline, plus d'une centaine de β-lactamines ont été lancées sur le marché des antibiotiques. Cette famille thérapeutique représente ainsi plus de 50% du marché actuel des antibiotiques. L'Augmentin de GlaxoSmithKline fait partie des « blockbusters », médicaments à plus de 1 milliard de dollars de chiffre d'affaire mondial annuel. Ce succès commercial et l'existence de résistances bactériennes aux antibiotiques motivent la recherche de nouvelles molécules.

I.2- Méthodes de synthèse de β-lactames tricycliques

Depuis la découverte du sanfétrinème par les chercheurs de Glaxo, de nombreux laboratoires académiques et industriels se sont intéressés à la synthèse de β-lactames polycycliques. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées (Schéma 128). L'élaboration du système tricyclique peut être réalisée de manière itérative par construction préalable d'un système bicyclique A/B (voie a), de manière convergente par fermeture du système A/C (voie b), ou directement à partir du β-lactame monocyclique type A (voie c).

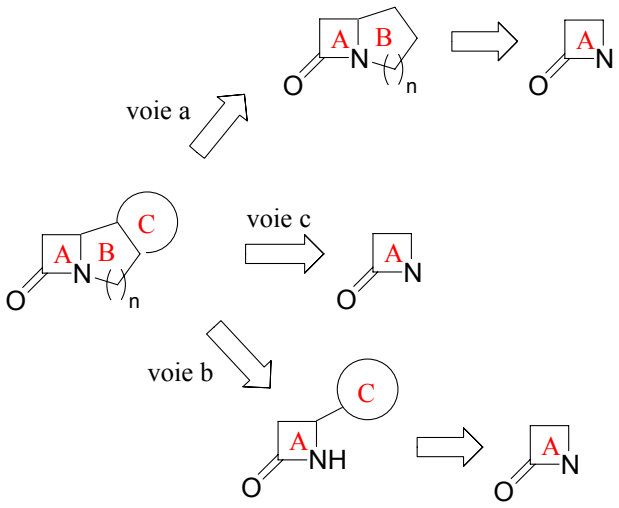


Schéma 128

L'approche la plus fréquemment rencontrée dans la littérature est la voie b, la synthèse développée au laboratoire suit les voies a ou c. La synthèse de β-lactames polycycliques ayant fait l'objet de revues,[170, 171] seules les approches publiées par les laboratoires pharmaceutiques vont être présentées afin d'illustrer l'engouement suscité par cette nouvelle famille de composés.

[170] Gomez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra M. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743–5774
[171] Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 245-268

I.2.a- Approche des laboratoires Glaxo

Les laboratoires Glaxo ont développé plusieurs synthèses du sanfétrinème et d'autres composés en suivant la voie *b*.[172] La synthèse finale du sanfétrinème débute par une condensation de l'éther d'énol silylé chiral **113**, obtenu après dédoublement enzymatique, sur l'acétoxyazétidinone **14** pour donner le diastéréoisomère **114** avec un rendement de 68% après recristallisation (Schéma 129). A partir de l'oxalimide **115**, la cyclisation en **116** est réalisée par une condensation oxo-oxo réductrice[173] pour donner après déprotection le sanfétrinème **117**.

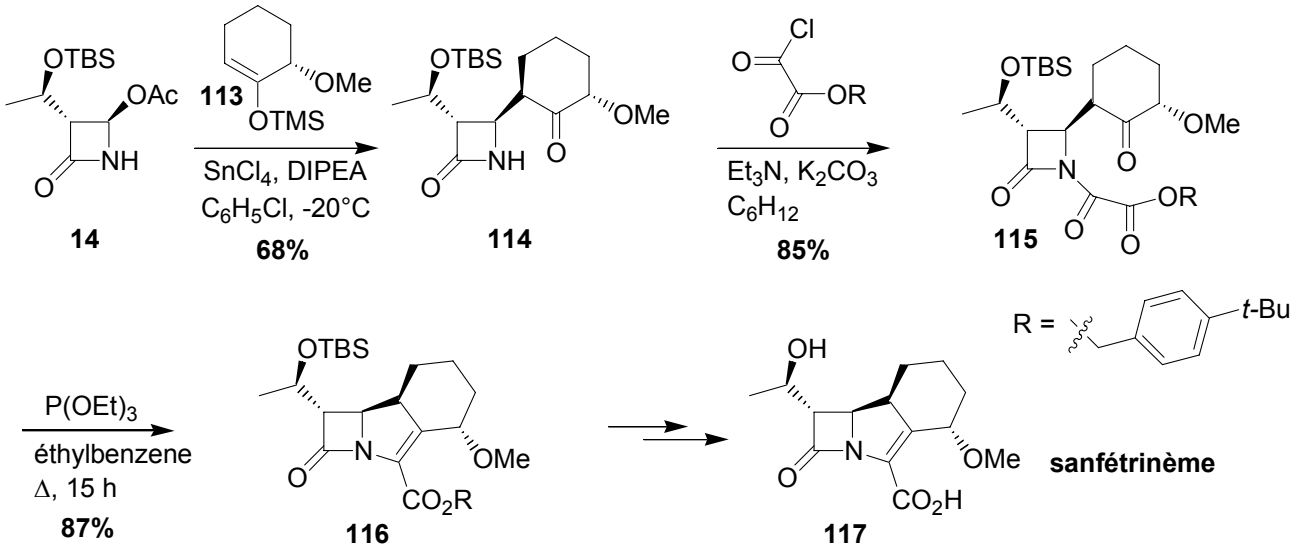


Schéma 129

Le mécanisme de la cyclisation oxo-oxo réductrice passe par la désoxygénation de **115** par le triéthylphosphite pour former le carbène **118** par α-élimination. Après formation de l'époxyde **119**, la réduction conduit au composé **116** (Schéma 130).

[172] Rossi, T.; Biondi, S.; Contini, S.; Thomas, R. J.; Marchioro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9604-9605; Padova, A.; Roberts, S. M.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 263-270; Marchioro, C.; Pentasuuglia, G.; Perboni, A.; Donati, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 463-464; Ghiron, C.; Rossi, T.; Thomas, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3569-3572; Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, D.; Maffeis, M.; Pizzi, D. A.; Rossi, L.; Rossi, T.; Sabbatini, F. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5649-5655

[173] Afonso, A.; Hon, F.; Weinstein, J.; Ganguly, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6138-6139

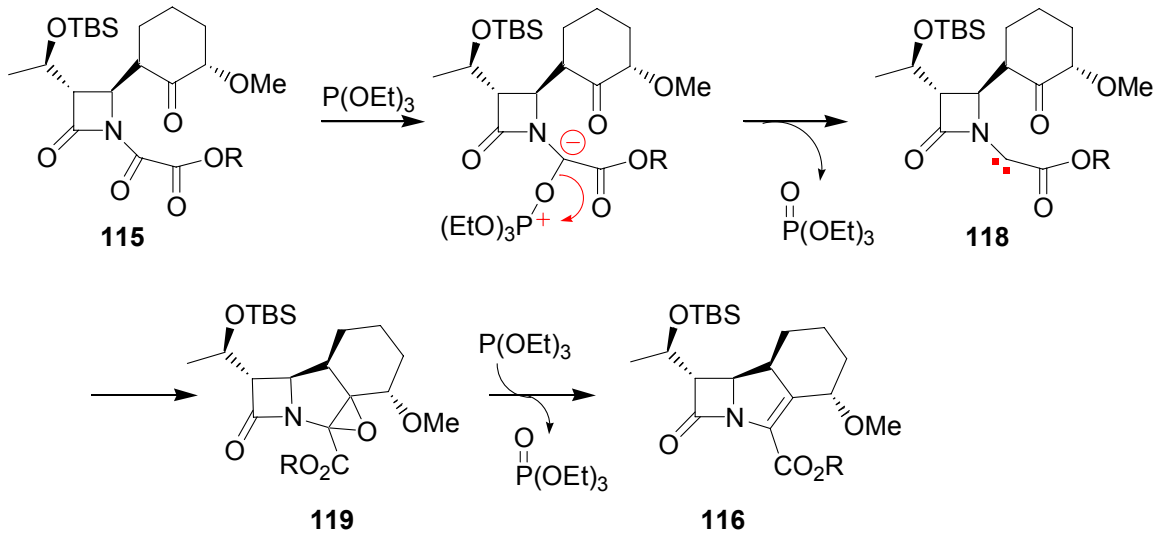


Schéma 130

I.2.b- Approche du groupe d'Hanessian en collaboration avec GlaxoWellcome

En collaboration avec les laboratoires GlaxoWellcome, le groupe d'Hanessian a publié en 1996 une synthèse du sanfétrinème passant également par une cyclisation oxo-oxo réductrice. L'étape clé de cette synthèse est la protonation diastéréosélective de l'énolate de zinc généré à partir de **120** pour conduire à **114**, évitant ainsi l'utilisation de l'éther silylé de la 2-(*S*)-méthoxycyclohexanone (Schéma 131).[174]

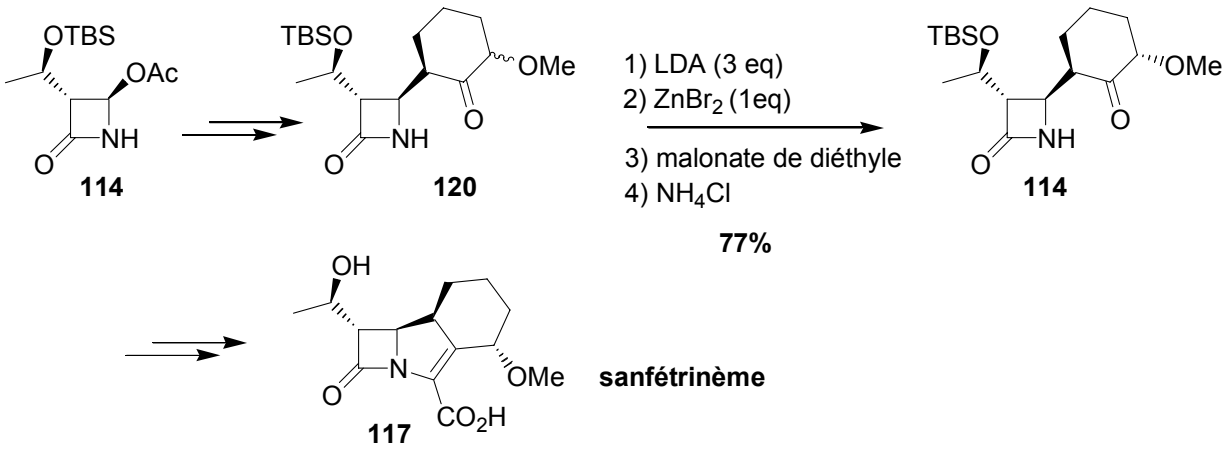


Schéma 131

La formation d'un complexe de zinc intermédiaire dans lequel la diisopropylamine joue le rôle de source de proton est proposée pour expliquer l'origine de la diastéréosélectivité (Schéma 132).

[174] Hanessian, S.; Rozema, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9884-9891

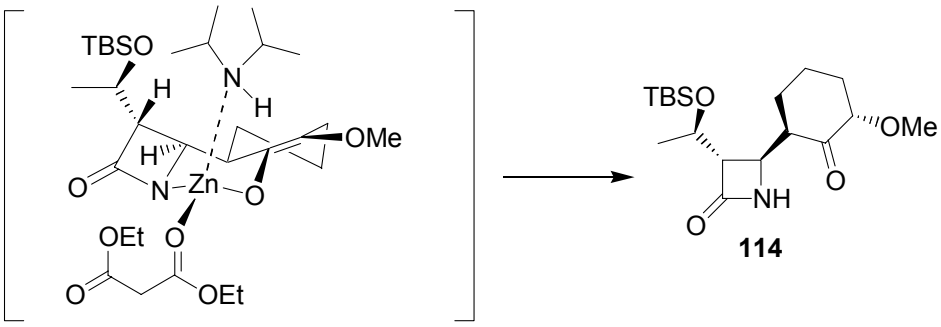


Schéma 132

I.2.c- Approche des laboratoires Wyeth-Ayerst Research

En 1997, les laboratoires Wyeth-Ayerst ont développé la synthèse de carbapénèmes tricycliques basée sur une réaction de Diels-Alder à demande inverse et une substitution nucléophile intramoléculaire (Schéma 133).[175] La réaction de Diels-Alder entre l'alcyne **121** et la 3,6-bis(méthylthio)-1,2,4,5-tétrazine nécessite des conditions de température et de temps de réaction importants pour conduire au composé **122** avec un rendement modeste de 37%. La substitution nucléophile intramoléculaire de la sulfone **123** fournit le composé tricyclique **124**.

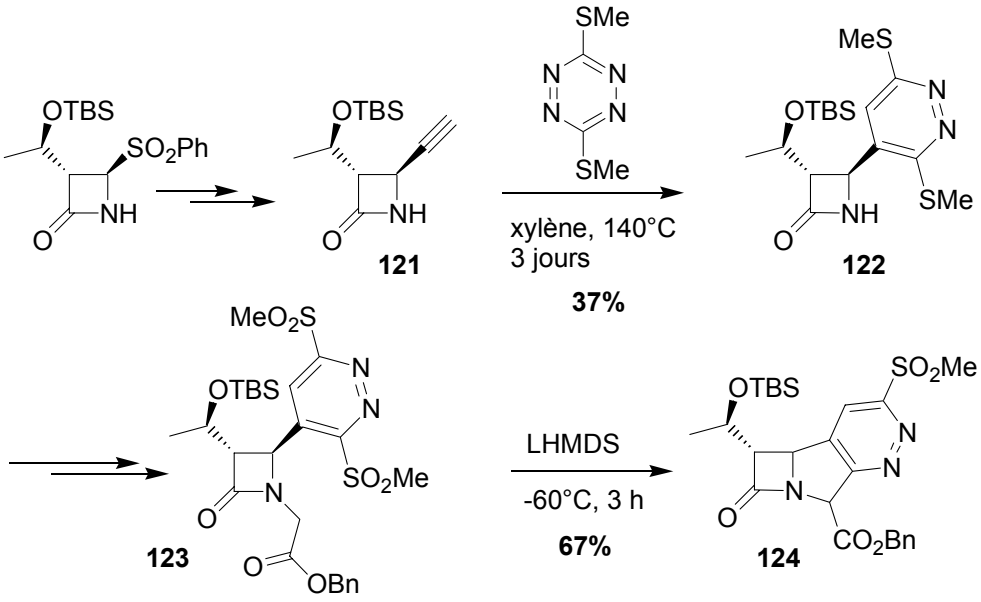


Schéma 133

[175] Sakya, S. M.; Strohmeyer, T. W.; Lang, S. A.; Lin, Y.-I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5913-5916

I.2.d- Approche du groupe de Gallagher (Zeneca Pharmaceuticals)

En 1997, le groupe de Gallagher en collaboration avec les laboratoires Zeneca Pharmaceuticals a publié la synthèse de β-lactames bi- et tricycliques en utilisant comme étape clé une cycloaddition 1,3-dipolaire.[176] Le composé **125** obtenu à partir de l'acide clavulanique subit par chauffage une décarboxylation pour conduire au dipôle intermédiaire **126** qui peut réagir selon une cycloaddition 1,3-dipolaire avec un dipolarophile tel que le *N*-phénylmaléimide pour conduire à **127** (Schéma 134).

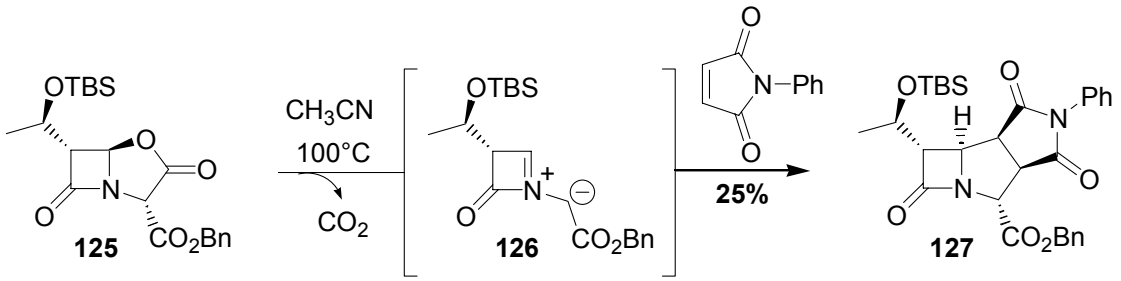


Schéma 134

I.2.e- Approche des laboratoires LEK pharmaceuticals

Depuis 1997, les laboratoires LEK pharmaceuticals (société Slovène faisant partie du groupe Novartis) ont breveté des β-lactames tricycliques et leur synthèse.[177] La condensation de l'anion du β-cétoester **128** sur l'acétoxyazétidinone **14** fournit le composé **129**. Après décarboxylation, formation de l'oxalimide et condensation oxo-oxo réductrice, le traitement par du TBAF entraîne l'élimination de l'alcoolate pour conduire au composé **130** (Schéma 135).

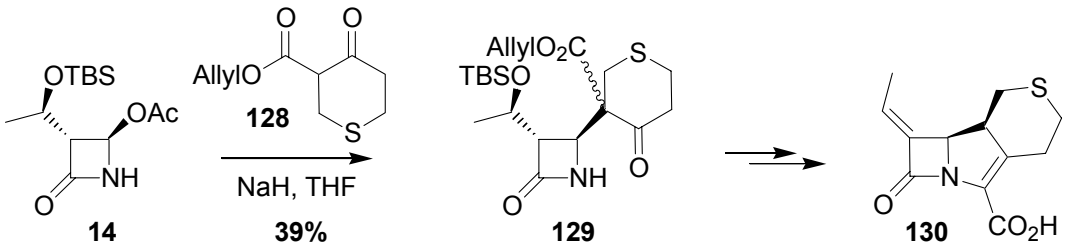


Schéma 135

[176] Martel, S. R.; Wisedale, R.; Gallagher, T.; Hall, L. D.; Mahon, M. F.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2309-2310

[177] Copar, A.; Solmajer, T.; Anzic, B.; Kuzman, T.; Mesar, T.; Kocjan, D. U.S. Patent 6,489,318 B1, **2002**; Vilar, M.; Galleni, M.; Solmajer, T.; Turk, B.; Frere, J. M.; Matagne, A. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **2001**, *45*, 2215-2223

I.2.f- Approche des laboratoires Hoffmann-La Roche

Depuis 1995, les laboratoires Hoffmann-La Roche ont également breveté des β-lactames tricycliques et leurs intermédiaires sans préciser les rendements ni les conditions réactionnelles exactes.[178] A partir de l'acétoxyazétidinone **131**, la formation du mésylate **132** puis la substitution nucléophile intramoléculaire donne le composé bicyclique **133** (Schéma 136). La réaction de Wittig entre l'ylure **135** et la cétone **134** fournit le composé **136**. Le composé **138** est ensuite formé par cyclisation intramoléculaire catalysée au rhodium du carbène généré à partir de **137**. Après fonctionnalisation les produits **139** sont obtenus.

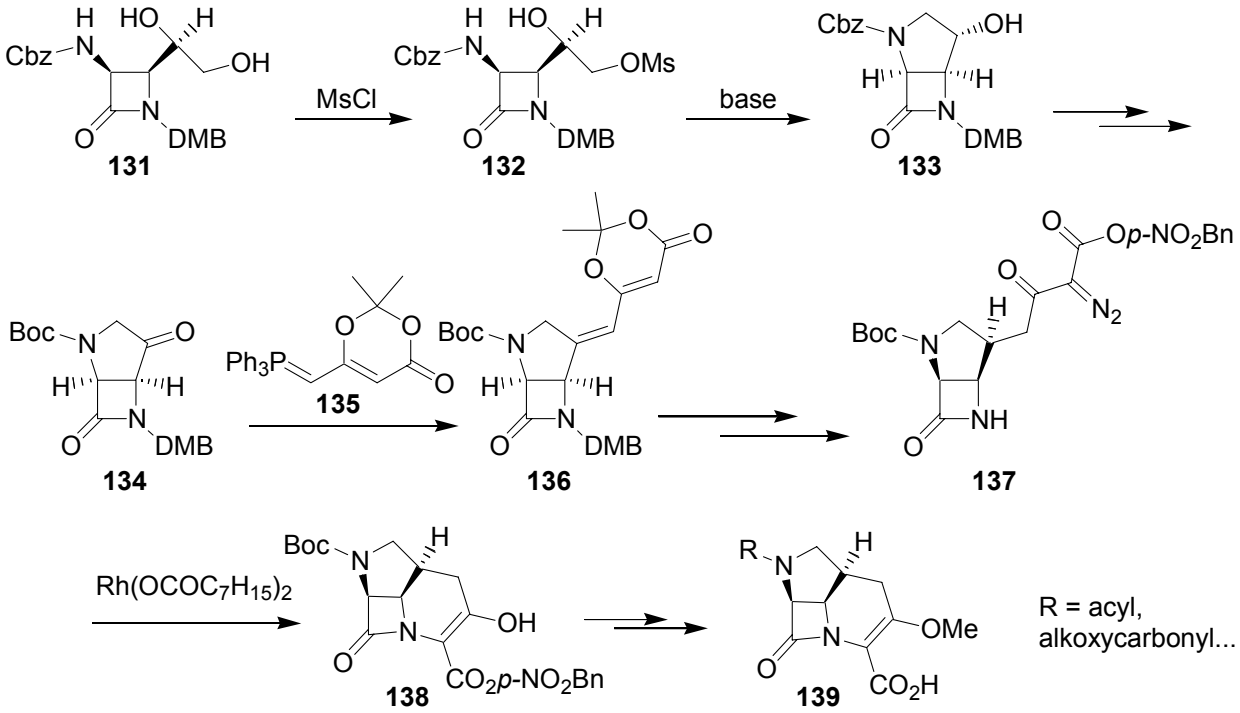


Schéma 136

I.2.g- Approche des laboratoires Sankyo

En 2000, les laboratoires Sankyo ont publié la synthèse de trinèmes type **140**, **141**, analogues du sanfétrinème en utilisant une stratégie semblable (condensation oxo-oxo réductrice) à celle des chercheurs de Glaxo (Schéma 137).[179]

[178] Hubsschwerlen, C.; Charnas, R.; Heinze, I.; Gubernator, K. U.S. Patent 5,712,268, **1998**
[179] Kanno, O.; Kawamoto, I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5639-5648; Mori, M.; Kanno, O. *Annu. Rep. Sankyo Res Lab.* **2000**, *52*, 15-35

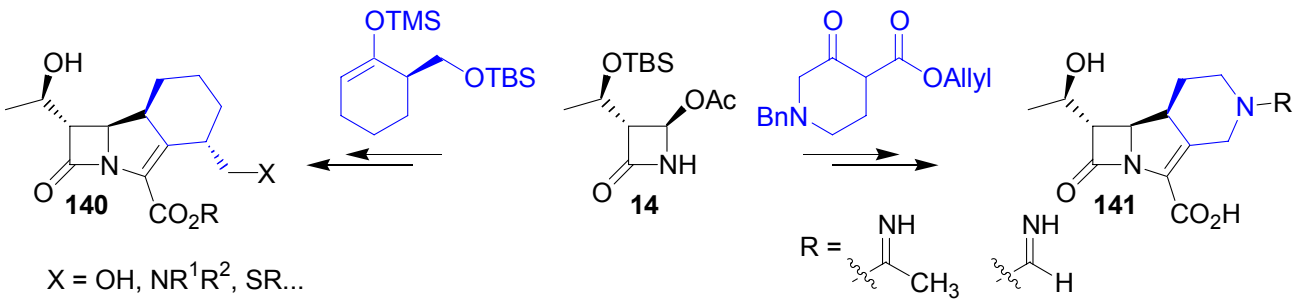


Schéma 137

I.2.h- Approche des laboratoires Procter et Gamble Pharmaceuticals

En 2003, les laboratoires Procter et Gamble Pharmaceuticals ont publié la synthèse de pénèmes tricycliques à partir du pénème **142** (Schéma 138).[180] Après photoisomérisation et fonctionnalisation, la cyclisation du composé **143** est catalysée par un acide de Lewis faible pour conduire au pénème tricyclique **144**.

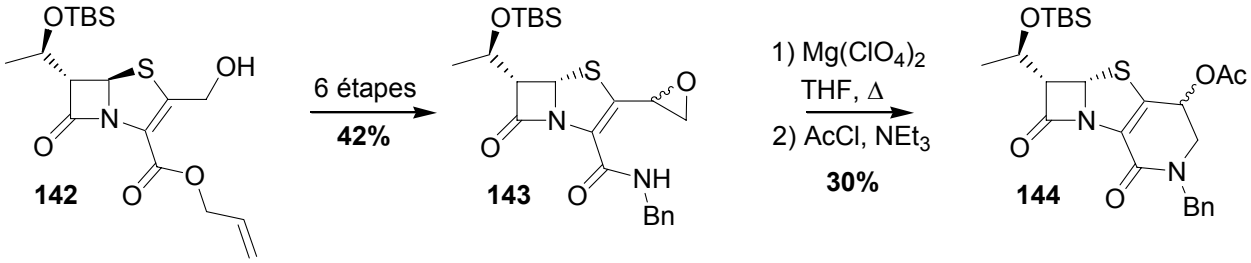


Schéma 138

Bien que la découverte du sanfétrinème date de plus de quinze ans, les β-lactames polycycliques continuent d'intéresser les laboratoires pharmaceutiques. Le développement de voies de synthèse rapides et efficaces de ces molécules suscite également l'intérêt de nombreux laboratoires académiques.

[180] Hu, X. E.; Kim, N. K.; Grinius, L.; Morris, C. M.; Wallace, C. D.; Mieling, G. E.; Demuth Jr, T. P. *Synthesis*, **2003**, 1732-1738

I.3- Synthèse de β-lactames polycycliques par métathèse

Depuis une dizaine d'années, la réaction de métathèse a eu de nombreuses applications en synthèse organique. Le laboratoire s'intéressant au développement de la catalyse organométallique et à son application en synthèse de produits d'intérêt biologique a envisagé d'utiliser cette méthodologie pour synthétiser des β-lactames polycycliques. D'autres groupes de recherche ont également employé la réaction de métathèse pour construire des β-lactames polycycliques, leurs approches vont être présentées.

I.3.a- Approches du groupe de Barrett

Le groupe de Barrett en collaboration avec les laboratoires GlaxoWellcome fut le premier à utiliser la réaction de métathèse pour construire des β-lactames bicycliques en 1996. A partir de la dioléfine **145** ou de l'ényne **147**, la réaction de métathèse en présence du catalyseur de Grubbs de 1ère génération **31** conduit aux systèmes bicycliques **146**, **148** (Schéma 139).[181] La méthode a été appliquée à la construction de bicycles avec un cycle B de 6 à 10 chaînons, mais n'a pas permis de synthétiser le bicycle 4/5.

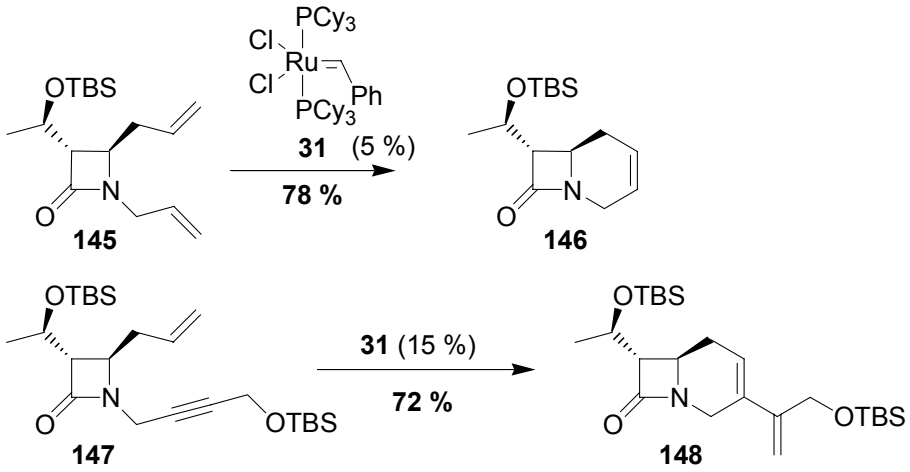


Schéma 139

L'utilisation d'un réarrangement de Claisen-Ireland puis la fermeture de cycle par métathèse a permis de synthétiser des bicycles 4/7 et 4/8 comportant une fonction ester sur le cycle B en α de l'azote.[182] Le réarrangement de Claisen-Ireland de **149** donne le composé **150** sous forme d'un mélange 1 : 1 de diastéréomères inséparables (Schéma 140). La réaction de

[181] Barrett A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A. *Chem. Commun.* **1996**, 2231-2232; Barrett A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893-7907

[182] Barrett A. G. M.; Ahmed, M.; Baker, S. P.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716-3721

métathèse avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération fournit le bicycle 4/7 **151**. Après transformations, le diène **152** réagit avec la 4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione selon une cycloaddition de Diels-Alder pour donner le composé polycyclique **153**.

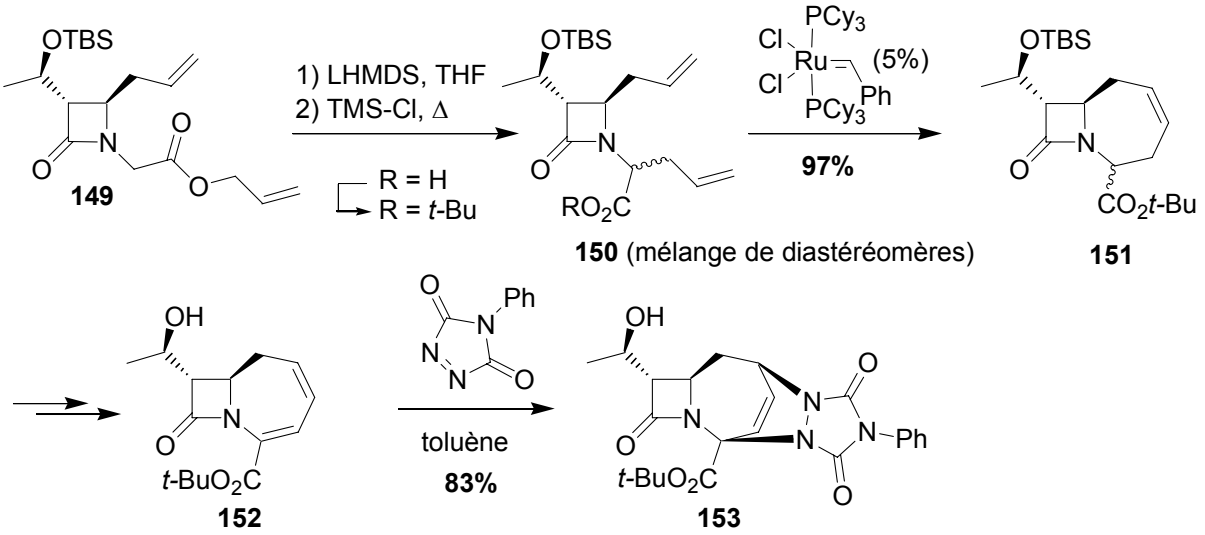


Schéma 140

I.3.b- Approche du groupe de Holmes

En 1999, Holmes a décrit la synthèse de lactames bicycliques par métathèse.[183] La fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération a permis de construire les composés 4/6, 4/7 et 4/8 avec de bons rendements (Schéma 141).

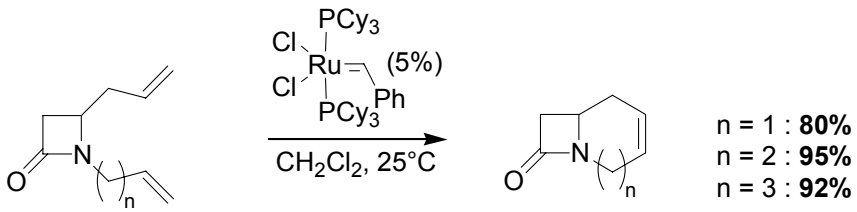


Schéma 141

I.3.c- Approche du groupe de Alcaide

En 2001, le groupe d'Alcaide a publié la synthèse de β-lactames tricycliques dont le cycle C est construit par cycloaddition [3+2] ou [2+2] et le cycle B par métathèse (Schéma 142).[184] L'imine **155** est obtenue quantitativement à partir de l'aldéhyde **154**. La

[183] Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1695-1701
[184] Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Redondo, M. C. *Synlett* **2001**, 773-776

cycloaddition [3+2] conduit après alkylation à la dioléfine **156**. La fermeture de cycle par métathèse conduit au tricycle **157** dont la taille du cycle B varie de 8 à 10 chaînons.

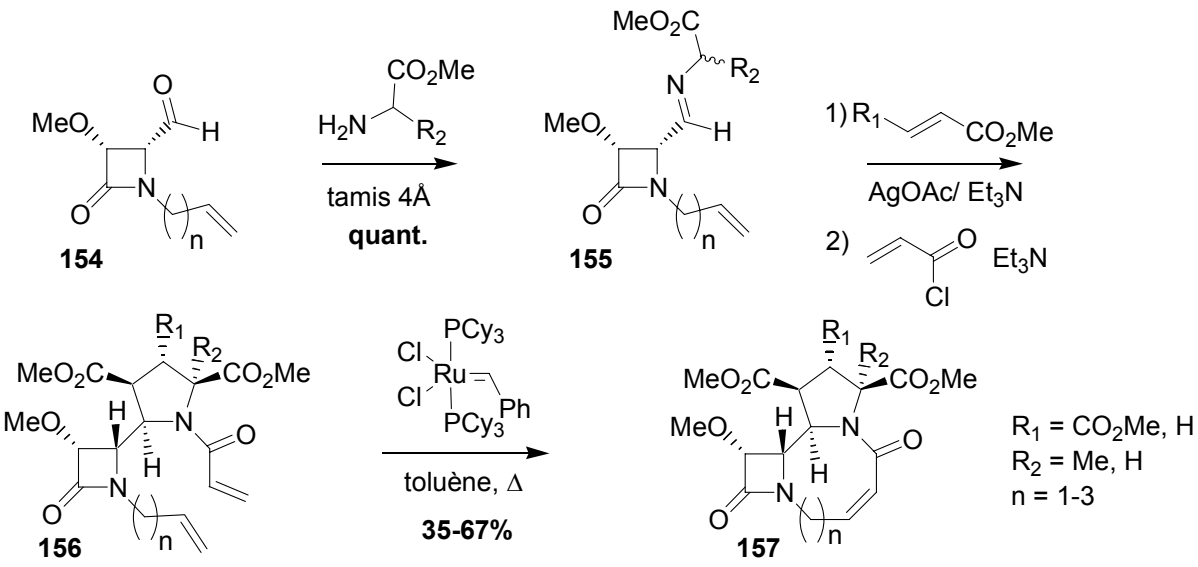


Schéma 142

I.3.d- Approche du groupe de Metz

En 2004 le groupe de Metz a décrit la synthèse de β-lactames bicycliques comportant un groupe sultame.[185] La formation par métathèse du cycle B de **159** est catalysée par le complexe de Grubbs de 2ème génération. La synthèse de bicycles 4/6, 4/7 et 4/8 est décrite, mais la construction du bicycle 4/5 par métathèse comme dans le cas de Barrett s'est avérée impossible (Schéma 143).

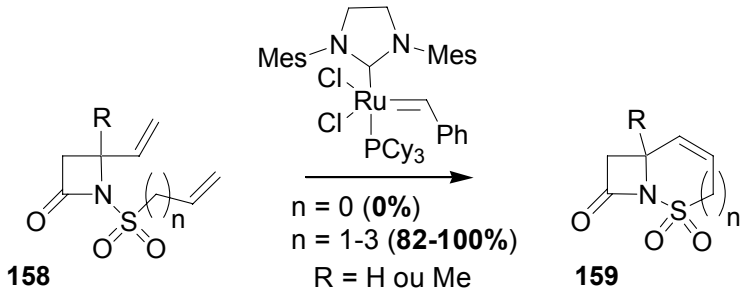


Schéma 143

[185] Freitag, D.; Schwab, P.; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3589-3592

II.- Synthèse de β-lactames polycycliques

II.1- Synthèses de β-lactames au laboratoire

Une voie de synthèse de 1β-méthylcarbapénèmes a été développée au laboratoire utilisant l'hydrogénation asymétrique d'oléfines et des complexes π-allylpalladium (Schéma 144).[186, 187] L'hydrogénation asymétrique de l'alcool allylique **160** synthétisé à partir de l'acétoxyazétidinone **14** conduit à l'alcool **161** avec un excellent excès diastéréomèrique. Après fonctionnalisation, les carbonates **162** sont engagés dans des substitutions allyliques de Tsuji-Trost intramoléculaires pour fournir les 1β-méthylcarbapénèmes **163**.

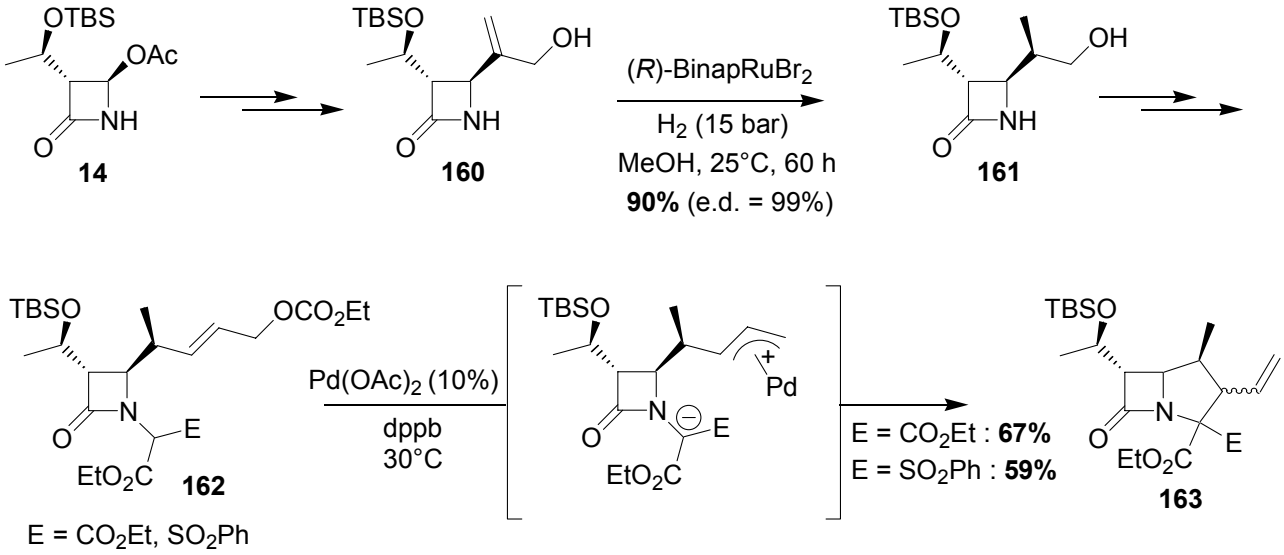


Schéma 144

Une méthode de synthèse de β-lactames polycycliques 4/5/6 et 4/6/6 par métathèse ényne et réaction de Diels-Alder a ensuite été envisagée (Schéma 145).[188, 189] La condensation de l'anion du triméthylsilylacétylène sur l'acétoxyazétidinone **14** conduit au composé **164** avec un rendement variant de 25 à 76%. L'allylation en utilisant des conditions de transfert de phase donne les énynes **165** et **166** avec de bons rendements. La fermeture de cycle par métathèse ényne avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération permet d'obtenir le diène 4/6 **168** avec un rendement de 80% et le diène 4/5 **167** avec un rendement de 29%. Par la suite l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 2ème génération généré in situ a fourni le diène 4/5 **167**

[186] Roland, S.; Durand, J. O.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3007-3010; Roland, S.; Savignac, M.; Durand, J. O.; Genet, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 945-950
[187] Galland, J. C.; Roland, S.; Malpart, J.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 621-626
[188] Duboc, R. *Thèse de doctorat*, Université Pierre et Marie Curie, **2000**
[189] Duboc, R.; Hénaut, C.; Savignac, M.; Genet, J.-P.; Bhatnagar, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2461-2464

avec un rendement de 81%.[190] Les réactions de Diels-Alder des diènes avec deux équivalents de diénophile ont été réalisées dans des tubes vissés dans le dichlorométhane à 80°C pendant 48 h. Les cycloadduits ont été obtenus avec des rendements modestes compris entre 41 et 59%.

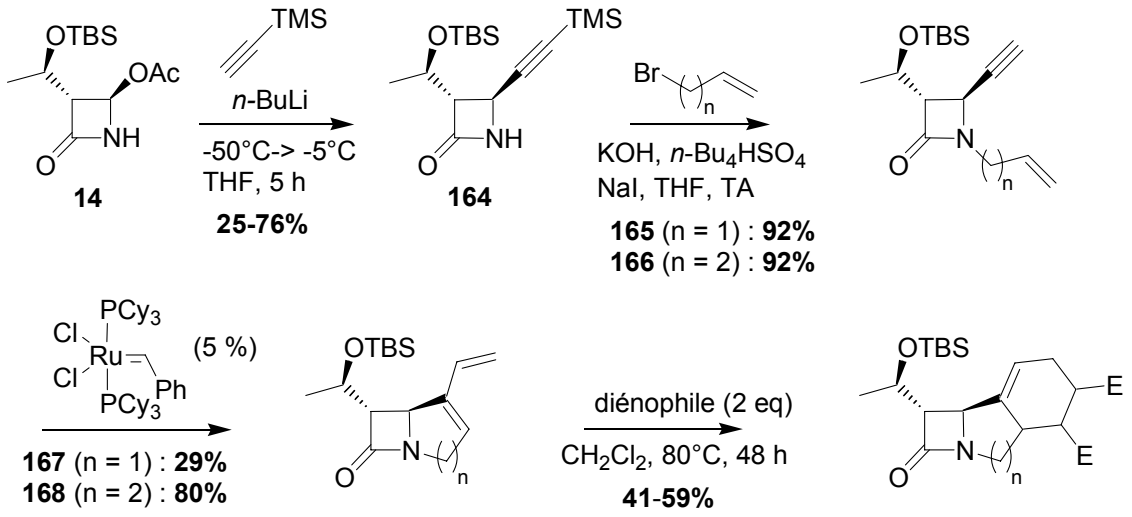


Schéma 145

II.2- Objectifs du travail

La stratégie de synthèse des β-lactames polycycliques étant validée, nous avons souhaité améliorer l'efficacité de la méthode de synthèse de ces composés polycycliques. Un des objectifs de mon travail a été de comprendre l'origine de la différence de réactivité entre les énynes 4/5 **165** et 4/6 **166**. D'autres objectifs ont été de mettre au point les conditions réactionnelles pour les cycloadditions de Diels-Alder et de déterminer la stéréochimie des adduits de Diels-Alder. Des extensions de la stratégie telles que la synthèse des composés polycycliques 4/7/6 et la réalisation des étapes de métathèse et de Diels-Alder « one-pot » ont été envisagées. La synthèse de composés fonctionnalisés afin d'améliorer les propriétés antibiotiques, et le passage sur support solide permettant de synthétiser une bibliothèque de molécules ont également été étudiés. Les résultats sont présentés dans ce chapitre.

[190] Hénaut, C. *DEA de Chimie Organique*, Université Pierre et Marie Curie, **2001**

II.3- Rétrosynthèse des composés polycycliques

L'approche synthétique envisagée permet d'accéder rapidement à des β-lactames polycycliques **169**. Les étapes clefs de cette synthèse sont des réactions de métathèse et de Diels-Alder (Schéma 146). Les composés polycycliques du type **169** peuvent être obtenus par cycloaddition de Diels-Alder entre les diènes **170** et divers diénophiles, les diènes **170** résultant d'une fermeture de cycle par métathèse ényne des composés **164** aisément synthétisés à partir de l'acétoxyazétidinone commercial **14**. La variation de la longueur de la chaîne de l'alcène **164** (n = 1, 2, 3) conduit aux β-lactames polycycliques **169** dont le cycle B comprend 5, 6, ou 7 chaînons.

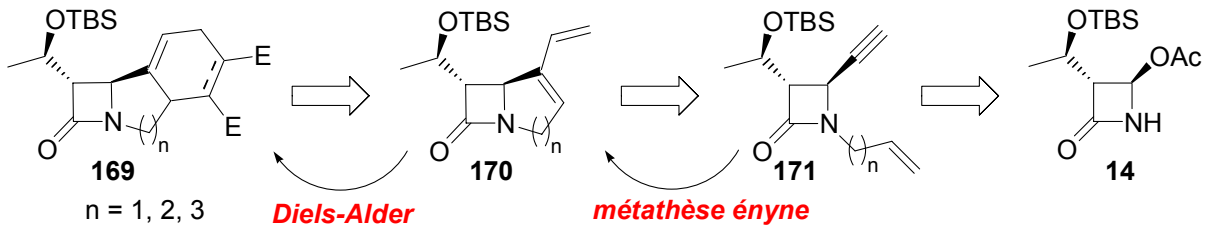


Schéma 146

II.4- Synthèse des diènes

II.4.a- Séquence réactionnelle

Dans une première étape, la substitution nucléophile avec deux équivalents de triméthylsilylacétylure de lithium en laissant remonter lentement la température de -50°C à -30°C permet d'obtenir le composé **164** avec rétention de configuration et un rendement de 85%. Lors de cette réaction, une élévation trop rapide de la température, ou une température supérieure à -30°C conduisent à la formation de produits de dégradation (observés en CCM). La *N*-alkylation est ensuite effectuée en utilisant des conditions de transfert de phase, ce qui permet également de couper sélectivement le groupement triméthylsilyle et d'obtenir ainsi les énynes **165**, **166** et **172** avec un bon rendement global de 81% pour 3 étapes (Schéma 147).

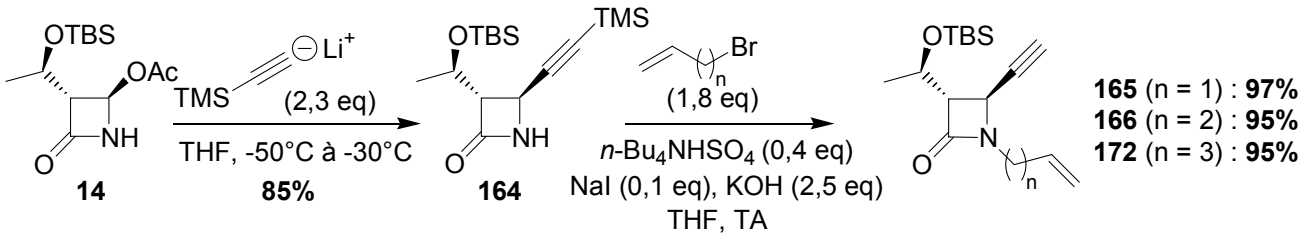


Schéma 147

La rétention de configuration lors de la première étape est expliquée par la formation intermédiaire d'une imine, l'attaque nucléophile du triméthylsilylacétylure se fait ensuite par la face la moins encombrée (Schéma 148).

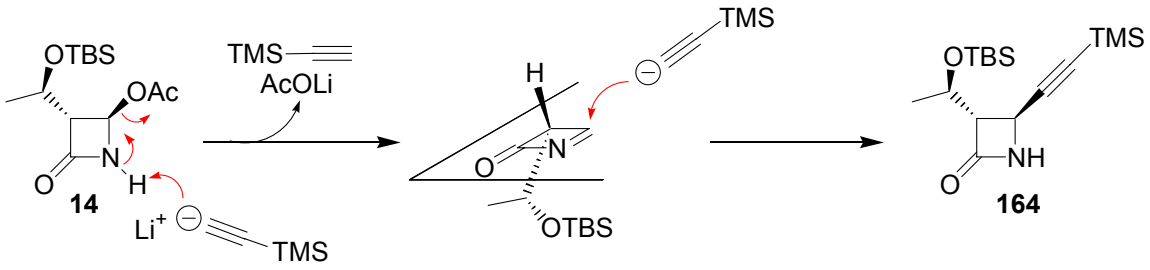


Schéma 148

Les énynes synthétisés sont ensuite engagés dans des réactions de fermeture de cycle par métathèse ényne avec les catalyseurs de Grubbs de 1ère et de 2ème génération **31** et **35**, notés Grubbs 1 et Grubbs 2 respectivement (Schéma 149). Le catalyseur de Grubbs de 2ème génération utilisé n'a pas été formé in situ mais préparé selon les méthodes de la littérature.[93, 191] En effet les résultats obtenus précédemment au laboratoire avec le catalyseur généré in situ n'ont pas pu être reproduits, le suivi en RMN du phosphore ayant montré que la quantité de complexe généré in situ était variable selon les essais.

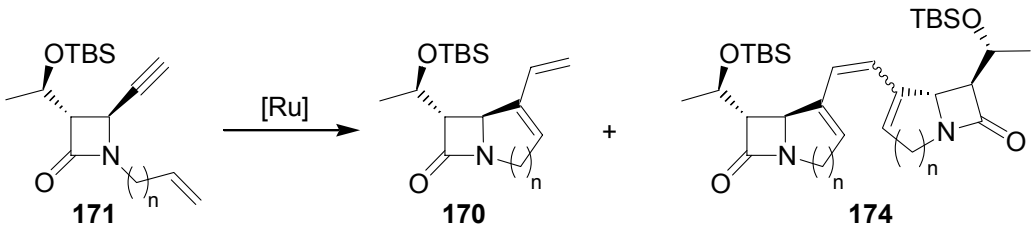


Schéma 149

Les réactions ont été réalisées dans des tubes vissés sous argon dans du dichlorométhane à 50°C ou 80°C (Tableau 4). De bons rendements sont obtenus pour la formation des bicycles 4/6 **168** et 4/7 **173** en utilisant l'une ou l'autre génération de catalyseur (Tableau 4, entrées 5 à 8). En revanche la formation du bicycle 4/5 **167** n'est réalisée efficacement qu'en présence du catalyseur de 2ème génération, plus actif que celui de 1ère génération (Tableau 4, entrées 1 à 4). Divers facteurs ont été étudiés dans cette réaction afin de diminuer le taux de catalyseur (entrées 2 et 3) et d'augmenter la concentration (entrées 3 et 4) de l'ényne **165** dans la réaction tout en conservant un bon rendement en diène **167**.

[191] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179

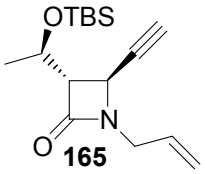
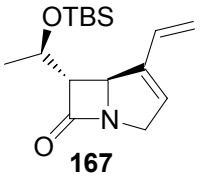
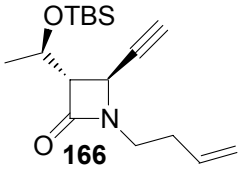
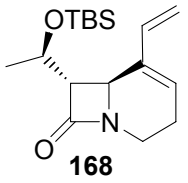
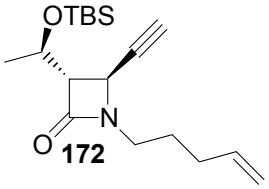
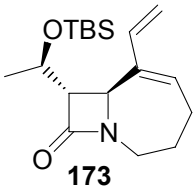
	Enyne	*Conditions réactionnelles*	*Rdt*	*Produit*
1	 **165**	Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2 (0,02 M), 80°C, 24 h	**29%**	 **167**
2		Grubbs 2 (5%), CH_2Cl_2 (0,02 M), 50°C, 40 h	**86%**	
3		Grubbs 2 (3%), CH_2Cl_2 (0,02 M), 50°C, 22 h	**79%**	
4		Grubbs 2 (3%), CH_2Cl_2 (0,05 M), 50°C, 22 h	**79%**	
5	 **166**	Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2 (0,05 M), 50°C, 22 h	**87%**	 **168**
6		Grubbs 2 (5%), CH_2Cl_2 (0,05 M), 50°C, 22 h	**89%**	
7	 **172**	Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**75%**	 **173**
8		Grubbs 2 (5%), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 21 h	**84%**	

Tableau 4. Résultats de cyclisation par métathèse ényne.

Quel que soit l'ényne de départ et le temps de réaction, il se forme toujours dans la réaction 1% à 2% de produit **174** issu de la métathèse croisée entre 2 molécules du diène formé (Schéma 149), et il reste en fin de réaction de l'ényne (5 à 10% isolés) n'ayant pas réagi.

II.4.b- Interprétation de la différence de réactivité des énynes

La difficulté de formation de β-lactames tricycliques possédant un cycle central à cinq chaînons a également été observée par le groupe d'Alcaide.[192] Avec une approche utilisant une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour former des β-lactames tricycliques, le groupe d'Alcaide a pu synthétiser le tricycle 4/6/6 **175**, mais pas le tricycle 4/5/6 **176** (Schéma 150).

L'hypothèse émise pour expliquer l'absence de réaction dans ce cas est la perte de la résonance de la fonction amide dans l'état de transition de la réaction due aux tensions de cycle, cette perte de résonance étant énergétiquement défavorable, la réaction n'a pas lieu.

Cette hypothèse a été confirmée puisqu'en réduisant la fonction amide, la réaction de Diels-Alder sur l'amine **177** obtenue conduit au produit 4/5/6 **178**.

[192] Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310-3321

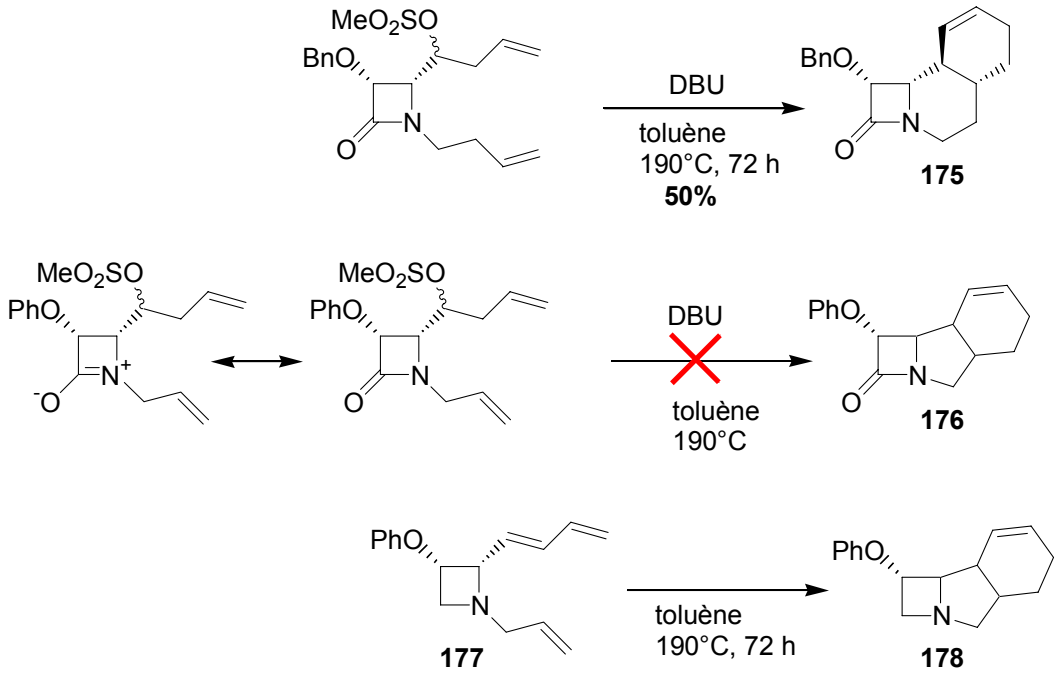


Schéma 150

Pour notre part nous avons conforté l'hypothèse d'Alcaide par l'observation de la perte partielle de résonance de la fonction amide liée à la formation du bicycle 4/5 **167** en modélisation moléculaire (Spartan Pro, méthode semi-empirique PM3) et en RMN (Schéma 151, Tableau 5).

Si la résonance était totale, les trois atomes de carbone liés à l'azote de l'amide seraient dans un même plan. Cependant à cause de la tension de cycle du noyau β-lactame, l'angle de déformation déterminé en modélisation moléculaire pour l'ényne de départ **165** est de 29° (Schéma 151). Le déplacement chimiques du carbonyle à 166,7 ppm est le même pour les trois énynes **165**, **166** et **172** à 0,1 ppm près.

Pour les bicycles 4/6 **168** et 4/7 **173**, une légère perte de résonance dans l'amide est observée, l'angle de déformation est passé à 42° et le déplacement chimique du carbonyle a faiblement augmenté de 166,7 à 170,3 et 167,8 ppm respectivement (Tableau 5).

Dans le cas du bicycle 4/5 **167**, l'angle de déformation de 54° est cette fois-ci beaucoup plus élevé, et l'augmentation du déplacement chimique du carbonyle à 180,1 ppm est caractéristique d'une perte de conjugaison dans la fonction amide.

D'autres variations de déplacements chimiques moins significatives sont également observées en RMN du proton et du carbone au niveau du noyau β-lactame.

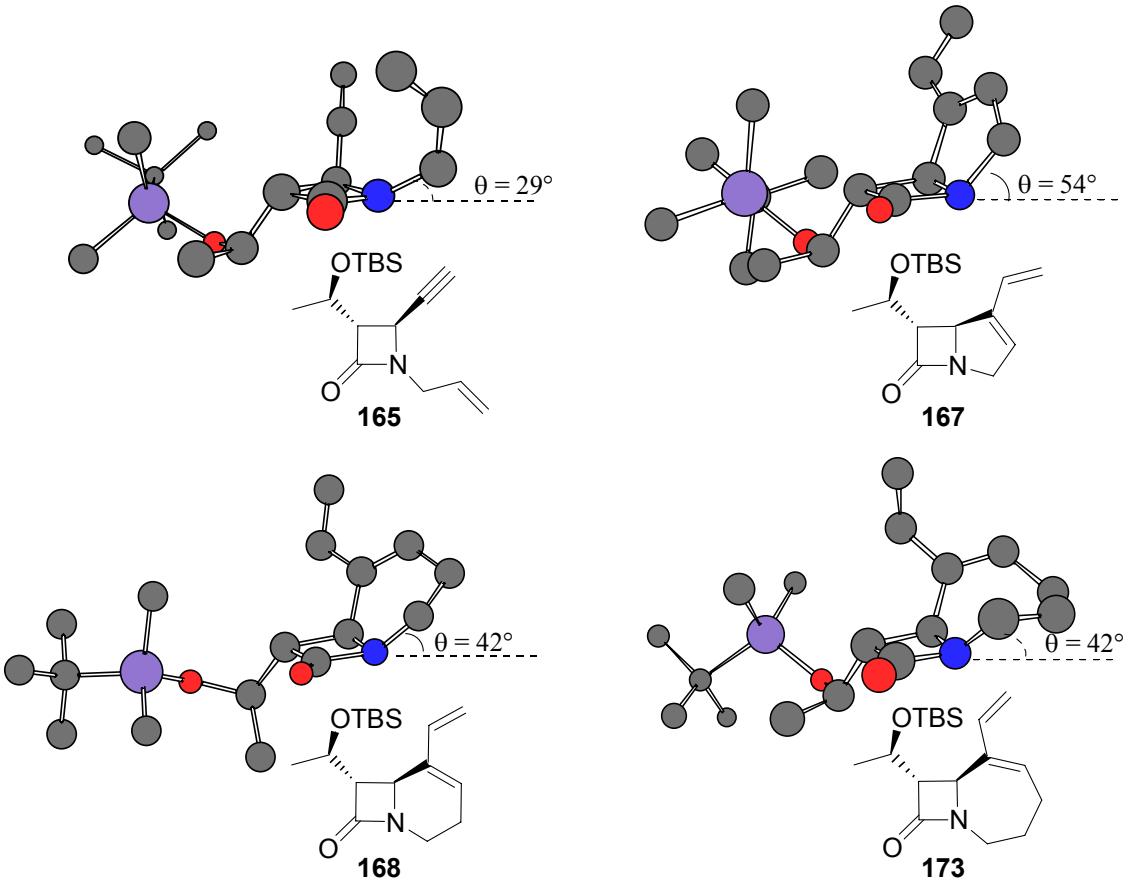


Schéma 151

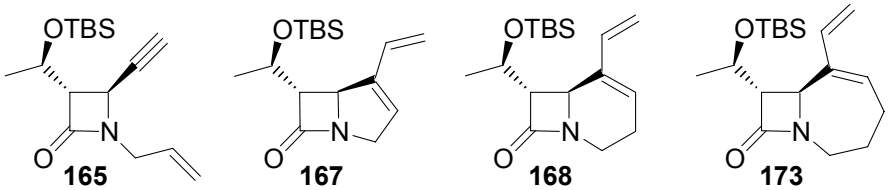
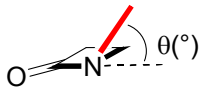
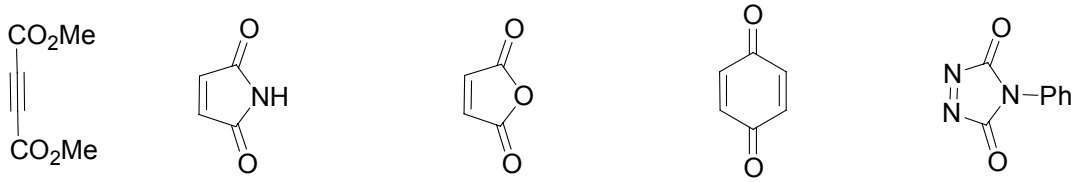
				
	165	**167**	**168**	**173**
RMN ^{13}C : $\delta_{(C=O)}$, (ppm, $CDCl_3$)	166,7	180,1	170,3	167,8
 θ(°)	29	54	42	42

Tableau 5. Déplacements chimiques en ^{13}C des carbonyles et angles de déformation des diènes θ.

II.5- Cycloadditions de Diels-Alder

II.5.a- Cycloadditions thermiques

Les diènes bicycliques 4/5, 4/6 et 4/7 ont ensuite été engagés dans des cycloadditions de Diels-Alder avec des diénophiles symétriques.[193] Les diénophiles utilisés (Schéma 152) sont de type alcyne (acétylène dicarboxylate de diméthyle ou DMAD), alcène (maléimide, anhydride maléïque, *para*-benzoquinone ou PBQ), hétérodiénophile (4 phényl-1,2,4-triazole-3,5-dione ou PTAD).



DMAD maléïmide anhydride maléïque PBQ PTAD

Schéma 152

Les conditions employées sont similaires à celles mises au point précédemment en augmentant le nombre d'équivalents de diénophile. Deux à quatre équivalents de diénophile sont engagés, les réactions sont effectuées dans des tubes vissés dans le dichlorométhane à 65°C ou 80°C, sauf dans le cas du 4-phényl-1,2,4-triazole-3,5-dione (PTAD) car ce diénophile est très réactif et conduit aux adduits de Diels-Alder à température ambiante mais principalement à des produits de dégradation lorsque la réaction est effectuée à 80°C.

Les diènes 4/6 **168** et 4/7 **173** conduisent aux produits attendus **179-188** avec de bons rendements allant de 57% à 99% (Tableau 6, Tableau 7). Les cycloadduits majoritaires résultent tous d'une approche du diénophile par la face inférieure (la moins encombrée) du diène (Schéma 153). Il s'agit d'une approche *endo* pour le maléimide et l'anhydride maléïque.

[193] Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Pratical Methods*; Wiley and Sons: Chichester, **2002**; Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667; Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698

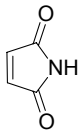
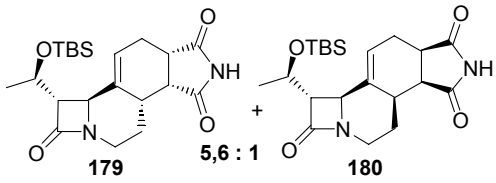
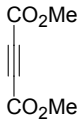
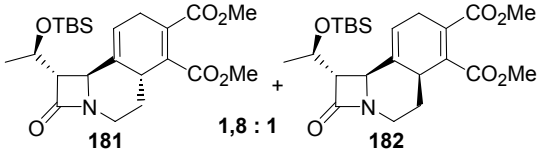
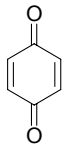
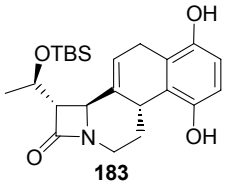
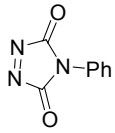
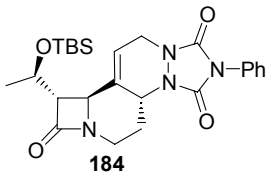
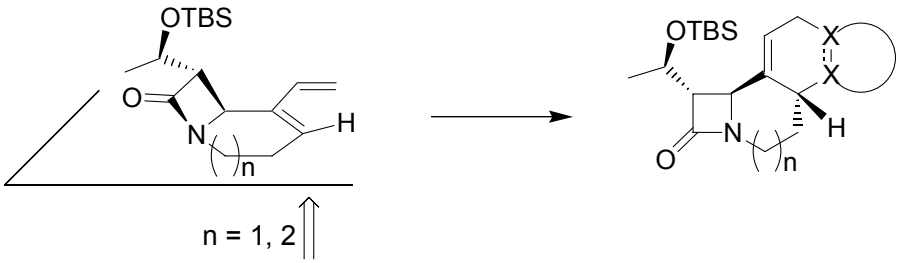
	Diénophile	*conditions*	*Rdt*	*Produits*
1		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**99%**	 **179** **5,6 : 1** **180**
2		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**92%**	 **181** **1,8 : 1** **182**
3		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**90%**	 **183**
4		diénophile (2 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), TA, 20 h.	**90%**	 **184**

Tableau 6. Cycloadditions de Diels-Alder avec le diène 4/6 **168**



Face d'approche majoritaire du diénophile

Schéma 153

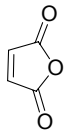
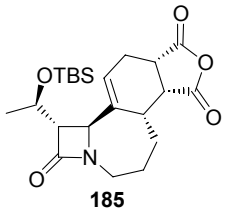
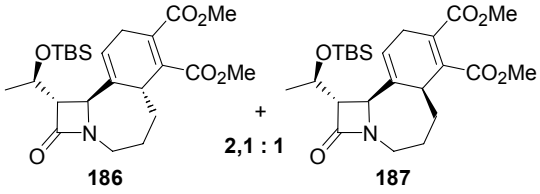
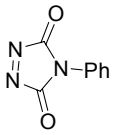
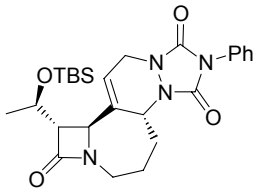
	Diénophile	*conditions*	*Rdt*	*Produits*
1		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 65°C, 24 h	**57%**	 **185**
2		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**95%**	 **186** + **2,1 : 1** **187**
3		diénophile (2 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), TA, 20 h	**86%**	 **188**

Tableau 7. Cycloadditions de Diels-Alder avec le diène 4/7 **173**

Avec le diène 4/5 **167**, dans les mêmes conditions seul le 4-phényl-1,2,4-triazole-3,5-dione (PTAD) donne un bon rendement de 91% en cycloadduit **189** (Tableau 8, entrée 1). Dans le cas du DMAD et du maléimide, des rendements modestes de 29% et 49% respectivement sont obtenus, l'utilisation d'un large excès de diénophile (vingt équivalents de maléimide) ne permet pas d'obtenir un bon rendement (Tableau 8, entrée 3).

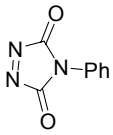
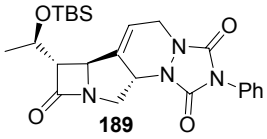
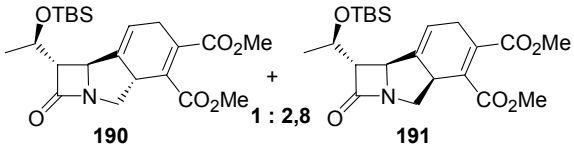
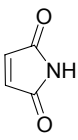
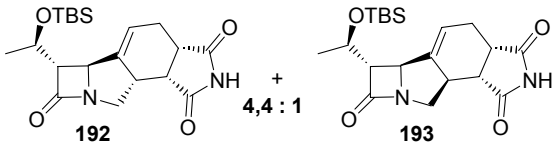
	Diénophile	*conditions*	*Rdt*	*Produits*
1		diénophile (2 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), TA, 20 h	**91%**	 **189**
2		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**29%**	 **190** + **1 : 2,8** **191**
3		diénophile (20 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 80°C, 24 h	**49%**	 **192** + **4,4 : 1** **193**

Tableau 8. Cycloadditions de Diels-Alder avec le diène 4/5 **167**

Cette différence de réactivité provient de la tension de cycle des composés 4/5 accrue par la formation d'une double liaison exocyclique. Pour cette famille de molécules, de nouvelles conditions réactionnelles ont été mises au point.

II.5.b- Mise au point des conditions réactionnelles avec le diène 4/5

La réaction étudiée est celle du diène 4/5 **167** avec l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (DMAD) conduisant au mélange inséparable des diastéréoisomères **190** et **191** (Schéma 154, Tableau 9).

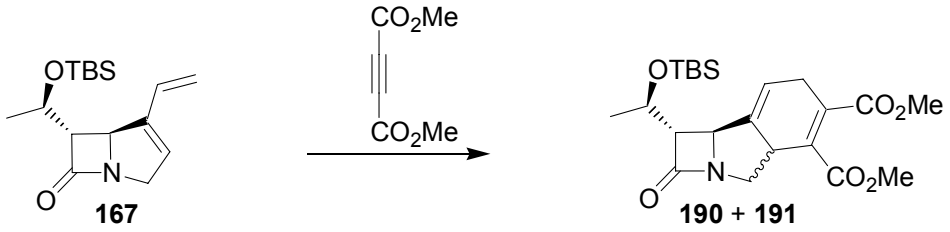


Schéma 154

	Quantité DMAD	*Solvant*	*Température, temps*	*Rendement, sélectivité* (**190** : **191**)
1	4 eq	CH_2Cl_2	80°C, 22 h[a]	**29%** (1 : 2,8)
2	20 eq	CH_2Cl_2	80°C, 22 h[a]	**44%** (1 : 2,8)
3	16 eq	-	80°C, 20 h	**86%** (1 : 2,8)
4	4 eq	H_2O, LiCl (4,86 M)	80°C, 20 h[a]	**36%** (1 : 2,1)
5	4 eq	Et_2O, $LiClO_4$ (5 M)	25°C, 7 j[a]	**54%** (1 : 1,6)
6	4 eq	Et_2O, $LiClO_4$ (5 M)	80°C, 23 h[a]	**89%** (1 : 1,8)
7	4 eq	[bmim]PF_6	80°C, 23 h	**84%** (1 : 2,8)

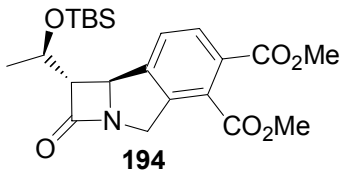
[a] Réactions réalisées dans des tubes vissés

Tableau 9. Mise au point des conditions de cycloaddition avec le diène 4/5 **167**.

Dans le dichlorométhane, lorsqu'un large excès de diénophile, vingt équivalents au lieu de quatre (entrées 1 et 2) est utilisé, le rendement passe de 29% à 44%. En l'absence de solvant, le mélange de diastéréomères est obtenu avec un bon rendement de 86% ainsi que le produit aromatisé **194** (entrée 3, Schéma 155). Toutefois ces conditions réactionnelles ne sont pas adaptées pour les diénophiles sous forme solide.

L'utilisation d'acides de Lewis (BF_3, BCl_3) a conduit à l'absence de réaction à basse température (-78°C) mais à la dégradation du substrat lorsque la température est remontée à

0°C. La réaction dans une solution aqueuse de chlorure de lithium[194] a donné un faible rendement de **36%** en **190** et **191** (entrée 4), accompagnés de 6% de **194** et de produits de dégradation. Ces résultats peu satisfaisants nous ont conduit chercher d'autres milieux réactionnels.



194

Schéma 155

Le perchlorate de lithium a été utilisé par Sauer en 1986[195] pour étudier l'influence sur la sélectivité *endo*/*exo* de la réaction de Diels-Alder et par Grieco au début des années 1990[196] pour mettre en évidence l'accélération de la réaction dans certains cas. Ce milieu réactionnel se présente sous forme d'une paire d'ions lâches qui forme dans l'éther diéthylique une solution très visqueuse d'agrégats ioniques de monoéthérates $[Li^+(OEt_2), ClO_4^-]$ et diéthérates $[Li^+(OEt_2)_2, ClO_4^-]$ pour des concentrations supérieures à 4,25 M.[197, 198, 199, 200]

L'utilisation d'une solution saturée de perchlorate de lithium (5 M) dans l'éther (LPDE) pour effectuer la réaction entre le diène 4/5 **167** et le DMAD a donné les cycloadduits **190** et **191** avec un bon rendement de 89% à 80°C (entrée 6). La réaction est lente à 25°C puisque seulement 54% de rendement sont obtenus après sept jours (entrée 5).

L'origine exacte des accélérations et des différences de sélectivités observées en utilisant le LPDE n'est pas encore complètement élucidée, divers effets ont été proposés :[201, 202]

- Un effet acide de Lewis des ions Li^+ associé notamment à leur grande concentration dans le milieu réactionnel,
- Un effet de pression interne (par analogie avec les réactions dans l'eau) qui forcerait la compression des réactifs pour conserver sa structure d'agrégats ioniques et créerait ainsi une pression interne (estimée à 10-20 kbar en comparant avec des réactions de Diels-Alder réalisées sous hautes pressions),

[194] Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164
[195] Braun, R.; Sauer, J. *Chem. Ber.* **1986**, *118*, 1269-1274
[196] Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595-4596
[197] Pocker, Y.; Buchholz, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2075-2084
[198] Pocker, Y.; Buchholz, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2905-2909
[199] Pocker, Y.; Ellsworth, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2276-2284
[200] Pocker, Y.; Ellsworth, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2284-2293
[201] Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761
[202] Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1306-1308

- La stabilisation d'un état de transition polaire de la réaction due à la grande polarité du milieu réactionnel a également été envisagée,
- Un effet de catalyse électrostatique (favorisant l'ionisation ou la dissociation de molécules) lié à la grande conductivité du milieu.

Il est difficile de préférer une explication plutôt qu'une autre pour la réaction étudiée. Il est vraisemblable que c'est une combinaison des effets postulés qui a permis d'obtenir un bon rendement dans la cycloaddition.

Les liquides ioniques sont des solvants écologiques car non volatils et ininflammables dont de nombreuses applications en synthèse organique ont été développées ces dernières années.[203, 204, 205] Le liquide ionique [bmim]PF_6 (hexafluorophosphate de *N*-butyl *N*-méthyl imidazolium) (Schéma 156) se comporte comme un solvant organique polaire insoluble dans l'eau, possédant une très forte pression interne. En synthèse, il est souvent utilisé en remplacement du LPDE à cause du potentiel explosif de celui-ci.[206, 207]

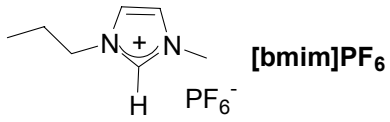
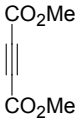
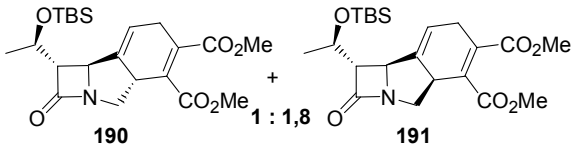
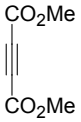
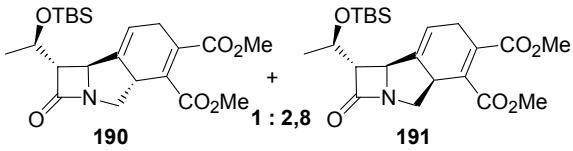
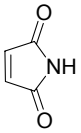
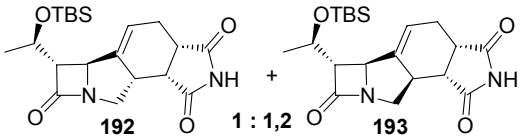
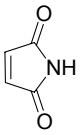
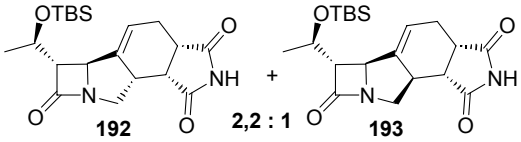
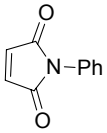
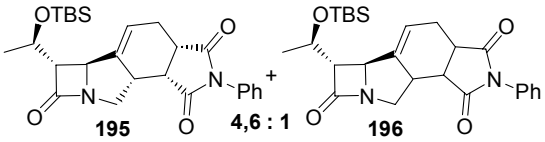


Schéma 156

La cycloaddition entre le diène 4/5 **167** et le DMAD dans le [bmim]PF_6 à 80°C conduit à **190** et **191** avec un bon rendement de 84% (entrée 7). En fin de réaction l'extraction des produits est effectuée en continu par de l'éther diéthylique, non miscible à ce liquide ionique. De manière générale, l'extraction des produits de réaction d'un liquide ionique peut s'avérer difficile et nécessiter de grandes quantités de solvants organiques, c'est l'inconvénient majeur de ce type de milieu réactionnel en plus de son coût élevé pour un solvant.

La synthèse des composés 4/5/6 a été réalisée dans le LPDE et le liquide ionique [bmim]PF_6 avec de bons rendements (Tableau 10). Dans tous les cas la réaction conduit à un mélange de diastéréomères. La sélectivité de la réaction dans le liquide ionique, est comparable à celle dans le dichlorométhane mais différente de celle dans le LPDE (Schéma 157).

[203] Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083
[204] Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3692
[205] Handy, S. T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2938-2944
[206] Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **1999**, *1*, 23-25
[207] Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 793-796

	Diénophile	*conditions*	*Rdt*	*Produits*
1		diénophile (4 eq), $LiClO_4$ (5 M), Et_2O, 80°C, 23 h[a]	**89%**	 **190** **1 : 1,8** **191**
2		diénophile (4 eq), [bmim]PF_6, 80°C, 23 h	**84%**	 **190** **1 : 2,8** **191**
3		diénophile (4 eq), $LiClO_4$ (5 M), Et_2O, 80°C, 23 h[a]	**92%**	 **192** **1 : 1,2** **193**
4		diénophile (4 eq), [bmim]PF_6, 80°C, 23 h	**73%**	 **192** **2,2 : 1** **193**
5		diénophile (4 eq), $LiClO_4$ (5 M), Et_2O, 80°C, 23 h[a]	**82%**	 **195** **4,6 : 1** **196**
6		diénophile (4 eq), $LiClO_4$ (5 M), Et_2O, 65°C, 16 h[a]	**74%**	Mélange de 3 diastéréomères
7		diénophile (4 eq), [bmim]PF_6, 45°C, 24 h	**81%**	Mélange de 3 diastéréomères

[a] Réactions réalisées dans des tubes vissés

Tableau 10. Formation des composés 4/5/6 par cycloadditions.

Dans le cas du DMAD, la diastéréosélectivité de la réaction est la même dans le liquide ionique et le dichlorométhane et elle est supérieure à celle observée dans le LPDE (Tableau 9, entrées 1, 2). Le produit majoritaire **191** provient d'une approche du diénophile par la face supérieure du diène (Schéma 157). Cette préférence est différente de celle observée avec les diènes 4/6 **168** et 4/7 **173** pour lesquels l'adduit majoritaire est obtenu par une approche par la face inférieure du diène (Schéma 153).

Dans le cas du maléimide, le cycloadduit majoritaire **192** dans le dichlorométhane (Tableau 8, entrée 3) et le liquide ionique (Tableau 10, entrée 4) est issu d'une approche *endo* du maléimide par la face inférieure du diène tandis que dans le LPDE, le produit majoritaire **193**

est obtenu par une approche *exo* du maléimide par la face supérieure du diène (Tableau 10, entrée 3).

Le remplacement du maléimide par le *N*-phénylmaléimide change la sélectivité de la réaction dans le LPDE, le cycloadduit majoritaire **195** provient cette fois d'une approche *endo* du diénophile par la face inférieure du diène (Tableau 10, entrée 5).

Dans le cas d'un diénophile dissymétrique, le problème de la régiosélectivité s'ajoute à celui de la diastéréosélectivité. Ainsi avec la méthylvinyl cétone, un mélange inséparable de 3 diastéréomères a été obtenu avec de bons rendements dans les deux milieux (Tableau 10, entrées 6 et 7).

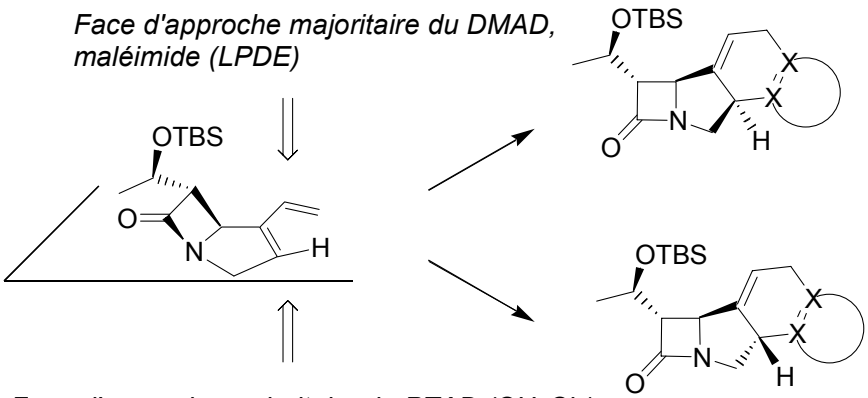


Schéma 157

Il est difficile pour l'instant d'expliquer les différences d'approche observées en fonction du diène, du diénophile et du solvant. Des études théoriques faisant intervenir le milieu réactionnel seraient sans doute nécessaires.

II.5.c- Détermination de la stéréochimie des adduits de Diels-Alder

La stéréochimie des adduits de Diels-Alder a été déterminée par différentes techniques RMN (NOESY, COSY, HMBC et HMQC) et par modélisation moléculaire (Spartan Pro, méthode semi-empirique PM3).

La stéréochimie des nouveaux centres stéréogènes a été déterminée grâce aux interactions NOESY avec les hydrogènes du noyau β-lactame H_c et H_d dont la stéréochimie est connue (Schéma 158). Par définition les protons H_{ku}, H_{lu} et H_{mu} sont au dessus du plan de la molécule, et H_{kd}, H_{ld} et H_{md} sont en dessous du plan de la molécule.

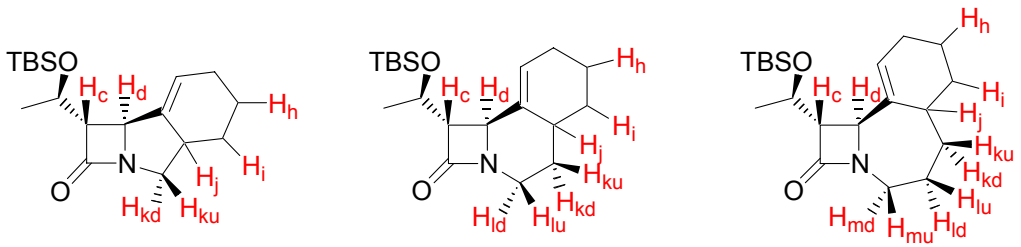


Schéma 158

Les corrélations nOe qui ont permis de déterminer la stéréochimie des produits sont représentées par des flèches dans le Schéma 159.

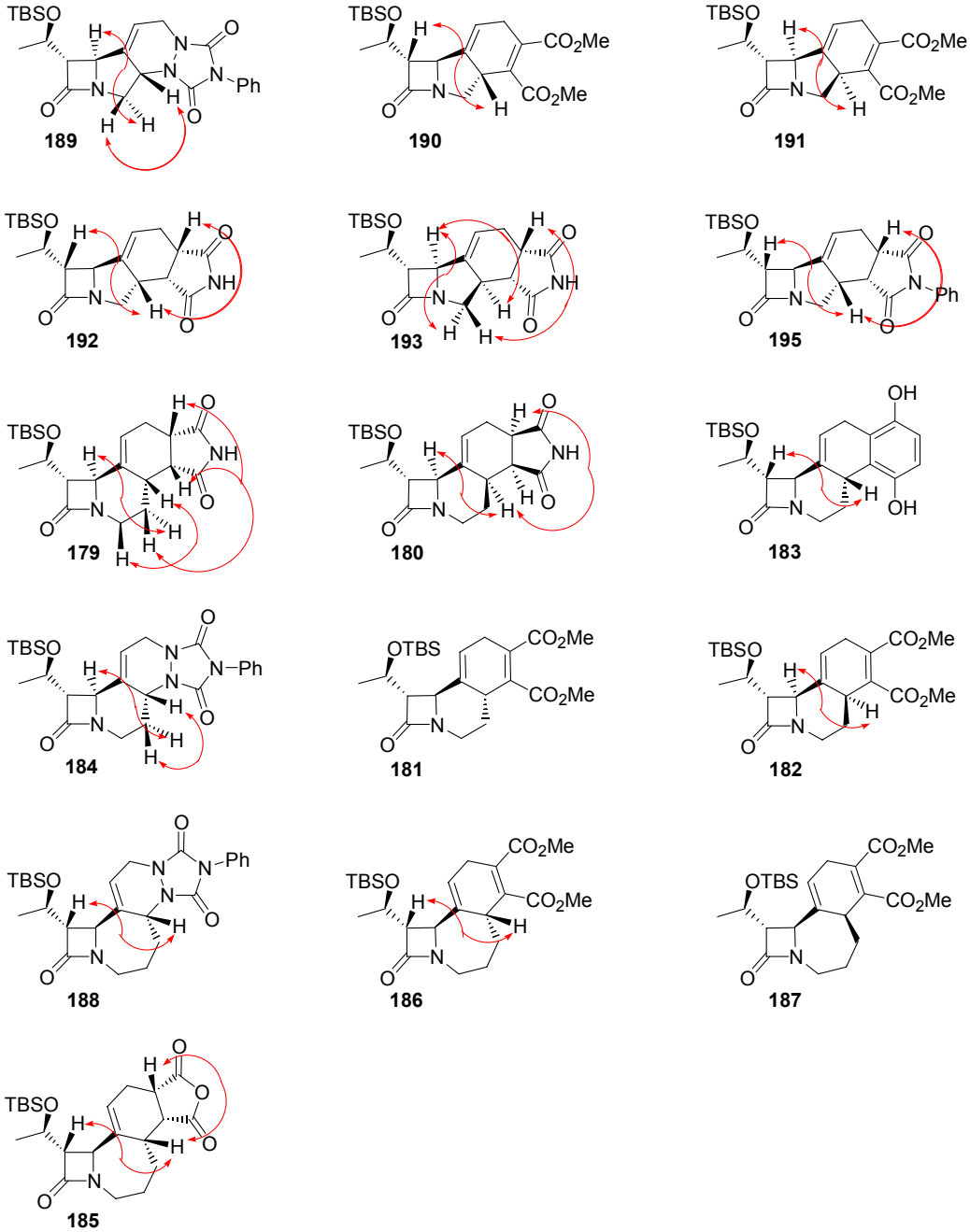


Schéma 159

La présence de corrélations nOe de H_j avec H_c ou H_d a permis de déterminer simplement la stéréochimie au niveau de H_j pour les composés 4/5/6 **190**, **191**, **192**, **193**, **195**, 4/6/6 **180**, **182**, **183**, et 4/7/6 **185**, **186**, **188**. La modélisation moléculaire a mis en évidence ces interactions en montrant la proximité spatiale de ces protons comme le montrent les exemples de **182** et **183** (Schéma 160).

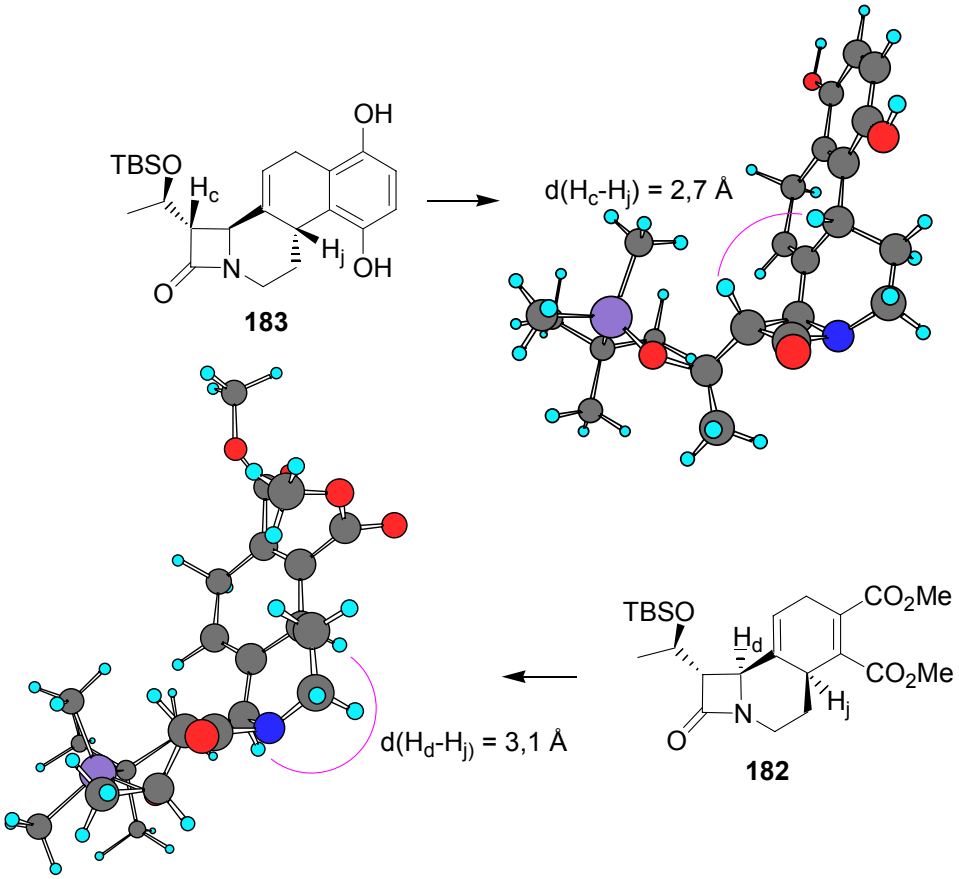


Schéma 160

Pour les composés 4/5/6 **189** et 4/6/6 **184**, c'est l'existence d'une interaction de H_j avec H_{ku} mais pas avec H_{kd} qui a été déterminante.

Pour le composé **179**, la détermination de la stéréochimie de H_j a été assez difficile, en effet H_j n'interagit ni avec H_c, ni avec H_d, mais par contre interagit avec H_{ku} et H_{kd}. Heureusement une corrélation Overhauser entre H_j et H_{lu} (et pas entre H_j et H_{ld}) indique que H_j est au dessus du plan de la molécule.

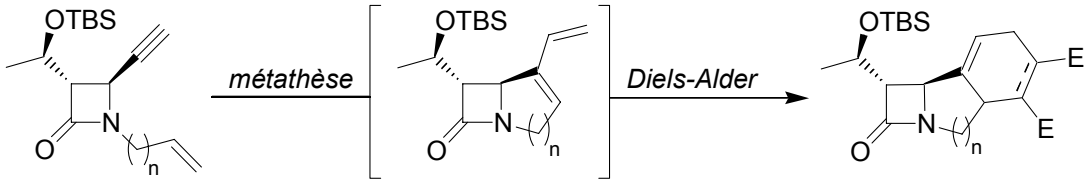
La stéréochimie au niveau de H_j des composés **181** et **187** a été élucidée par comparaison avec celles de **182** et **186** respectivement, les signaux RMN des protons intéressants n'étant pas correctement séparés des autres, même en faisant varier le solvant.

Etant donnée la structure des diénophiles et le mécanisme de la cycloddition de Diels-Alder, les protons H_h et H_i sont du même côté de la molécule lorsqu'ils existent. Pour les composés

4/5/6 **192**, **195**, 4/6/6 **180** et 4/7/6 **185**, la stéréochimie de ces centres a été déterminée par corrélation entre H_j et H_h. L'interaction de H_{ku} avec H_h ou $H_{h/i}$ a permis d'élucider les stéréochimies pour **193** et **180** respectivement.

II.6- Réactions de métathèse et de Diels-Alder « one-pot »[208]

Il était intéressant de réaliser les étapes de métathèse et de Diels-Alder en un seul pot de manière consécutive afin de construire les systèmes polycycliques **169** directement à partir des énynes **164** et de supprimer ainsi une purification par chromatographie sur colonne (Schéma 161).



171 **170** **169**

Schéma 161

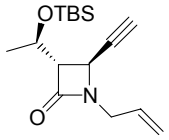
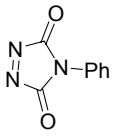
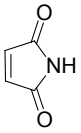
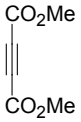
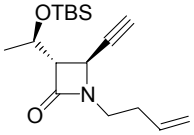
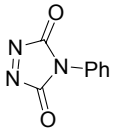
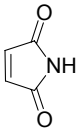
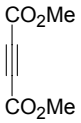
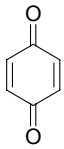
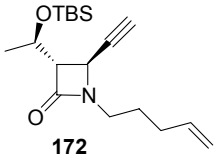
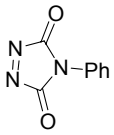
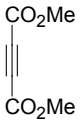
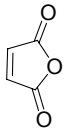
Expérimentalement, les réactions ont été effectuées dans des tubes vissés. Après la réaction de métathèse, le diénophile a été ajouté au milieu réactionnel pour effectuer la cycloaddition à la température requise. Les résultats des réactions « one pot » et la comparaison avec les étapes séparées sont présentés dans le Tableau 11.

Dans toutes les expériences, la diastéréosélectivité des réactions consécutives en un seul pot est la même que lorsque les réactions sont réalisées de manière séquentielle.

La séquence en seul pot conduit toujours à un meilleur rendement que les étapes séparées avec le PTAD comme diénophile (entrées 1, 4 et 8).

Avec l'ényne **165** et les diénophiles maléimide et DMAD, un changement de milieu réactionnel était nécessaire pour que la réaction de Diels-Alder ait lieu avec de bons rendements comme précédemment : le solvant a été concentré après la métathèse puis la cycloaddition a été effectuée dans le LPDE. Ce changement de milieu réactionnel entre les deux étapes entraîne une perte de rendement par rapport aux deux étapes séparées (entrées 2 et 3).

[208] Selon le *Journal officiel* du 18 avril 2001, le terme approprié en français pour désigner les réactions « one-pot » est réaction « monotope ». Cette expression étant peu usitée et peu imagée, les expressions « en un seul pot » et « one-pot » ont été utilisées pour décrire ces réactions dans le texte.
Source : commission générale de terminologie et de néologie, *Vocabulaire de la chimie et des matériaux*, **2004**.

	Enyne	*Diénophile*	*Conditions*	*Rdt « one-pot »*	*Rdt 2 étapes*
1	 **165**		*a*	**88%**	**78%**
2			*b*	**52%**	**79%**
3			*b*	**54%**	**82%**
4	 **166**		*c*	**84%**	**78%**
5			*d*	**97%**	**86%**
6			*d*	**54%**	**80%**
7			*d*	**50%**	**78%**
8	 **172**		*c*	**82%**	**65%**
9			*d*	**76%**	**71%**
10			*d*	**59%**	**43%**

Conditions réactionnelles : *a* : i) Grubbs 2 (5%), CH_2Cl_2, 60°C, 24 h ; ii) diénophile (2 eq), TA, 20 h.

b : i) Grubbs 2 (5%), CH_2Cl_2, 60°C, 24 h ; ii) diénophile (4 eq), LPDE, 65°C, 22 h.

c : i) Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2, 80°C, 24 h ; ii) diénophile (2 eq), TA, 20 h.

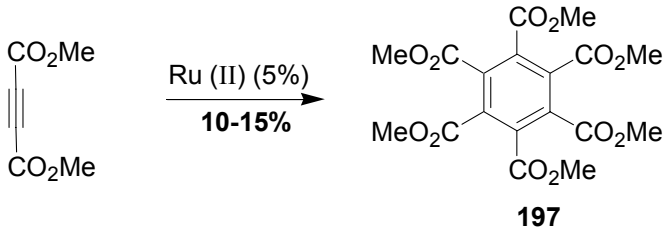
d : i) Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2, 80°C, 24 h ; ii) diénophile (4 eq), 80°C ou 65°C, 24 h.

Tableau 11. Etude comparative des réactions de métathèse et Diels-Alder en un seul pot et en 2 étapes.

Une amélioration des rendements par le procédé « one-pot » par rapport aux étapes réalisées séparément est observée avec le maléimide pour l'ényne **166** (entrée 5) et l'anhydride maléique pour l'ényne **172** (entrée 10).

La séquence « one-pot » entre le DMAD et l'ényne **166** conduit à un rendement largement inférieur à celui des étapes séparées (entrée 6) tandis qu'avec l'ényne **172**, une amélioration du rendement en cycloadduits est observée (entrée 9). Ces résultats sont surprenants car jusqu'à présent les familles des composés 4/6 et 4/7 ont montré une réactivité similaire.

De plus le procédé « one-pot » avec le DMAD conduit dans tous les cas à la formation du produit **197** avec un rendement compris entre 10 et 15% (Schéma 162). Ce composé peut provenir soit d'une triple métathèse ényne, soit d'une cyclotrimérisation. Cette dernière hypothèse semble plus vraisemblable car ce composé a pu être obtenu en faisant réagir le DMAD avec différents complexes de ruthénium (II) : catalyseur de Grubbs, $(cod)Ru(met)_2$, $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$. Les rendements sont toujours compris entre 10 et 15%, la réaction semble ainsi être stoechiométrique. En présence de $RuCl_3$, aucune réaction n'est observée.



197

Schéma 162

La séquence en un seul pot avec la *para*-benzoquinone conduit à un mélange de produits dont **183** a pu être isolé avec un rendement de 50% (entrée 7). La formation de nombreux sous-produits a été observée en CCM après la cycloaddition. Ces sous-produits n'étant pas observés dans le cas des étapes séparées, ils proviennent vraisemblablement de réactions secondaires dues à la présence du catalyseur de Grubbs.

La réalisation des étapes de métathèse et de Diels-Alder en un seul pot a ainsi permis d'améliorer les rendements de formation de certains cycloadduits. Il a été observé précédemment que la métathèse des énynes **165**, **166** et **172** conduisait toujours à la présence résiduelle d'ényne en fin de réaction (paragraphe II.4.a). Comme le suggère le rendement de 97% pour la séquence « one-pot » entre l'ényne **166** et le maléimide (entrée 5), les meilleurs rendements obtenus suivant ce procédé proviennent sans doute de la conversion totale de l'ényne en diène pouvant ensuite réagir avec le diénophile.

III.- Synthèse de β-lactames polycycliques fonctionnalisés

III.1- Fonctionnalisation des β-lactames polycycliques

III.1.a- Hydrogénation de la double liaison

Nous avons décrit précédemment que la configuration 1β du méthyle des 1β-méthylcarbapénèmes ou du cycle C du sanfétrinème confère à ces composés une meilleure activité antibiotique. Afin de se rapprocher de la structure du sanfétrinème, l'hydrogénation de la double liaison des cycloadduits tricycliques **169** a donc été envisagée (Schéma 163).

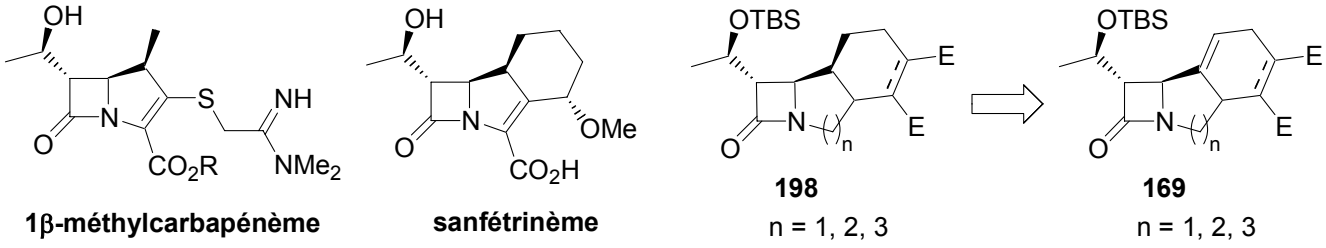


Schéma 163

Des tentatives de réduction ont été effectuées sur les produits 4/5/6 **189** et 4/6/6 **184** (Schéma 164). La réduction du composé 4/5/6 **189** par catalyse hétérogène (palladium sur charbon) donne avec un rendement de 90% un mélange inséparable de deux diastéréomères **199** en proportion 3 : 1. La réaction n'est donc pas sélective et requiert 30 à 40% en masse de palladium sur charbon.

La réduction du composé 4/6/6 **184** par catalyse homogène (5% de catalyseur), sous pression d'hydrogène (50 bar) à 50°C dans l'éthanol pendant 21 heures n'a conduit qu'à des traces de produit de réduction **200**, quelque soit le système catalytique utilisé (catalyseur de Wilkinson, $RuCl_3$ ou $[Ir(cod)Cl)]_2$ avec de la triphénylphosphine).

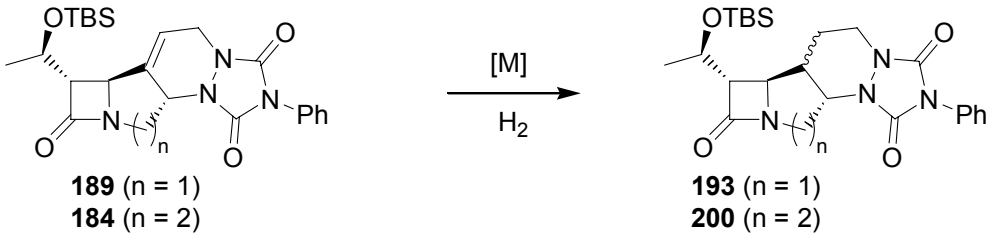


Schéma 164

Les essais de réduction par catalyse hétérogène ou homogène ont donc été peu concluants.

III.1.b- Introduction de la fonction ester sur le cycle B

La fonction ester présente sur le cycle B des β-lactames est indispensable à leur activité antibiotique. L'introduction de cette fonctionnalité a été envisagée par alkylation en α du noyau aromatique de **194**, lui-même obtenu par aromatisation du mélange des cycloadduits **190** et **191** (Schéma 165).

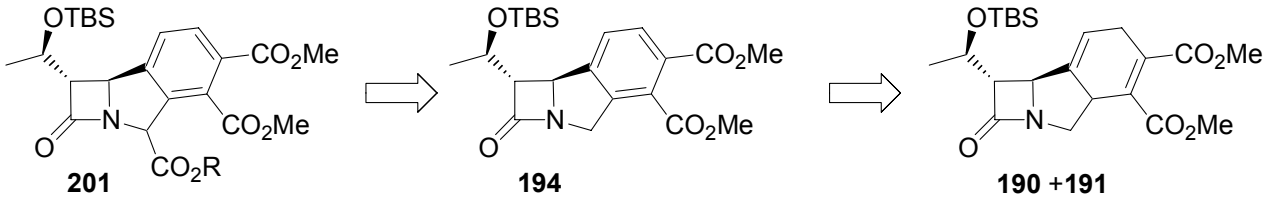
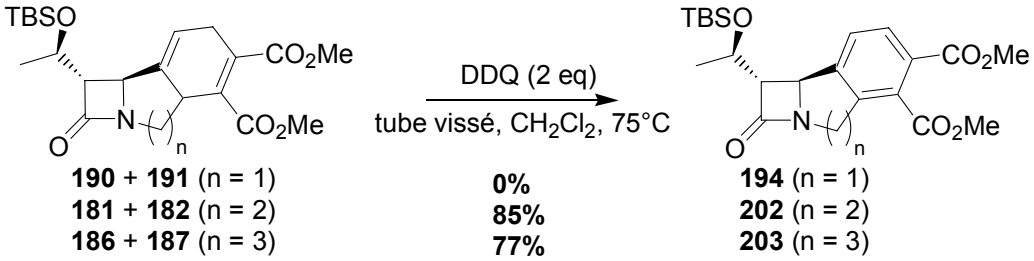


Schéma 165

Dans un premier temps l'aromatisation avec le DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) a été essayée.[209] Tandis que l'aromatisation des composés 4/6/6 et 4/7/6 par le DDQ a conduit aux composés attendus **202** et **203** avec de bons rendements, le produit désiré **194** n'a pas pu être obtenu par cette méthode (Schéma 166).



190 + **191** (n = 1) **0%** **194** (n = 1)
181 + **182** (n = 2) **85%** **202** (n = 2)
186 + **187** (n = 3) **77%** **203** (n = 3)

Schéma 166

L'aromatisation du mélange des cycloadduits 4/5/6 **190** et **191** s'est avérée difficile sans doute à cause de la création de nouvelles tensions de cycle. D'autres méthodes d'aromatisation ont été essayées. La réaction de **190** et **191** avec le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) a fourni le produit **194** avec un rendement de 35%. L'oxydation sur palladium sur charbon (un équivalent massique de palladium sur charbon, toluène au reflux pendant 4 jours) a donné un bon rendement de 75%.[210] Toutefois la réaction requiert une grande quantité de palladium sur charbon, ces conditions réactionnelles ne sont donc pas satisfaisantes. L'aromatisation a également pu être réalisée par réaction avec deux équivalents de carbonate de potassium pour conduire à **194** avec un rendement de 70% (Schéma 167).[211]

[209] Moreau, P.; Guillaumet, G.; Coudert, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3407-3414
[210] Charlton, J. L.; Chee, G.; McColeman, H. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1454-1462
[211] Carreno, M. C.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755-2757

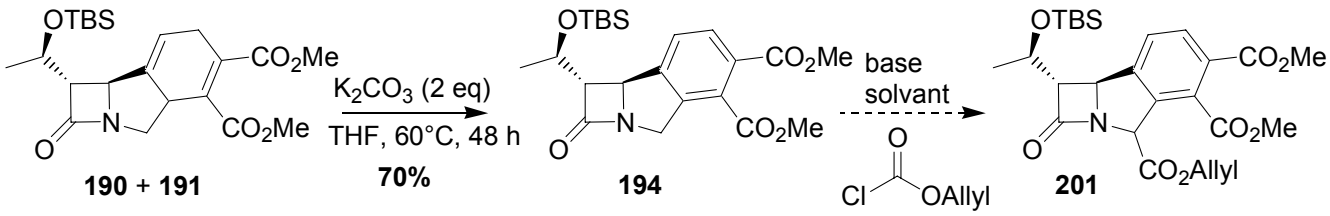


Schéma 167

L'alkylation par le chloroformiate d'allyle a ensuite été tentée en utilisant diverses bases (LDA, LHMDS, *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi) et divers solvants (THF, Et_2O, THF/TMEDA, THF/HMPA). Toutefois ces essais n'ont pas permis d'obtenir le produit souhaité **201**, seule la formation de produits de dégradation a été observée.

Les tentatives de fonctionnalisation des cycloadduits n'ayant pas abouti, une voie de synthèse de composés 4/6/6 possédant une fonction ester sur le cycle B a été développée.

III.2- Synthèse de composés 4/6/6 fonctionnalisés

III.2.a- Bibliographie

Le groupe de Barrett s'est déjà intéressé à la synthèse de composés 4/6 avec une fonction ester sur le cycle B (Schéma 168).[212] Le composé **206** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères par réaction du vinyl azétidinone **204** avec le glyoxalate d'éthyle, acétylation, puis allylation de **205**. Toutefois la formation du bicycle par métathèse avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération n'a pas été possible.

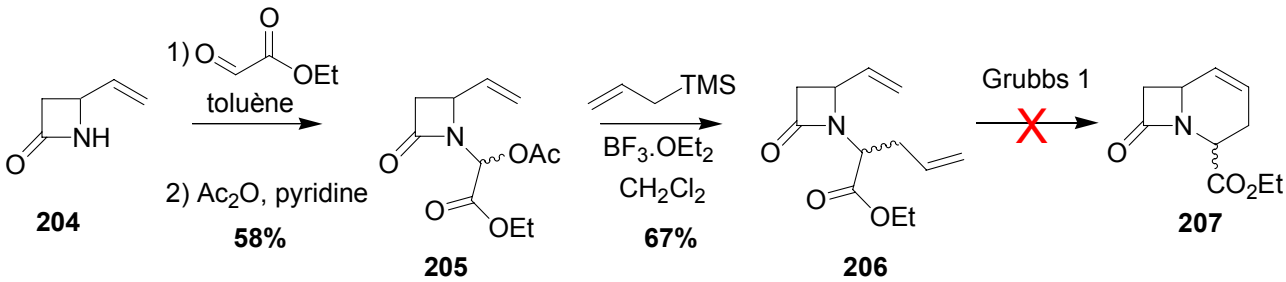


Schéma 168

Ce résultat est peu surprenant puisqu'en série non fonctionnalisée Barrett avait déjà montré que la formation des bicycles 4/5 et 4/6 par métathèse avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération n'était pas possible en utilisant un vinyl azétidinone (Schéma 169).[181]

[212] Barrett A. G. M.; Ahmed, M.; Baker, S. P.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716-3721

La stratégie de fonctionnalisation a néanmoins été mise à profit par Barrett pour la synthèse des composés bicycliques 4/7 et 4/8 (Schéma 170).



Schéma 169

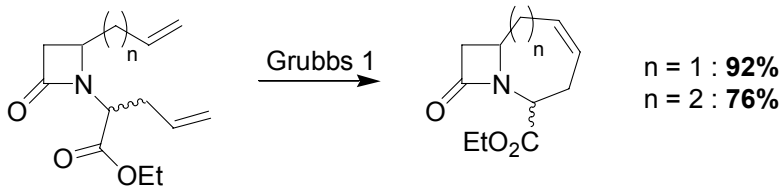


Schéma 170

III.2.b- Rétrosynthèse

Dans notre cas l'utilisation d'un éthynyl azétidinone plutôt que d'un vinyl azétidinone a permis de synthétiser les bicycles 4/5 et 4/6 non fonctionnalisés, témoignant ainsi d'une réactivité différente entre des composés de structure pourtant similaire.

Dès lors la rétrosynthèse que nous avons envisagée est basée sur la même stratégie que celle développée pour les composés non fonctionnalisés. Les composés tricycliques **208** peuvent être obtenus par réaction de Diels-Alder à partir des diènes correspondants **209**, eux-mêmes formés par métathèse à partir des énynes fonctionnalisés **210** (Schéma 171).

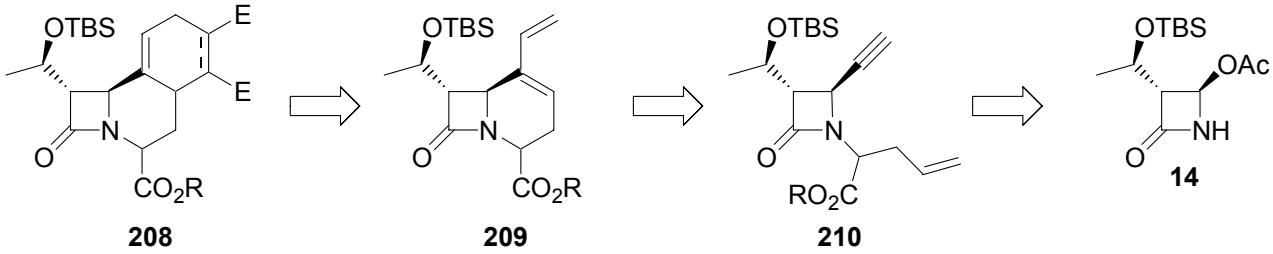


Schéma 171

III.2.c- Synthèse des diènes

L'azétidinone **164** synthétisé précédemment est alkylée par le bromoacétate d'éthyle puis allylée pour conduire au mélange de diastéréomères **212** et **213** en proportions 1 : 1,1. Cependant la réaction n'est pas totale et la purification par MPLC permet de séparer le diastéréomère **213** (obtenu ainsi avec un rendement de 40%) et le diastéréomère **212** (37%) contaminé par du produit de départ **211**.

L'ényne **213** est déprotégé et la cyclisation de **214** par métathèse fournit le diène **215** avec de bons rendements quel que soit le catalyseur de Grubbs utilisé (1ère ou de 2ème génération).

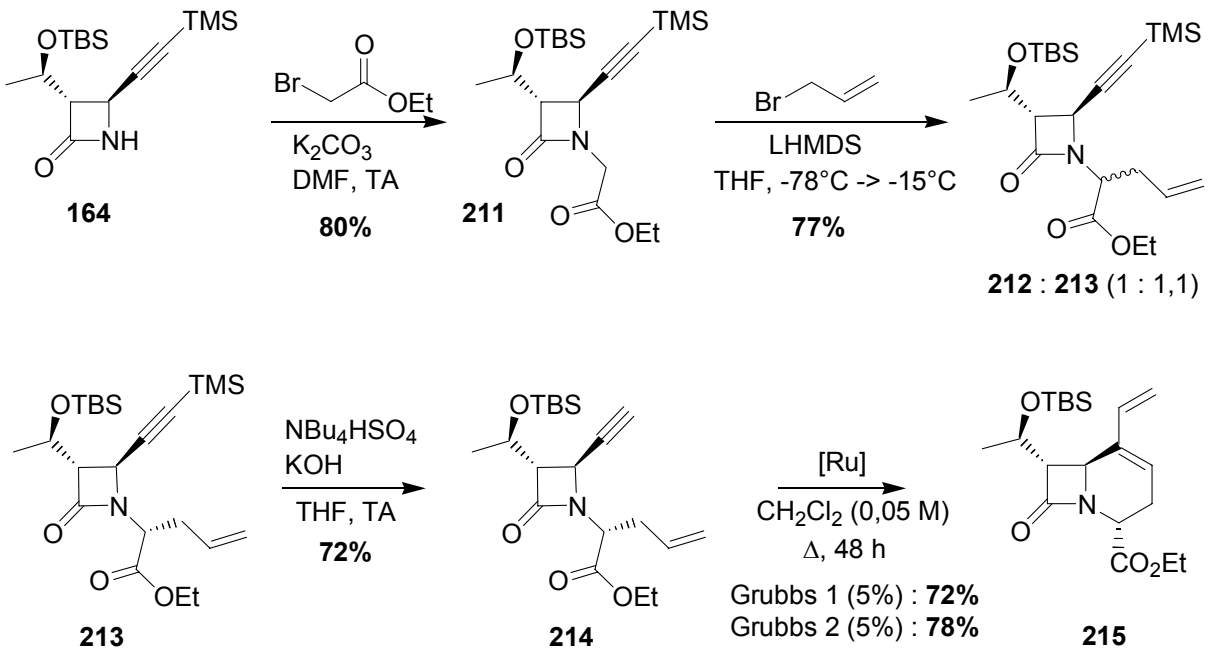


Schéma 172

L'étude RMN NOESY n'a pas permis de déterminer la stéréochimie au niveau du carbone portant la fonction ester du diène **215**. Dès lors le mélange des composés **212** et **211** a été engagé dans les réactions de déprotection et de métathèse pour donner le diène **216** dont la stéréochimie a été élucidée par RMN NOESY (Schéma 173). La présence d'une corrélation entre H_d et H_{ld} indique que la fonction ester est au dessus du plan de la molécule pour le diène **216**.

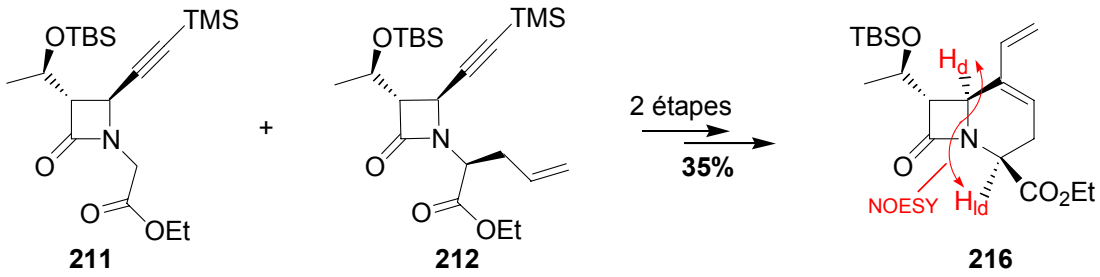


Schéma 173

La stéréochimie de **215** est déduite de celle de **216**. Le diène bicyclique **215** possède la stéréochimie requise pour l'activité antibiotique des β-lactames de type péname (Schéma 116), et par chance c'est celui qui est le plus facilement accessible étant donnés les problèmes de purification au niveau de l'étape d'allylation.

III.2.d- Cycloadditions

Le diène **215** a ensuite été engagé dans des cycloadditions de Diels-Alder avec trois diénophiles. Les conditions réactionnelles utilisées pour le diène 4/6 non fonctionnalisé (2 à 4 équivalents de diénophile, dichlorométhane, température ambiante ou chauffage) ont pu être employées avec succès (Tableau 12). Les cycloadduits **217**-**221** ont été obtenus avec des rendements allant de 74 à 93%.

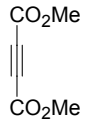
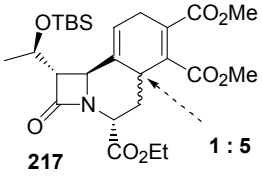
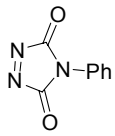
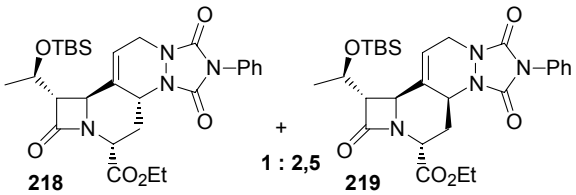
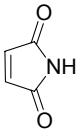
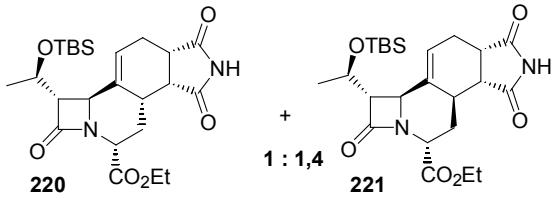
	Diénophile	*Conditions*	*Rdt*	*Produits*
1		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 65°C, 24 h	**93%**	 **217** **1 : 5**
2		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), TA, 20 h.	**74%**	 **218** **1 : 2,5** **219**
3		diénophile (4 eq), CH_2Cl_2 (0,05 M), 65°C, 24 h	**89%**	 **220** **1 : 1,4** **221**

Tableau 12. Cycloadditions de Diels-Alder avec le diène 4/6 **215**

La réaction fournit avec chaque diénophile un mélange de deux diastéréomères. La cycloaddition avec le DMAD conduit à un mélange inséparable dont la stéréochimie du diastéréomère majoritaire n'a pu être déterminée (entrée 1).

Le cycloadduit majoritaire avec le maléimide et le PTAD provient d'une approche du diénophile par la face supérieure du diène (approche *exo* pour le maléimide), du même côté que le noyau β-lactame (Schéma 174). Cette sélectivité est différente de celle observée avec le diène non fonctionnalisé 4/6 **168** pour lequel l'approche du diénophile se fait préférentiellement par la face inférieure du diène (Schéma 153). La présence de la fonction ester de **215** gêne sans doute l'approche du diénophile par la face inférieure du diène et entraîne le changement de sélectivité constaté.

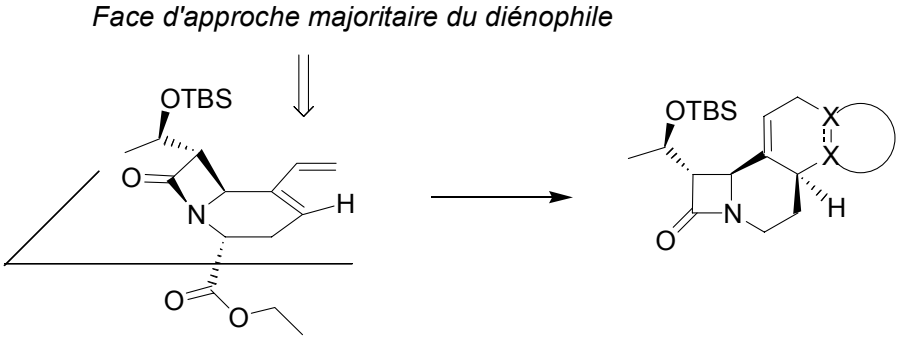


Schéma 174

La stéréochimie des produits a de nouveau été élucidée par RMN et modélisation moléculaire (Spartan Pro, méthode semi-empirique PM3). Les corrélations nOe stéréodéterminantes sont indiquées par des flèches dans le Schéma 175. La présence de corrélations nOe de H_j avec H_d (**219** et **221**) ou H_l (**218** et **220**) a permis de déterminer la stéréochimie au niveau de H_j. Les interactions de H_h/H_i avec H_{ku} ont donné l'information structurale au niveau de H_h et H_i.

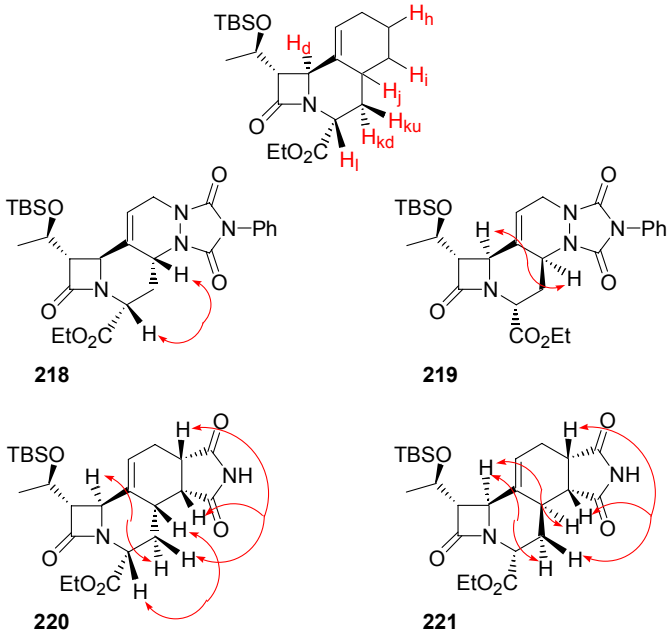


Schéma 175

III.2.e- Réactions de métathèse et Diels-Alder « one-pot »

Comme précédemment, les réactions de métathèse et de Diels-Alder ont été réalisées en un seul pot dans des tubes vissés sans purification intermédiaire (Schéma 176, Tableau 13). La séquence donne un meilleur rendement en cycloadduits uniquement dans le cas du PTAD (entrée 2). Des rendements décevants ont été obtenus avec les diénophiles maléimide et DMAD (entrées 1 et 3).

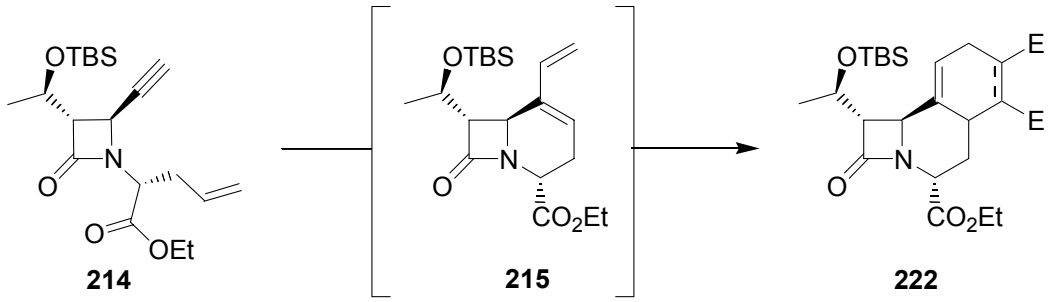
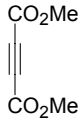
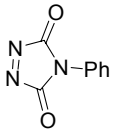
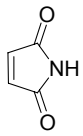


Schéma 176

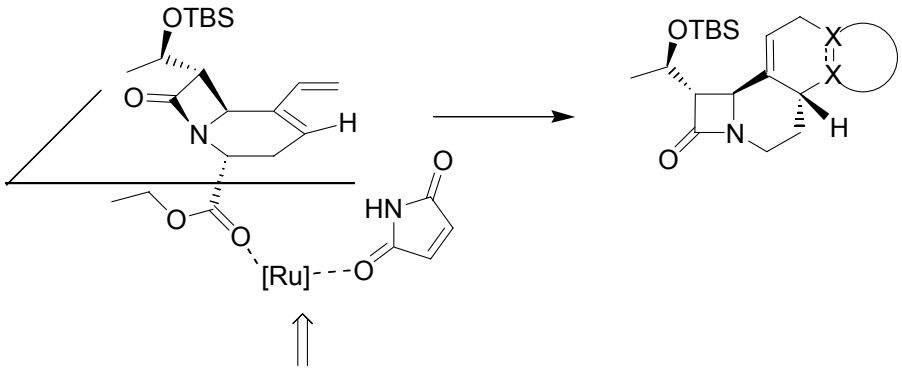
	Diénophile	*Conditions*	*Produits*	*Rdt « one-pot » (Sélectivité)*	*Rdt 2 étapes (Sélectivité)*
2		*b*	**217**	**31%** (**1** : **3**)	**69%** (**1** : **5**)
1		*a*	**218** : **219**	**74%** (**2,7** : **1**)	**58%** (**1** : **2,5**)
3		*b*	**220** : **221**	**39%** (**1,8** : **1**)	**73%** (**1** : **1,4**)

Conditions réactionnelles : *a* : i) Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2, 60°C, 24 h ; ii) diénophile (4 eq), TA, 24 h.

b : i) Grubbs 1 (5%), CH_2Cl_2, 60°C, 24 h ; ii) diénophile (4 eq), 65°C, 24 h.

Tableau 13. Réactions de métathèse et de Diels-Alder « one-pot » avec l'ényne **213**

Une différence de sélectivité dans la réaction de Diels-Alder est observée entre les deux méthodes. Dans le procédé « one-pot » et avec les diénophiles maléimide et PTAD, le cycloadduit majoritaire provient désormais d'une approche par la face inférieure du diène **215** formé lors de la métathèse (approche *endo* dans le cas du maléimide). Cette approche préférentielle peut être expliquée par une complexation du diénophile et de la fonction ester au ruthénium présent dans le milieu réactionnel orientant ainsi l'approche du diénophile (Schéma 177).



Face d'approche préférentielle du maléimide et du PTAD

Schéma 177

Une voie d'accès par métathèse aux β-lactames 4/6/6 fonctionnalisés par une fonction ester sur le cycle B a ainsi été développée avec succès pour la première fois. De tels composés devraient présenter une meilleure activité biologique que leurs analogues non fonctionnalisés.

IV.- Synthèse sur support solide

IV.1- Bibliographie

IV.1.a- Principe

La synthèse sur support solide a été introduite en 1963 par Merrifield (Prix Nobel de Chimie en 1984).[213] Cette technique consiste à greffer un substrat sur un support solide puis à effectuer des étapes de synthèse à partir de ce support jusqu'à obtenir la molécule cible par dégreffage en fin de synthèse. Entre chaque étape, la filtration pour éliminer les réactifs en excès et le lavage du support solide sont les seuls traitements et purifications nécessaires. Grâce à ces procédés simples, la synthèse sur support solide peut être automatisée et réalisée avec plusieurs substrats et réactifs en parallèle.[214, 215]

La molécule est fixée au support solide par l'intermédiaire d'un bras de couplage, celui-ci est directement lié au support solide ou par le biais d'un espaceur, l'ensemble est communément appelé « résine » (Schéma 178). Quelques résines d'utilisation courante sont représentées dans le Schéma 179. Les résines de Wang[216] et de Rink[217] sont synthétisées à partir de la résine de Merrifield par greffage d'un nouveau bras de couplage.

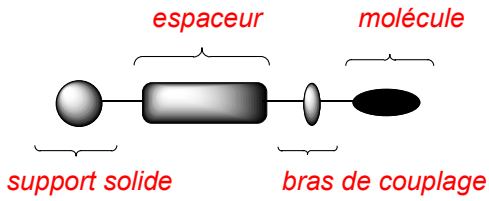


Schéma 178

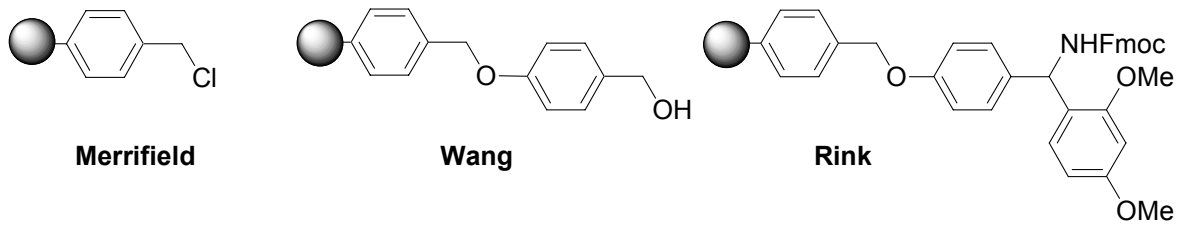


Schéma 179

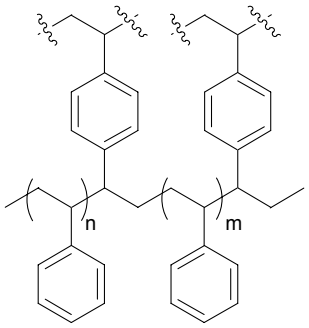
[213] Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154
[214] Brown, R. A.; Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Synlett* **1998**, 817-827
[215] Terrett, N. K. *Combinatorial Chemistry* **1998**, Oxford University Press : Oxford
[216] Wang, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333
[217] Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790

IV.1.b- Description de la résine[218]

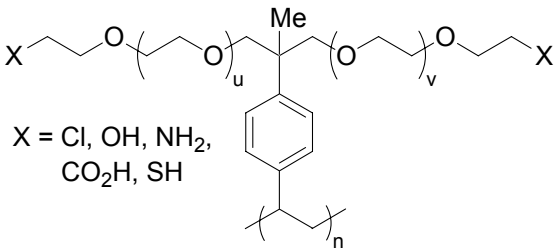
Le support solide

Les supports solides les plus couramment utilisés sont d'une part un copolymère de polystyrène avec 1 à 2% de 1,4-divinylbenzène (PS-DVB), et d'autre part un copolymère de polystyrène, divinylbenzène et d'éthylène glycol (PS-PEG)[219] appelé Tentagel (Schéma 180). La taille des billes est généralement de 100-200 mesh (75-150 μm de diamètre), et la copolymérisation avec 1 à 2% de divinylbenzène permet d'assurer une matrice tridimensionnelle à la fois souple et robuste. La souplesse est nécessaire pour assurer un gonflement maximum de la bille dans le solvant réactionnel offrant ainsi une grande surface d'échange avec les réactifs, et la robustesse confère une stabilité thermique et mécanique indispensable pour une succession de réactions.

Le support solide PS-DVB possède une bonne stabilité thermique et des bonnes propriétés de gonflement dans les solvants organiques usuels mais pas dans les solvants protiques. Le support PS-PEG (Tentagel) est moins stable mais gonfle bien dans les solvants organiques et protiques (eau incluse).



PS-DVB



PS-PEG : Tentagel

Schéma 180

L'espaceur

Le rôle principal de l'espaceur est d'éloigner la molécule greffée de la matrice polymère afin de diminuer les interactions stériques avec celle-ci et de faciliter l'accès des réactifs. L'espaceur peut également influencer la stabilité du greffage et les propriétés de gonflement. Les chaînes de polyéthylèneglycol des résines Tentagel peuvent notamment être assimilées à des espaceurs.

[218] Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157
[219] Bayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 113

Le bras de couplage

Le bras de couplage permet d'attacher la molécule au support solide et de la libérer en fin de synthèse. Leur nature est souvent inspirée des groupes protecteurs utilisés en solution. Le choix du bras de couplage dépend du substrat mais aussi des réactions qui vont être effectuées : elles ne doivent pas entraîner la coupure de la molécule greffée, et le dégreffage ne doit pas entraîner de dégradation de la molécule. Le bras de couplage peut être « passif », c'est-à-dire mettant à profit une fonctionnalité de la molécule finale (alcool, amine, acide par exemple) pour greffer le substrat sur le support solide, ou « actif » (« traceless »),[220] c'est-à-dire ne permettant pas de savoir par où la molécule était greffée.

IV.1.d- Applications en chimie combinatoire

A partir d'une molécule (ou d'un motif) de structure établie à l'avance, la chimie combinatoire a pour but de synthétiser une bibliothèque de molécules analogues en faisant varier la structure des réactifs.[221] La stratégie de synthèse la plus couramment utilisée est la méthode Split qui consiste à effectuer des réactions en parallèle (réactifs A, B, C) puis à recombiner les produits après chaque étape avant de les redistribuer pour l'étape suivante (réactifs D, E, F) de façon à réaliser toutes les combinaisons possibles de réactions successives en un nombre d'étapes minimum (Schéma 181).

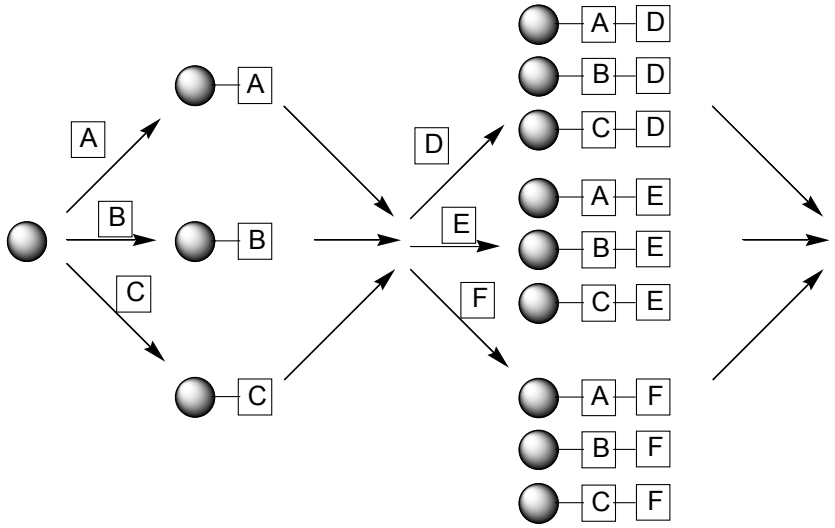


Schéma 181

Pendant longtemps la synthèse sur support solide a été dédiée presque exclusivement à la synthèse de peptides et d'oligonucléotides. La synthèse de 1,4-benzodiazépines publiée par

[220] Blanet, P.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607-2624
[221] Terret, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135-8173

Ellman en 1992 a suscité un regain d'intérêt pour cette discipline car elle a mis en avant le potentiel de cette technique pour la recherche de molécules d'intérêt pharmaceutique (Schéma 182).[222] Le substrat est un dérivé 2-aminobenzophénone greffé par un bras de couplage [4-(hydroxyméthyl)phénoxy]acétate sur une résine de polystyrène aminométhylée. Dans un premier temps, un couplage peptique permet d'introduire différents groupements R_1, puis après cyclisation l'alkylation par différents groupements R_2 conduit après dégreffage à une bibliothèque de 1,4-benzodiazépines.

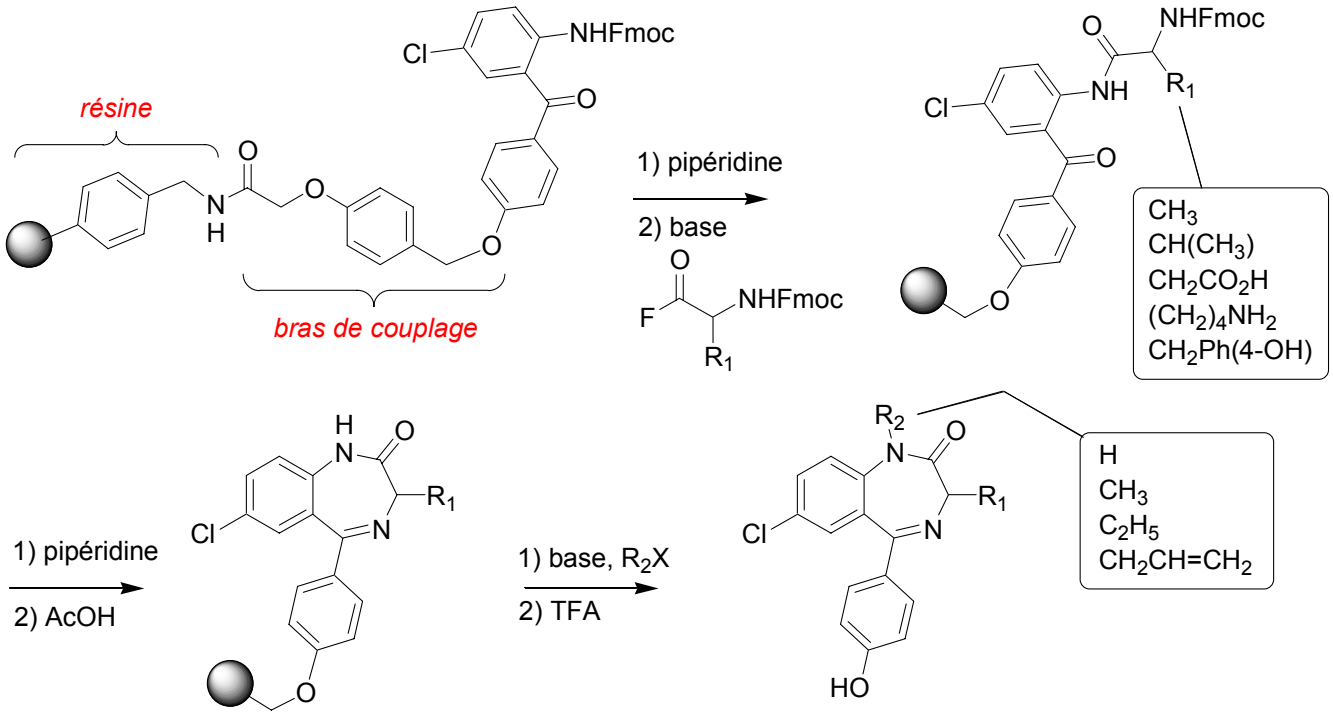


Schéma 182

Depuis cette application, la chimie combinatoire a été largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour optimiser la structure d'une « touche » (transformer un « hit » en « lead »). De nombreuses synthèses ont été effectuées sur support solide, et des exemples intéressants de relation structure-activité biologique ont été publiés.[223, 224]

En 1995, l'institut de recherche Affymax a publié la synthèse d'analogues du captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (Schéma 183).[225]

[222] Bunin, B. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998
[223] Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693-753; Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 369-418
[224] Ortholand, J. Y. *L'actualité chimique* **2003**, *4-5*, 103-107
[225] Murphy, M. M.; Schullek, J. R.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7029-7030

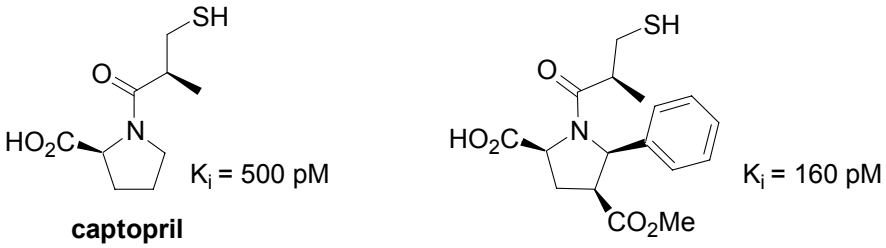


Schéma 183

La synthèse est réalisée à partir d'acides aminés greffés sur une résine Tentagel possédant un bras de couplage Sasrin (« superacid sensitive resin ») en utilisant la méthode Split (Schéma 184). La formation des imines avec quatre aldéhydes différents puis la cycloaddition 1,3-dipolaire avec cinq diénophiles suivie de l'acylation permet de synthétiser en sept étapes une bibliothèque de 240 structures pouvant exister sous forme de plusieurs diastéréomères.

L'évaluation biologique de ces composés a permis de trouver une molécule dont l'affinité pour l'enzyme de conversion est trois fois supérieure à celle du captopril (Schéma 183).

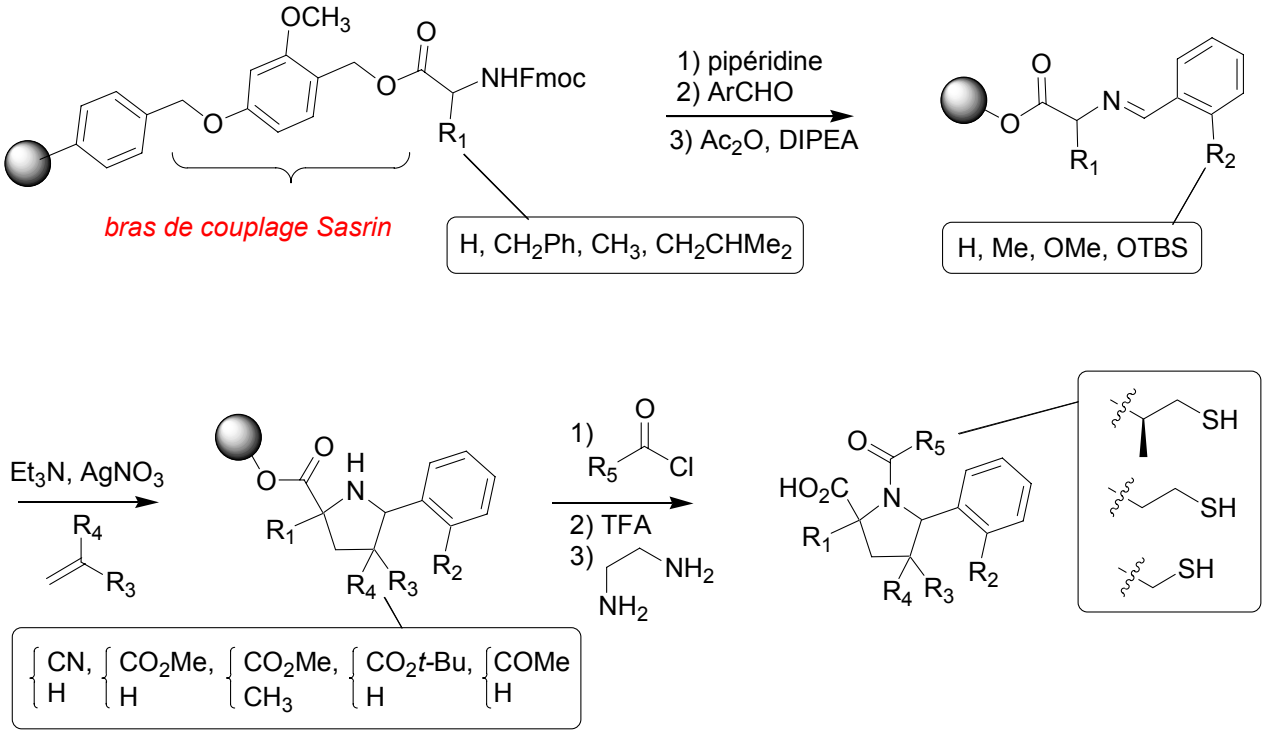
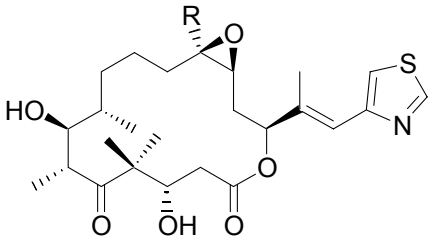


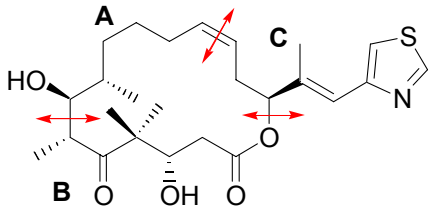
Schéma 184

Les épothilones sont des macrolides à fort potentiel anticancéreux, en particulier vis-à-vis de cellules tumorales résistantes au Taxol®. Depuis leur isolement en 1993 et la détermination de leur structure en 1996, les épothilones ont suscité un intérêt considérable de la part de laboratoires académiques et pharmaceutiques. L'épothilone B est actuellement en

phase II des études cliniques. En 1997, Nicolaou a publié la synthèse sur support solide d'analogues d'épothilones, afin d'étudier la relation structure-activité.[226] La rétrosynthèse envisagée permet de couper la molécule en trois fragments (A, B, C) sources de diversité (Schéma 185).



épothilone A (R = H)
épothilone B (R = Me)



rétrosynthèse envisagée

Schéma 185

La synthèse a été réalisée à partir de la résine de Merrifield (Schéma 186). Après formation d'un bras de couplage iodure de phosphonium, le fragment A est greffé sur le support solide par formation de l'oléfine. Après déprotection et oxydation de l'alcool primaire, le traitement par le dianion du fragment B entraîne la formation non contrôlée d'un mélange de diastéréomères. Après couplage avec le fragment C, la cyclisation par métathèse entraîne le degreffage du support solide et conduit aux macrocycles attendus (avec l'oléfine de géométrie *Z* ou *E*). Il n'y a aucune trace du bras de couplage dans le produit final, c'est un couplage actif (« traceless »).

En fin de réaction chaque réacteur contient quatre produits à séparer issus des réactions non sélectives.

[226] Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Li, T.; Pastor, J.; Winssinger, N.; He, Y.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; Giannakakou, P.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2097-2103

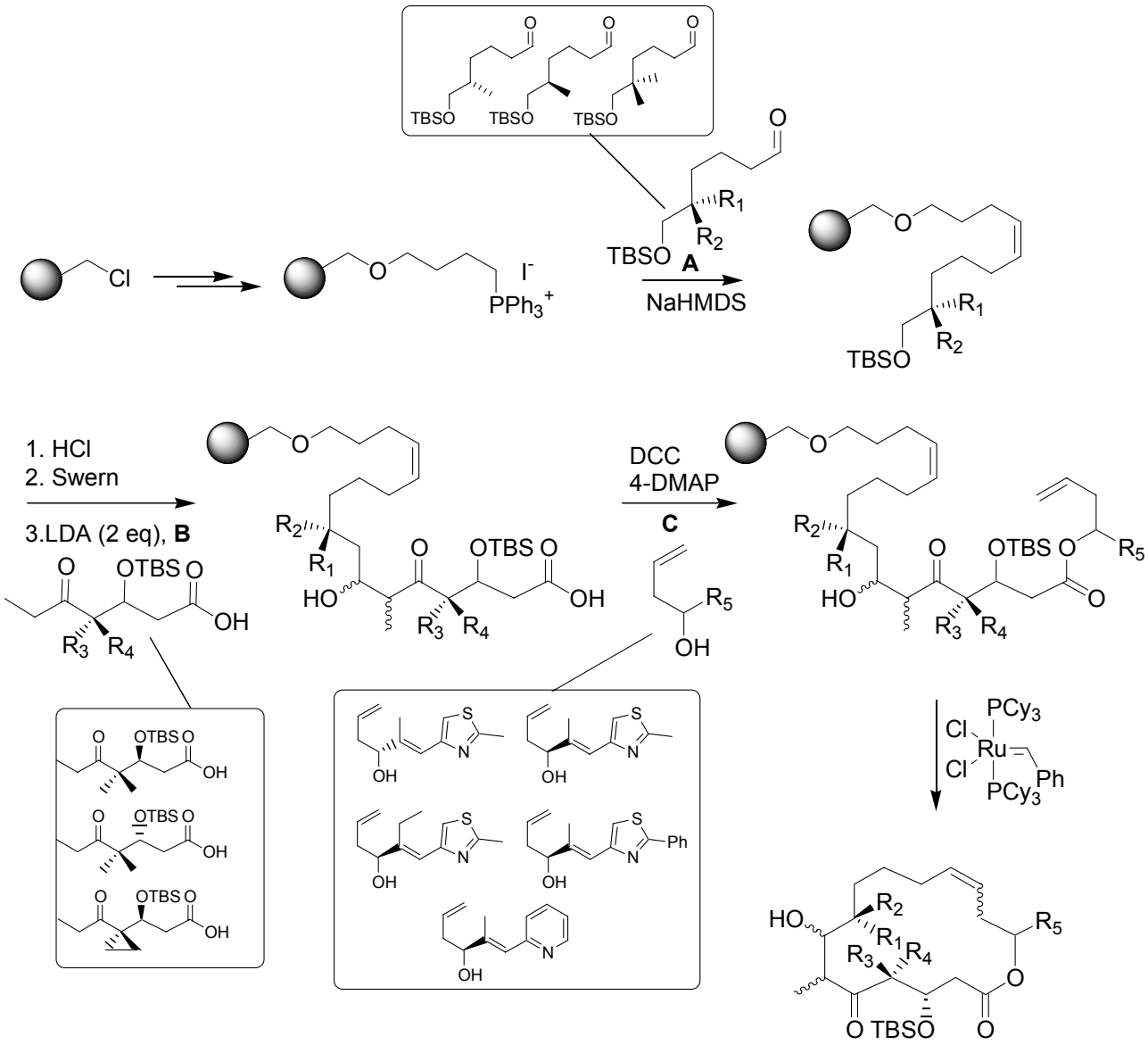


Schéma 186

Après séparation, les activités vis à vis de l'assemblage de la tubuline des molécules synthétisées et de leurs époxydes ont été déterminées permettant d'établir une relation structure-activité pour cette famille de molécules. Les études menées ont montré l'importance de la stéréochimie des différents centres stéréogènes et la nécessité d'avoir un macrocycle. La géométrie de l'oléfine du macrocycle et la nature de l'hétérocycle (thiazole, pyridine) influencent peu l'activité biologique.

IV.1.d- Synthèse sur support solide au laboratoire

En 2002, le laboratoire a décrit la synthèse d'une résine possédant un nouveau bras de couplage silicié à partir d'une résine de polystyrène (PS-DVB) (Schéma 187).[227]

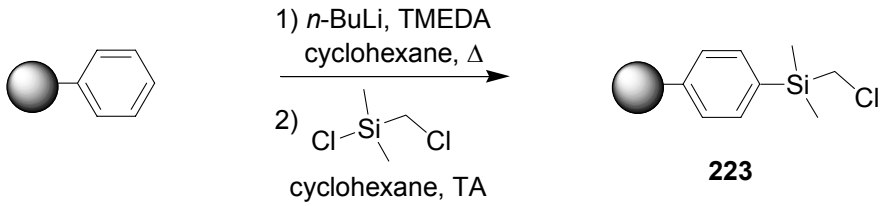


Schéma 187

Les isomères ortho, méta et para de l'acide iodobenzoique ont été greffés sur cette résine **223**, puis des réactions de Heck, des couplages de Suzuki et de Sonogashira ont été effectués pour conduire après dégreffage à une mini-bibliothèque de dérivés du benzoate de méthyle **224** (Schéma 188).

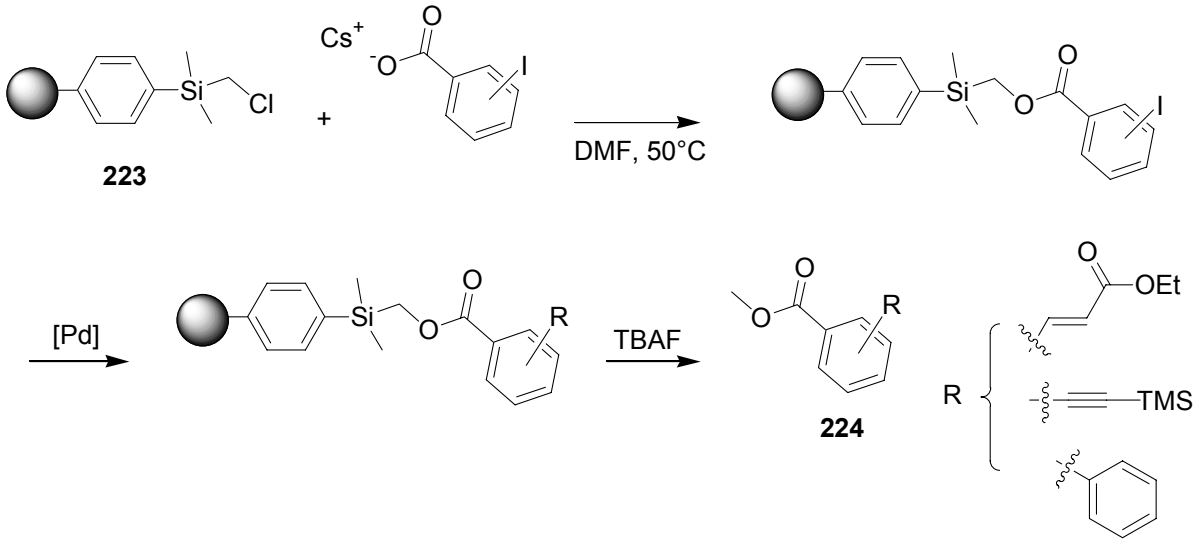


Schéma 188

[227] Duboc, R.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 512-515

IV.2- Synthèse des β-lactames polycycliques sur support solide

La synthèse sur support solide des β-lactames polycycliques a été envisagée afin d'accéder rapidement à une bibliothèque de molécules dont les propriétés antibactériennes pourraient être évaluées. La synthèse sur support solide permet de s'affranchir des problèmes de purification et de métathèse croisée entre les molécules de diène.

IV.2.a- Travaux antérieurs

La synthèse sur support solide a été précédemment étudiée au laboratoire sur le polystyrène silicié. La lithiation du polystyrène au reflux du cyclohexane puis le traitement par du dichlorodiisopropylsilane conduit à la résine **224**.[228] Cette résine est sensible à l'humidité et doit être directement engagée dans la réaction de greffage des alcools (Schéma 189). La fermeture de cycle par métathèse avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération permet d'obtenir le diène 4/6 greffé **226**. Ce diène a ensuite été engagé dans des réactions de Diels-Alder. La formation par métathèse du bicycle 4/5 greffé **225** n'a pas été observée, ce résultat n'est pas surprenant car le catalyseur de Grubbs de 1ère génération ne permet pas de synthétiser efficacement le bicycle 4/5 en phase liquide.

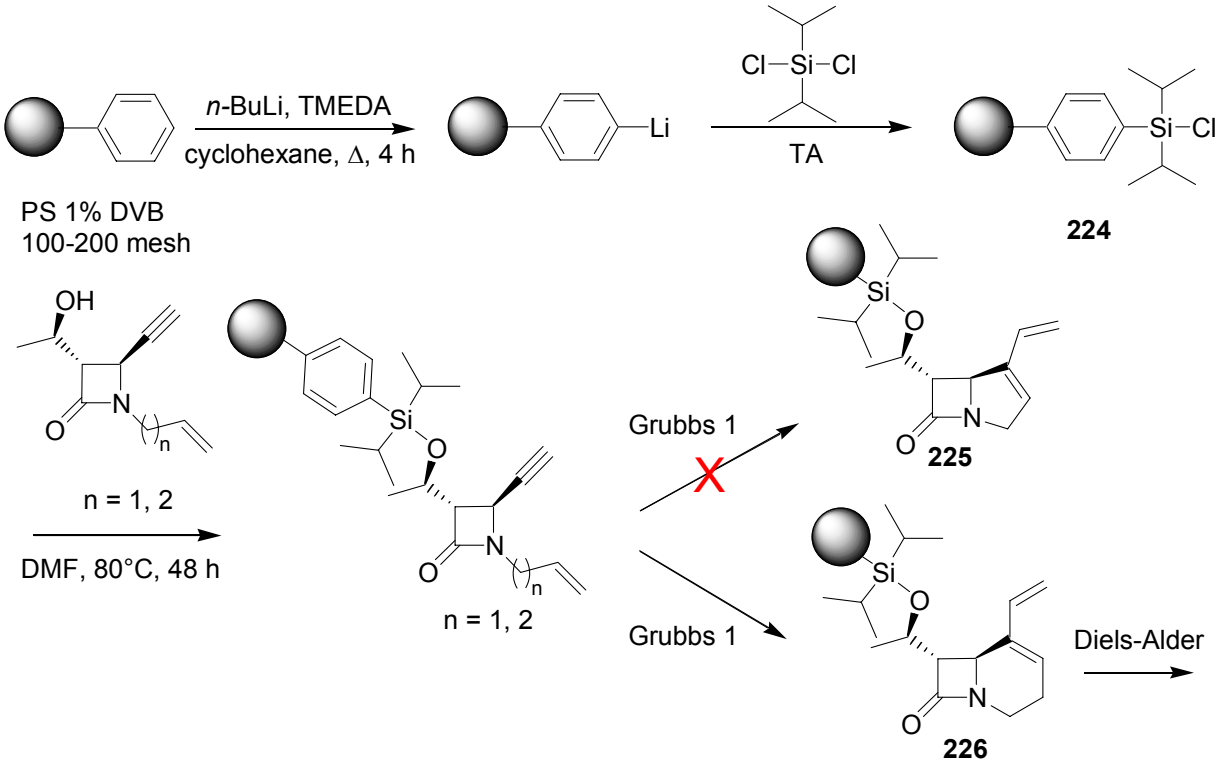


Schéma 189

[228] Farrall, M.; Frechet, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877-3882

IV.2.b- Influence du bras de couplage et des conditions réactionnelles

Après avoir reproduit la synthèse de la résine et le greffage des alcools, des tentatives de formation du bicycle 4/5 greffé **225** en utilisant le catalyseur de Grubbs de 2ème génération ont été réalisées sans succès. L'absence de réaction constatée est sans doute liée à l'encombrement stérique dans la résine, empêchant l'accès du catalyseur de Grubbs de 2ème génération (lui-même porteur de groupements encombrants) à son site d'action.

La réalisation de réactions de Diels-Alder avec le diène 4/6 greffé **226** a entraîné la dégradation des billes de résines (formation d'une pâte), un changement d'aspect ayant déjà été observé après la réaction de métathèse. Les conditions dures de greffage (butyl lithium dans le cyclohexane au reflux), les étapes de chauffage répétées, et l'utilisation d'une agitation magnétique sont responsables de la dégradation des billes de résines et ont engendré une perte de leurs propriétés de gonflement et de diffusion des réactifs.

Les problèmes rencontrés avec cette résine nous ont donc conduits à utiliser un nouveau support solide dont le bras de couplage devrait permettre un greffage plus doux et l'accès du catalyseur de métathèse.

IV.2.c- Synthèse sur la résine PS-DES

En 1998, le groupe de Trost a développé en collaboration avec la société Argonaut Technologies la résine PS-DES (polystyrène butyldiéthylsilane).[229] Elle possède un bras de couplage silicié et une chaîne à quatre carbones comme espaceur qui devrait faciliter l'accès du catalyseur dans notre cas. Son prix est cependant élevé (10g pour 260€), sa synthèse a donc été reproduite à partir de la résine de Merrifield moins onéreuse (10g pour 40€). Les opérations ont été effectuées sous agitation mécanique sur 10g de résine de Merrifield. La substitution nucléophile par le chlorure d'isopropylmagnésium puis l'hydrosilylation par le diéthylsilane en présence de catalyseur de Wilkinson conduisent à la résine PS-DES. Le taux de liaison Si-H est de 1,0 mmol/g (déterminé selon la méthode de dosage mise au point par Trost). Cette résine est stable et peut être conservée à température ambiante.

[229] Hu, Y.; Porco Jr, J. A.; Labadie, J. W.; Gooding, O. W.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63,* 4518-4521

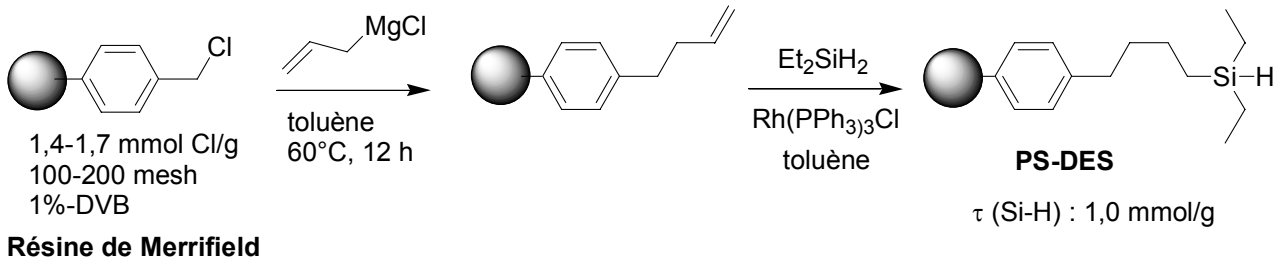


Schéma 190

La méthode de greffage d'alcools secondaires décrite par Trost consiste dans un premier temps à traiter la résine PS-DES par un agent de chloration, la 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne. Après filtration et lavage, un excès d'alcool à greffer (3 équivalents) et d'imidazole (3,5 équivalents) dans le dichlorométhane est ajouté, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant quelques heures. En utilisant cette méthode, des taux de greffage de la résine **227** inférieurs à 0,05 mmol par gramme de résine ont été obtenus. L'utilisation d'un large excès de réactifs (5,5 équivalents d'alcool) et un chauffage prolongé à 70°C pendant quatre jours ont permis d'augmenter ce taux de greffage à 0,2 mmol/g. (Schéma 191). Contrairement à la chimie en solution, le contrôle du bon déroulement des réactions sur support solide ne peut être effectué par des prélèvements pour analyses par chromatographie (CCM, CPG, HPLC), et le produit en fin de réaction ne peut pas non plus être observé en RMN classique sauf par dégreffage préalable. Dès lors le greffage de l'alcool **228** a été observé en Infra-Rouge par l'apparition de la bande du carbonyle du lactame (vers ν = 1765 cm^{-1}) et la disparition de la bande de vibration de la liaison Si-H (intense, vers ν = 2100 cm^{-1}).

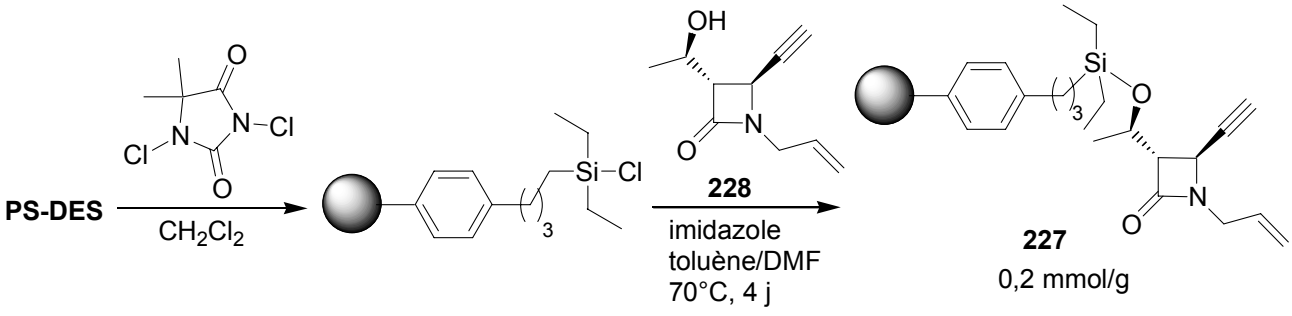


Schéma 191

Les taux de greffage ont été déterminés par la prise en masse de la résine et confirmés par la quantité d'alcool de départ récupérée en fin de réaction. Le taux de greffage τ_0 (en mmol par gramme) est calculé selon la formule suivante :

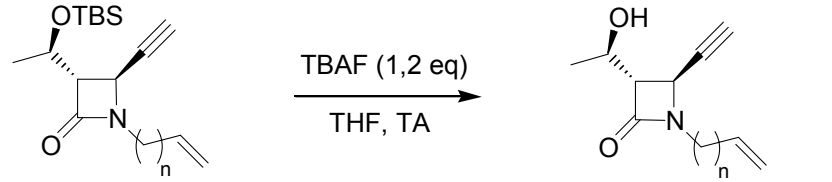
$$\tau_0 = \frac{\frac{m_0}{M_0}}{m_r + m_0} \text{ x } 1000$$

où m_r représente la masse initiale de la résine (en grammes), m_0 la prise en masse de la résine après le greffage (en grammes), et M_0 la masse molaire de la molécule greffée correspondant à la somme des masses molaires des atomes de l'alcool **228** ajoutés moins celle des atomes enlevés à la résine (en grammes par mol).
De manière générale, le taux de greffage diminue lorsque la masse molaire de la molécule greffée augmente au fur et à mesure d'une synthèse sur support solide car le nombre de millimoles greffées ne change pas mais la masse totale de la résine croît.

Dans notre cas à partir de deux grammes de résine PS-DES, une prise en masse de 71 mg a été obtenue, correspondant à un taux de greffage de 0,2 mmol/g (avec M_0 = 177,20 = 179,22 (**228**) – 1,01 ($H_{\mathbf{228}}$) – 1,01 ($H_{résine}$)).
Ce taux de greffage est trop faible pour envisager de poursuivre la synthèse avec ce support solide. De plus le greffage des alcools étant difficile, le dégreffage des β-lactames polycycliques en fin de synthèse risquerait également de s'avérer problématique. L'idée d'un bras de couplage silicié a donc été abandonnée.

IV.2.d- Synthèse avec la résine Wang

L'utilisation de la résine Wang a été envisagée car cette résine possède un espaceur assez long et plusieurs méthodes de dégreffage sont possibles.[230] Les énynes **165**, **166** et **172** ont été déprotégés pour donner les alcools **228-230** avec de très bons rendements (Schéma 192).



165 (n = 1)
166 (n = 2)
172 (n = 3)

228 (n = 1) : Rdt = **95%**
229 (n = 2) : Rdt = **96%**
230 (n = 3) : Rdt = **94%**

Schéma 192

La résine Wang est activée par formation du trichloroacétimidate, puis le greffage des alcools **228-230** est effectué à température ambiante en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (Schéma 193). Des taux de greffage compris entre 0,50 et 0,59 mmol/g sont obtenus. Ils sont déterminés par dégreffage de l'alcool par une solution d'acide trifluoroacétique (TFA)

[230] Wang, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333

à 5% dans le dichlorométhane.[231] Ainsi l'activation de la résine et le greffage des alcools peuvent être réalisés en moins de 3 heures, les taux de greffage de l'ordre de 0,5 mmol/g sont corrects, et le dégreffage des alcools est facile, ces différents points rendent l'utilisation de la résine Wang avantageuse par rapport aux résines utilisées jusqu'à présent.

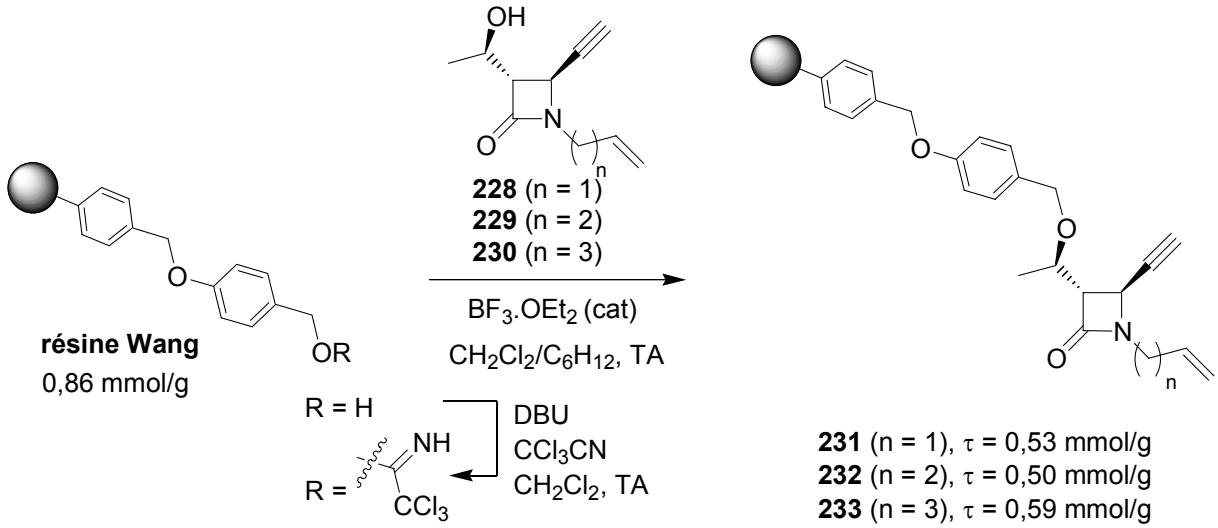


Schéma 193

Lors des premiers essais de métathèse avec la résine **231**, la formation du diène n'a pas été complète puisque le dégreffage a conduit à la récupération de 57% de l'ényne **228**. Une explication possible est qu'après formation du diène **234**, le catalyseur de Grubbs de 2ème génération réagit avec le méthylène terminal pour conduire à **237** et un dégagement d'éthylène (Schéma 194).

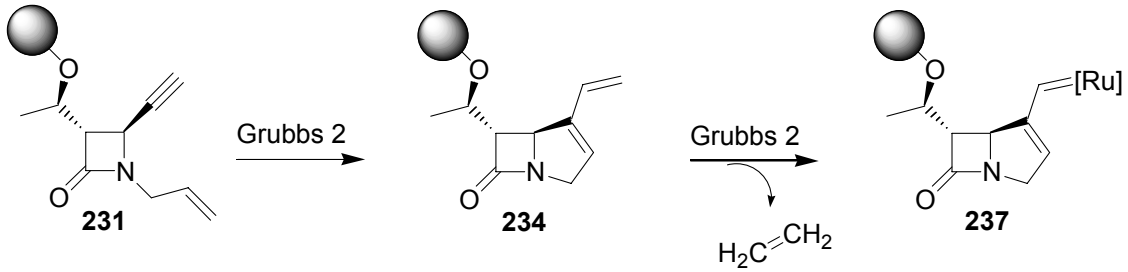


Schéma 194

Le catalyseur est ainsi piégé sur le support solide et la propagation de la réaction est stoppée. Afin de libérer le catalyseur, la réaction de métathèse a par la suite été effectuée sous atmosphère d'éthylène.

[231] Hanessian, S.; Xie, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736

L'un des attraits de la synthèse sur support solide est la possibilité d'effectuer les étapes communes à différents substrats greffés sur support solide dans le même milieu réactionnel, en introduisant chacune des résines dans des réacteurs repérables perméables aux solvants et aux réactifs. Les billes des résines **231**-**233** ont ainsi été introduites dans des réacteurs Irori-Kan. Ce sont des réacteurs en polypropylène perméables aux solvants et aux réactifs commercialisés par la société IRORI et pouvant contenir 30 à 300 mg de résine (Schéma 195).

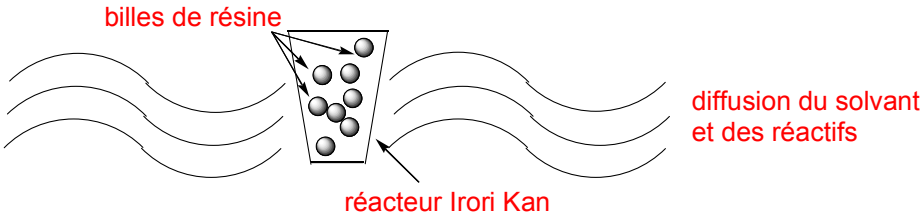
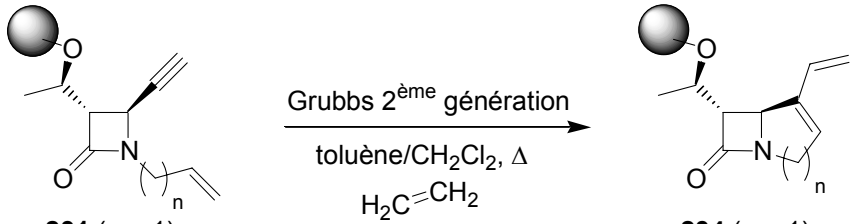


Schéma 195

Les réacteurs correspondants aux différentes résines ont été marqués manuellement et la cyclisation par métathèse sous atmosphère d'éthylène pour les trois résines a pu être réalisée dans la même solution pour conduire aux résines **234**-**236** (Schéma 196).



231 (n = 1)
232 (n = 2)
233 (n = 3)

234 (n = 1)
235 (n = 2)
236 (n = 3)

Schéma 196

Le traitement des résines **234**-**236** par une solution de TFA à 5% dans le dichlorométhane n'a permis aucun dégreffage. On peut donc supposer que les énynes ont complètement réagi, mais que des conditions de dégreffage des produits polycycliques doivent être mises au point.

L'utilisation d'une quantité de TFA plus importante pouvant entraîner la formation concomitante de 20 à 30% de l'ester (trifluoroacétate) en plus de l'alcool dégreffé, une méthode développée par le groupe de Porco Jr d'Argonaut Technologies utilisant le DDQ a été choisie.[232] Par analogie avec le groupement protecteur *para*-méthoxybenzyle (PMB), elle consiste à effectuer le dégreffage par oxydation en présence de deux équivalents de DDQ.

[232] Deegan, T.L.; Gooding O. W.; Baudart, S.; Porco Jr, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4973-4976

L'excès de DDQ est ensuite réduit par l'ascorbate d'une résine échangeuse d'ions (type Amberlyst-26 ascorbate), et le phénolate est finalement piégé par une résine échangeuse d'ions basique (Amberlyst A-26 HCO_3^-) pour donner l'alcool dégreffé propre (Schéma 197).

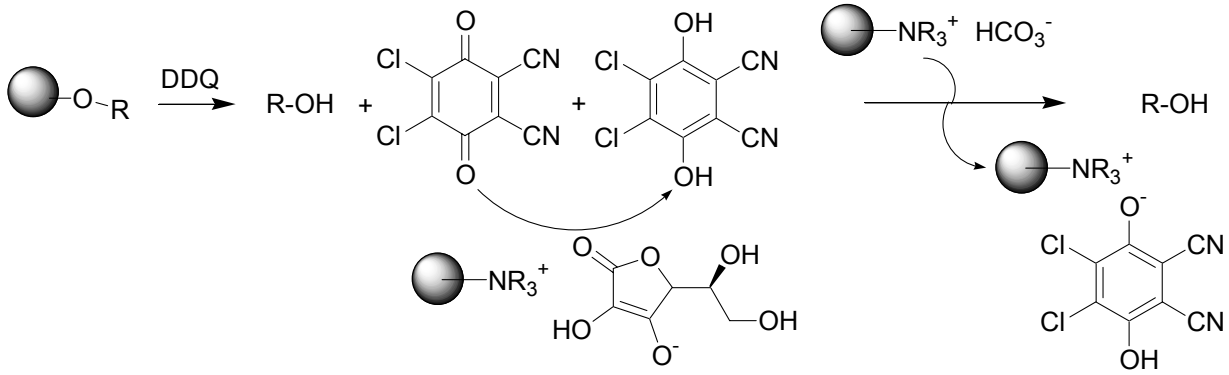
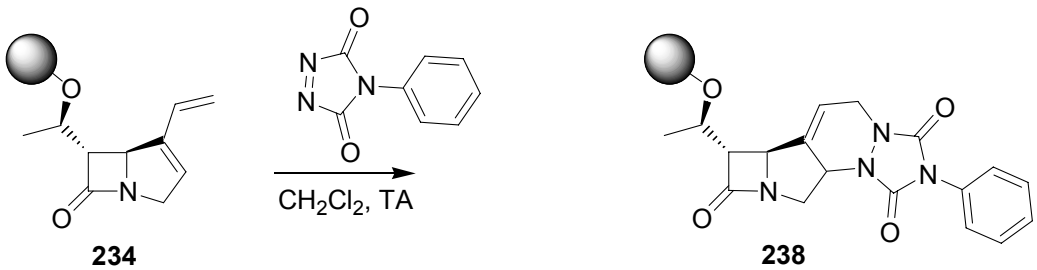


Schéma 197

Les résines échangeuses d'ions ont été préparées selon la littérature. Lors des essais de dégreffage réalisés, le changement de couleur du milieu réactionnel indique le bon déroulement des réactions, cependant aucun produit dégreffé n'a été observé en RMN. Soit le dégreffage n'a pas eu lieu, soit le produit dégreffé a été piégé par une des résines échangeuses d'ions.

Un essai de réaction de Diels-Alder a été effectué avec la résine **234** et le PTAD dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 198), Le produit **238** a pu être observé en RMN HRMAS.[233]



234 **238**

Schéma 198

En conclusion, différents bras de couplage ont été envisagés pour la synthèse sur support solide des β-lactames polycycliques. La résine Wang semble la mieux adaptée bien que les conditions de dégreffage des composés polycycliques doivent encore être mises au point. Ce procédé permettra ainsi de synthétiser une bibliothèque de β-lactames polycycliques dont les propriétés antibactériennes pourront être évaluées.

[233] Voir discussion en Annexe 2

V.- Evaluation des propriétés antibactériennes

Ce travail nous a permis de synthétiser de nouveaux β-lactames dont il était intéressant d'évaluer les propriétés antibactériennes. Les tests d'activité antibactérienne ont été réalisés sur des souches sensibles au laboratoire de Biochimie de l'ENSCP dirigé par le Pr Moreau. Les souches bactériennes sont des souches sensibles de référence : *Escherichia coli* ATCC 25922, bactérie à Gram négatif, et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, bactérie à Gram positif. Les résultats sont donnés en Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) en µg/mL. La CMI est la plus petite concentration en antibiotique à partir de laquelle la croissance de la souche bactérienne est inhibée. Les tests sur les bactéries de type *Escherichia coli* n'ayant donné aucun résultat positif, seuls les résultats des tests sur les bactéries de type *Staphylococcus aureus* sont présentés. L'ampicilline est le composé de référence, sa CMI est de 0,1 µg/mL.

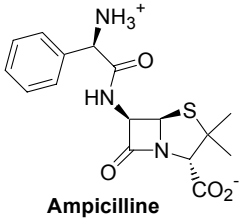
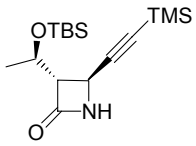
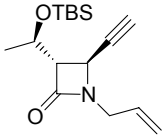
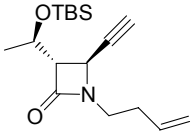
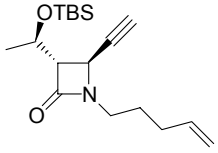
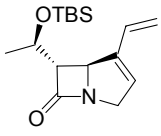
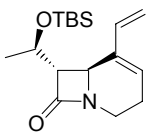
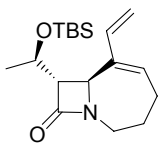
Composés et CMI (µg/mL) pour la souche Staphylococcus aureus ATCC 25923					
 **Ampicilline**	0,1		n.d.		
	n.d.		n.d.		n.d.
	n.d.		100		n.d.

Tableau 14. CMI des composés mono et bicycliques non fonctionnalisés.

Les précurseurs mono et bicycliques et les composés polycycliques non fonctionnalisés ne présentent qu'une très faible activité : la plupart des composés ne sont pas suffisamment actifs pour donner de résultat notable (CMI > 100µg/mL). Seuls quelques composés ont une CMI égale à 100 µg/mL (Tableau 14, Tableau 15).

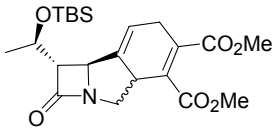
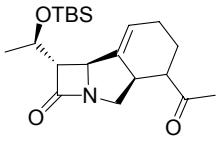
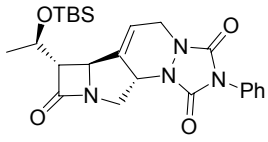
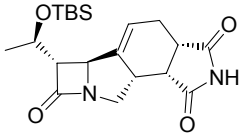
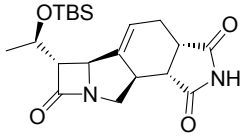
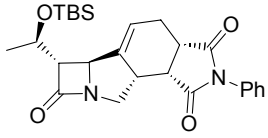
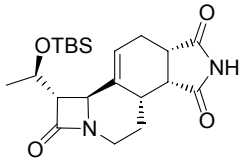
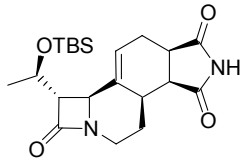
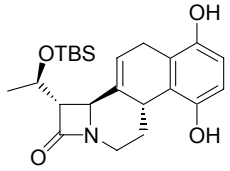
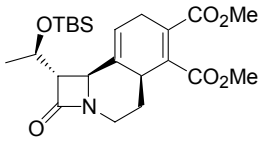
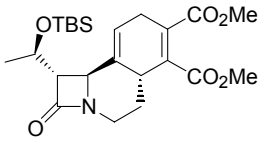
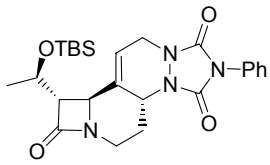
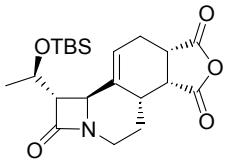
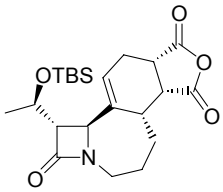
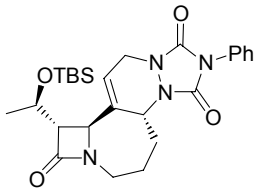
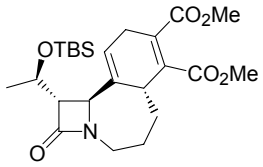
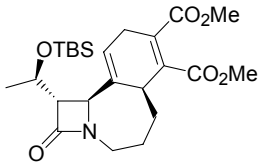
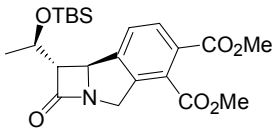
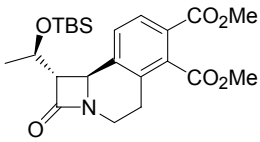
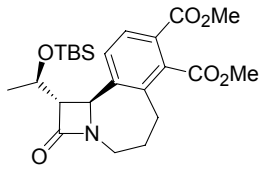
Composés et CMI (μg/mL) pour la souche Staphylococcus aureus ATCC 25923		
 > 100	 100	 > 100
 100	 > 100	 > 100
 > 100	 > 100	 100
 > 100	 > 100	 > 100
 > 100	 > 100	 > 100
 > 100	 > 100	
 > 100	 > 100	 > 100

Tableau 15. CMI des composés polycycliques non fonctionnalisés.

L'introduction de la fonction ester n'a malheureusement apporté aucune amélioration des propriétés antibactériennes, puisque aucun des composés synthétisés ne présente une CMI inférieure ou égale à 100 (Tableau 16).

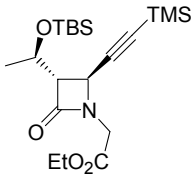
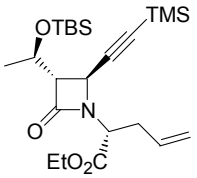
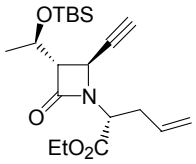
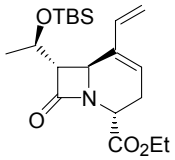
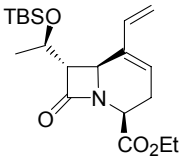
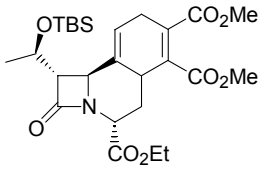
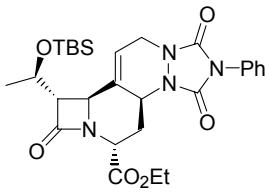
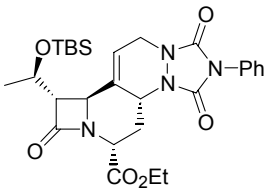
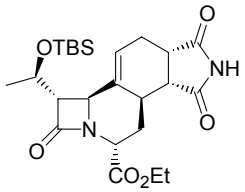
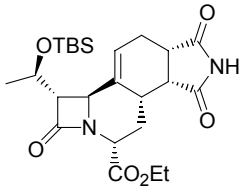
Composés et CMI (μg/mL)					
	n.d.		n.d.		n.d.
	> 100		> 100		> 100
	> 100		> 100		> 100
	> 100				

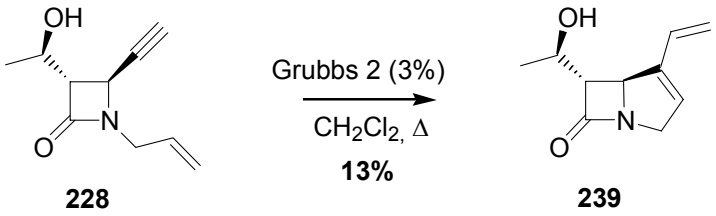
Tableau 16. CMI des composés fonctionnalisés.

Ce manque d'activité antibiotique des composés synthétisés comparé à l'ampicilline peut être attribué à plusieurs facteurs.

La présence du groupement protecteur TBS nuit sans doute à l'activité (encombrement stérique et masquage d'un groupement échangeur de liaison hydrogène). Différentes méthodes ont été essayées sans succès pour déprotéger les composés polycycliques. La déprotection des éthers silylés des β-lactames polycycliques est connue pour être difficile.[234]
Le développement de la synthèse sur support solide et la mise au point des conditions de dégreffage des composés polycycliques permettrait de contourner cette difficulté, toutefois les problèmes rencontrés pour effectuer le dégreffage du support solide et la déprotection en phase liquide sont sans doute liés.
L'hydrolyse de la fonction ester des composés 4/6/6 fonctionnalisés pour donner les carboxylates correspondants est sans doute nécessaire pour avoir un gain d'activité par rapport aux composés 4/6/6 non fonctionnalisés.

[234] Seki, M.; Kondo, K.; Kuroda, T.; Yamanka, T.; Iwasaki ,T. *Synlett* **1995**, 609-611

La synthèse de β-lactames polycycliques pourrait aussi être envisagée à partir des énynes déprotégés. La réaction de métathèse avec l'ényne 4/5 **228** en présence du catalyseur de Grubbs de 2ème génération n'a conduit qu'à un rendement de 13% en diène **239** (Schéma 199), l'alcool libre complexe sans doute le catalyseur et empêche le bon déroulement de la réaction.



228 **239**

Schéma 199

Les activités antibiotiques des composés synthétisés sont donc relativement décevantes. Certaines transformations chimiques discutées précédemment sont à envisager pour mieux évaluer leurs propriétés antibactériennes intrinsèques. Il est ainsi prématuré d'effectuer des comparaisons et de discuter de la relation structure-activité de ces nouvelles structures polycycliques.

VI.- Conclusion

Une méthode de synthèse de β-lactames polycycliques 4/5/6, 4/6/6 et 4/7/6 en utilisant des réactions de métathèse ényne et de Diels-Alder comme étapes clés a été mise au point à partir de l'acétoxyazétidinone **14** (Schéma 200).

Nous avons montré que la formation du système bicyclique 4/5 à forte tension de cycle entraîne une différence de réactivité entre les familles de molécules 4/5 et 4/6, 4/7. La synthèse des composés 4/5/6 a nécessité l'utilisation du catalyseur de métathèse de Grubbs de 2ème génération et de solvants exotiques pour les cycloadditions de Diels-Alder (LPDE, liquide ionique) afin d'obtenir des bons rendements.

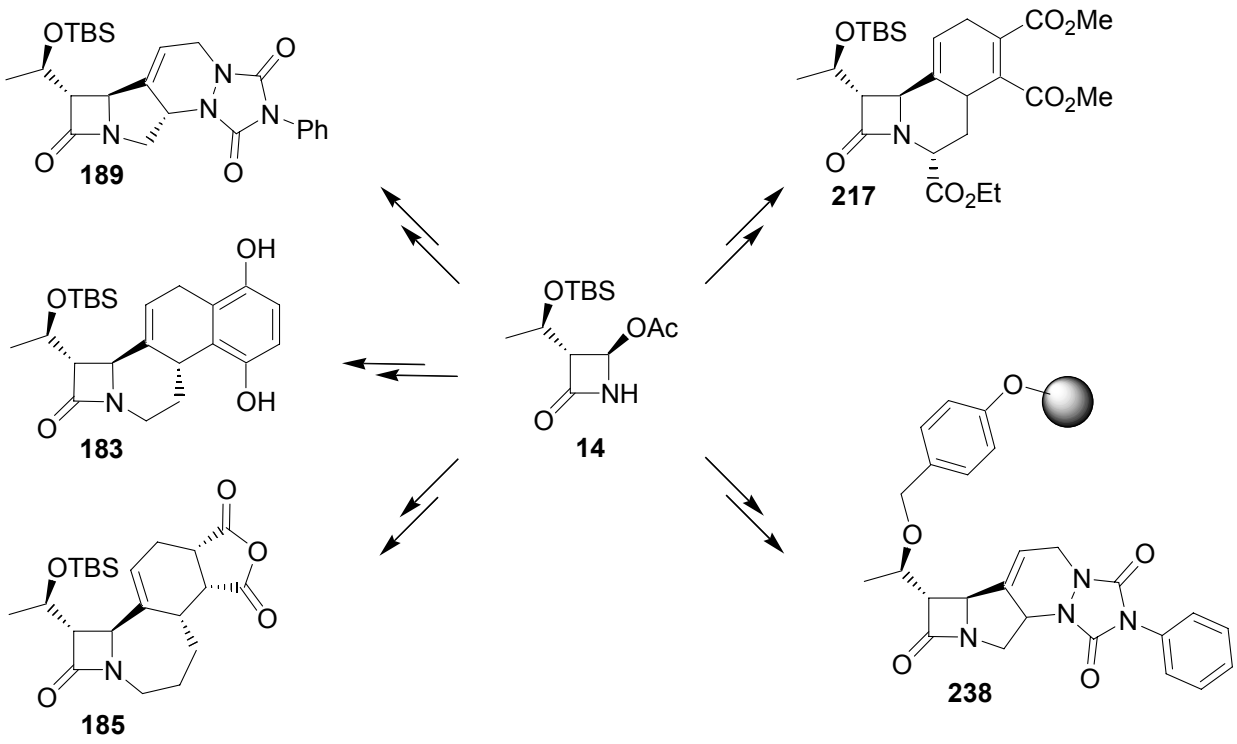


Schéma 200

La synthèse de composés 4/6/6 fonctionnalisés a également été développée à partir de **14**. La séquence de métathèse et Diels-Alder effectuée en un seul pot entraîne un changement de sélectivité dans la cycloaddition par rapport aux étapes réalisées séparément.

La synthèse des β-lactames polycycliques sur support solide est en cours de développement, les conditions de dégreffage des molécules doivent être mises au point.

L'activité antibactérienne des molécules synthétisées en phase liquide est faible, certaines modifications structurales sont à envisager.

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons élaboré et appliqué une stratégie pour synthétiser le fragment C15-C30 des dolabélides et des analogues en utilisant dans les étapes clés l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par les complexes chiraux du ruthénium (Schéma 201). La synthèse du fragment original a été effectuée en 14 étapes linéaires et 8% de rendement global. Trois des cinq centres stéréogènes de ce fragment ont été créés par hydrogénation asymétrique avec une excellente stéréosélectivité. La mise au point de la synthèse sur support solide devrait permettre d'accéder rapidement aux différents stéréoisomères de ce fragment.

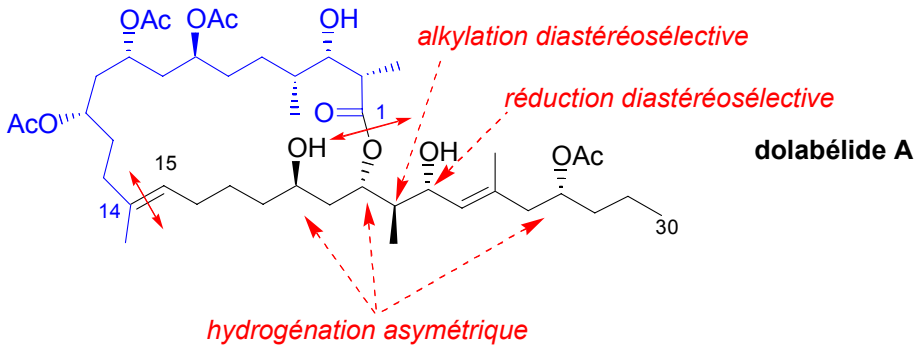


Schéma 201

La synthèse du fragment C1-C14 des dolabélides en utilisant dans les étapes clés l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters catalysée par les complexes chiraux du ruthénium est actuellement en cours au laboratoire. L'assemblage des fragments C1-C14 et C15-C30, puis la déprotection des hydroxyles et l'introduction des fonctions acétates devraient conduire aux dolabélides.

La synthèse de β-lactames polycycliques 4/5/6, 4/6/6 et 4/7/6 a également été effectuée au cours de cette thèse, en utilisant dans les étapes clés des réactions de métathèse et de Diels-Alder (Schéma 202). La formation des composés polycycliques 4/5/6 s'est avérée difficile et a nécessité le recours à des milieux réactionnels exotiques (liquide ionique, LPDE). La synthèse de β-lactames 4/6/6 fonctionnalisés par une fonction ester sur le cycle central a aussi été réalisée suivant la même stratégie.

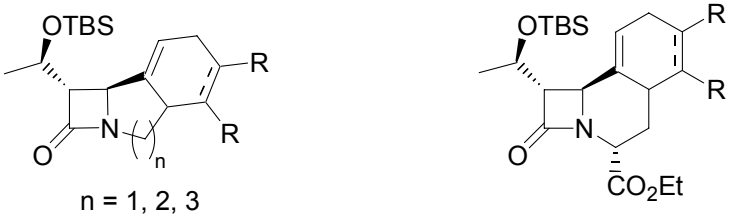


Schéma 202

La transposition sur support solide a été étudiée, le choix de la résine pour effectuer la synthèse sur support solide des β-lactames non fonctionnalisés s'est avérée délicat compte tenu des problèmes de réactivité et de greffage rencontrés. La résine Wang a donné les meilleurs résultats, cependant le dégreffage des molécules polycycliques de la résine Wang est à mettre au point.

L'activité antibactérienne des β-lactames synthétisés en solution a été mesurée *in vitro* sur des souches bactériennes et s'est avérée assez faible, seules quelques molécules ont une légère activité. Certains aménagements fonctionnels sont sans doute à envisager pour éventuellement obtenir des composés très actifs.

EXPERIMENTAL PART

General Methods

Solvents and reagents purifications

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium and benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2), benzene, toluene, and cyclohexane were distilled from calcium hydride. Dimethylformamide (DMF) was distilled from magnesium sulfate. Amines (triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, pyridine) were distilled from potassium hydroxide. All other commercially available reagents and solvents were used without further purification unless otherwise indicated. Extraction solvents were used without purification.

If necessary, the other solvents or reagents were purified according to the literature methods :

Perrin, D. D.; Aramengo, W. L. F.; Perrin, D. R.
Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Ed.
1988, Pergamon Press

Usual procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. When necessary, the solvents were degassed by cycles of vacuum/argon.

Reaction monitoring and purification

All liquid phase reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on MERCK precoated silica gel 60 F_{254} (Ref. 5554) plates. Visualisation was accomplished with UV light (254 nm) and $KMnO_4$ solution followed by heating.

The $KMnO_4$ solution was prepared in water (600 mL) with potassium permanganate (6 g), potassium carbonate (40 g) and 5% acetic acid (5 mL).

Purification by column chromatography was performed on Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm).

Purification by MPLC was performed with a Büchi system (Chromatography Pump B-688, Peak Detector B-686, Fraction Collector B-684) with Lichroprep silica gel Si 60 (15-25 μm).

Analyses

- IR spectra were recorded using a Nicolet 210 spectrophotometer using a thin film supported on NaCl plates or KBr disks where stated. Details are reported as ν in cm^{-1}.
- ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker Avance 400, Avance 300 or AC 200 apparatus. The chemical shift in ppm is quoted relative to the residual signals of non-deuterated NMR solvent. Multiplicities in the ^{1}H NMR spectra are described as: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet and br = broad. Coupling constants (*J*) are reported in Hz.
- Mass spectra were recorded on a Nermag R10-10C or on a API 3000 PE Sciex apparatus.
- Elementary analyses were performed by the Service de Microanalyses of University Pierre and Marie Curie.
- High resolution mass spectrometry analyses were measured at Ecole Normale Supérieure de Paris.
- Melting points are uncorrected and were measured on a Stuart Scientific or on a Kofler apparatus.
- Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter.
- HPLC analyses were performed on a Waters 600 system with a Chiralcel OD-H column.

General procedures

General procedure for asymmetric hydrogenation with (cod)Ru(met)$_2$

The ligand (1.2 eq) and (cod)Ru(met)$_2$ (1 eq) were placed in a tube and the vessel was purged with argon. Anhydrous acetone (2 mL per 0.01 mmol of ruthenium atom) degassed by three cycles of vacuum/argon at room temperature was added. To this solution was added methanolic HBr (0.18 N freshly prepared solution by dilution of 48% aqueous HBr in absolute methanol, 2.2 eq) and the suspension was stirred for 30 min at room temperature. The solution turned brown, the solvents were thoroughly evaporated under vacuum, and the complex obtained was used immediately. A solution of substrate in degassed solvent was placed in a tube and degassed by three cycles of vacuum/argon at room temperature. This mixture was added to the catalyst via cannula and the mixture was placed under argon in a stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles

of pressurising. The autoclave was placed under the desired hydrogen pressure and temperature conditions to run the hydrogenation.

General procedure for asymmetric hydrogenation with $RuCl_3$

The ligand (1 eq per ruthenium atom) and anhydrous $RuCl_3$ were placed in a tube and degassed by three cycles of vacuum/argon at room temperature. Degassed solvent and the substrate were added. The resulting mixture was placed in a stainless steel autoclave under the desired hydrogen pressure and temperature for the required reaction time.

Alkyl lithium solution titration

Under argon in a tube, to a colourless solution of diphenyl acetic acid (M = 212.24, 100 mg, 1 eq) in THF (4 mL) cooled by an ice-bath at 0°C, was slowly added via syringe the alkyl lithium solution whose concentration had to be determined. Equivalence (1 eq of alkyl lithium added) was reached when the yellow colour remained. The procedure was performed twice in order to ensure the reliability of the titration.

Preparation of LDA solution

Under argon, to a solution of diisopropylamine (M = 101.19, d = 0.722, 1.1 eq) in anhydrous THF at -10°C was added a titrated solution *n*-butyl lithium in hexanes (1.7-2.5 M, 1 eq). the mixture was stirred for 30 minutes at -10°C and then used immediately.

General procedure for alkylation under phase transfer conditions

Under argon, to a solution of **164** (M = 325.59, 1 eq) in THF (10-12 mL per mmol of **164**) at room temperature, were successively added the alkyl bromide (1.8 eq), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (M = 339.54, 0.4 eq), sodium iodide (M = 150, 0.1 eq) and freshly crushed potassium hydroxyde (M = 56.11, 2.5 eq). The solution was stirred vigorously for 3 h, monitored by TLC. If the reaction was not complete after 3 h, and a white precipitate of KOH was observed, another portion of freshly crushed KOH was added (0.5 eq) and the solution stirred for 1 h. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl, the aqueous layer was extracted several times with diethyl ether, combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel gave the desired product.

General procedure for enyne metathesis with Grubbs catalysts

In a screw-cap tube flushed with argon, the enyne, degassed CH_2Cl_2, and Grubbs 1st or 2nd generation catalyst (required catalytic amount, M = 822.96 or 848.99 respectively, 1 eq) were successively introduced. The tube was heated at the required temperature for the desired reaction time. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography. If necessary and in order to remove most ruthenium containing impurities before purification, $Pb(OAc)_4$ (M = 443.37, 1 eq) was added and the solution stirred at room temperature for at least 2 hours after the reaction was complete. Typical experiments were performed with 0.25-0.5 mmol of enyne. Reactions with larger amount of starting material were done in a round-bottom flask equipped with a reflux condenser and led to slightly lower yields under the same reaction conditions.

General procedure for Diels-Alder reaction in dichloromethane

In a screw-cap tube flushed with argon, the diene (0.25-0.5 mmol, 1 eq), degassed CH_2Cl_2 (20 mL per mmol of diene), and the dienophile (2-4 eq) were successively introduced. The solution was heated at the required temperature (oil bath temperature) for the necessary reaction time, then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography afforded the desired cycloadducts.

General procedure for Diels Alder reaction in LPDE

Under argon in a screw-cap tube, a mixture of diene (0.25-0.5 mmol, 1 eq) and dienophile (4 eq) in LPDE 5M (5.32 g of $LiClO_4$, M = 106.39, for 10 mL of diethyl ether, 20 mL per mmol of diene) was heated at 80°C for 20 h. The ether was concentrated, and water was added to the crude product (Caution! Exothermic). Extraction with dichloromethane followed by purification by flash chromatography on a silica gel column (cyclohexane/ethyl acetate) afforded the Diels-Alder adducts.

General procedure for Diels-Alder reaction in [bmim]PF_6

Under argon, in a small reaction vessel, a mixture of diene (0.25 mmol, 1 eq) and dienophile (4 eq) in 300µL of [bmim]PF_6 was heated at 80°C for 20 h. Thorough continuous extraction with diethyl ether followed by purification by flash chromatography on a silica gel column (cyclohexane/ethyl acetate) afforded the Diels-Alder adducts.

General procedure for one-pot metathesis and Diels-Alder reactions in dichloromethane

In a screw-cap tube flushed with argon, the enyne (0.25-0.5 mmol, 1 eq), degassed CH_2Cl_2 (20 mL per mmol of enyne), and Grubbs catalyst were successively introduced. The solution was heated at the required temperature (oil bath temperature) for 22 h. After cooling to room temperature, the dienophile (2-4 eq) was added and the solution kept stirring at the desired temperature for 20 h. The mixture was next concentrated *in vacuo*, and purification by flash chromatography afforded the cycloadducts.

General procedure for one-pot metathesis and Diels-Alder reactions in dichloromethane and then LPDE

In a screw-cap tube flushed with argon, the corresponding enyne (0.25-0.5 mmol, 1 eq), degassed CH_2Cl_2 (20 mL per mmol of enyne), and Grubbs catalyst were successively introduced. The solution was heated at the required temperature (oil bath temperature) for 22 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The dienophile (4 eq) and LPDE 5M (5.32 g of $LiClO_4$, M = 106.39, for 10 mL of diethyl ether, 20 mL per mmol of diene) were added and the reaction mixture was heated at 80°C for 20 h. The ether was concentrated, and water was added to the crude product (Caution! Exothermic). Extraction with dichloromethane followed by purification by flash chromatography on a silica gel column (cyclohexane/ethyl acetate) afforded the Diels-Alder adducts.

General procedure for TBS cleavage with TBAF

Under argon at room temperature, to a solution of the silyl ether (1 eq) in THF (2.5-3 mL per mmol of silyl ether) was added TBAF as a 1M solution in THF (1.2 eq). The solution was stirred for 2 hours, then the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, and extracted with diethyl ether and ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the deprotected alcohol.

General procedure for loading of alcohol on Wang resin

According to the literature procedure,[231] under argon, Wang resin (Novabiochem, 2%-DVB, 100-200 mesh, 0.86 mmol/g), anhydrous dichloromethane (10 mL per g of resin), and trichloroacetonitrile (M = 144.39, d = 1.440, 19 eq) were placed in a round-bottom flask. The

mixture was cooled at 0°C, then DBU (M = 152.24, d = 1.01, 0.8 eq) was added and the solution was mechanically stirred for 45 minutes. The mixture was then filtrated and the resin was rinsed with anhydrous dichloromethane, THF, and dichloromethane again.

The resin was next placed in a round-bottom flask, the alcohol (3 eq), dichloromethane (5 mL per g of resin) and cyclohexane (1.5 mL per g of resin) were added. The solution was cooled to 0°C, $BF_3.OEt_2$ (M = 141.93, d = 1.120, 0.5 eq) was added and the solution mechanically stirred for 1 h, allowing the temperature to slowly rise to room temperature. The mixture was then filtrated and the resin was rinsed with anhydrous dichloromethane, THF, and dichloromethane again. The resin was finally dried under vacuum for several hours.

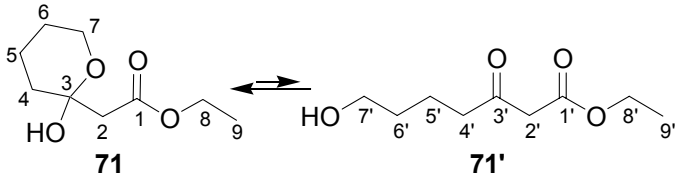
The excess of alcohol used could be recovered by concentration and purification of the filtrate.

General procedure for cleavage of alcohol from Wang resin

Under argon at 0°C, 1 mL of a solution of 5% TFA (M = 114.02, d = 1.535, 0.05 mL) in dichloromethane (0.95 mL) was added to the resin (100 mg). The reaction mixture was stirred for 40 minutes, then an excess of $NaHCO_3$ was added via spatula. The solution was filtered, the resin was rinsed several times with dichloromethane, and finally concentration of the filtrate afforded the pure alcohol.

Synthesis of C15-C30 fragment of dolabelides

Ethyl (2-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetate and ethyl 7-hydroxy-3-oxo-heptanoate, **71** and **71'**



71 **71'**

$C_9H_{16}O_4$
M = 188.22
Rf $_{(cyclohexane / Et_2O: 1/1)}$ = 0.27

Under argon, a solution of LDA (51 mmol, 1.02 eq) in THF (32 mL) was cooled to -78°C, and a solution of ethyl acetate (5 mL, 51 mmol, M = 88.11, d = 0.902, 1.02 eq) in THF (25 mL) was added dropwise. The reaction mixture was kept at -78°C for 1.5 h, then δ-valerolactone (4.63 mL, 50 mmol, M = 100.12, d = 1.08, 1 eq) in THF (20 mL) was slowly added to the ester enolate. The reaction mixture was maintained at -78°C for 3 h, quenched with acetic acid (3.5 mL, 1.2 eq) and warmed to room temperature. The mixture was diluted in Et_2O, washed with brine; combined aqueous layers were extracted with Et_2O; combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and then concentrated. Purification by flash chromatography (410 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) gave 7.0 g of **71'** and **71** (**75% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration		Multiplicity	Coupling constants	Assignment
	71	71'			
1.26	3	3	t	^3J = 7.2 Hz	H_9, $H_{9'}$
1.30-2.00	6	4	m		H_4, H_5, H_6, $H_{5'}$, $H_{6'}$
2.51	1		d	^2J = 15.2 Hz	H_{2a}
2.56-2.64		2	m		$H_{4'}$
2.62	1		d	^2J = 15.2 Hz	H_{2b}
3.43		2	s		$H_{2'}$
3.56-3.62	1	2	m		H_{7a}, $H_{7'}$
3.89-4.05	1		m		H_{7b}
4.18	2	2	q	^3J = 7.2 Hz	H_8, $H_{8'}$
4.85	1		d	^2J = 1.7 Hz	OH

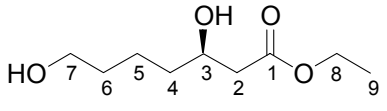
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.9 (C_9, $C_{9'}$), 18.4 (C_6), 19.4 ($C_{6'}$), 24.9 (C_5), 31.7 ($C_{5'}$), 34.7 (C_4), 42.4 ($C_{4'}$), 44.9 (C_2), 49.1 ($C_{2'}$), 60.8 (C_8, $C_{8'}$), 61.8 (C_7), 94.5 (C_3), 172.2 (C_1, $C_{1'}$).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3463 cm^{-1}; $\nu_{CH2, CH3}$ = 2942, 2876 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1736, 1716 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
171 $(M-H_2O+H)^+$; 188 $(M-H_2O+NH_4)^+$; 206 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 57.43; H, 8.57. Found: C, 57.19; H, 8.77.

Ethyl (3*R*)-3,7-dihydroxy-heptanoate **72**



$C_9H_{18}O_4$
M = 190.24
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 3/7)}$ = 0.24
$[\alpha]_D^{25}$ = -19.4 (c 0.98; $CHCl_3$)

According to the general procedure for asymmetric hydrogenation with $RuCl_3$, hydrogenation of **71'** and **71** (188.2 mg, 1 mmol, M = 188.22, 1 eq) with $RuCl_3$ (2.1 mg, 0.01 mmol, M = 207.43, 0.01 eq) and (*R*)-MeO-BIPHEP (5.8 mg, 0.01 mmol, M = 582.62, 0.01 eq) in ethanol (2 mL) under hydrogen pressure (10 bar) at 80°C for 24 h gave after purification on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 7/3 to 3/7) 169.9 mg of **72** (**89% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.23	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_9
1.39-1.54	6	m		H_4, H_5, H_6
2.38	1	dd	^2J = 16.5 Hz, ^3J = 8.,4 Hz	H_2
2.49	1	dd	^2J = 16.5 Hz, ^3J = 3.7 Hz	$H_{2'}$
3.60	2	t	^3J = 6.1 Hz	H_7
3.95-4.05	1	m		H_3
4.14	2	q	^3J = 7.1 Hz	H_8

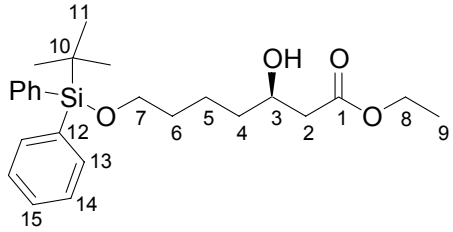
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 14.0 (C_9), 21.5 (C_5), 32.2 (C_6), 36.0 (C_4), 41.4 (C_2), 60.6 (C_8), 62.2 (C_7), 67.8 (C_3), 172.9 (C_1).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3399 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2981, 2938, 2866 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1731 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
191 $(M+H)^+$; 208 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 56.82; H, 9.54. Found: C, 56.57; H, 9.80.

Ethyl (3*R*)-7-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-heptanoate **73**



$C_{25}H_{36}O_4Si$
M = 428.64
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 6/4)}$ = 0.66
$[\alpha]_D^{25}$ = -9.2 (c 1.04; $CHCl_3$)
e.e. = 98%

To a solution of **72** (2.146 g, 11.3 mmol, M = 190.24, 1 eq) in CH_2Cl_2 (12 mL) under argon at room temperature, were added 4-dimethylaminopyridine (55 mg, 0.45 mmol, M = 122.17, 0.04 eq), triethylamine (1.80 mL, 12.9 mmol, M = 101.19, d = 0.726, 1.15 eq) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (3.22 mL, 12.4 mmol, M = 274.86, d = 1.057, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 20 h, then quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. Combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (130 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 to 6/4) afforded 4.767 g of **73** (**98% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.05	9	s		H_{11}
1.27	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_9
1.36-1.67	6	m		H_4, H_5, H_6
2.37	1	dd	^2J = 16.4 Hz, ^3J = 8.5 Hz	H_2
2.49	1	dd	^2J = 16.4 Hz, ^3J = 3.6 Hz	$H_{2'}$
3.66	2	t	^3J = 6.2 Hz	H_7
3.92-4.02	1	m		H_3
4.17	2	q	^3J = 7.1 Hz	H_8
7.33-7.45	6	m		H_{14}, H_{15}
7.64-7.69	4	m		H_{13}

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 14.1 (C_9), 19.1 (C_{10}), 21.7 (C_5), 26.8 (C_{11}), 32.3 (C_6), 36.1 (C_4), 41.2 (C_2), 60.6 (C_8), 63.6 (C_7), 67.9 (C_3), 127.5 (C_{14}), 129.4 (C_{15}), 134.0 (C_{12}), 135.5 (C_{13}), 173.0 (C_1).

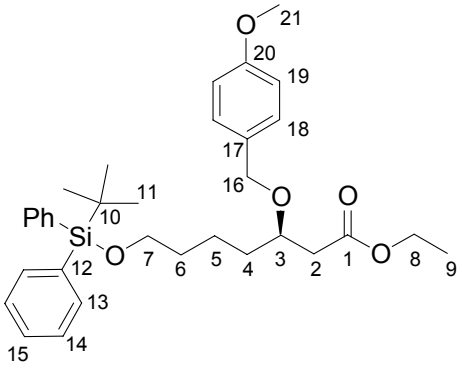
IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3450 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3071, 3050, 2935, 2859 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1731 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1266 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(=C\text{-}H)}$ = 823, 739, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
429 $(M+H)^+$; 446 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 70.05; H, 8.47. Found: C, 69.92; H, 8.52.

Enantiomeric excess determination of asymmetric hydrogenation by Chiral HPLC:
Column: Chiralcel OD-H, Eluent: hexane/*iso*-propanol: 95/5, flow: 1mL/min, wavelength: 254 nm, retention times: 6.9 min ((*R*)-enantiomer), 8.7 min ((*S*)-enantiomer).

Ethyl (3*R*)-7-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-heptanoate **74**



$C_{33}H_{44}O_5Si$
M = 548.78
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.69
$[\alpha]_D^{25}$ = +0.4 (c 1.40; $CHCl_3$)

To a solution of **73** (3.927 g, 9.16 mmol, M = 428.64, 1 eq) in dichloromethane (20 mL) at room temperature under argon were added *para*-methoxybenzyl trichloroacetimidate (3.883 g, 13.7 mmol, M = 282.55, 1.5 eq) and camphorsulfonic acid (212.8 mg, 0.92 mmol, M = 232.3, 0.1 eq). The reaction mixture was stirred for 38 h (formation of a white precipitate). Stirring was stopped and the solution was transferred via cannula (with as less precipitate as possible) into a solution of saturated aqueous $NaHCO_3$. The white precipitate was rinsed with the minimum of dichloromethane and the solution transferred again. The mixture was extracted with CH_2Cl_2, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash chromatography (250 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to provide 4.138 g of **74** (**82% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.07	9	s		H_{11}
1.25	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_9
1.34-1.70	6	m		H_4, H_5, H_6
2.45	1	dd	^2J = 15.0 Hz, ^3J = 5.4 Hz	H_2
2.61	1	dd	^2J = 15.0 Hz, ^3J = 7.1 Hz	$H_{2'}$
3.68	2	t	^3J = 5.6 Hz	H_7
3.79	3	s		H_{21}
3.78-3.92	1	m		H_3
4.16	2	q	^3J = 7.1 Hz	H_8
4.42-4.54	2	m		H_{16}
6.86	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{19}
7.24	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{18}
7.31-7.47	6	m		H_{14}, H_{15}
7.66-7.69	4	m		H_{13}

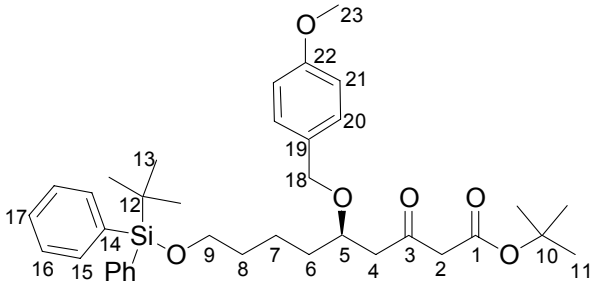
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 14.1 (C_9), 19.1 (C_{10}), 21.6 (C_5), 26.8 (C_{11}), 32.5 (C_6), 34.2 (C_4), 39.9 (C_2), 55.1 (C_{21}), 60.3 (C_8), 63.7 (C_7), 71.2 (C_{16}), 75.7 (C_3), 113.6 (C_{19}), 127.5 (C_{14}), 129.2 (C_{18}), 129.4 (C_{15}), 130.6 (C_{17}), 134.0 (C_{12}), 135.5 (C_{13}), 159.0 (C_{20}), 171.7 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3073, 2966, 2930, 2873 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1737 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1588, 1511 cm^{-1}; $\delta oop_{(CC-H)}$ = 825 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
566 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 72.22; H, 8.08. Found: C, 72.33; H, 7.99.

tert-Butyl (5*R*)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-3-oxo-nonanoate
75



$C_{37}H_{50}O_6Si$
M = 618.87
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.66
$[\alpha]_D^{25}$ = -9.1 (c 1.46 ; $CHCl_3$)

Under argon, a solution of LDA (24.2 mmol, 6.05 eq) in THF (5 mL) was cooled to -78°C, *tert*-butyl acetate (3.2 mL, 24 mmol, M = 116.16, d = 0.860, 6 eq) was slowly added dropwise and the solution was stirred for 50 min allowing the temperature to raise to -40°C. Then a solution of **74** (2.206 g, 4 mmol, M = 548.78, 1 eq) in THF (4 mL) was added via cannula, the reaction mixture was stirred for 4 h allowing the temperature to raise to -30°C. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and temperature let to rise. The mixture was extracted with diethyl ether and ethyl acetate, dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash chromatography (120 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to afford 2.254 g of **75** (**91% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.08	9	s		H_{13}
1.48-1.65	6	m		H_6, H_7, H_8
1.52	9	s		H_{11}
2.62	1	dd	^2J = 16.0 Hz, ^3J = 4.7 Hz	H_4
2.83	1	dd	^2J = 16.0 Hz, ^3J = 7.4 Hz	$H_{4'}$
3.39	2	s		H_2
3.69	2	t	^3J = 5.9 Hz	H_9
3.80	3	s		H_{23}
3.90-3.98	1	m		H_5
4.45	2	Br s		H_{18}
6.86	2	d	^3J = 9.6 Hz	H_{21}
7.23	2	d	^3J = 9.6 Hz	H_{20}
7.35-7.45	6	m		H_{16}, H_{17}
7.65-7.75	4	m		H_{15}

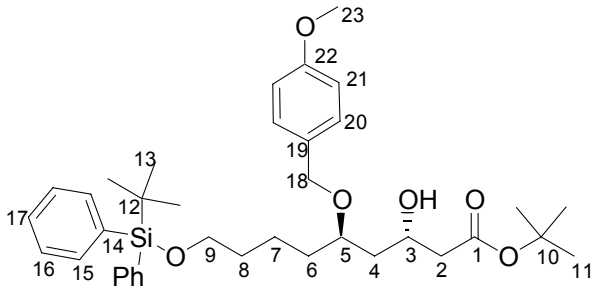
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 19.1 (C_{12}), 21.5 (C_7), 26.8 (C_{13}), 28.0 (C_{11}), 32.4 (C_8), 34.1 (C_6), 47.7 (C_4), 51.6 (C_2), 55.1 (C_{23}), 63.6 (C_9), 71.2 (C_{18}), 75.0 (C_5), 81.8 (C_{10}), 113.7 (C_{21}), 127.5 (C_{16}), 129.3 (C_{20}), 129.5 (C_{17}), 130.4 (C_{19}), 133.9 (C_{14}), 135.5 (C_{15}), 159.1 (C_{22}), 166.3 (C_1), 202.2 (C_3).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3071, 2999, 2932, 2858 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1732, 1716 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(CC-H)}$ = 823, 740, 704 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
636 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 71.81; H, 8.14. Found: C, 71.40; H, 8.47.

tert-Butyl (3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-nonanoate **76**



$C_{37}H_{52}O_6Si$
M = 620.89
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.60
$[\alpha]_D^{25}$ = -9.5 (c 1.18; $CHCl_3$)
d.e. = 96%

According to the general procedure for asymmetric hydrogenation using $(cod)Ru(met)_2$: hydrogenation of **75** (309 mg, 0.5 mmol, M = 618.87, 1 eq) with $(cod)Ru(met)_2$ (3.2 mg, 0.01 mmol, M= 319, 0.02 eq), (*S*)-MeO-BIPHEP (7.0 mg, 0.012 mmol, M = 582.62, 0.024 eq) in *t*-BuOH/CH_2Cl_2 (8/2, 2 mL), under hydrogen pressure of 100 bar at 50°C for 68 h, followed by purification by flash chromatography (12 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 247 mg of **76** (**80% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.06	9	s		H_{13}
1.45-1.75	8	m		H_4, H_6, H_7, H_8
1.48	9	s		H_{11}
2.38	2	d	^3J = 6.4 Hz	H_2
3.68	2	t	^3J = 6.2 Hz	H_9
3.70-3.80	1	m		H_5
3.79	3	s		H_{23}
4.20-4.35	1	m		H_3
4.48	2	2 x d	^2J = 16.5 Hz	H_{18}
6.86	2	d	^3J = 8.7 Hz	H_{21}
7.23	2	d	^3J = 8.7 Hz	H_{20}
7.31-7.45	6	m		H_{16}, H_{17}
7.62-7.73	4	m		H_{15}

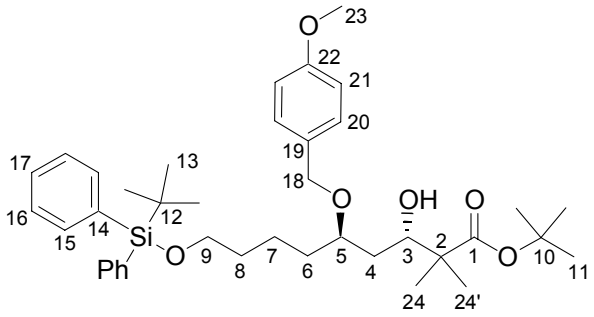
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 19.1 (C_{12}), 21.5 (C_7), 26.8 (C_{13}), 28.0 (C_{11}), 32.6 (C_8), 33.7 (C_6), 40.3 (C_4), 42.8 (C_2), 55.1 (C_{23}), 63.7 (C_9), 65.2 (C_3), 71.5 (C_{18}), 75.9 (C_5), 80.9 (C_{10}), 113.7 (C_{21}), 127.5 (C_{16}), 129.4 (C_{20}, C_{17}), 130.6 (C_{19}), 134.0 (C_{14}), 135.5 (C_{15}), 159.1 (C_{22}), 172.0 (C_1).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3492 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 3000, 2932, 2858 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1727 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(CC-H)}$ = 822, 757, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
621 $(M+H)^+$; 638 $(M+NH_4)^+$.

Diastereomeric excess determination by Chiral HPLC:
Column: Chiralcel OD-H, eluent: hexane/*iso*-propanol: 99/1 flow: 1mL/min, wavelength: 254 nm, retention times: 12.9 min ((3*S*, 5*R*)-diastereomer), 14.8 min ((3*R*, 5*R*)-diastereomer), 18.7 min ((3*S*, 5*S*)-diastereomer), 20.8 min ((3*R*, 5*S*)-diastereomer).

tert-Butyl (3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-nonanoate**79**



$C_{39}H_{56}O_6Si$
M = 648.94
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 8/2)}$ = 0.43
$[\alpha]_D^{25}$ = -11.8 (c 1.06; $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

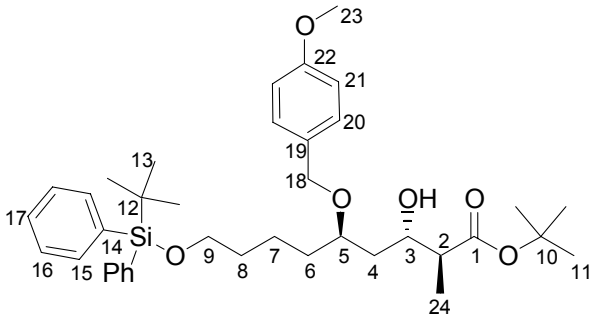
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.05	9	s		H_{13}
1.12	3	s		H_{24}
1.13	3	s		$H_{24'}$
1.43-1.60	8	m		H_4, H_6, H_7, H_8
1.44	9	s		H_{11}
2.93	1	d	^3J = 2.9 Hz	OH
3.64-3.68	1	m		H_5
3.66	2	t	^3J = 6.3 Hz	H_9
3.79	3	s		H_{23}
3.89-3.94	1	m		H_3
4.44	1	d	^2J = 10.9 Hz	H_{18}
4.50	1	d	^2J = 10.9 Hz	$H_{18'}$
6.84-6.86	2	m		H_{21}
7.24-7.27	2	m		H_{20}
7.35-7.42	6	m		H_{16}, H_{17}
7.65-7.68	4	m		H_{15}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 19.2 (C_{12}), 20.8 (C_{24}), 21.7 ($C_{24'}$), 21.9 (C_7), 26.9 (C_{13}), 28.0 (C_{11}), 32.7 (C_8), 33.9 (C_6), 35.7 (C_4), 47.2 (C_2), 55.3 (C_{23}), 63.8 (C_9), 71.3 (C_{18}), 72.9 (C_3), 76.5 (C_5), 80.5 (C_{10}), 113.8 (C_{21}), 127.6 (C_{16}), 129.4 and 129.5 (C_{20}, C_{17}), 130.9 (C_{19}), 134.1 (C_{14}), 135.6 (C_{15}), 159.1 (C_{22}), 176.8 (C_1).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3487 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3071, 3052, 2933, 2929, 2859 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1722 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(CC-H)}$ = 823, 793, 704 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
649 $(M+H)^+$; 666 $(M+NH_4)^+$.

tert-Butyl (2*S*, 3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)- 2-methyl-nonanoate **78**



$C_{38}H_{54}O_6Si$
M = 634.92
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 7/3)}$ = 0.68
$[\alpha]_D^{25}$ = -10.5 (c 1.10; $CHCl_3$)
d.e. = 98%

Under argon, to a solution of LDA (1.01 mmol, 2.2 eq) in THF (1 mL) cooled to -55°C was added via cannula a solution of **76** (286 mg, 0.46 mmol, M = 620.89, 1 eq) in HMPA (200 µL, 1.15 mmol, M = 179.2, d = 1.030, 2.5 eq) and THF (1 mL + 1 mL to rinse the flask). The reaction mixture was stirred for 1.5 h allowing the temperature to raise to -30°C, then cooled again to -55°C and methyl iodide (172 µL, 2.76 mmol, M = 141.94, d = 2.280, 6 eq) was added via syringe. The temperature of the mixture was let to raise to -15°C over a period of 2.5 h, then the solution was stirred at room temperature for 50 min and cooled to -20°C to be quenched by saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with Et_2O and ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, concentration *in vacuo* followed by purification by flash chromatography (20 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 217 mg of **78** (**74% yield**) as a pale yellow oil.

An alternative procedure for this reaction is as follows:
Under argon, to a solution of LDA (13.7 mmol, 2.6 eq) and LiCl (1.39 g, 32.8 mmol, M = 42.38, 6,1 eq) in THF (5 mL) cooled to -78°C was added via cannula a solution of **76** (3.331 g, 5.36 mmol, M = 620.89, 1 eq) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h allowing the temperature to raise to -30°C. The solution was then cooled again to -78°C, and *n*-butyl lithium (2.35 M in hexanes, 5.8 mL, 13.6 mmol, 2.5 eq) was added and the reaction mixture stirred for 1 h, allowing the temperature to raise to -50°C. Methyl iodide (1.7 mL, 27.3 mmol, M = 141.94, d = 2.280, 5.1 eq) in THF (4 mL) was slowly added at -70°C via cannula (caution! Exothermic!). The solution was stirred for 1.5 h, allowing the temperature to raise to -35°C over a period of 2.5 h, then the solution was quenched by methanol and saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with Et_2O and ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, concentration *in vacuo* followed by purification by flash chromatography (180 g of silica gel,

cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 2.514 g of **78** (**74% yield**) and 21.3 mg of **79** (**1% yield**) as pale yellow oils.

---

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.07	9	s		H_{13}
1.15	3	d	^{3}J = 7.1 Hz	H_{24}
1.44-1.75	8	m		H_4, H_6, H_7, H_8
1.46	9	s		H_{11}
2.33-2.48	1	m		H_2
3.17	1	d	^{3}J = 5.7 Hz	OH
3.65-3.80	1	m		H_5
3.68	2	t	^{3}J = 6.1 Hz	H_9
3.84	3	s		H_{23}
3.93-4.02	1	m		H_3
4.48	2	2 x d	^{2}J = 15.1 Hz	H_{18}
6.87	2	d	^{3}J = 8.9 Hz	H_{21}
7.26	2	d	^{3}J = 8.9 Hz	H_{20}
7.32-7.45	6	m		H_{16}, H_{17}
7.67-7.72	4	m		H_{15}

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.9 (C_{24}), 19.1 (C_{12}), 21.6 (C_7), 26.8 (C_{13}), 28.0 (C_{11}), 32.6 (C_8), 33.7 (C_6), 38.2 (C_4), 46.3 (C_2), 55.1 (C_{23}), 63.7 (C_9), 70.2 (C_3), 71.1 (C_{18}), 76.1 (C_5), 80.6 (C_{10}), 113.7 (C_{21}), 127.5 (C_{16}), 129.4 (C_{20}, C_{17}), 130.6 (C_{19}), 134.0 (C_{14}), 135.5 (C_{15}), 159.1 (C_{22}), 175.2 (C_1).

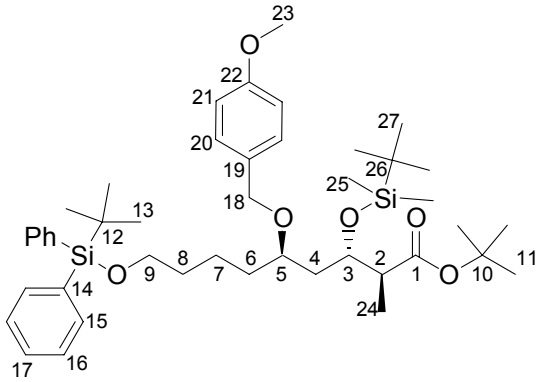
IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3491 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 2997, 2933, 2858 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1726 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(CC-H)}$ = 822, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
579 $(M - C_4H_8 + H)^+$; 579 $(M - C_4H_8 + NH_4)^+$; 635 $(M + H)^+$; 652 $(M + NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 71.88; H, 8.57. Found: C, 71.63; H, 8.86.

Diastereomeric excess determination by Chiral HPLC:
Column: Chiralcel OD-H, eluent: hexane/*iso*-propanol: 99/1, flow: 1mL/min, wavelength: 254 nm, retention times: 10.4 min ((2*S*, 3*S*, 5*R*)-diastereomer), 10.6 min ((2*R*, 3*R*, 5*R*)-diastereomer), 15.4 min ((2*S*, 3*R*, 5*R*)-diastereomer), 15.6 min ((2*R*, 3*S*, 5*R*)-diastereomer).

tert-Butyl (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-methyl-nonanoate **80**



$C_{44}H_{68}O_6Si_2$
M = 749.18
Rf (cyclohexane / AcOEt: 9/1) = 0.50
$[\alpha]_D^{28}$ = -2.5 (c 1.08; $CHCl_3$)

Under argon, to a solution of **78** (145.2 mg, 229 µmol, M = 634.92, 1 eq) and 2,6-lutidine (106 µL, 910 µmol, M = 107.16, d = 0.920, 4 eq) in CH_2Cl_2 (1 mL) at -25°C was added *tert*-butyldimethylsilyl triflate (105 µL, 457 µmol, M = 264.34, d = 1.151, 2 eq) and the mixture was stirred for 45 min allowing the temperature to raise to -15°C. The solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography (8 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/0 to 95/5) afforded 165.7 mg of **80** (**97% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

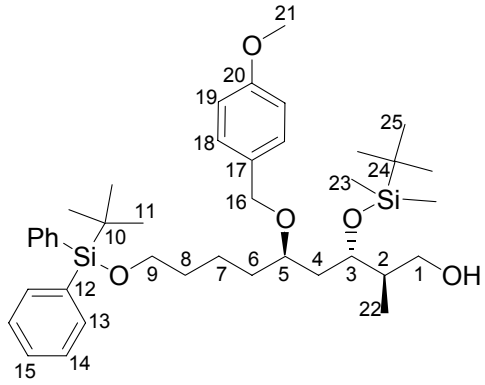
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	3	s		H_{25}
0.09	3	s		$H_{25'}$
0.91	9	s		H_{27}
1.07	9	s		H_{13}
1.37-1.75	11	m		H_4, H_6, H_7, H_8, H_{24}
1.39	9	s		H_{11}
2.62	1	qd	^3J = 7.0 Hz, ^3J = 3.8 Hz	H_2
3.55	1	m		H_5
3.68	2	t	^3J = 6.1 Hz	H_9
3.78-3.85	1	m		H_3
3.79	3	s		H_{23}
4.32	1	d	^2J = 10.8 Hz	H_{18}
4.48	1	d	^2J = 10.8 Hz	$H_{18'}$
6.86	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{21}
7.27	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{20}
7.32-7.49	6	m		H_{16}, H_{17}
7.65-7.73	4	m		H_{15}

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{25}), -4.5 ($C_{25'}$), 9.2 (C_{24}), 17.9 (C_{26}), 19.1 (C_{12}), 21.1 (C_7), 25.8 (C_{27}), 26.8 (C_{13}), 27.9 (C_{11}), 32.7 (C_8), 33.5 (C_6), 37.8 (C_4), 46.5 (C_2), 55.2 (C_{23}), 63.7 (C_9), 69.5 (C_{18}), 70.2 (C_3), 75.6 (C_5), 80.0 (C_{10}), 113.5 (C_{21}), 127.5 (C_{16}), 128.8 (C_{20}), 129.4 (C_{17}), 131.4 (C_{19}), 134.0 (C_{14}), 135.5 (C_{15}), 158.8 (C_{22}), 173.0 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3071, 3049, 2954, 2931, 2897, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1729 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613 cm^{-1}; 1514 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
693 $(M - C_4H_8+H)^+$; 710 $(M - C_4H_8+NH_4)^+$; 749 $(M+H)^+$; 766 $(M+NH_4)^+$.

(2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-methyl-1-nonanol **82**



$C_{40}H_{62}O_5Si_2$
M = 679.09
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 9/1)}$ = 0.07
$[\alpha]_D^{29}$ = -17.7 (c 1.535; $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

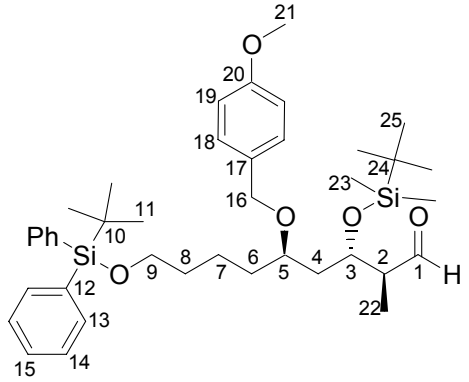
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_{23}
0.07	3	s		$H_{23'}$
0.90	9	s		H_{25}
0.97	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{22}
1.07	9	s		H_{21}
1.40-1.86	9	m		H_2, H_4, H_6, H_8, H_9
3.46-3.52	1	m		H_5
3.48	1	dd	^2J = 11.3 Hz, ^3J = 6.1 Hz	H_1
3.68	2	t	^3J = 6.3 Hz	H_9
3.73	1	dd	^2J = 11.3 Hz, ^3J = 4.3 Hz	$H_{1'}$
3.80	3	s		H_{21}
3.90-3.96	1	m		H_3
4.35	1	d	^2J = 10.9 Hz	H_{16}
4.50	1	d	^2J = 10.9 Hz	$H_{16'}$
6.86-6.89	2	m		H_{19}
7.23-7.26	2	m		H_{18}
7.37-7.46	6	m		H_{14}, H_{15}
7.67-7.70	4	m		H_{13}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.4 (C_{23}), -4.3 ($C_{23'}$), 13.1 (C_{22}), 18.0 (C_{24}), 19.2 (C_{10}), 21.3 (C_7), 25.9 (C_{25}), 26.9 (C_{11}), 32.7 and 33.5 (C_6 and C_8), 39.1 and 39.8 (C_2 and C_4), 55.3 (C_{21}), 63.8 (C_9), 64.9 (C_1), 70.1 (C_{16}), 73.4 (C_3), 76.3 (C_5), 113.8 (C_{19}), 127.6 (C_{14}), 129.3 and 129.5 (C_{15} and C_{18}), 130.7 (C_{17}), 134.1 (C_{12}), 135.6 (C_{13}), 159.2 (C_{20}).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3442 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 2954, 2930, 2894, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 775, 702 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
679 $(M+H)^+$; 696 $(M+NH_4)^+$.

(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-methyl-nonanal **81**



$C_{40}H_{60}O_5Si_2$
M = 677.07
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 9/1)}$ = 0.40
$[\alpha]_D^{29}$ = +1.6 (c 1.08; $CHCl_3$)

*DIBAL-H reduction of **80**:*

Under argon at -78°C, to a solution of **80** (384 mg, 513 µmol, M = 749.18, 1 eq) in toluene (17 mL) was slowly added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 765 µL, 765 µmol, 1.5 eq). The solution was stirred for 2.5 h followed by another addition of DIBAL-H (250 µL, 250 µmol, 0.5 eq). Stirring was continued for 1.5 h (reaction monitored by TLC) then methanol (1 mL) was added to quench the excess of DIBAL-H and the reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C. Diluted HCl was added and the temperature let to rise. Extraction with ethyl acetate, then CH_2Cl_2 followed by drying over Na_2SO_4 and purification by flash chromatography (18 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 93/7) afforded 127.6 mg of aldehyde **81** (**37% yield**) and 212.7 mg of alcohol **82** (**61% yield**) as pale yellow oils.

*Oxidation of **82** with Dess-Martin periodinane:*

The alcohol **82** (212.7 mg, 313 µmol, M = 679.09, 1 eq) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C was oxidised with Dess-Martin periodinane (525 mg, 1.24 mmol, M = 424.15, 4 eq) for 4 h allowing the temperature to raise to room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was diluted in Et_2O, quenched with saturated $NaHCO_3$, extracted with Et_2O, then dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by flash chromatography (12 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 93/7) afforded 124 mg of aldehyde **81** (**59% yield**) as a pale yellow oil.

*Oxidation of **82** with TPAP:*

Under argon at room temperature, to a mixture of alcohol **82** (342.1 mg, 0.5 mmol, M = 679.09, 1 eq), *N*-methylmorpholine *N*-oxide (97%, 90.6 mg, 0.75 mmol, M = 117.15, 1.5 eq) and powdered molecular sieves 4Å (300 mg) in dichloromethane (1 mL), was added TPAP (8.8 mg, M = 351.43, 0.025 mmol, 0.05 eq). The reaction mixture was stirred for 1.5 h, then filtered through a short pad of silica gel with ethyl acetate as eluent and concentrated. Purification by flash chromatography (12 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 92/8) afforded 280.8 mg of aldehyde **81** (**82% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.08	3	s		H_{23}
0.09	3	s		$H_{23'}$
0.91	9	s		H_{25}
1.07	9	s		H_{11}
1.11	3	d	^{3}J = 7.0 Hz	H_{22}
1.40-1.70	8	m		H_4, H_6, H_7, H_8
2.53-2.59	1	m		H_2
3.55-3.61	1	m		H_5
3.71	2	t	^{3}J = 6.3 Hz	H_9
3.78	3	s		H_{21}
4.21-4.27	1	m		H_3
4.33	1	d	^{2}J = 11.0 Hz	H_{16}
4.49	1	d	^{2}J = 11.0 Hz	$H_{16'}$
6.87	2	d	^{3}J = 8.7 Hz	H_{19}
7.26	2	d	^{3}J = 8.6 Hz	H_{18}
7.37-7.44	6	m		H_{14}, H_{15}
7.68-7.70	4	m		H_{13}
9.72	1	d	^{3}J = 1.3 Hz	H_1

^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2, δ in ppm): -5.0 (C_{23}), -4.9 ($C_{23'}$), 9.0 (C_{22}), 17.6 (C_{24}), 18.8 (C_{10}), 20.9 (C_7), 25.3 (C_{25}), 26.4 (C_{11}), 32.4 and 33.1 (C_6 and C_8), 39.5 (C_4), 52.1 (C_2), 54.9 (C_{21}), 63.5 (C_9), 69.2 (C_{16}), 70.1 (C_3), 75.3 (C_5), 113.3 (C_{19}), 127.3 (C_{14}), 128.7 and 129.2 (C_{15} and C_{18}), 130.9 (C_{17}), 133.8 (C_{12}), 135.2 (C_{13}), 158.8 (C_{20}), 203.7 (C_1).

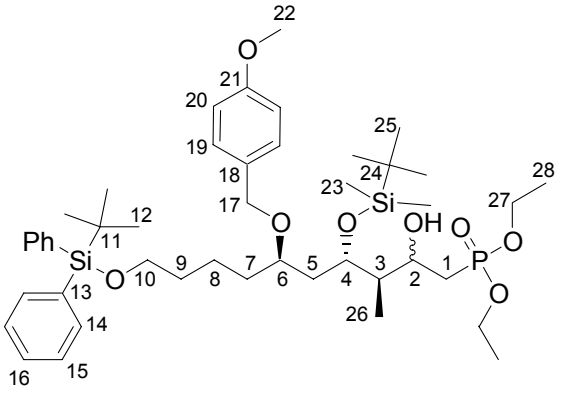
IR (NaCl film):

$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 2954, 2930, 2894, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1723 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 775, 702 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):

694 $(M+NH_4)^+$.

Diethyl [(3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-10-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-hydroxy-6-(4-methoxy-benzyloxy)-3-methyl-decyl]-phosphonate **83**



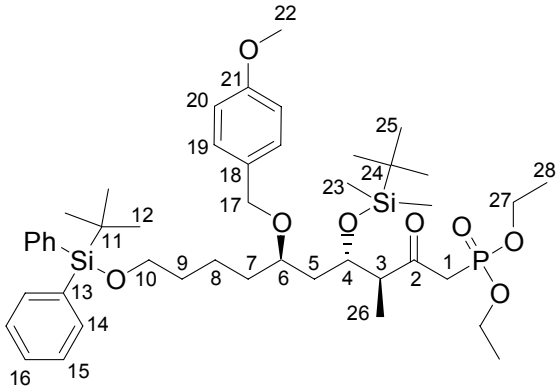
$C_{45}H_{73}O_8PSi_2$
M = 829.20
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.33

Under argon at -78°C, to a solution of diethylmethylphosphonate (96%, 266 µL, 1.75 mmol, M = 152.19 , d = 1.041, 5 eq) in THF (3 mL) was added a solution of *n*-butyl lithium in hexane (2.5 M, 630 µL, 1.57 mmol, 4.5 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C, then a solution of aldehyde **81** (238.7 mg, 353 µmol, M = 677.07, 1 eq) in THF (2 mL) was added via cannula and the resulting mixture was kept at -78°C for 2.5 h. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl and the temperature let to rise. Extraction with Et_2O and ethyl acetate, drying over $MgSO_4$ and purification by flash chromatography (15 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 6/4) gave 203 mg of **83** (**69% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.06	6	s		H_{23}
0.89	9	s		H_{25}
1.01	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{26}
1.06	9	s		H_{12}
1.26-1.35	6	m		H_{28}
1.40-2.10	11	m		H_1, H_3, H_5, H_7, H_8, H_9
3.45-3.55	1	m		H_6
3.67	2	t	^3J = 6.0 Hz	H_{10}
3.79	3	s		H_{22}
3.85-3.92	1	m		H_2
4.01-4.14	4	m		H_{27}
4.30-4.34	1	m		H_4
4.41	2	2 x d	^2J = 10.8 Hz	H_{17}
6.84-6.88	2	m		H_{20}
7.25-7.29	2	m		H_{19}
7.35-7.43	6	m		H_{15}, H_{16}
7.65-7.70	4	m		H_{14}

Diethyl [(3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-10-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-6-(4-methoxy-benzyloxy)-3-methyl-2-oxo-decyl]-phosphonate **84**



$C_{45}H_{71}O_8PSi_2$
M = 827.19
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.52

Under argon at room temperature, to a solution of **83** (203 mg, 245 µmol, M = 829.20, 1 eq) and a spatula end of ùpowdered molecular sieves 4Å in dry DMF (2.9 mL) was added pyridinium dichromate (98 %, 695 mg, 1.90 mmol, M = 348.2, 8 eq). The reaction mixture was stirred for 3 h then quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with Et_2O, and dried over $MgSO_4$. Solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (15 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) to give 176 mg of **84** (**87% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

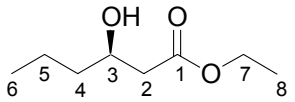
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.09	6	s		H_{23}
0.89	9	s		H_{25}
1.05	9	s		H_{12}
1.09	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{26}
1.20-1.75	8	m		H_5, H_7, H_8, H_9
1.27-1.34	6	m		H_{28}
2.95	1	dd	^2J = 22.4 Hz, ^2J = 13.9 Hz	H_1
3.00-3.07	1	m		H_3
3.25	1	dd	^2J = 22.4 Hz, ^2J = 13.9 Hz	$H_{1'}$
3.49-3.55	1	m		H_6
3.66	2	t	^3J = 6.1 Hz	H_{10}
3.80	3	s		H_{22}
4.02-4.19	4	m		H_{27}
4.20-4.29	1	m		H_4
4.30	1	d	^2J = 11.0 Hz	H_{17}
4.49	1	d	^2J = 11.0 Hz	$H_{17'}$
6.86	2	d	^3J = 8.9 Hz	H_{20}
7.24	2	d	^3J = 8.9 Hz	H_{19}
7.32-7.49	6	m		H_{15}, H_{16}
7.62-7.72	4	m		H_{14}

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz, δ in ppm): -4.8 (C_{23}), -4.5 ($C_{23'}$), 9.5 (C_{26}), 16.2 (C_{28}, ^3J = 6.0 Hz), 17.9 (C_{24}), 19.1 (C_{11}), 21.2 (C_8), 25.8 (C_{25}), 26.8 (C_{12}), 32.6 (C_9), 33.3 (C_7), 38.6 (C_5), 41.6 (C_1, ^1J = 127.4 Hz), 53.6 (C_3), 55.2 (C_{22}), 62.3 (C_{27} ^2J = 6.5 Hz), 63.6 (C_{10}), 69.6 (C_4 , C_{17}), 75.6 (C_6), 113.6 (C_{20}), 127.5 (C_{15}), 128.8 (C_{19}), 129.4 (C_{16}), 131.0 (C_{18}), 134.0 (C_{13}), 135.5 (C_{14}), 158.9 (C_{21}), 203.4 (C_2).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3069, 2951, 2928, 2908, 2856 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1709 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1587, 1514 cm^{-1} ; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1250 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 776, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
844 $(M+NH_4)^+$; 849 $(M+Na)^+$.

Ethyl (3*R*)-3-hydroxy-hexanoate **85**



$C_8H_{16}O_3$
M = 160.21
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 7/3)}$ = 0.51
$[\alpha]_D^{25}$ = -26.9 (c 1.14; $CHCl_3$);
lit:[235] $[\alpha]_D^{27}$ = -24.3 (c 1.23; $CHCl_3$)

According to the general procedure for asymmetric hydrogenation with $RuCl_3$, hydrogenation of **56** (4.8 g, 30 mmol, M = 158.19, 1 eq) with $RuCl_3$ (18.7 mg, 0.09 mmol, M = 207.43, 0.003 eq) and (*R*)-MeO-BIPHEP (52.4 mg, 0.09 mmol, M = 582.62, 0.003 eq) in ethanol (15 mL) under hydrogen pressure (10 bar) at 80°C for 24 h gave after filtration on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) 4.86 g of **85** (**100% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

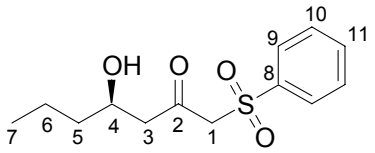
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.95	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_6
1.25	3	t	^3J = 7.2 Hz	H_8
1.37-1.53	4	m		H_4, H_5
2.37	1	dd	^2J = 16.4 Hz, ^3J = 8.4 Hz	H_2
2.50	1	dd	^2J = 16.4 Hz, ^3J = 3.7 Hz	$H_{2'}$
3.03	1	d	^2J = 4.0 Hz	OH
3.95-4.05	1	m		H_3
4.16	2	q	^3J = 7.2 Hz	H_7

NMR ^{13}C (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.8 (C_6), 14.0 (C_8), 18.5 (C_5), 38.5 (C_4), 41.2 (C_2), 60.5 (C_7), 67.6 (C_3), 173.0 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{(OH)}$ = 3503 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1735 cm^{-1}.

[235] Dahl, A. C.; Madsen, J. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4395-4418

(4*R*)-1-Benzenesulfonyl-4-hydroxy-2-heptanone **86**



$C_{13}H_{18}O_4S$
M = 270.35
F = 85°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.37
$[\alpha]_D^{25}$ = -46.2 (c 0.92; $CHCl_3$)

Under argon at 0°C, to a solution of methyl phenyl sulfone (2.18g, 14 mmol, M = 156.20, 2 eq), in THF (70 mL) was added a solution of *n*-butyl lithium in hexane (2.14 M, 13 mL, 27.8 mmol, 4 eq), and the mixture was stirred for 20 min. Then a solution of **85** (1.12 g; 7 mmol, M = 160.21, 1 eq) in THF (10 mL) was added via cannula and the reaction mixture was stirred for 40 min at 0°C and 20 min at room temperature. The reaction was quenched with diluted HCl until the pH of the solution reached 1-2. Extraction with Et_2O, drying over $MgSO_4$, concentration *in vacuo* and purification by flash chromatography (180 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 7/3 to 1/1) afforded 1.514 g of **86** (**80% yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.92	3	t	^3J = 7.0 Hz	H_7
1.30-1.46	4	m		H_5, H_6
2.79	1	dd	^2J = 17.4 Hz, ^3J = 8.1 Hz	H_3
2.87	1	dd	^2J = 17.4 Hz, ^3J = 3.6 Hz	$H_{3'}$
4.01-4.09	1	m		H_4
4.21	2	s		H_1
7.55-7.61	2	m		H_{10}
7.66-7.72	1	m		H_{11}
7.81-7.91	2	m		H_9

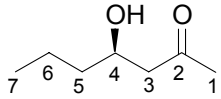
NMR ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.9 (C_7), 18.6 (C_6), 38.6 (C_5), 51.1 (C_3), 67.3 (C_1), 67.5 (C_4), 128.3 (C_9), 129.4 (C_{10}), 134.4 (C_{11}), 138.6 (C_8), 198.9 (C_2).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3587 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2991, 2959, 2935, 2920, 2875 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1707 cm^{-1}; $\delta oop_{(CC-H)}$ = 914, 747, 687 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
288 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 57.76; H, 6.71. Found: 57.59; 6.86.

(4*R*)-4-Hydroxy-2-heptanone **87**



$C_7H_{14}O_2$
M = 130.18
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.36

Under argon, a solution of **86** (1.214 g, 4.49 mmol, M = 270.35, 1 eq) and Bu_3SnH (97%, 5.5 mL, 19.8 mmol, M = 291.05, d = 1.082, 4.4 eq) in toluene (40 mL) was refluxed. After 10 min refluxing, AIBN (0.84 g, 5.1 mmol, M = 164.21, 1.1 eq) was added followed by another addition of AIBN (1.27 g, 7.7 mmol, M = 164.21, 1.7 eq) 20 min later. The mixture was kept refluxing 30 min and then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (50 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 95/5 to 7/3) furnished 335 mg of **87** (**57% yield**) as a pale yellow oil.

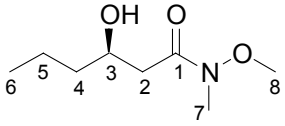
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.90	3	t	^3J = 8.0 Hz	H_7
1.25-1.55	4	m		H_5, H_6
2.17	3	s		H_1
2.51	1	dd	^2J = 17.7 Hz, ^3J = 9.0 Hz	H_3
2.62	1	dd	^2J = 17.7Hz, ^3J = 2.9 Hz	$H_{3'}$
3.97-4.05	1	m		H_4

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3448 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2930, 2874 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1709 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3 m/z):
131 $(M+H)^+$; 148 $(M+NH_4)^+$.

(3*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-hexanamide **88**



$C_8H_{17}NO_3$
M = 175.23
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.08
$[\alpha]_D^{25}$ = -52.0 (c 1.40; $CHCl_3$)

Under argon, to a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (98%, 598 mg, 6 mmol, M = 97.55, 3 eq) in THF (12 mL) cooled to -78°C, was added a solution of *n*-butyl lithium in hexane (2.35 M, 12 mmol, 5.1 mL, 6 eq). The solution was stirred for 30 min then **85** (320.4 mg, 2 mmol, M = 160.21, 1eq) in THF (4 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h allowing the temperature to raise to -25°C. The temperature was lowered to -55°C and the mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl aqueous solution and temperature let to rise. The mixture was extracted with diethyl ether and ethyl acetate, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. The resulting oil was purified by flash chromatography (10 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) to provide 279.7 mg of **88** (**80% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.88	3	t	^3J = 7.0 Hz	H_6
1.25-1.60	4	m		H_4, H_5
2.39	1	dd	^2J = 16.6 Hz, ^3J = 9.4 Hz	H_2
2.60	1	dd	^2J = 16.6 Hz, ^3J = 1.8 Hz	$H_{2'}$
3.16	3	s		H_7
3.66	3	s		H_8
3.92-4.06	1	m		H_3

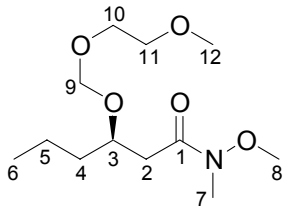
NMR ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.9 (C_6), 18.7 (C_5), 31.7 (C_3), 38.2 and 38.6 (C_2 and C_4), 61.1 (C_7), 67.5 (C_8), 173.9 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{(OH)}$ = 3431 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2935, 2873 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1643 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3 m/z):
176 $(M+H)^+$; 193 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 54.84; H, 9.78. N, 7.99. Found: C, 53.95; H, 10.18; N, 7.74.

(3*R*)-3-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-hexanamide **89**



$C_{12}H_{25}NO_5$
M = 263.33
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.18
$[\alpha]_D^{25}$ = +9.3 (c 0.53; $CHCl_3$)

Under argon at room temperature, to a stirred solution of **88** (279 mg, 1.59 mmol, M = 175.23, 1 eq) and diisopropylethyl amine (840 µL, 4.8 mmol, M = 129.24, d = 0.742, 3 eq) in CH_2Cl_2 (2.2 mL), (methoxyethoxy)methyl chloride (550 µL, 4.8 mmol, M = 124.57, d = 1.091, 3 eq) was added via syringe. The reaction mixture was stirred for 15 h, then diisopropylethyl amine (560 µL, 3.2 mmol, M = 129.24, d = 0.742, 2 eq) and (methoxyethoxy)methyl chloride (370 µL, 3.2 mmol, M = 124.57, d = 1.091, 2 eq) were added, and the reaction kept stirring for 24 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with dichloromethane, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. The resulting oil was purified by flash chromatography (15 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) to provide 301.8 mg of **89** (**72% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.89	3	t	^3J = 7.0 Hz	H_6
1.28-1.58	4	m		H_4, H_5
2.43	1	dd	^2J = 15.3 Hz, ^3J = 5.3 Hz	H_2
2.76	1	dd	^2J = 15.3 Hz, ^3J = 7.5 Hz	$H_{2'}$
3.14	3	s		H_7
3.34	3	s		H_{12}
3.49-3.53	2	m		H_{11}
3.64-3.68	2	m		H_{10}
3.66	3	s		H_8
4.03-4.11	1	m		H_3
4.70	1	dd	^2J = 7.0 Hz	$H_{9'}$
4.75	1	dd	^2J = 7.0 Hz	H_9

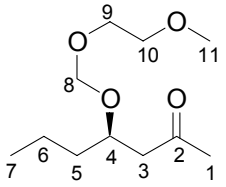
NMR ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 14.1 (C_6), 18.4 (C_5), 37.2 and 37.4 (C_2, C_4), 58.9 (C_{12}), 61.2 (C_7), 67.0 (C_{10}), 71.7 (C_{11}), 74.4 (C_3, C_8), 94.9 (C_9), 172.3 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2938, 2875 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1663 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
188 $(M-(O-CH_2CH_2-OCH_3))^+$; 264 $(M+H)^+$; 281 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 54.73; H, 9.57. N, 5.32. Found: C, 53.91; H, 9.87; N, 5.22.

(4*R*)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-2-heptanone **90**



$C_{11}H_{22}O_4$
M = 218.29
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.47
$[\alpha]_D^{25}$ = -17.6 (c 1.26; $CHCl_3$)

Under argon at -55°C, to a solution of **89** (301.8 mg, 1.15 mmol, M = 263.33, 1 eq) in THF (3.5 mL) was added a solution of methyl lithium (1.6 M, 1.1 mL, 1.7 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 1.5 h allowing the temperature to raise to -35°C and then quenched at -60°C by saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with Et_2O and ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, concentration under reduced pressure and purification by flash chromatography (13 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) afforded 230 mg of **90** (**92% yield**) as a pale yellow oil.

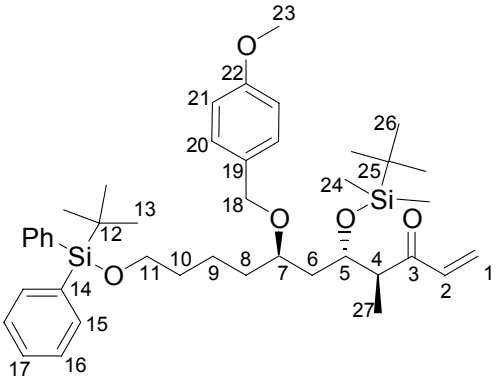
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.88	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_7
1.19-1.59	4	m		H_5, H_6
2.14	3	s		H_1
2.47	1	dd	^2J = 16.0 Hz, ^3J = 5.1 Hz	H_3
2.71	1	dd	^2J = 16.0 Hz, ^3J = 7.3 Hz	$H_{3'}$
3.35	3	s		H_{11}
3.49-3.54	2	m		H_{10}
3.62-3.67	2	m		H_9
3.98-4.13	1	m		H_4
4.71	2	s		H_8

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 50.3 MHz, δ in ppm): 14.0 (C_7), 18.3 (C_6), 30.9 (C_1), 36.8 (C_5), 48.7 (C_3), 58.9 (C_{11}), 67.1 (C_9), 71.7 (C_{10}), 73.8 (C_4), 94.7 (C_8), 207.2 (C_2).

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
143 $(M-(O-CH_2CH_2-OCH_3))^+$; 219 $(M+H)^+$; 236 $(M+NH_4)^+$.

(4*S*, 5*S*, 7*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-11-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-7-(4-methoxy-benzyloxy)-4-methyl-1-undecen-3-one **92**



$C_{42}H_{62}O_5Si_2$
M = 703.11
Rf (cyclohexane / AcOEt: 9/1) = 0.37

Under argon at room temperature, to a solution of **84** (48.2 mg, 58 µmol, M = 827.19, 1 eq) in THF (300 µL) was added a solution of *t*-BuOK in THF (1.0 M, 60 µL, 60 µmol, 1.03 eq). The mixture was stirred for 20 min then a solution of ketone **90** (19.6 mg, 90 µmol, M = 218.29, 1.5 eq) in THF (0.3 mL + 0.2 mL to rinse the flask) was added via cannula and the reaction let to run overnight (13 h). The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with Et_2O and ethyl acetate, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (7 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) afforded 24.5 mg of **92** (**60% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR (benzene-d_6, 200 MHz)

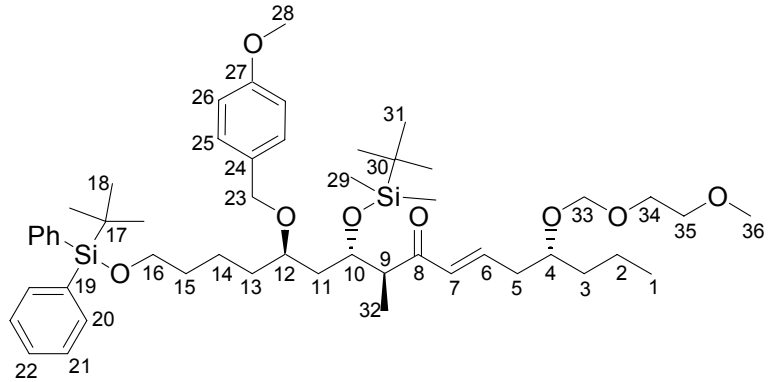
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.00	3	s		H_{24}
0.05	3	s		$H_{24'}$
0.91	9	s		H_{26}
1.10	3	d	^3J = 6.8 Hz	H_{27}
1.12	9	s		H_{13}
1.15-1.70	8	m		H_6, H_8, H_9, H_{10}
2.79-2.91	1	m		H_4
3.24	3	s		H_{23}
3.53-3.62	3	m		H_7, H_{11}
4.23	1	d	^2J = 11.2 Hz	H_{13}
4.39-4.44	1	m		H_5
4.41	1	d	^2J = 11.2 Hz	$H_{13'}$
5.15	1	dd	^3J = 10.1 Hz, ^2J = 1.8 Hz	H_{1cis}
6.05	1	dd	^3J = 17.4 Hz, ^2J = 1.8 Hz	H_{1trans}
6.25	1	dd	^3J = 17.4 Hz, ^3J = 10.1 Hz	H_2
6.76	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{21}
7.13-7.23	6	m		H_{16}, H_{17}
7.23	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{20}
7.65-7.75	4	m		H_{15}

^{13}C NMR (benzene-d_6, δ in ppm): -4.5 (C_{24}), -4.3 ($C_{24'}$), 9.9 (C_{27}), 18.2 (C_{25}), 19.3 (C_{12}), 21.5 (C_9), 26.0 (C_{26}), 27.0 (C_{13}), 33.0 (C_{10}), 33.5 (C_8), 38.3 (C_6), 51.3 (C_4), 54.6 (C_{23}), 63.9 (C_{11}), 68.9 (C_{18}), 69.9 (C_5), 75.4 (C_7), 113.9 (C_{21}), 127.0 (C_1), 128.0 (C_{16}), 128.2 (C_2), 128.8 (C_{20}), 129.8 (C_{17}), 131.8 (C_{19}), 134.3 (C_{14}), 135.8 (C_{15}), 159.4 (C_{22}), 200.0 (C_3).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 2953, 2929, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1698 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1679, 1612, 1513 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
720 $(M+NH_4)^+$.

(4*R*, 9*S*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-16-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-12-(4-methoxy-benzyloxy)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-9-methyl-6-hexadecen-8-one **95**



$C_{51}H_{80}O_8Si_2$
M = 877.35
Rf (cyclohexane / AcOEt: 7/3) = 0.55

Under argon at room temperature, to a solution of phosphonate **84** (74.4 mg, 90 µmol, M = 827.19, 1 eq) and lithium chloride (3.8 mg, 90 µmol, M = 42.38, 1 eq) in dry acetonitrile (400 µL) were successively added DIPEA (16 µL, 90 µmol, M = 129.24, d = 0.740, 1 eq) and a solution of aldehyde **94** (24.4 mg, 119 µmol, M = 204.26, 1.3 eq) in acetonitrile (300 µL + 300 µL to rinse the flask). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and brine. Extraction with ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, concentration and purification by flash chromatography (6 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 47.3 mg of **95** (**60% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR (benzene-d_6, 200 MHz)

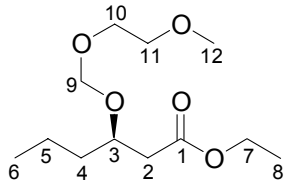
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.00	3	s		H_{29}
0.03	3	s		$H_{29'}$
0.60-0.95	5	m		H_1, H_2
0.86	9	s		H_{31}
1.00-1.70	10	m		H_3, H_{11}, H_{13}, H_{14}, H_{15}
1.05	9	s		H_{18}
1.11	3	d	^3J = 6.8 Hz	H_{32}
2.07-2.13	2	m		H_5
2.85-2.95	1	m	^3J = 6.8 Hz	H_9
2.98	3	s		H_{36}
3.15-3.25	2	m		H_{35}
3.21	3	s		H_{28}
3.40-3.60	6	m		H_4, H_{12}, H_{16}, H_{34}
4.19	1	d	^2J = 11.2 Hz	H_{23}
4.37	1	d	^2J = 11.2 Hz	$H_{23'}$
4.38-4.55	3	m		H_{10}, H_{33}
6.19	1	d	^3J = 15.9 Hz	H_7
6.73	2	d	^3J = 8.6 Hz	H_{26}
6.85-7.05	1	m		H_6
7.05-7.20	6	m		H_{21}, H_{22}
7.20	2	d	^3J = 8.6 Hz,	H_{25}
7.63-7.68	4	m		H_{20}

^{13}C NMR (benzene-d_6, δ in ppm): -5.7 (C_{29}), -5.5 ($C_{29'}$), 8.8 (C_{32}), 12.9 (C_1), 17.0 (C_{30}), 17.4 (C_2), 18.1 (C_{17}), 20.3 (C_{14}), 24.8 (C_{31}), 25.7 (C_{18}), 31.8 (C_{15}), 32.3 (C_{13}), 35.6 (C_3), 36.4 (C_5), 37.0 (C_{11}), 50.4 (C_9), 53.4 (C_{28}), 57.3 (C_{36}), 62.6 (C_{16}), 66.1 (C_{35}), 67.6 (C_{10}), 68.8 (C_{23}), 70.8 (C_{34}), 74.3 (C_4), 74.6 (C_{12}), 93.2 (C_{33}), 112.7 (C_{26}), 126.7 (C_{21}), 127.6 (C_{25}), 128.5 (C_{22}), 130.2 (C_6), 130.6 (C_{24}), 133.1 (C_{19}), 134.6 (C_{20}), 141.9 (C_7), 158.1 (C_{27}), 198.3 (C_8).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3069, 2955, 2930, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1693 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1670, 1626, 1614, 1514 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
894 $(M+NH_4)^+$; 899 $(M+Na)^+$.

Ethyl (3*R*)-3-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-hexanoate **97**



$C_{12}H_{24}O_5$
M = 248.32
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.40
$[\alpha]_D^{25}$ = +1.6 (c 1.29; $CHCl_3$)

Under argon at room temperature, to a stirred solution of **85** (1.570 g, 9.8 mmol, M = 160.21, 1 eq) and (methoxyethoxy)methyl chloride (3.36 mL, 29.4 mmol, M = 124.57, d = 1.091, 3 eq) in CH_2Cl_2 (14 mL), diisopropylethyl amine (5.1 mL, 29.3 mmol, M = 129.24, d = 0.742, 3 eq) was added via syringe. The reaction mixture was stirred for 23 h, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with dichloromethane. Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. The resulting oil was purified by flash chromatography (55 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) to provide 2.017 g of **97** (**83% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

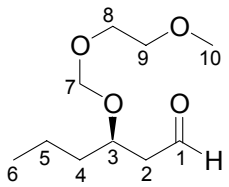
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.89	3	t	^{3}J = 7.1 Hz	H_6
1.22	3	t	^{3}J = 7.2 Hz	H_8
1.27-1.59	4	m		H_4, H_5
2.42	1	dd	^{2}J = 15.1 Hz, ^{3}J = 5.6 Hz	H_2
2.54	1	dd	^{2}J = 15.1 Hz, ^{3}J = 7.1 Hz	$H_{2'}$
3.36	3	s		H_{12}
3.50-3.54	2	m		H_{11}
3.64-3.69	2	m		H_{10}
3.95-4.08	1	m		H_3
4.10	2	q	^{3}J = 7.2 Hz	H_7
4.71	1	d	^{2}J = 8.8 Hz	H_9
4.75	1	d	^{2}J = 8.8 Hz	$H_{9'}$

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 50.3 MHz, δ in ppm): 14.0 and 14.2 (C_6 and C_8), 18.3 (C_5), 36.8 (C_4), 40.2 (C_2), 59.0 (C_{12}), 60.3 (C_7), 67.0 (C_{10}), 71.7 (C_{11}), 74.4 (C_3), 94.8 (C_9), 171.5 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2936, 2875, 2818 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1736 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
173 $(M-(O-CH_2CH_2-OCH_3))^+$; 266 $(M+NH_4)^+$.

(3*R*)-3-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-hexanal **94**



$C_{10}H_{20}O_4$
M = 204.26
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.30
$[\alpha]_D^{25}$ = -22.7 (c 1.31; $CHCl_3$)

Under argon at -78°C, to a solution of **97** (255 mg, 1.03 mmol, M = 248.32, 1 eq) in dichloromethane (4 mL) was slowly added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol, 1.3 eq). The solution was stirred for 4 h (reaction monitored by TLC) then methanol (1 mL) was added to quench the excess of DIBAL-H and the reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C. NH_4Cl was added and the temperature let to rise. Extraction with CH_2Cl_2 followed by drying over Na_2SO_4 and purification by flash chromatography (9 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) afforded 200 mg of aldehyde **94** (**95% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.92	3	t	^3J = 7.0 Hz	H_6
1.25-1.73	4	m		H_4, H_5
2.54	1	ddd	^2J = 16.2 Hz, ^3J = 5.3 Hz, ^3J = 1.9 Hz	H_2
2.65	1	ddd	^2J = 16.2 Hz, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 2.6 Hz	$H_{2'}$
3.38	3	s		H_{10}
3.48-3.62	2	m		H_9
3.65-3.77	2	m		H_8
4.07-4.19	1	m		H_3
4.74	1	d	^2J = 8.6 Hz	H_7
4.78	1	d	^2J = 8.6 Hz	$H_{7'}$
9.80	1	dd	^3J = 2.6 Hz, ^3J = 1.9 Hz	H_1

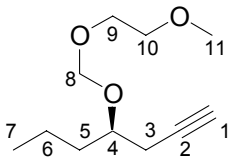
NMR ^{13}C (benzene-d_6, 50.3 MHz, δ in ppm): 13.9 (C_6), 18.4 (C_5), 37.1 (C_4), 48.7 (C_2), 58.4 (C_{10}), 67.2 (C_8), 71.9 (C_9), 72.8 (C_3), 94.6 (C_7), 200.2 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2933, 2875, 2820 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1724 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
222 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 58.80; H, 9.87. Found: C, 57.89; H, 10.10.

(4*R*)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-1-heptyne **98**



$C_{11}H_{20}O_3$
M = 200.27
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.57
$[\alpha]_D^{25}$ = +31.2 (c 1.08; $CHCl_3$)

Under argon at -78°C, to a solution of LDA (0.6 mmol, 1.2 eq) in THF (3 mL) was added a solution of trimethylsilyldiazomethane in Et_2O (2 M, 300 µL, 0.6 mmol, 1.2 eq) and the mixture was stirred for 30 min. Then a solution of aldehyde **94** (102.9 mg, 0.5 mmol, M = 204.26, 1 eq) in THF (2 mL) was added via cannula and the reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C. Afterwards the temperature was raised between -10°C and 0°C and the solution was kept stirring for 2 h, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with Et_2O and ethyl acetate followed by drying over $MgSO_4$ and purification by flash chromatography (8 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 88.6 mg of alkyne **98** (**88% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.93	3	t	^3J = 7.2 Hz	H_7
1.15-1.70	4	m		H_5, H_6
1.99	1	t	^4J = 2.7 Hz	H_1
2.43	1	ddd	^2J = 16.8 Hz, ^3J = 5.1 Hz, ^4J = 2.7 Hz	H_3
2.46	1	ddd	^2J = 16.8 Hz, ^3J = 5.8 Hz, ^4J = 2.7 Hz	$H_{3'}$
3.40	3	s		H_{11}
3.54-3.59	2	m		H_{10}
3.67-3.85	3	m		H_4, H_9
4.78	1	d	^2J = 14.5 Hz	H_8
4.82	1	d	^2J = 14.5 Hz	$H_{8'}$

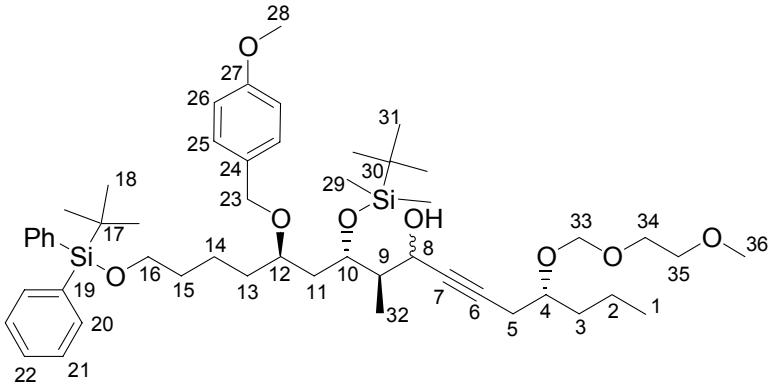
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 50.3 MHz, δ in ppm): 14.0 (C_7), 18.5 (C_6), 24.4 (C_3), 36.1 (C_5), 59.0 (C_{11}), 67.0 (C_9), 69.8 (C_1), 71.7 (C_{10}), 75.2 (C_4), 81.0 (C_2), 94.6 (C_8).

IR (NaCl film):
$\nu_{C\equiv CH}$ = 3308 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2959, 2935, 2876, 2818 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2119 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
201 $(M+H)^+$; 218 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 65.97; H, 10.07. Found: C, 65.78; H, 9.96.

(4*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-16-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-12-(4-methoxy-benzyloxy)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-9-methyl-hexadec-6-yn-8-ol **100**



$C_{51}H_{80}O_8Si_2$
M = 877.35
Rf (cyclohexane / AcOEt: 8/2) = 0.20

2 inseparable diastereomers: a (major) and b (minor).

Under argon, to a solution of LDA (3.13 mmol, 1.25 eq) in THF (10 mL) at -78°C, was added via cannula a solution of alkyne **98** (650.9 mg, 3.25 mmol, M = 200.27, 1.3 eq) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred for 50 min, allowing the temperature to raise to -60°C, then a solution of aldehyde **81** (1.688 g, 2.5 mmol, M = 677.07, 1 eq) in THF (10 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 1.5 h allowing the temperature to raise to -45°C, and then quenched with aqueous NH_4Cl. Extraction with diethyl ether and ethyl acetate was followed by drying over $MgSO_4$, filtration and concentration. Purification by flash chromatography (50 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 to 7/3) afforded 1.667 g of **100** (**76% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

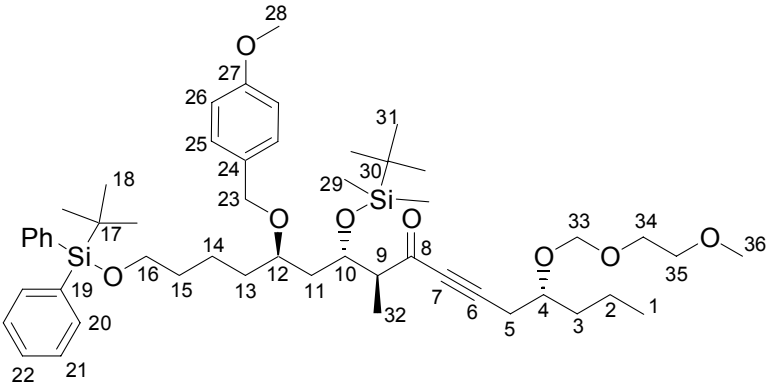
δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.05	3	s		H_{29}
0.07	3	s		$H_{29'}$
0.88-0.95	3	m		H_1
0.88	9	s		H_{31}
1.05	9	s		H_{18}
1.13	3	d	^3J = 7.1 Hz	H_{32}
1.25-1.90	13	m		H_2, H_3, H_{11}, H_{13}, H_{14}, H_{15}
2.42-2.47	2	m		H_5
3.38	3	s		H_{36}
3.42-3.50	1	m		H_{12}
3.52-3.57	2	m		H_{35}
3.65-3.79	5	m		H_4, H_{16}, H_{34}
3.79	3	s		H_{28}
3.92-3.97	1	m		$H_8{}^a$
4.12-4.20	2	m		$H_8{}^b$, $H_{10}{}^b$
4.35	1	d	^2J = 11.1 Hz	H_{23}
4.46	1	d	^2J = 14.9 Hz	$H_{23'}$
4.71-4.82	3	m		$H_{10}{}^a$, H_{33}
6.84-6.87	2	m		H_{26}
7.23-7.26	2	m		H_{25}
7.38-7.43	6	m		H_{21}, H_{22}
7.66-7.69	4	m		H_{20}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.5 (C_{29}), -4.3 ($C_{29'}$), 10.9 (C_{32}^{b}), 11.5 (C_{32}^{a}), 14.1 (C_1), 14.2 (C_{30}^{b}), 17.9 (C_{30}^{a}), 18.5 (C_2), 19.2 (C_{17}), 21.3 (C_{14}), 24.7 (C_5), 25.9 (C_{31}), 26.9 (C_{18}), 32.8 and 33.5 (C_{13} and C_{15}), 36.3 (C_3), 37.9 (C_{11}^{b}), 39.7 (C_{11}^{a}), 43.2 (C_9^{a}), 46.0 (C_9^{b}), 55.2 (C_{28}), 59.0 (C_{36}), 63.4 (C_8^{a}), 63.8 (C_{16}), 63.4 (C_8^{b}), 67.0 (C_{34}), 69.8 (C_{23}), 70.3 (C_{10}^{b}), 71.8 (C_{35}), 74.5, 75.6, 75.8 and 76.4 (C_4, C_{10}^{a}, C_{12}), 81.9, 82.0 and 82.3 (C_6 and C_7), 94.5 (C_{33}), 113.8 (C_{26}), 127.6 (C_{21}), 129.2 and 129.5 (C_{22} and C_{25}), 130.7 (C_{24}), 134.0 (C_{19}), 135.6 (C_{20}), 159.1 (C_{27}).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3448 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 3049, 2956, 2931, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1514 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
894 $(M+NH_4)^+$; 899 $(M+Na)^+$.

(4*R*, 9*S*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-16-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-12-(4-methoxy-benzyloxy)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-9-methyl-hexadec-6-yn-8-one **101**



$C_{51}H_{78}O_8Si_2$
M = 875.33
Rf (cyclohexane / AcOEt: 8/2) = 0.31
$[\alpha]_D^{25}$ = +20.5 (c 1.075; $CHCl_3$)

*Oxidation of **100** using the Swern procedure:*
Under argon, to a solution of oxalyl chloride (250 µL, 2.87 mmol, M = 126.93, d = 1.455, 1.5 eq) in dichloromethane (10 mL), DMSO (340 µl, 4.79 mmol, M = 78.13, d = 1.101, 2.5 eq) was rapidly added via syringe (in order to avoid freezing of DMSO in the needle), and the reaction mixture was stirred for 10 min at -78°C. The ynol **100** (1.65 g, 1.88 mmol, M = 877.35, 1 eq) in CH_2Cl_2 (7 mL) was added via cannula and the solution was kept stirring at -78°C for 50 min. Then triethylamine (1.32 mL, 9.47 mmol, M = 101.19, d = 0.726, 5 eq) was added and the reaction was stirred for 1.5 h allowing the temperature to raise to -40°C. The reaction was quenched with aqueous NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography (50 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 85/15) gave 1.579 g of **101** (**96% yield**) as a pale yellow oil.

*Oxidation of **100** using PDC:*
Under argon at room temperature, to a solution of ynol **100** (86.4 mg, 98 µmol, M = 877.35, 1 eq) and a small portion of powdered molecular sieves 4 Å in dichloromethane (3 mL) was added pyridinium dichromate (98 %, 137 mg, 393 µmol, M = 348.2, 4 eq). The reaction mixture was stirred for 23 h then filtrated over a short pad of celite with dichloromethane as eluent and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (8 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 85/15) to give 69.5 mg of **101** (**81% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)				
δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.08	3	s		H_{29}
0.09	3	s		$H_{29'}$
0.86-0.93	3	m		H_1
0.90	9	s		H_{31}
1.05	9	s		H_{18}
1.14	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{32}
1.26-1.65	12	m		H_2, H_3, H_{11}, H_{13}, H_{14}, H_{15}
2.52	2	d	^3J = 5.6 Hz	H_5

2.77-2.83	1	m		H_9
3.38	3	s		H_{36}
3.52-3.55	3	m		H_{12}, H_{35}
3.63-3.75	3	m		H_4, H_{34}
3.66	2	t	^3J = 6.4 Hz	H_{16}
3.79	3	s		H_{28}
4.33	1	d	^2J = 11.1 Hz	H_{23}
4.46	1	d	^2J = 11.1 Hz	$H_{23'}$
4.51-4.55	1	m		H_{10}
4.72	1	d	^2J = 14.9 Hz	H_{33}
4.74	1	d	^2J = 14.9 Hz	$H_{33'}$
6.83-6.86	2	m		H_{26}
7.24-7.27	2	m		H_{25}
7.35-7.44	6	m		H_{21}, H_{22}
7.66-7.68	4	m		H_{20}

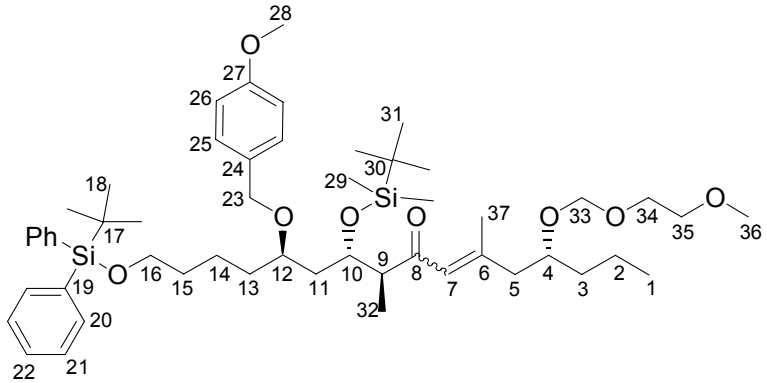
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.5 (C_{29}), -4.3 ($C_{29'}$), 9.1 (C_{32}), 14.1 (C_1), 18.1 (C_{30}), 18.5 (C_2), 19.3 (C_{17}), 21.5 (C_{14}), 25.0 (C_5), 25.9 (C_{31}), 26.9 (C_{18}), 32.8 and 33.7 (C_{13} and C_{15}), 36.5 (C_3), 38.0 (C_{11}), 55.1 (C_9), 55.3 (C_{28}), 59.1 (C_{36}), 63.8 (C_{16}), 67.2 (C_{34}), 69.1 (C_{23}), 69.7 (C_{10}), 71.8 (C_{35}), 74.8 (C_4), 75.6 (C_{12}), 82.0 (C_7), 91.9 (C_6), 94.6 (C_{33}), 113.7 (C_{26}), 127.7 (C_{21}), 128.9 (C_{22}), 129.6 (C_{25}), 131.4 (C_{24}), 134.1 (C_{19}), 135.6 (C_{20}), 158.9 (C_{27}), 189.0 (C_8).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 3051, 2955, 2933, 2889, 2858 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2210 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1671 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1588 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 776, 704 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
892 $(M+NH_4)^+$; 897 $(M+Na)^+$.

(4*R*, 9*S*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-16-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-12-(4-methoxy-benzyloxy)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-6,9-dimethyl-hexadec-6-en-8-one

91



$C_{52}H_{82}O_8Si_2$
M = 891.37
Rf (cyclohexane / AcOEt: 8/2) = 0.23

2 inseparable diasteromers: *E* (major) and *Z* (minor).

Under argon at -20°C, to a suspension of freshly dried copper iodide (34.3 mg, 180 µmol, M =190.44, 3 eq) in THF (0.5 mL) was added via syringe methyl lithium (210 µL, 330 µmol, 1.57 M in Et_2O, 5.5 eq). The reaction mixture was stirred at -15°C for 45 min, then cooled to -78°C. A solution of ynone **101** (53 mg, 60 µmol, M = 875.33, 1 eq) in THF (1.5 mL) was added via cannula and the solution kept stirring for 3.5 h at -78°C. The reaction mixture was then carefully quenched by the addition of acetic acid, followed by aqueous ammonia and NH_4Cl, allowing the temperature to raise to room temperature. The solution was next extracted with diethyl ether and ethyl acetate, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography (5 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 92/8) afforded 47 mg of an inseparable 2/1 mixture of (*E)*- and (*Z*)-isomers of **91** (**87% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.06	3	s		H_{29}
0.07	3	s		$H_{29'}$
0.87-0.92	3	m		H_1
0.88	9	s		H_{31}
1.05	9	s		H_{18}
1.05-1.07	3	m		H_{32}
1.25-1.65	12	m		H_2, H_3, H_{11}, H_{13}, H_{14}, H_{15}
1.90	3	s		H_{37}^Z
2.11	3	s		H_{37}^E
2.14-2.21	2	m		H_5^E, H_5^Z
2.24	1	dd	^2J = 13.3 Hz, ^3J = 6.2 Hz	$H_{5'}^Z$
2.34	1	dd	^2J = 13.3 Hz, ^3J = 6.7 Hz	$H_{5'}^E$
2.69-2.78	1	m		H_9
3.36	3	s		H_{36}
3.49-3.54	3	m		H_{12}, H_{35}
3.60-3.70	4	m		H_{16}, H_{34}
3.78-3.80	1	m		H_4
3.79	3	s		H_{28}

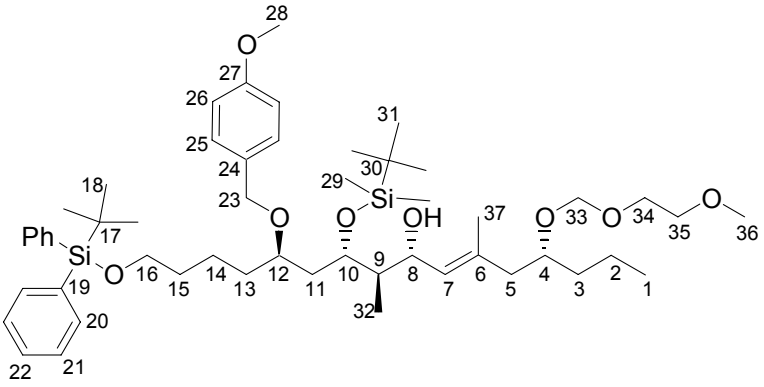
4.25-4.32	2	m	H_{10}, H_{23}^{E}
4.41-4.49	3	m	$H_{23'}^{E}$, H_{23}^{Z}
4.65-4.73	2	m	H_{33}
6.18	1	Br s	H_{7}^{E}
6.21	1	Br s	H_{7}^{Z}
6.83-6.85	2	m	H_{26}
7.20-7.23	2	m	H_{25}
7.36-7.44	6	m	H_{21}, H_{22}
7.66-7.68	4	m	H_{20}

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.4 (C_{29}), -4.2 ($C_{29'}$), 9.7 (C_{32}^{Z}), 9.8 (C_{32}^{E}), 14.2 (C_1), 18.2 (C_{30}), 18.5 (C_2), 19.3 (C_{17}), 20.0 (C_{37}^{E}), 21.3 (C_{14}^{Z}), 21.6 (C_{14}^{E}), 26.0 (C_{31}), 26.9 (C_{37}^{Z}), 27.0 (C_{18}), 32.8 and 33.8 (C_{13} and C_{15}), 36.8 (C_3), 38.2 (C_{11}), 39.9 (C_5^{Z}), 46.8 (C_5^{E}), 54.0 (C_9), 55.3 (C_{28}), 59.1 (C_{36}), 63.9 (C_{16}), 67.1 and 67.2 (C_{34}^{E} and C_{34}^{Z}), 69.2 (C_{23}^{E}), 69.6 (C_{23}^{Z}), 69.9 (C_{10}), 71.8 (C_{35}), 75.2 (C_4^{E}), 75.6 and 75.8 (C_{12}^{E} and C_{12}^{Z}), 77.2 (C_4^{Z}), 94.2 (C_{33}), 113.7 (C_{26}), 125.2 (C_7^{Z}), 125.5 (C_7^{E}), 127.7 (C_{21}), 128.9 (C_{25}), 129.6 (C_{22}), 131.5 (C_{24}), 134.2 (C_{19}), 135.7 (C_{20}), 155.5 (C_6^{E}), 157.0 (C_6^{Z}), 158.9 (C_{27}), 201.2 (C_8^{Z}), 202.0 (C_8^{E}).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 3048, 2951, 2931, 2874, 2861 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1685 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1588, 1514 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 836, 824, 775, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
908 $(M+NH_4)^+$; 913 $(M+Na)^+$.

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-16-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-12-(4-methoxy-benzyloxy)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-6,9-dimethyl-hexadec-6-en-8-ol (*E*)-**102**



$C_{52}H_{84}O_8Si_2$
M = 893.39
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.36
$[\alpha]_D^{29}$ = -12.2 (c 1.3; $CHCl_3$)

Under argon, to a solution of **91** (20.6 mg, 23.1 µmol, M = 891.37, 1 eq) in THF (1 mL) at -78°C, was added L-Selectride® (40 µL, 40 µmol, 1M in THF, 1.7 eq) and the resulting mixture was stirred at -78°C for 3 h, then quenched with methanol and aqueous NH_4Cl. The mixture was extacted with diethyl ether and ethyl acetate, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography (2 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 92/8 then 8/2) afforded 12.4 mg of (*E*)-**102** (**60% yield**) and 6.8 mg of (*Z*)-**102** as pale yellow oils.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): (*E*)-**102**

δ (ppm)	**Integration**	**Multiplicity**	**Coupling constants**	**Assignment**
0.00	3	s		H_{29}
0.04	3	s		$H_{29'}$
0.71	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{32}
0.87-0.93	3	m		H_1
0.87	9	s		H_{31}
1.05	9	s		H_{18}
1.35-1.75	13	m		H_2, H_3, H_9,H_{11}, H_{13}, H_{14}, H_{15}
1.67	3	s		H_{37}
2.12	1	dd	^2J = 13.9 Hz, ^3J = 7.3 Hz	H_5
2.30	1	dd	^2J = 13.9 Hz, ^3J = 5.9 Hz	$H_{5'}$
3.36	3	s		H_{36}
3.51-3.54	3	m		H_{12}, H_{35}
3.65-3.76	3	m		H_4, H_{34}
3.67	2	t	^3J = 6.4 Hz	H_{16}
3.78	3	s		H_{28}
4.08	1	t	^3J = 9.1 Hz	H_8
4.23-4.26	1	m		H_{10}
4.36	1	d	^2J = 10.9 Hz	H_{23}
4.52	1	d	^2J = 10.9 Hz	$H_{23'}$
4.71	1	d	^2J = 8.9 Hz	H_{33}
4.74	1	d	^2J = 8.9 Hz	$H_{33'}$
5.20	1	Br d	^3J = 5.2 Hz	H_7

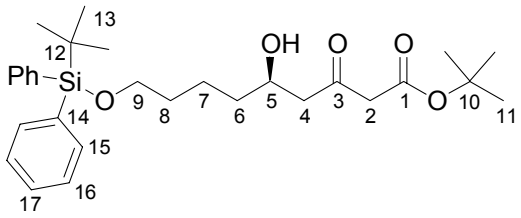
6.83-6.86	2	m	H_{26}
7.24-7.27	2	m	H_{25}
7.34-7.42	6	m	H_{21}, H_{22}
7.66-7.69	4	m	H_{20}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.5 (C_{29}), -4.2 ($C_{29'}$), 10.1 (C_{32}), 14.1 (C_1), 17,1 (C_{37}), 18.0 (C_{30}), 18.3 (C_2), 19.2 (C_{17}), 21.4 (C_{14}), 25.9 (C_{31}), 26.9 (C_{18}), 32.7 and 33.7 (C_{13} and C_{15}), 36.5 (C_3), 37.7 (C_{11}), 45.2 (C_5), 45.6 (C_9), 55.2 (C_{28}), 59.0 (C_{36}), 63.7 (C_{16}), 67.0 (C_{34}), 69.9 (C_{23}), 70.2 and 70.4 (C_8 and C_{10}), 71.8 (C_{35}), 75.3 (C_4), 76.6 (C_{12}), 94.3 (C_{33}), 113.8 (C_{26}), 127.6 (C_{21}), 129.3 and 129.5 (C_{22} and C_{25}), 130.2 (C_7), 130.8 (C_{24}), 134.1 (C_{19}), 135.3 (C_6), 135.6 (C_{20}), 159.1 (C_{27}).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3458 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3070, 2956, 2932, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1613, 1583, 1514, 1462 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 835, 824, 774, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
910 $(M+NH_4)^+$; 915 $(M+Na)^+$.

tert-Butyl (5*R*)-9-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-hydroxy-3-oxo-nonanoate **105**



$C_{29}H_{42}O_5Si$
M = 498.73
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.46
$[\alpha]_D^{25}$ = -13.0 (c 0.855; $CHCl_3$)

Under argon, a solution of LDA (7.3 mmol, 6.1 eq) in THF (1 mL) was cooled to -78°C, *tert*-butyl acetate (970 µL, 7.2 mmol, M = 116.16, d = 0.860, 6 eq) was slowly added dropwise and the solution was stirred for 1 h at -78°C. Next, a solution of ethyl ester **73** (515.8 mg, 1.2 mmol, M = 428.64, 1 eq) in THF (1.4 mL) was added via cannula, and the reaction mixture was stirred for 4 h allowing the temperature to raise to -20°C. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and temperature let to rise. The mixture was extracted with diethyl ether and ethyl acetate, combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash chromatography (35 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to afford 498 mg of **105** (**83% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.07	9	s		H_{13}
1.38-1.63	6	m		H_6, H_7, H_8
1.48	9	s		H_{11}
2.61	1	dd	^2J = 17.5 Hz, ^3J = 8.1	H_4
2.72	1	dd	^2J = 17.5 Hz, ^3J = 3.8	$H_{4'}$
3.39	2	s		H_2
3.69	2	t	^3J = 5.8 Hz	H_9
4.03-4.11	1	m		H_5
7.34-7.47	6	m		H_{16}, H_{17}
7.64-7.72	4	m		H_{15}

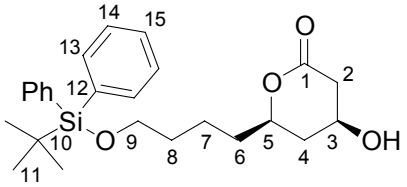
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 19.1 (C_{12}), 21.6 (C_7), 26.8 (C_{13}), 27.9 (C_{11}), 32.3 (C_8), 36.1 (C_6), 49.5 (C_4), 51.1 (C_2), 63.6 (C_9), 67.3 (C_5), 82.1 (C_{10}), 127.5 (C_{16}), 129.5 (C_{17}), 133.9 (C_{14}), 135.5 (C_{15}), 166.1 (C_1), 204.2 (C_3).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3450 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3071, 2999, 2933, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1732, 1713 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1646 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3 m/z):
442 $(M\text{-}C_4H_8+H)^+$; 460 $(M\text{-}C_4H_8+NH_4)^+$; 499 $(M+H)^+$; 516 $(M + NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 69.84; H, 8.49. Found: C, 69.52; H, 8.81.

(3*S*, 5*R*)-5-[4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-butyl]-3-hydroxy-valerolactone **104**



$C_{25}H_{34}O_4Si$
M = 426.62
F = 66-72°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.24

According to the general procedure for asymmetric hydrogenation with (cod)Ru(met)$_2$, hydrogenation of **105** (850 mg, 1.7 mmol, M = 498.73, 1 eq) with (cod)Ru(met)$_2$ (10.8 mg, 0.03 mmol, M= 319, 0.02 eq), (*S*)-MeO-BIPHEP (23.8 mg, 0.04 mmol, M = 582.62, 0.024 eq) in *t*-BuOH/CH_2Cl_2 (8/2, 4 mL), was run under hydrogen pressure (100 bar) at 50°C for 67 h. Solvents removal afforded a crude mixture of diols and lactones. The mixture was diluted in THF (100 mL), pyridinium *para*-toluenesulfonate (43 mg, 0.17 mmol, M = 251.31, 0.1 eq) was added and the solution was refluxed at 80°C (oil bath temperature) for 20 h. Concentration followed by purification by flash chromatography (30 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) afforded 599 mg of **104** (**82% yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.06	9	s		H_{11}
1.40-1.70	7	m		H_4, H_6, H_7, H_8
2.19-2.25	1	m		$H_{4'}$
2.45	1	dd	^2J = 17.0 Hz, ^3J = 7.9 Hz	H_{2ax}
2.89	1	dd	^2J = 17.0 Hz, ^3J = 5.8 Hz	H_{2eq}
3.68	2	t	^3J = 5.6 Hz	H_9
4.10-4.25	2	m		H_3, H_5
7.33-7.45	6	m		H_{14}, H_{15}
7.65-7.71	4	m		H_{13}

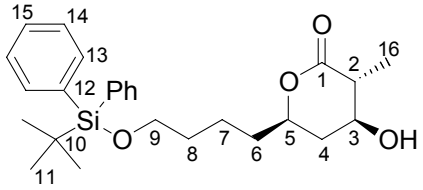
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 19.1 (C_{10}), 21.1 (C_7), 26.8 (C_{11}), 32.0 (C_8), 35.1 (C_6), 37.7 (C_4), 39.4 (C_2), 63.4 (C_9), 63.7 (C_3), 77.2 (C_5), 127.6 (C_{14}), 129.5 (C_{15}), 133.8 (C_{12}), 135.5 (C_{13}), 170.9 (C_1).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3426 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3071, 3052, 2931, 2858 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1729 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1265 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
349 $(M–C_6H_5)^+$; 369 $(M–C(CH_3)_3)^+$; 444 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 70.38; H, 8.03. Found: C, 70.30; H, 8.15.

(2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-[4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-butyl]-3-hydroxy-2-methyl-valerolactone
106



$C_{26}H_{36}O_4Si$
M = 440.65
F = 78°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.45

Under argon, to a solution of LDA (1.05 mmol, 2.1 eq) in THF (1 mL) cooled to -55°C was added via cannula a solution of **104** (216 mg, 0.51 mmol, M = 426.62, 1 eq) in HMPA (200 µL, 1.15 mmol, M = 179.2, d = 1.030, 2.3 eq) and THF (1 mL + 0.5 mL to rinse the flask). The reaction mixture was stirred for 1 h allowing the temperature to raise to -20°C, then cooled again to -60°C and methyl iodide (200 µL, 3.21 mmol, M = 141.94, d = 2.280, 6.3 eq) was added via syringe. The temperature of the mixture was let to raise to -25°C over a period of 4 h, then the solution was stirred at room temperature for 15 min and cooled to -20°C to be quenched by saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with Et_2O and ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, concentration *in vacuo* followed by purification by flash chromatography (15 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 to 7/3) afforded 140 mg of **106** (**63% yield**) as a white solid and 50 mg of recovered **104** (**23%**).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

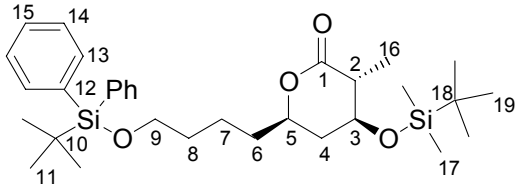
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.06	9	s		H_{11}
1.41	3	d	^3J = 7.0 Hz	H_{16}
1.48-1.73	7	m		H_4, H_6, H_7, H_8
2.17	1	ddd	^2J = 13.2 Hz, ^3J = 3.8, ^3J = 3.1 Hz	$H_{4'}$
2.35	1	dq	^3J = 9.9 Hz, ^3J = 7.0 Hz	H_{2ax}
3.65-3.80	1	m		H_3
3.68	2	t	^3J = 5.6 Hz	H_9
4.14-4.24	1	m		H_5
7.34-7.44	6	m		H_{14}, H_{15}
7.65-7.69	4	m		H_{13}

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 13.4 (C_{16}), 19.1 (C_{10}), 21.0 (C_7), 26.8 (C_{11}), 32.0 (C_8), 35.5 (C_6), 38.0 (C_4), 45.0 (C_2), 63.5 (C_9), 70.0 (C_3), 76.6 (C_5), 127.5 (C_{14}), 129.5 (C_{15}), 133.9 (C_{12}), 135.5 (C_{13}), 173.6 (C_1).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3411 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3058, 2930, 2858 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1742 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1249 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ = 825 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
363 $(M–C_6H_5)^+$; 383 $(M–C_4H_9)^+$; 458 $(M+NH_4)^+$.

(2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-[4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-butyl]-2-methyl-valerolactone **103**



$C_{32}H_{50}O_4Si_2$
M = 554.91
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 8/2)}$ = 0.55
$[\alpha]_D^{25}$ = +25.4 (c 1.02; $CHCl_3$)

Under argon, to a solution of **106** (480 mg, 1.09 mmol, M = 440.65, 1 eq), 2,6-lutidine (530 µL, 4.55 mmol, M = 107.16, d = 0.920, 4.2 eq) in CH_2Cl_2 (3 mL) at -65°C was added *tert*-butyldimethylsilyl triflate (520 µL, 2.26 mmol, M = 264.34, d = 1.151, 2.1 eq) and the mixture was stirred for 1.5 h allowing the temperature to raise to -20°C. The solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2, dried over $MgSO_4$ and solvents were removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography (35 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 95/5 to 9/1) furnished 484 mg of **103** (**80% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

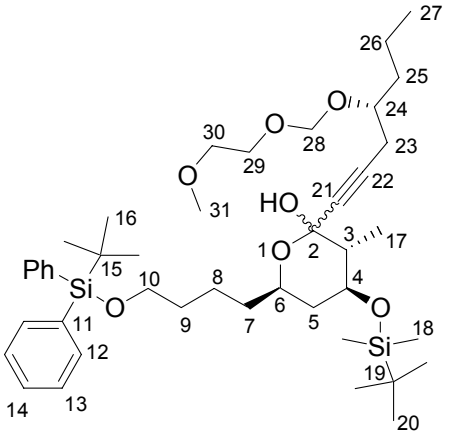
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.09	6	s		H_{17}
0.90	9	s		H_{19}
1.05	9	s		H_{11}
1.33	3	d	^3J = 7.1 Hz	H_{16}
1.45-1.70	7	m		H_4, H_6, H_7, H_8
1.98-2.08	1	m		$H_{4'}$
2.27-2.42	1	m		H_2
3.64-3.74	3	m		H_3, H_9
4.09-4.21	1	m		H_5
7.35-7.43	6	m		H_{14}, H_{15}
7.64-7.68	4	m		H_{13}

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{17}), -4.2 ($C_{17'}$), 13.8 (C_{16}), 17.9 (C_{18}), 19.2 (C_{10}), 21.1 (C_7), 25.7 (C_{19}), 26.9 (C_{11}), 32.2 (C_8), 35.6 (C_6), 38.8 (C_4), 45.5 (C_2), 63.5 (C_9), 70.9 (C_3), 76.3 (C_5), 127.6 (C_{14}), 129.5 (C_{15}), 134.0 (C_{12}), 135.5 (C_{13}), 173.8 (C_1).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3070, 2954, 2930, 2895, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1738 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1257 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
572 $(M+NH_4)^+$.

(3*R*, 4*S*, 6*R*, 24*R*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-butyl]-2-[4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-hept-1-ynyl]-3-methyl-tetrahydro-pyran-2-ol **108** and **109**



$C_{43}H_{70}O_7Si_2$
M = 755.18
Rf (cyclohexane / AcOEt: 7/3) = 0.59

Mixture of 2 diasteromers a and b

Under argon, to a solution of LDA (188 µmol, 1.14 eq) in THF (0.5 mL) at -78°C, was added via cannula a solution of alkyne **98** (38.4 mg, 192 µmol, M = 200.27, 1.16 eq) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred for 55 min at -78°C, then a solution of lactone **103** (91.8 mg, 165 µmol, M = 554.91, 1 eq) in THF (1 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 4 h at -78°C, and then quenched with aqueous NH_4Cl. Extraction with diethyl ether and ethyl acetate was followed by drying over $MgSO_4$, filtration and concentration. Purification by flash chromatography (13 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 85/15) afforded 100.2 mg of an inseparable mixture of **108** and **109** (**80% yield**) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

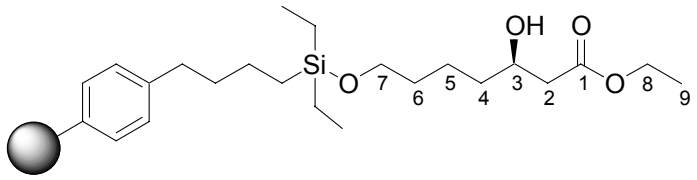
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.06	3	s		H_{18}
0.07	3	s		$H_{18'}$
0.89	9	s		H_{20}
0.92	3	t	^3J = 7.3 Hz	H_{27}
1.04	9	s		H_{16}
1.11	3	d	^3J = 6.6 Hz	H_{17}^a
1.16	3	d	^3J = 6.8 Hz	H_{17}^b
1.18-1.85	13	m		H_3, H_5, H_7, H_8, H_9, H_{25}, H_{26}
2.38-2.67	2	m		H_{23}
3.37-3.95	9	m		H_4, H_6, H_{10}, H_{24}, H_{29}, H_{30}
3.38	3	s		H_{31}^a or H_{31}^b
3.39	3	s		H_{31}^a or H_{31}^b
4.74-4.79	2	m		H_{28}
7.35-7.42	6	m		H_{13}, H_{14}
7.65-7.67	4	m		H_{12}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{18}), -4.2 ($C_{18'}$), 12.5 and 13.3 (C_{17}), 14.1 (C_{27}), 18.0 (C_{19}), 18.4 (C_{26}), 19.2 (C_{15}), 21.8 (C_8), 24.4 and 24.7 (C_{23}), 25.8 (C_{20}), 26.9 (C_{16}), 32.5, 35.4 and 36.3 (C_7, C_9, and C_{25}), 41.1 and 41.4 (C_5), 47.9 and 48.9 (C_3), 59.1 (C_{31}), 63.8 (C_{10}), 67.2 (C_{29}), 68.7, 69.8, 71.0 and 72.0 (C_4 and C_6), 71.8 (C_{30}), 75.1 and 75.4 (C_{24}), 78.9, 80.1 and 84.1 (C_{21} and C_{22}), 94.2, 94.3, 94.9, 95.9 (C_2 and C_{28}), 127.6 (C_{13}), 129.5 (C_{14}), 134.1 (C_{11}), 135.6 (C_{12}).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3416 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3068, 3048, 2956, 2931, 2894, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2249 cm^{-1}; $\delta s_{(Si\text{-}CH3)}$ = 1255 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(CC\text{-}H)}$ = 837, 775, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
772 $(M+NH_4)^+$; 777 $(M+Na)^+$.

Ethyl (3*R*)-7-[(solid phase-butyl)-diéthyl-silanyloxy)]-3-hydroxy-heptanoate **112**



Under argon at room temperature, PS-DES resin (2 g, 2 mmol, 1.0 mmol Si-H/g, 1 eq) and 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin (1.18 g, 6 mmol, M = 197.02, 3 eq) in dichloromethane were stirred mechanically for 3.5 hours. Then the reaction mixture was filtered and the resin washed several times with dichloromethane, THF, and dichloromethane again. The resin, ethyl (3*R*)-3,7-dihydroxy-heptanoate **72** (1.12 g, 5.8 mmol, M = 190.24, 2.9 eq) and imidazole (544.6 mg, 8 mmol, M = 68.08, 4 eq) in dichloromethane (20 mL) were next stirred for 15 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and the resin washed several times alternatively with dichloromethane and THF to afford 2.137 g of a white resin **(τ = 0.34 mmol/g**, $M_{loaded\ atoms}$ = 188.21) after drying under vaccuum for 10 hours.

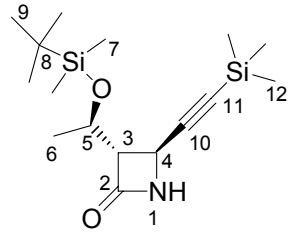
^{1}H HRMAS NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.34	3	t	^{3}J = 7.6 Hz	H_9
1.35-1.60	6	m		H_4, H_5, H_6
2.22-2.70	2	m		H_2
3.71-3.79	2	t	^{3}J = 6.1 Hz	OH
3.95-4.10	1	m		H_7
4.24	2	q	^{3}J = 7.4 Hz	H_3

IR (KBr):
ν_{OH} = 3396 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2981, 2930, 2853 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1737 cm^{-1}.

Synthesis of polycyclic β-lactams

(3*S*, 4*S*)-3-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-trimethylsilanylethynyl-azetidin-2-one **164**



$C_{16}H_{31}NO_2Si_2$
M = 325.59
F = 137°C (Lit:[236] not reported)
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.58
$[\alpha]_D^{29}$ = +37 (c 1.05; $CHCl_3$)
(Lit:[235] $[\alpha]_D^{21}$ = +39 (c 1.016; $CHCl_3$))

Under argon, to a solution of trimethylsilylacetylene (8.83 mL, 62.5 mmol, M = 98.22, d = 0.695, 2.5 eq) in THF (150 mL) at -15°C was added dropwise a 2.14 M solution of *n*-butyl lithium in hexane (29.2 mL, 62.5 mmol, 2.5 eq). The solution was stirred for 1 h, then cooled to -50°C, and a solution of acetoxyazetidinone **14** (7.181 g, 25 mmol, M = 287.24, 1 eq) in THF (50 mL) was slowly added via cannula. The reaction mixture was let to warm up slowly to -30°C (5 h) and was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. Extraction with diethyl ether and ethyl acetate followed by drying over Na_2SO_4, concentration *in vacuo* and purification by flash chromatography (500 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) gave 6.932 g of **164** (**85% yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_7
0.06	3	s		$H_{7'}$
0.15	9	s		H_{12}
0.85	9	s		H_9
1.23	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_6
3.24-3.28	1	m		H_3
4.21	1	qd	^3J = 6.2 Hz, ^3J = 3.8 Hz	H_5
4.33	1	d	^3J = 2.4 Hz	H_4

^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.3 (C_7), -4.4 ($C_{7'}$), -0.4 (C_{12}), 17.8 (C_8), 22.1 (C_6), 25.5 (C_9), 39.4 (C_4), 64.5 (C_5), 67.6 (C_3), 89.9 (C_{10}), 103.2 (C_{11}), 167.7 (C_2).

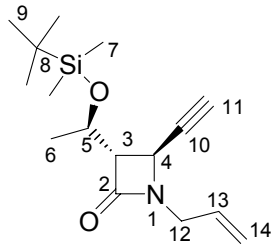
IR (KBr):
ν_{NH} = 3165 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2953, 2927, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2182 cm^{-1}, $\nu_{C=O}$ = 1765 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1251 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
268 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 326 $(M+H)^+$; 343 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 59.02; H, 9.60; N, 4.30. Found: C, 59.02; H, 9.55; N, 4.30.

[236] Nakai, T.; Chiba, T. U.S. Patent 4,845,210, **1989**

(3*S*, 4*S*)-1-Allyl-3-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-ethynyl-azetidin-2-one
165



$C_{16}H_{27}NO_2Si$
M = 293.48
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 8/2)}$ = 0.38
$[\alpha]_D^{25}$ = +16 (c 1.42; $CHCl_3$)

According to the general procedure for alkylation under phase transfer conditions, allylation of **164** (2.64 g, 8.1 mmol, M = 325.59, 1 eq) with allyl bromide (1.25 mL, 14.4 mmol, M = 120.98, d = 1.398, 1.8 eq), led after purification by flash chromatography (120 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to 2.313 g of **165** (**97% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_7
0.06	3	s		$H_{7'}$
0.85	9	s		H_9
1.20	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_6
2.43	1	d	^4J = 2.0 Hz	H_{11}
3.20	1	d	^3J = 2.7 Hz	H_3
3.59	1	dd	^2J = 15.4 Hz, ^3J = 7.6 Hz	H_{12}
4.06	1	dd	^2J = 15.4 Hz, ^3J = 3.8 Hz	$H_{12'}$
4.22-4.25	2	m		H_4, H_5
5.19	1	dd	^3J = 10.1 Hz, ^2J = 1.1 Hz	H_{14cis}
5.26	1	dd	^3J = 16.9 Hz, ^2J = 1.1 Hz	$H_{14trans}$
5.72-5.82	1	m		H_{13}

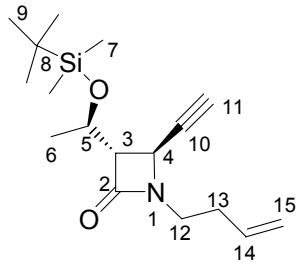
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.0 (C_7), -4.6 ($C_{7'}$), 17.8 (C_8), 22.2 (C_6), 25.6 (C_9), 41.7 (C_4), 43.1 (C_{12}), 64.2 (C_3), 65.9 (C_5), 74.2 (C_{11}), 80.2 (C_{10}), 118.8 (C_{14}), 131.3 (C_{13}), 166.7 (C_2).

IR (NaCl film):
$\nu_{C\equiv CH}$ = 3309 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3084, 2954, 2928, 2885, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2118 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1762 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1645 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ = 837, 778 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
236 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 294 $(M+H)^+$; 311 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 65.48; H, 9.27; N, 4.77. Found: C, 65.16; H, 9.44; N, 4.65.

(3*S*, 4*S*)-1-(3-Butenyl)-3-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-ethynyl-azetidin-2-one **166**



$C_{17}H_{29}NO_2Si$
M = 307.50
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 8/2)}$ = 0.42
$[\alpha]_D^{25}$ = -20 (c 1.00; $CHCl_3$)

According to the general procedure for alkylation under phase transfer conditions, alkylation of **164** (2.28 g, 7 mmol, M = 325.59, 1 eq) with 4-bromo-1-butene (1.42 mL, 14 mmol, M = 135.0, d = 1.33, 2 eq), led after purification by flash chromatography (45 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to 2.049 g of **166** (**95% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_7
0.06	3	s		$H_{7'}$
0.86	9	s		H_9
1.21	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_6
2.31-2.37	2	m		H_{13}
2.44	1	d	^4J = 2.0 Hz	H_{11}
3.13-3.20	2	m		H_{12}, H_3
3.38-3.45	1	m		$H_{12'}$
4.19	1	qd	^3J = 6.3, ^3J = 3.8 Hz	H_5
4.23	1	dd	^3J = 2.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz	H_4
5.05	1	dd	^3J = 10.3 Hz, ^2J = 1.4 Hz	H_{15cis}
5.12	1	dd	^3J = 17.1 Hz, ^2J = 1.4 Hz	$H_{15trans}$
5.79	1	ddt	^3J = 17.0 Hz, ^3J = 10.2 Hz, ^3J = 6.7 Hz	H_{14}

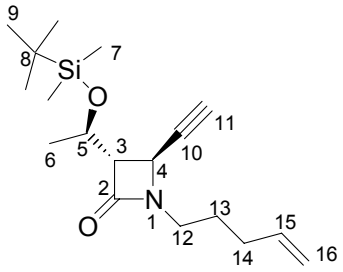
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.0 (C_7), -4.5 ($C_{7'}$), 17.8 (C_8), 22.2 (C_6), 25.6 (C_9), 32.0 (C_{13}), 40.1 (C_{12}), 42.5 (C_4), 64.5 (C_5), 65.9 (C_3), 74.2 (C_{10}), 80.4 (C_{11}), 116.8 (C_{15}), 134.8 (C_{14}), 166.8 (C_2).

IR (NaCl film):
$\nu_{C\equiv CH}$ = 3310 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3080, 2955, 2929, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2117 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1762 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1642 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ = 837, 778 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
250 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 308 $(M+H)^+$; 325 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 66.40; H, 9.51; N, 4.55. Found: C, 66.50; H, 9.45; N, 4.42.

(3*S*, 4*S*)-3-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-ethynyl-1-pent-4-enyl-azetidin-2-one **172**



$C_{18}H_{31}NO_2Si$
M = 321.53
Rf (cyclohexane / AcOEt: 8/2) = 0.42
$[\alpha]_D^{25}$ = -24.5 (c 1.26; $CHCl_3$)

According to the general procedure for alkylation under phase transfer conditions, alkylation of **164** (1.63 g, 5 mmol, M = 325.59, 1 eq) with 5-bromo-1-butene (97%, 1.07 mL, 9 mmol, M = 149.04, d = 1.259, 1.8 eq), led after purification by flash chromatography (50 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to 1.530 g of **172** (**95% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_7
0.07	3	s		$H_{7'}$
0.86	9	s		H_9
1.22	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_6
1.65-1.74	2	m		H_{13}
2.04-2.17	2	m		H_{14}
2.44	1	d	^4J = 1.9 Hz	H_{11}
3.07-3.20	1	m		H_{12}
3.19	1	t	^3J = 2.6 Hz	H_3
3.28-3.44	1	m		$H_{12'}$
4.15-4.26	2	m		H_4, H_5
4.99	1	d	^3J = 10.4 Hz	H_{16cis}
5.04	1	dd	^3J = 16.8 Hz, ^2J = 1.5 Hz	$H_{16trans}$
5.75	1	dddd	^3J = 16.8 Hz, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 6.4 Hz	H_{15}

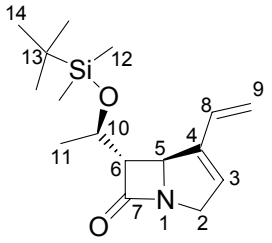
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_7), -4.5 ($C_{7'}$), 17.9 (C_8), 22.3 (C_6), 25.7 (C_9), 26.8 (C_{13}), 31.1 (C_{14}), 40.3 (C_{12}), 42.2 (C_4), 64.3 (C_3), 65.8 (C_5), 74.2 (C_{11}), 80.6 (C_{10}), 115.3 (C_{16}), 137.3 (C_{15}), 167.0 (C_2).

IR (NaCl film):
$\nu_{C\equiv CH}$ = 3310 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3078, 2954, 2929, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2117 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1762 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1641 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ = 837, 779 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
264 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 322 $(M+H)^+$; 339 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 67.24; H, 9.72; N, 4.36. Found: C, 67.20; H, 9.76; N, 4.39.

(5*S*, 6*S*)-6-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.0]-3-hepten-7-one **167**



$C_{16}H_{27}NO_2Si$
M = 293.48
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 8/2)}$ = 0.54
$[\alpha]_D^{25}$ = -55.8 (c 1.29; $CHCl_3$)

According to the general procedure for enyne metathesis with Grubbs catalysts and reaction conditions compiled in Table 4, diene **167** was obtained from enyne **165** as a yellow-brown oil after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.08	6	s		H_{12}
0.90	9	s		H_{14}
1.31	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
3.03	1	dd	^3J = 7.2 Hz, ^3J = 2.2 Hz	H_6
3.58	1	dd	^2J = 17.0 Hz, ^3J = 4.1 Hz	H_2
4.18-4.31	1	m		H_{10}
4.35-4.45	2	m		$H_{2'}$, H_5
5.18	1	d	^3J = 10.8 Hz	H_{9cis}
5.38	1	d	^3J = 17.6 Hz	H_{9trans}
5.84	1	Br s		H_3
6.51	1	dd	^3J = 17.6 Hz, ^3J = 10.8 Hz	H_8

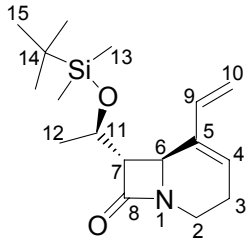
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{12}), -4.6 ($C_{12'}$), 17.8 (C_{13}), 22.8 (C_{11}), 25.6 (C_{14}), 53.0 (C_2), 60.4 (C_5), 65.5 (C_6), 66.9 (C_{10}), 117.3 (C_9), 129.5 (C_3), 130.6 (C_8), 141.8 (C_4), 180.1 (C_7).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2957, 2930, 2896, 2885, 2859 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1777, 1770 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1634 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 836, 778 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
236 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 294 $(M+H)^+$; 311 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 65.48; H, 9.27; N, 4.77. Found: C, 65.35; H, 9.29; N, 4.69.

(6*S*, 7*S*)-7-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-5-vinyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]-4-octen-8-one **168**



$C_{17}H_{29}NO_2Si$
M = 307.50
F = 25°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 8/2) = 0.46
$[\alpha]_D^{25}$ = -180 (c 1.05; $CHCl_3$)

According to the general procedure for enyne metathesis with Grubbs catalysts and reaction conditions compiled in Table 4, diene **168** was obtained from enyne **166** as a yellow-brown oil after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1). Storage below 0°C led to cristallisation of the product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.08	3	s		H_{13}
0.09	3	s		$H_{13'}$
0.89	9	s		H_{15}
1.32	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{12}
2.05-2.18	1	m		H_3
2.45-2.62	1	m		$H_{3'}$
2.73	1	dd	^2J = 13.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz	H_2
2.77-2.86	1	m		H_7
3.88	1	dd	^2J = 13.4 Hz, ^3J = 7.4 Hz	$H_{2'}$
3.97	1	Br s		H_6
4.12-4.25	1	m		H_{11}
5.03	1	d	^3J = 11.0 Hz	H_{10cis}
5.48	1	d	^3J = 17.9 Hz	$H_{10trans}$
5.83-5.85	1	m		H_4
6.23	1	dd	^3J = 17.9 Hz, ^3J = 11.0 Hz	H_9

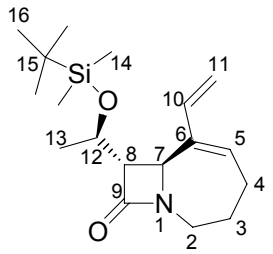
^{13}C NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.6 (C_{13}), 18.0 (C_{14}), 23.2 (C_{12}), 24.2 (C_3), 25.7 (C_{15}), 35.3 (C_2), 49.2 (C_6), 64.3 (C_7), 67.7 (C_{11}), 114.0 (C_{10}), 127.6 (C_4), 135.9 (C_9), 136.3 (C_5), 170.3 (C_8).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2954, 2930, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1757 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1637 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1257 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
308 $(M+H)^+$; 325 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 66.40; H, 9.51; N, 4.55. Found: C, 66.31; H, 9.60; N, 4.56.

(7*S*, 8*S*)-8-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-vinyl-1-aza-bicyclo[5.2.0]non-5-en-9-one **173**



$C_{18}H_{31}NO_2Si$
M = 321.53
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 8/2)}$ = 0.33
$[\alpha]_D^{25}$ = -133.6 (c 1.14; $CHCl_3$)

According to the general procedure for enyne metathesis with Grubbs catalysts and reaction conditions compiled in Table 4, diene **173** was obtained from enyne **172** as a yellow-brown oil after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 85/15).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	3	s		H_{14}
0.09	3	s		$H_{14'}$
0.89	9	s		H_{16}
1.28	3	d	^3J = 6.4 Hz	H_{13}
1.81-1.86	2	m		H_3
2.23-2.32	2	m		H_4
2.89	1	d	^3J = 4.0 Hz	H_8
3.12	1	dt	^2J = 13.0 Hz, ^3J = 4.4 Hz	H_2
3.79	1	ddd	^2J = 13.0 Hz, ^3J = 8.7 Hz, ^3J = 8.3 Hz	$H_{2'}$
4.15-4.23	1	m		H_{12}
4.34	1	Br s		H_7
4.97	1	d	^3J = 11.0 Hz	H_{11cis}
5.37	1	d	^3J = 17.5 Hz	$H_{11trans}$
5.87-5.91	1	m		H_5
6.18	1	dd	^3J = 17.5 Hz, ^3J = 11.0 Hz	H_{10}

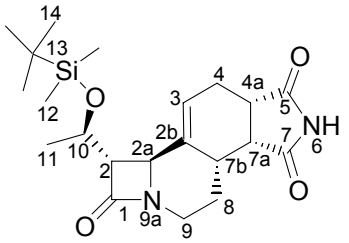
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.7 (C_{14}), -4.4 ($C_{14'}$), 17.9 (C_{15}), 23.2 (C_{13}), 25.8 (C_{16}), 26.0 (C_3), 26.6 (C_4), 41.4 (C_2), 55.8 (C_7), 65.1 (C_8), 66.3 (C_{12}), 113.6 (C_{11}), 129.7 (C_5), 137.1 (C_{10}), 139.1 (C_6), 167.9 (C_8).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2952, 2928, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1755 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1634 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1255 cm^{-1}; ν_{Si-C} = 835, 777 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
264 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 322 $(M+H)^+$; 339 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 67.24; H, 9.72; N, 4.36. Found: C, 67.29; H, 9.61; N, 4.28.

(2*S*, 2a*S*, 4a*S*, 7a*R*, 7b*S*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2a,4,4a,7a,7b,8,9-octahydro-6,9a-diaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-1,5,7-trione **179**



$C_{21}H_{32}N_2O_4Si$
M = 404.58
F = 85°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 3/7)}$ = 0.18
$[\alpha]_D^{25}$ = -46.6 (c 1.03; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **179** was obtained as a white solid from diene **168** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 3/7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.04	3	s		H_{12}
0.06	3	s		$H_{12'}$
0.85	9	s		H_{14}
1.23	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.95-2.06	1	m		H_8
2.09-2.21	1	m		H_4
2.29-2.40	1	m		H_{7b}
2.59	1	qd	$^{2 \text{ and } 3}J$ = 13.8 Hz, ^3J = 5.5 Hz	$H_{8'}$
2.76-2.82	2	m		H_2, $H_{4'}$
3.19-3.24	2	m		H_{4a}, H_{7a}
3.25-3.35	1	m		H_9
3.41-3.48	1	m		$H_{9'}$
3.94	1	Br s		H_{2a}
4.13	1	quint	^3J = 5.9 Hz	H_{10}
5.74-5.80	1	m		H_3

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.1 (C_{12}), -5.1 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 22.9 (C_{11}), 22.7 (C_8), 24.1 (C_4), 25.7 (C_{14}), 35.1 (C_{7b}), 39.0 (C_9), 41.4 (C_{4a}), 44.5 (C_{7a}), 49.4 (C_{2a}), 65.0 (C_2), 65.4 (C_{10}), 121.1 (C_3), 141.2 (C_{2b}), 168.7 (C_1), 177.6 and 179.3 (C_5 and C_7).

NMR NOESY interactions:
H_8: H_{7b}, $H_{8'}$, $H_{4a/7a}$, H_9, $H_{9'}$
H_{7b}: H_8, H_4, $H_{8'}$, $H_{4a/7a}$, H_9
$H_{8'}$: H_8, H_{7b}, (very weak interaction with H_9), $H_{9'}$, H_{2a}
$H_{4a/7a}$: H_8, H_4, H_{7b}, $H_{4'}$
H_{7b} and H_9 are on the same side of the molecule, on the opposite side of $H_{8'}$.
Up: H_8, H_{7b}, H_9, $H_{4a/7a}$
Down: H_{2a}, $H_{8'}$, $H_{9'}$

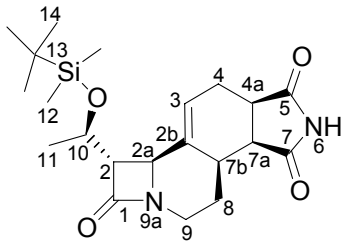
IR (KBr):
ν_{NH} = 3224, 3077 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2956, 2930, 2885, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1777, 1724 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1655 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1352, 1321 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 835, 810, 777 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
347 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 405 $(M+H)^+$; 422 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.34; H, 7.97; N, 6.92. Found: C, 61.55; H, 8.20; N, 6.88.

HRMS: *m/z* calculated for $C_{21}H_{33}N_2O_4Si$ (M + H): 405.2210. Found: 405.2213.

(2*S*, 2a*S*, 4a*R*, 7a*S*, 7b*R*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2a,4,4a,7a,7b,8,9-octahydro-6,9a-diaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-1,5,7-trione **180**



$C_{21}H_{32}N_2O_4Si$
M = 404.58
F = 163°C
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 3/7)}$ = 0.33
$[\alpha]_D^{25}$ = +35.3 (c 0.85; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **180** was obtained as a white solid from diene **168** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 3/7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.04	3	s		H_{12}
0.06	3	s		$H_{12'}$
0.86	9	s		H_{14}
1.24	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.90-2.10	2	m		H_8, $H_{8'}$
2.22-2.34	1	m		H_4
2.58-2.81	2	m		$H_{4'}$, H_{7b}
2.88-2.94	1	m		H_9
3.00	1	dd	^3J = 5.1 Hz, ^3J = 2.0 Hz	H_2
3.15	1	td	^3J = 8.2 Hz, ^3J = 2.7 Hz	H_{4a}
3.24	1	t	^3J = 8.2 Hz	H_{7a}
3.88	1	dt	^2J = 13.3 Hz, ^3J = 5.1 Hz	$H_{9'}$
4.01	1	Br s		H_{2a}
4.17	1	quint	^3J = 5.9 Hz	H_{10}
5.72-5.79	1	m		H_3

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.4 (C_{12}), -5.1 ($C_{12'}$), 17.8 (C_{13}), 22.8 (C_{11}), 21.8 (C_4), 27.0 (C_8), 26.0 (C_{14}), 32.2 (C_{7b}), 38.0 (C_9), 40.1 (C_{4a}), 43.4 (C_{7a}), 52.2 (C_{2a}), 65.2 (C_{10}), 65.4 (C_2), 120.5 (C_3), 137.0 (C_{2b}), 167.8 (C_1), 177.9 and 178.9 (C_5 and C_7).

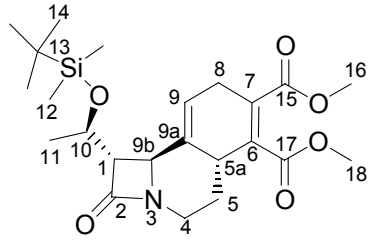
NMR NOESY interactions:
H_{7b}: H_{2a}, $H_{8/8'}$, H_{4a}, H_{7a}, H_9
Up: $H_{9'}$
Down: H_{2a}, H_{7b}, H_{4a} ,H_{7a}, H_9

IR (KBr):
ν_{NH} = 3171, 3075 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2955, 2929, 2887, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1741, 1714 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1647 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1352 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1250 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 835, 811, 778 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
347 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 405 $(M+H)^+$; 422 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.34; H, 7.97; N, 6.92. Found: C, 62.32; H, 7.98; N, 6.76.

Dimethyl (1*S*, 5a*R* ,9b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,4,5,5a,8,9b-hexahydro-*2H*-azeto[2,1-*a*]isoquinoline-6,7-dicarboxylate **181**



$C_{23}H_{35}NO_6Si$
M = 449.61
F = 132°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.58
$[\alpha]_D^{25}$ = -43.5 (c 0.85; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **181** was obtained as a white solid from diene **168** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	6	s		H_{12}
0.87	9	s		H_{14}
1.23	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.58-1.67	1	m		$H_{5'}$
2.08-2.15	1	m		H_5
2.90-3.00	1	m		H_8
2.94	1	dd	^3J = 4.6 Hz, ^3J = 1.9 Hz	H_1
3.08-3.21	3	m		H_{5a}, $H_{8'}$, H_4
3.76	3	s		H_{18} or H_{16}
3.77-3.87	1	m		$H_{4'}$
3.79	3	s		H_{18} or H_{16}
4.18-4.23	2	m		H_{10}, H_{9b}
5.63	1	Br s		H_9

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{12}), -4.2 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 22.8 (C_{11}), 25.8 (C_{14}), 27.8 (C_8), 29.1 (C_5), 34.2 (C_{5a}), 38.0 (C_4), 52.5 (C_{16} and C_{18}), 52.8 (C_{9b}), 65.2 (C_{10}), 65.9 (C_1), 117.6 (C_9), 131.1 (C_{9a}), 136.0 and 136.6 (C_7 and C_6), 167.5 and 168.3 (C_{15} and C_{17}), 170.0 (C_2).

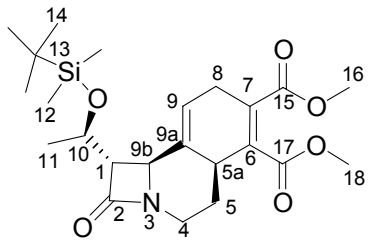
NMR NOESY interactions:
$H_{5'}$: H_5, $H_{5a/8'/4}$, H_{9b}
H_5: $H_{5'}$, $H_{5a/8'/4}$, $H_{4'}$
$H_{4'}$: H_4, H_5
Up: H_5, $H_{4'}$, H_{5a} (*by comparison with **182***)
Down: H_{9b}, $H_{5'}$, H_4

IR (KBr):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2974, 2954, 2934, 2896, 2882, 2853 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1751, 1726 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1649 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1269 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1153, 1065 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 841, 830, 776 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
392 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 450 $(M+H)^+$; 467 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.44; H, 7.85; N, 3.12. Found: C, 61.37; H, 8.03; N, 2.98.

Dimethyl (1*S*, 5a*S* ,9b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,4,5,5a,8,9b-hexahydro-*2H*-azeto[2,1-*a*]isoquinoline-6,7-dicarboxylate **182**



$C_{23}H_{35}NO_6Si$
M = 449.61
F = 131°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.46
$[\alpha]_D^{25}$ = +84.5 (c 2.155; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **182** was obtained as a white solid from diene **168** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_{12}
0.07	3	s		$H_{12'}$
0.86	9	s		H_{14}
1.26	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_{11}
1.53	1	qd	$^{2 \text{ and } 3}J$ = 12.5 Hz, ^3J = 5.5 Hz	H_{5ax}
1.88	1	dt	^2J = 12.5 Hz, ^3J = 2.9 Hz	$H_{5'eq}$
2.89-2.99	2	m		H_8, H_4
3.13	1	ddd	^2J = 7.4 Hz, ^3J = 3.0 Hz, ^3J = 2.0 Hz	$H_{8'}$
3.19	1	dd	^3J = 5.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz	H_1
3.19-3.28	1	m		H_{5a}
3.77	3	s		H_{18} or H_{16}
3.80	3	s		H_{18} or H_{16}
3.88-3.93	1	m		$H_{4'}$
3.91	1	Br s		H_{9b}
4.19	1	quint	^3J = 5.9 Hz	H_{10}
5.60	1	Br s		H_9

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.0 (C_{12}), -4.1 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 23.0 (C_{11}), 25.7 (C_{14}), 27.3 (C_8), 32.8 (C_5), 36.9 (C_{5a}), 38.8 (C_4), 52.5 (C_{16} and C_{18}), 53.6 (C_{9b}), 64.6 (C_1), 65.6 (C_{10}), 117.0 (C_9), 130.8 (C_{9a}), 133.9 and 136.4 (C_7 and C_6), 167.0 (C_2), 167.5 and 168.5 (C_{15} and C_{17}).

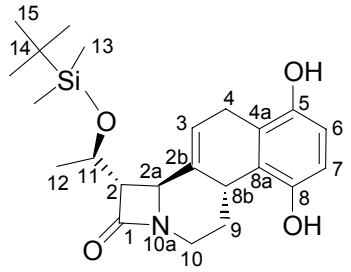
NMR NOESY interactions:
H_{5a}: H_{9b}, $H_{5'}$, H_4
H_4: $H_{5'}$, H_{10}, H_{5a}
$H_{4'}$: H_5, $H_{5'}$, H_4
H_5: $H_{5'}$ $H_{4'}$
$H_{5'}$: H_5, H_4, $H_{4'}$, H_{5a}
Up: $H_{4'}$, H_5
Down: H_{9b}, H_{5a}, $H_{5'}$, H_4

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2952, 2928, 2934, 2893, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1747, 1732 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1651 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1258 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1140, 1072 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 836, 777 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z) :
392 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 450 $(M+H)^+$; 467 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.44; H, 7.85; N, 3.12. Found: C, 61.34; H, 7.90; N, 3.30.

(2*S*, 2a*S*, 8b*R*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-5,8-dihydroxy-2,2a,4,8b,9,10-hexahydro-10a-aza-cyclobuta[*a*]phenanthren-1-one **183**



$C_{23}H_{33}NO_4Si$
M = 415.60
F = 249-254°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.40
$[\alpha]_D^{25}$ = -62.0 (c 0.71; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **183** was obtained as a white solid from diene **168** and PBQ as dienophile (M = 108.10) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 8/2 then 7/3).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.12	6	s		H_{13}
0.91	9	s		H_{15}
1.26	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{12}
1.45-1.52	1	m		H_9
2.66-2.74	1	m		$H_{9'}$
3.02-3.08	2	m		H_2, H_{10}
3.28-3.30	2	m		H_4
3.40-3.46	1	m		H_{8b}
3.85	1	dt	^2J = 12.9 Hz, ^3J = 9.6 Hz	$H_{10'}$
4.24-4.29	1	m		H_{11}
4.29	1	Br s		H_{2a}
5.88-5.89	1	m		H_3
6.56	2	s		H_6, H_7
7.68	1	s		OH_5
7.87	1	s		OH_8

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6, δ in ppm): -4.8 (C_{13}), -4.3 ($C_{13'}$), 18.4 (C_{14}), 22.7 (C_{12}), 25.7 (C_4), 26.0 (C_{15}), 31.9 (C_{8b}), 32.7 (C_9), 38.6 (C_{10}), 55.3 (C_{2a}), 65.7 (C_2), 66.3 (C_{11}), 113.2 (C_6), 113.4 (C_7), 118.9 (C_3), 122.4 (C_{4a}), 124.5 (C_{8a}), 138.4 (C_{2b}), 148.2 (C_5), 148.4 (C_8), 170.8 (C_1).

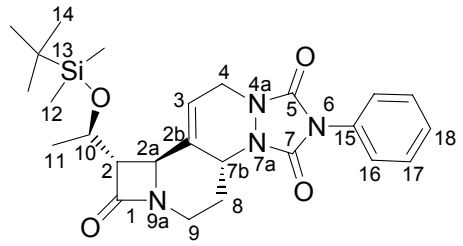
NMR NOESY interactions:
H_{8b}: $H_{9'}$, H_2
H_9: $H_{9'}$, H_{10}
$H_{9'}$: H_9, H_{8b}, $H_{10'}$
H_{10}: $H_{10'}$ H_9
$H_{10'}$: $H_{9'}$, H_{10}
Up: H_2, H_{8b}, $H_{9'}$, $H_{10'}$
Down: H_9, H_{10}

IR (KBr):
ν_{OH} = 3324 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2956, 2928, 2896, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1726, 1704, 1686 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1655, 1594 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1251 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 833, 816, 808, 776 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
358 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 416 $(M+H)^+$; 433 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 66.47; H, 8.00; N, 3.37. Found: C, 66.32; H, 8.18; N, 3.49.

(2*S*, 2a*S*, 7b*R*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-phenyl-2,2a,4,7b,8,9-hexahydro-4a,6,7a,9a-tetraaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-1,5,7-trione **184**



$C_{25}H_{34}N_4O_4Si$
M = 482.65
F = 245°C
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 1/1)}$ = 0.43
$[\alpha]_D^{25}$ = -19.4 (c 0.89; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 6 and 11, cycloadduct **184** was obtained as a white solid from diene **168** and PTAD as dienophile (M = 175.15) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 7/3 then 1/1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.10	6	s		H_{12}
0.89	9	s		H_{14}
1.27	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.76-1.88	1	m		H_8
2.99-3.05	1	m		$H_{8'}$
3.02	1	dd	^3J = 4.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz	H_2
3.18	1	ddd	^2J = 13.1 Hz, ^3J = 8.4 Hz, ^3J = 1.3 Hz	H_9
3.97	1	ddd	^2J = 13.1 Hz, ^3J = 10.7 Hz, ^3J = 8.9 Hz	$H_{9'}$
4.17-4.20	2	m		H_4
4.22-4.28	1	m		H_{10}
4.34-4.40	1	m		H_{7b}
4.39	1	Br s		H_{2a}
5.85-5.87	1	m		H_3
7.36-7.40	1	m		H_{18}
7.45-7.50	4	m		H_{16}, H_{17}

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{12}), -4.2 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 22.8 (C_{11}), 25.8 (C_{14}), 26.4 (C_8), 36.4 (C_9), 42.8 (C_4), 52.2 (C_{2a}), 52.7 (C_{7b}), 65.1 (C_{10}), 66.4 (C_2), 115.5 (C_3), 125.5 (C_{16}), 128.4 (C_{18}), 129.3 (C_{17}), 131.0 (C_{15}), 136.3 (C_{2b}), 152.2 (C_7 or C_5), 152.5 (C_7 or C_5), 168.9 (C_1).

NMR NOESY interactions:
H_8: $H_{8'}$, H_9, H_{2a}
$H_{8'}$: H_8, H_{7b}, H_9, $H_{9'}$
H_9: H_8, $H_{8'}$, H_{2a}, $H_{9'}$
$H_{9'}$: $H_{8'}$, H_{7b}, H_9
Up: H_{7b}, $H_{8'}$, $H_{9'}$
Down: H_{2a}, H_8, H_9

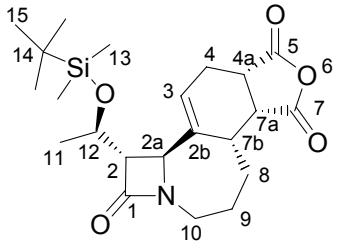
IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2954, 2929, 2895, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1769, 1753, 1713 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 839, 779, 767 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
426 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 483 $(M+H)^+$; 500 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.21; H, 7.10; N, 11.61. Found: C, 62.29; H, 7.28; N, 10.90.

HRMS: *m/z* calculated for $C_{25}H_{35}N_4O_4Si$ (M + H): 483.2428. Found: 483.2434.

(2*S*, 2a*S*, 4a*S*, 7a*R*, 7b*S*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2a,4,4a,7a,7b,8,9,10-octahydro-*2H*-6-oxa-10a-aza-cyclobuta[3,4]cyclohepta[1,2-*e*]indene-1,5,7-trione **185**



$C_{22}H_{33}NO_5Si$
M = 419,59
F = 58-65°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 3/7) = 0.41
$[\alpha]_D^{25}$ = -7.3 (c 1.745; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 7 and 11, cycloadduct **185** was obtained as a white solid from diene **173** and maleic anhydride as dienophile (M = 98.06) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 6/4 then 3/7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.02	3	s		H_{13}
0.05	3	s		$H_{13'}$
0.82	9	s		H_{15}
1.20	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.47-1.72	1	m		H_9
1.91-2.04	3	m		H_8, $H_{9'}$
2.30-2.36	1	m		H_4
2.50-2.53	1	m		H_{7b}
2.70-2.81	2	m		$H_{4'}$,H_{10}
2.99	1	dd	^3J = 5.6 Hz, ^3J = 1.0 Hz	H_2
3.36	1	dd	^3J = 9.8 Hz, ^3J = 5.4 Hz	H_{7a}
3.42-3.47	1	m		H_{4a}
3.85-3.89	1	m		$H_{10'}$
4.06	1	Br s		H_{2a}
4.15	1	m	^3J = 6.1 Hz	H_{12}
5.84-5.86	1	m		H_3

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.0 (C_{13}), -4.2 ($C_{13'}$), 17.8 (C_{14}), 22.9 (C_{11}), 23.7 (C_4), 25.7 (C_{15}), 28.3 (C_9), 29.1 (C_8), 39.7 (C_{7b}), 40.3 (C_{4a}), 41.9 (C_{10}), 46.7 (C_{7a}), 57.3 (C_{2a}), 63.3 (C_2), 65.7 (C_{12}), 123.8 (C_3), 142.4 (C_{2b}), 167.3 (C_1), 172.0 and 173.8 (C_5 and C_7).

NMR NOESY interactions:
H_{7b}: H_{4a}, H_{7a}, H_2
Up: H_2, H_{7b}, H_{7a}, H_{4a}

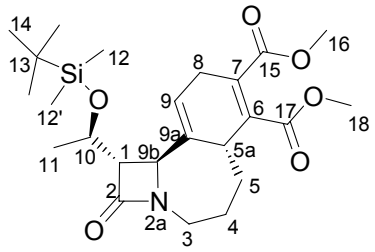
IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2955, 2930, 2897, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1847, 1751, 1777, 1750 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1631 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1251 cm^{-1}; $\nu_{C\text{-}O\text{-}C}$ = 1139, 1085, 965 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(=C\text{-}H)}$ = 834, 777 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3 m/z):
362 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 420 $(M+H)^+$; 437 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.98; H, 7.93; N, 3.34. Found: C, 60.76; H, 7.72; N, 2.98.

HRMS: *m/z* calculated for $C_{22}H_{34}NO_5Si$ (M + H): 420.2206. Found: 420.2208.

Dimethyl (1*S*, 5a*R* ,9b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,2,3,4,5,5a,8,9b-octahydro-2a-aza-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-6,7-dicarboxylate **186**



$C_{24}H_{37}NO_6Si$
M = 463.64
F = 94°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.44
$[\alpha]_D^{25}$ = -67.0 (c 1.01; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 7 and 11, cycloadduct **186** was obtained as a white solid from diene **173** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	6	s		H_{12}
0.86	9	s		H_{14}
1.19	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_{11}
1.14-1.26	1	m		H_5
1.60-1.80	2	m		H_4
2.05-2.12	1	m		$H_{5'}$
2.54-2.62	1	m		H_3
2.83	1	dd	^3J = 4.2 Hz, ^3J = 2.1 Hz	H_1
2.90-3.15	3	m		H_8, $H_{8'}$, H_{5a}
3.78	3	s		H_{18} or H_{16}
3.79	3	s		H_{18} or H_{16}
3.84-3.90	1	m		$H_{3'}$
4.22-4.27	2	m		H_{10}, H_{9b}
5.75-5.76	1	m		H_9

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{12}), -4.2 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 22.6 (C_{11}), 25.8 (C_{14}), 28.4 (C_4), 28.6 (C_8), 36.0 (C_5), 37.4 (C_{5a}), 41.7 (C_3), 52.5 and 52.6 (C_{16} and C_{18}), 58.2 (C_{9b}), 63.7 (C_1), 65.2 (C_{10}), 120.6 (C_9), 133.5 (C_7), 137.2 (C_6), 139.0 (C_{9a}), 167.6 (C_2), 167.8 and 168.4 (C_{15} and C_{17}).

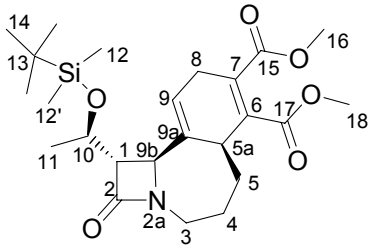
NMR NOESY interactions in benzene-d_6:
H_{5a}: H_1
H_{9b}: H_3, H_5
H_3: H_5, and not $H_{5'}$
$H_{5a}/H_3 > H_{5a}/H_{3'}$
Up: H_{5a}, H_1, $H_{3'}$, $H_{5'}$
Down: H_{9b}, H_3, H_5

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2999, 2956, 2929, 2897, 2885 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1738, 1721 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1648 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1256 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1154, 1073 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 835, 754 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
464 $(M+H)^+$; 481 $(M+NH_4)^+$; 486 $(M+Na)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.17; H, 8.04; N, 3.02. Found: C, 62.03; H, 8.22; N, 2.86.

Dimethyl (1*S*, 5a*S* ,9b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,2,3,4,5,5a,8,9b-octahydro-2a-aza-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-6,7-dicarboxylate **187**



$C_{24}H_{37}NO_6Si$
M = 463.64
F = 92°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.28
$[\alpha]_D^{25}$ = +147.9 (c 0.545; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 7 and 11, cycloadduct **187** was obtained as a white solid from diene **173** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.04	3	s		H_{12}
0.06	3	s		$H_{12'}$
0.84	9	s		H_{14}
1.16	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_{11}
1.15-1.32	1	m		H_5
1.65-1.82	1	m		H_4
1.94-2.03	1	m		$H_{4'}$
2.11-2.18	1	m		$H_{5'}$
2.91-3.15	3	m		H_8, $H_{8'}$, H_{5a}
3.19-3.28	1	m		H_3

3.22	1	Br s		H_1
3.41	1	dt	^2J = 13.0 Hz, ^3J = 4.3 Hz	$H_{3'}$
3.77	3	s		H_{18} or H_{16}
3.87	3	s		H_{18} or H_{16}
4.09	1	Br s		H_{9b}
4.25	1	qd	^3J = 6.3 Hz, ^3J = 3.7 Hz	H_{10}
5.73	1	Br s		H_9

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.0 (C_{12}), -4.1 ($C_{12'}$), 17.9 (C_{13}), 22.7 (C_{11}), 25.7 (C_4), 25.8 (C_{14}), 27.9 (C_8), 34.0 (C_5), 41.8 (C_3), 43.3 (C_{5a}), 52.4 and 52.5 (C_{16} and C_{18}), 56.2 (C_{9b}), 57.6 (C_1), 64.8 (C_{10}), 118.7 (C_9), 131.0 (C_7), 135.5 (C_{9a}), 138.1 (C_6), 167.3 (C_2), 167.7 and 168.7 (C_{15} and C_{17}).

NMR NOESY interactions:
H_{5a}: H_{9b}, H_5, $H_{4'}$ *and not* $H_{5'}$, H_4
H_3: H_4, $H_{4'}$, $H_{3'}$
$H_{3'}$: H_4, $H_{5'}$, H_3
$H_{4'}$: H_{9b}, H_4, H_5, H_{5a}, H_3
Up: H_1, $H_{3'}$, H_4, $H_{5'}$
Down: H_{9b}, H_3, $H_{4'}$, H_5, H_{5a}

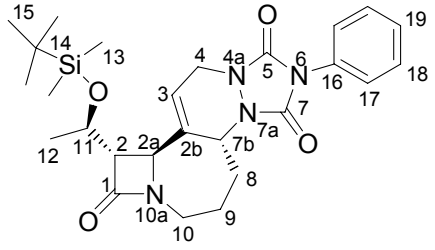
IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2951, 2928, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1738, 1721 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1650 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1258 cm^{-1}; $\nu_{C\text{-}O\text{-}C}$ = 1143, 1066 cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(=C\text{-}H)}$ = 836 cm^{-1}.

Mass spectrometry (Electrospray, NH_3, m/z):
464 $(M+H)^+$; 481 $(M+NH_4)^+$; 486 $(M+Na)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.17; H, 8.04; N, 3.02. Found: C, 61.71; H, 8.15; N, 2.61.

HRMS: *m/z* calculated for $C_{24}H_{38}NO_6Si$ (M + H): 483.2468. Found: 464.2470.

(2*S*, 2a*S*, 7b*R*)-2-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-phenyl-2a,4,7b,8,9,10-hexahydro-*2H*-4a,6,7a,10a-tetraaza-cyclobuta[3,4]cyclohepta[1,2-*e*]indene-1,5,7-trione **188**



$C_{26}H_{36}N_4O_4Si$
M = 496.67
F = 192-194°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.51
$[\alpha]_D^{25}$ = -180.0 (c 1.03; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 7 and 11, cycloadduct **188** was obtained as a white solid from diene **173** and PTAD as dienophile (M = 175.15) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.09	6	s		H_{13}
0.88	9	s		H_{15}
1.24	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_{12}
1.61-1.71	1	m		H_8
1.71-1.80	1	m		H_9
1.85-1.95	1	m		$H_{9'}$
2.19-2.25	1	m		$H_{8'}$
2.65	1	ddd	^2J = 14.1 Hz, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 2.9 Hz	H_{10}
2.95	1	dd	^3J = 4.0 Hz, ^3J = 2.0 Hz	H_2
3.89	1	dt	^2J = 14.1 Hz, ^3J = 4.0 Hz	$H_{10'}$
3.99-4.03	1	m		H_4
4.29	1	qd	^3J = 6.3 Hz, ^3J = 4.0 Hz	H_{11}
4.37	1	Br s		H_{2a}
4.44	1	dd	^2J = 16.9 Hz, ^3J = 4.2 Hz	$H_{4'}$
4.54-4.56	1	m		H_{7b}
5.91-5.92	1	m		H_3
7.35-7.39	1	m		H_{19}
7.45-7.53	4	m		H_{17}, H_{18}

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{13}), -4.1 ($C_{13'}$), 18.0 (C_{14}), 22.7 (C_{12}), 25.8 (C_{15}), 26.3 (C_9), 33.0 (C_8), 41.5 (C_{10}), 43.9 (C_4), 53.5 (C_{7b}), 55.8 (C_{2a}), 64.8 and 65.0 (C_{11} and C_2), 117.9 (C_3), 125.4 (C_{17}), 128.3 (C_{19}), 129.3 (C_{18}), 131.1 (C_{16}), 138.1 (C_{2b}), 151.3 and 153.4 (C_5 and C_7), 166.7 (C_1).

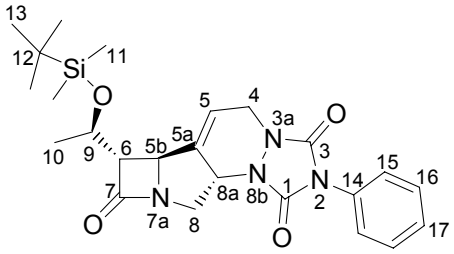
NMR NOESY interactions:
H_2: H_{7b}
H_{2a}: H_{10}
Up: H_{7b}, H_2, $H_{10'}$
Down: H_{2a}, H_{10}

IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2952, 2928, 2934, 2895, 2882, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1777, 1746, 1732, 1708 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1652 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1429 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 830, 776, 765 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
439 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 497 $(M+H)^+$; 514 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 62.87; H, 7.31; N, 11.28. Found: C, 62.97; H, 7.26; N, 11.04.

(5b*S*, 6*S*, 8a*S*)-6-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-phenyl-5b,6,8,8a-tetrahydro-*4H*-2,3a,7a,8b-tetraaza-cyclobuta[*b*]-as-indacene-1,3,7-trione **189**



$C_{24}H_{32}N_4O_4Si$
M = 468.62
F = 236°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.59
$[\alpha]_D^{25}$ = +150.5 (c 1.12; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 8 and 11, cycloadduct **189** was obtained as a white solid from diene **167** and PTAD as dienophile (M = 175.15) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 8/2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.10	6	s		H_{11}
0.91	9	s		H_{13}
1.25	3	d	^3J = 6.0 Hz	H_{10}
3.01	1	dd	^2J = 12.1 Hz, ^3J = 9.8 Hz	H_8
3.12	1	dd	^3J = 4.4 Hz, ^3J = 3.0 Hz	H_6
4.07	1	bd	^2J = 17.5 Hz	H_4
4.22-4.33	1	m		H_{8a}
4.25	1	quint	^3J = 5.7 Hz	H_9
4.33	1	Br s		H_{5b}
4.45	1	bd	^2J = 17.5 Hz	$H_{4'}$
4.62	1	dd	^2J = 12.1 Hz, ^3J = 7.3 Hz	$H_{8'}$
6.05	1	Br s		H_5
7.37-7.40	1	m		H_{17}
7.44-7.50	4	m		H_{15}, H_{16}

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{11}), -4.2 ($C_{11'}$), 18.0 (C_{12}), 22.6 (C_{10}), 25.8 (C_{13}), 43.0 (C_4), 50.9 (C_8), 54.6 (C_{5b}), 57.8 (C_{8a}), 65.3 (C_9), 67.6 (C_6), 117.5 (C_5), 125.4 (C_{15}), 128.4 (C_{17}), 129.3 (C_{16}), 130.9 (C_{14}), 137.7 (C_{5a}), 151.6 (C_1 or C_3), 153.8 (C_1 or C_3), 178.3 (C_7).

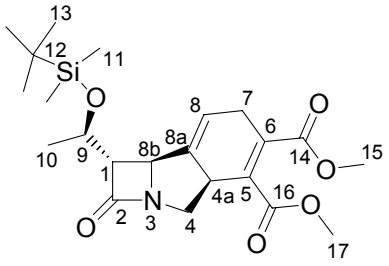
NMR NOESY interactions:
H_8: H_{5b}, $H_{8'}$
$H_{8'}$: H_{8a}, H_8
Up: H_{8a}, $H_{8'}$
Down: H_{5b}, H_8

IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2957, 2929, 2894, 2886, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1767, 1713 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1456, 1431 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1258 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 836, 768, 757 cm^{-1}.

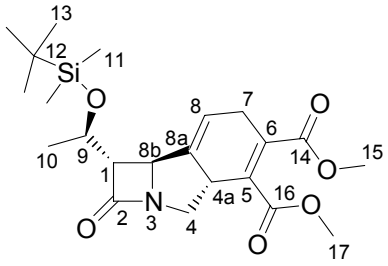
Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
411 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 469 $(M+H)^+$; 486 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.51; H, 6.88; N, 11.96. Found: C, 61.79; H, 7.01; N, 11.63.

Dimethyl (1*S*, 4a*S*, 8b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,2,4,4a,7,8b-hexahydro-azeto[2,1-*a*]isoindole-5,6-dicarboxylate **191** and (1*S*, 4a*R*, 8b*S*)-**190**



191



190

$C_{22}H_{33}NO_6Si$
M = 435.59
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 7/3)}$ = 0.41

According to the general procedures for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, LPDE, and [bmim]PF_6, to the one-pot procedure in dichloromethane and LPDE, and also to the reaction details described in Tables 8-11, cycloadducts **190** and **191** were obtained as an inseparable mixture from diene **167** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 191

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.06	6	s		H_{11}
0.87	9	s		H_{13}
1.25	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{10}
2.90	1	dd	^3J = 5.8 Hz, ^3J = 2.0 Hz	H_1
3.07-3.15	2	m		H_7
3.28	1	dd	$^{2 \text{ and } 3}J$ = 10.5 and 9.4 Hz	H_4
3.39-3.46	1	m		$H_{4'}$
3.75-3.85	1	m		H_{4a}
3.76	3	s		H_{15} or H_{17}
3.78	3	s		H_{15} or H_{17}
4.01	1	Br s		H_{8b}
4.15-4.22	1	m		H_9
5.66-5.68	1	m		H_8

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{11}), -4.2 ($C_{11'}$), 18.0 (C_{12}), 22.9 (C_{10}), 25.8 (C_{13}), 29.5 (C_7), 42.5 (C_{4a}), 48.2 (C_4), 52.4 and 52.5 (C_{15} and C_{17}), 55.7 (C_{8b}), 64.3 (C_1), 65.7 (C_9), 116.2 (C_8), 132.1 (C_5), 134.5 (C_6), 136.4 (C_{8a}), 167.0 and 168.3 (C_{14} and C_{16}), 176.9 (C_2).

NMR NOESY interactions:
H_{8b}: H_{4a}, weak interaction with $H_{4'}$
H_{4a}: H_{8b}, $H_{4'}$, weak interaction with H_4
Up: H_4
Down: H_{8b}, H_{4a}, $H_{4'}$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 190

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	6	s		H_{11}
0.87	9	s		H_{13}
1.22	3	d	^{3}J = 6.2 Hz	H_{10}
2.67	1	dd	$^{2 \text{ and } 3}J$ = 11.7 and 10.5 Hz	H_4
3.00	1	dd	^{3}J = 5.3 Hz, ^{3}J = 2.9 Hz	H_1
3.02-3.07	1	m		H_7
3.13-3.23	1	m		$H_{7'}$
3.39-3.46	1	m		H_{4a}
3.77	6	2 x s		H_{15} and H_{17}
4.15-4.22	3	m		$H_{4'}$, H_{8b}, H_9
5.86-5.87	1	m		H_8

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{11}), -4.2 ($C_{11'}$), 18.0 (C_{12}), 22.6 (C_{10}), 25.8 (C_{13}), 29.7 (C_7), 42.2 (C_{4a}), 50.8 (C_4), 52.4 and 52.5 (C_{15} and C_{17}), 55.6 (C_{8b}), 65.5 (C_9), 67.5 (C_1), 118.6 (C_8), 133.2 (C_5), 134.7 (C_6), 138.2 (C_{8a}), 167.2 and 167.9 (C_{14} and C_{16}), 179.2 (C_2).

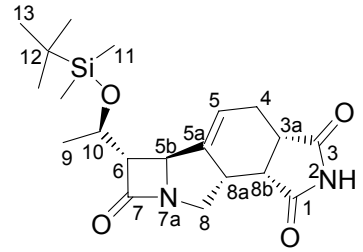
NMR NOESY interactions:
H_1: H_{4a}, no interaction with H_4
H_{4a}: H_1, $H_{4'}$, no interaction with H_4
Up: H_1, H_{4a}, $H_{4'}$
Down: H_4

IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2954, 2930, 2896, 2895, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1754, 1740, 1725, 1716 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1643 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1279, 1264 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1145, 1063, 1051 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 833, 781 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
378 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 436 $(M+H)^+$;453 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 60.66; H, 7.64; N, 3.22. Found: C, 60.71; H, 7.74; N, 3.11.

(3a*S*, 5b*S*, 6*S*, 8a*S*, 8b*R*)-6-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3a,5b,6,8,8a,8b-hexahydro-*4H*-2,7a-diaza-cyclobuta[*b*]-as-indacene-1,3,7-trione **192**



$C_{20}H_{30}N_2O_4Si$
M = 390.55
F = 158-162°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 3/7)}$ = 0.43
$[\alpha]_D^{25}$ = +46.4 (c 0.70; $CHCl_3$)

According to the general procedures for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, LPDE, and [bmim]PF_6, to the one-pot procedure in dichloromethane and LPDE, and also to the reaction details described in Tables 8, 10 and 11, cycloadduct **192** was obtained as a white solid from diene **167** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 6/4 then 1/1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	6	s		H_{11}
0.88	9	s		H_{13}
1.22	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_9
2.12-2.19	1	m		H_4
2.84-2.90	2	m		$H_{4'}$, H_6
2.93-3.01	1	m		H_{8a}
3.17-3.21	1	m		H_{3a}
3.31	1	t	^3J = 8.6 Hz	H_{8b}
3.65	1	dd	^2J = 12.5 Hz, ^3J = 8.6 Hz	H_8
4.10-4.15	2	m		$H_{8'}$, H_{5b}
4.15-4.21	1	quint	^3J = 6.0 Hz	H_{10}
5.88-5.90	1	m		H_5

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{11}), -4.2 ($C_{11'}$), 18.0 (C_{12}), 22.7 (C_9), 25.1 (C_4), 25.8 (C_{13}), 41.1 (C_{3a}), 42.2 (C_{8b}), 42.3 (C_{8a}), 46.5 (C_8), 55.7 (C_{5b}), 65.7 (C_{10}), 68.8 (C_6), 119.8 (C_5), 143.8 (C_{5a}), 177.2 (C_7), 177.6 and 179.6 (C_1 and C_3).

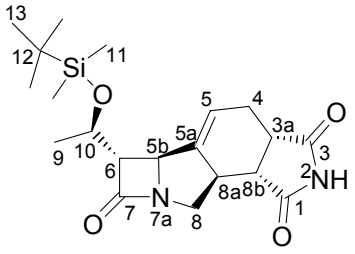
NOESY interactions (in acetone-d_6):
H_{8a}: H_6, H_{3a}, H_{8b}, H_8, $H_{8'}$
H_8: $H_{8'}$, H_{5b}, H_{8b}, H_{8a}
$H_{8'}$: H_8, H_{8a}, H_{8b}, H_6
Up: H_6, H_{8a}, H_{3a}, H_{8b}, $H_{8'}$
Down: H_{5b}, H_8

IR (KBr):
ν_{NH} = 3226 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3074, 2955, 2929, 2896, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1763, 1713 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1646 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; ν_{Si-C} = 837 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
333 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 391 $(M+H)^+$; 408 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.51; H, 7.74; N, 7.17. Found: C, 61.82; H, 7.93, N, 6.96.

(3a*S*, 5b*S*, 6*S*, 8a*R*, 8b*R*)-6-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3a,5b,6,8,8a,8b-hexahydro-*4H*-2,7a-diaza-cyclobuta[*b*]-as-indacene-1,3,7-trione **193**



$C_{20}H_{30}N_2O_4Si$
M = 390.55
F = 130°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 3/7)}$ = 0.24
$[\alpha]_D^{25}$ = +19.7 (c 1.09; $CHCl_3$)

According to the general procedures for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, LPDE, and [bmim]PF_6, to the one-pot procedure in dichloromethane and LPDE, and also to the reaction details described in Tables 8, 10 and 11, cycloadduct **193** was obtained as a white solid from diene **167** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 6/4 then 1/1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.06	6	s		H_{11}
0.87	9	s		H_{13}
1.22	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_9
2.07-2.15	1	m		H_4
2.74	1	dd	^3J = 6.4 Hz, ^3J = 2.3 Hz	H_6
2.82	1	ddd	^2J = 15.4 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 1.4 Hz	$H_{4'}$
2.98-3.05	1	m		H_{8a}
3.16	1	td	^3J = 7.5 Hz, ^3J = 1.4 Hz	H_{3a}
3.24	1	dd	^2J = 12.4 Hz, ^3J = 9.4 Hz	H_8
3.34	1	dd	^3J = 8.8 Hz, ^3J = 7.5 Hz	H_{8b}
4.08-4.15	1	m		H_{10}
4.13	1	Br s		H_{5b}
4.72	1	dd	^2J = 12.4 Hz, ^3J = 3.7 Hz	$H_{8'}$
5.85-5.89	1	m		H_5

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{11}), -4.2 ($C_{11'}$), 18.0 (C_{12}), 22.8 (C_9), 25.2 (C_4), 25.8 (C_{13}), 40.6 (C_{3a}), 43.0 (C_{8b}), 44.7 (C_{8a}), 45.8 (C_8), 56.6 (C_{5b}), 66.0 (C_{10}), 67.1 (C_6), 119.4 (C_5), 144.3 (C_{5a}), 175.0 (C_7), 177.3 and 179.1 (C_1 and C_3).

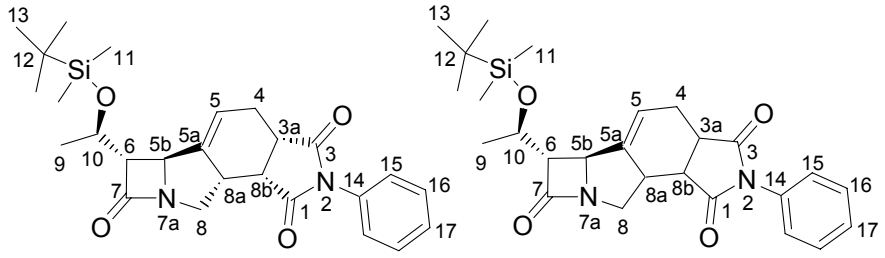
NMR NOESY interactions:
H_8: H_{8a}, H_{5b}, $H_{8'}$
$H_{8'}$: H_8, H_{8a}, H_{8b}
H_{8a}: $H_{8'}$, H_{5b}, H_8, H_{8b}, H_{3a}
Up: $H_{8'}$, H_{8b}, H_{3a}
Down: H_{5b}, H_8, H_{8a}

IR (KBr):
ν_{NH} = 3176 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3063, 2955, 2929, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1755, 1716 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1643 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1256 cm^{-1}; ν_{Si-C} = 837 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
333 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 391 $(M+H)^+$;408 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.51; H, 7.74; N, 7.17. Found: C, 61.78; H, 8.04; N, 6.96.

(3a*S*, 5b*S*, 6*S*, 8a*S*, 8b*R*)-6-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-phenyl-3a,5b,6,8,8a,8b-hexahydro-*4H*-2,7a-diaza-cyclobuta[*b*]-as-indacene-1,3,7-trione **195**, and **196**



195 4.6 : 1 **196**

$C_{26}H_{34}N_2O_4Si$
M = 466,64
F = 165°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.19
$[\alpha]_D^{25}$ = +24.0 (c 1.00; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in LPDE, and to the reaction details described in Table 10, cycloadducts **195** and **196** were obtained as a difficultly separable mixture (4.6 : 1 ratio) from diene **167** and *N*-phenyl maleimide as dienophile (M = 173.17), after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 7/3 then 1/1). Only cycloadduct **195** could be isolated alone.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment	
				195	**196**
0.07	6	s		H_{11}	H_{11}
0.88	9	s		H_{13}	H_{13}
1.24	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_9	H_9
2.19-2.30	1	m		H_4	H_4
2.68	1	dd	^3J = 5.8 Hz, ^3J = 2.3 Hz		H_6
2.90	1	dd	^3J = 5.9 Hz, ^3J = 2.4 Hz	H_6	
2.93-3.15	2	m		H_{8a}, $H_{4'}$	H_{8a}, $H_{4'}$
3.25-3.34	1	m		H_{3a}	H_{3a}

3.40-3.47	1	m		H_{8b}	H_{8b}
3.74	1	dd	^2J = 12.6 Hz, ^3J = 8.5 Hz	H_8	
4.08-4.23	3	m		$H_{8'}$, H_{5b}, H_{10}	H_8, H_{5b}, H_{10}
4.80	1	dd	^2J = 12.3 Hz, ^3J = 3.6 Hz		$H_{8'}$
5.88-5.98	1	m		H_5	H_5
7.18-7.21	2	m		H_{15}	H_{15}
7.34-7.49	3	m		H_{16}, H_{17}	H_{16}, H_{17}

^{1}H NMR (acetone-d_6, 400 MHz): 195

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.09	6	s		H_{11}
0.89	9	s		H_{13}
1.25	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_9
2.30-2.39	1	m		H_4
2.82-2.89	1	m		$H_{4'}$
2.93	1	dd	^3J = 5.6 Hz, ^3J = 2.5 Hz	H_6
3.18-3.27	1	m		H_{8a}
3.42	1	ddd	^3J = 9.0 Hz, ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 1.5 Hz	H_{3a}
3.62	1	dd	^3J = 9.0 Hz, ^3J = 7.6 Hz	H_{8b}
3.71	1	dd	^2J = 12.2 Hz, ^3J = 8.3 Hz	H_8
4.05	1	dd	^2J = 12.2 Hz, ^3J = 9.0 Hz	H_8
4.14-4.16	1	m		H_{5b}
4.22	1	quint	^3J = 6.0 Hz	H_{10}
5.97-6.01	1	m		H_5
7.20-7.22	2	m		H_{15}
7.37-7.41	1	m		H_{17}
7.43-7.48	2	m		H_{16}

^{13}C NMR (100.6 MHz, acetone-d_6, δ in ppm): 195: -4.9 (C_{11}), -4.3 ($C_{11'}$), 18.4 (C_{12}), 22.7 (C_9), 26.0 (C_{13}), 26.1 (C_4), 40.8 (C_{3a}), 42.0 (C_{8b}), 43.2 (C_{8a}), 47.2 (C_8), 56.3 (C_{5b}), 66.5 (C_{10}), 69.5 (C_6), 120.1 (C_5), 127.7 (C_{15}), 128.9 (C_{17}), 129.5 (C_{16}), 133.5 (C_{14}), 145.3 (C_{5a}), 176.9, 177.6 and 179.1 (C_7, C_1, C_3).

NMR NOESY interactions for 195 in acetone-d_6:
H_{8a}: H_6, H_{3a}
Up: H_6, H_{8a}, H_{3a}, H_{8b}

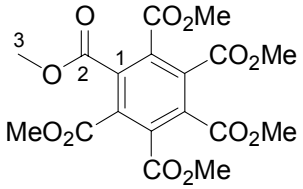
IR (KBr):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2958, 2932, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1747, 1697 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1630 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1383 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 840, 777, 692 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
409 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 467 $(M+H)^+$; 484 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 66.92; H, 7.34; N, 6.00. Found: C, 65.78; H, 7.44, N, 5.75.

HRMS: *m/z* calculated for $C_{26}H_{35}N_2O_4Si$ (M + H): 467.2366. Found: 467.2372.

Hexamethyl mellitate **197**



$C_{18}H_{18}O_{12}$
M = 426,33
F = 179-184°C
Lit:[237] F = 180-184°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.31

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

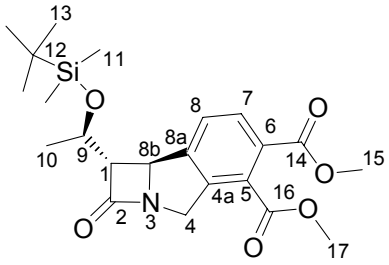
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
3.88	18	s		H_3

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 51.1 (C_3), 131.5 (C_1), 162.7 (C_2).

IR (KBr):
ν_{CH3} = 2958, 2928, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1729 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1575 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
444 $(M+NH_4)^+$; 461 $(M+N_2H_7)^+$.

Dimethyl (1*S*, 8b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,2,4,8b-tetrahydro-azeto[2,1-*a*]isoindole-5,6-dicarboxylate **194**



$C_{22}H_{31}NO_6Si$
M = 433.57
F = 126°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 7/3) = 0.38
$[\alpha]_D^{29}$ = - 81.0 (c 1.01; $CHCl_3$)

Oxidation with palladium on charcoal:

A solution of **190** and **191** (217 mg, 0.5 mmol, M = 435.59, 1 eq) and palladium on charcoal (5%, 220 mg) in THF (5 mL) was reluxed at 105°C (oil bath temperature) for 6 days. The mixture was cooled to room temperature and filtered through a short pad of celite (washed with ethyl acetate and CH_2Cl_2) and solvents were removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to give 160 mg of **194** (**74% yield**) as a yellowish-grey solid.

Oxidation with potassium carbonate:

Under argon, a solution of **190** and **191** (105.6 mg, 0.24 mmol, M = 435.59, 1 eq), potassium carbonate (67.0 mg, 0.48 mmol, M = 138.21, 2 eq) in THF (2 mL) was heated at 60°C for 48 h. THF was concentrated the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to give 74.4 mg of **194** (**70% yield**) as a white solid.

[237] Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc. Dalton* **1974**, 169-175

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.12	3	s		H_{11}
0.13	3	s		$H_{11'}$
0.93	9	s		H_{13}
1.33	3	d	^{3}J = 6.2 Hz	H_{10}
3.13	1	dd	^{3}J = 5.6 Hz, ^{3}J = 2.6 Hz	H_1
3.90	3	s		H_{15} or H_{17}
3.91	3	s		H_{15} or H_{17}
4.18	1	dd	^{2}J = 15.9 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz	H_4
4.31	1	quint	J = 6.0 Hz	H_9
4.87	1	Br s		H_{8b}
5.02	1	dd	^{2}J = 15.9 Hz, ^{4}J = 1.1 Hz	H_4
7.44	1	d	^{3}J = 7.8 Hz	H_8
7.77	1	d	^{3}J = 7.8 Hz	H_7

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{11}), -4.1 ($C_{11'}$), 18.1 (C_{12}), 22.9 (C_{10}), 25.8 (C_{13}), 51.5 (C_4), 52.8 and 52.9 (C_{15} and C_{17}), 59.9 (C_{8b}), 65.8 (C_9), 68.4 (C_1), 125.6 (C_8), 128.5 (C_{8a}), 129.6 (C_7), 131.1 (C_{4a}), 142.7 (C_6), 144.7 (C_5), 167.1 and 167.3 (C_{14} and C_{16}), 178.3 (C_2).

IR (KBr):

$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2954, 2936, 2896, 2858 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1755, 1737, 1725 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1617 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1276 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1134, 1056 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 837, 824, 785 cm^{-1}.

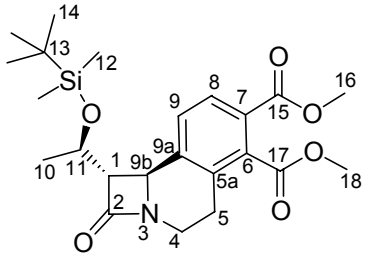
Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):

376 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 434 $(M+H)^+$; 451 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:

Calculated: C, 60.94; H, 7.21; N, 3.23. Found: C, 61.26; H, 7.40; N, 2.96.

Dimethyl (1*S*, 9b*S*)-1-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,4,5,9b-tetrahydro-*2H*-azeto[2,1-a]isoquinoline-6,7-dicarboxylate **202**



$C_{23}H_{33}NO_6Si$
M = 447.60
F = 134°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.50
$[\alpha]_D^{25}$ = -27.2 (c 0.90; $CHCl_3$)

In a screw-cap tube flushed with argon, DDQ (92 mg, 0.4 mmol, M = 227.01, 2 eq) was added to a mixture of **181** and **182** (91.1 mg, 0.2 mmol, M = 449.61, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 mL). The solution was stirred at 75°C (oil bath temperature) for 18 h, then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (6 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) gave 77.5 mg of **202** (**85% yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.11	3	s		H_{12}
0.12	3	s		$H_{12'}$
0.91	9	s		H_{14}
1.36	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{10}
2.72	1	ddd	^2J = 16.1 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^3J = 4.6 Hz	H_5
2.93-3.03	1	m		$H_{5'}$
2.98	1	dd	^3J = 5.7 Hz, ^3J = 2.1 Hz	H_1
3.08-3.17	1	m		H_4
3.88	3	s		H_{16} or H_{18}
3.88-3.96	1	m		$H_{4'}$
3.93	3	s		H_{16} or H_{18}
4.25-4.33	1	m		H_{11}
4.53	1	Br s		H_{9b}
7.33	1	d	^3J = 8.1 Hz	H_9
7.89	1	d	^3J = 8.1 Hz	H_8

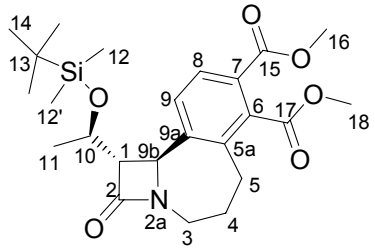
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_{12}), -4.3 ($C_{12'}$), 18.0 (C_{13}), 23.0 (C_{10}), 25.0 (C_5), 25.7 (C_{14}), 36.9 (C_4), 50.6 (C_{9b}), 52.5 and 52.7 (C_{16} and C_{18}), 65.9 (C_{11}), 66.9 (C_1), 126.5 (C_{9a}), 127.2 (C_9), 128.2 (C_8), 131.7 (C_{5a}), 136.0 (C_7), 141.2 (C_6), 165.7, 168.6 and 169.1 (C_2,C_{16} and C_{18}).

IR (KBr):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2969, 2950, 2926, 2895, 2880, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1748, 1727 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1289 cm^{-1}; ν_{C-O-C} = 1143 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 841, 825, 778 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
390 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 448 $(M+H)^+$; 465 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 61.72; H, 7.43; N, 3.13. Found: C, 61.07; H, 7.71; N, 3.16.

Dimethyl (1*S*, ,9b*S*)-1-[1-(*R*)-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahydro-2a-aza-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-6,7-dicarboxylate **203**



$C_{24}H_{35}NO_6Si$
M = 461.62
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.41
$[\alpha]_D^{25}$ = +12.3 (c 1.25; $CHCl_3$)

In a screw-cap tube flushed with argon, DDQ (114.9 mg, 0.51 mmol, M = 227.01, 2 eq) was added to a mixture of **186** and **187** (117.3 mg, 0.25 mmol, M = 463.64, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL). The solution was stirred at 75°C (oil bath temperature) for 48 h, then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (6 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 to 7/3) gave 89.8 mg of **203** (**77% yield**) as a very viscous yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

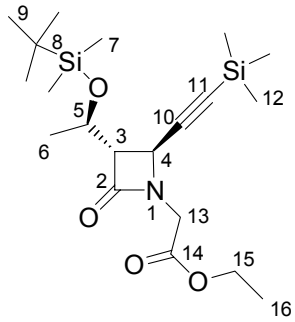
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.06	3	s		H_{12}
0.10	3	s		$H_{12'}$
0.87	9	s		H_{14}
1.37	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{11}
1.63-1.75	1	m		H_4
1.93-2.00	1	m		$H_{4'}$
2.74	1	dd	^2J = 15.2 Hz, ^3J = 10.5 Hz	H_5
2.96	1	dd	^2J = 15.2 Hz, ^3J = 8.3 Hz	$H_{5'}$
3.07-3.17	1	m		H_3
3.39-3.41	1	m		H_1
3.88	3	s		H_{18} or H_{16}
3.94	3	s		H_{18} or H_{16}
4.01	1	dt	^2J = 13.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz	$H_{3'}$
4.33	1	quint	^3J = 4.0 Hz	H_{10}
4.82	1	Br s		H_{9b}
7.34	1	d	^3J = 8.1 Hz	H_9
7.85	1	d	^3J = 8.1 Hz	H_8

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{12}), -4.2 ($C_{12'}$), 17.8 (C_{13}), 23.1 (C_{11}), 25.4 (C_4), 25.7 (C_{14}), 30.7 (C_5), 42.9 (C_3), 52.5 and 52.7 (C_{16} and C_{18}), 57.1 (C_{9b}), 64.0 (C_1), 65.9 (C_{10}), 126.7 (C_{9a}), 128.0, 135.9 (C_{5a}), 135.9 (C_{5a}), 139.0 and 144.4 (C_6 and C_7), 165.7, 166.7 and 169.7 (C_2, C_{15} and C_{17}).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3155, 2956, 2929, 2896, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1754, 1738 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1655, 1593, 1572 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1259 cm^{-1}; $\nu_{C\text{-}O\text{-}C}$ = 1140cm^{-1}; $\nu_{Si\text{-}C}$ and $\delta oop_{(=C\text{-}H)}$ = 840, 733 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
404 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 462 $(M+H)^+$; 479 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (3*S*, 4*S*)-{3-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-4-trimethylsilanylethynyl-azetidin-1-yl}-acetate **211**



$C_{20}H_{37}NO_4Si_2$
M = 411.68
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 9/1)}$ = 0.46
$[\alpha]_D^{25}$ = -17.4 (c 1.0; $CHCl_3$)

Under argon at room temperature, to a solution of **164** (1.628 g, 5 mmol, M = 325.59, 1 eq) in DMF (20 mL) were added potassium carbonate (1.382 g, 10 mmol, M = 138.21, 2 eq) and ethyl bromoacetate (610 µL, 5.5 mmol, M = 167.01, d = 1.506, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature, quenched with brine, then extracted with diethyl ether and ethyl acetate. Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography (60 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 95/5 then 9/1) afforded 1.650 g of **211** (**80% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.07	3	s		H_7
0.08	3	s		$H_{7'}$
0.16	9	s		H_{12}
0.88	9	s		H_9
1.26-1.31	6	m		H_6, H_{16}
3.26	1	dd	^3J = 2.3 Hz, ^3J = 5.5 Hz	H_3
3.72	1	d	^3J = 17.8 Hz	H_{13}
4.16-4.26	4	m		H_5, H_{15}, $H_{13'}$
4.43	1	d	^3J = 2.4 Hz	H_4

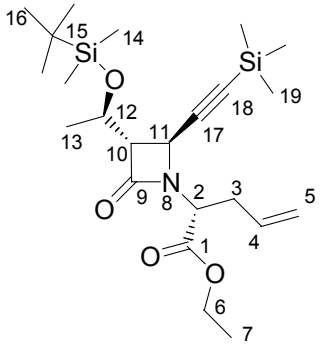
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 (C_7), -4.0 ($C_{7'}$), 0.0 (C_{12}), 14.4 (C_{16}), 18.1 (C_8), 22.6 (C_6), 25.9 (C_9), 41.6 (C_{13}), 45.6 (C_4), 61.6 (C_{15}), 65.8 (C_5), 67.4 (C_3), 92.3 (C_{11}), 101.1 (C_{10}), 167.4 and 168.0 (C_2 and C_{14}).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 2958, 2930, 2899, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2176 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1775, 1748 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1206, 1251 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
354 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 412 $(M+H)^+$; 429 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 58.35; H, 9.06; N, 3.40. Found: C, 58.25; H, 9.18; N, 3.35.

Ethyl (2*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-2-{3-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-4-trimethylsilanylethynyl-azetidin-1-yl}-pent-4-enoate **213**



$C_{23}H_{41}NO_4Si_2$
M = 451.75
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 9/1)}$ = 0.40
$[\alpha]_D^{25}$ = -6.4 (c 1.1; $CHCl_3$)

Under argon at -10°C, to a solution of hexamethyldisilazane (506 µL, 2.4 mmol, M = 161.40, d = 0.765, 1.2 eq) in THF (16 mL) was added *n*-butyl lithium (940 µL, 2.2 mmol, 2.35 M in hexanes, 1.1 eq) and the solution was stirred for 20 min at -78°C. A solution of **211** (824 mg, 2 mmol, M = 411.68, 1 eq) in THF was added via cannula and the solution kept stirring for 30 min at -78°C. Then allyl bromide (174 µL, 2 mmol, M = 120.98, d = 1.398, 1 eq) was slowly added via syringe, and the solution was stirred for 2 h allowing the temperature to raise to -30°C. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl, extracted with diethyl ether and ethyl acetate. Combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. Purification by flash chromatography (40 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 95/5 then 9/1) afforded 360 mg of **213** (**40% yield**) as a pale yellow oil.

The other epimer at C_2 **212** was not separable from the starting material **164**. NMR analysis of the crude reaction product and after purification by flash chromatography allowed to calculate the yield of formation of **212** (**37%**).
A problem of separation of the two epimers **212** and **213** appeared on larger scale, and was best achived by MPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

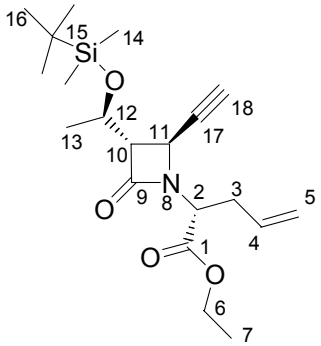
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.01	2 x 3	2 x s		H_{14}
0.09	9	s		H_{19}
0.80	9	s		H_{16}
1.18-1.25	6	m		H_{13}, H_7
2.54-2.79	2	m		H_3
3.13	1	dd	^3J = 5.6 Hz, ^3J = 2.6 Hz	H_{10}
4.07-4.16	3	m		H_{12}, H_6
4.39	1	dd	^3J = 9.5 Hz, ^3J = 5.7 Hz	H_2
4.51	1	d	^3J = 2.6 Hz,	H_{11}
5.06	1	dd	$^3J_{cis}$ = 10.2 Hz, ^2J = 1.6 Hz	H_{5cis}
5.13	1	dd	J_{trans} = 17.3 Hz, ^2J = 1.6 Hz	H_{5trans}
5.73-5.87	1	m		H_4

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.6 (C_{14}), -3.9 ($C_{14'}$), 0.0 (C_{19}), 14.6 (C_7), 18.3 (C_{15}), 22.8 (C_{13}), 26.1 (C_{16}), 34.7 (C_3), 44.9 (C_{11}), 54.8 (C_2), 61.7 (C_6), 66.0 and 66.7 (C_{12} and C_{10}), 91.6 (C_{18}), 103.4 (C_{17}), 118.7 (C_5), 133.7 (C_4),167.7 and 170.0 (C_9 and C_1).
IR (NaCl film):

$\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3078, 2958, 2928, 2899, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2177 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1772, 1744 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1643 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1251 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
394 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 452 $(M+H)^+$; 469 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-2-{3-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-ethynyl-4-oxo-azetidin-1-yl}-pent-4-enoate **214**



$C_{20}H_{33}NO_4Si$
M = 379.57
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 92/8)}$ = 0.32
$[\alpha]_D^{25}$ = -19.5 (c 0.75; $CHCl_3$)

Under argon at room temperature, to a solution of **213** (135.5 mg, 0.3 mmol, M = 451.75, 1 eq) in THF (3 mL), were successively added tetrabutylammonium hydrogen sulfate (42 mg, 0.12 mmol, M = 339.54, 0.4 eq) and freshly crushed potassium hydroxyde (34 mg, 0.6 mmol, M = 56.11, 2 eq). The solution was stirred vigorously for 3 h, monitored by TLC. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl, the aqueous layer was extracted several times with diethyl ether, combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (8 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded 82.4 mg of **214** (**72% yield**) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.01	3	s		H_{14}
0.04	3	s		$H_{14'}$
0.82	9	s		H_{16}
1.14-1.27	6	m		H_{13}, H_7
2.44	1	d	^3J = 2.3 Hz	H_{18}
2.58-2.75	2	m		H_3
3.17-3.20	1	m		H_{10}
4.08-4.20	3	m		H_{12}, H_6
4.41	1	dd	^3J = 9.0 Hz, ^3J = 6.2 Hz	H_2
4.55-4.57	1	m		H_{11}
5.06-5.18	2	m		H_5
5.67-5.86	1	m		H_4

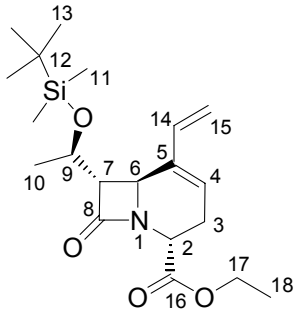
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -5.1 (C_{14}), -4.4 ($C_{14'}$), 14.1 (C_7), 17.9 (C_{15}), 22.3 (C_{13}), 25.6 (C_{16}), 34.6 (C_3), 43.4 (C_9), 54.4 (C_2), 61.3 (C_6), 65.1 and 66.1 (C_{12} and C_{10}), 74.2 (C_{18}), 81.3 (C_{17}), 118.6 (C_5), 133.1 (C_4), 167.1 and 169.6 (C_{11} and C_1).

IR (NaCl film):

$\nu_{C\equiv CH}$ = 3302 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3054, 2985, 2958, 2930, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2306 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1762, 1739 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1265 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
322 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 380 $(M+H)^+$; 397 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*R*, 6*S*, 7*S*, 9*R*)-7-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-8-oxo-5-vinyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-4-ene-2-carboxylate **215**



$C_{20}H_{33}NO_4Si$
M = 379.57
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 9/1)}$ = 0.17
$\mathbf{[\alpha]_D^{25}}$ = -19.8 (c 1.27; $CHCl_3$)

The enyne metathesis of **214** was performed according to the general procedure using 5% Grubbs catalyst (1st or 2nd generation), and performing the reaction in refluxing dichloromethane (20 mL per mmol of enyne) for 48 h. Diene **215** was obtained as a yellow oil (**72-78% yield**) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.11	3	s		H_{11}
0.12	3	s		$H_{11'}$
0.91	9	s		H_{13}
1.26	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_{18}
1.34	3	d	^3J = 6.2 Hz	H_{10}
2.55	1	dd	^2J = 18.7 Hz, ^3J = 4.6 Hz	H_3
2.77	1	dd	^2J = 18.7 Hz, ^3J = 8.5 Hz	$H_{3'}$
2.88	1	dd	^3J = 7.3 Hz, ^3J = 1.9 Hz	H_7
4.14-4.28	5	m		H_9, H_6, H_{17}
4.69	1	d	^3J = 8.1 Hz	H_2
5.07	1	d	J_{cis} = 11.1 Hz	H_{15cis}
5.51	1	d	J_{trans} = 17.8 Hz	$H_{15trans}$
5.75-5.77	1	m		H_4
6.21	1	dd	J_{trans} = 17.8 Hz, J_{cis} = 11.1 Hz	H_{14}

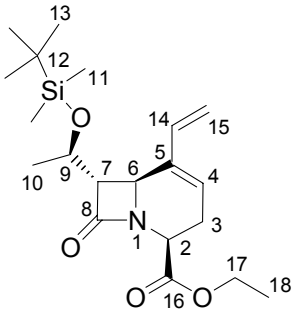
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.4 (C_{11}), 14.2 (C_{18}), 18.1 (C_{12}), 23.3 (C_{10}), 25.9 (C_{13}), 27.0 (C_3), 47.9 (C_2), 48.9 (C_6), 61.6 (C_{17}), 64.5 (C_7), 67.7 (C_9), 114.9 (C_{15}), 124.8 (C_4), 135.7 (C_{14}), 136.3 (C_5), 169.9 and 170.3 (C_8 and C_{16}).

IR (NaCl film):

$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3000, 2966, 2949, 2926, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1763, 1742 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1638 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1253 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
322 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 380 $(M+H)^+$; 397 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*S*, 6*S*, 7*S*, 9*R*)-7-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-8-oxo-5-vinyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-4-ene-2-carboxylate **216**



$C_{20}H_{33}NO_4Si$
M = 379.57
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 9/1)}$ = 0.16
$[\alpha]_D^{25}$ = -33.0 (c 1.96; $CHCl_3$)

Diene **216** was obtained from an inseparable mixture of **164** and **212** subjected to deprotection of the alkyne and then to ring-closing enyne metathesis using the same reaction conditions described to form **214** and **215**. Purification by flash chromatography (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) afforded diene **216** as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.11	6	s		H_{11}
0.91	9	s		H_{13}
1.28-1.34	6	m		H_{18}, H_{10}
2.34-2.42	1	m		$H_{3'}$
2.78	1	dd	^3J = 7.0 Hz, ^3J = 1.8 Hz	H_7
2.82-2.87	1	m		H_3
3.68	1	dd	^3J = 10.9 Hz, ^3J = 5.0 Hz	H_2
4.15	1	d	^3J = 1.5 Hz	H_6
4.23-4.33	3	m		H_9-2xH_{17}
5.06-5.09	1	d	J_{cis} = 11.1 Hz	H_{15cis}
5.46-5.51	1	d	J_{trans} = 17.8 Hz	$H_{15trans}$
5.88-5.90	1	dd	^3J = 6 Hz, J = 2.3 Hz	H_4
6.22-6.29	1	dd	J_{trans} = 17.8 Hz, J_{cis} = 11.1 Hz	H_{14}

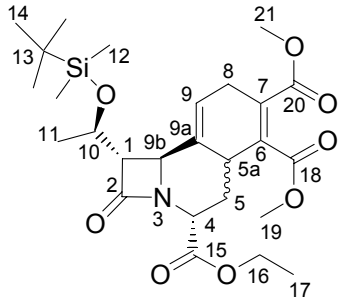
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.5 and -4.4 (C_{11} and $C_{11'}$), 14.1 (C_{18}), 18.0 (C_{12}), 23.3 (C_{10}), 25.9 (C_{13}), 26.5 (C_3), 51.1 (C_2), 52.0 (C_6), 61.7 (C_{17}), 64.7 (C_7), 67.4 (C_9), 114.7 (C_{15}), 126.8 (C_4), 135.5 (C_{14}), 136.7 (C_5), 168.5 and 169.8 (C_8 and C_{16}).

NMR NOESY interactions:
H_6: H_2
Down : H_6, H_2
IR (NaCl film):

$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3053, 2983, 2956, 2930, 2857 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1759, 1736 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1637 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si\text{-}CH3)}$ = 1265 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
322 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 380 $(M+H)^+$; 397 $(M+NH_4)^+$.

4-Ethyl, 6,7-dimethyl (1*S*, 4*R*, 9b*S*)-1-[1-(*R*)-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-1,4,5,5a,8,9b-hexahydro-*2H*-azeto[2,1-a]isoquinoline-4,6,7-tricarboxylate **217**



$C_{26}H_{39}NO_8Si$
M = 521.24
Rf = 0.45 (cHex/AcOEt: 6/4)

Mixture of 2 diastereomers a (major) and b(minor)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 12 and 13, cycloadducts **217** were obtained as a pale yellow oil from diene **215** and DMAD as dienophile (M = 142.11, d = 1.160) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 then 7/3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

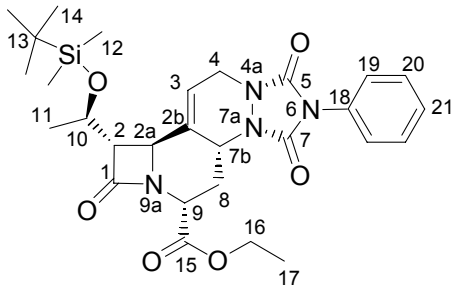
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3^a	s		$H_{12}{}^a$
0.07	3^a, 3^b	s		$H_{12}{}^a$, $H_{12}{}^b$
0.08	3^b	s		$H_{12}{}^b$
0.85	9^a	s		$H_{14}{}^a$
0.87	9^b	s		$H_{14}{}^b$
1.16-1.30	6^a, 6^b	m		$H_{11}{}^a$, $H_{11}{}^b$, $H_{17}{}^a$, $H_{17}{}^b$
1.70-1.80	1^a	m		$H_5{}^a$
2.24-2.29	1^a, 1^b	m		$H_{5'}{}^a$, $H_5{}^b$
2.56-2.64	1^b	m		$H_{5'}{}^b$
2.74	1^b	dd	^3J = 6.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz	$H_1{}^b$
2.90-2.99	1^a, 2^b	m		$H_8{}^a$, $H_{5a}{}^b$, $H_8{}^b$
3.10-3.15	1^a, 1^b	m		$H_{8'}{}^a$, $H_{8'}{}^b$
3.19	1^a	dd	^3J = 6.0 Hz, ^3J = 2.0 Hz	$H_1{}^a$
3.34-3.41	1^a	m		$H_{5a}{}^a$
3.76	6^a, 6^b	2 x s		$H_{19}{}^a$, $H_{19}{}^b$, $H_{21}{}^a$, $H_{21}{}^b$
4.11-4.25	4^a, 3^b	m		$H_{9b}{}^a$, $H_{10}{}^a$, $H_{10}{}^b$, $H_{16}{}^a$, $H_{16}{}^b$
4.39	1^b	Br s		$H_{9b}{}^b$
4.62	1^a	d	^3J = 5.8 Hz	$H_4{}^a$
4.71	1^b	d	^3J = 8.3 Hz	$H_4{}^b$
5.61	1^a	Br s		$H_9{}^a$
5.66	1^b	Br s		$H_9{}^b$

NMR ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 (C_{12a}), -4.7 (C_{12a}), -4.3 (C_{12}^{b}), -4.2 (C_{12}^{a}), 14.2 (C_{17}^{b}), 14.3 (C_{17}^{a}), 17.9 (C_{13}^{a}, C_{13}^{b}), 22.7 (C_{11}^{b}), 22.9 (C_{11}^{a}), 25.7 and 25.8 (C_{14}^{a}, C_{14}^{b}), 26.9 (C_{8}^{a}), 28.0 (C_{8}^{b}), 30.1 (C_{5}^{b}), 32.8 (C_{5a}^{b}), 33.7 (C_{5a}^{a}), 35.0 (C_{5}^{a}), 48.6 (C_{4}^{b}), 50.2 (C_{4}^{a}), 52.4 and 52.5 (C_{19}^{a}, C_{19}^{b}, C_{21}^{a}, C_{21}^{b}), 53.0 (C_{9b}^{b}), 53.5 (C_{9b}^{a}), 61.5 and 61.6 (C_{16}^{a}, C_{16}^{b}), 64.9 (C1a), 65.1 (C_{1}^{b}), 65.7 (C_{10}^{a}), 66.1 (C_{10}^{b}), 117.3 (C_{9}^{a}), 118.0 (C_{9}^{b}), 131.4, 132.3 and 134.6 (C_{6}^{b}, C_{7}^{b} and C_{9a}^{b}), 132.0, 133.5 and 135.0 (C_{6}^{a}, C_{7}^{a} and C_{9a}^{a}), 166.8, 167.6, 167.7 and 169.8 (C_{2}^{a}, C_{15}^{a}, C_{18}^{a} and C_{20}^{a}), 167.8, 169.2, 170.1 and 170.5 (C_{2}^{b}, C_{15}^{b}, C_{18}^{b} and C_{20}^{b}).

IR (NaCl film):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2954, 2930, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1736 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1649, 1654 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1261 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 908, 733 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
522 $(M+H)^+$; 539 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*S*, 2a*S*, 7b*R*, 9*R*, 10*R*)-2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-1,5,7-trioxo-6-phenyl-2,2a,4,6,7,7b,8,9-octahydro-1H,5H-4a,6,7a,9a-tetraaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-9-carboxylate **218**



$C_{28}H_{38}N_4O_6Si$
M = 554.71
F = 70°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.60
$[\alpha]_D^{25}$ = -44 (c 1.79; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 12 and 13, cycloadduct **218** was obtained as a white solid from diene **215** and PTAD as dienophile (M = 175.15) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 6/4 then 1/1).

^{1}H NMR (acetone-d_6, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.11	3	s		H_{12}
0.13	3	s		$H_{12'}$
0.92	9	s		H_{14}
1.25	3	t	^3J = 7.1 Hz	H_{17}
1.30	3	d	^3J = 6.3 Hz	H_{11}
1.94	1	td	$^{2\ and\ 3}J$ = 12.6 Hz, ^3J = 10.3 Hz	$H_{8'}$
3.24	1	dd	^3J = 3.8 Hz, ^3J = 2.3 Hz	H_2
3.27	1	ddd	^2J = 12.9 Hz, ^3J = 9.0 Hz, ^3J = 3.9 Hz	H_8
4.14-4.19	4	m		H_4, H_{16}
4.29-4.34	1	m		H_{10}

4.45-4.50	1	m		H_{7b}
4.61	1	Br s		H_{2a}
4.68-4.73	1	dd	^3J = 10.2 Hz, ^3J = 9.0 Hz	H_9
6.09-6.10	1	m		H_3
7.34-7.41	1	m		H_{21}
7.47-7.57	4	m		H_{19}, H_{20}

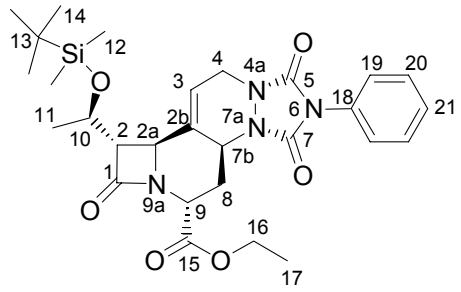
^{13}C NMR (100.6 MHz, acetone-d$_6$, δ in ppm): -4.9 (C_{12}), -4.4 ($C_{12'}$), 14.3 (C_{17}), 18.4 (C_{13}), 22.6 (C_{11}), 26.0 (C_{14}), 30.3 (C_8), 43.4 (C_4), 50.3 (C_{7b}), 52.3 (C_9), 52.6 (C_{2a}), 61.8 (C_{16}), 65.4 (C_{10}), 67.3 (C_2)**,** 117.2 (C_3),126.4 (C_{19}), 128.5 (C_{21}), 129.4 (C_{20}), 132.7 (C_{18}), 135.9 (C_{2b}), 152.6 and 153.2 (C_5 and C_7), 168.6 and 170.6 (C_1 and C_{15}).

NMR NOESY interactions:
H_{2a}: $H_{8'}$
H_9: H_{7b}, H_8, (very weak interaction with $H_{8'}$)
H_{7b}: H_8, (very weak interaction with $H_{8'}$), H_9
Up: H_2, H_{7b}, H_8, H_9
Down: H_{2a}, $H_{8'}$

IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2956, 2929, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1766, 1740, 1718 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1420 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1257 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 835, 777, 766 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH$_3$, m/z):
497 $(M\text{-}C(CH_3)_3)^+$; 555 $(M+H)^+$; 572 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*S*, 2a*S*, 7b*S*, 9*R*, 10*R*)-2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-1,5,7-trioxo-6-phenyl-2,2a,4,6,7,7b,8,9-octahydro-1H,5H-4a,6,7a,9a-tetraaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-9-carboxylate **219**



$C_{28}H_{38}N_4O_6Si$
M = 554.71
F = 154°C
Rf $_{(cyclohexane / AcOEt: 1/1)}$ = 0.44
$[\alpha]_D^{25}$ = +38 (c 1.87; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 12 and 13, cycloadduct **219** was obtained as a white solid from diene **215** and PTAD as dienophile (M = 175.15) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 6/4 then 1/1).

^{1}H NMR (acetone-d_6, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.11	3	s		H_{12}
0.13	3	s		$H_{12'}$
0.91	9	s		H_{14}
1.29-1.33	6	m		H_{17}, H_{11}
2.01-2.09	1	m		$H_{8'}$
2.97	1	dd	^2J = 12.7Hz, ^3J = 4.0 Hz	H_8
3.46	1	dd	^3J = 4.8 Hz, ^3J = 2.2 Hz	H_2
4.12-4.33	5	m		H_{10}, H_4, H_{16}
4.46	1	Br s		H_{2a}
4.71	1	d	^3J = 6.4Hz	H_{7b}
4.72-4.76	1	m		H_9
6.06-6.07	1	m		H_3
7.39-7.41	1	m		H_{21}
7.47-7.57	4	m		H_{19}, H_{20}

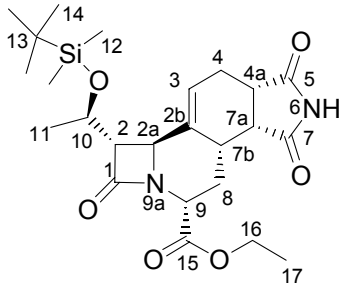
NMR ^{13}C (100.6 MHz, acetone-d_6, δ in ppm): -5.0 (C_{12}), -4.3 ($C_{12'}$), 14.4 (C_{17}), 18.4 (C_{13}), 22.9 (C_{11}), 26.0 (C_{14}), 33.5 (C_8), 43.6 (C_4), 50.1 (C_9), 51.8 (C_{7b}), 52.9 (C_{2a}), 62.0 (C_{16}), 65.8 (C_{10}), 66.1 (C_2), 117.0 (C_3), 126.4 (C_{19}), 128.5 (C_{21}), 129.4 (C_{20}), 132.8 (C_{18}), 134.3 (C_{2b}), 152.6 and 153.0 (C_5 and C_7), 166.1 and 170.4 (C_1 and C_{15}).

NMR NOESY interactions:
H_{2a}: H_{7b}, H_{10}
H_9: H_8, $H_{8'}$
H_{7b}: H_8, H_{2a}
Up: H_2, H_9
Down: H_{2a}, H_{7b}

IR (KBr):
$\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3054, 2986, 2957, 2930, 2856 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1758, 1736, 1717 cm^{-1}; ν_{C-N} = 1422 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1265 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 739, 705 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
497 $(M-C(CH_3))^+$; 555 $(M+H)^+$; 572 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*S*, 2a*S*, 4a*S*, 7a*R*, 7b*S*, 9*R*, 10*R*)-2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-1,5,7-trioxo-1,2,2a,4,4a,5,6,7,7a,7b,8,9-dodecahydro-6,9a-diaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-9-carboxylate **220**



$C_{24}H_{36}N_2O_6Si$
M = 476.64
F = 58°C
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 1/1)}$ = 0.08
$[\alpha]_D^{25}$ = +71 (c 0.96; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 12 and 13, cycloadduct **220** was obtained as a white solid from diene **215** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 3/7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_{12}
0.07	3	s		$H_{12'}$
0.85	9	s		H_{14}
1.25-1.31	6	m		H_{11}, H_{17}
2.11-2.19	1	m		$H_{4'}$
2.30-2.37	1	m		$H_{8'}$
2.36-2.44	1	m		H_{7b}
2.62	1	q	$^{2\ and\ 3}J$ = 13.2 Hz	H_8
2.78-2.84	2	m		H_4, H_2
3.19-3.25	2	m		H_{4a}, H_{7a}
4.04-.05	1	m		H_{2a}
4.07	1	dd	^2J = 13.0 Hz, ^3J = 4.3 Hz	H_9
4.18-4.24	3	m		H_{10}, 2xH_{16}
5.80-5.82	1	m		H_3

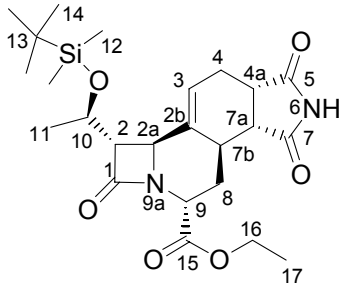
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.9 and –4.3 (C_{12} and $C_{12'}$), 14.2 (C_{17}), 18.0 (C_{13}), 23.0 (C_{11}), 24.2 (C_4), 25.8 (C_{14}), 26.6 (C_8), 34.7 (C_{7b}), 41.3 and 44.3 (C_{4a} and C_{7a}), 50.4 (C_{2a}), 52.7 (C_9), 61.8 (C_{16}), 65.8 and 65.9 (C_2 and C_{10}), 121.8 (C_3), 140.1 (C_{2b}), 168.3 and 169.9 (C_1 and C_{15}), 177.2 and 179.0 (C_5 and C_7).

NMR NOESY interactions:
H_{2a}: H_8
$H_{4a,}$ H_{7a}: H_{7b}, $H_{8'}$ (and not H_8)
H_9: H_{7b}, H_8, $H_{8'}$
Up: H_2, H_{4a}, H_{7a}, H_{7b}, $H_{8'}$, H_9
Down: H_{2a}, H_8

IR (KBr):
ν_{N-H} = 3266 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3058, 2953, 2928, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1752, 1719 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1265 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 738, 703 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
419 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 477 $(M+H)^+$; 494 $(M+NH_4)^+$.

Ethyl (2*S*, 2a*S*, 4a*S*, 7a*R*, 7b*R*, 9*R*, 10*R*)-2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-1,5,7-trioxo-1,2,2a,4,4a,5,6,7,7a,7b,8,9-dodecahydro-6,9a-diaza-cyclobuta[*a*]cyclopenta[*f*]naphthalene-9-carboxylate **221**



$C_{24}H_{36}N_2O_6Si$
M = 476.64
Rf $_{(cyclohexane\ /\ AcOEt:\ 1/1)}$ = 0.16
$[\alpha]_D^{25}$ = +3.75 (c 0.76; $CHCl_3$)

According to the general procedure for Diels-Alder cycloaddition in dichloromethane, to the one-pot procedure in dichloromethane, and also to the reaction details described in Tables 12 and 13, cycloadduct **221** was obtained as a white solid from diene **215** and maleimide as dienophile (M = 97.07) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate: 3/7).

NMR ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
0.05	3	s		H_{12}
0.06	3	s		$H_{12'}$
0.86	9	m		H_{14}
1.23-1.30	6	m		H_{11}, H_{17}
2.16-2.24	1	m		$H_{4'}$
2.24-2.32	1	m		$H_{8'}$
2.46-2.53	1	m		H_8
2.68-2.72	1	m		H_4
2.72-2.74	1	m		H_{7b}
2.91	1	dd	^3J = 5.9 Hz, ^3J = 2.0 Hz	H_2
3.12-3.21	2	m		H_{4a}, H_{7a}
4.15-4.22	4	m		H_{2a},H_{10}, H_{16}
4.70-4.73	1	t	^3J = 6.2 Hz	H_9
5.78-5.80	1	m		H_3

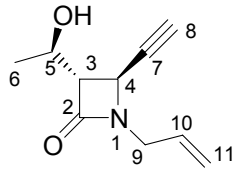
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): -4.8 and –4.3 (C_{12} and $C_{12'}$), 14.3 (C_{17}), 18.0 (C_{13}), 23.0 and 23.1 (C_4 and C_{11}), 25.8 (C_{14}), 28.2 (C_8), 30.7 (C_{7b}), 40.8 (C_{4a}), 44.4 (C_{7a}), 49.7 (C_9), 51.4 (C_{2a}), 61.5 (C_{10}), 65.7 (C_{16}), 67.0 (C_2), 121.8 (C_3), 137.2 (C_{2b}), 167.7 and 170.6 (C_1 and C_{15}), 177.9 and 179.2 (C_5 and C_7).

NMR NOESY interactions:
H_{2a}: H_{7b}, $H_{8'}$
H_{4a}, H_{7a}: H_{7b}, H_8, and not $H_{8'}$
H_9: H_2
Up: H_2, H_{4a}, H_{7a}, H_8, H_9
Down: H_{2a}, H_{7b}, $H_{8'}$

IR (KBr):
ν_{N-H} = 3200 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3074, 2954, 2928, 2855 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1754, 1731, 1722, 1716 cm^{-1}; $\delta s_{CH3\ (Si-CH3)}$ = 1258 cm^{-1}; ν_{Si-C} and $\delta oop_{(=C-H)}$ = 836, 777, 736 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
419 $(M-C(CH_3)_3)^+$; 477 $(M+H)^+$; 494 $(M+NH_4)^+$.

(3*S*, 4*S*)-1-Allyl-4-ethynyl-3-[(*R*)-1-hydroxy-ethyl]-azetidin-2-one **228**



$C_{10}H_{13}NO_2$
M = 179.22
F = 128°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 6/4) = 0.27
$[\alpha]_D^{25}$ = +20 (c 0.925; $CHCl_3$)

According to the general procedure for TBS cleavage with TBAF, treatment of **165** (2.64 g, 9 mmol, M = 321.53, 1 eq) with TBAF (10.8 mL, 3.1 mmol, 1M in THF, 1.2 eq) gave after purification by flash chromatography (40 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) 1.493 g of **228** (**93 % yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.28	3	d	^3J = 6.4 Hz	H_6
2.46	1	d	^4J = 2.1 Hz	H_8
3.26	1	dd	^3J = 3.6 Hz, ^3J = 2.5 Hz	H_3
3.61	1	ddd	^2J = 15.8 Hz, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 0.9 Hz	H_9
4.08	1	ddt	^2J = 15.8 Hz, ^3J = 4.7 Hz, ^4J = 1.5 Hz	$H_{9'}$
4.18-4.26	2	m		H_4, H_5
5.20	1	ddd	^3J = 10.2 Hz, ^2J = 2.5 Hz, ^4J = 1.1 Hz	H_{11cis}
5.28	1	ddd	^3J = 17.0 Hz, ^2J = 2.8 Hz, ^3J = 1.3 Hz	$H_{11trans}$
5.70-5.82	1	m		H_{10}

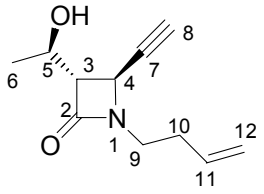
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 21.2 (C_6), 42.3 (C_9), 43.1 (C_4), 63.8 (C_3), 65.5 (C_5), 74.6 (C_8), 79.9 (C_7), 118.6 (C_{11}), 131.1 (C_{10}), 167.2 (C_2).

IR (KBr):
ν_{OH} = 3354 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv CH}$ = 3229 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 2967, 2933 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2115 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1748 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1645 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
180 $(M+H)^+$; 197 $(M+NH_4)^+$.

Elementary analysis:
Calculated: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.85; H, 7.29; N, 7.75.

(3*S*, 4*S*)-1-But-3-enyl-4-ethynyl-3-[(*R*)-1-hydroxy-ethyl]-azetidin-2-one **229**



$C_{11}H_{15}NO_2$
M = 193.24
F = 108°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 6/4) = 0.22
$[\alpha]_D^{25}$ = -17 (c 1.07; $CHCl_3$)

According to the general procedure for TBS cleavage with TBAF, treatment of **166** (768.8 mg, 2.5 mmol, M = 307.5, 1 eq) with TBAF (3 mL, 3 mmol, 1M in THF) gave after purification by flash chromatography (30 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) 460.8 mg of **229** (**96 % yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

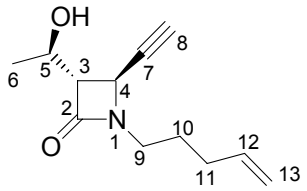
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.27	3	d	^{3}J = 6.4 Hz	H_6
2.30-2.38	2	m		H_{10}
2.47	1	d	^{4}J = 2.1 Hz	H_8
3.10-3.20	1	m		H_9
3.23	1	dd	^{3}J = 4.3 Hz, ^{3}J = 2.3 Hz	H_3
3.41-3.51	1	m		$H_{9'}$
4.15-4.23	2	m		H_4, H_5
5.06	1	d	^{3}J = 10.2 Hz	H_{11cis}
5.11	1	dd	^{3}J = 17.3 Hz, ^{2}J = 1.7 Hz	$H_{11trans}$
5.77	1	dddd	^{3}J = 17.3 Hz, ^{3}J = 10.2 Hz, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{3}J = 6.6 Hz	H_{10}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 21.1 (C_6), 31.9 (C_{10}), 40.1 (C_9), 42.8 (C_4), 64.0 (C_3), 65.4 (C_5), 74.6 (C_8), 80.0 (C_7), 117.2 (C_{12}), 134.8 (C_{11}), 167.1 (C_2).

IR (KBr):
ν_{OH} = 3356 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv CH}$ = 3231 cm^{-1}; $\nu_{CH,\ CH2,\ CH3}$ = 3084, 2968, 2930 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2112 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1739 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1640 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
194 $(M+H)^+$; 211 $(M+NH_4)^+$.

(3*S*, 4*S*)-4-Ethynyl-3-[(*R*)-1-hydroxy-ethyl]-1-pent-4-enyl-azetidin-2-one **230**



$C_{12}H_{17}NO_2$
M = 207.27
F < 50°C
Rf (cyclohexane / AcOEt: 1/1) = 0.27

According to the general procedure for TBS cleavage with TBAF, treatment of **172** (884 mg, 2.75 mmol, M = 321.53, 1 eq) with TBAF (3.1 mL, 3.1 mmol, 1M in THF, 1.13 eq) gave after purification by flash chromatography (30 g of silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 1/1) 537.8 mg of **230** (**94 % yield**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

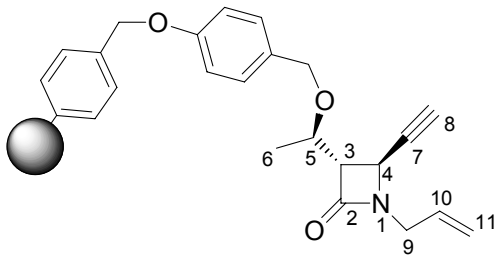
δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.28	3	d	^3J = 6.4 Hz	H_6
1.60-1.75	2	m		H_{10}
2.05-2.13	2	m		H_{11}
2.46	1	d	^4J = 2.1 Hz	H_8
3.07-3.16	1	m		H_9
3.24	1	dd	^3J = 3.6 Hz, ^3J = 2.6 Hz	H_3
3.31-3.41	1	m		$H_{9'}$
4.17-4.25	2	m		H_4, H_5
4.98	1	dd	^3J = 10.2 Hz, ^2J = 1.5 Hz	H_{13cis}
5.03	1	dd	^3J = 15.6 Hz, ^2J = 1.5 Hz	$H_{13trans}$
5.77	1	dddd	^3J = 17.0 Hz, ^3J = 10.2 Hz, ^3J = 6.6 Hz	H_{12}

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 21.2 (C_6), 26.6 (C_{11}), 30.9 (C_{10}), 40.3 (C_9), 42.4 (C_4), 63.8 (C_3), 65.3 (C_5), 74.5 (C_8), 80.1 (C_7), 115.5 (C_{13}), 137.3 (C_{12}), 167.4 (C_2).

IR (NaCl film):
ν_{OH} = 3356 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv CH}$ = 3241 cm^{-1}; $\nu_{CH, CH2, CH3}$ = 3077, 2977, 2936, 2921 cm^{-1}; $\nu_{C\equiv C}$ = 2121 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1730 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1640 cm^{-1}.

Mass spectrometry (CI, NH_3, m/z):
208 $(M+H)^+$; 225 $(M+NH_4)^+$.

(3*S*, 4*S*)-1-Allyl-4-ethynyl-3-[(*R*)-1-(solid phase-oxy)-ethyl]-azetidin-2-one **231**



According to the general procedure for loading of alcohol on Wang resin, resin **231** (τ = 0.53 mmol/g) was obtained from alcohol **228** (928 mg, 5.2 mmol, M = 179.22, 3 eq) and Wang resin (2.010 g, 0.86 mmol/g, 1 eq). Resin **231** was next introduced in Irori-Kan® reactors (100 mg/ reactor).

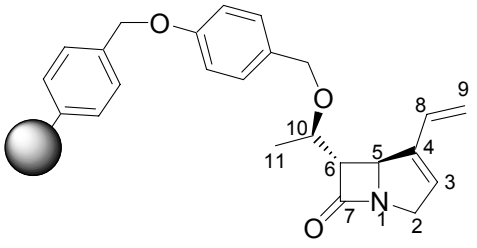
^{1}H HRMAS NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.15-1.30	3	m		H_6
2.41	1	Br s		H_8
3.31	1	Br s		H_3
3.50-3.59	1	m		H_9
4.07-4.15	2	m		$H_{9'}$, H_5
4.23	1	Br s		H_4
5.09-5.30	2	m		H_{11cis}, $H_{11trans}$
5.75-5.80	1	m		H_{10}

IR (KBr):

$\nu_{C\equiv CH}$ = 3298 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ = 1768 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1609 cm^{-1}.

(5*S*, 6*S*)-6-[(*R*)-1-(solid phase-oxy)-ethyl]-4-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.0]-3-hepten-7-one **234**



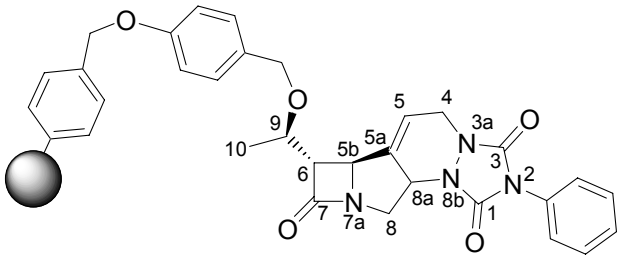
Irori-Kan® reactors of resin **231** (3, 159 μmol, 0.53 mmol/g, 1 eq) were warmed at 60°C in a solution of Grubbs 2nd generation catalyst (6.7 mg, 8 μmol, M = 848.99, 0.05 eq) in dichloromethane (7 mL) and toluene (3 mL) under ethylene atmosphere for 72 h. The mixture was then filtrated and the reactors were rinsed with anhydrous dichloromethane, THF, and dichloromethane again. The reactors were finally dried under vacuum for several hours.

^{1}H HRMAS NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.15-1.30	3	m		H_{11}
3.14	1	Br s		H_6
3.42-3.55	1	m		H_2
4.30-4.50	3	m		$H_{2'}$, H_5, H_{10}
5.10-5.20	1	m		H_{9cis}
5.40-5.50	1	m		H_{9trans}
5.78	1	Br s		H_3

IR (KBr):
$\nu_{C=O}$ = 1772 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1601 cm^{-1}.

(5b*S*, 6*S*, 8a*S*)-6-[(*R*)-1-(solid phase-oxy)-ethyl]-2-phenyl-5b,6,8,8a-tetrahydro-*4H*-2,3a,7a,8b-tetraaza-cyclobuta[*b*]-as-indacene-1,3,7-trione **238**



At room temperature, Irori-Kan® reactor of resin **234** (1, 0.053 mmol, 0.53 mmol/g, 1 eq) was placed in a solution of PTAD (37.1 mg, 0.212 mmol, M = 175.15, 4 eq) in dichloromethane (5 mL) for 16 h. The mixture was then filtrated and the reactor was rinsed with anhydrous dichloromethane, THF, and dichloromethane again. The reactor was finally dried under vacuum for several hours.

^{1}H HRMAS NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ (ppm)	Integration	Multiplicity	Coupling constants	Assignment
1.15-1.30	3	m		H_{10}
2.92-3.06	1	m		H_8
3.17	1	Br s		H_6
3.88-4.70	1	m		H_4, H_{5b}, H_{8a}, H_9
4.69-5.00	1	m		$H_{8'}$
5.91-6.01	1	Br s		H_5

IR (KBr):
$\nu_{C=O}$ = 1716, 1723, 1772 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1600 cm^{-1}.

Annexes

Annexe 1 : Structure de molécules naturelles ayant eu un impact thérapeutique majeur

Les structures des molécules naturelles citées dans le tableau 1 sont présentées par ordre chronologique.

Période 1800-1899 (***Schéma 203***)

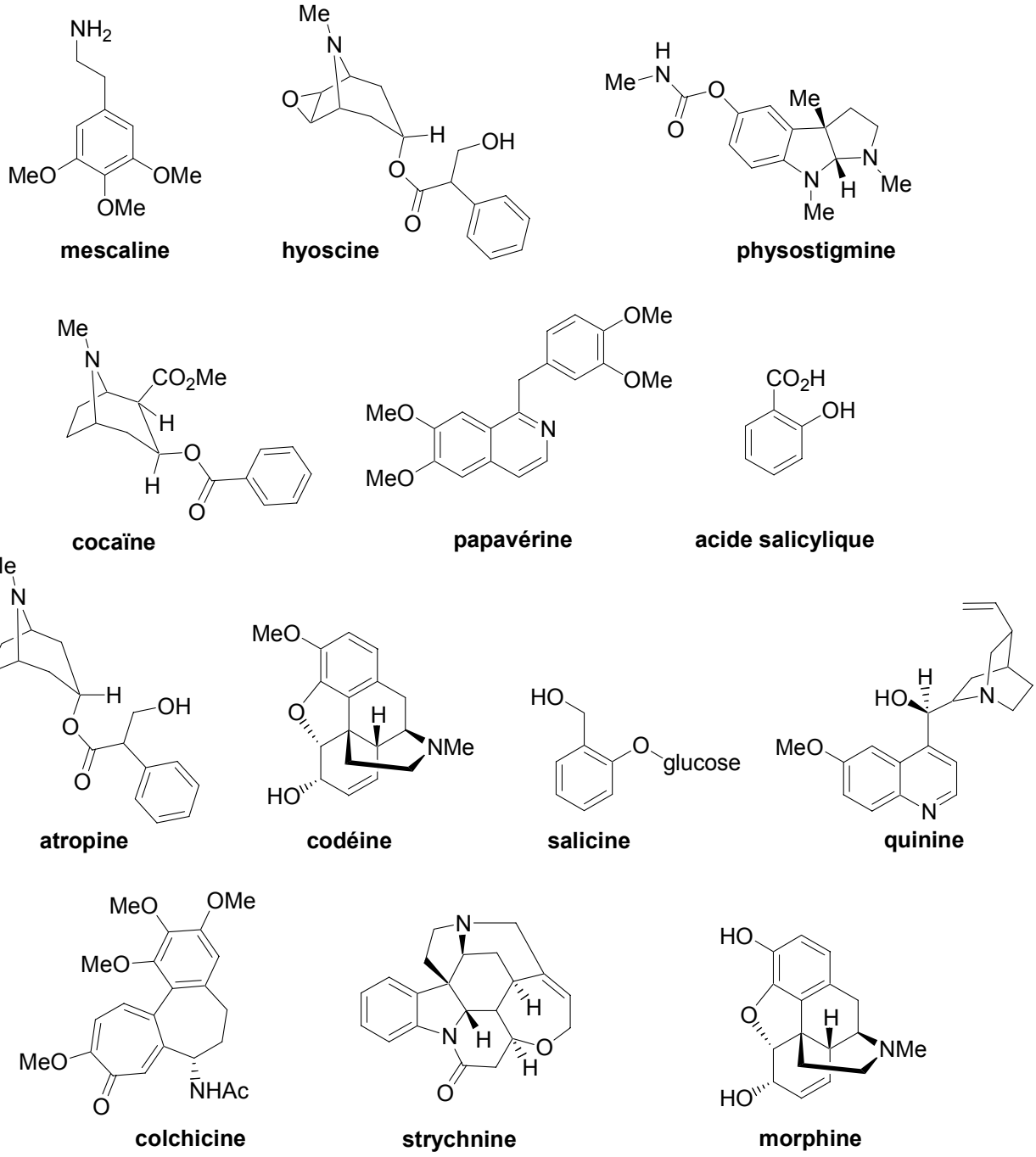


Schéma 203

***Période 1900-1939* (*Schéma 204*)**

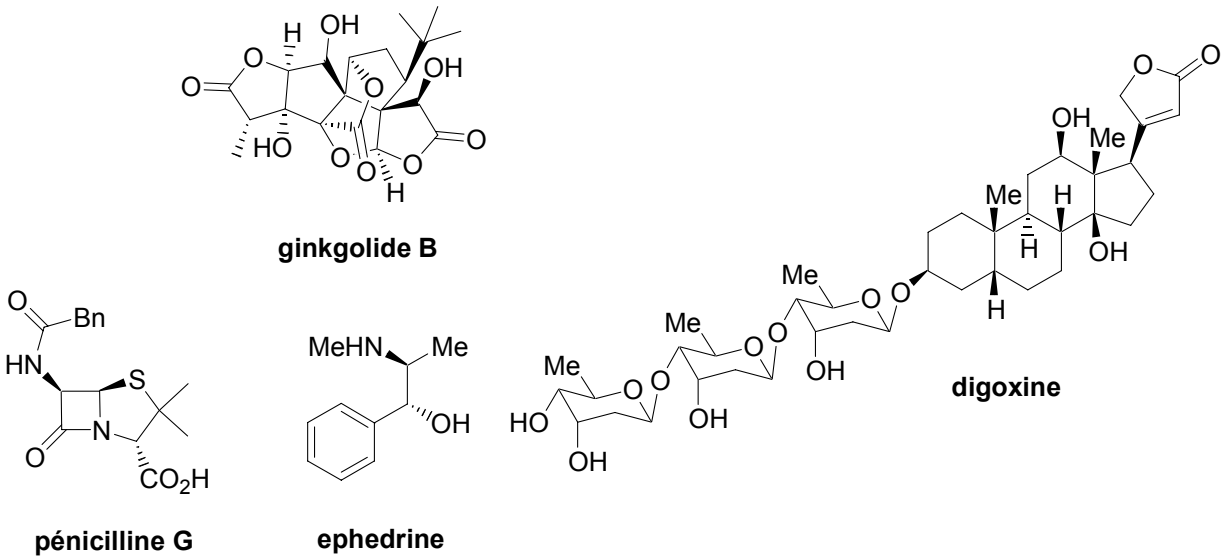


Schéma 204

***Période 1940-1949* (*Schéma 205*)**

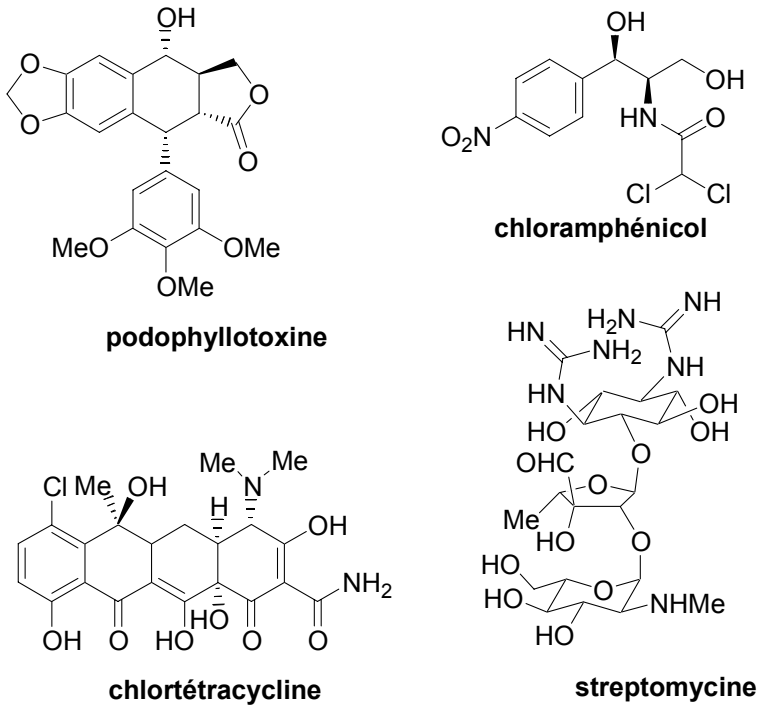
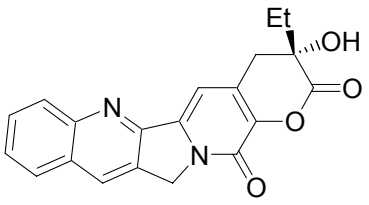
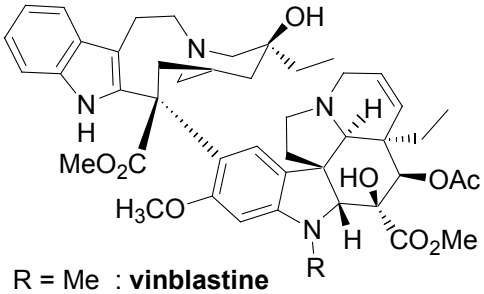


Schéma 205

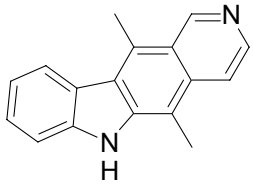
Période 1950-1959 (***Schéma 206***, ***Schéma 207***)



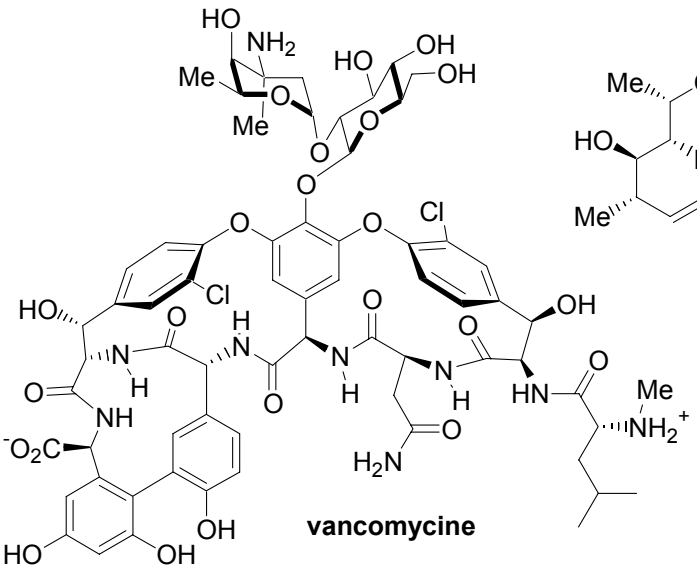
camptothécine



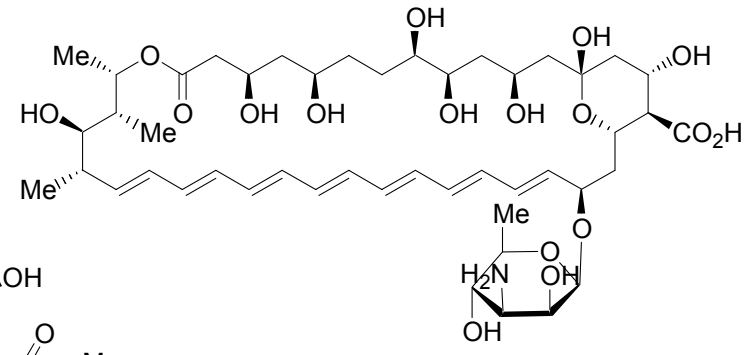
R = Me : **vinblastine**
R = CHO : **vincristine**



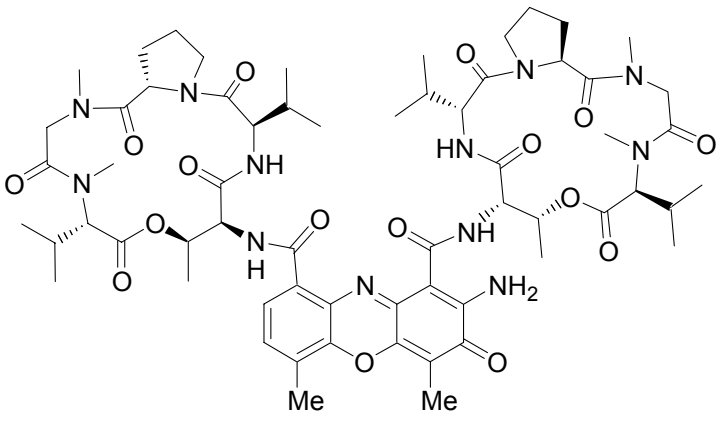
ellipticine



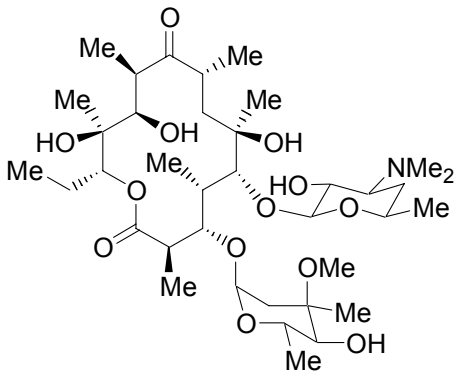
vancomycine



amphotéricine B

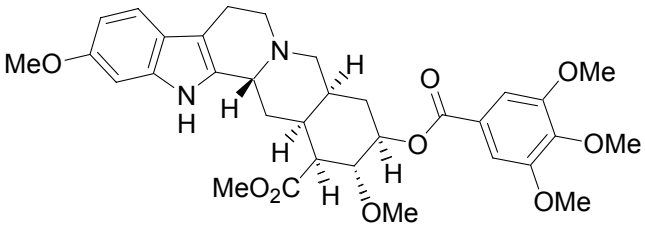


actinomycine D

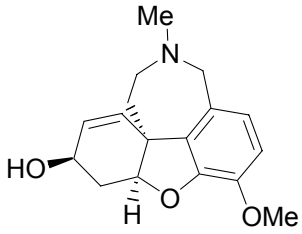


érythromycine A

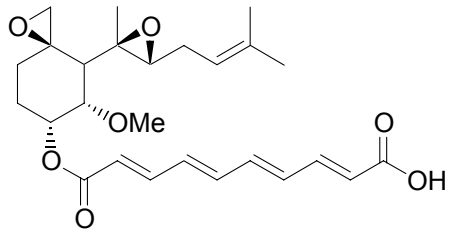
Schéma 206



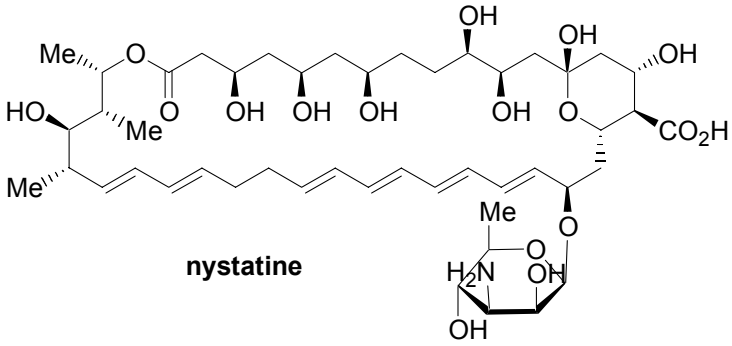
réserpine



galanthamine



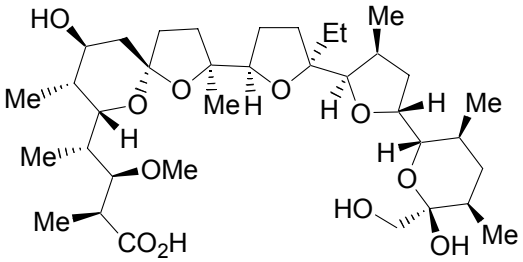
fumagilline



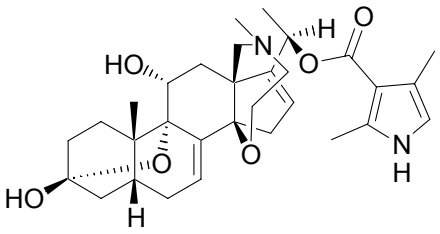
nystatine

Schéma 207

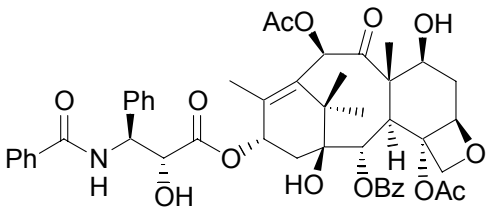
Période 1960-1969 (*Schéma 208*)



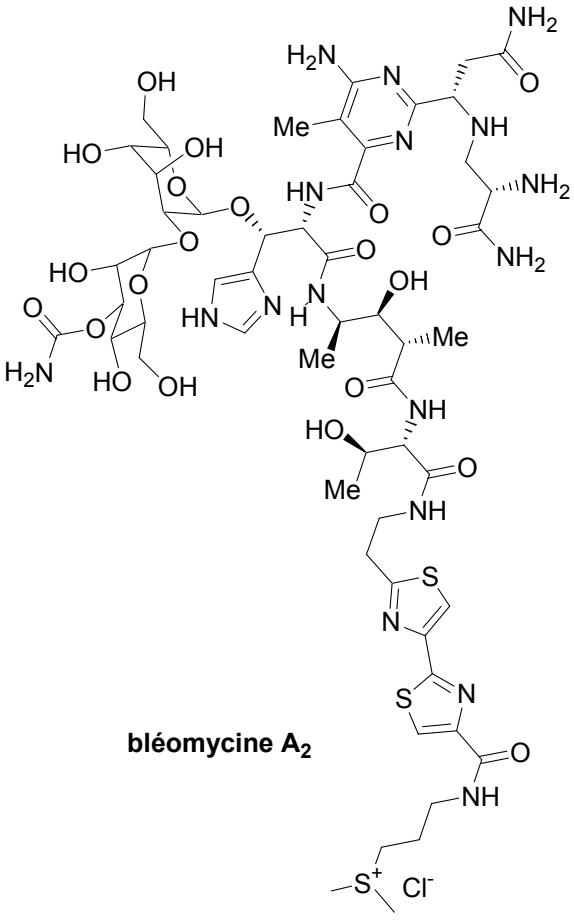
monensine



bachrachotoxine



paclitaxel



bléomycine A_2

Schéma 208

***Période 1970-1979* (*Schéma 209*)**

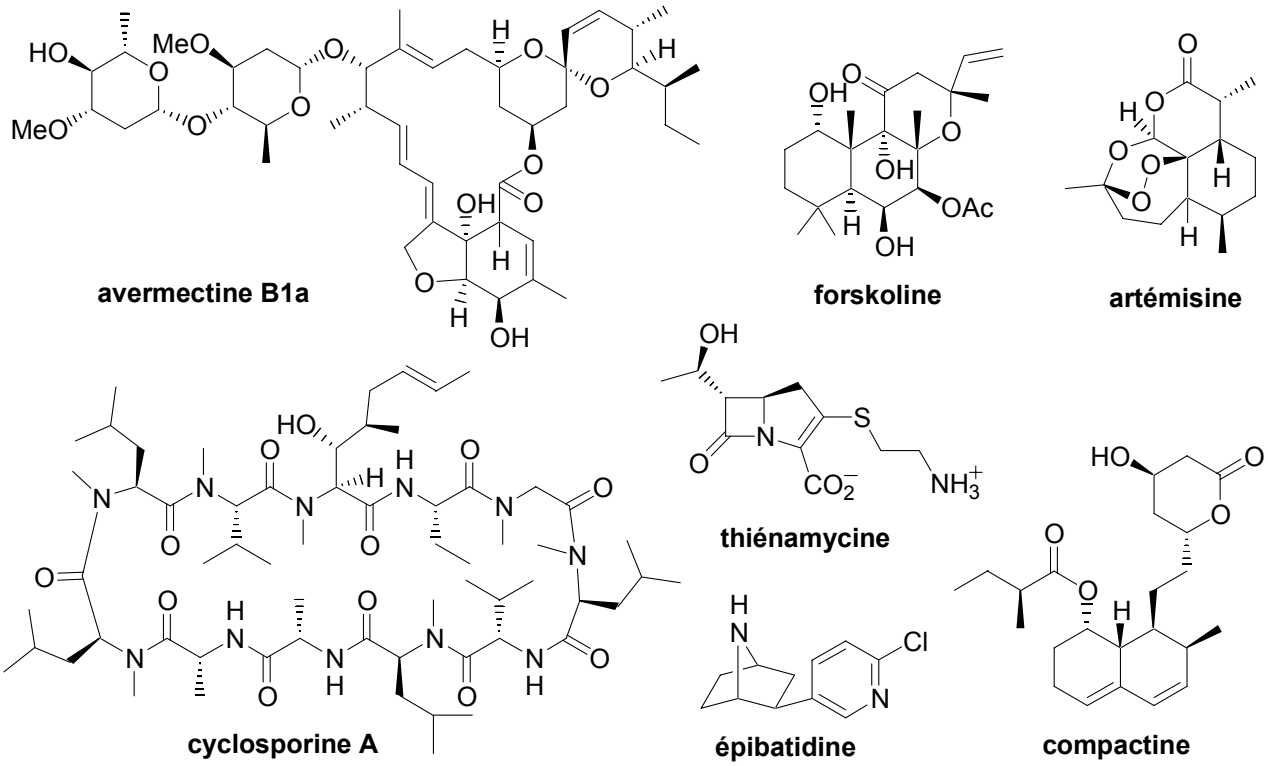


Schéma 209

***Période 1980-1989* (*Schéma 210*)**

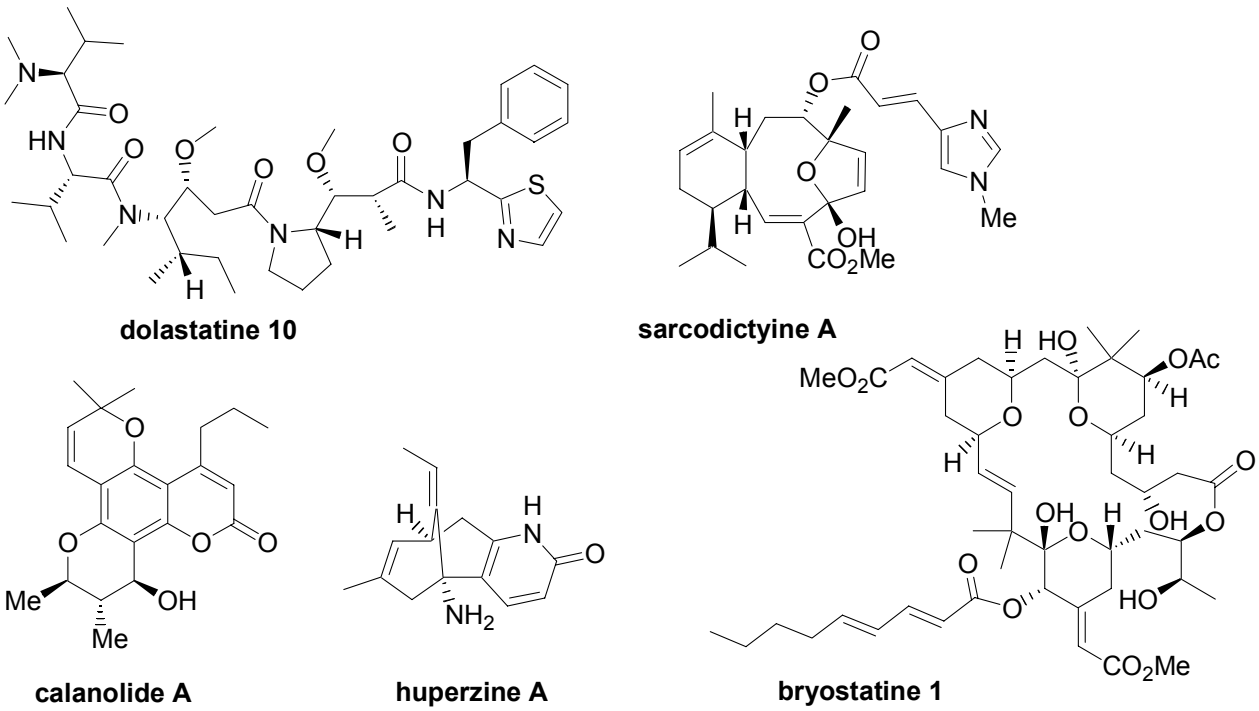
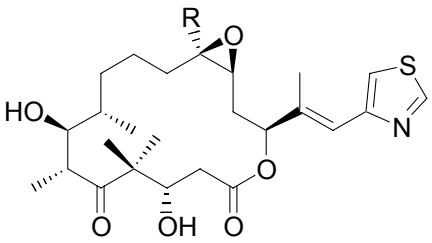
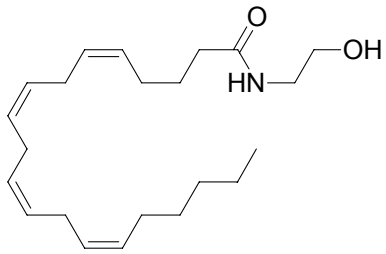


Schéma 210

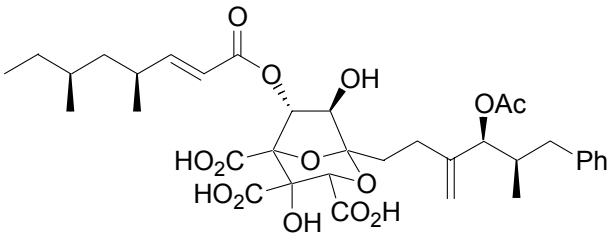
***Période 1990-1999* (*Schéma 211*)**



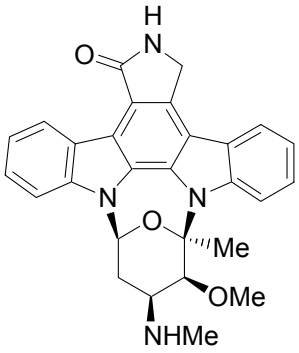
R = H : **épothilone A**
R = Me : **épothilone B**



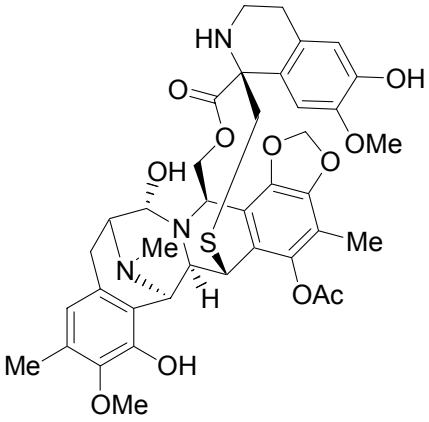
anandamide



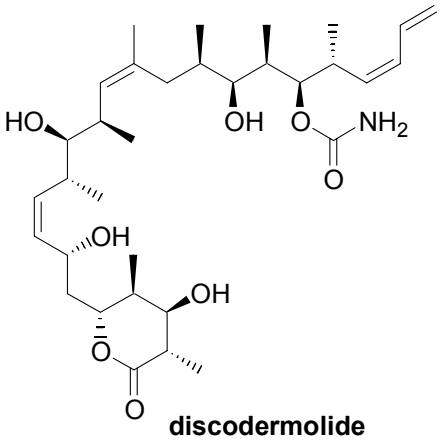
acide zaragozique A



staurosporine



ecteinascidine 743



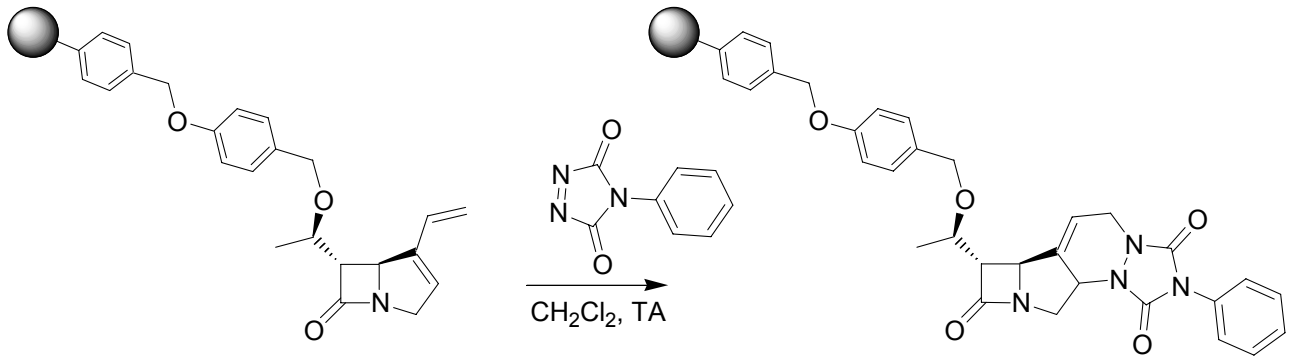
discodermolide

Schéma 211

Annexe 2 : Suivi par RMN HRMAS de la synthèse sur support solide

Contrairement à la chimie en solution, le contrôle du bon déroulement des réactions sur support solide ne peut être effectué par des prélèvements pour analyses par chromatographie (CCM, CPG, HPLC), et le produit en fin de réaction ne peut pas être observé en RMN classique sauf par dégreffage préalable à cause des effets d'inhomogénéité et des interactions anisotropes associés à la rigidité du support solide. La RMN HRMAS (High Resolution Magic Angle Spinning)[238, 239, 240], permet d'obtenir des spectres proton et carbone à partir d'échantillons de résines mis à gonfler dans un solvant deutéré. L'inclinaison de l'échantillon par rapport au champ magnétique d'un angle proche de 54,7° (angle magique) annihile les effets d'inhomogénéité et les interactions anisotropes associés au support solide et affine ainsi les pics observés pour le produit greffé.

Le dégreffage des β-lactames polycycliques n'a pas pu être effectué, le suivi de la formation du composé tétracyclique **238** (Schéma 198) a été réalisé par RMN HRMAS.



234 **238**

Schéma 212

Les spectres RMN ^1H en phase liquide et sur support solide des différents intermédiaires de la synthèse du cycloadduit 4/5/6 avec le PTAD **238** ayant permis d'attester le bon déroulement des réactions sont présentés. La résolution des spectres HRMAS et la présence de signaux associés à la résine rendent toutefois l'interprétation de ces spectres difficile. L'argumentation est ainsi basée sur l'évolution de signaux caractéristiques. Le proton acétylénique vers 2,4 ppm est caractéristique de l'ényne en phase liquide et sur support solide (Schéma 213).

[238] Fitch, W. L.; Detre, G.; Holmes, C. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7955-7956
[239] Wehler, T.; Westman, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4771-4774
[240] Shapiro, M. J.; Chin, J.; Marti, R. E.; Jarosinski, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 1333-1336

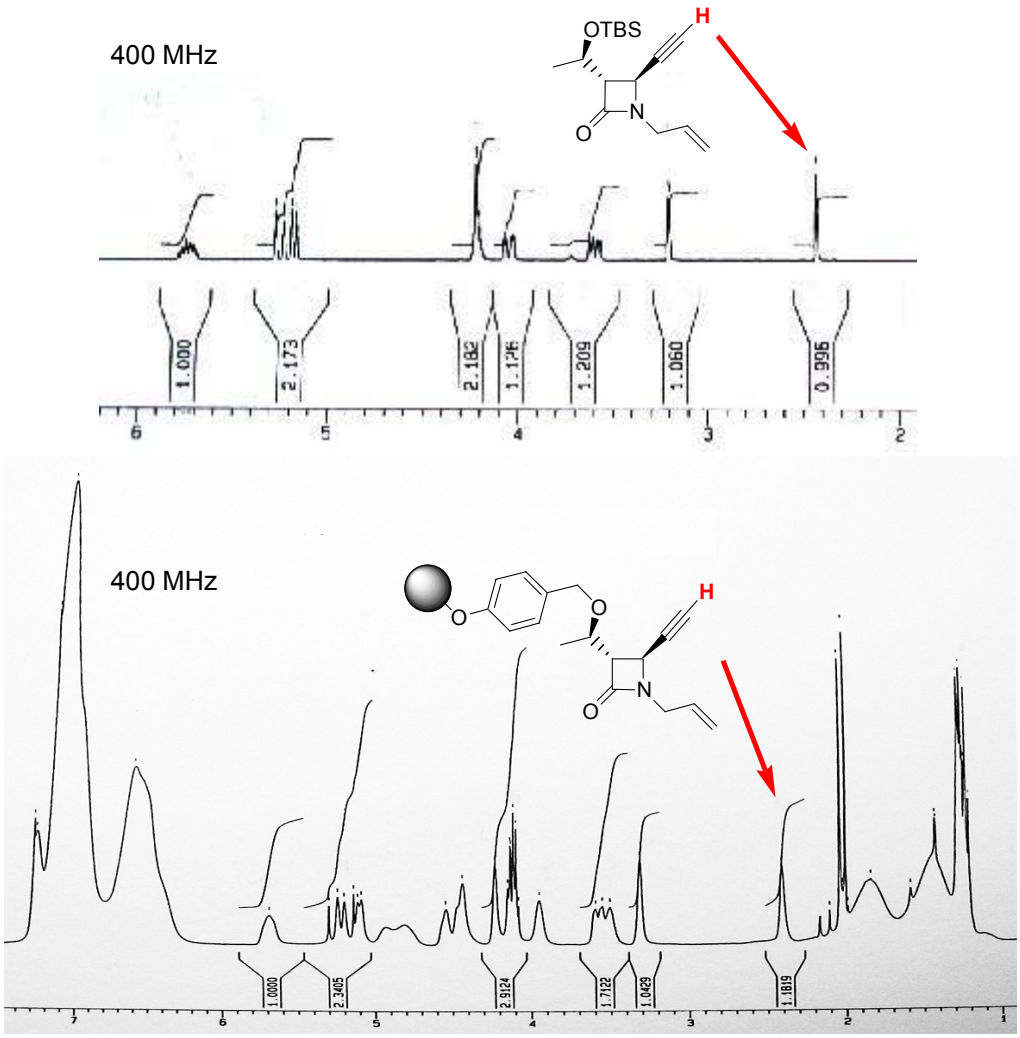


Schéma 213

Après métathèse, la disparition de ce pic à 2,4 ppm pour le produit greffé atteste que la réaction a bien eu lieu (Schéma 214). Le pic vers 5,8 ppm d'un des protons éthyléniques devient le nouveau signal de référence pour le diène greffé.

Après réaction de Diels-Alder, ce signal a disparu et un nouveau pic vers 6 ppm est présent. Ce signal correspond au proton éthylènique de l'adduit de Diels-Alder avec le PTAD. Les protons du noyau aromatique du PTAD ne peuvent pas être utilisés pour attester du bon déroulement de la réaction car les signaux correspondants sont dans un massif provenant des protons du support solide.

L'interprétation de ces spectres est donc délicate, mais permet de supposer avec assez de certitude le bon déroulement de la synthèse du cycloadduit **238**.

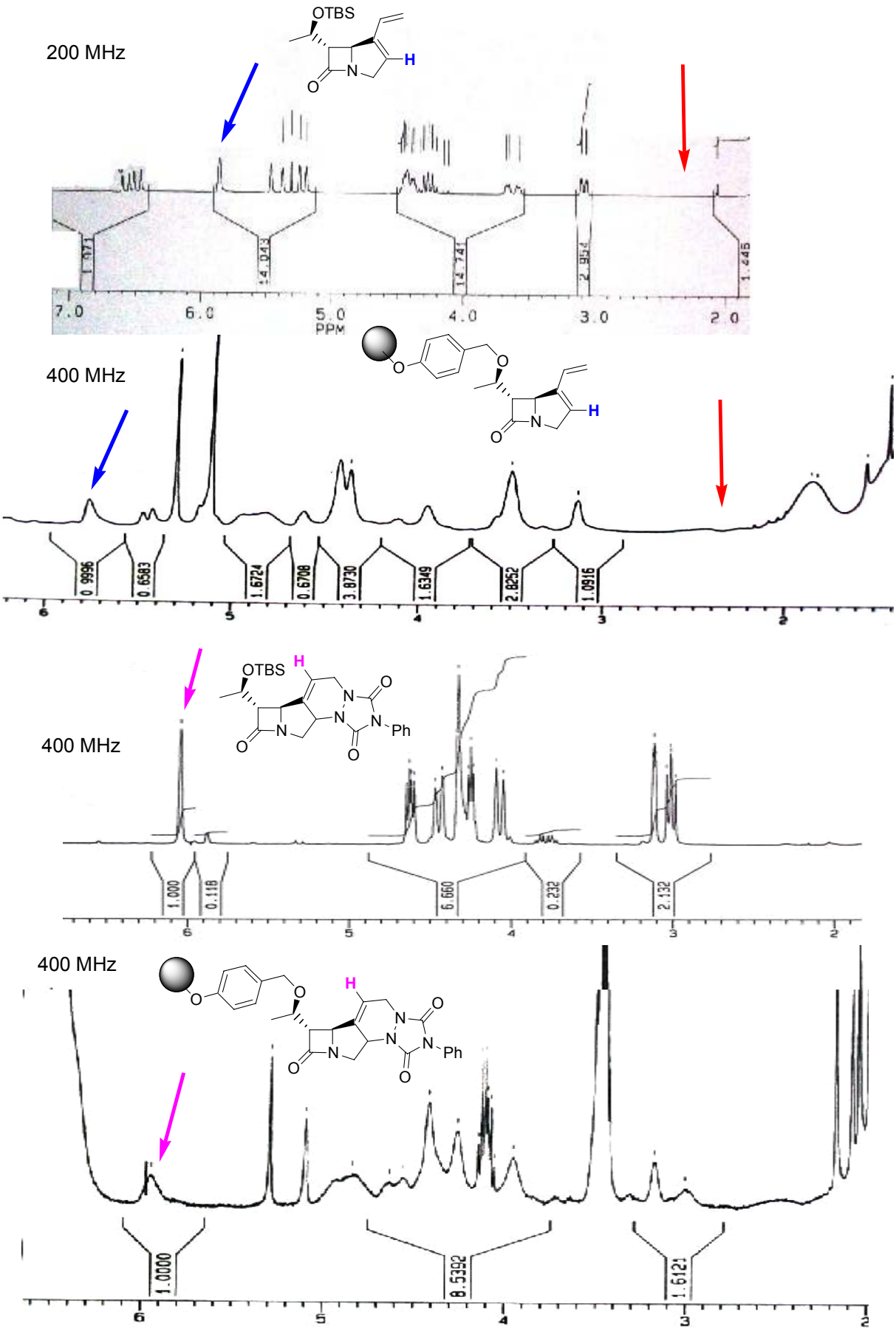

200 MHz
OTBS
H
N
O
7.0
6.0
5.0
PPM
4.0
3.0
2.0
400 MHz
0.9996
0.6583
1.6724
0.6708
3.8730
1.6349
2.8252
1.0916
400 MHz
OTBS
H
N
O
Ph
1.000
0.118
6.660
0.232
2.132
400 MHz
1.0000
8.5392
1.6121

Schéma 214

Publications