

**DÉVELOPPEMENT D'UNE SÉQUENCE STÉRÉOCONTRÔLÉE DE CYCLISATION DE VILSMEIER-HAACK ET DE CYCLOADDITION (3+2) D'YLURE D'AZOMÉTHINE, POUR LA SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE D'ALCALOÏDES DE LA FAMILLE ASPIDOSPERMA ET DE TYPE CALYCIPHYLLINE B.**

par

**Patrick Boissarie**

Thèse présentée au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, juillet 2017

Le 27 juillet 2017

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Patrick Boissarie  
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Guillaume Bélanger

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur Sophie Rousseaux

Évaluateur externe

University of Toronto

Professeur Claude Spino

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Yves Dory

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Serge Lacelle

Président-rapporteur

Département de chimie

*Ce travail est dédié à Jean-Claude et Martine Boissarie,  
en espérant qu'ils en auraient été fiers.*

« I keep six honest serving men  
they taught me all i knew;  
Their names are What and Why and When  
And How And Where and Who. »  
**Rudyard Kipling**

## SOMMAIRE

Ce travail traite du développement d'une nouvelle approche vers les squelettes tricycliques de plusieurs familles d'alcaloïdes non racémiques, impliquant une réaction de cyclisation de type Vilsmeier-Haack puis de cycloaddition (3 + 2) d'ylure d'azométhine. Le premier chapitre traite du design de cette cascade réactionnelle stéréocontrôlée ainsi que de l'identification d'un nucléophile cyclique chiral. Le développement des conditions réactionnelles pour la formation du nucléophile choisi est ainsi discuté, et ce nucléophile est testé sur un substrat modèle pour la cyclisation désirée.

Le deuxième chapitre traite de la mise en œuvre de ce nucléophile dans la synthèse d'un précurseur des réactions en cascade étudiées pour la synthèse du tricycle C,D,E des alcaloïdes de type *Aspidosperma*. La synthèse de plusieurs précurseurs y est détaillée, ainsi que les moyens employés pour résoudre les problèmes synthétiques rencontrés. Les choix de modifications apportés aux différents précurseurs en fonction des résultats des tests de la séquence de cyclisations clefs sur ces précurseurs sont aussi détaillés.

Le chapitre final traite de la réorientation du projet vers une autre cible, des alcaloïdes de type calyciphylline B. Une revue de la littérature concernant cette relativement jeune famille de produits naturels y est présentée. Nos efforts synthétiques vers de nouveaux précurseurs de séquence de cyclisations pour obtenir le tricycle A,B,E de ce type d'alcaloïdes, l'optimisation et l'étude des produits de cette étape sont abordées. Le chapitre termine sur des suggestions pour l'adaptation des résultats obtenus vers la première synthèse de produits naturels de cette famille.

Mots clefs : alcaloïde, aspidosperma, calyciphylline B, Vilsmeier-Haack, cycloaddition dipolaire-1,3, ylure d'azométhine.

## REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont évidemment au professeur Guillaume Bélanger, pour m'avoir accueilli et encadré pendant toutes ces années. Merci pour ta disponibilité et la liberté que tu m'as accordées, je peux affirmer sans l'ombre d'un doute que je suis un bien meilleur scientifique aujourd'hui grâce à toi.

Rien n'aurait été possible sans un environnement de travail exceptionnel. Merci donc à tous les membres du groupe que j'ai vu passer dans le laboratoire : Alexandre, Jonathan, Nicolas (les anciens anciens), Ludovic, et Clémence (mes co-immigrants), Johanne et Shawn (les nouveaux anciens) et Jean-Philippe « JF » (la recrue). Les quatre années passées en votre compagnie ont été stimulantes et agréables. Un merci particulier à Jonathan et Clémence, pour nos années en tant que voisins de labo et bureau, pour votre compagnie, nos discussions et soutien mutuel.

Merci aussi au corps professoral du département de chimie, et plus spécialement aux professeurs Lessard, Spino et Legault, pour leur expertise. Merci également aux membres de leurs groupes de recherche que j'ai pu côtoyer quotidiennement et qui apportent une dynamique stimulante entre les groupes de chimie organique.

Merci aux personnes qui permettent le bon fonctionnement du département de chimie et qui apportent un excellent support aux étudiants : Jean-Marc Chapuzet pour son efficacité, Luc Tremblay (RMN), René Gagnon et Philippe Venne (MS), Maurice Luc et François Rivard (magasin), Philippe Richter ainsi que Solange Thériault.

J'aimerais remercier le jury qui va évaluer cette thèse : les professeurs Sophie Rousseaux, Claude Spino et Yves Dory, pour votre temps, votre analyse et vos recommandations. Merci aussi aux organismes qui ont supporté ce travail financièrement, à savoir le CRSNG et l'Université de Sherbrooke.

Ces années au sein du département de chimie m'ont permis de rencontrer des personnes qui sont devenus plus que des collègues de travail. Merci donc particulièrement à Samuel et Shawn, pour nos discussions qu'elles soient en rapport avec la chimie où tout autre de nos nombreux intérêts communs comme l'escalade ou les dinosaures, vous êtes des amis uniques. Merci à Emmanuelle, qui est devenue une amie formidable, Ludo, pour nos débats sportifs, Gabrielle, pour m'avoir souvent sorti du labo, et Mélissa,

partenaire de quizz et d'anniversaire ! Enfin, merci à Alain et Yoann, d'être deux amis exceptionnels m'apportant systématiquement bonne humeur et gaieté. Évidemment, merci aux fidèles poètes du vendredi pour nos réunions rafraîchissantes.

Certains ne comprendront pas grand-chose à cette thèse et ont pourtant joué un rôle crucial dans son déroulement, c'est-à-dire me supporter dans la vie hors de la chimie. Merci donc à la famille Bruyninx de m'avoir accueilli à bras ouverts, Brad, Sarah, Tanguy, Chloé et Jayden, mais tout spécialement Sam, pour qui ma porte sera toujours ouverte. Je n'oublie pas Camie, ma psy personnelle et amie chère. Merci Benoit, Camille, François, Guilhem, Cyril, Victor, Mathieu, Lucie, Florent et Tom, d'être ces amis pour la vie qui seront là quoi qu'il arrive.

Enfin, un énorme merci à Laurent, Frédéric et Annick, qui sont plus que mes frères et sœur. Vous êtes des exemples qui m'ont donné non seulement les moyens, mais aussi la force et le courage de me rendre où j'en suis aujourd'hui. J'espère pouvoir un jour rendre ce que vous m'avez offert à mes nièces et neveu que j'adore.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	II
REMERCIEMENTS .....	III
TABLE DES MATIÈRES .....	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES SCHÉMAS.....	XIII
INTRODUCTION.....	1
I.1. Molécules naturelles et synthèse organique .....	1
I.2. Évolution des tenants et aboutissants de la synthèse de molécules naturelles. ....	3
I.3. Les alcaloïdes de la famille <i>Aspidosperma</i> . ....	6
I.3.1. Les alcaloïdes indoliques monoterpéniques.....	6
I.3.2. Attraites et particularité de la famille <i>Aspidosperma</i> .....	9
I.3.3. Approches employant un dérivé d'indole. ....	10
I.3.4. Approches employant la tryptamine ou un dérivé. ....	12
I.3.5 Approches dans lesquelles l'indole est formé au cours de la synthèse. ....	15
I.4. Notre stratégie vers la famille des <i>Aspidosperma</i> . ....	19
I.4.1 La séquence de cyclisation développée par le groupe du professeur Bélanger .....	19
I.4.2. Approches précédentes vers d'autres alcaloïdes .....	21
I.4.3 Adaptation vers les alcaloïdes <i>Aspidosperma</i> .....	22
CHAPITRE 1 : DÉTERMINATION DU NUCLÉOPHILE CARBONE IDÉAL.....	24
1.1. Utilisation de l'allylsilane pour l'obtention de centre quaternaire.....	24
1.2. Étude des sélectivités lors de la séquence de cyclisations. ....	26
1.3. Incorporation du contrôle de stéréochimie .....	28
1.4. L'énamide comme nucléophile.....	32
1.5. Le dihydrofurane chiral comme nucléophile .....	34
1.5.1. Synthèse par cyclisation en conditions acides.....	36
1.5.2. Synthèse par oléfination intramoléculaire.....	38
1.5.3. Synthèse utilisant l'insertion d'un carbène alkyldène.....	40

1.6.	L'éther d'énol silylé cyclique comme nucléophile.....	42
	Synthèse de l'aldéhyde <b>1-109</b> .....	45
1.6.1.	Synthèse de l'éther d'énol silylé cyclique.....	47
1.6.2.	Sélection du groupement protecteur de l'azote.....	50
1.6.3.	Influence de la stéréochimie relative dans le produit d'aldol.....	53
1.6.4.	Test de la nucléophilie.....	55
CHAPITRE 2 : APPROCHE VERS LE SQUELETTE DES ALCALOÏDES DE LA FAMILLE <i>ASPIDOSPERMA</i> .....		58
2.1.	Plan de synthèse vers la molécule impliquée dans l'étape clef.....	58
2.1.1	Analyse rétrosynthétique.....	58
2.1.2.	Choix du groupement protecteur de l'alcool allylique.....	59
2.2.	Synthèse de l'aldéhyde 2-21.....	61
2.2.1	Voie passant par l'amide de Weinreb <b>2-20</b> .....	61
2.2.2.	Voie passant par la réduction directe du produit d'aldol <b>2-19</b> .....	63
2.3.	Synthèse du précurseur de l'étape clef 2-33 et test de la séquence de cyclisation.....	66
2.4.	Utilisation d'un ylure d'azométhine stabilisé.....	67
2.5.	L'ester $\alpha,\beta$ -insaturé comme dipolarophile.....	69
2.6.	Métathèse croisée et isomérisation.....	72
2.6.1	Premiers essai de métathèse.....	72
2.6.2	Isomérisation: hypothèses sur les causes.....	74
2.6.3	Solution potentielles et tests.....	77
2.7.	Test de cyclisation avec le précurseur issu de l'isomérisation 2-56.....	79
CHAPITRE 3 : APPROCHE VERS LES ALCALOÏDES DE TYPE CALYCIPHYLLINE B.....		81
3.1.	Introduction.....	81
3.1.1	Une nouvelle sous-famille des alcaloïdes <i>daphiphyllum</i> .....	81
3.1.2	Première approche du Prof. Hanessian.....	83
3.1.3	Synthèse de l'isodaphlongamine H.....	86
3.2.	Première approche utilisant un ester benzylique.....	90
3.2.1	Modifications du plan de synthèse.....	90
3.2.1	Synthèse du précurseur de cascade réactionnelle et test.....	91
3.2.	Seconde approche utilisant un nitrile.....	95
3.3	Optimisation de la cascade réactionnelle et étude des produits.....	97



3.4. Travaux à venir et propositions .....	101
3.4.1 Vers la synthèse d'alcaloïdes de type calyciphylline B. ....	101
3.4.2 Vers la synthèse d'alcaloïdes de la famille <i>Aspidosperma</i> .....	105
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	108
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	111
ANNEXE 1: PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	118
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE .....	175
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-67.....	260

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
Abs	Absolu
Alloc	Allyloxycarbone
APTS	acide <i>para</i> -tolènesulfonique
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
Bn	benzyle
brs	broad singlet
Bu	butyle
Bz	Benzoyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	Carbone diimidazole
COSY	correlation spectroscopy
CMPI	iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium
CSA	acide camphorsulfonique
d	doublet
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	hydrure de di- <i>iso</i> -butylaluminium
DIPEA	di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	N,N-diméthyl-4-aminopyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine

EDCI	3-(Ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethylpropan-1-amine
e.e.	excès énantiomérique
EI	electronical ionisation
equiv.	équivalent
ESI	electrospray ionisation
Et	éthyle
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HMDS	hexamethyldisilane
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	N,N-di-iso-propylamidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
m	multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
M <sup>+</sup>	masse ionisée
Me	méthyle
Mes	Mésityle
m.p	melting point
MS	Mass spectrum
NCS	N-chlorosuccinimide
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phényle
Pyr	pyridine
q	quadruplet
qn	quintet
Red-Al®	hydrure de bis(2-methoxyethoxy)aluminumsodium
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singlet

t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
TBAC	chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	tert-butyl diméthylsilyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Tr	trityle
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.1.</b> Agents de réduction testés pour l'obtention de <b>1-109</b> .....	46
<b>Tableau 1.2.</b> Essais pour la formation de <b>1-121</b> .....	49
<b>Tableau 2.1.</b> Agents de réduction testés pour l'obtention de <b>2-22</b> .....	64
<b>Tableau 3.1.</b> Condition testées pour l'oxydation du diol <b>3-57</b> .....	96
<b>Table SI.1:</b> Dessicant used for distillation of solvents and reagents .....	119

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1:</b> Quelques molécules naturelles couramment utilisés et leur emploi. ....	2
<b>Figure I.2:</b> Structure de la (+)-discodermolide.....	2
<b>Figure I.3:</b> Raisons récentes évoquées pour justifier la synthèse d'un composé naturel. <sup>5</sup> .....	3
<b>Figure I.4:</b> Équation du pourcentage d'idéalité de Baran. <sup>14</sup> .....	4
<b>Figure I.5:</b> Développement d'analogues simplifiés de la Bryostatin 1. ....	5
<b>Figure I.6:</b> Exemples de membres de la famille des alcaloïdes <i>Aspidosperma</i> . ....	9
<b>Figure 1.1.</b> Approches possibles du nucléophile lors de la cyclisation de type Vilsmeier-Haack. ....	28
<b>Figure 1.2.</b> Approche du nucléophile lors de la cyclisation selon la connexion entre les substituants... 29	29
<b>Figure 1.3.</b> Différences de cyclisations selon les connexions désirables. ....	31
<b>Figure 1.4.</b> Divers éthers d'énol silylés cycliques envisageables.....	42
<b>Figure 2.1:</b> Souci potentiel de régiosélectivité .....	60
<b>Figure 2.2:</b> Structure proposée de <b>2-55</b> .....	73
<b>Figure 2.3:</b> Complexes d'hydrures de ruthénium supposément responsables de l'isomérisation des oléfines. ....	76
<b>Figure 2.4:</b> Complexes de ruthénium étudiés par Lavigne, Arlt et Grela. ....	78
<b>Figure 2.5:</b> Alcaloïdes où le squelette tricyclique de <b>2-66</b> est identifiable. ....	80
<b>Figure 3.1.</b> Quelques membres de la famille des alcaloïdes de type calyciphylline B .....	81
<b>Figure 3.2.</b> Exemples d'alcaloïdes pentacyclique type calyciphylline B .....	83
<b>Figure 3.3.</b> Coupures stratégiques envisagées.....	86
<b>Figure 3.4.</b> Énergie libre des différents stéréoisomères relativement à <b>3-10</b> . ....	89
<b>Figure 3.5.</b> Conformations possibles pour les ylures d'azométhine.....	94
<b>Figure 3.6.</b> Structure obtenue pour <b>3-67</b> par diffraction des rayons X. <sup>114,115</sup> .....	101
<b>Figure 3.7.</b> Éléments structuraux à incorporer sur <b>3-66</b> pour terminer la synthèse de la calyciphylline B. ....	102
<b>Figure 3.8.</b> Alcaloïdes potentiellement accessibles.....	107

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1 .....	7
Schéma I.2 .....	8
Schéma I.3 .....	10
Schéma I.4 .....	11
Schéma I.5 .....	12
Schéma I.6 .....	12
Schéma I.7 .....	13
Schéma I.8 .....	14
Schéma I.9 .....	15
Schéma I.10 .....	16
Schéma I.11 .....	17
Schéma I.12 .....	17
Schéma I.13 .....	18
Schéma I.14 .....	20
Schéma I.15 .....	20
Schéma I.16 .....	21
Schéma I.17 .....	22
Schéma I.18 .....	23
Schéma 1.1 .....	24
Schéma 1.2 .....	25
Schéma 1.3 .....	26
Schéma 1.4 .....	27
Schéma 1.5 .....	28
Schéma 1.6 .....	32
Schéma 1.7 .....	33
Schéma 1.8 .....	34
Schéma 1.9 .....	35
Schéma 1.10 .....	36
Schéma 1.11 .....	36
Schéma 1.12 .....	37

Schéma 1.13 .....	38
Schéma 1.14 .....	38
Schéma 1.15 .....	39
Schéma 1.16 .....	40
Schéma 1.17 .....	40
Schéma 1.18 .....	41
Schéma 1.19 .....	43
Schéma 1.20 .....	44
Schéma 1.21 .....	44
Schéma 1.22 .....	45
Schéma 1.23 .....	47
Schéma 1.24 .....	47
Schéma 1.25 .....	48
Schéma 1.26 .....	50
Schéma 1.27 .....	51
Schéma 1.28 .....	53
Schéma 1.29 .....	54
Schéma 1.30 .....	57
Schéma 2.1 .....	58
Schéma 2.2 .....	59
Schéma 2.3 .....	60
Schéma 2.4 .....	62
Schéma 2.5 .....	63
Schéma 2.6 .....	65
Schéma 2.7 .....	65
Schéma 2.8 .....	66
Schéma 2.9 .....	67
Schéma 2.10 .....	68
Schéma 2.11 .....	70
Schéma 2.12 .....	70
Schéma 2.13 .....	71
Schéma 2.14 .....	72



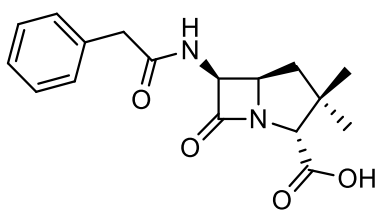
Schéma 2.15 .....	74
Schéma 2.16 .....	75
Schéma 2.17 .....	76
Schéma 2.18 .....	78
Schéma 2.19 .....	79
Schéma 3.1 .....	82
Schéma 3.2 .....	84
Schéma 3.3 .....	85
Schéma 3.4 .....	85
Schéma 3.5 .....	87
Schéma 3.6 .....	87
Schéma 3.7 .....	88
Schéma 3.8 .....	90
Schéma 3.9 .....	91
Schéma 3.10 .....	92
Schéma 3.11 .....	93
Schéma 3.12 .....	94
Schéma 3.13 .....	95
Schéma 3.14 .....	97
Schéma 3.15 .....	97
Schéma 3.16 .....	98
Schéma 3.17 .....	99
Schéma 3.18 .....	100
Schéma 3.19 .....	101
Schéma 3.20 .....	102
Schéma 3.21 .....	103
Schéma 3.22 .....	104
Schéma 3.23 .....	105
Schéma 3.24 .....	106
Schéma 3.25 .....	106
Schéma 3.26 .....	107
Schéma C.1.....	110

## INTRODUCTION

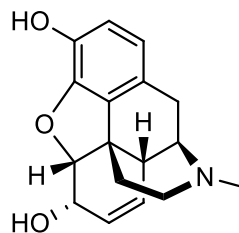
### **I.1. Molécules naturelles et synthèse organique**

Au cours de l'histoire, les molécules naturelles organiques ont pris une place grandissante dans la société humaine au point que nous en employons désormais quotidiennement. Que ce soit dans nos médicaments, nos aliments, la peinture, nos shampoings, les utilités de ce genre de molécules sont diverses et variées. Si l'on cerne désormais mieux leurs fonctionnements, leurs origines ou bien leurs structures, leur utilisation par l'homme est ancestrale. Des pigments organiques étaient par exemple déjà employés dans la préhistoire, on en retrouve d'ailleurs dans les peintures rupestres des grottes de Lascaux.<sup>1</sup> Les décoctions de plantes étaient déjà couramment utilisées de façon médicinale il y a plusieurs millénaires en Chine. La curiosité inhérente de l'Homme l'a ainsi poussé à vouloir comprendre d'où ces remèdes antiques tiraient leur efficacité, et cela a mené à des découvertes qui ont littéralement changé le cours de l'histoire. Parmi celles-ci, on peut citer la découverte de la pénicilline par Flemming en 1928, qui a probablement sauvé d'innombrable personnes, ou bien l'identification de la morphine par Sertürner en 1805, un des analgésiques les plus prescrits encore aujourd'hui. Les structures de ces molécules sont tout aussi diverses que leur usage, allant de la simple caféine, au bien plus complexe Taxol (figure I.1).

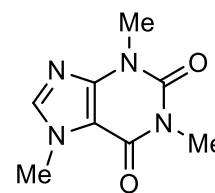
La chimie de ces substances naturelles a ainsi captivé l'attention de la communauté scientifique depuis des siècles car elle représente la combinaison d'un défi et d'un enjeu majeur. La première partie de ce défi consiste généralement en l'identification de ces composés. En effet, les effets de certaines de ces molécules sont si puissants que les organismes naturels n'en produisent que des quantités infimes. Cela rend leur isolation souvent très difficile et fournit des quantités de composé pur qui permettent souvent à peine d'identifier leur structure moléculaire. Évaluer les propriétés du matériel pour en déduire une utilité potentielle peut donc s'avérer difficile, voire impossible, en se reposant uniquement sur l'extraction à partir d'organismes biologiques. C'est pourquoi nous avons dû nous doter d'outils nous permettant de reproduire les structures, parfois très complexes, de ces molécules naturelles. C'est là qu'entre en jeu la synthèse organique. Ainsi, une grande partie de la production de molécules naturelles aux propriétés biologiques intéressantes provient aujourd'hui de méthodes synthétiques, ou semi-synthétiques.



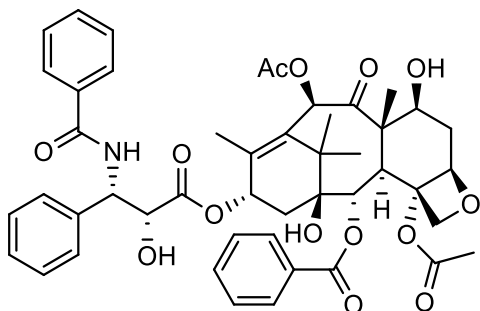
Pénicilline G  
*antibactérien*



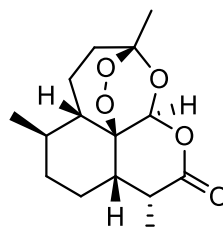
Morphine  
*analgésique*



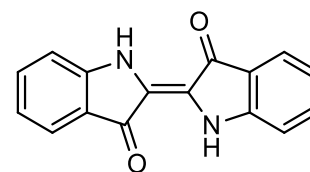
Caféine  
*stimulant*



Taxol  
*anti-cancéreux*



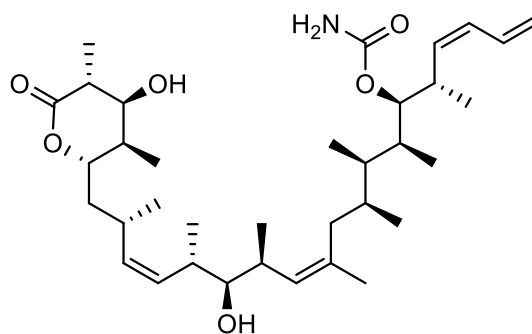
Artémisinine  
*anti-malarien*



Indigo  
*colorant*

**Figure I.1:** Quelques molécules naturelles couramment utilisés et leur emploi.

Un exemple classique pour illustrer ce fait est celui de la (+)-discodermolide (figure I.2).<sup>2</sup> Ce polycétide, isolé à partir d'une éponge de mer rare, possède un rendement d'extraction extrêmement faible (7 mg pour 434 g d'éponge de mer). Cependant, c'est un des promoteurs de l'assemblage de la tubuline les plus puissants identifiés à ce jour, et son emploi en synergie avec le Paclitaxel (Taxol) fait partie des traitements anti-cancer les plus efficaces.<sup>3</sup> La synthèse de cette molécule est donc devenue un enjeu majeur,<sup>4</sup> et la totalité de la (+)-discodermolide employée aujourd'hui est d'origine synthétique.

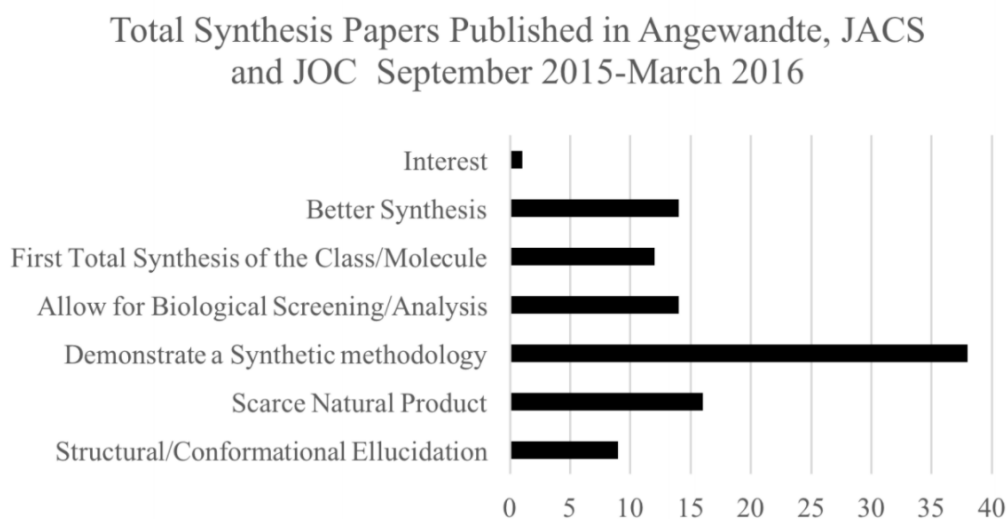


(+)-Discodermolide

**Figure I.2:** Structure de la (+)-discodermolide

## I.2. Évolution des tenants et aboutissants de la synthèse de molécules naturelles.

Si le but premier historiquement de la synthèse de molécules naturelles était de trouver une façon de reproduire une structure moléculaire créée par un organisme biologique à cause de ses propriétés intéressantes, les motivations des chercheurs ont beaucoup évolué avec le temps. Les raisons avancées pour justifier le développement d'une nouvelle voie de synthèse vers un composé organique sont bien plus variées aujourd'hui et loin de consister seulement en l'intérêt généré par le produit fini. Une étude menée par Wade Miller<sup>5</sup> en 2016 sur les justifications avancées dans les publications scientifiques (figure I.3) montre par exemple que celle-ci servent majoritairement à démontrer l'efficacité d'une méthodologie de synthèse.



**Figure I.3:** Raisons récentes évoquées pour justifier la synthèse d'un composé naturel.<sup>5</sup>

Ceci traduit l'apparition d'une nouvelle conception de la synthèse totale de molécules naturelles. Ainsi, si des synthèses totales comme celle de l'azadirachtine par le professeur Ley,<sup>6</sup> longue de 64 étapes et terminée après 22 ans, ont pu provoquer un débat sur l'utilité d'un tel investissement temporel et matériel,<sup>7</sup> les nouvelles réactions et réactifs inédits qui ont dû être développés pour y parvenir sont eux d'un intérêt scientifique indubitable. L'intérêt n'est donc plus tant dans l'obtention du produit final, mais dans la manière de l'obtenir de la façon la plus efficace, voire élégante, possible.<sup>8</sup> Ce changement de philosophie a permis l'apparition de nouvelles notions de design synthétique<sup>9</sup> telles l'économie d'atomes,<sup>10</sup> d'étapes,<sup>11</sup> ou encore d'optimisation des degrés d'oxydation.<sup>12</sup>

Dès 1975, Hendrickson essayait de définir en quoi consistait la synthèse idéale.<sup>13</sup> Selon lui, cette « synthèse idéale » sert à (traduit de l'anglais) : « créer une molécule complexe [...] dans une séquence incluant seulement des réactions de constructions n'impliquant aucune fonctionnalisation intermédiaire, et menant directement au produit final avec ses groupements fonctionnels correctement installés ». En 2010, le professeur Phil Baran a extrapolé cette définition en une équation servant à calculer le pourcentage d'idéalité d'une synthèse totale (figure I.4).<sup>14</sup> Son but est de fournir une donnée numérique qui permette une comparaison rapide entre des synthèses, pour éventuellement en identifier des zones d'améliorations.

$$\text{Pourcentage d'idéalité} = \frac{(\text{nombre d'étape de construction}) + (\text{nombre de rédox stratégique})}{\text{nombre total d'étape}} \times 100\%$$

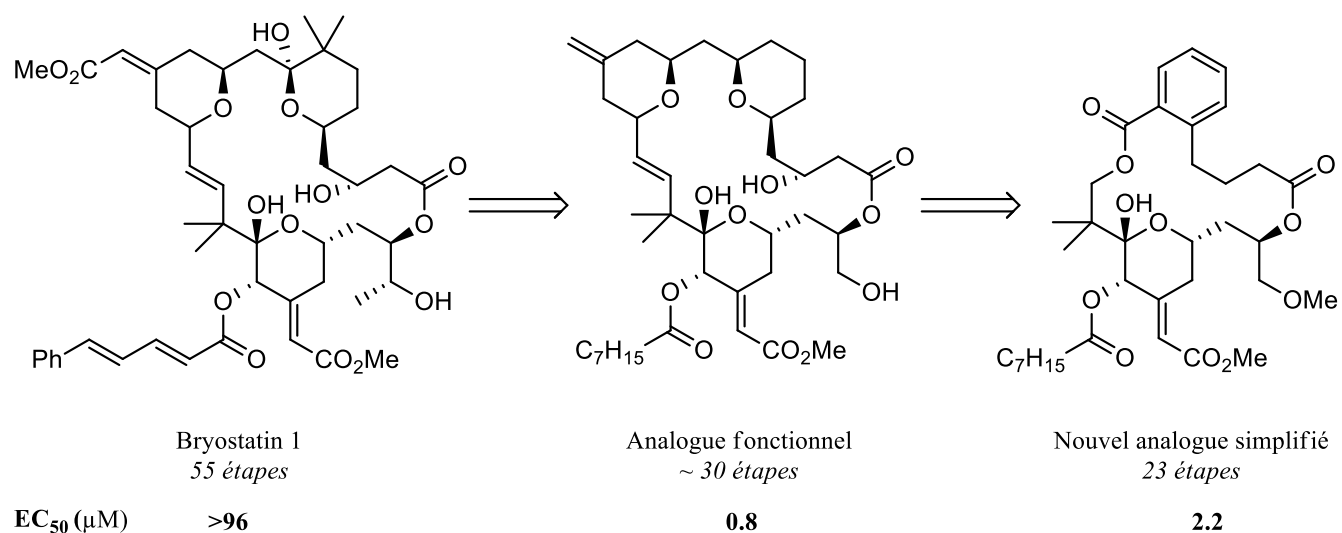
**Figure I.4:** Équation du pourcentage d'idéalité de Baran.<sup>14</sup>

Toutes ces notions d'idéalité et d'économie ont pour but d'aider à développer des synthèses plus efficaces, et donc de découvrir de nouvelles méthodes pour générer des structures complexes plus rapidement. Cela a un impact direct sur la recherche pharmaceutique, par exemple, en permettant l'accès à des pharmacophores de plus en plus complexes. Si la plupart des synthèses totales de molécules naturelles publiées sont inadaptées à l'échelle industrielle, car trop souvent complexes, les méthodologies développées lors de leur élaboration sont souvent couramment utilisées dans l'industrie.

Une autre forme de valorisation de la synthèse totale de molécules naturelles est l'accès potentiel à des dérivés de ces produits naturels aux propriétés intéressantes. Un des fers de lance de cet aspect important de l'utilité de la synthèse totale sont les travaux du professeur Paul Wender et ce qu'il a nommé la « Function-Oriented Synthesis ».<sup>11, 15</sup> Un de ses principaux axes de recherche consiste en effet à développer des synthèses totales de molécules très complexes aux activités biologiques intéressantes tels le phorbol<sup>16</sup> ou la bryostatin 9,<sup>17</sup> puis d'utiliser les méthodes synthétiques développées pour accéder à des dérivés moins complexes. Cela permet d'effectuer des études de relation entre structure et activité biologique afin d'identifier des squelettes plus simples ayant le potentiel d'un candidat pour le développement de nouveaux médicaments.

Un des exemple de résultat très intéressant issu de cette approche peut être le développement d'analogues des bryostatins actifs contre la cytotoxicité induite par le virus du Chikungunya (figure I.5).<sup>18</sup> Ainsi, si la

synthèse des bryostatins requiert entre 40 et 55 étapes<sup>17, 19</sup> selon le membre de la famille, le groupe de Wender a pu identifier des analogues beaucoup plus simples structurellement, et ainsi accessibles en beaucoup moins d'étapes. La simplification de ces analogues a abouti à une molécule à l'activité cent fois supérieure) à la molécule naturelle, tel qu'indiqué par la concentration nécessaire en composé pour réduire de 50% la cytotoxicité *in vitro* du virus CHIKV (EC<sub>50</sub>), et dont la synthèse nécessite deux fois moins d'étapes.



**Figure I.5:** Développement d'analogues simplifiés de la Bryostatin 1.

Cet exemple n'est qu'un parmi les nombreuses investigations en la matière du professeur Wender.<sup>15, 20</sup> Cependant, aucune d'entre elles n'aurait pu avoir lieu sans le développement initial des synthèses totales des produits naturels et donc de l'invention des nouvelles réactions qui lui ont permis de synthétiser ces analogues simplifiés.<sup>21</sup>

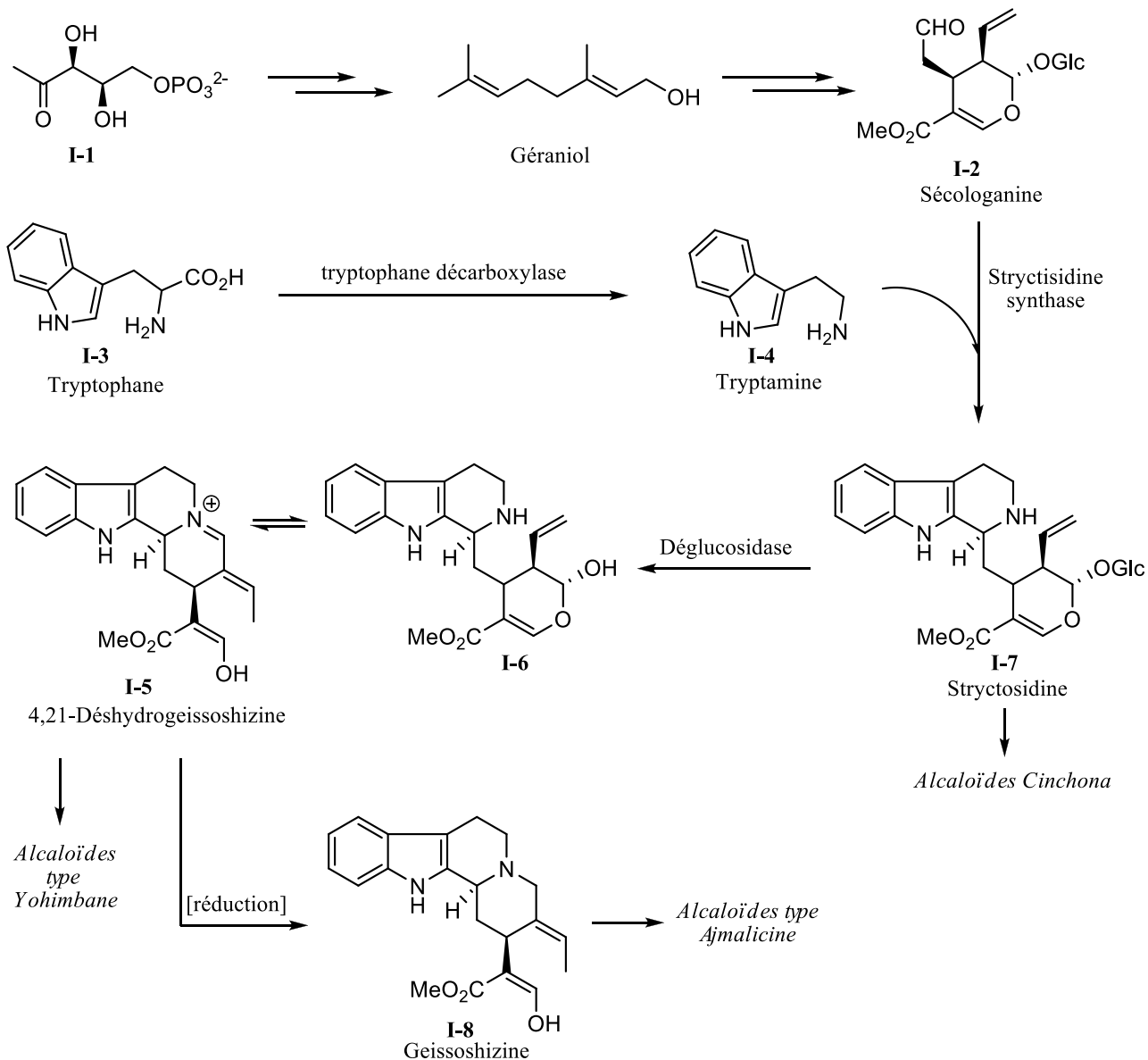
Tout ceci apporte une autre perspective sur l'utilité des produits naturels à l'avancement scientifique. En effet, si les propriétés biologiques, ou autre, des produits naturels restent toujours intéressantes, ils servent désormais aussi de support à l'avancement dans le domaine de la synthèse organique, mais aussi dans les domaines de la chimie médicinale ou de la biologie moléculaire par exemple. Il reste beaucoup à apprendre des produits naturels, y compris de ceux dont la synthèse a déjà été explorée, comme celle qui nous intéresse en premier lieu dans ce travail, les alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*.

### **I.3. Les alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*.**

#### I.3.1. Les alcaloïdes indoliques monoterpéniques

Les alcaloïdes sont des molécules naturelles issues de la biomasse végétale qui ont souvent la particularité de posséder un atome d'azote basique, facilitant leur extraction en milieu alcalin. Ces molécules sont ensuite généralement répertoriées en famille selon la structure générale de leur squelette. Une grande partie de ces alcaloïdes contient un motif indole et forme le sous genre des alcaloïdes indoliques monoterpéniques. Ces derniers sont souvent retrouvés dans des plantes utilisées en médecine traditionnelle et possèdent donc des propriétés biologiques intéressantes. Le premier alcaloïde indolique monoterpénique isolé est la strychnine, le célèbre poison, identifié par Pelletier et Caventou en 1819.<sup>22</sup> Une pléthore en a depuis été découverte, et le nombre d'alcaloïdes de ce genre identifiés dépasse les 2000.

La présence, d'un groupement indole dans tous ces alcaloïdes est due au fait que la biosynthèse de ceux-ci commencerait systématiquement avec les deux mêmes partenaires : la sécologanine (**I-2**) et la tryptamine (**I-4**),<sup>23</sup> provenant respectivement du 1-désoxy-*D*-gluco-5-phosphate **I-1** et de l'acide aminé tryptophane, d'où provient l'indole (schéma I.1). La combinaison de ces deux sous l'effet d'enzymes mène à la formation de la strictosidine d'où découle la famille des alcaloïdes *Cinchona*. La déglucosidation de celle-ci mène au lactol **I-6** en équilibre avec l'ion iminium **I-5**, d'où proviendrait la famille des *Yohimminoïdes*. Après réduction, **I-5** devient la geissoschizine (**I-8**), intermédiaire vers la plupart des autres familles d'alcaloïdes indoliques monoterpéniques. C'est d'ailleurs l'intermédiaire duquel proviennent directement les alcaloïdes de la famille de l'ajmalicine.



**Schéma I.1**

Cependant, le mécanisme partant de la géissoschizine pour arriver au alcaloïdes *Aspidosperma* n'est pour l'instant qu'un consensus hypothétique basé sur l'observation de certains intermédiaires,<sup>24</sup> car les enzymes responsables des transformations impliquées n'ont pas été identifiées (schéma I.2). Ainsi, la géissoschizine cycliserait après oxydation pour donner l'intermédiaire **I-9**, qui après plusieurs réarrangements fournirait l'ion iminium **I-11**. Ce dernier peut cycliser pour donner la préakuamicine **I-12** et ouvrir la voie vers la famille des *Akuamicines*, ou bien être réduit pour donner **I-13**, la stemmadénine, qui, après fragmentations, deviendrait le composé **I-14**. De ce dernier, une simple cycloaddition [4 + 2] formerait la tabersonine (**I-15**) qui, après réduction, se transforme en



vincadiformine (**I-16**). Cette dernière est considérée comme l'intermédiaire commun à la fois vers les alcaloïdes *Strychnos*, et vers la famille qui nous intéresse, les alcaloïdes *Aspidosperma*.

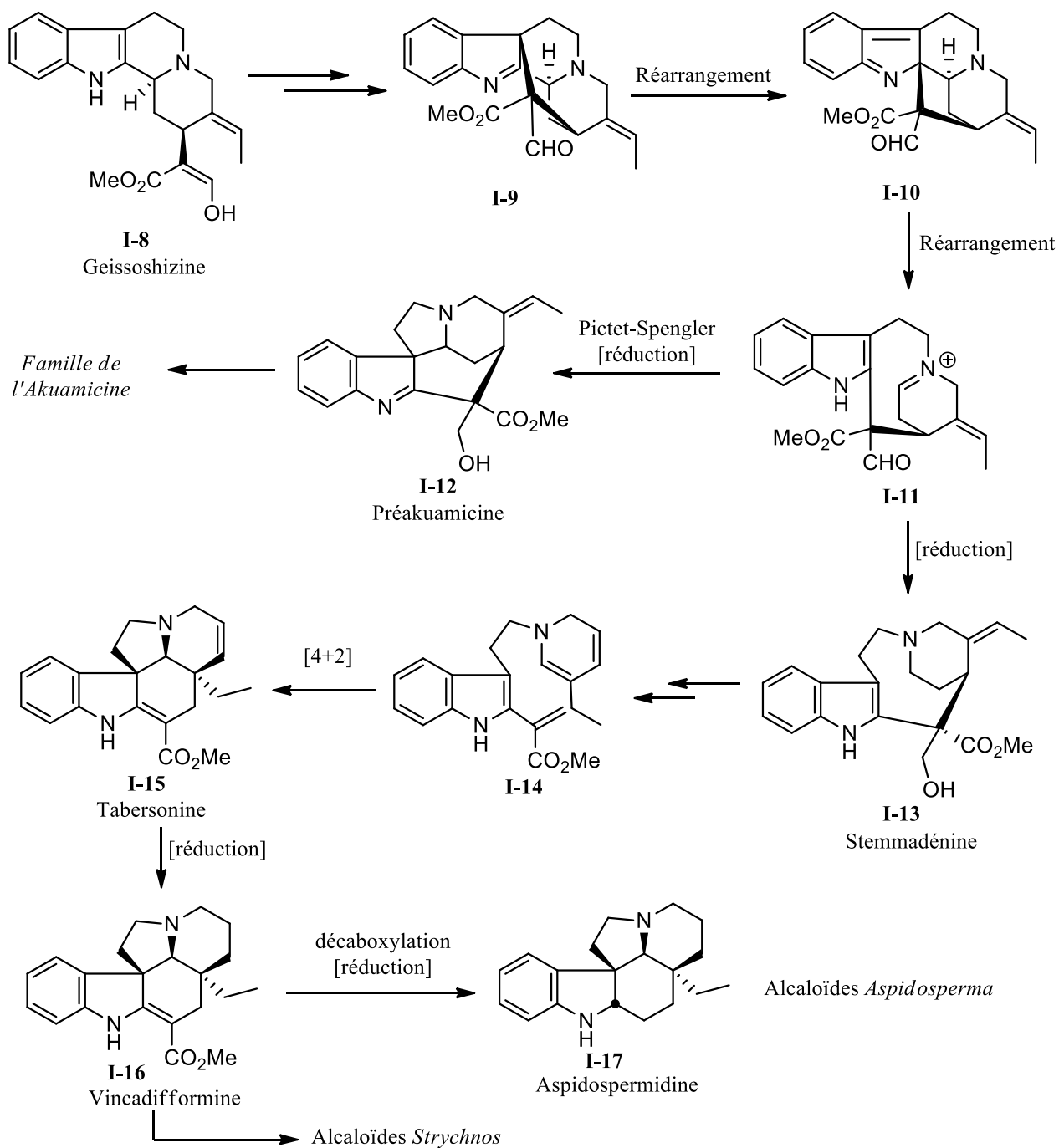
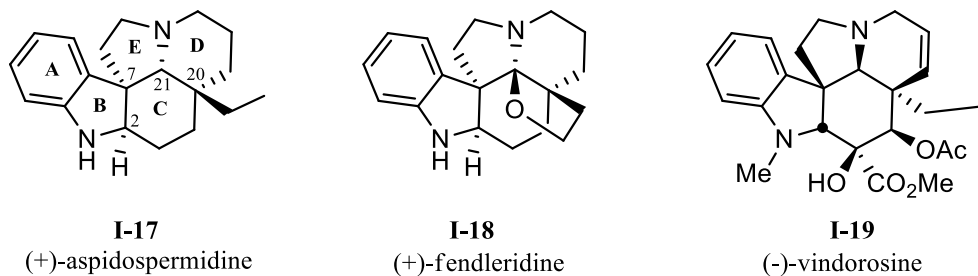


Schéma I.2

### I.3.2. Attraits et particularité de la famille *Aspidosperma*

Bien qu'en bout de ligne d'une biosynthèse menant à nombre d'autres familles d'alcaloïdes indoliques monoterpéniques, la famille *Aspidosperma* est celle regroupant le plus grand nombre de membres identifiés à ce jour, avec plus de 300 produits naturels. La première molécule identifiée est l'aspidospermidine, isolée à partir de l'écorce d'*Aspidosperma Quebracho-Blanco*, dont la structure a été élucidée par Biemann en 1961 (figure I.6).<sup>25</sup> Celle-ci est le membre le plus simple de la famille et définit la structure commune de tous les membres. Les *Aspidosperma* possèdent tous le même squelette pentacyclique incorporant un motif indoline et un carbone quaternaire à la jonction de cycle au carbone C20. Il est notable qu'il existe des alcaloïdes dont les stéréochimies absolues des carbones C20, C21 et C7 sont toutes inversées par rapport à la (+)-aspidospermidine (**I-17**), comme par exemple dans la (-)-vindorosine. Certains membres possèdent aussi un cycle supplémentaire comme la (+)-fendleridine (ou aspidoalbidine).



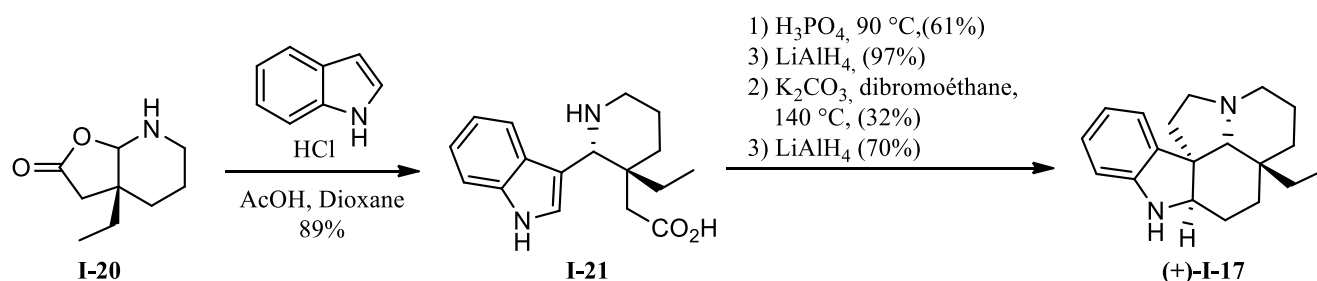
**Figure I.6:** Exemples de membres de la famille des alcaloïdes *Aspidosperma*.

Les substitutions sur le squelette pentacyclique sont nombreuses et variées, ce qui donne une grande diversité à la famille, qui se traduit par une diversité équivalente de propriétés biologiques intéressantes. La vinblastine par exemple, un dimère d'alcaloïdes *Aspidosperma* (la (-)-vindoline) et *Iboga* (la (+)-catharantine), est un puissant inhibiteur de la polymérisation des microtubules, et est employée de nos jours dans plusieurs cycles de chimiothérapies.<sup>26</sup> Les quantités requise par son utilisation thérapeutique ne peuvent être obtenu qu' au moyen de synthèses énantiosélectives. Ainsi, la grande variété d'alcaloïdes *Aspidosperma* ainsi que leurs propriétés biologiques intéressantes ont motivé l'intérêt d'un très grand nombre de groupes de recherche. L'aspidospermidine (**I-17**) à elle seule compte plus de quarante synthèses publiées et de nouvelles approches sont encore publiées aujourd'hui. Devant ce grand nombre de travaux, nous avons divisé les différentes approches divisées en trois catégories : celles employant un dérivé d'indole, celles employant un dérivé de la tryptamine, et enfin celles où le motif indole est

synthétisé *de novo*. Présenter l'entièreté des travaux de synthèse vers les alcaloïdes *Aspidosperma* deviendrait vite long et redondant, nous allons donc nous concentrer dans ce travail sur les avancées les plus marquantes dans chacun des trois types d'approches cités plus haut.

### I.3.3. Approches employant un dérivé d'indole.

Ce type d'approches est basé sur une utilisation stratégique de la nucléophilie du groupement indole, souvent pour venir installer le centre quaternaire à la jonction des cycle B,C,E. Un des pionniers dans ce type d'approche est le professeur Wenkert<sup>27</sup> qui, dès 1988, a proposé une approche vers l'aspidospermidine en condensant la lactone **I-20** avec l'indole en milieu acide (schéma I.3). Le composé résultant **I-21** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère, à partir duquel la synthèse de l'aspidospermidine (**I-17**) a pu être complétée en quatre étapes. Le cycle pyrrolidine est lui aussi installé en utilisant avantageusement la nucléophilie de l'indole, par substitution nucléophile de la molécule **I-21** sur le dibromoéthane. Certains des intermédiaires de cette synthèse ont permis des synthèses formelles, comme les récents travaux du professeur Waser<sup>28</sup> par exemple.



**Schéma I.3**

La plupart des autres stratégies employant un dérivé d'indole (autre que la tryptamine) se basent sur une cyclisation de type Pictet-Spengler pour former la jonction entre les cycles B et C. L'approche du professeur Bach par exemple (schéma I.4), publiée en 2012,<sup>29</sup> utilise l'hémi-aminal **I-24** qui, en conditions acides, se réarrange en ion iminium **I-25**. Ce dernier, peut être piégé intramoléculairement par l'indole et former le tétracyclique **I-26**, à partir duquel, l'aspidospermidine (**I-17**) est accessible en deux étapes. Ce genre d'approche était déjà employé par Rubiralta<sup>30</sup> en 1996.

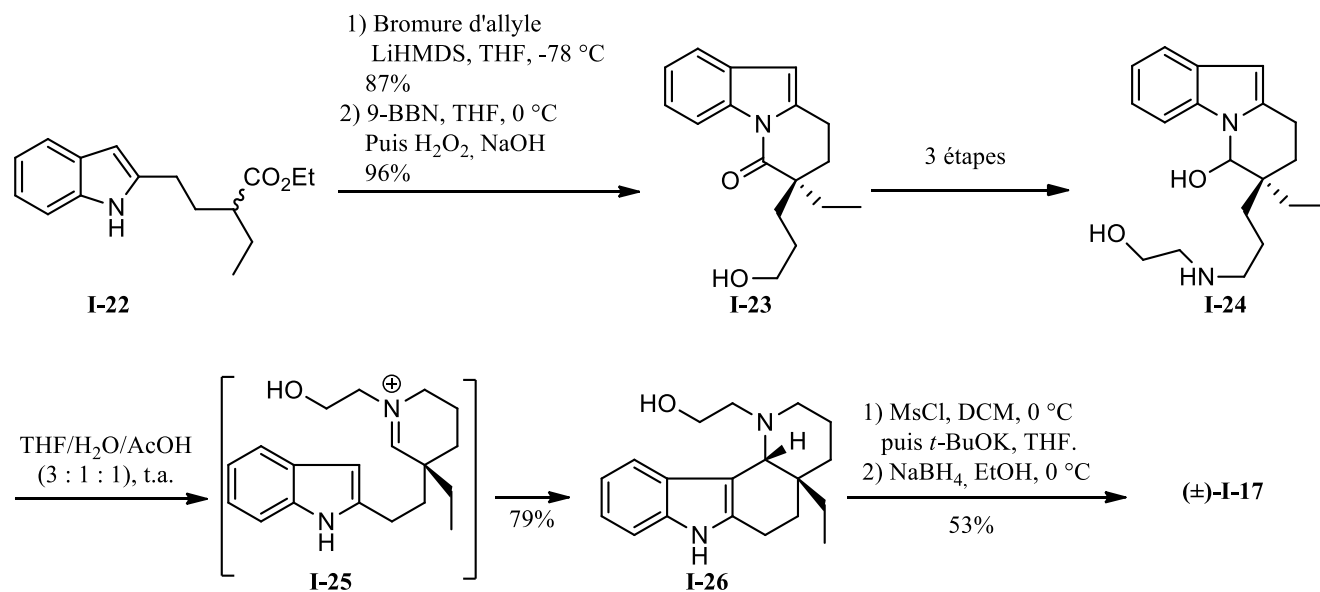
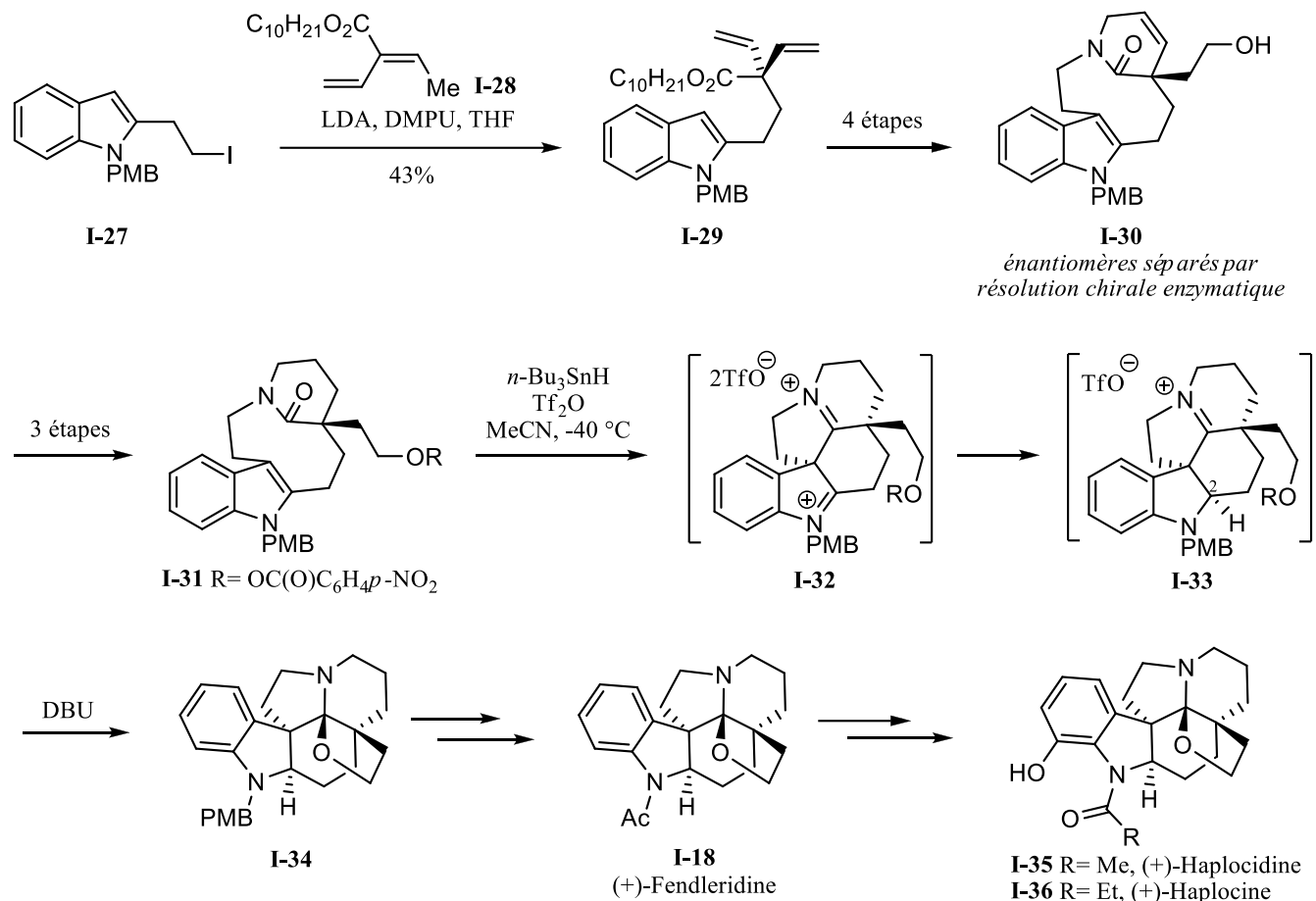


Schéma I.4

Le professeur Movassaghi a aussi développé une version transannulaire de ce genre de cyclisation, permettant de former le centre spiro de façon stéréocontrôlée qu'il a employé pour effectuer la synthèse de la (-)-mehramine et de la (-)-méthylènebismehramine,<sup>31</sup> puis qu'il a adapté à la synthèse de la (+)-fendleridine et de ses dérivés oxydés (+)-haplocidine et (+)-haplocine (schéma I.5).<sup>32</sup> A partir du dérivé d'indole **I-27** et du diène **I-28**, le tétracycle **I-30** a été synthétisé, puis ses énantiomères ont été séparés par résolution chirale. Une fois le précurseur **I-31** en main, une activation électrophile de la fonction amide déclenche la cyclisation pour donner l'ion di-iminium **I-32**. Ce dernier est réduit *in situ* sélectivement au carbone C2, pour donner la jonction de cycle *cis* avec l'indoline. L'ajout de DBU dans le milieu réactionnel permet alors la cyclisation de l'oxygène, pour donner le squelette hexacyclique **I-34**, facilement converti en (+)-fendleridine. De ce produit naturel, les versions oxydés que sont la (+)-haplocidine et la (+)-haplocine sont accessibles grâce à des conditions d'oxydation spécifiquement développées par le groupe du professeur Movassaghi.

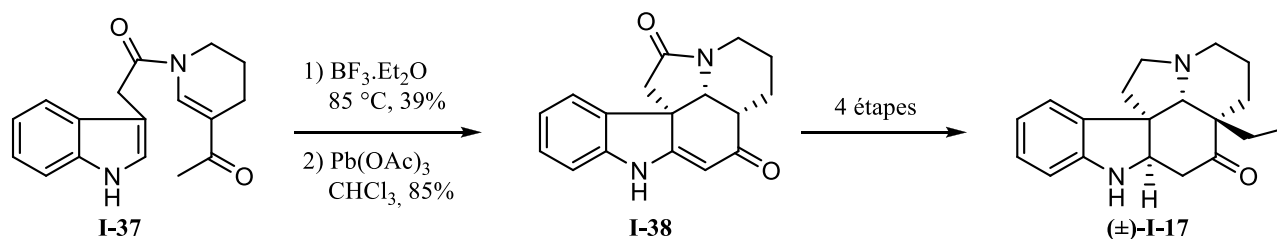
Ces exemples montrent la versatilité d'une approche utilisant un dérivé d'indole du fait de la riche chimie d'un tel groupement. Cependant, un dérivé d'indole en particulier a ouvert la voie à plus de synthèse d'alcaloïdes *Aspidosperma* que tout autres : la tryptamine, elle-même impliquée dans la biosynthèse des alcaloïdes indoliques monotépéniques.



Sch\u00e9ma I.5

#### I.3.4. Approches employant la tryptamine ou un d\u00e9riv\u00e9.

Une des toutes premi\u00e8res approches utilisant un d\u00e9riv\u00e9 de la tryptamine a aussi \u00e9t\u00e9 publi\u00e9e par Wenkert en 1983.<sup>33</sup> Il a synth\u00e9tis\u00e9 l'interm\u00e9diaire **I-37** pour en effectuer la cyclisation puis l'oxydation afin d'obtenir le squelette pentacyclique **I-38** (sch\u00e9ma I.6). Ce dernier a permis d'obtenir l'aspidospermidine (**I-17**) dans une s\u00e9quence de quatre \u00e9tapes publi\u00e9e en 1991.<sup>34</sup>



Sch\u00e9ma I.6

En 2009, s'inspirant d'une stratégie initialement employée par Fuji<sup>35</sup> en 1990, le groupe du professeur Tomioka<sup>36</sup> a publié une approche très rapide vers la (-)-aspidospermidine (**I-17**) (schéma 1.7). La condensation de la tryptamine avec l'acétal **I-39** a mené à la formation du composé **I-40**. Ce dernier, lorsque placé en conditions acides, peut subir une réaction de Pictet-Spengler entièrement intramoléculaire, et la réduction immédiate du groupement amide leur a permis d'obtenir la (-)-aspidospermidine (**I-17**).

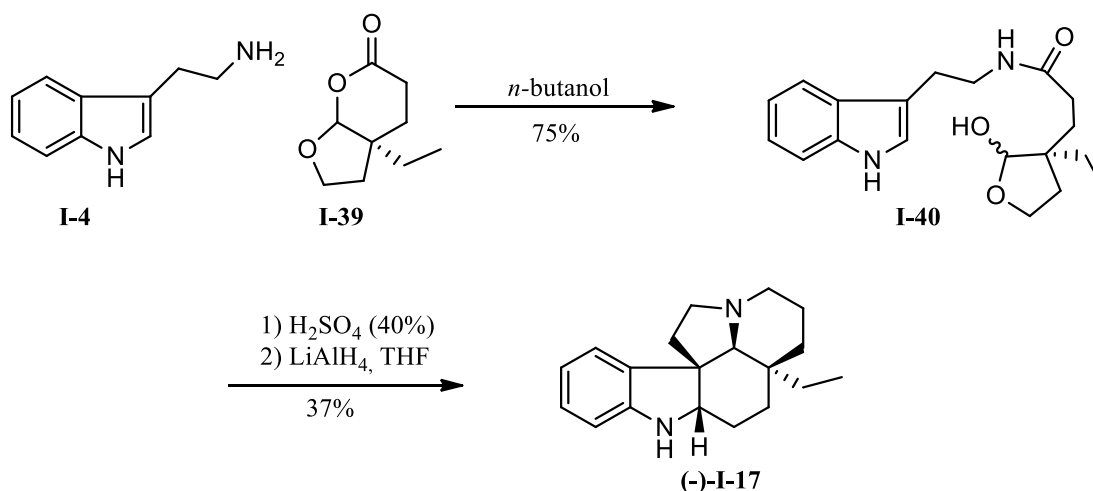


Schéma I.7

En 2005, le groupe du professeur Dale Boger publiait une approche employant deux nouvelles réactions en tandem, soit une cycloaddition (4 + 2) suivie d'un cycloaddition (3 + 2) à partir d'une 1,2,3-oxadiazole.<sup>37</sup> Cela a permis la synthèse de la (+)-*N*-méthylaspidospermidine (**I-48**), de la (-)-minovine (**I-49**) ainsi que de nombreux dérivés de la vindoline, en 2006 (schéma I.8).<sup>38</sup> Le précurseur de la cascade réactionnelle est obtenu en seulement 4 étapes à partir de la *N*-méthyltryptamine **I-41**. Lorsque celui-ci est chauffé à 180 °C dans le dichlorobenzène, il subit la cascade de cyclisations menant au produit polycyclique **I-47**. Ce dernier n'est obtenu que sous la forme d'un seul diastéréoisomère, et ses énantiomères sont séparés par résolution permettant l'obtention des produits finaux énantiomériques. Il a depuis adapté cette méthode très efficace à de nombreux alcaloïdes de la famille *Aspidosperma* ainsi que d'autres familles d'alcaloïdes indoliques monoterpéniques, faisant de ses travaux une contribution majeure dans la synthèse totale de ce genre de molécules naturelles.<sup>39</sup>

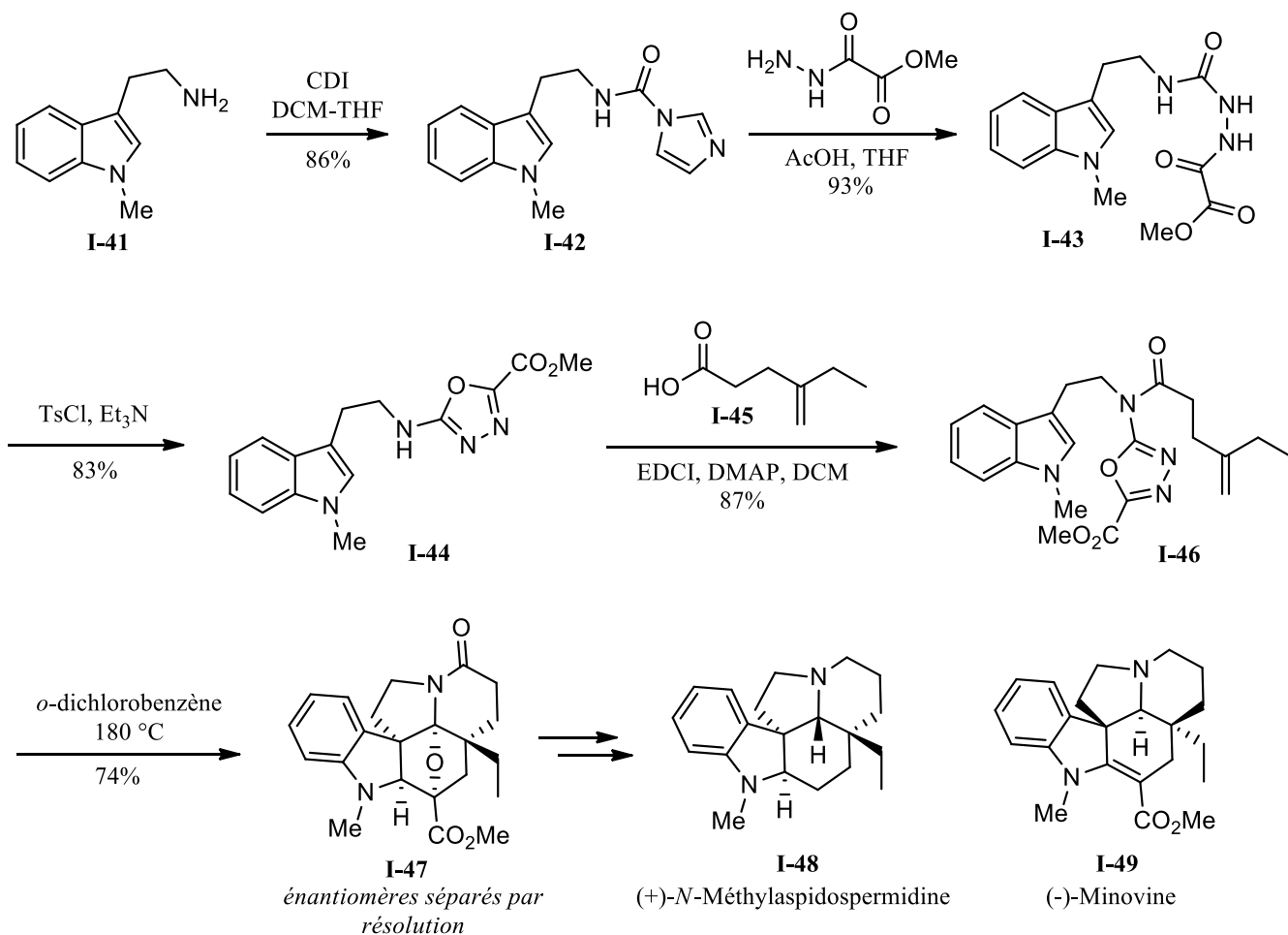


Schéma I.8

Une autre contribution majeure apportée au domaine sont les travaux du professeur MacMillan qui, en 2010, a publié une approche commune vers plusieurs alcaloïdes indoliques monoterpéniques,<sup>40</sup> dont des membres de la famille *Aspidosperma* (schéma I.9). Il a ainsi développé une réaction en cascade organocatalysée employant le dérivé de la tryptamine **I-50** et l'aldéhyde propargylique **I-51** pour permettre l'obtention du produit **I-52**. Ce dernier a été converti en iodure vinylique **I-54** puis, grâce à une réaction de Heck intramoléculaire, le squelette pentacyclique **I-55** a été obtenu. L'hydrogénation des alcènes et l'hydrogénolyse du benzyle ont été effectuée simultanément, pour donner la (+)-aspidospermidine (**I-17**) en seulement 9 étapes linéaires avec un rendement global de 24%. Il a de plus développé une façon rapide pour convertir cette dernière en (+)-vincadifformine, et ainsi achever sa synthèse en 11 étapes. Cela consiste en la synthèse énantiosélective la plus courte jamais publiée de ces produits naturels, tout comme ceux des autres famille (*Kopsia* et *Strychnos*) dont il rapporte la synthèse dans cette publication.

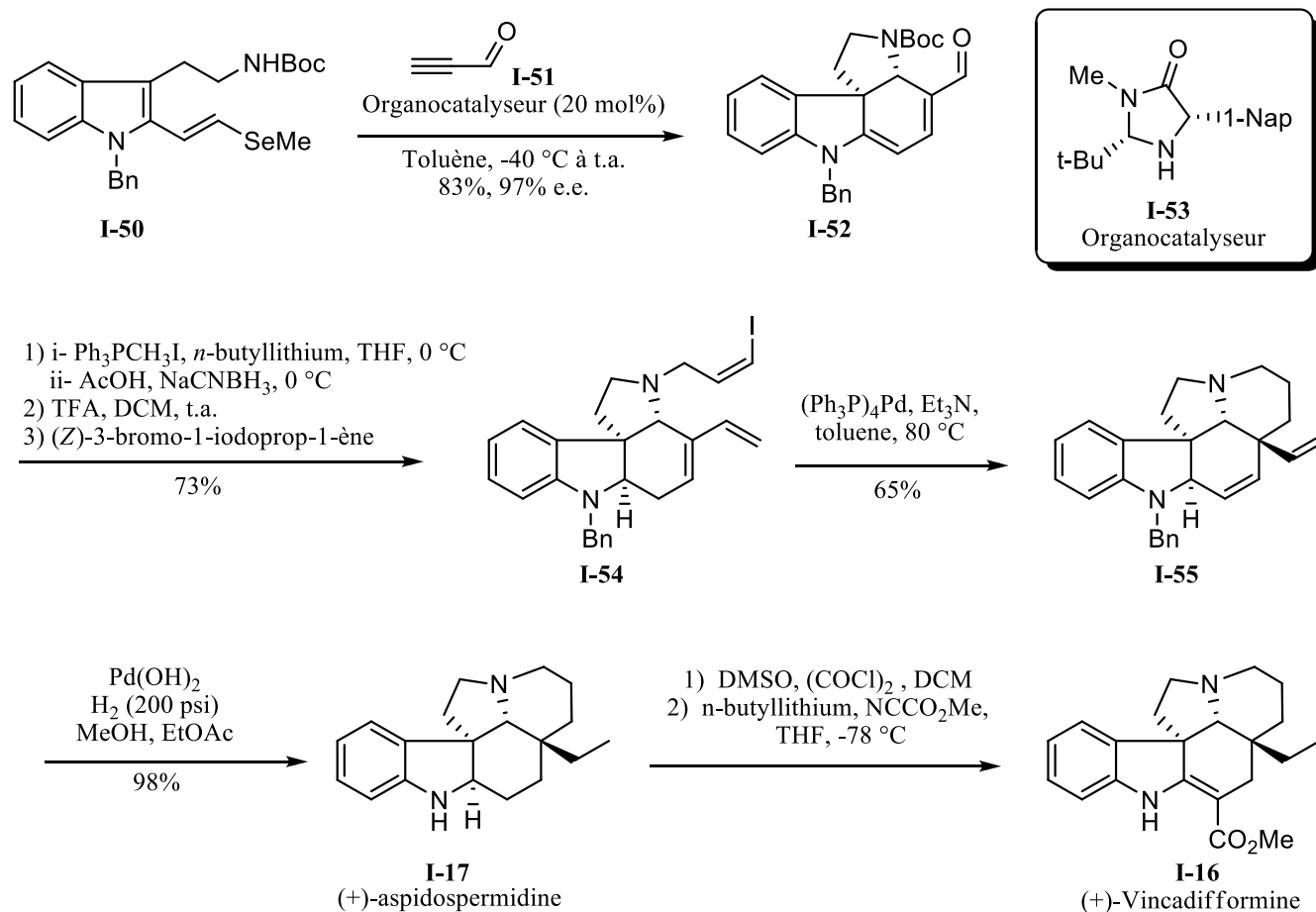
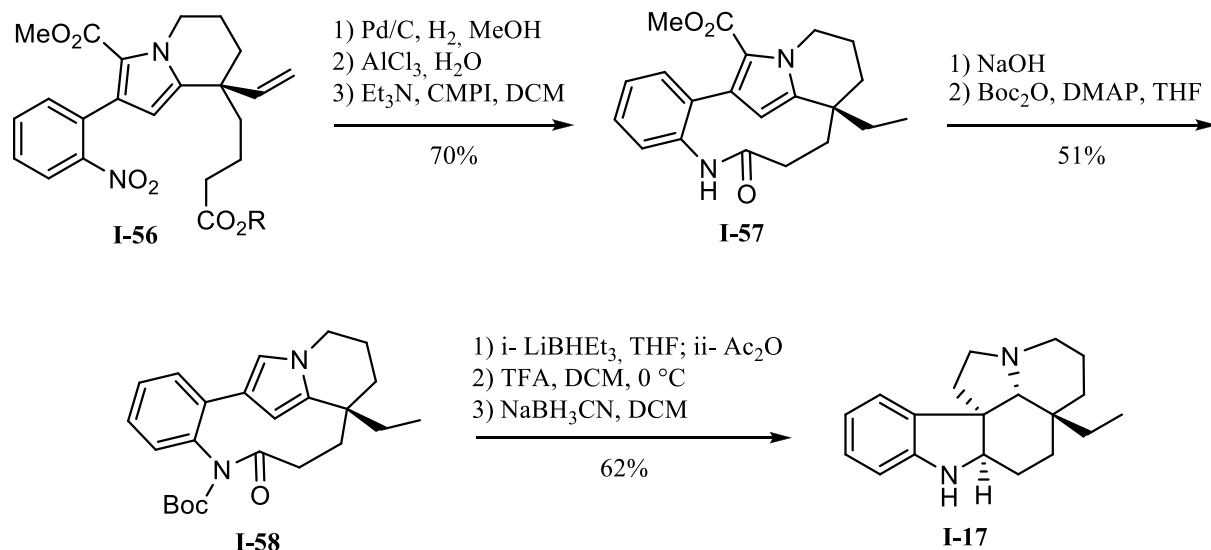


Schéma I.9

### I.3.5 Approches dans lesquelles l'indole est formé au cours de la synthèse.

Ce type d'approche est probablement celui qui regroupe la plus grande partie des synthèses publiées à ce jour, et les méthodes employées pour installer le groupement indole sont diverses. Une grande partie d'entre elles utilisent un dérivé d'aniline où l'azote est protégé afin d'effectuer une condensation intramoléculaire au cours de la synthèse. Parmi celles-ci, on peut par exemple citer l'approche du professeur Gaunt<sup>41</sup> (schéma I.10) employant un dérivé nitro **I-56** qui, lorsque réduit à l'amine, va permettre d'obtenir le macrocycle **I-57** au moyen d'une réaction de lactamisation à l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (CMPI). La saponification décarboxylative du pyrrole et l'installation du groupement Boc sur l'amide ont fourni l'intermédiaire **I-58**. Celui-ci va permettre la cyclisation transannulaire du pyrrole sur l'iminium issu de la réduction de l'amide puis, après réduction et clivage du Boc, finalement donner la (+)-aspidospermidine (**I-17**).

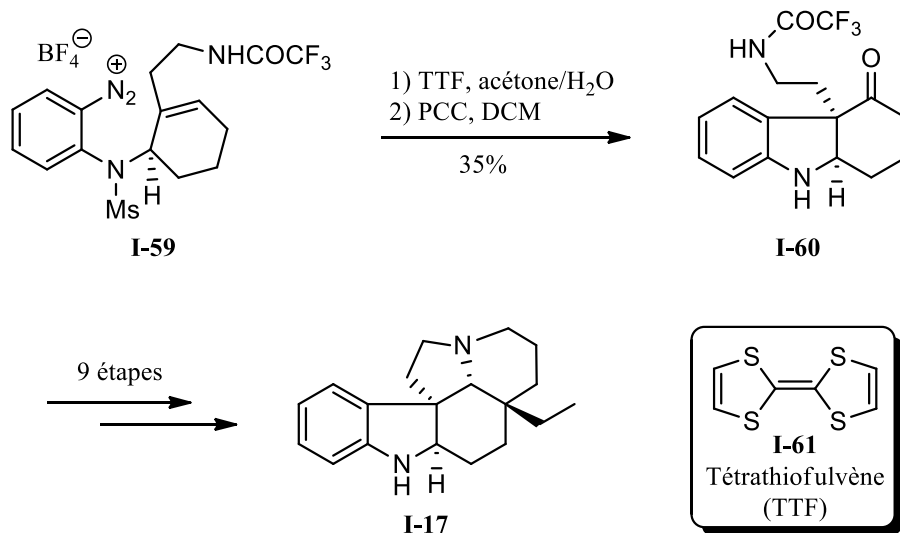




**Schéma I.10**

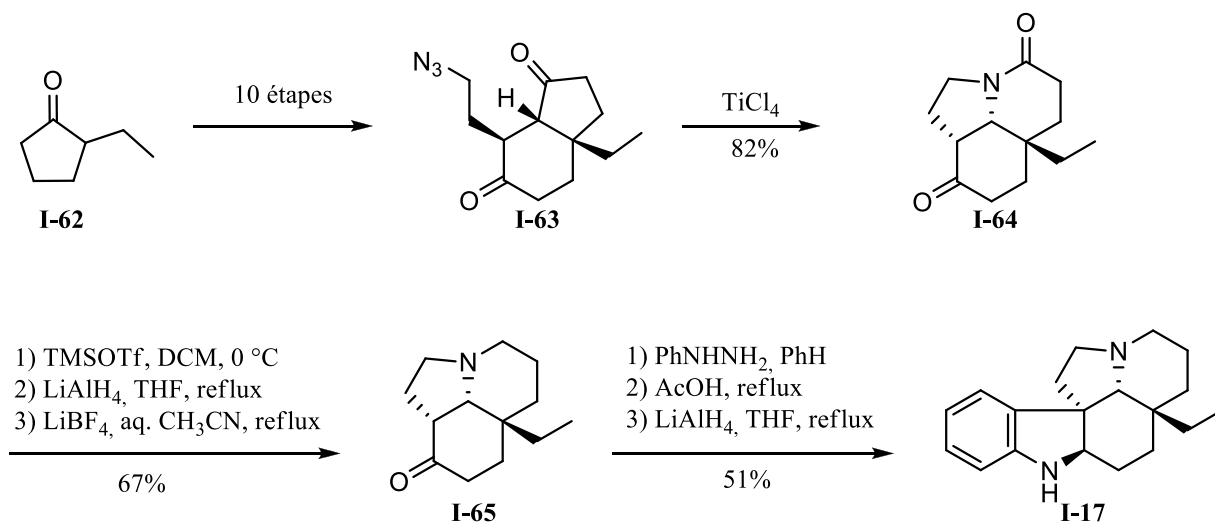
D'autres approches utilisent un groupement nitro ou amine protégée par un groupement Boc, qui lorsque réduit ou déprotégée vont condenser sur une cétone pour former l'indole désiré. On peut citer dans cette catégorie les approches de Marino<sup>42</sup>, Rawal<sup>43</sup> ou encore Banwell<sup>44</sup>.

Certaines synthèses emploient des méthodes un peu plus originales pour installer le groupement indole. Le professeur Murphy, par exemple, a rapporté une synthèse de l'aspidospermidine (**I-17**) où il installe le groupement indole à partir du sel de diazonium **I-59** (schéma I.11).<sup>45</sup> Lorsque celui-ci est mis en présence de tétrathiofulvène **I-61** (TTF), une puissante espèce organique donneuse d'électron, le radical phényle est formé et cyclise sur l'alcène. Le radical résultant réduit une molécule de départ dans un processus en chaîne, et le cation formé est piégé par l'eau. Une oxydation au PCC leur a donc fourni la cétone **I-60**, qui a permis d'obtenir l'aspidospermidine (**I-17**) au bout de neuf étapes supplémentaires.



**Schéma I.11**

Cependant, la voie de loin la plus fréquemment employée pour la synthèse de ce type d'alcaloïdes repose sur la cétone **I-65** (schéma I.12), qui était déjà un intermédiaire clef dans la synthèse de l'aspidospermine rapportée par Stork et Dolfini en 1963.<sup>46</sup> Aubé a ainsi été le premier à reprendre cet intermédiaire, sur lequel il a optimisé la réaction d'indolisation de Fisher pour obtenir la (+)-aspidospermidine (**I-17**).<sup>47</sup> La stratégie d'Aubé pour obtenir cette cétone repose sur un réarrangement de Schmidt de l'azoture **I-63** pour donner le tricyclic **I-64**, puis la réduction de l'amide en trois étapes. Il a ensuite optimisé une séquence de trois étapes pour obtenir l'aspidospermidine (**I-17**) dans un rendement de 51%, contre seulement 13% de l'autre régioisomère pour la réaction d'indolisation.



**Schéma I.12**

Cette stratégie d'indolisation de Fisher à partir de la cétone tricyclique a par la suite permis le développement d'une kyrielle de synthèses, formelles ou totales, de l'aspidospermidine (**I-17**) et de moult autres membres de la famille *Aspidosperma*.<sup>48</sup> L'intérêt de cette approche est d'abord la bonne convergence en fin de synthèse apportée par l'indolisation de Fischer, mais par le contrôle des stéréochimies des quatre carbones chiraux contigus du squelette pentacyclique. Effectivement, si l'on observe le mécanisme proposé par Aubé pour cette transformation,<sup>47</sup> la stéréochimie au carbone C7 importe peu car elle est perdue lors de l'énolisation de l'hydrazone **I-69**. Si le réarrangement sigmatropique [3, 3] ne donne pas directement la stéréochimie désirée au carbone C7, Aubé propose un équilibre entre les trois ions iminium **I-70**, **I-71** et **I-72** qui favorise ce dernier, thermodynamiquement plus stable. Il n'est donc nécessaire de contrôler la stéréochimie qu'au carbone C20 pour obtenir le squelette pentacyclique de l'aspidospermidine (**I-17**).

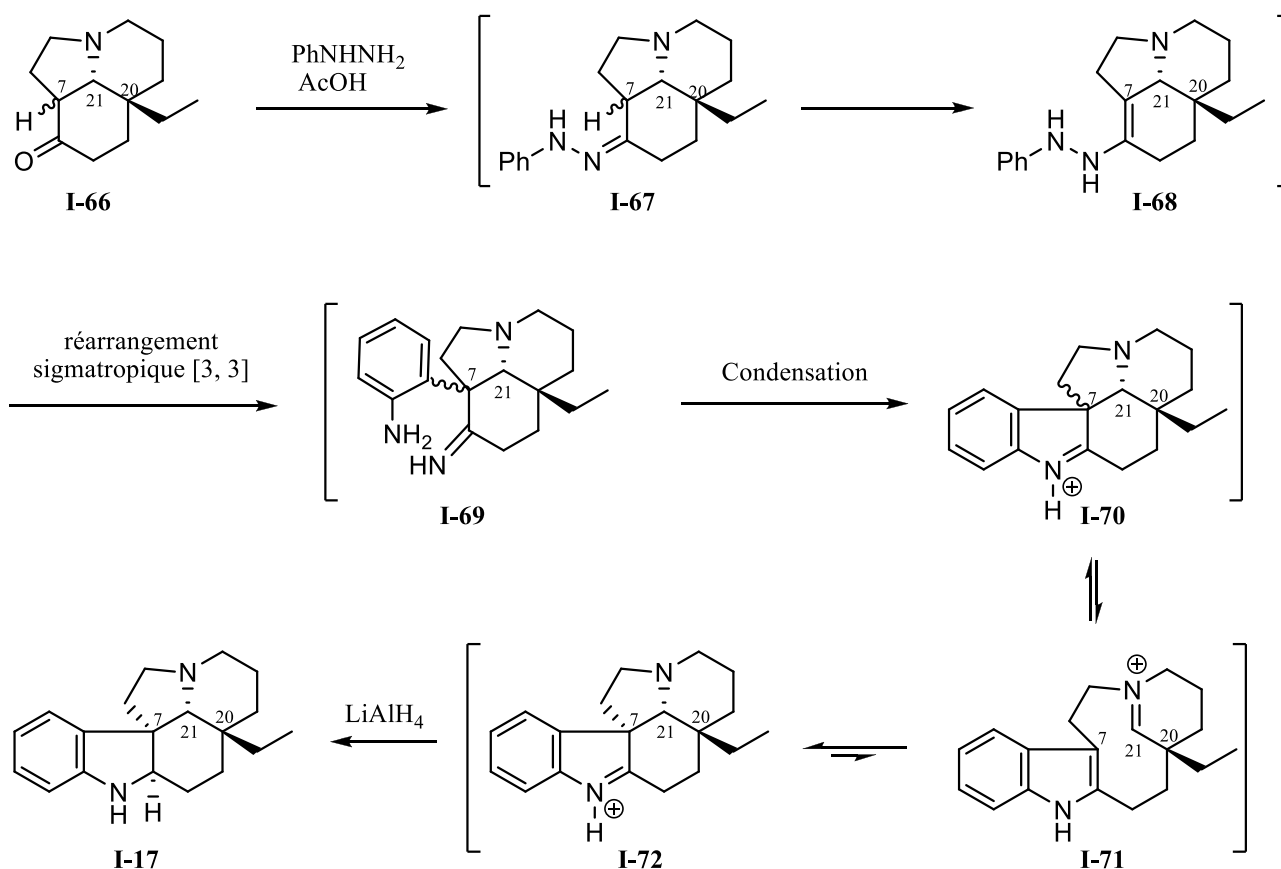


Schéma I.13

Cette stratégie présente donc des avantages indéniables dans l'optique d'une synthèse qui serait une entrée générale sur les membres de la famille *Aspidosperma*. De plus, les réactions développées récemment dans le laboratoire du professeur Bélanger semblaient parfaitement adaptées pour développer une approche rapide vers l'intermédiaire clef **I-65**. Nous avons donc décidé de commencer nos investigations dans cette direction.

#### **I.4. Notre stratégie vers la famille des *Aspidosperma*.**

##### I.4.1 La séquence de cyclisation développée par le groupe du professeur Bélanger

Sur la base de ses investigations de la cyclisation de système  $\pi$  nucléophiles sur des amides activés, ou cyclisation de type Vilsmeier-Haack,<sup>49</sup> le professeur Bélanger et François Lévesque, au cours de son doctorat, ont développé une séquence de cyclisation de Vilsmeier-Haack suivie d'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylure d'azométhine. Le principe de cette séquence repose sur l'activation chimiosélective d'un amide **I-73** par un électrophile fort, comme l'anhydride trifluorométhanesulfonique, pour donner l'ion triflyliminium **I-74** (schéma I.14). Ce dernier peut être piégé par un nucléophile interne, qui peut être un groupement aryle ou vinyle riche en électrons, et reformer un ion iminium **I-75**. À partir de celui-ci, un ylure d'azométhine peut être généré dans le cas où R est groupement trialkylsilyle ou trialkylstannyle par l'action d'ions halogénures qui vont provoquer la désilylation ou la déstannylation. Dans le cas où R est un groupement électroattracteur, généralement un ester ou un nitrile, l'ylure peut être généré simplement par déprotonation en utilisant une base faible, telle la DIPEA. Ce type d'ylure est alors dit stabilisé du fait de la résonance possible de la charge négative dans le groupement électroattracteur. Cet ylure peut ensuite effectuer une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec un système  $\pi$  pour former un cycle pyrrolidine **I-77**. En règle générale, ce genre de cycloaddition fonctionne mieux avec des dipolarophiles pauvres en électrons.

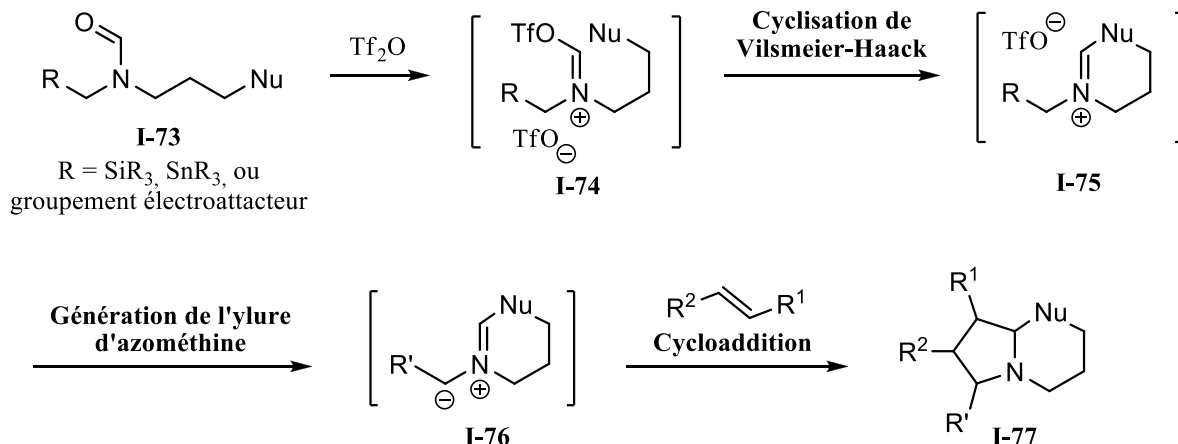


Schéma I.14

L'efficacité de cette séquence a été démontrée pour la première fois par François Lévesque qui, en partant du précurseur linéaire **I-78**, a obtenu le produit tricyclique **I-81** grâce à cette méthode (schéma I.15). Au cours de cette transformation, trois nouveaux liens carbone-carbone sont formés, ainsi que trois cycles et quatre nouveaux centres chiraux, dont la stéréochimie relative est contrôlée.

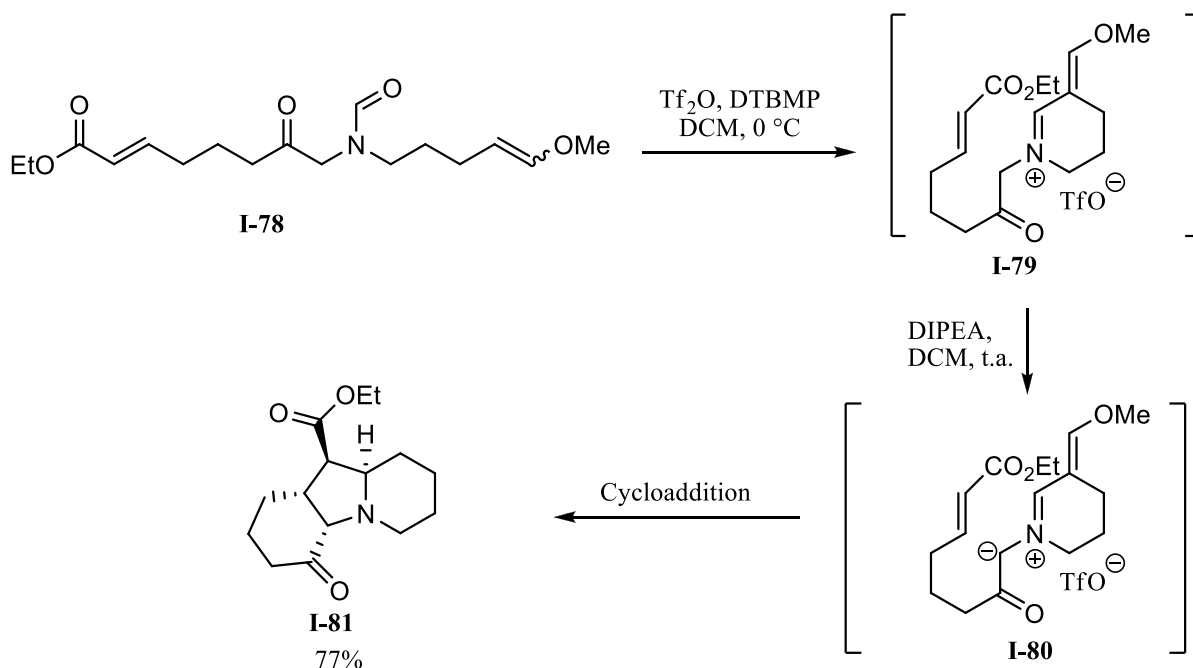


Schéma I.15

Cette transformation s'opère avec un excellent rendement et permet une augmentation rapide de la complexité moléculaire. De plus, l'agencement des différents partenaires impliqués, à savoir l'amide, le

nucléophile carboné et le dipolarophile, peut être facilement modulé pour accéder à une grande variété de squelette différents dont le motif se retrouve dans des molécules naturelles.

#### I.4.2. Approches précédentes vers d'autres alcaloïdes

Ainsi, exploitant la versatilité de cette méthodologie, des approches vers des squelettes complexes ont déjà été développées dans le laboratoire du professeur Guillaume Bélanger. Jonathan Boudreault, reprenant les travaux de François Lévesque, a alors développé une approche élégante vers le squelette d'alcaloïdes *Daphniphyllum*, de type yuzurimine et daphnilactone B. Le précurseur **I-83** a été obtenu en quinze étapes depuis la lactone **I-82** puis, lorsque soumis aux conditions réactionnelles développées pour la séquence de cyclisation, le tétracycle **I-85** a été obtenu dans un rendement de 86% (schéma I.16). Ce dernier pourrait être un intermédiaire particulièrement avancé vers la synthèse de molécule comme la cadalphnidine C (**I-86**).

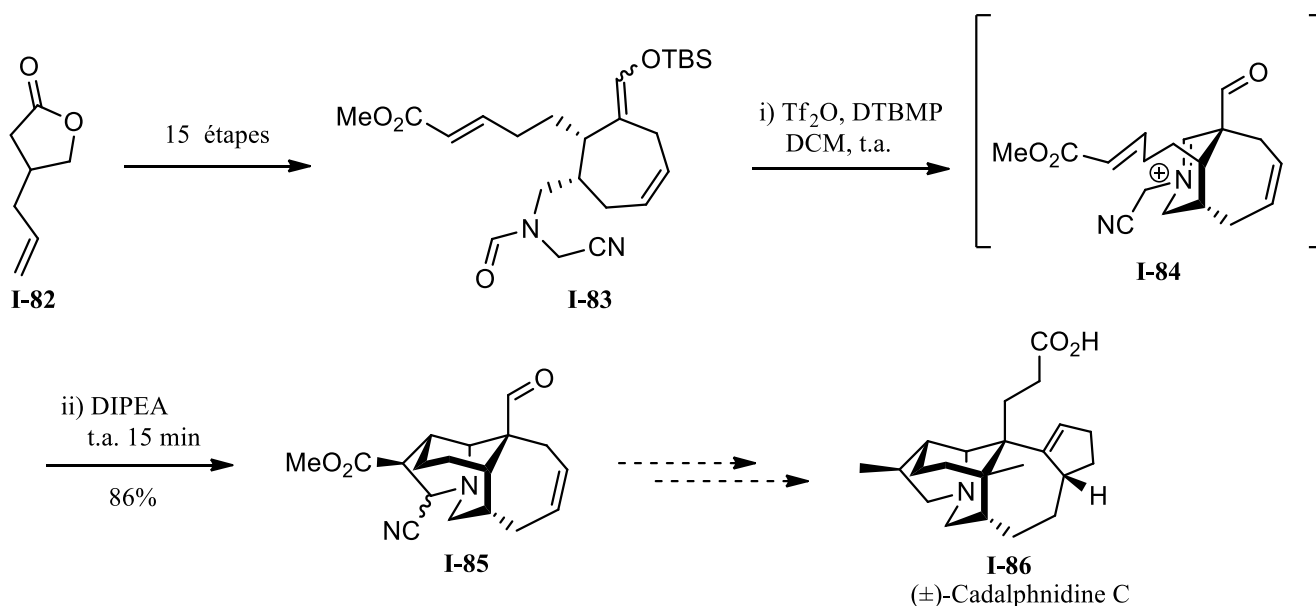


Schéma I.16

Plus récemment, la même méthodologie a été appliquée avec succès par Clémence Hauduc dans une nouvelle approche vers les alcaloïdes de type aspidospermatane (schéma I.17). Cette fois-ci, le précurseur linéaire **I-88** a été synthétisé en huit étapes à partir de l'aldéhyde **I-87**. La cascade de cyclisation s'est montrée un peu plus nécessiteuse énergétiquement mais a néanmoins pu fournir le squelette tricyclique

ponté **I-91** propre aux alcaloïdes de type aspidospermatane. Ainsi, ce dernier pourrait être un intermédiaire vers une synthèse de la condyfoline **I-93** ou encore de la condylocarpine **I-92**.

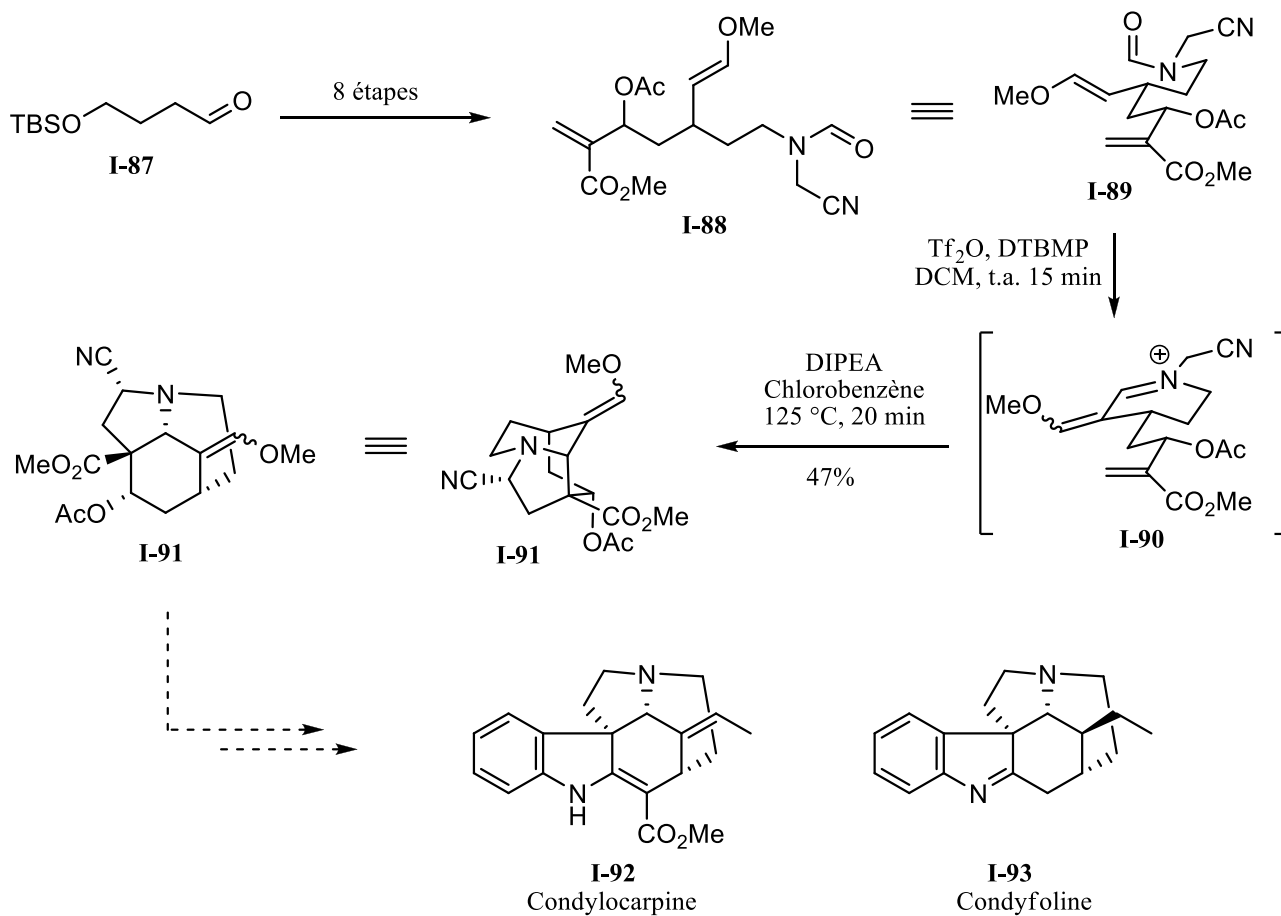
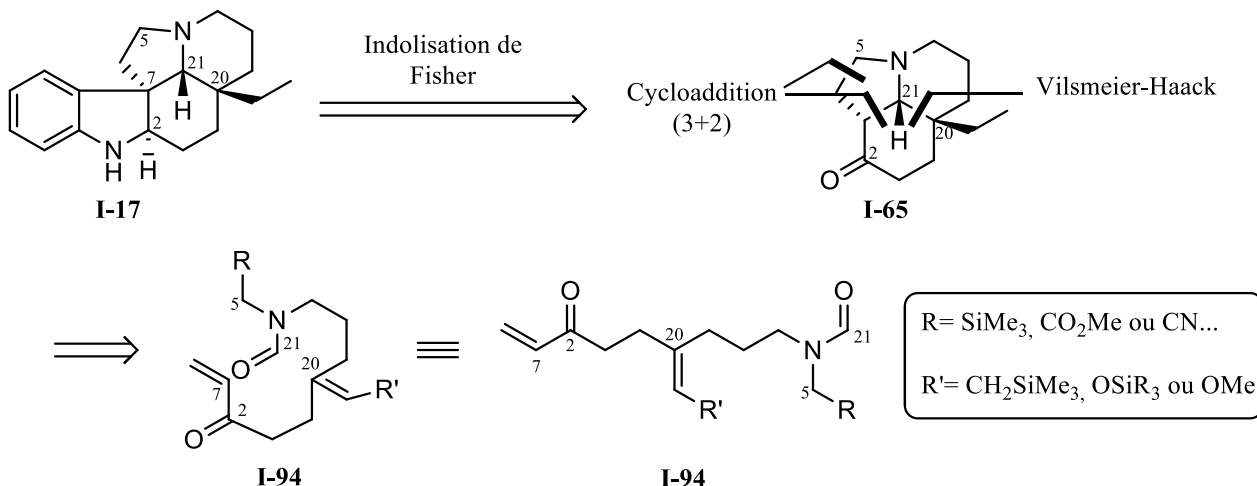


Schéma I.17

#### I.4.3 Adaptation vers les alcaloïdes *Aspidosperma*

Comme discuté auparavant, notre choix d'approche vers les alcaloïdes *Aspidosperma* consiste à effectuer la synthèse d'un intermédiaire tricycle proche de celui employé par Stork et Aubé dans leurs synthèses respectives. L'indole pourrait ainsi être installé grâce aux conditions d'indolisation de Fisher optimisées par Aubé. Si l'on observe le tricycle **I-65**, on remarque que sa structure se prête très bien à un découpage impliquant une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 pour former le cycle pyrrolidine et une cyclisation de type Vilsmeier-Haack pour former le cycle pipéridine (schéma I.18). La cascade réactionnelle

développée dans le laboratoire du professeur Bélanger serait donc parfaitement adaptée à l'obtention de ce tricycle à partir d'un précurseur linéaire possédant une structure du genre de **I-94**.



**Schéma I.18**

Ainsi, employer une énone comme dipolarophile semble une option idéale, car cela permettrait d'obtenir directement le carbonyle au carbone C2, nécessaire à l'indolisation de Fischer. Il reste donc à déterminer quels groupements R et R' employer. En ce qui concerne R, les alcaloïdes de la famille *Aspidosperma* ne possèdent pas de substitution au carbone C5, donc un groupement TMS serait parfait. Cela impliquera la génération d'un ylure non-stabilisé par désilylation,<sup>50</sup> et permettra d'obtenir un carbone C5 sans substitution supplémentaire à cliver, contrairement à l'emploi d'un groupe électroattracteur. Pour ce qui est de la nature de R', il s'agit de déterminer quel nucléophile  $\pi$  carboné employer. Nous savons que les éthers d'énol, d'alkyle ou silylés<sup>49a</sup> fonctionnent très bien dans la cyclisation de type Vilsmeier-Haack. Cependant, ils sont parfois peu stables et impliquent des précautions à prendre lors de diverses étapes synthétiques. Un allylsilane pourrait donc être employé ici, car il est généralement plus stable et est efficace dans certains cas de cyclisation de type Vilsmeier-Haack. La première partie de notre travail sera donc de déterminer le nucléophile carboné idéal dans notre cas, de développer ou adapter des conditions pour le synthétiser dans la séquence la plus courte possible. Cela devrait nous permettre d'obtenir une synthèse dotée d'une bonne convergence et pourrait ouvrir la porte vers l'obtention de plusieurs membres de la famille *Aspidosperma*, moyennant des modifications mineures de la synthèse du précurseur d'étape clef.



## CHAPITRE 1 : DÉTERMINATION DU NUCLÉOPHILE CARBONE IDÉAL.

### 1.1. Utilisation de l'allylsilane pour l'obtention de centre quaternaire.

La formation de carbones pleinement substitués s'avère parfois difficile et nécessite généralement l'utilisation d'espèces nucléophiles ou électrophiles hautement réactives.<sup>51</sup> Dans le cas de la cyclisation d'un alcène riche sur un amide activé, que nous souhaitons employer, les allylsilanes ont montré des limitations dans la formation de centres quaternaires. Dans les travaux de François Lévesque vers la synthèse du squelette polycyclique des alcaloïdes *Daphniphyllum*<sup>52</sup>, par exemple, la stratégie initiale employait un allylsilane comme nucléophile. La cyclisation de Vilsmeier-Haack de la molécule **1-1** a pu être testée et il s'est avéré qu'à température ambiante, l'allylsilane ne cyclisait jamais sur l'ion triflyliminium **1-2**. Lorsque qu'une température plus élevée était employée (80 °C), la connectivité observée sur la molécule **1-6** obtenue après réduction de l'iminium **1-5** par le tri(acétoxy)borohydrure de sodium ne correspondait pas à celle de la cyclisation attendue. En effet, le produit **1-6** suggère une cyclisation par la position la moins substituée de l'allylsilane plutôt que par le carbone pleinement substitué, normalement plus nucléophile. Si le souci a ici pu être réglé par l'emploi d'un éther d'énol méthylique par les efforts de Jonathan Boudreault au cours de sa thèse,<sup>53</sup> ce résultat témoigne du fait que la formation de centre quaternaire en employant un allylsilane peut être exigeante énergétiquement.

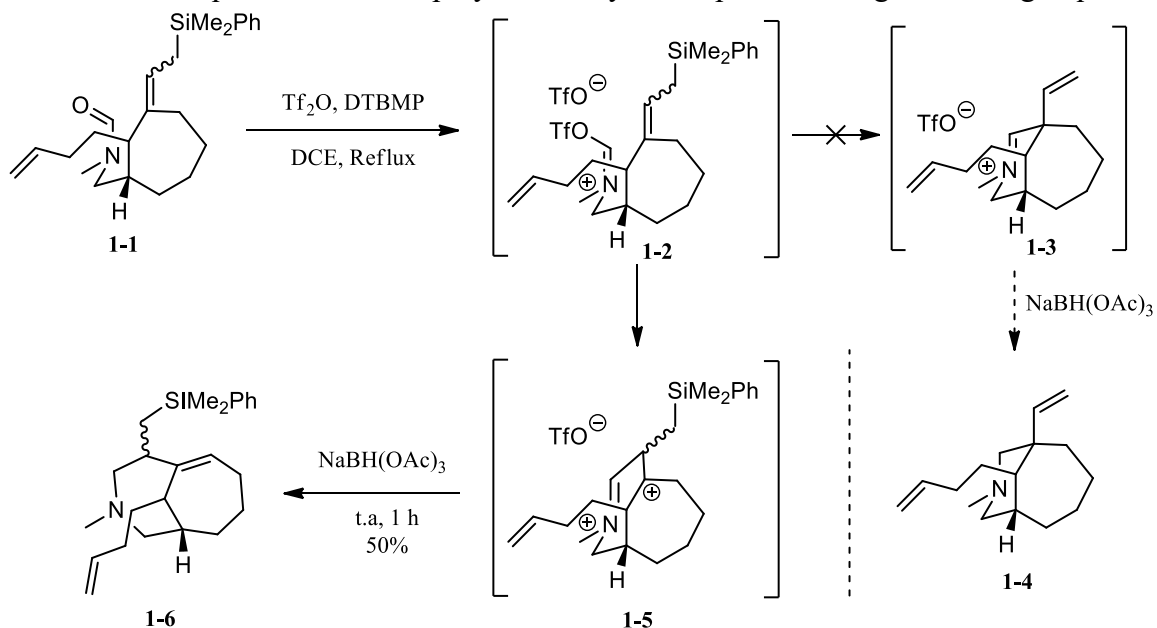


Schéma 1.1

Dans cet exemple cependant, la présence d'un cycle à sept membres, dont la conformation préférentielle est difficile à prédire, peut s'avérer être un facteur important. Notre plan de synthèse initial incorpore l'emploi d'un allylsilane pour la génération d'un cycle à six membres et d'un centre quaternaire, mais sans la contrainte d'un autre cycle. Il nous est donc apparu important d'élucider tout d'abord la faisabilité de cette étape. Pour ce faire, le substrat **1-15** a donc été synthétisé afin de d'étudier son comportement dans les conditions de cyclisation de Vilsmeier-Haack.

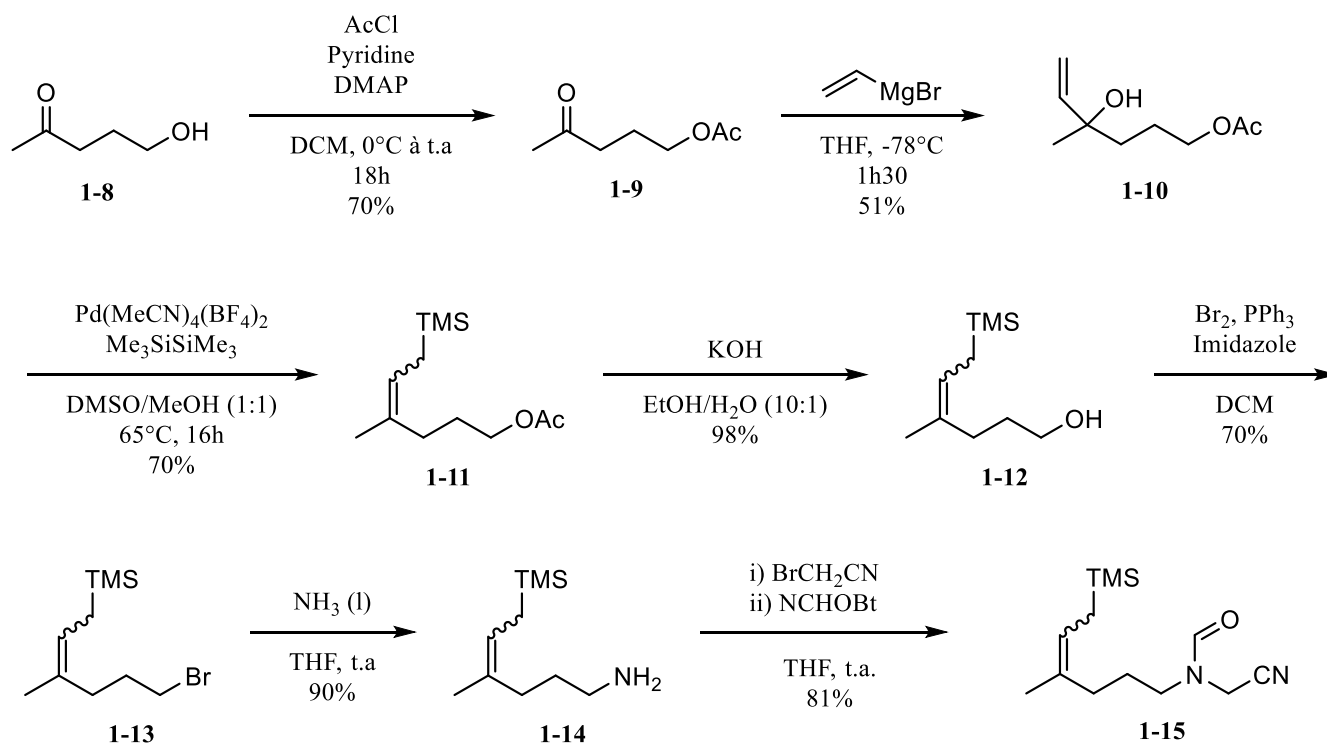
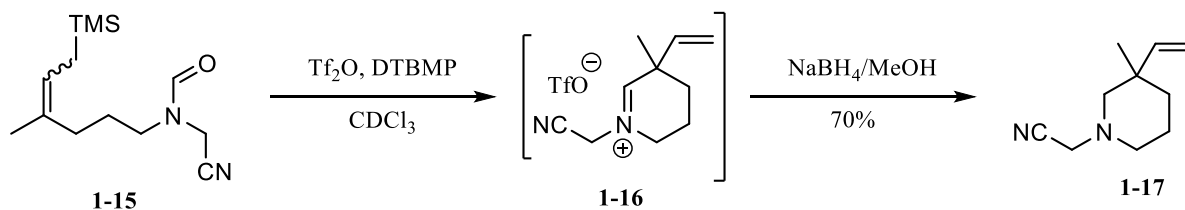


Schéma 1.2

La synthèse a débuté par la formation de l'acétate **1-9** à partir de l'alcool **1-8** en utilisant le chlorure d'acétyle. Le rendement moyen pour une transformation aussi commune peut s'expliquer ici par le fait que l'alcool **1-8** est vendu commercialement en mélange de monomère et dimère. La cétone **1-9** a ensuite été soumise à l'addition de bromure de vinylmagnésium pour former l'alcool tertiaire **1-10**. Afin d'obtenir l'allylsilane **1-11**, les conditions développées par Larsson et Szabo<sup>54</sup> utilisant un catalyseur de palladium(0) et l'hexaméthylidisilane ont été employées. Par la suite, l'acétate a été hydrolysé en milieu basique et l'alcool **1-12** résultant a été transformé en bromure **1-13** par réaction d'Appel. Le brome a été ensuite déplacé par substitution nucléophile de l'ammoniac et l'amine **1-14** a été alkylée par le bromoacétonitrile puis formylée en utilisant le réactif de Katritzky<sup>55</sup> en un seul pot.

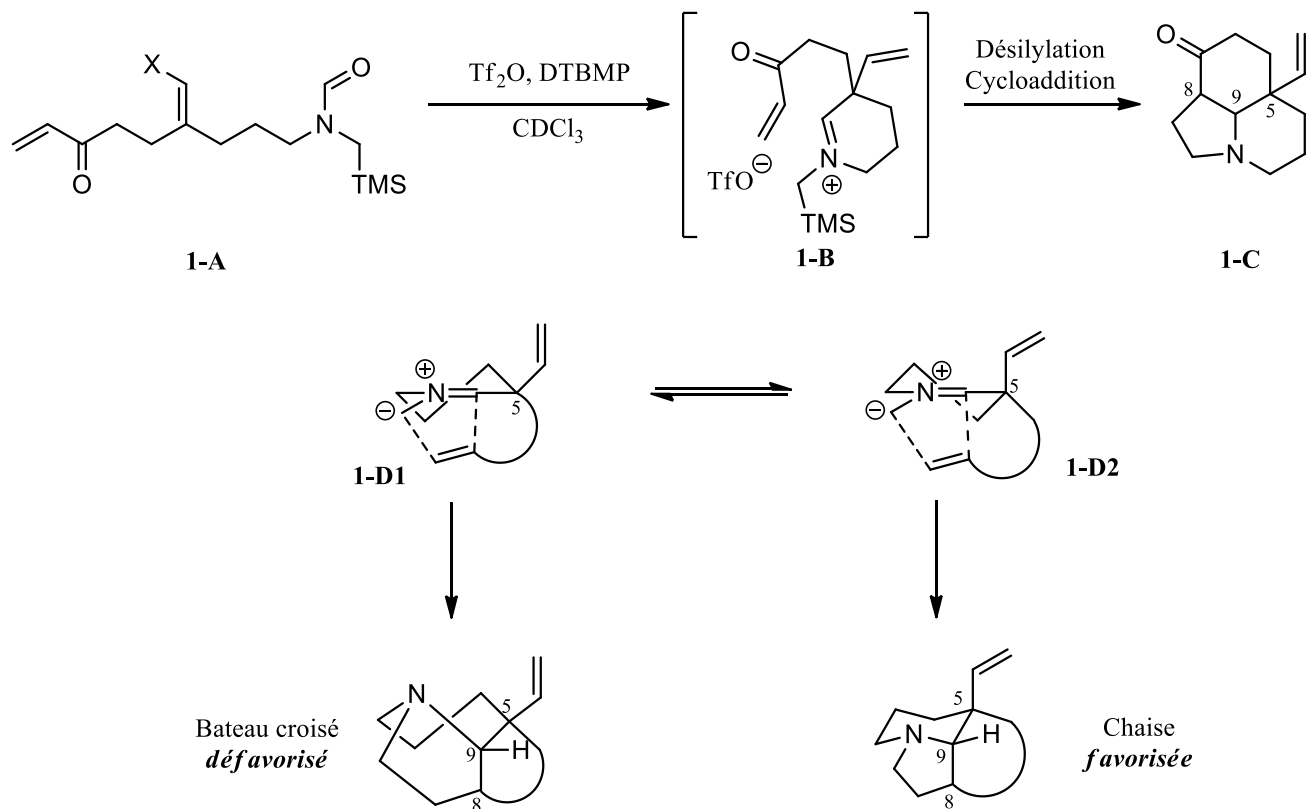


**Schéma 1.3**

Une fois le formamide **1-15** en main, l'activation de celui-ci par l'anhydride trifluorométhanesulfonique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) en présence de di-*tert*-butylméthylpyridine (DTBMP) a été effectuée, générant l'ion iminium **1-16** issu de la cyclisation de l'allylsilane. Une réduction subséquente au tétraborohydrure de sodium en présence de méthanol a permis d'isoler la pipéridine **1-17** avec 70% de rendement. Ce résultat nous permet donc d'affirmer que la cyclisation de Vilsmeier-Haack d'un allylsilane sur un amide activé peut bien permettre la formation de centre quaternaire carboné. Ce type de nucléophile est donc potentiellement valide dans notre approche. Dans le cas de la mise au point de la séquence réactionnelle souhaitée, cette cyclisation d'un Vilsmeier-Haack sera suivie d'une cycloaddition d'ylure d'azométhine générant deux nouveaux centres stéréogéniques. Il est important, à ce moment-ci de la conception du projet, de nous questionner sur la stéréochimie relative entre ces nouveaux centres et celui créé par la cyclisation de Vilsmeier-Haack.

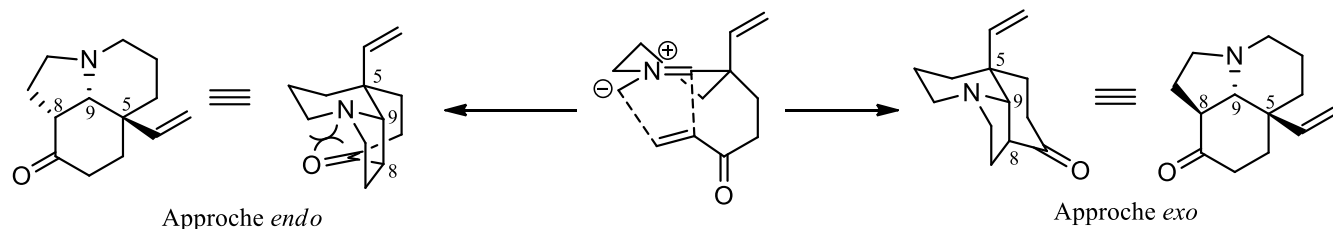
## 1.2. Étude des sélectivités lors de la séquence de cyclisations.

Si l'on s'attarde sur les conformations demi-chaises possible pour l'intermédiaire **1-A**, la chaîne portant l'alcène dipolarophile peut se situer soit en position pseudo-axiale, soit pseudo-équatoriale (schéma 1.4). Dans ces deux cas, l'approche pour la cycloaddition est géométriquement possible. Cependant, dans le cas où la chaîne portant le dipolarophile se trouve en position pseudo-axiale (cf. **1-D1**), le produit formé lors de la cycloaddition aurait une conformation bateau croisé, ce qui impliquerait un état de transition plus haut en énergie que dans le cas où cette chaîne est en position pseudo-équatoriale (cf. **1-D2**), qui mènerait en effet à un produit où le cycle pipéridine est déjà en conformation chaise. Cette seconde possibilité devrait donc être favorisée énergétiquement. Une troisième approche serait possible (non dessinée), soit celle impliquant la conformation **1-D2** mais pour laquelle le dipolarophile approcherait par la face du dessus. Cette approche passerait également par un bateau croisé, défavorisé. Au final, la relation entre le groupement vinyle au carbone C5 et l'hydrogène au carbone C9 devrait être *cis*.



**Schéma 1.4**

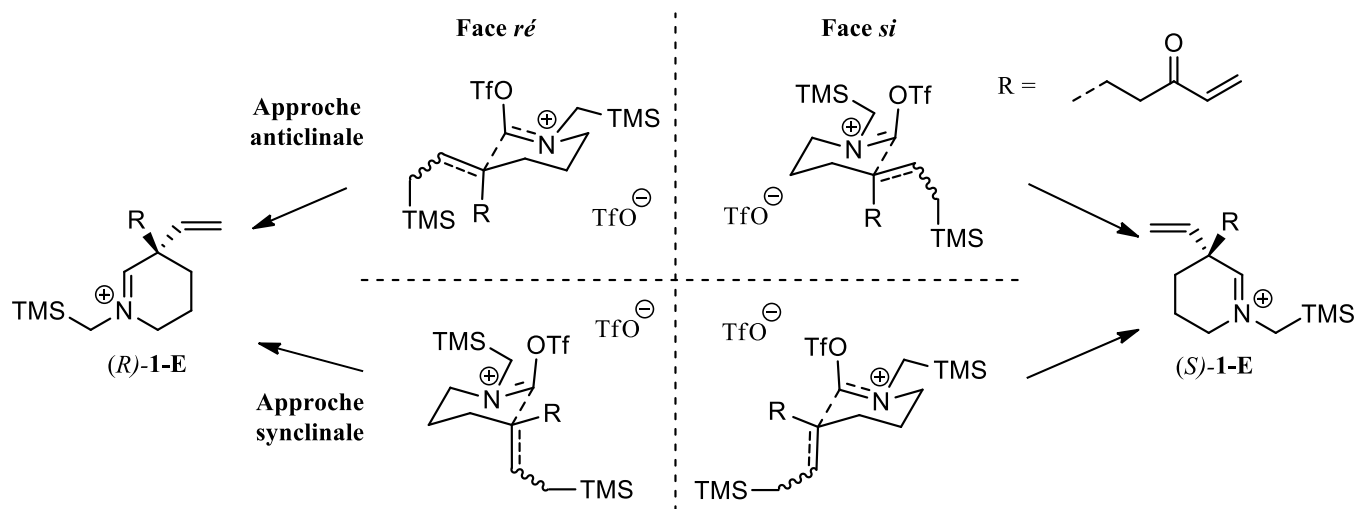
En considérant la conformation **1-D2** pour la cycloaddition, on pourrait penser que la stéréochimie du carbone C8 sera, elle, déterminée par l'approche (*endo* ou *exo*) du dipolarophile (schéma 1.5). Si l'on se fiait aux interactions orbitales secondaires, l'approche *endo* devrait être favorisée.<sup>56</sup> Par contre, ces dernières sont très faibles dans le cas des réactions de cycloadditions dipolaires-1,3. Dans l'approche *endo*, on remarque que le cycle cyclohexanone dans le cycloadduit est en conformation bateau, généralement plus haut en énergie qu'une conformation chaise (cf. approche *exo*). Cependant, le carbone générant ces interactions défavorables (le carbone du carbonyle) est hybridé  $sp^2$ , planaire, limitant l'impact de ces interactions. Finalement, l'approche *endo* mène à une jonction *cis* entre le cycle à cinq membres (pyrrolidine) et le cycle à six membres (cyclohexanone). Ce dernier argument devrait être le facteur qui l'emporte dans la formation de cycloadduits polycycliques et le stéréoisomère attendu est celui issu de l'approche *endo*.



**Schéma 1.5**

### 1.3. Incorporation du contrôle de stéréochimie

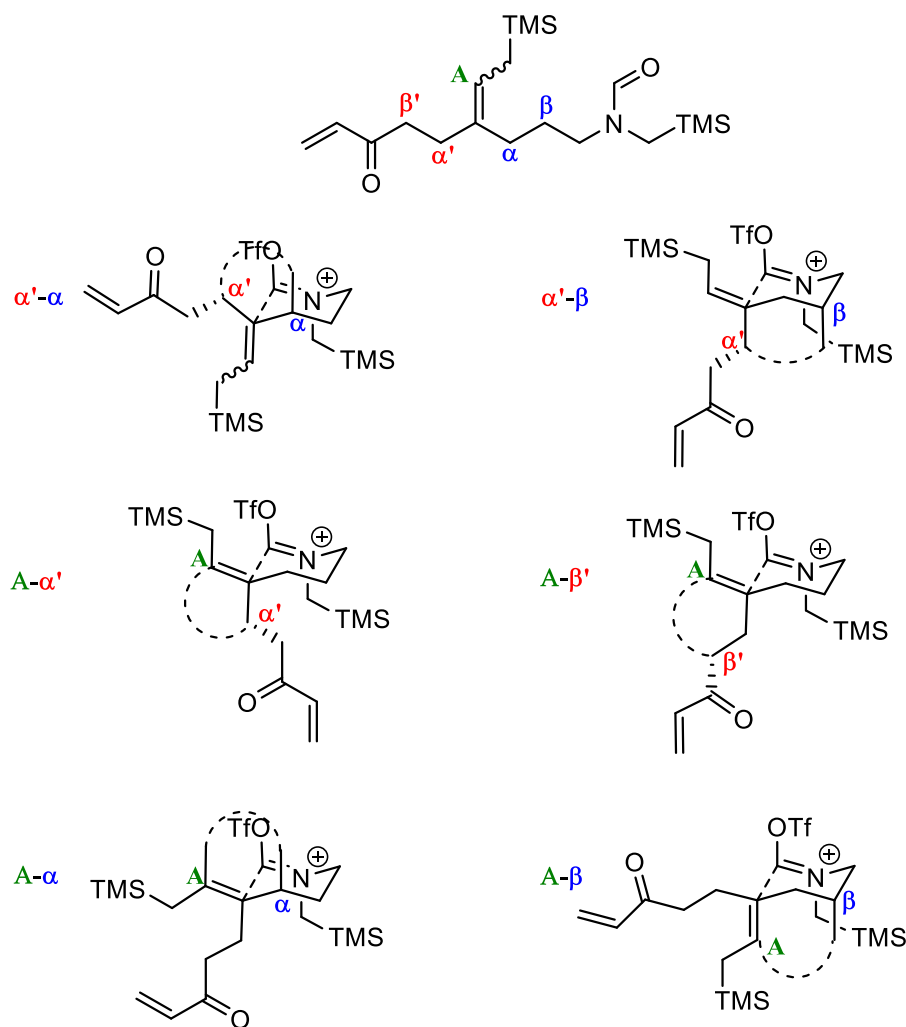
Comme vu dans la section précédente, la stéréochimie au carbone C5 devrait contrôler les stéréochimies aux deux autres centres stéréogéniques créés lors de la séquence réactionnelle souhaitée. Si nous voulons une synthèse énantiosélective, nous devons contrôler la stéréochimie absolue du carbone C5. Or, cette dernière est déterminée lors du piégeage nucléophile de l'ion triflyliminium issu de l'activation du formamide. Il existe plusieurs états de transition possibles lors de cette cyclisation, menant aux deux énantiomères (figure 1.1).



**Figure 1.1.** Approches possibles du nucléophile lors de la cyclisation de type Vilsmeier-Haack.

L'allylsilane ayant un caractère prochiral dans cette réaction, il peut réagir soit sur la face *ré* ou la face *si*. En observant les états de transition possibles dans leur conformation chaise, moins énergétiquement contraignante, les additions sur les faces *ré* et *si* mènent logiquement aux différents énantiomères. De plus, pour chaque face, les approches synclinale et anticlinale sont possibles et les états de transition relatifs à ces approches sont simplement un changement de conformation chaise. Il est à noter que la

position du triflate du triflyliminium dans ces conformations chaises n'est ni connue, ni importante. Cela donne donc quatre états de transitions possibles menant à deux énantiomères. Afin d'avoir une sélectivité vers l'un ou l'autre, il advient donc de contrôler à la fois la face d'addition du nucléophile et la conformation chaise réactive. Dans ce but, nous avons pensé que l'ajout d'un lien entre deux des substituants de l'allylsilane pourrait permettre une discrimination. Il est cependant nécessaire de prêter attention à la position de la chaîne dipolarophile suite à l'étape de cyclisation de Vilsmeier-Haack de sorte que l'étape de cycloaddition reste géométriquement possible. Plusieurs modèles ont donc été étudiés reliant deux possibles sites de connexion entre la chaîne portant l'ion iminium, celle portant le dipolarophile ou sur la double liaison nucléophile (figure 1.2).

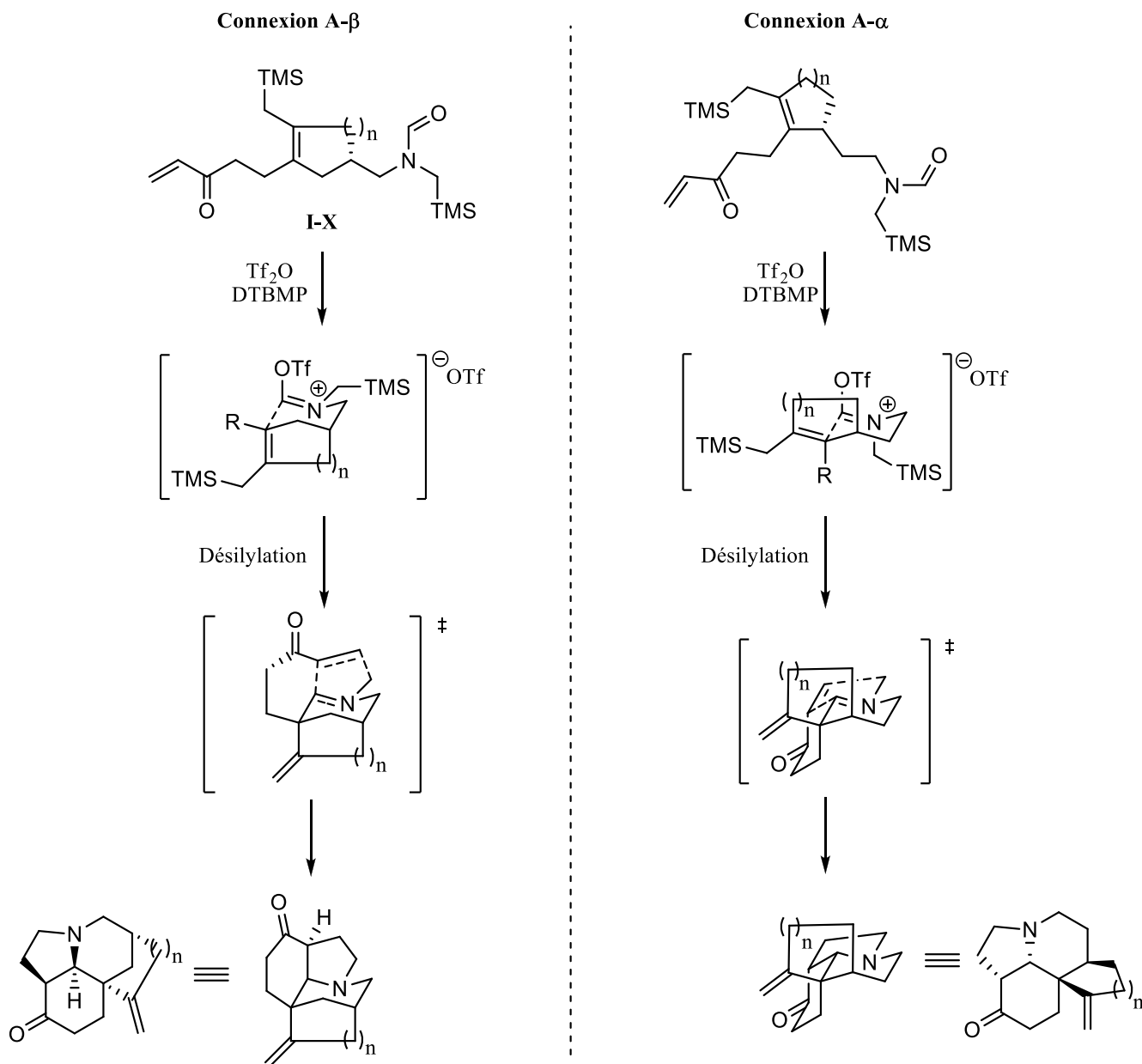


**Figure 1.2.** Approche du nucléophile lors de la cyclisation selon la connexion entre les substituants.

Dans l'optique d'une synthèse de la cible non-racémique, le cas d'une connexion  $\alpha'$ - $\alpha$  contraint à contrôler à la fois la stéréochimie absolue au carbone  $\alpha$  et au carbone  $\alpha'$ , ceux-ci devant avoir une relation *syn* afin que la chaîne portant le dipolarophile reste accessible au dipôle lors de l'étape de cycloaddition. De plus, cela forcerait le nucléophile à approcher par sa face la plus encombrée, augmentant la contrainte lors de l'état de transition. Ces deux facteurs en font donc une approche peu viable et plus complexe d'un point de vue synthétique. L'exact même cas de figure se présente pour une connexion  $\alpha'$ - $\beta$ . Puisque relier les chaînes du dipolarophile et de l'ion iminium implique de devoir contrôler deux centres chiraux, il apparaît plus adapté de relier l'une des deux chaînes au carbone  $sp^2$  du nucléophile afin de s'affranchir d'un centre chiral. Cependant, dans le cas d'une connexion  $A$ - $\alpha'$ , tout comme  $A$ - $\beta'$ , les deux faces du nucléophile sont accessibles pour la cyclisation sur l'iminium. De plus, afin que la chaîne dipolarophile soit géométriquement disponible dans la cycloaddition suivante, il serait nécessaire que l'addition se fasse par la face la plus encombrée du nucléophile (approche représentée en figure 1.2). L'autre approche (non représentée) serait favorisée et mènerait à l'obtention majoritaire d'un produit de cyclisation de Vilsmeier-Haack non favorable à la cycloaddition, éliminant d'emblée ces options. La dernière possibilité est donc de relier l'alcène nucléophile à la chaîne portant l'ion iminium. Les connexions  $A$ - $\alpha$  comme  $A$ - $\beta$  ne laissent qu'une seule face d'approche potentielle pour le nucléophile sur l'ion iminium, déterminée par le centre chiral en  $\alpha$  ou  $\beta$ , respectivement. De plus, la connexion entre le nucléophile et la chaîne de l'ion iminium n'implique qu'une seule conformation réactive possible présentant une conformation chaise pour la cyclisation de Vilsmeier-Haack. Finalement, dans les deux cas, le produit de cyclisation de Vilsmeier-Haack présentera la chaîne dipolarophile convenablement positionnée pour une cycloaddition dipolaire subséquente, faisant de ces approches des options viables.

En observant plus attentivement ces deux approches, on peut noter que, dans le cas d'une connexion  $A$ - $\alpha$ , la chaîne dipolarophile est en position axiale, alors qu'elle se retrouve en position équatoriale dans le cas d'une connexion  $A$ - $\beta$  (figure 1.3). Cela renvoie à l'analyse effectuée précédemment (chapitre 1.1) entre la position pseudo-axiale et pseudo-équatoriale de la chaîne lors de la cycloaddition, cette dernière étant plus favorable. Il serait donc plus logique de choisir une connexion  $A$ - $\beta$ . Toutefois, la cycloaddition reste possible dans les 2 cas et d'autres facteurs sont à prendre en compte : l'installation du centre chiral, et l'utilité de la connexion en fonction des cibles naturelles disponibles. La stéréochimie nous a semblé plus simple à contrôler au carbone  $\alpha$ , mais surtout, de nombreux membres de la famille des *Aspidosperma* présentent une connexion entre les carbones notés  $A$  et  $\alpha$  alors qu'aucun à notre connaissance ne présente de connexion entre  $A$  et  $\beta$ . Peu présentent même une substitution à cette position.<sup>57</sup> De plus, la connexion

**A-β** mènera à un bicyclic, qui serait probablement plus contraint que dans le cas d'une connexion **A-α**, qui mène à un bicyclic fusionné. Notre choix s'est donc arrêté sur le modèle reliant A et α.



**Figure 1.3.** Différences de cyclisations selon les connexions désirables.

Malheureusement, la synthèse d'allylsilane cyclique de cette sorte est très peu documentée et représenterait un challenge en soi, sans compter le contrôle de la stéréochimie absolue au carbone chiral. Nous avons donc décidé de porter notre attention sur d'autres types de nucléophiles.



## 1.4. L'énamide comme nucléophile

Les conditions à remplir pour le choix d'un nucléophile dans la séquence visée sont le potentiel en tant que nucléophile carboné et l'accessibilité synthétique. Les énamines sont connues pour être de très bons nucléophiles carbonés et ont été utilisées de façon exhaustive dans la formation de lien carbone-carbone.<sup>58</sup> Cependant leur bonne réactivité engendre souvent des contraintes de manipulations et des incompatibilités chimiques. Les énamides, quant à eux, sont moins sensibles, tout en disposant d'un bon potentiel nucléophile.<sup>59</sup> C'est pourquoi notre intérêt s'est porté sur ce genre de substrat. Afin d'éviter tout problème de chimiosélectivité lors de l'activation de l'amide, employer un carbamate plutôt qu'un amide pourrait être une solution intéressante. En effet, des études précédentes ont montré que l'activation de carbamates par l'anhydride triflique était plus lente que l'activation d'amide. De plus, l'atome d'azote doit être totalement substitué ; ainsi, l'addition sur le formamide **1-19** activé devrait générer un ion acyliminium **1-20** très réactif (schéma 1.6). Cependant, le plan étant de générer l'ylure d'azométhine **1-21** par désilylation en additionnant des ions halogénures (sous forme de chlorure de tributylammonium, par exemple)<sup>50</sup>, il est envisageable que ceux-ci puissent effectuer la désalkylation de l'ion acyliminium **1-20**. Pour favoriser ce processus, un substituant benzyle peut être employé, générant du chlorure de benzyle **1-22**. La cible tricyclique **1-23** serait obtenue après une simple hydrolyse de l'acylimine en hydroxyaldéhyde.

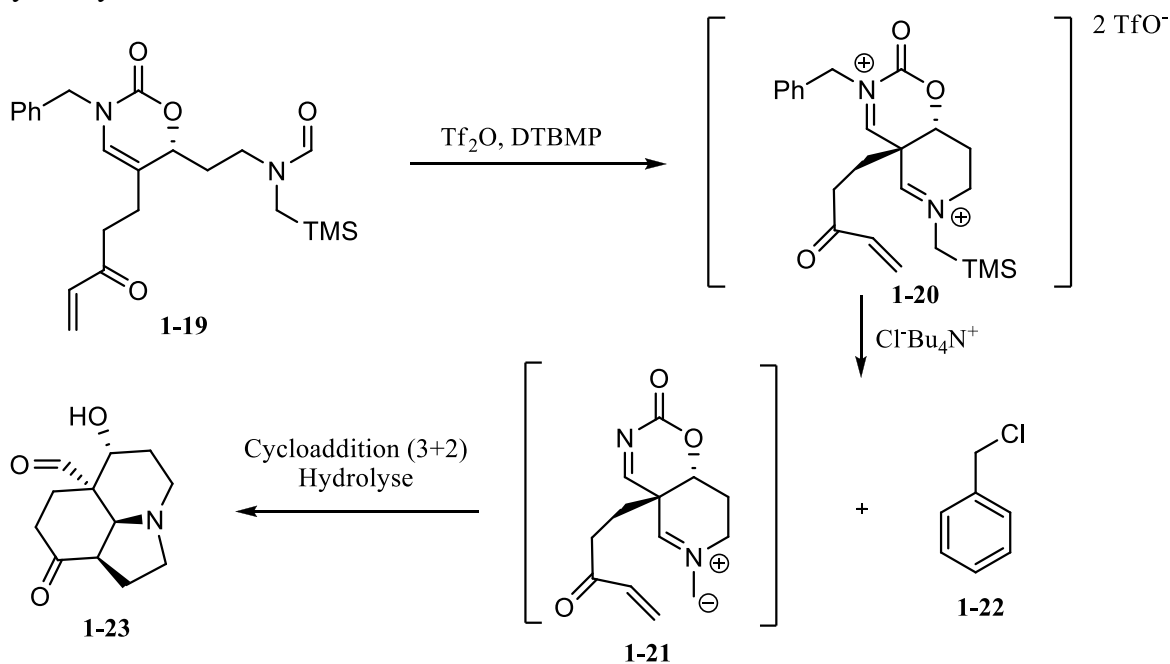


Schéma 1.6

Comme il n'existe pas de procédure décrivant la formation de substrats tels **1-24**, il a été imaginé que la synthèse pourrait être effectuée en partant d'un  $\beta$ -hydroxyaldéhyde **1-26** (schéma 1.7). Ce dernier proviendrait d'une réaction d'aldol asymétrique entre deux aldéhydes, **1-27** et **1-28**, contrôlant ainsi la stéréochimie absolue au carbone souhaité. La condensation de la benzylamine sur **1-26** devrait permettre l'obtention de l'aminoalcool **1-25** qui serait piégé par une espèce *bis*-électrophile pour former le carbamate **1-24**.

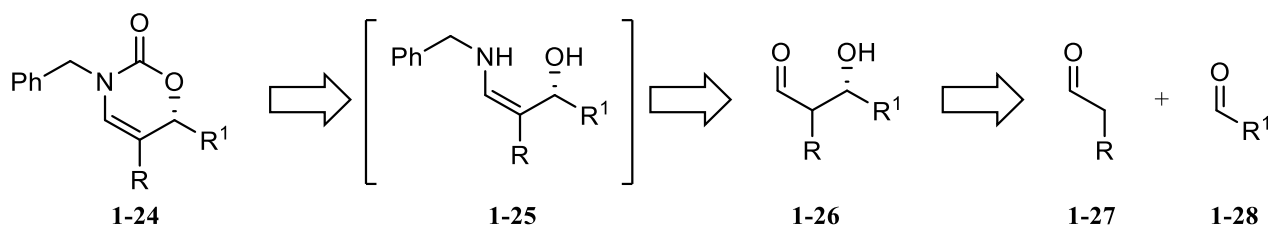


Schéma 1.7

Un modèle simplifié a été employé pour développer la formation de ce type de vinylcarbamate. Utilisant les conditions développées par Penhoat<sup>60</sup>, une réaction d'aldol catalysée à la proline en présence de chlorure de zinc a permis d'obtenir l'hydroxyaldéhyde **1-31** à partir du *para*-nitrobenzaldéhyde (**1-30**) et de l'hydrocinnamaldéhyde (**1-29**, schéma 1.8). La condensation de la benzylamine (**1-32**) a pu être réalisée dans le chloroforme deutéré anhydre en présence de tamis moléculaire.<sup>61</sup> La conversion de l'aldéhyde **1-31** en énamine **1-33** a donc pu être suivie par spectroscopie RMN du proton. Afin de piéger l'énamine **1-33** sous forme de carbamate **1-34**, le carbonyle diimidazole (CDI) a été testé mais n'a malheureusement pas permis d'obtenir le produit désiré et l'énamine a fini par dégrader. Cependant, en employant le triphosgène comme agent de carbonylation, le carbamate **1-34** a pu être isolé mais avec un rendement de 19% seulement. Devant les difficultés synthétiques et les faibles rendements obtenus, nous avons décidé d'explorer d'autres types de nucléophiles.

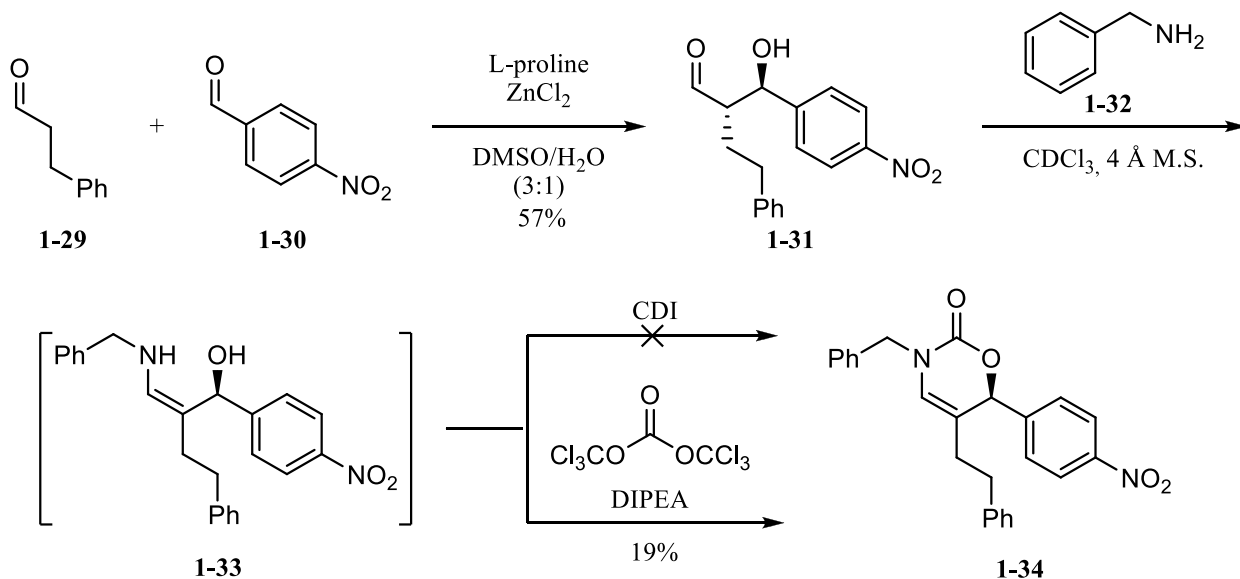
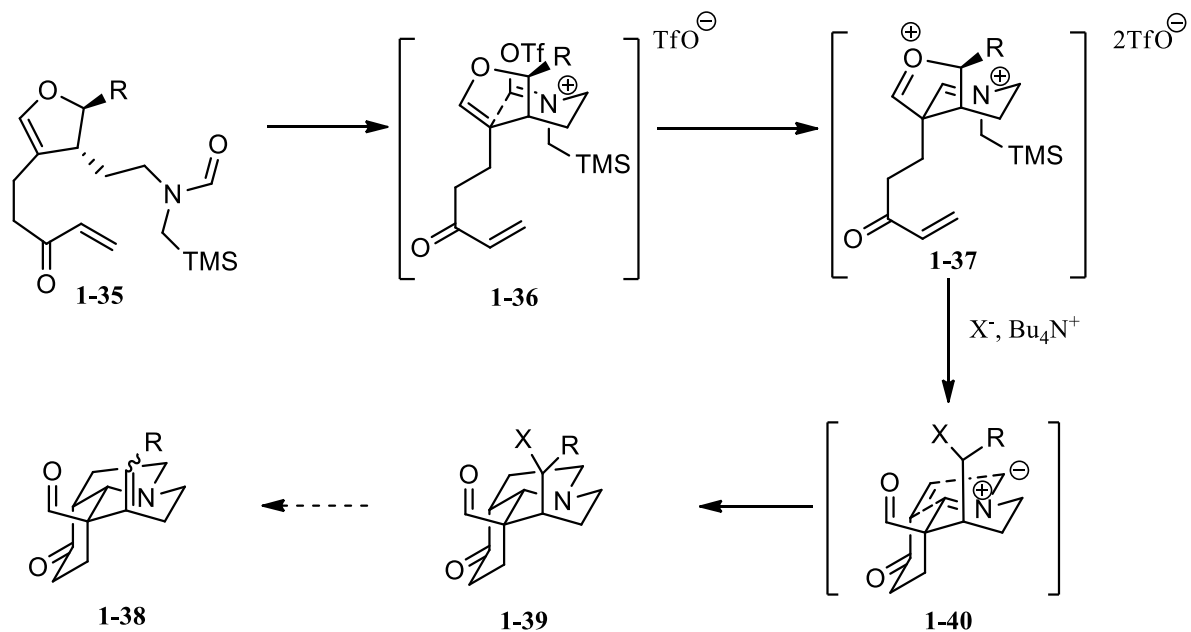


Schéma 1.8

### 1.5. Le dihydrofurane chiral comme nucléophile

L'efficacité des éthers d'énol d'alkyles dans la cyclisation sur un amide activé a déjà été avérée.<sup>49a, 62</sup> Nous avons donc imaginé qu'il serait possible d'avoir une version cyclique de ce type de nucléophile en employant un dihydrofurane chiral tel que **1-35**. L'ion oxocarbénium **1-37** formé lors du piégeage (schéma 1.9) pourrait être désalkylé lors de l'ajout d'ions halogénures nécessaires à la formation de l'ylure d'azométhine **1-40**. Selon le même principe qu'avec le modèle énamide de la section précédente, cette étape pourrait être facilitée par la présence d'un substituant favorisant la formation d'un carbocation, (R = phényle). Cependant, afin de ne pas encombrer la face d'attaque du nucléophile sur l'ion triflyliminium **1-36**, il est nécessaire d'avoir une relation *trans* entre les substituants du dihydrofurane **1-35**. L'haloalkane **1-39** résultant de la cycloaddition dipolaire pourra éventuellement subir une élimination pour fournir l'alcène **1-38**, meilleur levier synthétique pour la suite de la synthèse.



La synthèse de dihydrofuranes chiraux avec des substituants dans une relation *trans* est peu documentée où très spécifique à certains substrats possédant la substitution que nous désirions.<sup>63</sup> Il a cependant été imaginé que nous pourrions accéder au substrat **1-35** en utilisant la  $\beta$ -hydroxycétone **1-42** (schéma 1.10). La stéréochimie absolue pourra être ici contrôlée en effectuant une réaction d'aldol de type Evans<sup>64</sup>, reconnue pour ses bonnes sélectivités, et dont le produit peut être facilement transformé en amide de Weinreb **1-43**. Il devient important à ce stade-ci de déterminer une façon efficace pour la formation du dihydrofurane à partir du céto-alcool **1-42**.

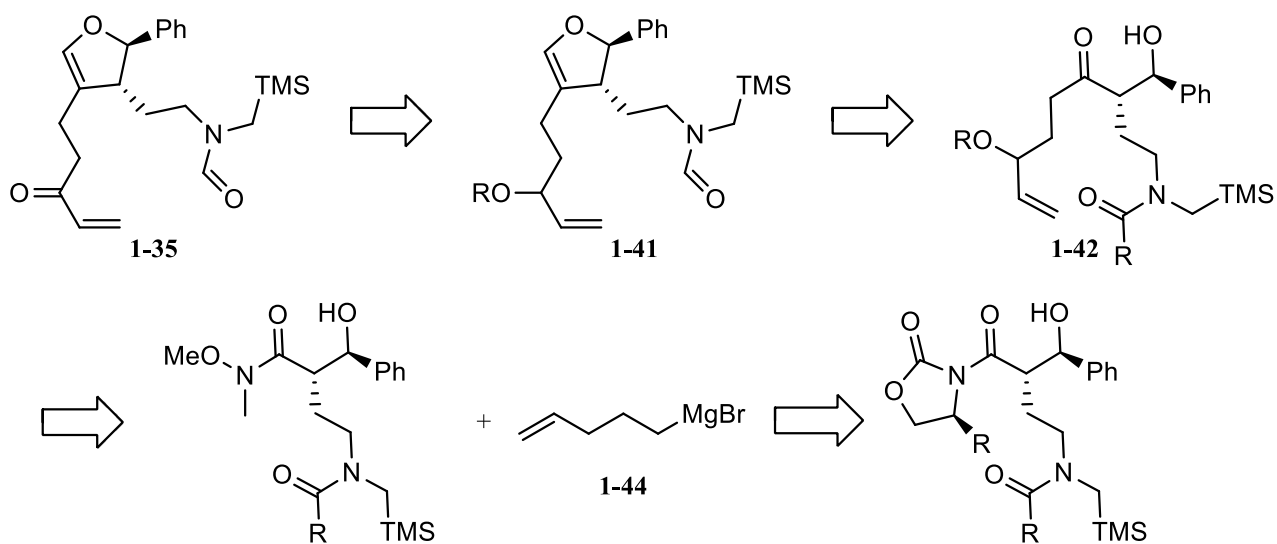


Schéma 1.10

### 1.5.1. Synthèse par cyclisation en conditions acides

Notre première approche consistait à protéger le groupement alcool avec un groupement trityle et effectuer l'oléfination de la cétone pour obtenir l'éther d'énol méthylique **1-46**. En milieu acide, on pourrait donc éventuellement déprotéger<sup>65</sup> l'alcool **1-47** et effectuer la cyclisation pour générer le dihydrofurane désiré **1-50** après élimination de méthanol (schéma 1.11).

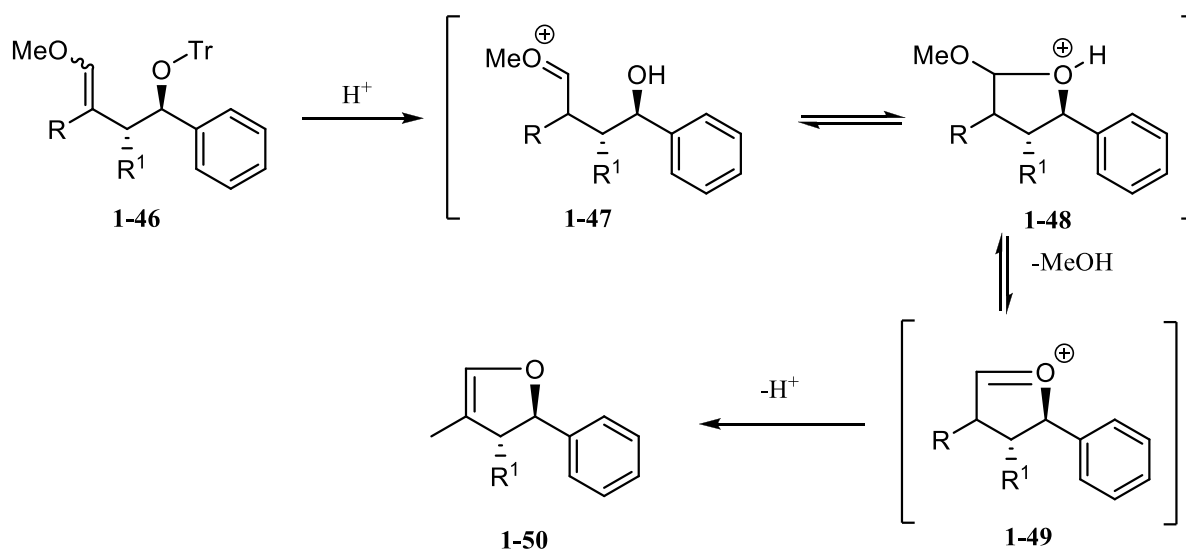


Schéma 1.11

En suivant la procédure développée par Penhoat<sup>60</sup>, le produit **1-53** de la réaction d'aldol asymétrique entre la cyclohexanone (**1-51**) et le benzaldéhyde (**1-52**) a été obtenu, puis l'alcool a été protégé en utilisant du chlorure de triphénylméthyle en présence de triflate d'argent pour obtenir **1-54** (schéma 1.12). L'oléfination de la cétone en éther d'énol **1-55** a été effectuée en utilisant une réaction de type Wittig avec le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium. Malheureusement, lorsque mis en conditions acides anhydres, le produit observé n'était pas le dihydrofurane **1-56**, mais l'aldéhyde **1-57**.

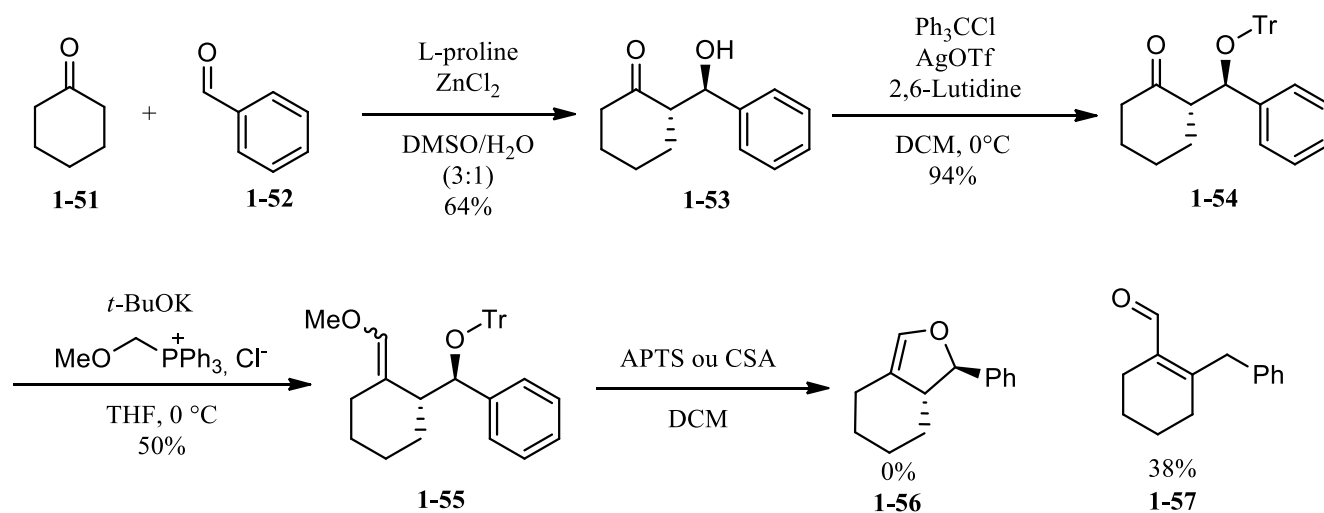


Schéma1.12

Le départ du groupement trityle pour donner **1-58** est probablement l'étape qui se réalise en premier (schéma 1.13). L'alcool libre peut ensuite subir une élimination catalysée par l'acide menant à l'alcène **1-60**. Cette réaction est probablement de type E<sub>1</sub> et promue par le fait que l'alcool se situe en position benzylique. L'éther d'énol méthylique **1-60** en milieu acide est probablement en équilibre avec l'oxonium **1-61**. Ce dernier peut être hydrolysé en aldéhyde **1-57** soit par l'eau générée lors de l'élimination, soit durant le traitement aqueux de la réaction. Devant l'échec de cette stratégie de cyclisation, nous avons décidé d'explorer la possibilité de réaliser une réaction d'oléfination intramoléculaire pouvant mener au dihydrofurane désiré, en travaillant sur le même substrat modèle.

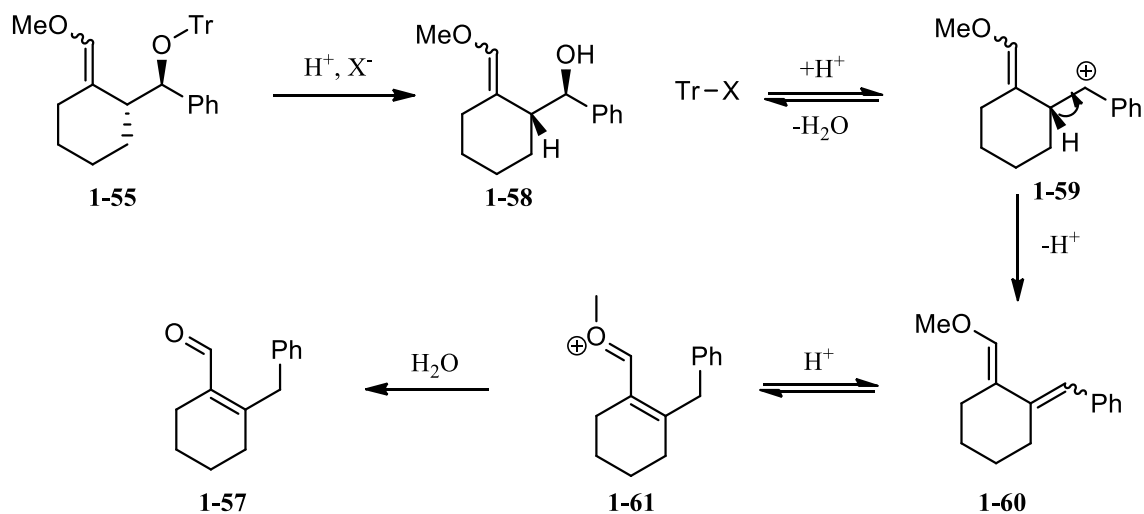


Schéma 1.13

### 1.5.2. Synthèse par oléfination intramoléculaire

Cette stratégie consiste à substituer l'alcool avec un méthylène portant un groupement fonctionnel propice à ce genre d'oléfination, tel un phosphonium, dans l'optique d'une réaction de type Wittig, ou bien une sulfone, dans le cas d'une réaction de Julia-Lythgoe (schéma 1.14). Le défi ici réside dans la formation du précurseur d'oléfination.

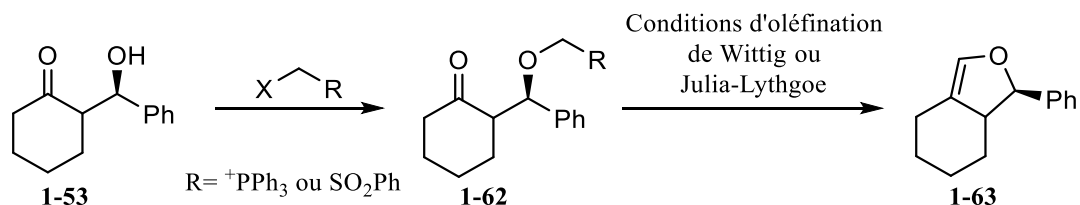


Schéma 1.14

Pour le phosphonium, plusieurs voies ont été explorées mais se sont révélées infructueuses (schéma 1.15). La façon usuelle de former un réactif de phosphonium pour une réaction de Wittig consiste à effectuer la substitution nucléophile de l'halogénure correspondant par la triphénylphosphine. Dans notre cas, ceci correspond à former un  $\alpha$ -haloéther (1-65 ou 1-68). L'alcool 1-53 a ainsi été protégé par un groupement méthoxyméthyle. Utilisant des conditions à base de tribromure de bore développées par le groupe Spino, la transformation de l'acétal 1-64 en  $\alpha$ -bromoéther 1-65, suivie de son piégeage *in situ* par la triphénylphosphine, ont été tentées mais sans succès. L'analogue thioéther 1-67 a alors été préparé par

réaction de type Pummerer interrompue avec le diméthylsulfoxyde. La formation de l' $\alpha$ -chloroéther **1-68** à partir de ce dernier a été essayée, en utilisant le dichlorure de mercure ou encore le chlorure de sulfuryle. Cependant, le piégeage par la triphénylphosphine n'a pas fonctionné non plus, signifiant un probable souci de stabilité de l'espèce phosphonium **1-66**. Nous nous sommes donc tournés vers la synthèse de substrat impliquant une oléfination de Julia-Lythgoe.

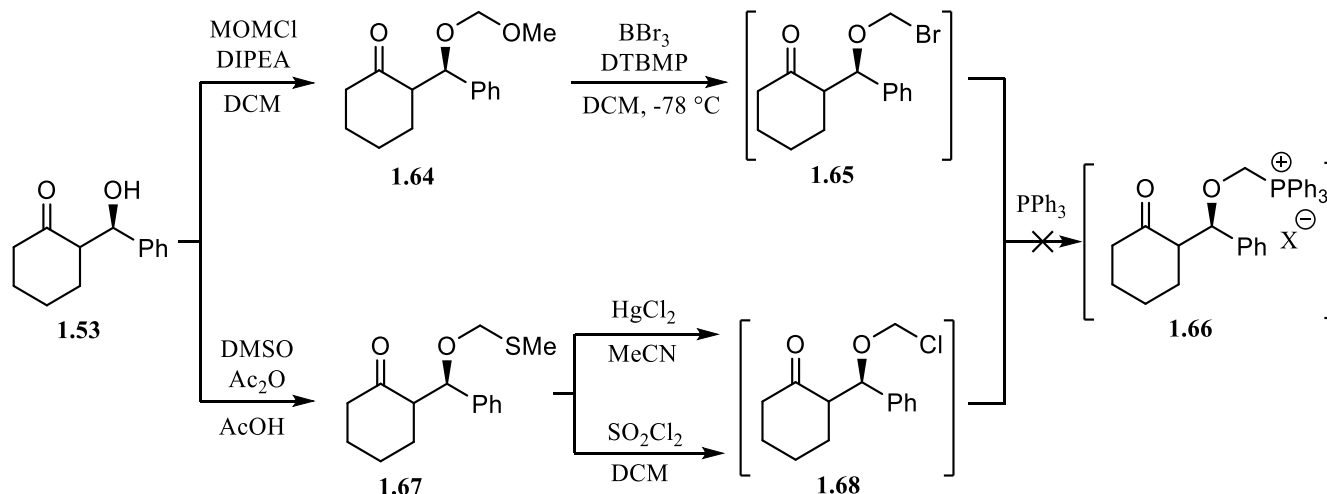


Schéma 1.15

La synthèse de la sulfone désirée **1-70** a pu être effectuée en alkylant l'alcool **1-53** par réaction avec la thioanisole en présence de peroxyde de benzoyle pour obtenir le thioéther **1-69** (schéma 1.16). Ce dernier a été ensuite oxydé jusqu'à la sulfone **1-70** par le molybdate d'ammonium hydraté en présence de peroxyde d'hydrogène comme co-oxydant. Malheureusement la condensation de l'anion de la sulfone sur la cétone n'a pas fonctionné. Cela est probablement dû au fait que les protons en position  $\alpha$  de la cétone et ceux en  $\alpha$  de la sulfone possèdent des  $\text{pK}_a$  proches.<sup>66</sup> Il peut donc exister un équilibre de déprotonation qui favorise la forme énol de la cétone, menant à l'élimination.



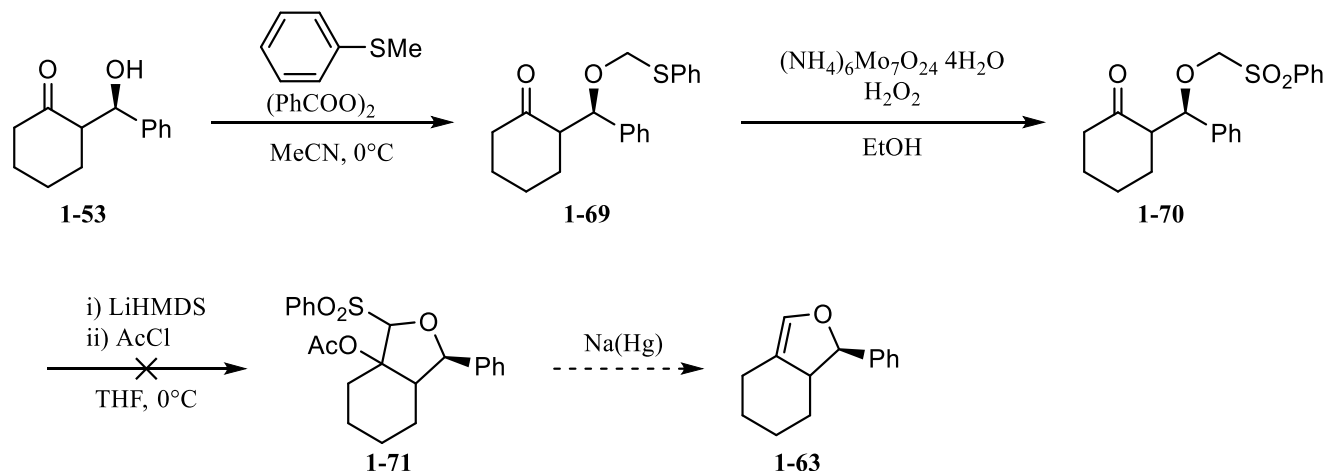


Schéma 1.16

### 1.5.3. Synthèse utilisant l'insertion d'un carbène alkylidène.

En 2003, Hans-Joachim Gais a décrit la synthèse asymétrique de dihydrofuranes à partir de silyloxyalcénylaminosulfoxonium (schéma 1.17).<sup>67</sup> Sa méthode consiste en la méthylation d'une méthylsulfoximine **1-72** en utilisant un sel de Meerwein. Le sel d'aminosulfoxonium **1-73** résultant peut être déprotoné par l'anion de la *tert*-butylamine à la position vinylique et subir une réaction d' $\alpha$ -élimination pour générer un carbène vinylidène **1-75**. Ce dernier s'insère enfin dans le lien oxygène-silicium pour donner un dihydrofurane **1-76**. L'autre sous-produit de la réaction est ainsi le *N*-diméthylphénylsulfinimide **1-77**.

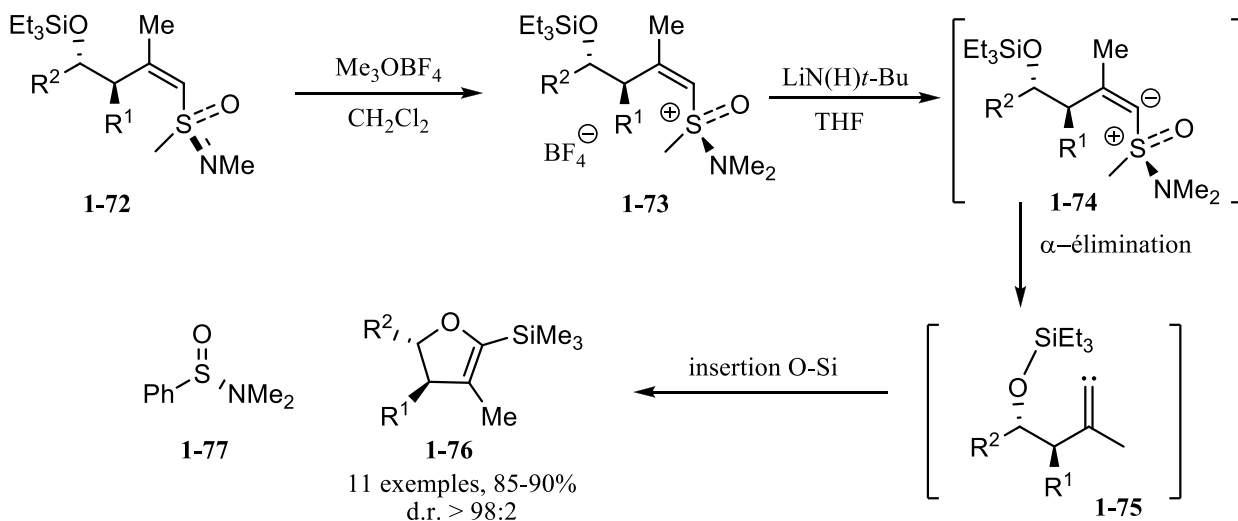


Schéma 1.17

Dans ces travaux, les substrats soumis aux conditions de cyclisation sont préparés à partir de la méthylphénylsulfoximine, d'une cétone et d'un aldéhyde. La chiralité de la sulfoximine permet d'effectuer une réaction d'alkylation asymétrique, complétant la méthode de cyclisation de façon élégante. Malheureusement, cette voie nécessite l'emploi de cétones soit symétriques, soit méthyliques, et n'est donc pas applicable à notre plan de synthèse (schéma 1.10). De plus, le produit de la cyclisation **1-76** est ici un dihydrofurane substitué en position 2 par un groupement triéthylsilyl non désirable dans notre approche. Puisque le substrat sur lequel l'installation du dihydrofurane sera mené est passablement fonctionnalisé (cf. **1-42**), nous avons voulu explorer la faisabilité de désilyler le dihydrofurane en partant du même substrat modèle **1-53** (schéma 1.18).

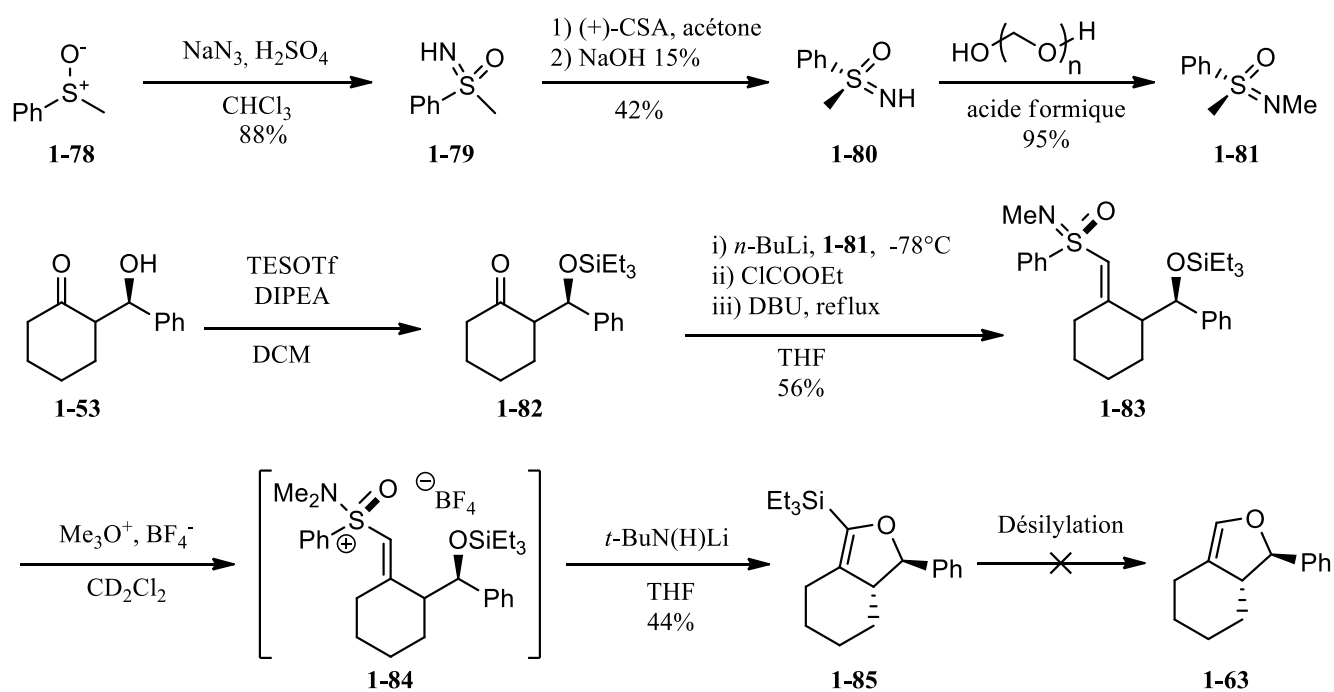


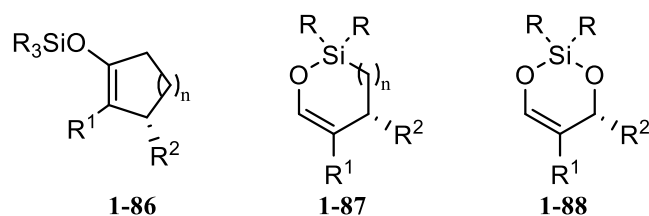
Schéma 1.18

La phénylméthylsulfoximine chiral **1-81** a été préparée selon une autre procédure décrite par Gais<sup>68</sup> en 1997 qui consiste en l'oxydation du phénylméthylsulfoxide **1-78** par l'azoture de sodium en présence d'acide sulfurique concentré. Les énantiomères sont ensuite séparés par résolution chiral du sel cristallin que forme **1-79** avec l'énantiomère dextrogyre de l'acide camphorsulfonique. Un traitement aqueux basique suivi d'une distillation a permis d'obtenir la (+)-*S*-méthyl-*S*-phénylsulfoximine **1-80** avec une activité optique cohérente avec celle rapportée<sup>68</sup>. La méthylation de la sulfoximine **1-80** a été effectuée en utilisant du paraformaldéhyde dans l'acide formique. En parallèle, le substrat **1-53** a été silylé au

moyen du triflate de triéthylsilyle. L'anion de **1-81** a ensuite été condensé sur la cétone **1-82** et l'alcool résultant a été piégé par le chloroformiate d'éthyle avant d'être éliminé *in situ* par l'action du DBU, pour fournir la vinyldisulfonimine **1-83** désirée. La cyclisation de **1-83** a été décrite par Gais dans ses travaux publiés et a donc été effectuée en utilisant exactement les mêmes conditions. Cependant, le rendement obtenu s'est avéré plus faible que celui rapporté (44% contre 89%) et nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité dans cette transformation, que ce soit dans l'étape d'alkylation ou dans la formation de l'intermédiaire carbène. De plus, les conditions employées étant assez dures, l'applicabilité de cette méthode de cyclisation à notre plan de synthèse soulevait encore de nombreuses questions de compatibilité de groupements fonctionnels. À ceci est venu s'ajouter le fait que tous nos essais de désilylation, utilisant des ions fluorures ou des organolithiens, ont échoué. Nous avons donc décidé de nous intéresser à l'étude d'un autre nucléophile potentiel.

### 1.6. L'éther d'énol silylé cyclique comme nucléophile.

Le dernier nucléophile ayant fait ses preuves dans la cyclisation de type Vilsmeier-Haack mais qui n'ait pas encore été envisagé ici est l'éther d'énol silylé. Ce type de nucléophile s'est révélé efficace notamment dans les travaux de Jonathan Boudreault vers les alcaloïdes *Daphniphyllum* ou ceux de Marianne Dupuis pour la synthèse de la (+)-viroisine A.<sup>53b, 53c, 69</sup> La nature de l'éther d'énol silylé peut être diverse (figure 1.4). Il peut provenir d'une fonction carbonyle présente dans une molécule cyclique (**1-86**) ou acyclique (**1-87** et **1-88**), et pourrait aussi être éventuellement substitué par un autre oxygène (**1-88**).



**Figure 1.4.** Divers éthers d'énol silylés cycliques envisageables.

Cependant, en étudiant les motifs de substitution sur les produits naturels de la famille *Aspidosperma*, on peut constater que posséder un bon levier synthétique sur le cycle pipéridine formé dans la cyclisation de type Vilsmeier-Haack serait particulièrement avantageux. Ce levier synthétique sur le cycle pipéridine proviendrait de la fonctionnalité introduite sur le carbone portant R<sup>2</sup> dans les modèles présentés à la figure

1.4. Ainsi, les cas **1-86** et **1-87** sont moins adaptés car ils contraignent à avoir un substituant carboné, réduisant considérablement le nombre de cibles naturelles possibles. Au contraire le troisième modèle tel qu'adapté dans la molécule **1-89** mènerait à la formation d'un alcool **1-93** à la fin de la séquence de cyclisation (schéma 1.19). Ce modèle apporte beaucoup de flexibilité, tant pour l'accessibilité synthétique que la fonctionnalisation du tricyclic en fin de synthèse.

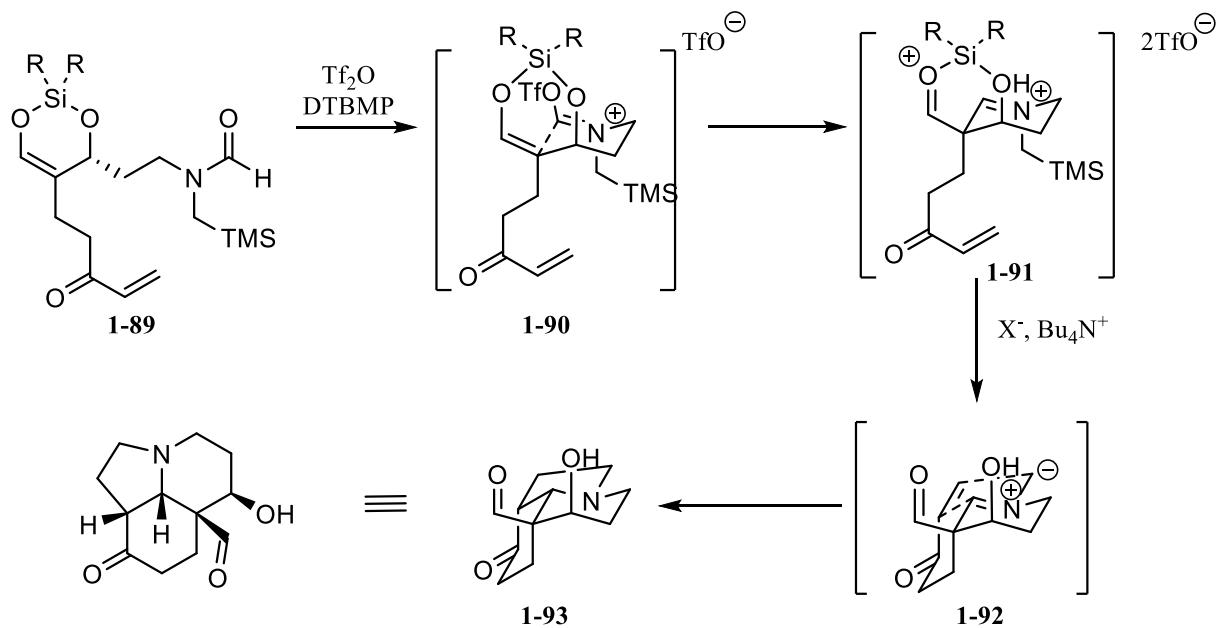


Schéma 1.19

L'abandon des approches menant aux nucléophiles visés dans les sections précédents nous ont appris qu'une de nos limitations majeures dans la sélection du nucléophile idéal est la sensibilité de groupements fonctionnels. Utiliser un substrat modèle incorporant des groupements fonctionnels présents dans la synthèse, afin de valider leur compatibilité avec les conditions réactionnelles, s'est donc rapidement imposé. Ainsi, nous avons décidé d'employer un substrat modèle **1-94** où la chaîne dipolarophile est remplacée par un simple méthyle, mais qui incorpore la chaîne portant le formamide car cette fonctionnalité est celle qui pose le plus de problèmes de réactivité indésirable (schéma 1.20). Pour cette raison, la formation de l'éther d'énol silylé sera testée sur un substrat **1-95** dont l'azote est protégé sous forme de carbamate. En conséquence, nous aurons à valider la déprotection de l'azote pour l'obtention du formamide en présence de l'éther d'énol silylé.

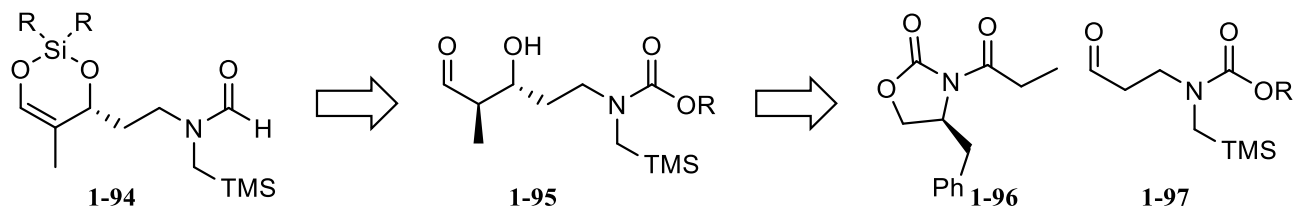


Schéma 1.20

Les exemples de formation de ce genre de motif éther d'énol silylé cyclique provenant d'un  $\beta$ -hydroxycarbonylé sont extrêmement rares dans la littérature. Effectivement, seuls Ryu<sup>70</sup> en 1978 et Brunet<sup>71</sup> en 1992 ont rapporté l'obtention d'un tel motif, mais en tant que produit secondaire de la réaction visée (schéma 1.21). Leur but était en effet d'obtenir des cyanhydrines silylées cycliques, et l'élimination du groupement nitrile a mené à l'obtention d'un éther d'énol silylé. Cela nous a néanmoins donné bon espoir quant à la possibilité de former le produit désiré en utilisant un  $\beta$ -hydroxyaldéhyde et un réactif de silicium *bis*-électrophile portant deux groupements partants. La stéréochimie dans l'aldéhyde **1-95** sera contrôlée au moyen d'une réaction d'aldol asymétrique à l'efficacité éprouvée, soit la réaction d'aldol d'Evans (schéma 1.20).

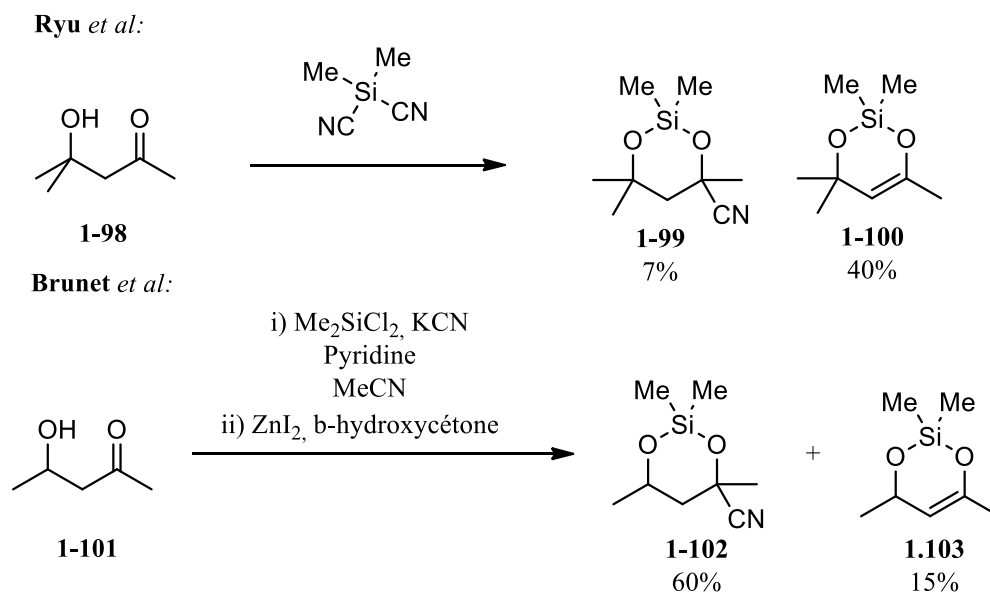


Schéma 1.21

## Synthèse de l'aldéhyde **1-109**

L'alkylation de l'aminopropanol **1-104** par l'iodométhyl(triméthyl)silane suivie par la carbamoylation utilisant le chloroformiate d'éthyle a permis d'obtenir le carbamate **1-105** (schéma 1.22). Une oxydation dans les conditions de Swern a fourni l'aldéhyde **1-106** de façon quantitative. Utilisant les conditions réactionnelles développées par Evans<sup>64</sup>, le produit **1-107** de la réaction d'aldol asymétrique de la (*S*)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one (**1-96**) avec l'aldéhyde **1-106** a été synthétisé, puis l'auxiliaire oxazolidinone a été clivé par transamidation avec la *N,O*-diméthylhydroxamine en présence de triméthylaluminium.

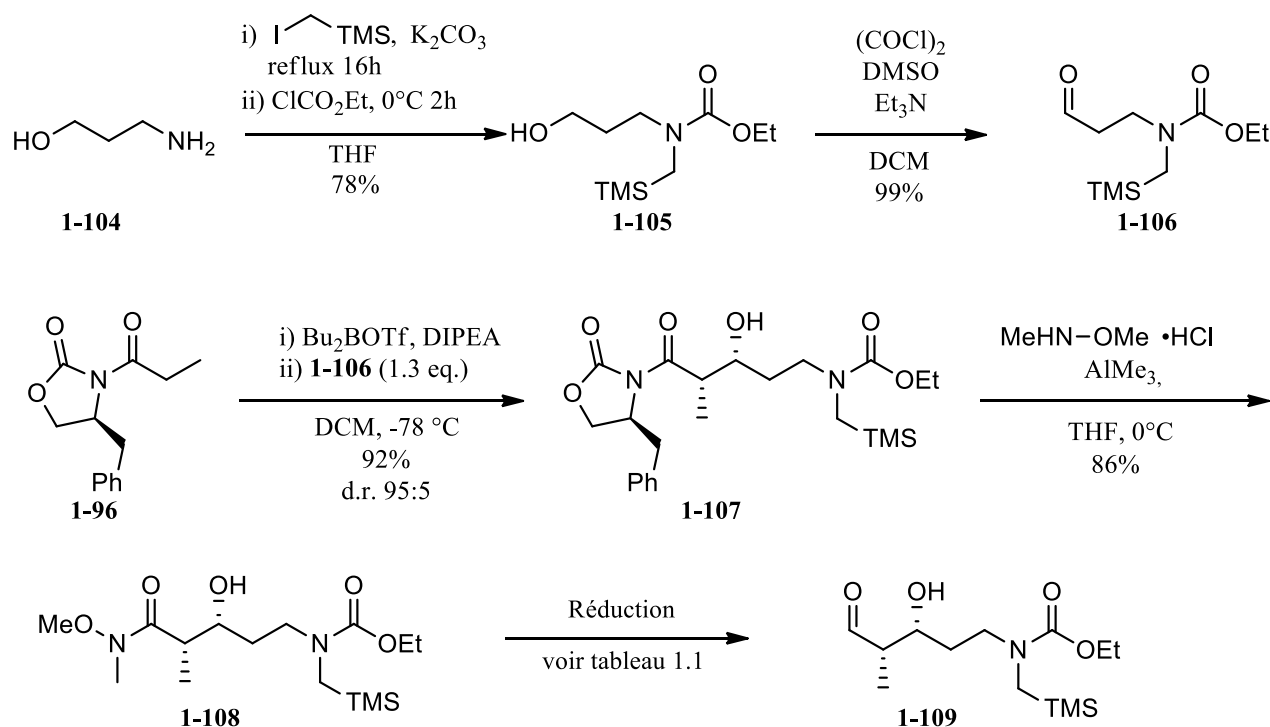


Schéma 1.22

L'objectif a été par la suite de trouver des conditions pour effectuer la mono-réduction de l'amide de Weinreb **1-108** obtenu en aldéhyde **1-109**. Les hydrures d'aluminium,<sup>72</sup> notamment celui de diisobutylaluminium (DIBAL-H), sont habituellement utilisés pour ce genre de transformation. Toutefois, le DIBAL-H s'est révélé inefficace dans ce cas-ci et le tétrahydroaluminate de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) n'a offert que de faibles rendements, peu reproductibles, en aldéhyde **1-109** (tableau 1.1, entrées

1 et 2). L'emploi d'un aluminat portant exactement deux hydrures a permis l'obtention de l'aldéhyde **1-109** dans un rendement de 81%, même à très basse température (entrée 3).

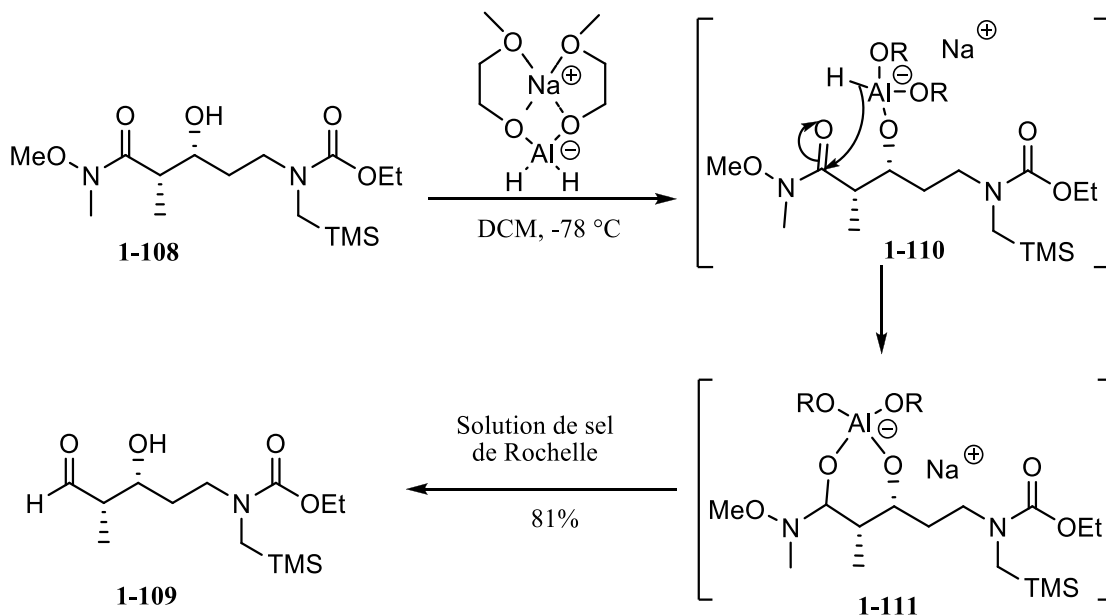
**Tableau 1.1.** Agents de réduction testés pour l'obtention de 1-109.

Entrée	Agent réducteur	Solvant/Température	Rendement en <b>1-109</b>
1	DIBAL-H	THF/25°C	0%
2	LiAlH <sub>4</sub>	THF/0°C	14-43%
3	Red-Al® <sup>a</sup>	DCM/-78°C	81%

a) Red-Al® = bis-(2-méthoxyéthoxy)dihydroaluminat de sodium.

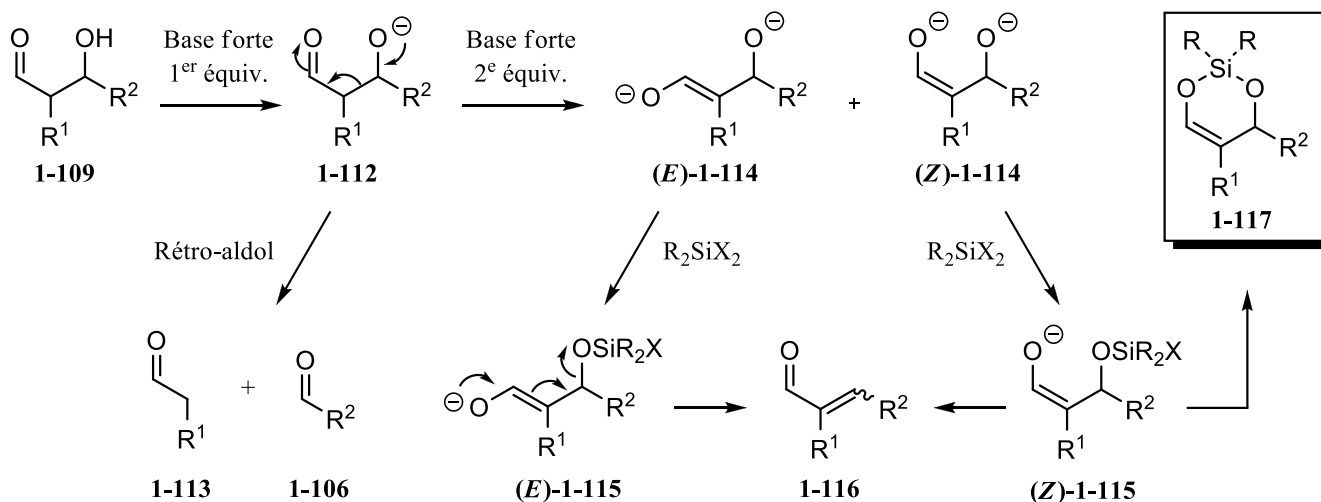
Pour comprendre ces résultats, nous avons postulé que, dans tous les cas, un premier hydrure sert à déprotoner l'alcool de **1-108**. Dans le cas du DIBAL-H, le diisobutylaluminat résultant est probablement trop encombré pour qu'une deuxième molécule de DIBAL-H ne vienne réduire l'amide. Par contre, dans le cas du LiAlH<sub>4</sub>, il est probable que l'aluminat issu de la déprotonation puisse effectuer une réduction intramoléculaire. Cependant, c'est probablement sa haute réactivité en tant qu'agent de réduction qui peut expliquer les rendements faibles et peu reproductibles obtenus. On pourrait imaginer des réactions secondaires de réduction du carbamate ou de sur-réduction de l'aldéhyde.

Le Red-Al®, quant à lui, offrait l'avantage d'un réducteur peu agressif comportant deux hydrures (schéma 1.23). Une fois le premier hydrure ayant réagi pour déprotoner l'alcool **1-108**, le second hydrure peut ainsi être livré de façon intramoléculaire sur le carbonyle **1-110** pour former le complexe **1-111**. Le traitement avec une solution aqueuse de sels de Rochelle vient donc décomplexer l'aluminium, libérant l'aldéhyde **1-109**. Avec l'aldéhyde **1-109** en main, le prochain objectif était de développer les conditions pour la formation de l'éther d'énol silylé cyclique.



### 1.6.1. Synthèse de l'éther d'énol silylé cyclique.

Notre stratégie repose sur la silylation de la forme énol de l'aldéhyde **1-109** par un agent silylant bis-électrophile. Pour y parvenir, on peut penser employer une base forte pour à la fois déprotoner l'alcool et former l'énolate de l'aldéhyde. Cette stratégie est néanmoins risquée pour plusieurs raisons (schéma 1.24).





Effectivement, si l'on pense utiliser un seul équivalent de base pour silyler l'anion alcoolate **1-112** d'abord, il existe un fort risque de réaction de rétro-aldol, qui serait indésirable. Si l'on utilise plutôt deux équivalents de base pour former le dianion **1-114**, cela résultera en un mélange d'énolate *Z* et *E* dont les proportions seront difficiles à contrôler. Après l'ajout de l'agent de silylation, l'énolate (*E*)-**1-115** devrait subir une élimination de type  $E_{1CB}$  menant à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **1-116**. L'énolate (*Z*)-**1-115**, quant à lui, pourra soit éliminer lui aussi à l'énal **1-116**, soit subir une silylation intramoléculaire pour donner le cycle désiré **1-117**. Toutes ces possibilités représentent un risque, et c'est pourquoi nous avons plutôt opté pour une méthode ne passant pas par un dianion du type **1-114**, mais plutôt par une activation avec un agent de silylation puissant en présence d'une base faible. Notre choix s'est porté sur les espèces bis(trifluorométhanesulfonate) de dialkylsilyl ( $R_2Si(OTf)_2$ ), commercialement disponibles, car elles présentent deux propriétés intéressantes. Tout d'abord, elles sont plus réactives que les espèces dichlorosilane dans la réaction de silylation de diols, comme démontré par Corey<sup>73</sup> lorsqu'il a étudié cette réaction. Ensuite, les triflates de trialkylsilyle sont fréquemment employés dans la formation d'éthers d'énol silylés car ils possèdent de bonnes réactivités en tant qu'acide de Lewis. Nous avons ainsi imaginé qu'il serait possible d'effectuer la silylation de l'alcool de **1-109** en utilisant une espèce bis(triflate), donnant le monotriflate **1-119** après déprotonation de l'oxonium **1-118** (schéma 1.25). Il peut exister un équilibre entre la forme aldéhyde **1-119** et la forme complexée **1-120** permettant l'énolisation de l'aldéhyde par une base faible, produisant ainsi directement l'éther d'énol silylé désiré **1-121**.

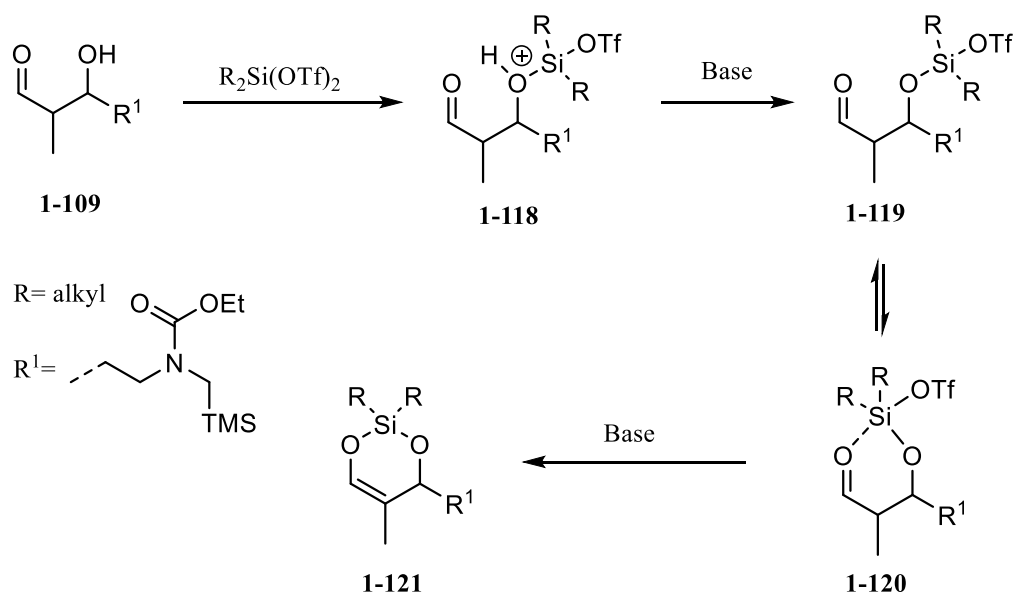
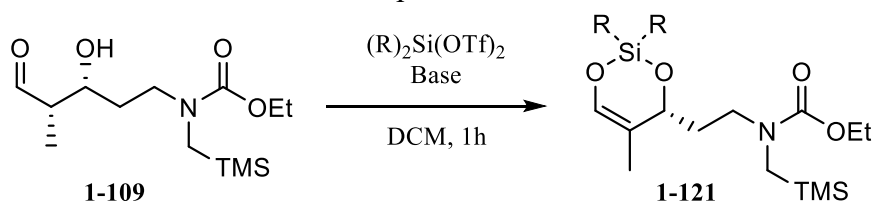


Schéma 1.25.

Dans l'étude de Corey<sup>73</sup> sur la silylation de diols, les silyléthers de *tert*-butyle étaient les plus difficiles à hydrolyser, et donc les plus stables. Nous avons donc commencé notre étude en utilisant des substituants *tert*-butyles sur l'atome de silicium en présence de la base de Hunig (DIPEA) (tableau 1.2, entrée 1). Malheureusement aucun produit désiré **1-121** n'a été détecté à l'issue de la réaction. L'encombrement stérique joue probablement ici un rôle important car changer les *tert*-butyles pour des *iso*-propyles a permis de finalement isoler **1-121** en faible quantité (entrée 2). Diminuer la température jusqu'à -40 °C a résulté en une augmentation significative du rendement (50%, entrée 3). Cependant, la réduire davantage, jusqu'à -78 °C, n'a eu pour effet que de ralentir la réaction (entrée 4). La présence d'une base est apparue comme essentielle (entrée 5). Une base trop forte comme le LDA (entrée 6) n'a pas été un choix productif, corroborant notre hypothèse discutée plus haut. Les autres bases aminées testées, soit la triéthylamine (entrée 7) et la 2,6-lutidine (entrée 8), ont permis d'obtenir le produit désiré dans des rendements inférieurs à ceux obtenus avec la DIPEA. L'ajout d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) n'a pas eu non plus d'impact positif sur le rendement de la réaction (entrée 9).

**Tableau 1.2.** Essais pour la formation de **1-121**.



Entrée	R	Base	Température	Rendement <sup>a</sup>
1	<i>t</i> -Bu	DIPEA	25 °C	0%
2	<i>i</i> -Pr	DIPEA	25 °C	17%
3	<i>i</i> -Pr	DIPEA	-40 °C	50%
4	<i>i</i> -Pr	DIPEA	-78 °C	25%
5	<i>i</i> -Pr	Aucune	-40 °C	0%
6	<i>i</i> -Pr	LDA	-40 °C	0%
7	<i>i</i> -Pr	Et <sub>3</sub> N	-40 °C	32%
8	<i>i</i> -Pr	2,6-lutidine	-40 °C	22%
9	<i>i</i> -Pr	DIPEA + DMAP <sup>b</sup>	-40 °C	27%

a) Les conditions utilisées employaient 1.30 équiv. d'agent de silylation et 3.00 équiv. de base. Aucune modification de ces proportions ne s'est révélée fructueuse. b) 0.10 équiv. de DMAP.

Nous nous sommes contentés temporairement du rendement obtenu dans l'entrée 3 pour aller tester la compatibilité de l'éther d'énol silylé cyclique dans la suite de la séquence. Cela consiste en la déprotection de l'azote puis sa formylation pour obtenir le formamide, nécessaire à la cyclisation de Vilsmeier-Haack.

### 1.6.2. Sélection du groupement protecteur de l'azote.

Une fois l'éther d'énol silylé **1-121** en main, il advenait de trouver des conditions de déprotection qui permettent de cliver le carbamate d'éthyle sans toucher à l'éther d'énol silylé. De nombreuses conditions réactionnelles ont été développées<sup>74</sup> pour effectuer le clivage d'un carbamate d'éthyle. Nombre d'entre elles ont été testées sur notre substrat (schéma 1.26), malheureusement aucune n'a permis d'obtenir l'amine **1-122** désirée. Le piégeage *in situ* par le *N*-formylbenzotriazole n'a connu aucun succès non plus, seule la dégradation du produit de départ **1-121** était observée.

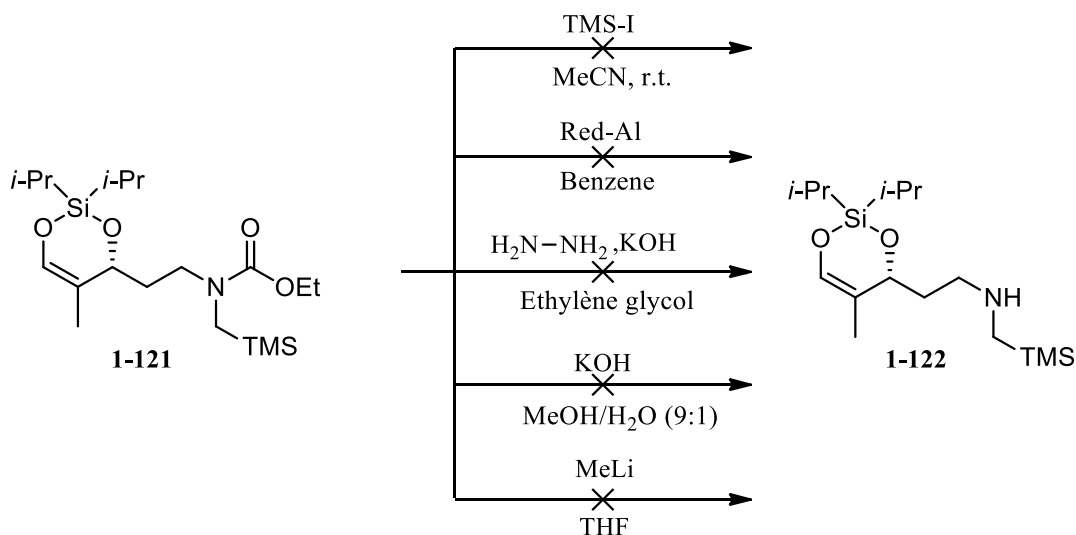


Schéma 1.26

Ces résultats indiquent que la fonction éther d'énol silylé ne tolère pas les conditions trop rudes nécessaires au clivage du carbamate d'éthyle. Effectivement les réactifs employés ici sont soit très nucléophiles, soit basiques, soit acides de Lewis. Il était donc nécessaire de trouver une façon de déprotéger l'azote dans des conditions moins drastiques, et idéalement neutres. Cela nous semblait peu réalisable en continuant à employer un carbamate d'éthyle, c'est pourquoi nous avons décidé d'explorer un autre type de carbamate.

Il existe une grande variété de carbamates décrits en tant que groupements protecteurs en synthèse organique, mais l'un d'entre eux nous a paru particulièrement adapté à notre problématique : le carbamate d'allyle. Effectivement, le clivage de ce genre d'espèce s'effectue en milieu neutre, par réaction de désallyloxy-carbonylation, catalysée par un catalyseur métallique, généralement du palladium(0). Le catalyseur va permettre de former un complexe  $\pi$ -allyl, qui sera piégé par un nucléophile présent dans le milieu. Cela résulte en la formation d'un acide carbamique qui va subir une réaction de décarboxylation pour donner l'amine désirée. Ce type de conditions serait idéal pour éviter les soucis observés lors de nos tentatives de clivage du carbamate d'éthyle. La synthèse du substrat **1-127** a donc été effectuée (schéma 1.27) en suivant la même séquence que pour la version employant un carbamate d'éthyle (schéma 1.22).

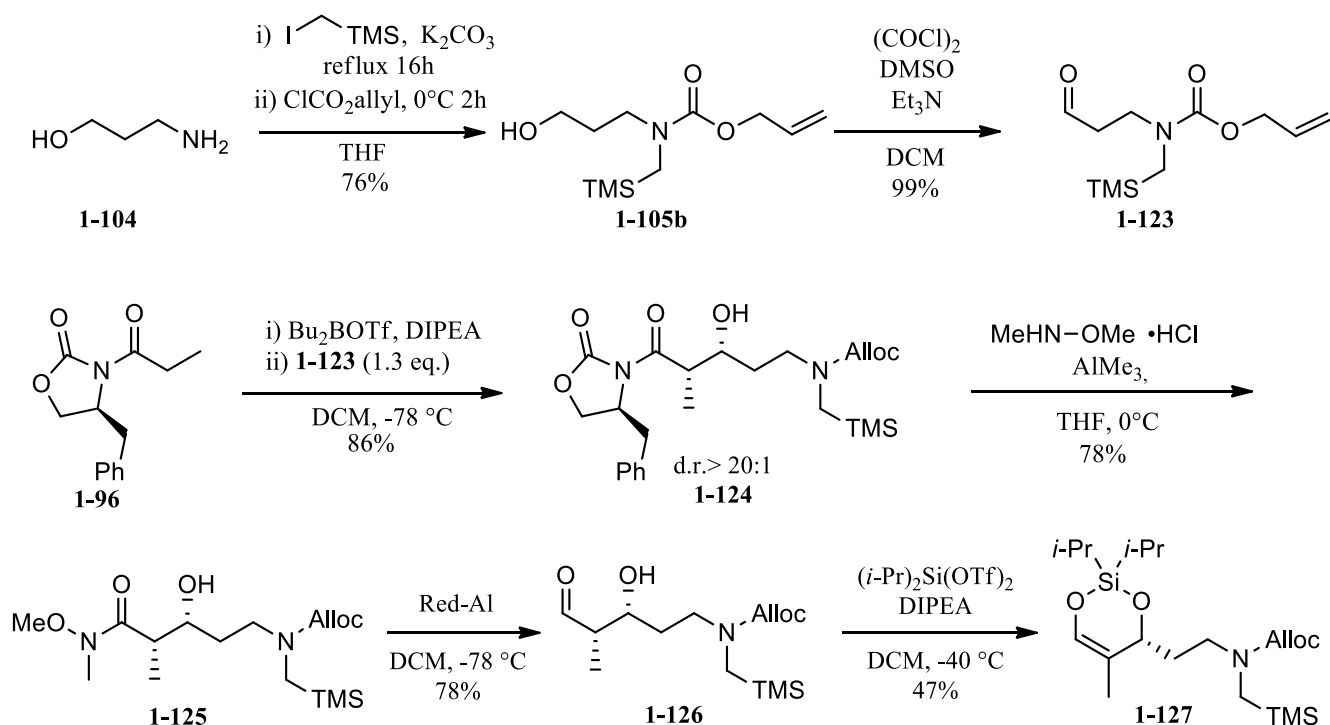


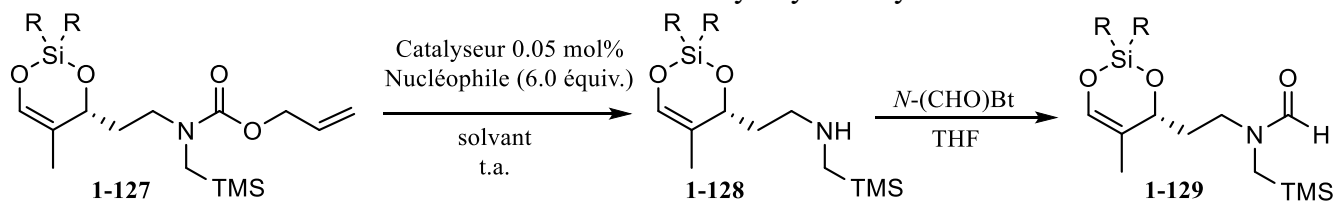
Schéma 1.27.

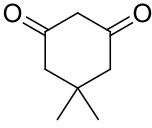
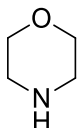
Cette séquence a fonctionné de façon similaire, donnant des rendements comparables à celle menant au carbamate d'éthyle **1-121**, y compris dans l'étape sensible de formation de l'éther d'énol silylé **1-127**. La réaction de désallyloxy-carbonylation a donc pu être testée sur ce dernier.

Notre choix s'est porté sur les systèmes utilisant un catalyseur de palladium et un nucléophile externe pour piéger le complexe  $\pi$ -allyl. Il est à noter que le nucléophile doit être souvent utilisé en fort excès afin d'éviter que l'amine formée par le clivage du carbamate ne réagisse avec le  $\pi$ -allyl pour donner

l'allylamine. Différentes conditions réactionnelles ont été testées sur **1-127** (tableau 1.3). Pour éviter des soucis d'isolation, nous avons décidé d'effectuer la formylation sur le produit brut de la réaction et le rendement rapporté en formamide **1-129** est pour les deux étapes.

**Tableau 1.3.** Test de réaction de désallyloxy-carbonylation de **1-127**.



Entrée	Catalyseur	Nucléophile	Solvant/durée	Rendement en <b>1-129</b>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	 <b>1-130</b>	THF/15 min	37%
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Bu <sub>3</sub> SnH	DCM/30 min	25%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	 <b>1-131</b>	THF/15 min	69%

Un des systèmes les plus fréquemment employés est celui développé par Kunz<sup>75</sup>, utilisant du tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) couplé à la dimédone (**1-130**) comme nucléophile. Ces conditions ont permis d'effectuer la déprotection de l'azote en seulement 15 minutes (entrée 1), les signaux caractéristiques du carbamate d'allyle ayant disparu en RMN du proton. Cependant, le rendement après formylation du produit **1-128** brut a été assez décevant (37%). Ceci peut s'expliquer par les difficultés rencontrées lors de l'isolation du formamide **1-129** : le mélange réactionnel comprend en effet la dimédone, l'allyldimédone, le benzotriazole ainsi que des résidus du catalyseur, rendant la purification du produit désiré peu triviale. Le deuxième système testé employait le dichlorure de bis(triphénylphosphine) palladium(II) et l'hydrure de tributylétain (entrée 2).<sup>76</sup> Ce dernier joue ici à la fois le rôle de réducteur pour l'obtention de l'espèce palladium(0) et celui de nucléophile. Si la réaction de désallyloxy-carbonylation a encore très bien fonctionné avec ce système, l'isolation de **1-129** s'est avérée tout aussi difficile qu'avec le premier système, résultant en un rendement médiocre. Notre problème semblait donc se situer dans l'excès nécessaire de réactif nucléophile compliquant l'isolation

du formamide **1-129**. Pour pallier à ceci, nous avons décidé d'utiliser la morpholine (**1-131**), d'une part car elle peut être extraite du mélange brut par évaporation sous vide du fait de son bas point d'ébullition (129 °C à pression atmosphérique), d'autre part car elle a déjà été employée pour piéger des complexes  $\pi$ -allyl.<sup>77</sup> Cette modification a été fructueuse car le produit désiré **1-129** a pu être isolé avec un rendement satisfaisant de 69% pour deux étapes.

### 1.6.3. Influence de la stéréochimie relative dans le produit d'aldol.

Une fois le groupement protecteur de l'azote défini, nous désirions investiguer la possibilité d'améliorer le rendement de la formation de l'éther d'énol **1-127**. Le principal sous-produit observé dans cette réaction est le produit d'élimination du groupement hydroxyle menant à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **1-130**. L'importance de la stéréochimie relative entre le méthyle et l'alcool dans le produit de départ était particulièrement intrigante. Seul le diastéréoisomère *syn* **1-126** a été employé jusque-là. Or, si l'on étudie les différentes conformations chaises réactives lors de l'étape de cyclisation, on peut observer une différence notable dans la favorisation des chemins réactionnels (schéma 1.28).

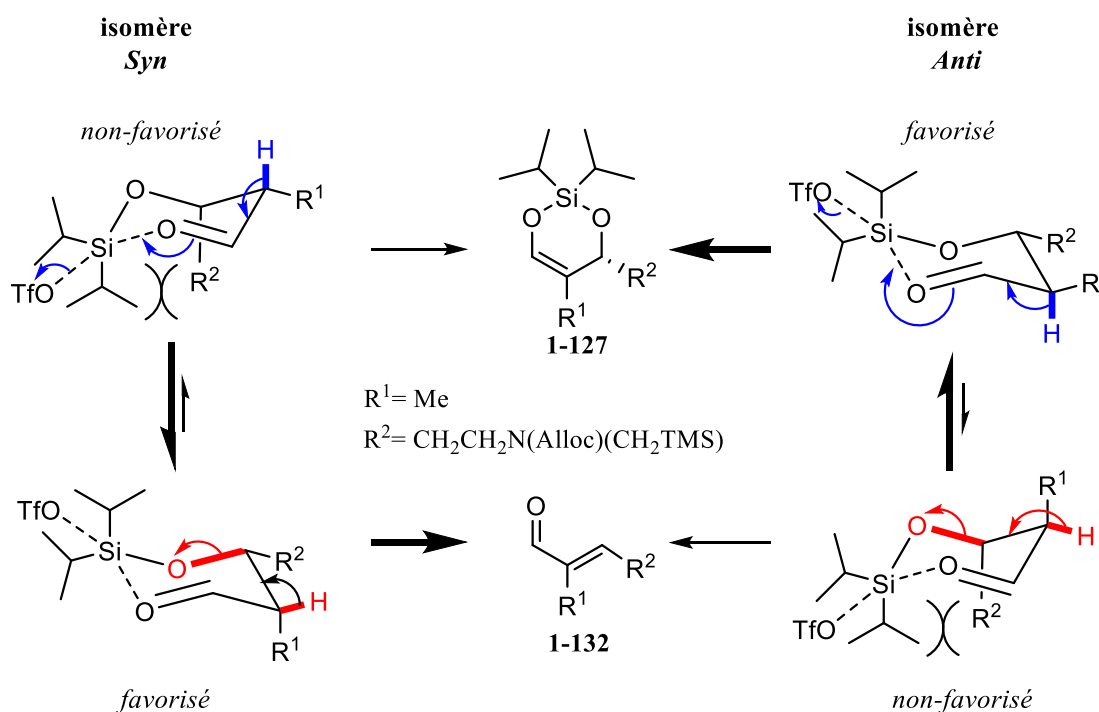


Schéma 1.28

Effectivement, dans le cas où les substituants du produit d'aldol sont dans une relation *syn*, seul un des substituants peut être en position équatoriale. De plus, dans l'état de transition chaise minimisant l'interaction 1,3-diaxiale avec les substituants *iso*-propyles, le lien C-H du proton devant être arraché n'est pas aligné avec le système  $\pi$  du carbonyle, mais avec le lien C-O menant au produit d'élimination **1-132**. Au contraire, si le produit d'aldol présentait une relation *anti* entre ses substituants, il existe une conformation chaise réactive où ceux-ci sont tous les deux en position équatoriale, et le proton acide est cette fois correctement aligné avec le système  $\pi$  du carbonyle. Cela devrait donc favoriser la formation du produit désiré **1-127** par rapport à la réaction d'élimination.

La réaction menant au produit d'aldol *anti* **1-131** a donc été effectuée en suivant la modification de l'aldol d'Evans développée par Heathcock<sup>78</sup> en 1991 (schéma 1.29), qui consiste à utiliser un équivalent de dibutyltriflate de bore supplémentaire agissant comme acide de Lewis sur l'aldéhyde. Cela empêche l'obtention d'un état de transition de type Zimmerman-Traxler, et mène à une relation *anti* entre les substituants. Il est notable que cette méthode n'influe pas sur la stéréochimie absolue au carbone portant le groupement hydroxyle qui reste la même que dans une réaction d'aldol d'Evans classique. Cela est important car c'est ce centre chiral qui devrait contrôler la stéréochimie dans l'étape clef. La suite de la séquence synthétique s'est déroulée comme pour le produit d'aldol *syn* pour fournir l'aldéhyde **1-134**.

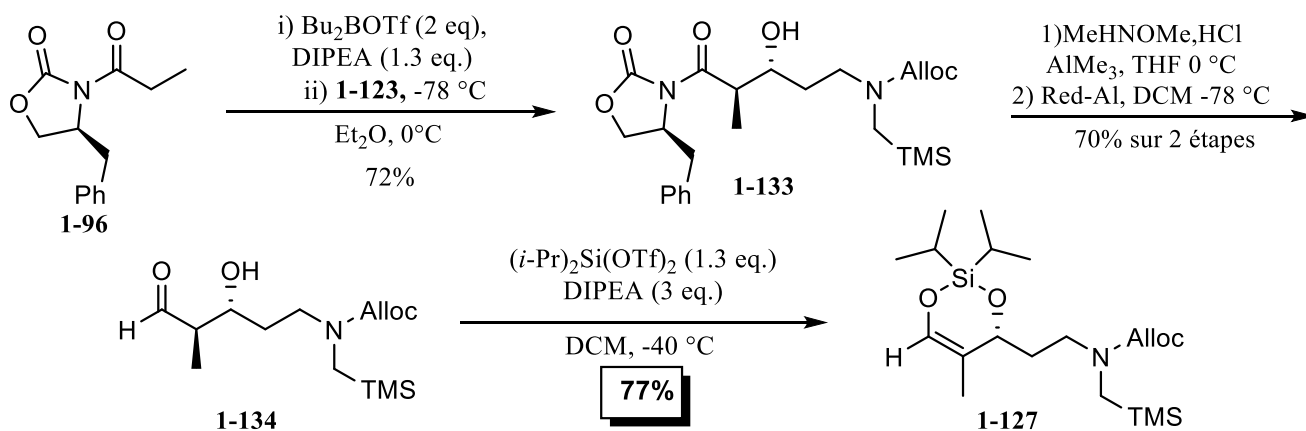


Schéma 1.29

L'étape de formation de formation de l'éther d'énol silylé cyclique **1-127** a montré une forte augmentation du rendement en employant le produit *anti* **1-134** (77%, schéma 1.29) par rapport au substrat *syn* **1-128** (47%, schéma 1.27). Ce résultat sans appel corrobore donc bien notre hypothèse, et suggère donc d'utiliser une réaction menant au produit d'aldol *anti* dans nos travaux suivants. De plus, le rendement

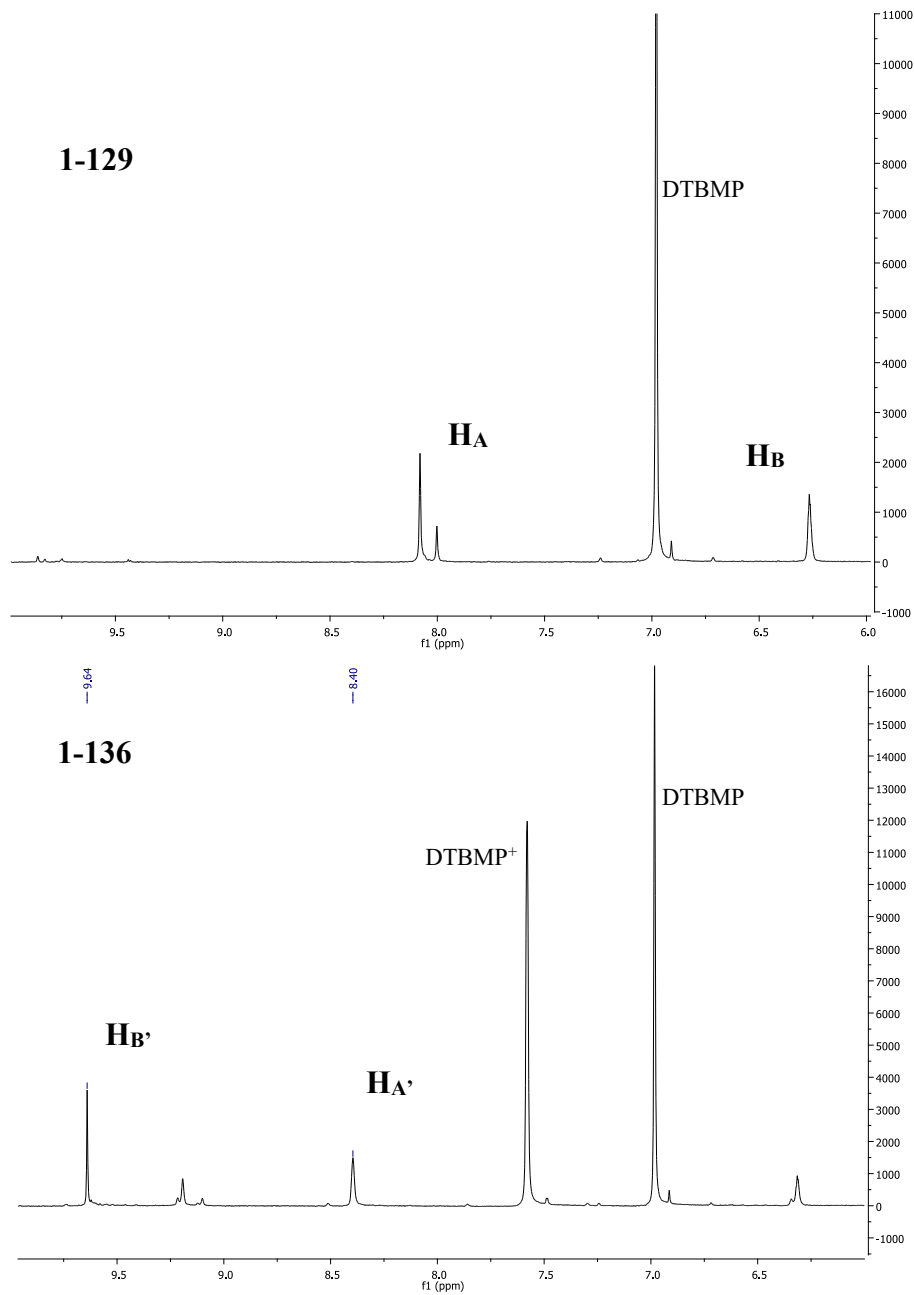
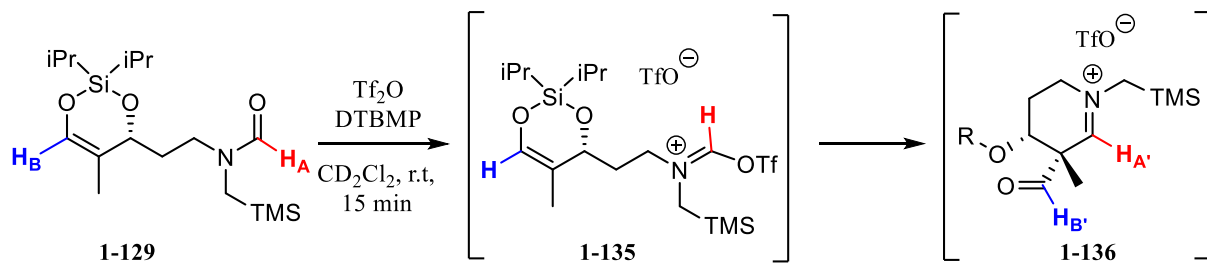
obtenu pour cette transformation nous a semblé satisfaisant pour l'appliquer à notre plan de synthèse. Le dernier inconnu à explorer était le potentiel nucléophile de l'éther d'énol silylé pour le piégeage intramoléculaire du formamide activé.

#### 1.6.4. Test de la nucléophilie.

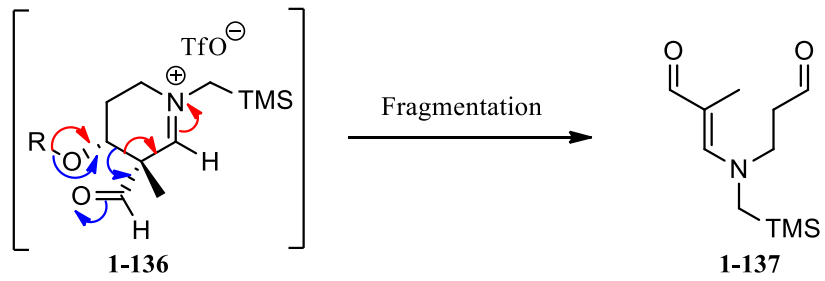
Afin d'évaluer la capacité de notre substrat à effectuer la cyclisation de type Vilsmeier-Haack désirée, nous avons décidé de soumettre le formamide **1-129** aux conditions que nous employons couramment dans le laboratoire. L'activation du formamide a été effectuée par l'anhydride triflique en présence de *tert*-butylméthylpyridine (DTBMP) dans le dichlorométhane deutéré, et la réaction de piégeage de l'ion triflyliminium **1-135** a été suivie par spectrométrie RMN du proton (figure 1.5).

En seulement 15 minutes, nous avons observé un changement important et total des déplacements chimiques de protons caractéristiques de **1-129**, **H<sub>A</sub>** et **H<sub>B</sub>**, qui sont passés respectivement de  $\delta_A = 8.08/8.00$  ppm (deux rotamères sont présents pour **H<sub>A</sub>**) à  $\delta_{A'} = 8.40$  ppm et de  $\delta_B = 6.27$  ppm à  $\delta_{B'} = 9.64$  ppm. Ces deux nouvelles valeurs de déplacement chimique  $\delta_{A'}$  et  $\delta_{B'}$  sont cohérentes avec la présence d'un iminium et d'un aldéhyde, ce qui est donc de bon augure pour la formation de **1-136**. Ce résultat apporte un bon indice de confiance quant à la capacité de l'éther d'énol à être employé dans notre plan synthétique, mais il existe néanmoins des soucis potentiels. Effectivement, en observant l'intermédiaire iminium **1-136**, on peut observer que sa structure serait susceptible de subir une réaction de fragmentation indésirable de type rétro-aldol menant à l'amide vinylogue **1-137** (schéma 1.30). En effet, le groupement R sur l'oxygène devant être une espèce de silicium (de nature difficile à prédire pour l'instant), il risque d'être clivé lors de la génération de l'ylure d'azométhine par désilylation. Si l'on forme un alcoolate lors cette transformation, on s'expose à la possibilité de voir ces réactions se produire.





**Figure 1.5.** Observation de la cyclisation de **1-131** par spectrométrie RMN du proton (300 MHz).



**Schéma 1.30.**

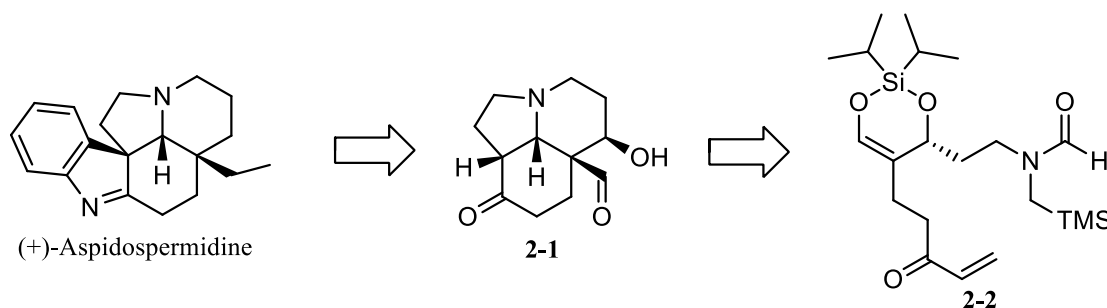
Toutefois, si l'ylure d'azométhine est formé, il se peut que la réaction de cycloaddition dipolaire intramoléculaire se produise plus rapidement. La seule façon possible de répondre à cette question était de tester la séquence de cyclisation sur le substrat envisagé dans notre plan de synthèse et nous nous sommes donc lancés dans la synthèse du précurseur de la molécule impliquée dans l'étape clef.

CHAPITRE 2 : APPROCHE VERS LE SQUELETTE DES ALCALOÏDES DE LA FAMILLE  
*ASPIDOSPERMA*.

**2.1. Plan de synthèse vers la molécule impliquée dans l'étape clef.**

2.1.1 Analyse rétrosynthétique

Comme discuté dans l'introduction, notre approche vers le squelette pentacyclique des alcaloïdes de type *Aspidosperma* repose sur l'installation du groupement indoline sur le tricyclique **2-1** par une réaction d'indolisation de Fischer (schéma 2.1).<sup>48a</sup> Ce tricycle n'est autre que le produit de la séquence de cyclisation de Vilsmeier-Haack/cycloaddition dipolaire-1,3 effectuée en utilisant le précurseur **2-2**.



**Schéma 2.1**

L'énone, qui est un groupement fonctionnel sensible, dans le précurseur **2-2** serait introduite à la fin de la séquence par oxydation de l'alcool allylique correspondant **2-3** (schéma 2.2). Ce dernier serait préparé à partir de l'hydroxyaldéhyde **2-4**, où l'alcool allylique serait protégé par un groupement protecteur à retirer plus tard dans la séquence. En suivant la même stratégie que pour le modèle du chapitre précédent, le contrôle stéréochimique serait obtenu en utilisant une réaction d'aldol d'Evans<sup>78</sup> pour fournir **2-5**. L'aldéhyde **2-7** serait issu du 3-aminopropanol (**2-8**), et l'autre partenaire d'aldol **2-6** proviendrait de l'oxydation de la position allylique de l'alcène **2-9**, dont le groupement hydroxyle sera immédiatement protégé. L'intermédiaire **2-9** serait préparé à partir de l'acide hept-6-énoïque (**2-10**).<sup>79</sup> Il était donc nécessaire, avant de mettre ce plan de synthèse en œuvre, de déterminer quel groupement protecteur utiliser sur l'alcool allylique **2-6**.

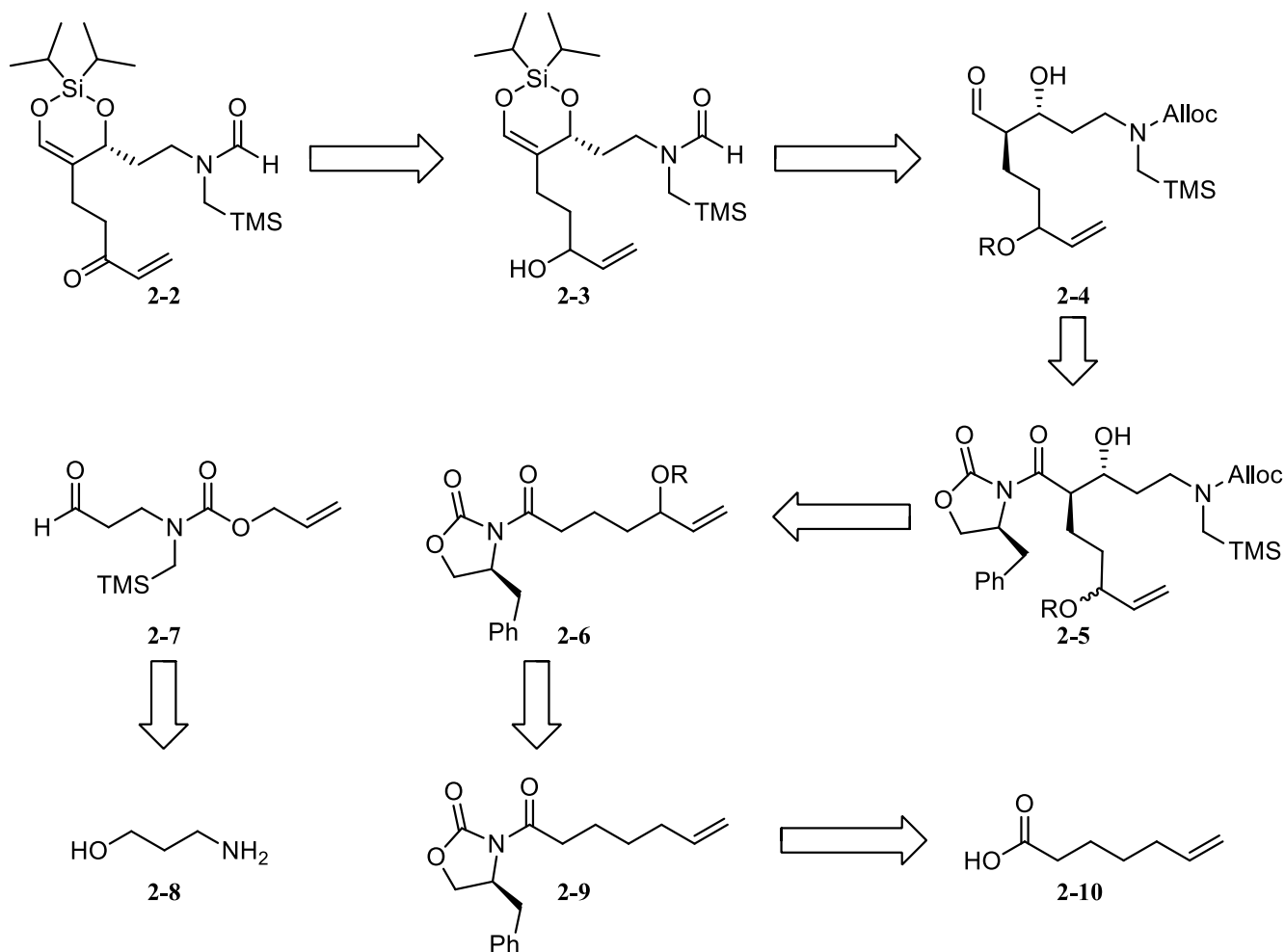
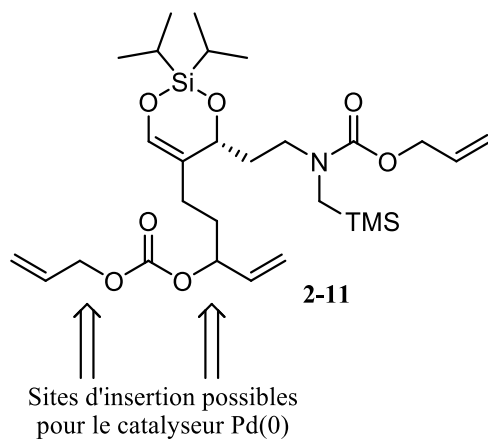


Schéma 2.2

### 2.1.2. Choix du groupement protecteur de l'alcool allylique.

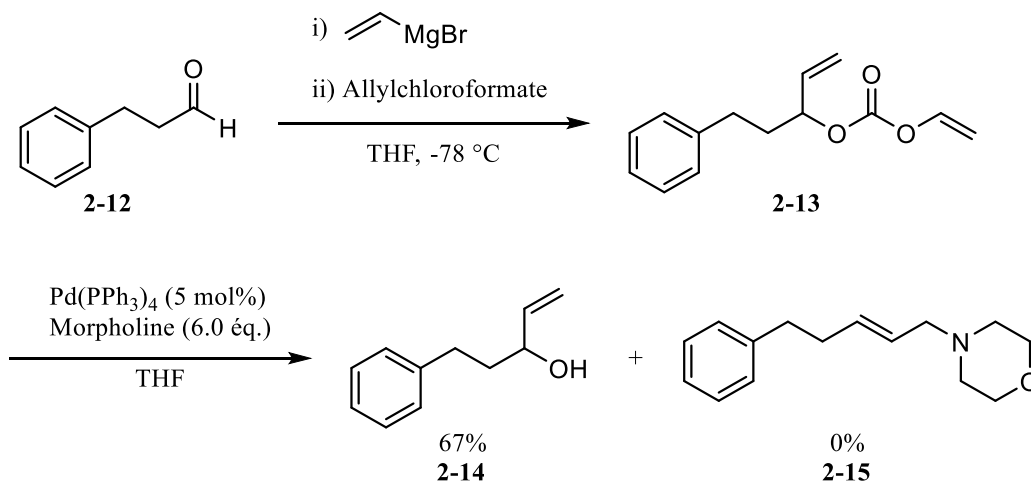
Considérant que la fonction alcool doit être déprotégé après la formation de l'éther d'énol silylé cyclique, il était nécessaire de trouver un groupement donc les conditions de déprotection étaient compatibles avec ce dernier. Cela nous a ramené à la même problématique que pour la sélection du groupement protecteur de l'atome d'azote pour lequel nous nous étions tournés vers le carbamate d'allyle (section 1.6.3). Nous avons donc imaginé qu'il serait idéal de pouvoir utiliser le même groupement protecteur sur l'alcool allylique et de déprotéger à la fois le groupement amine et le groupement alcool dans la même étape synthétique. Ceci était envisageable car nous savions qu'il est possible d'effectuer la formylation subséquente de l'amine sélectivement en présence d'un groupement alcool. Cependant, la position allylique du groupement alcool soulevait une question sur la régiosélectivité de la réaction de

désallyloxy-carbonylation du carbonate, qui est bis-allylique, et donc sur la viabilité de cette idée. Effectivement, l'insertion du palladium(0) pourrait se produire aux deux sites allyliques du carbonate et l'insertion à la position de la chaîne reliée à l'éther d'énol silylé (à droite du carbonate) serait improductive.



**Figure 2.1:** Souci potentiel de régiosélectivité

Néanmoins, cette position est légèrement plus encombrée, et l'on peut penser que cela résulterait en une sélectivité vers la position désirée allyloxy primaire du carbonate). Afin d'élucider ceci, nous avons décidé d'étudier cette réaction sur un substrat rapidement accessible tel le carbonate **2-13** (schéma 2.3).



Le carbonate bis-allylique **2-13** a donc été préparé à partir de l'hydrocinnamaldéhyde (**2-12**) par addition de bromure de vinylmagnésium et piégeage de l'alcoolate résultant par le chloroformiate d'allyle. Ce

carbonate d'allyle **2-13** a ensuite été soumis aux conditions de désallyloxy-carbonylation développées pour le clivage du carbamate **1-127**. Seul l'alcool allylique **2-14**, provenant de l'insertion du palladium dans la position la moins encombrée, a été isolé à l'issue de cette réaction, et aucune trace du produit **2-15** n'a été détectée. Ce dernier serait normalement le produit de piégeage du  $\pi$ -allyl palladium issu de l'insertion du métal dans la position la plus encombrée, que nous souhaitons éviter. Ceci est donc un bon indicateur que la régiosélectivité est celle que nous désirions, et qu'ainsi un carbonate d'allyle serait une option viable dans la synthèse du précurseur de cyclisation **2-2**. Nous avons donc démarré notre synthèse dans l'espoir de déprotéger les atomes d'azote et d'oxygène dans la même étape.

## 2.2. Synthèse de l'aldéhyde **2-21**

### 2.2.1 Voie passant par l'amide de Weinreb **2-20**

La synthèse a été effectuée en suivant une voie similaire à celle développée pour la synthèse du substrat modèle **1-127**. L'aldéhyde **1-123** employé pour la réaction d'aldol a été obtenu de la même façon (schéma 2.4). En parallèle, l'acide hept-6-énoïque (**2-10**) a été couplé avec l'auxiliaire chiral en formant *in situ* l'anhydride mixte avec le chlorure de pivaloyle.<sup>79</sup> Une oxydation allylique a ensuite été réalisée sur le substrat **2-9** en employant du dioxyde de sélénium en quantité catalytique et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle comme co-oxidant. Cette réaction devait être néanmoins stoppée après deux heures, bien que seulement 50% du produit de départ ait réagi, afin d'éviter une sur-oxydation jusqu'à l'énone. Le rendement corrigé de cette réaction reste satisfaisant (97%), et en répétant deux fois le cycle d'oxydation sur l'alcène **2-9** récupéré, 90% de la quantité du substrat initial a pu être converti en alcool allylique **2-17**. Ce dernier a été transformé en carbonate d'allyle **2-18** en utilisant le chloroformiate d'allyle. Il est à noter que le ratio 3 : 2 de DCM/pyridine est d'une importance cruciale pour obtenir de bons rendements en produit **2-18**. La réaction d'aldol entre ce dernier et l'aldéhyde **1-123** a été réalisée en utilisant les conditions de Heathcock<sup>78</sup> menant au produit *anti*, puis l'auxiliaire chiral a été clivé par une réaction de transamidation,<sup>80</sup> qui a permis d'obtenir l'amide de Weinreb **2-20**.

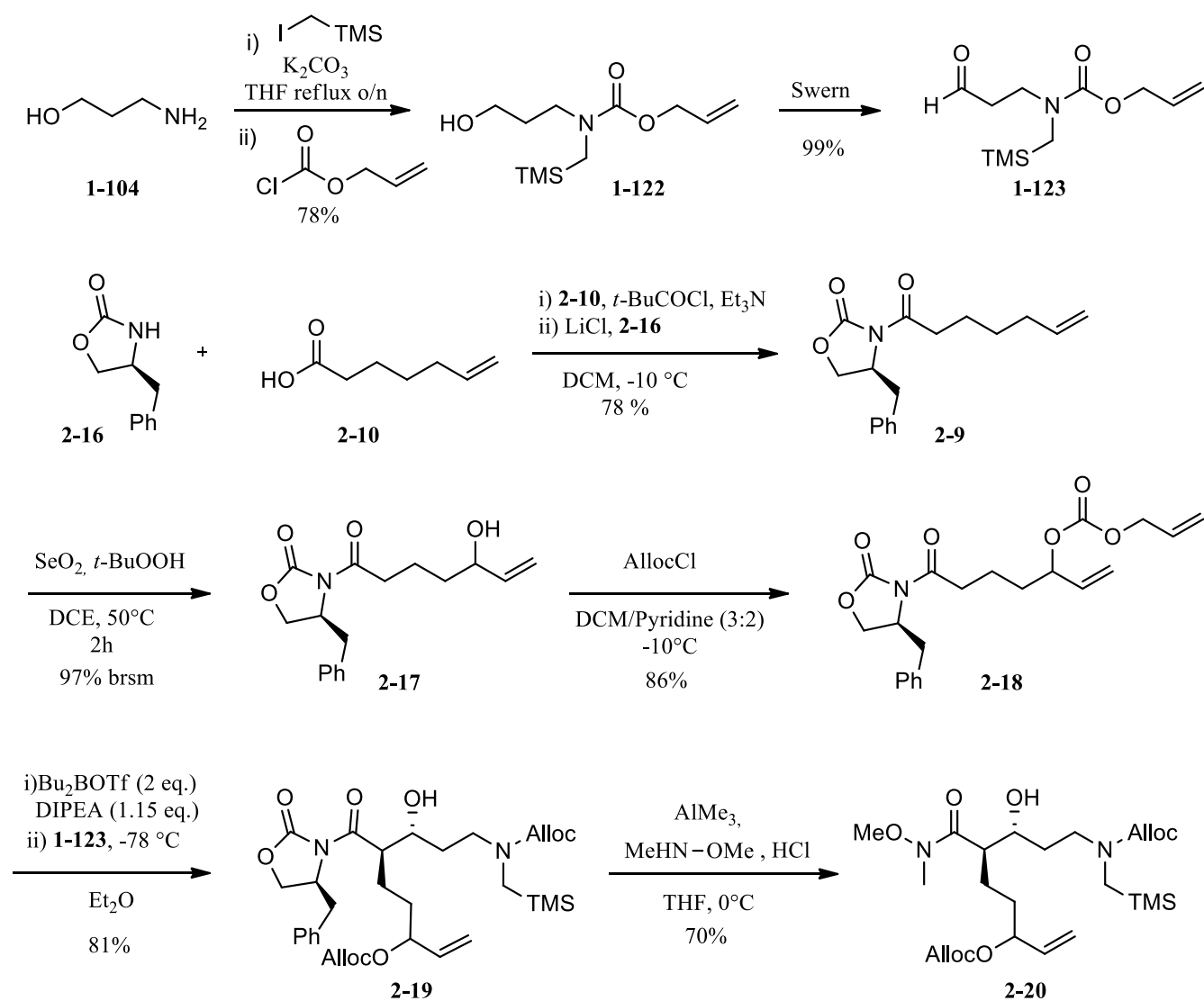
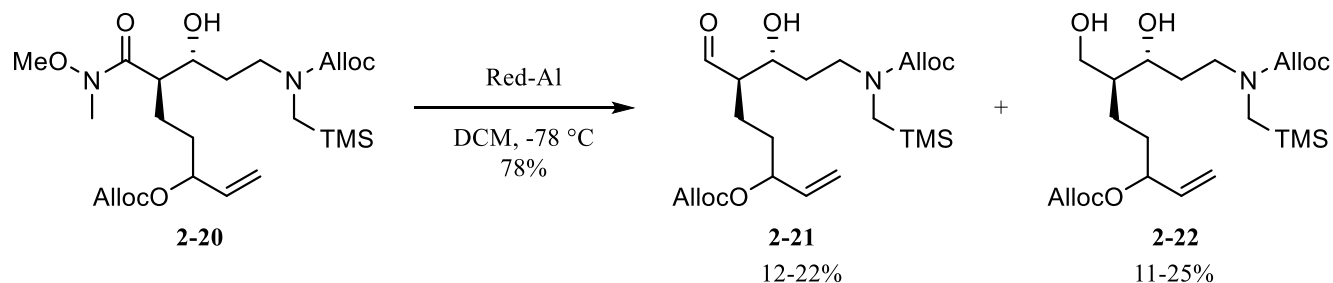


Schéma 2.4.

Malheureusement, la réduction de ce substrat s'est révélée plus problématique que dans le cas du substrat modèle **1-125** (schéma 1.27). Les conditions employées, utilisant le Red-Al® en comme agent réducteur, n'ont pas permis d'obtenir l'aldéhyde désiré **2-21** avec un bon rendement (schéma 2.5) et faisaient preuve d'une faible reproductibilité. De plus, des produits de sur-réduction, tel le diol **2-22**, étaient fréquemment obtenus en quantité équivalente à l'aldéhyde.



**Schéma 2.5**

Il serait néanmoins possible d'oxyder sélectivement la fonction alcool primaire de **2-22**. Devant ces résultats, nous avons décidé qu'employer une voie passant par le diol **2-22** comme intermédiaire pouvait être avantageuse. La réduction pourrait s'effectuer à partir du produit d'aldol **2-19**, ce qui permet de s'affranchir de l'étape de transamidation.

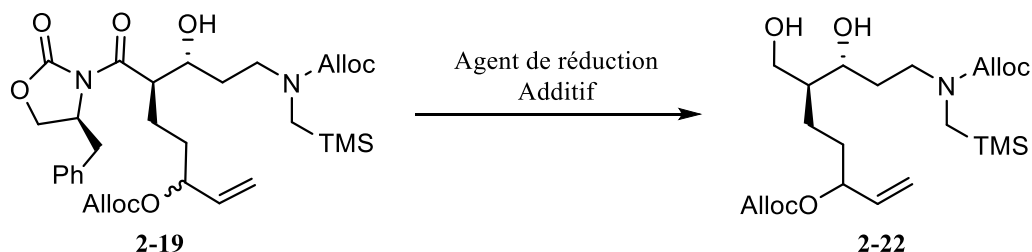
### 2.2.2. Voie passant par la réduction directe du produit d'aldol **2-19**.

Cette étape s'est toutefois avérée problématique. Une liste non-exhaustive des conditions testées pour effectuer la réduction directe de **2-19** au diol **2-22** est représentée dans le tableau 2.1. Quel que soit l'agent réducteur employé (entrées 1 à 7), le rendement en **2-22** n'excédait pas 30%.

Nous avons aussi envisagé la possibilité d'augmenter l'électrophilie du carbonyle du produit **2-19** dont nous désirions effectuer la réduction en employant un acide de Lewis comme additif (entrées 8 à 11), ou un réactif de réduction fortement complexant (entrée 12). Nous espérons que cela permettrait d'accélérer la réaction de réduction et nous permettrait d'arrêter la réaction plus rapidement, atténuant ainsi l'occurrence de réactions secondaires. Malheureusement, ceci n'a eu que peu ou pas d'effet positif sur le rendement en produit **2-22** obtenu. Le meilleur rendement était ainsi de 42% lorsque du LiCl était ajouté comme additif en large excès. Cependant, lors de cette réaction, un sous-produit inconnu était obtenu en quantité équivalente au produit désiré.



**Tableau 2.1.** Agents de réduction testés pour l'obtention de **2-22**.



Entrée	Agent réducteur	Additif	Solvant, Température	Rendement en <b>2-22</b>
1	NaBH <sub>4</sub>	-	THF/H <sub>2</sub> O, t.a	20% <sup>a</sup>
2	LiBH <sub>4</sub>	-	THF, 0°C	29% <sup>a</sup>
3	Red-Al®	-	DCM, -78°C	0% <sup>b</sup>
4	LiBH(OEt) <sub>3</sub>	-	THF, 0°C	10% <sup>a</sup>
5	BH <sub>3</sub> -THF	-	THF, t.a	0% <sup>a</sup>
6	LiAlH <sub>4</sub>	-	THF, 0°C	18% <sup>a</sup>
7	LiBH <sub>4</sub>	MeOH (5.0 eq.)	THF, 0°C	30% <sup>a</sup>
8	LiBH <sub>4</sub>	LiCl (10 equiv.)	THF, 0°C	42% <sup>c</sup>
9	NaBH <sub>4</sub>	MgBr <sub>2</sub> -OEt <sub>2</sub> (1.0 equiv.)	DCM,	0% <sup>a</sup>
10	LiBH <sub>4</sub>	Bu <sub>3</sub> B/AcOH	THF 0°C	22% <sup>a</sup>
11	NaBH <sub>4</sub>	CaCl <sub>2</sub>	MeOH, t.a	19% <sup>a</sup>
12	Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	-	THF, 0°C	0% <sup>a</sup>

a) 4.0 équiv. d'agent de réduction. b) 1.5 équiv. de Red-Al®. c) 2.1 équiv. de LiBH<sub>4</sub>.

Nous avons donc focalisé notre effort sur l'élucidation de la structure du produit inconnu. Ce dernier s'est révélé être en réalité un mélange équimolaire des deux alcools **2-23** et **2-24**, dont la séparation sur colonne de silice est très délicate. Leur formation peut s'expliquer par une réaction de fragmentation de type rétro-aldol (schéma 2.6). Effectivement, la déprotonation de l'alcool libre dans le produit **2-19** par l'agent de réduction a d'abord lieu puis la réduction du carbonyle s'effectue pour donner **2-26**. L'auxiliaire chiral **2-16** est ainsi clivé pour former le β-alkoxyaldéhyde **2-27** qui doit subir une réaction de rétro-aldol. Les deux aldéhydes résultants sont réduits par l'excès de réactif pour donner les deux alcools **2-23** et **2-24**. La façon évidente de résoudre ce problème était donc de protéger l'alcool libre pour empêcher la réaction de rétro-aldol, ce qui favoriserait la réduction de l'aldéhyde **2-27** et donc devrait résulter en une augmentation de rendement en diol **2-22**.

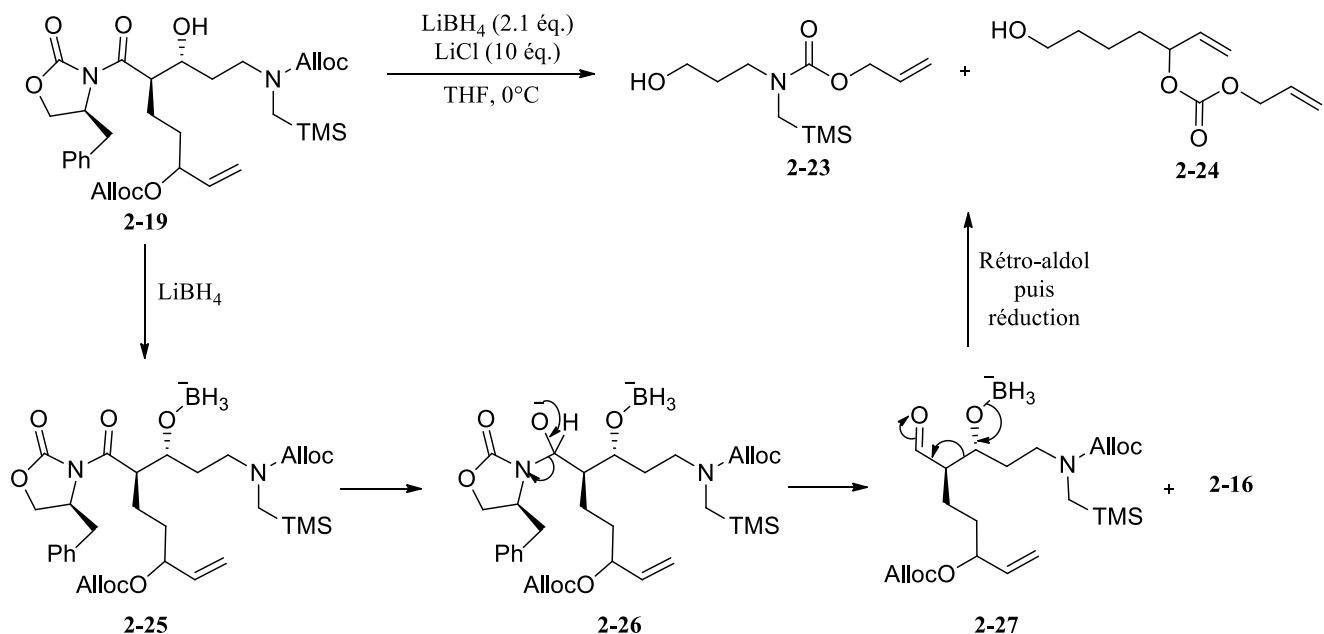


Schéma 2.6

L'alcool **2-19** a donc été protégé par un groupement triméthylsilyle (TMS), et le substrat protégé **2-28** a pu être réduit au diol **2-22** avec un rendement de 86% (schéma 2.7). De plus, le groupement TMS est clivé lors du traitement en milieu acide (HCl aq. 1 N) nécessaire pour parachever la réaction de réduction, ce qui nous affranchit donc d'une étape supplémentaire de déprotection de l'alcool. L'alcool primaire **2-22** a été oxydé sélectivement au moyen d'une réaction utilisant une quantité catalytique de TEMPO et de *N*-chlorosuccinimide comme co-oxydant pour fournir l'aldéhyde désiré **2-29**.<sup>81</sup>

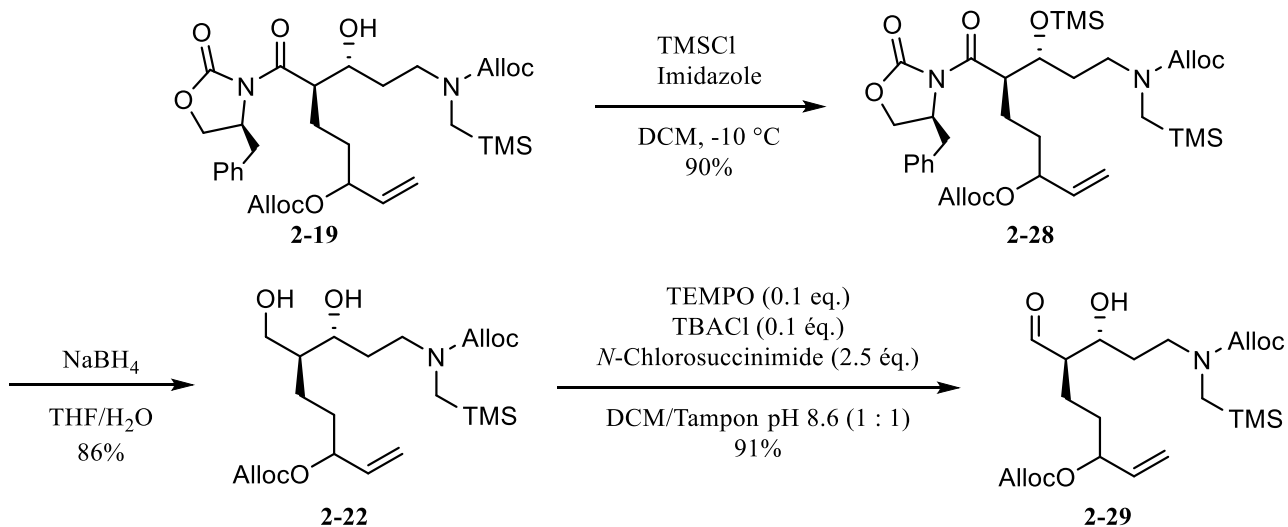


Schéma 2.7

### 2.3. Synthèse du précurseur de l'étape clef 2-33 et test de la séquence de cyclisation.

De façon gratifiante, la formation de l'éther d'énol silylé cyclique a fonctionné aussi bien avec l'aldéhyde **2-29** qu'avec le substrat modèle **1-134** (schéma 2.8). La réaction de désallyloxy-carbonylation a pu être effectuée sur le carbamate **2-30** pour déprotéger à la fois l'alcool comme l'amine, et le produit brut réactionnel a été soumis directement aux conditions de formylation pour fournir le formamide **2-32**. Enfin, le précurseur de cyclisation **2-33** a été obtenu au moyen d'une oxydation au réactif de Dess-Martin de l'alcool **2-32** en position allylique.

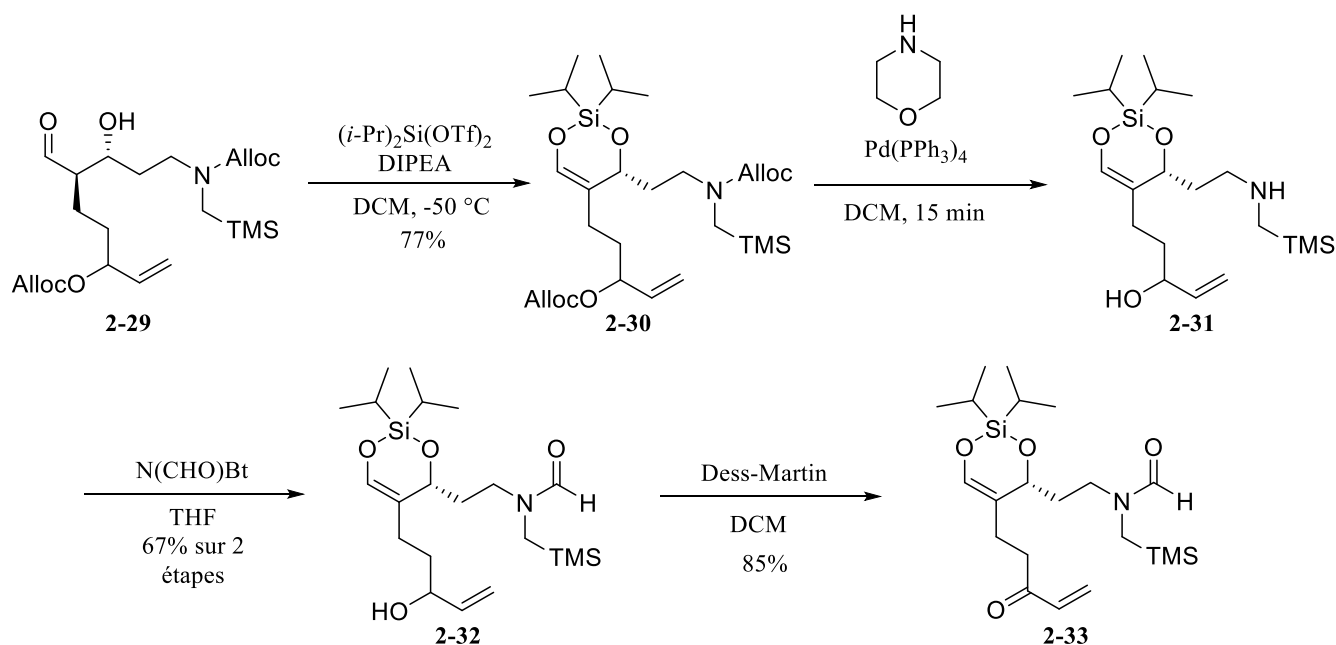


Schéma 2.8

Une fois le précurseur de cyclisation en main, il a été possible d'effectuer quelques tests pour la séquence de cyclisation envisagée. Malheureusement, lorsque **2-33** a été soumis aux conditions d'activation du formamide que nous employons habituellement (schéma 2.9),<sup>53c, 62, 82</sup> seule la dégradation totale du produit de départ était observée. Lorsque cette étape a été testée à  $-78^\circ\text{C}$ , le produit de départ est resté inchangé, ce qui signifie que le formamide n'a pas été converti en ion triflyliminium **2-34**. Cette réaction s'est de plus révélée incomplète à  $-20^\circ\text{C}$  et l'intermédiaire **2-34** n'a pas été observé, probablement pour les mêmes raisons d'instabilité ayant menées à la décomposition, lorsque la réaction était effectuée à température ambiante.

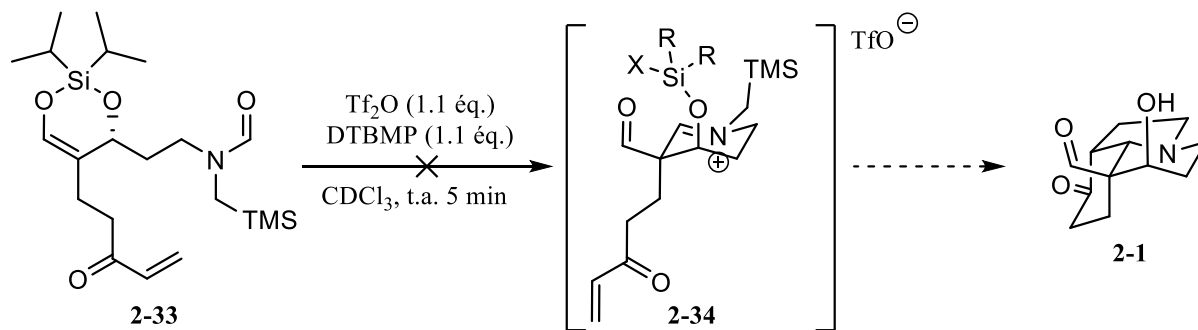


Schéma 2.9

Ces résultats montrent donc une incompatibilité entre la stabilité de l'intermédiaire **2-34** et notre volonté d'employer un ylure d'azométhine généré par désilylation pour effectuer la cycloaddition dipolaire menant au tricycle **2-1**. En effet, les résultats précédents en la matière obtenus dans notre laboratoire ont montré que des températures d'au moins 25°C étaient nécessaires pour former l'ylure d'azométhine non-stabilisé.<sup>50, 82</sup> Or, l'intermédiaire **2-34** se dégradant rapidement à cette température, il sera impossible d'obtenir l'ylure de cette façon dans notre cas. C'est pourquoi nous avons décidé de modifier notre approche et de changer le groupement TMS par un groupement électroattracteur afin de générer un ylure d'azométhine stabilisé par déprotonation, sachant que cette réaction peut s'effectuer à des températures plus basses.<sup>53b, 53c</sup>

#### 2.4. Utilisation d'un ylure d'azométhine stabilisé.

Initialement, nous souhaitions employer un ylure généré par désilylation afin de n'avoir aucune substitution sur le cycle pyrrolidine, car les molécules naturelles ciblées n'en présentent généralement pas. L'incorporation d'un groupement électroattracteur, qui n'est pas clivé durant la séquence de cyclisation, signifie que celui-ci devra être enlevé par la suite. Ainsi, nous avons décidé d'employer un groupement nitrile, qui a déjà fait ses preuves pour la génération d'ylure d'azométhine par déprotonation de l'ion iminium correspondant, et qui peut être retiré grâce à une simple réaction de réduction. La synthèse du précurseur de l'étape clef a donc été effectuée selon la même route que pour le précédent (**2-33**), en effectuant l'alkylation du 3-aminopropanol (**1-05**) avec du bromoacétonitrile plutôt que de l'iodotriméthylsilane (schéma 2.10). La séquence s'est déroulée avec des rendements similaires à celle employée pour le substrat **2-33** (schémas 2.7 et 2.8), sauf pour la réaction de formation de l'éther d'énol silylé **2-41** dont le rendement est moitié moindre.

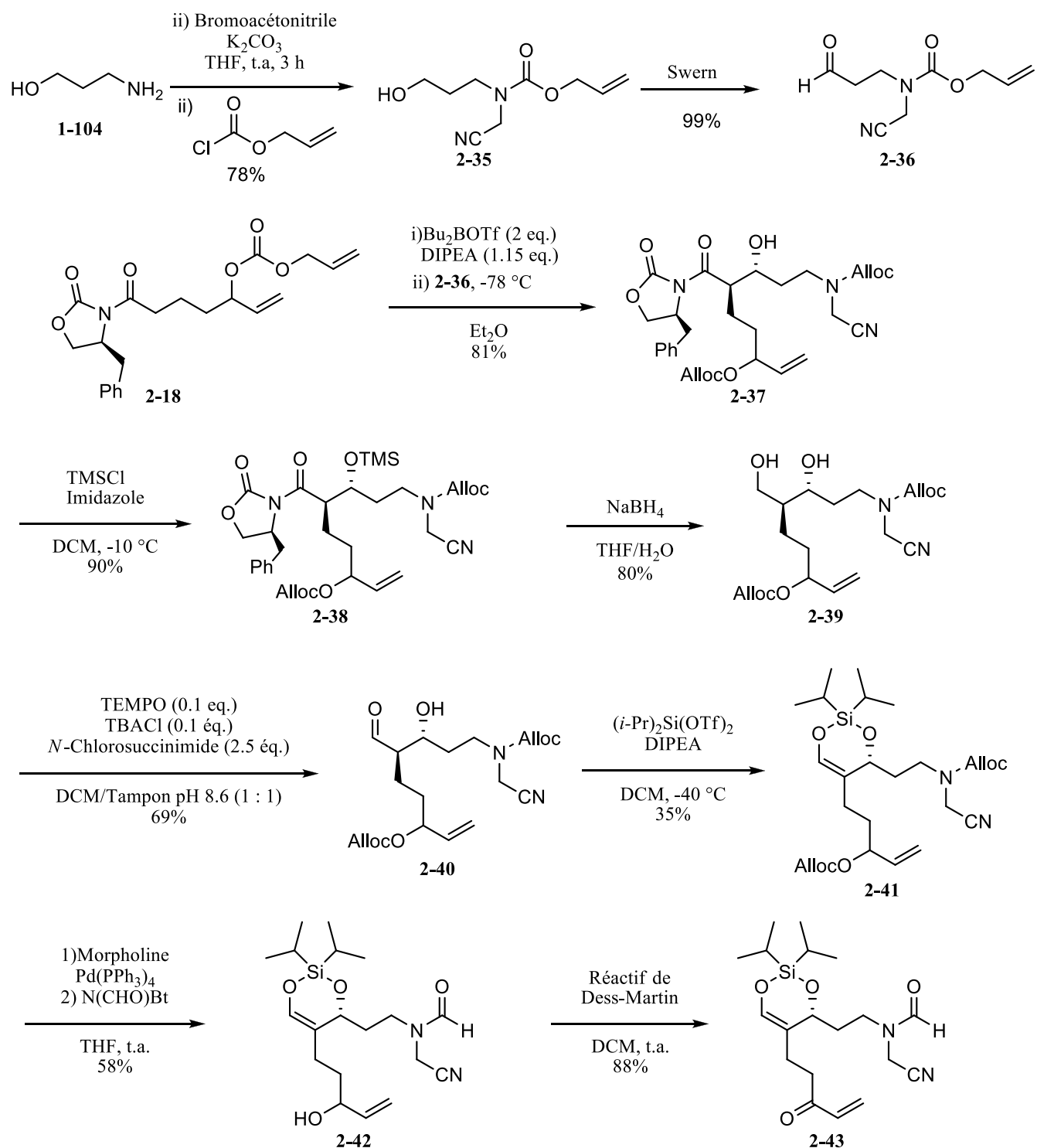


Schéma 2.10

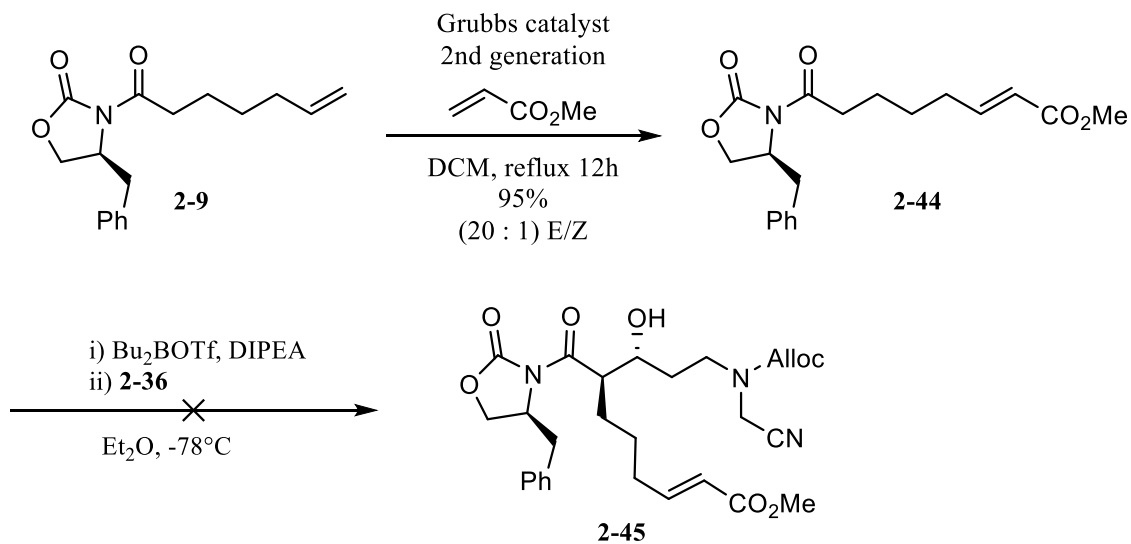
La seule différence entre le composé **2-40** et le substrat **2-29**, qui fonctionnait très bien, est la présence du nitrile à la place du TMS. Cela pourrait donc provenir du potentiel nucléophile de l'azote du nitrile

qui réagirait avec l'agent de silylation électrophile. Nous avons quand-même pu nous rendre au nouveau précurseur de l'étape clef **2-43** en quantité suffisante pour tester la séquence de cyclisation de Vilsmeier-Haack et de cycloaddition d'ylure d'azométhine stabilisé.

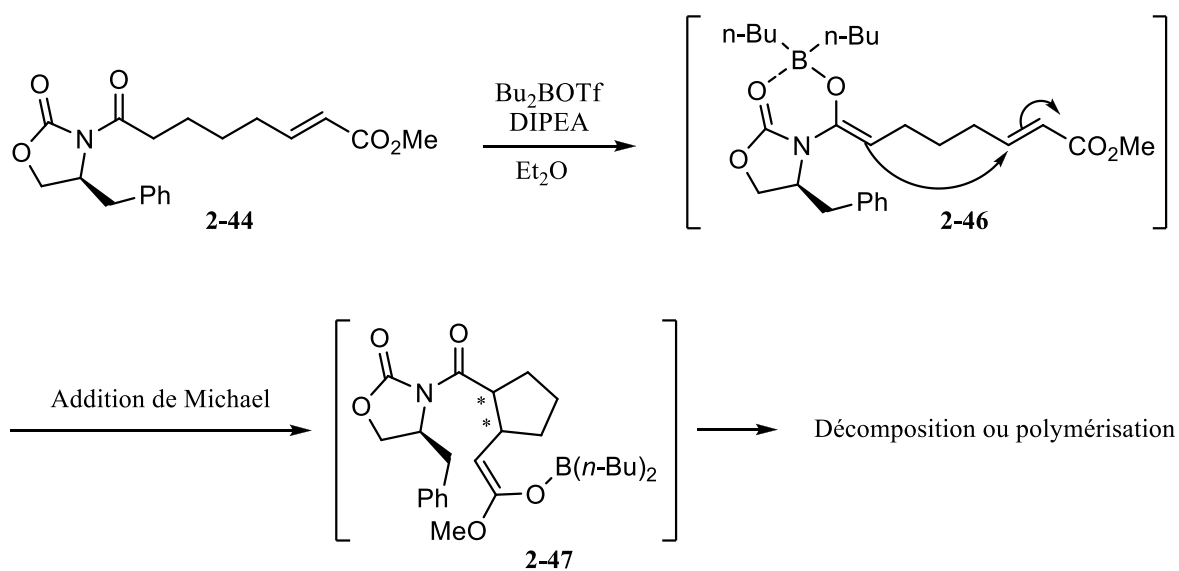
Malheureusement, ce substrat a montré les mêmes problèmes de stabilité que le précédent (**2-33**), à savoir que seule la dégradation du produit de départ était observée lorsque la réaction était suivie par spectroscopie RMN du proton. Ces résultats, ainsi que ceux obtenus par Clémence Hauduc à la même époque dans son approche vers les alkaloides de la famille *Aspidospermatane*,<sup>62, 83</sup> nous ont mené à suspecter la fonction énone. Il est fort probable que celle-ci soit incompatible avec les conditions réactionnelles employées pour l'activation du formamide et que cela provoque la dégradation totale du produit de départ. Il était donc nécessaire de déterminer un autre dipolarophile potentiel qui tolère les conditions d'activation, ce qui nous a orienté vers l'utilisation d'un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé plutôt qu'une énone.

## **2.5. L'ester $\alpha,\beta$ -insaturé comme dipolarophile.**

En observant les compatibilités de groupement fonctionnels dans la séquence développée pour la synthèse des deux précédents précurseurs, nous avons conclu que la fonction ester devrait être compatible avec la séquence au complet. Notre première intuition a donc été de l'installer en début de synthèse, au moyen d'une réaction de métathèse croisée entre l'alcène **2-9** et l'acrylate de méthyle. D'après les travaux de Grubbs<sup>84</sup> en la matière, la réaction de métathèse croisée entre un alcène terminal (type 1) et un acrylate (type 2) fonctionne très bien, ce qui s'est avéré le cas pour notre substrat car l'alcène **2-9** a été isolé avec de très bons rendement et sélectivité pour la géométrie de la double liaison.



Malheureusement, c'est l'étape suivante, la réaction d'aldol asymétrique, qui s'est révélée problématique car aucun produit **2-45** n'a pu être obtenu. Cela était néanmoins prévisible dans la mesure où la première étape de cette réaction consiste à former l'énolate de bore **2-46** et que l'alcène pauvre en électron, car conjugué dans l'ester, est un bon accepteur de Michael (schéma 2.12). Ainsi, on pourrait s'attendre à une cyclisation de l'énolate de bore sur l'ester insaturé, menant au cyclopentane **2-47**. Si aucun produit de la sorte n'a été isolé, cela reste une éventualité très probable qui expliquerait l'incapacité de la réaction d'aldol d'Evans à fournir le produit **2-45** désiré.



Devant ce résultat, nous avons décidé d'effectuer la séquence synthétique sur l'alcène terminal **2-9**, et de n'installer la fonction ester qu'après la réaction d'aldol (schéma 2.13). Toutefois, comme le groupement allyloxycarbonyle (alloc) introduit une autre double liaison potentiellement réactive pour la métathèse croisée, nous devons reporter la métathèse croisée à la toute fin de la séquence.

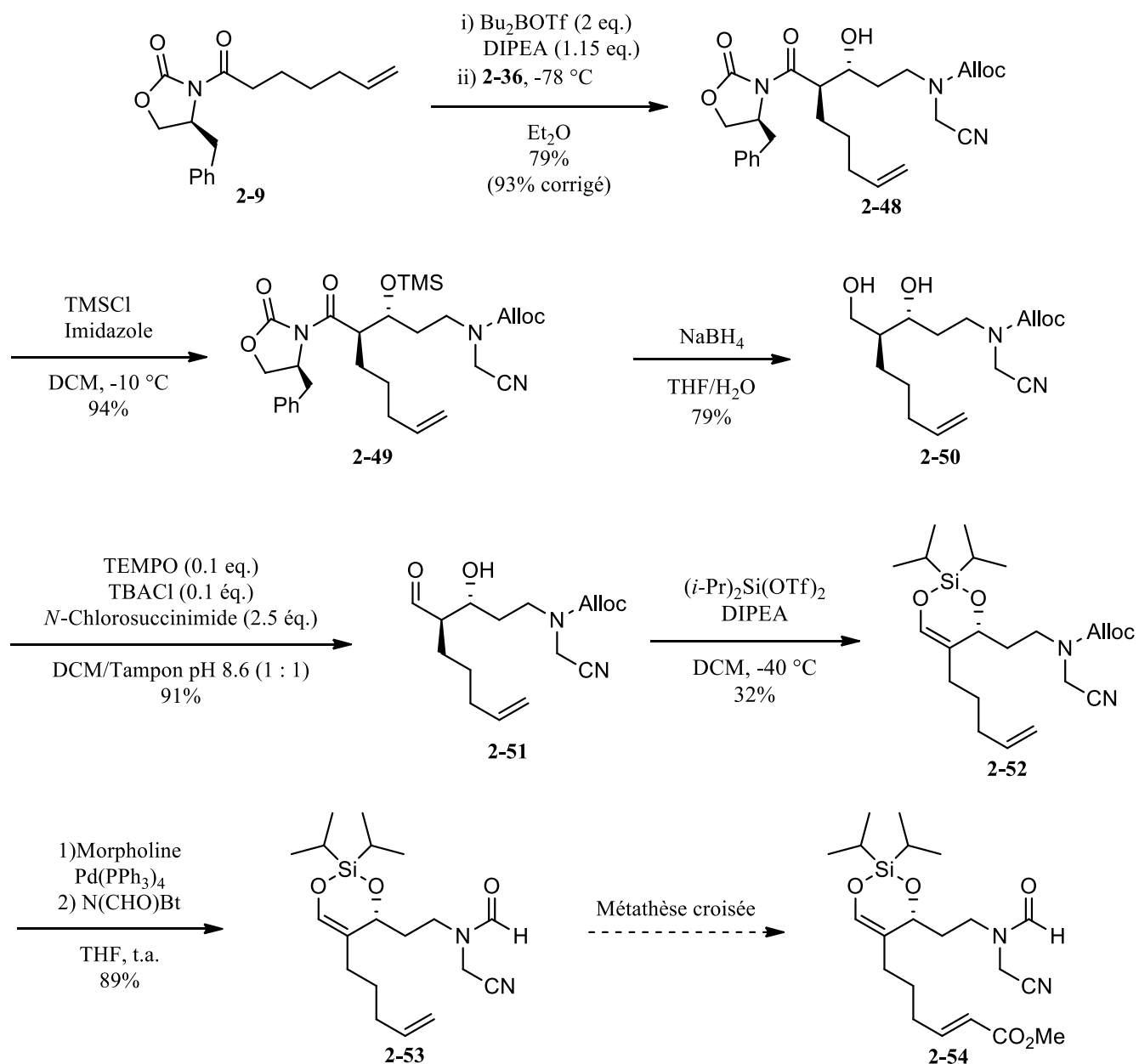


Schéma 2.13

Les rendements obtenus pour les réactions de cette séquence sont encore comparables aux synthèses des précurseurs précédents de l'étapes clef, avec cependant encore une fois un rendement faible pour la



réaction de formation de l'éther d'énol silylé cycliques **2-52** à partir de **2-51**. Néanmoins, le formamide **2-53** a été obtenu en quantité suffisante pour tester la réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle.

## 2.6. Métathèse croisée et isomérisation

### 2.6.1 Premiers essais de métathèse

Nous avons commencé nos tests de réaction de métathèse croisée en utilisant logiquement les conditions classiques développées par Grubbs,<sup>84-85</sup> en employant le catalyseur de type Grubbs de seconde génération (schéma 2.14). Après 12 h de réaction, une analyse en spectroscopie RMN du proton du produit brut réactionnel n'a montré aucun signal caractéristique de la double liaison pauvre en électron du produit désiré.

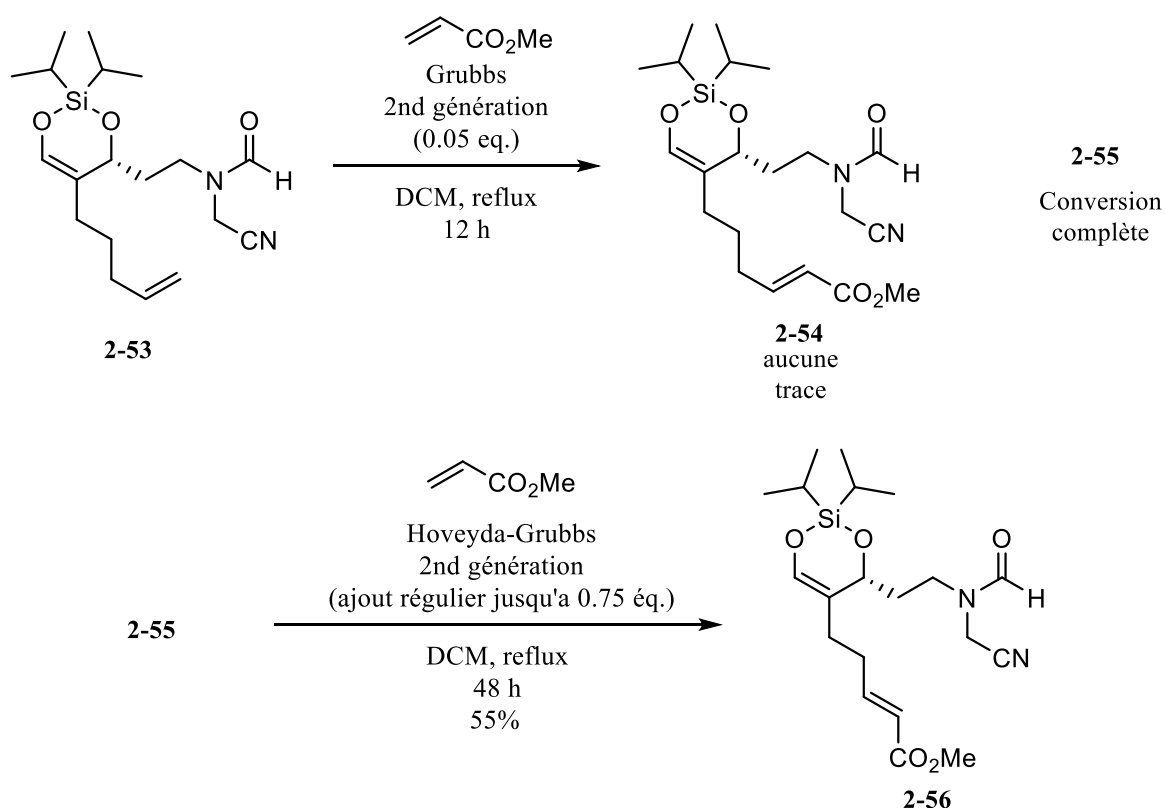
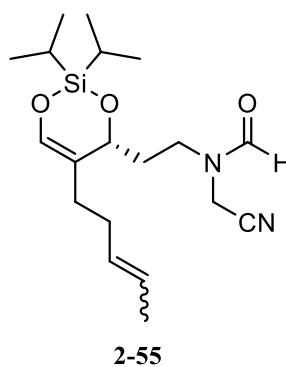


Schéma 2.14

Cependant, l'alcène terminal de **2-53** semblait avoir été complètement consommé pour donner un autre produit de structure alors inconnue **2-55**. Nous avons supposé à ce stade que cela pouvait être l'homodimère issu de la méthathèse de deux molécules de **2-53**. Il est en effet connu<sup>84</sup> que ce genre de méthathèse croisée entre un alcène de type I (**2-53**) et un alcène de type II (acrylate de méthyle) passe parfois par le dimère de l'alcène de type I, ce dernier étant plus réactif vis-à-vis du carbène de ruthénium du catalyseur de Grubbs qu'un alcène de type II.

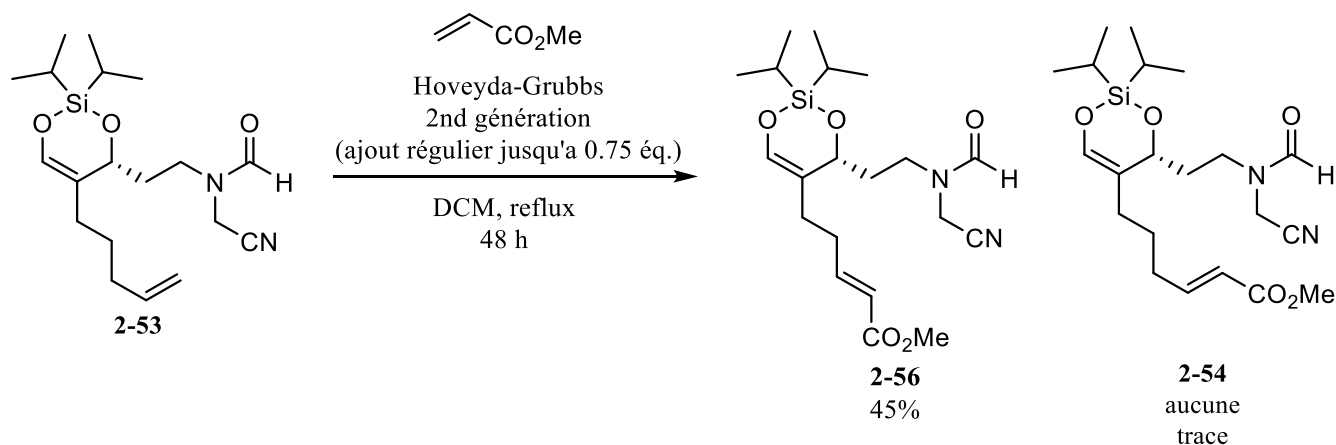
Nous avons donc réutilisé le produit brut réactionnel contenant le supposé homodimère **2-55** pour retenter la réaction de méthathèse croisée avec cette fois le catalyseur de Hoveyda-Grubbs, connu pour être plus réactif.<sup>86</sup> Ainsi, nous avons pu observer une lente consommation du produit **2-55**, mais il a été nécessaire de rajouter régulièrement du catalyseur jusqu'à 0.75 équivalents pour obtenir 55% d'un produit qui, à notre grande surprise, n'était pas le produit désiré **2-54** mais le produit **2-56**, dont un groupement CH<sub>2</sub> a disparu. Nous avons alors supposé que ce dernier devait provenir de la réaction de métathèse croisée de l'acrylate de méthyle avec un produit dont la double liaison terminale de **2-53** a été isomérisée pour donner un alcène disubstitué, thermodynamiquement plus stable. Cela signifierait probablement que le composé **2-55** observé dans le produit brut réactionnel de la première réaction n'était pas le dimère de **2-53**, mais le produit d'isomérisation de la double liaison (figure 2.2), et que la deuxième tentative de méthathèse croisée a fonctionné sur ce dernier.



**Figure 2.2:** Structure proposée de **2-55**

Nous avons donc logiquement testé de nouveau la réaction de métathèse croisée sur **2-53** en employant directement le catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération (schéma 2.15). Malheureusement, cela, d'une part, n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **2-54** mais le produit isomérisé **2-56**, et d'autre part, il était à nouveau nécessaire d'ajouter du catalyseur régulièrement pour convertir le produit de

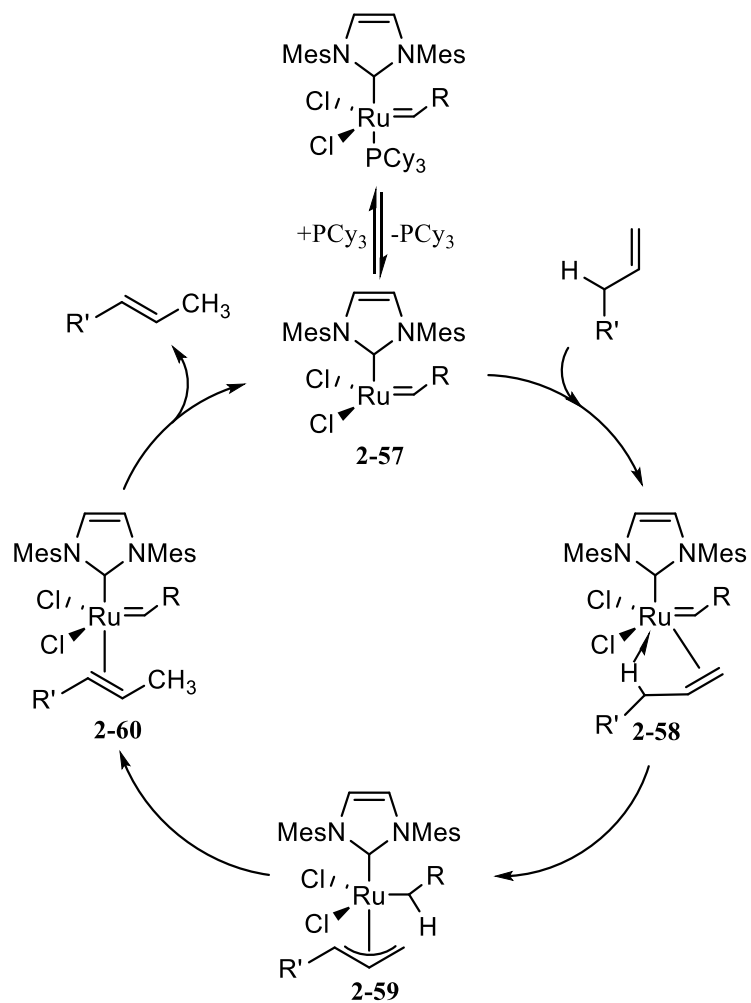
départ, jusqu'à des quantités quasi stoechiométriques. Cela signifie donc que le processus d'isomérisation de la double liaison terminale de **2-53** est beaucoup plus rapide que sa réaction de métathèse avec l'acrylate de méthyle. Il est donc devenu clairement nécessaire de trouver un moyen d'éviter l'isomérisation.



**Schéma 2.15**

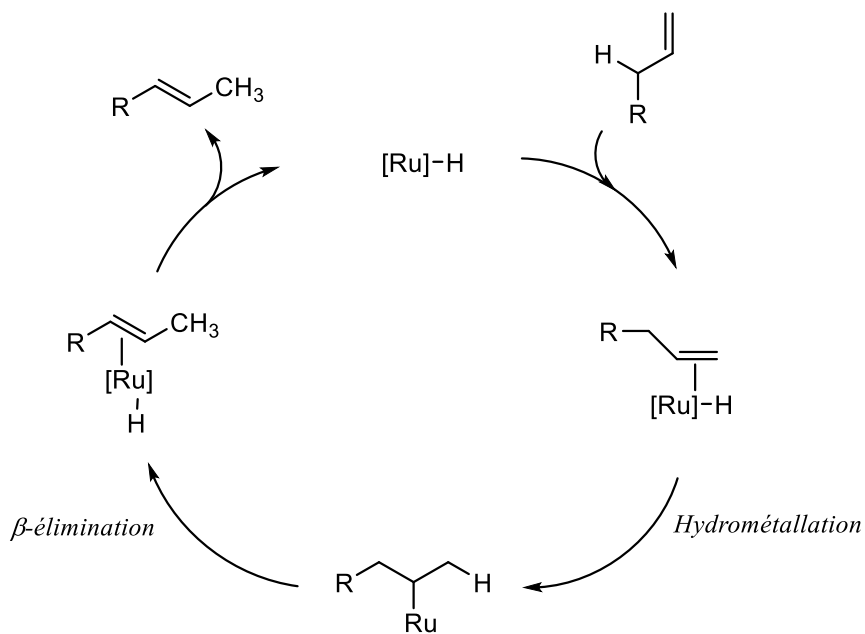
### 2.6.2 Isomérisation: hypothèses sur les causes.

Ce genre d'isomérisation non désirée n'est pas sans précédent dans la littérature et est une réaction secondaire assez commune pour les réactions de métathèse impliquant généralement des catalyseurs de ruthénium.<sup>87</sup> Ses causes ont ainsi mobilisé l'attention de nombreux groupes de recherche et diverses hypothèses ont été investiguées. Ainsi, sur la base d'observations expérimentales, deux mécanismes sont généralement proposés. L'un implique un complexe de ruthénium à 14 électrons **2-57** qui permettrait l'obtention d'un complexe agostique  $\pi$  **2-58** (schéma 2.16).<sup>87a, 87b, 88</sup> Ce dernier permettrait la formation d'un  $\pi$ -allylruthénium **2-59**, qui promouvrait alors l'isomérisation de la double liaison pour donner le complexe **2-60**. Une simple dissociation régénère alors l'espèce réactive **2-57**.

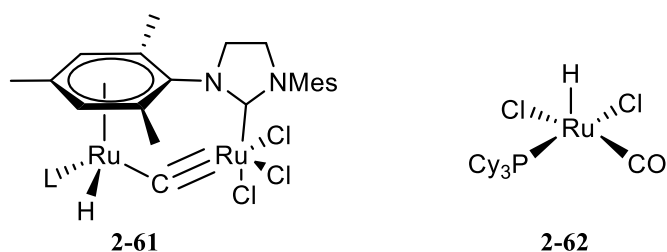


**Schéma 2.16**

L'autre hypothèse est que la réaction d'isomérisation est en réalité promue par des complexes d'hydrure de ruthénium, et qu'elle procéderait par un mécanisme d'hydroméallation suivie par une  $\beta$ -élimination d'hydrure (schéma 2.17).



Afin d'élucider ce mécanisme, Kenneth Wagener a publié en 2006 une étude de marquage au deutérium<sup>89</sup> afin de mieux comprendre lequel de ces deux mécanismes serait le vrai responsable. Ses résultats l'ont amené à conclure que l'isomérisation des oléfines s'opère par un mécanisme d'addition-élimination d'un hydruure métallique. La présence d'hydruures de ruthénium dans la réaction s'est vue attribuer de nombreuses raisons : leur présence en tant que sous-produit de la fabrication du catalyseur<sup>90</sup> dans les produits commerciaux, la décomposition du complexe de ruthénium promue par la chaleur,<sup>89, 91</sup> les alcools,<sup>92</sup> les phosphines<sup>93</sup> ou encore les amines<sup>93b, 94</sup>. Ainsi, les deux complexes d'hydruures de ruthénium **2-61**<sup>95</sup> et **2-62**<sup>92, 96</sup> sont communément cités dans la littérature comme responsables de cette réaction d'isomérisation.

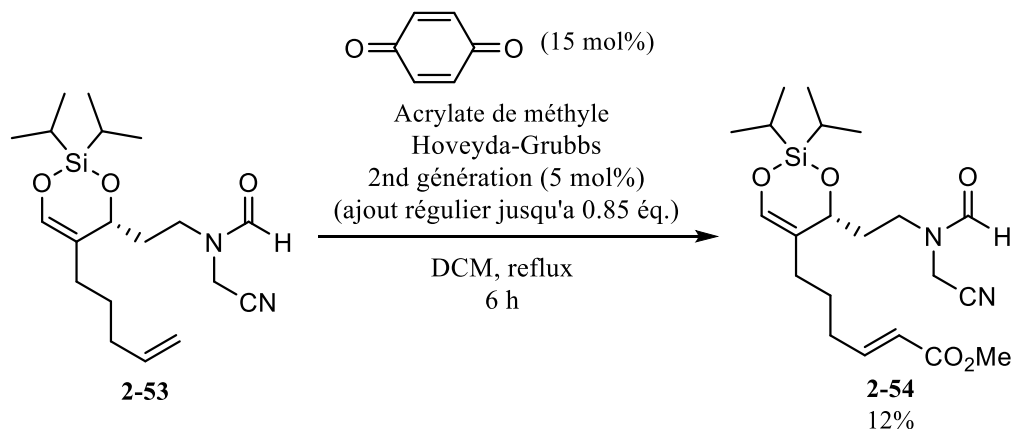


**Figure 2.3:** Complexes d'hydruures de ruthénium supposément responsables de l'isomérisation des oléfines.

Cependant, en 2013, Deryn Fogg a testé ces deux complexes en tant que catalyseurs dans la réaction d'isomérisation de l'estragole.<sup>97</sup> Son étude a mené à la conclusion qu'aucune de ces deux espèces n'avait le potentiel pour expliquer la quantité de produit subissant une réaction d'isomérisation lorsque l'estragole était soumise aux conditions de réaction de métathèse employant le catalyseur de Grubbs de seconde génération. En poussant son étude, elle a aussi conclu qu'une capacité supérieure d'isomérisation était reliée à un centre métallique plus électrophile. L'espèce responsable de l'isomérisation dans les réactions de métathèse proviendrait donc d'une dégradation plus avancée du catalyseur de Grubbs. Son groupe s'est depuis intéressé en détail au mécanisme de décomposition du catalyseur de Grubbs de seconde génération,<sup>93b-93d, 94</sup> et ainsi, a très récemment rapporté que des nanoparticules de ruthénium issues de la dégradation du catalyseur<sup>98</sup> étaient formées et que celles-ci présentaient une grande capacité pour effectuer l'isomérisation d'oléfines. Ces derniers résultats pointeraient donc vers ces nanoparticules comme coupables apparents pour cette réaction indésirable.

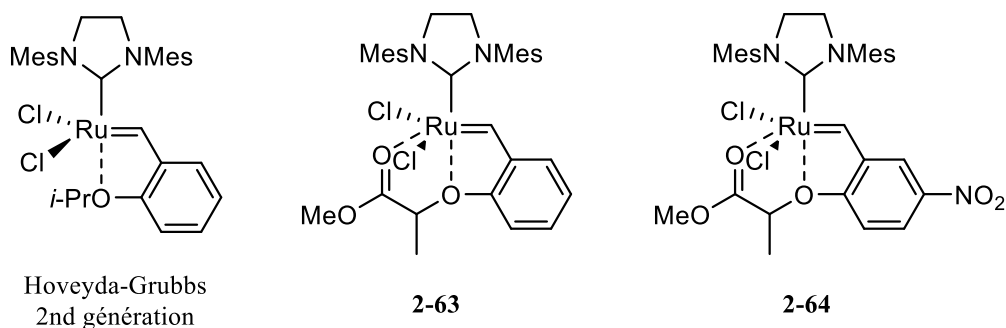
### 2.6.3 Solution potentielles et tests.

Préalablement aux dernières avancées du groupe de Fogg, de nombreuses méthodes ont été utilisées pour essayer d'endiguer la réaction d'isomérisation lors des réactions de métathèses. Le professeur Grubbs a employé avec succès de la benzoquinone ou encore de l'acide acétique en tant qu'additif afin de piéger les hydrures de ruthénium,<sup>99</sup> supposément responsables de la migration des doubles liaisons alors. Janine Cossy a pu régler ses soucis d'isomérisation en utilisant du chlorocatécholborane<sup>100</sup> alors que Joëlle Prunet a, quant à elle, employé de l'oxyde de tricyclohexylphosphine<sup>87b</sup> comme additif. Cependant, ces deux derniers cas semblaient spécifiques aux substrats employés, nous avons donc décidé de tester l'emploi de benzoquinone comme additif pour effectuer la réaction de métathèse croisée désirée (schéma 2.18). Nous avons ainsi observé la formation du produit désiré mais, encore une fois, il fallait ajouter régulièrement de la benzoquinone et du catalyseur jusqu'à des quantités quasi-stoechiométriques car ce dernier se dégradait trop rapidement.



**Schéma 2.18**

Une solution potentielle serait d'utiliser un catalyseur possédant une cinétique d'activation des alcènes plus élevée : ainsi, la réaction de métathèse croisée serait plus efficace et pourrait avoir le temps de se compléter avant que le catalyseur ne dégrade. Lavigne, Arlt et Grela ont rapporté en 2006 deux complexes de ruthénium, **2-63** et **2-64** (figure 2.4), dérivés du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération possédant des cinétiques de réaction bien supérieure à ce dernier.<sup>101</sup>



**Figure 2.4:** Complexes de ruthénium étudiés par Lavigne, Arlt et Grela.

Nous avons donc testé ces espèces comme catalyseurs pour effectuer la même réaction, en présence de benzoquinone. Malheureusement, nous n'avons noté aucune amélioration ; bien que plus réactifs, ces complexes se dégradent eux aussi plus vite que la réaction de métathèse ne s'effectuait. Ces résultats ont finalement remis en doute notre stratégie visant à installer l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé à ce stade de la synthèse et a donc mis fin à nos essais en la matière.

## 2.7. Test de cyclisation avec le précurseur issu de l'isomérisation 2-56

Si nous n'avons pu accumuler une quantité suffisante de précurseur initialement désiré **2-54**, nous avons assez du produit de métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et le produit d'isomérisation **2-56** pour effectuer un test de la séquence de Vilsmeier-Haack suivi de la cycloaddition dipolaire. Cela nous permettait donc à ce point de tester au moins la première cyclisation de l'éther d'énol silylé sur le formamide activé, qui était problématique avec nos précurseurs précédents. Si celle-ci fonctionne, la cycloaddition de l'ylure d'azométhine généré par déprotonation pourra être testée également. Même si la cycloaddition mènerait à la formation d'un cycle à cinq membres, plus contraint que le cycle à six membres prévu avec le précurseur **2-54**, nous aurions tout de même un bon indice sur la faisabilité de la séquence voulue pour l'accès au squelette des alcaloïdes *Aspidosperma*.

Nous avons donc soumis le substrat **2-56** aux conditions d'activation du formamide habituellement employées dans notre laboratoire, et cela a résulté en la formation de l'iminium **2-65** issu de la cyclisation de l'éther d'énol silylé de façon extrêmement propre lorsqu'observé en spectroscopie RMN du proton. De plus, lorsque cinq équivalents de DIPEA ont été ajoutés au milieu réactionnel, le produit tricyclique **2-66** a pu être isolé avec un rendement de 29%, à notre grand plaisir. Cela signifie que la cycloaddition dipolaire s'est produite puisque le groupement nitrile sur le cycle pyrrolidine nouvellement formé a été éliminé pour mener à **2-66**. Cette élimination est probablement facilitée par l'assistance de l'atome d'azote ainsi que l'acidité du proton sur le carbone portant le groupement ester.

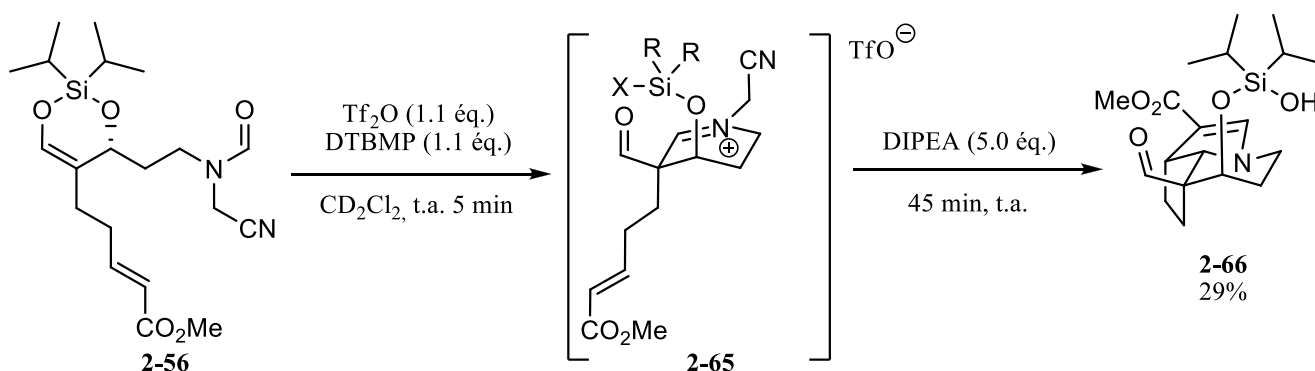
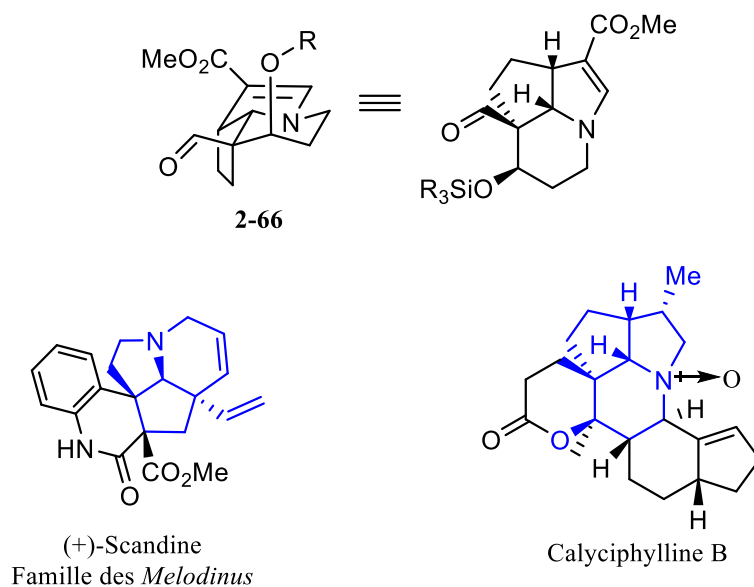


Schéma 2.19

Ce résultat nous a non seulement rassuré sur la viabilité de la séquence de cyclisation pour accéder au squelette des alcaloïdes *Aspidosperma* à partir du précurseur d'étape clef **2-54**, mais nous a aussi ouvert



la porte vers la synthèse d'autres familles d'alcaloïdes possédant un squelette tricyclique tel que celui obtenu dans le produit **2-66**. On peut citer par exemple les alcaloïdes de la famille *Melodinus*, telle la (+)-scandine, ou encore une sous-famille des alcaloïdes *Daphniphyllum*, soit les alcaloïdes de type calyciphylline B (figure 2.5).



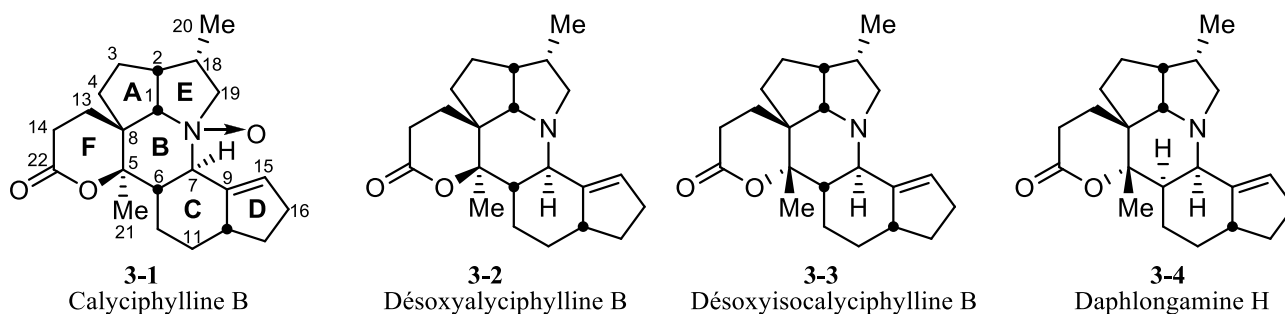
**Figure 2.5:** Alcaloïdes où le squelette tricyclique de **2-66** est identifiable.

Le squelette des alcaloïdes de type calyciphylline B a particulièrement retenu notre attention. Tout d'abord car le produit **2-66** possède la plupart des substitutions nécessaires et des leviers synthétiques utiles pour servir d'intermédiaire commun à la synthèse de membres de cette famille. Mais encore, n'ayant été identifiée par Morita seulement en 2003,<sup>102</sup> peu d'études vers la synthèse totale d'alcaloïdes de cette famille ont à ce jour été décrites. Nous avons donc décidé d'explorer l'éventualité d'utiliser notre résultat positif d'application de la séquence de cyclisation de Vilsmeier-Haack suivie de la cycloaddition d'un ylure d'azométhine au substrat **2-56**. Pour y parvenir néanmoins, il était nécessaire de définir une voie synthétique plus efficace que celle nous ayant fourni **2-56** résultant de l'isomérisation involontaire lors de la réaction de métathèse croisée.

### 3.1. Introduction.

#### 3.1.1 Une nouvelle sous-famille des alcaloïdes *daphiphyllum*.

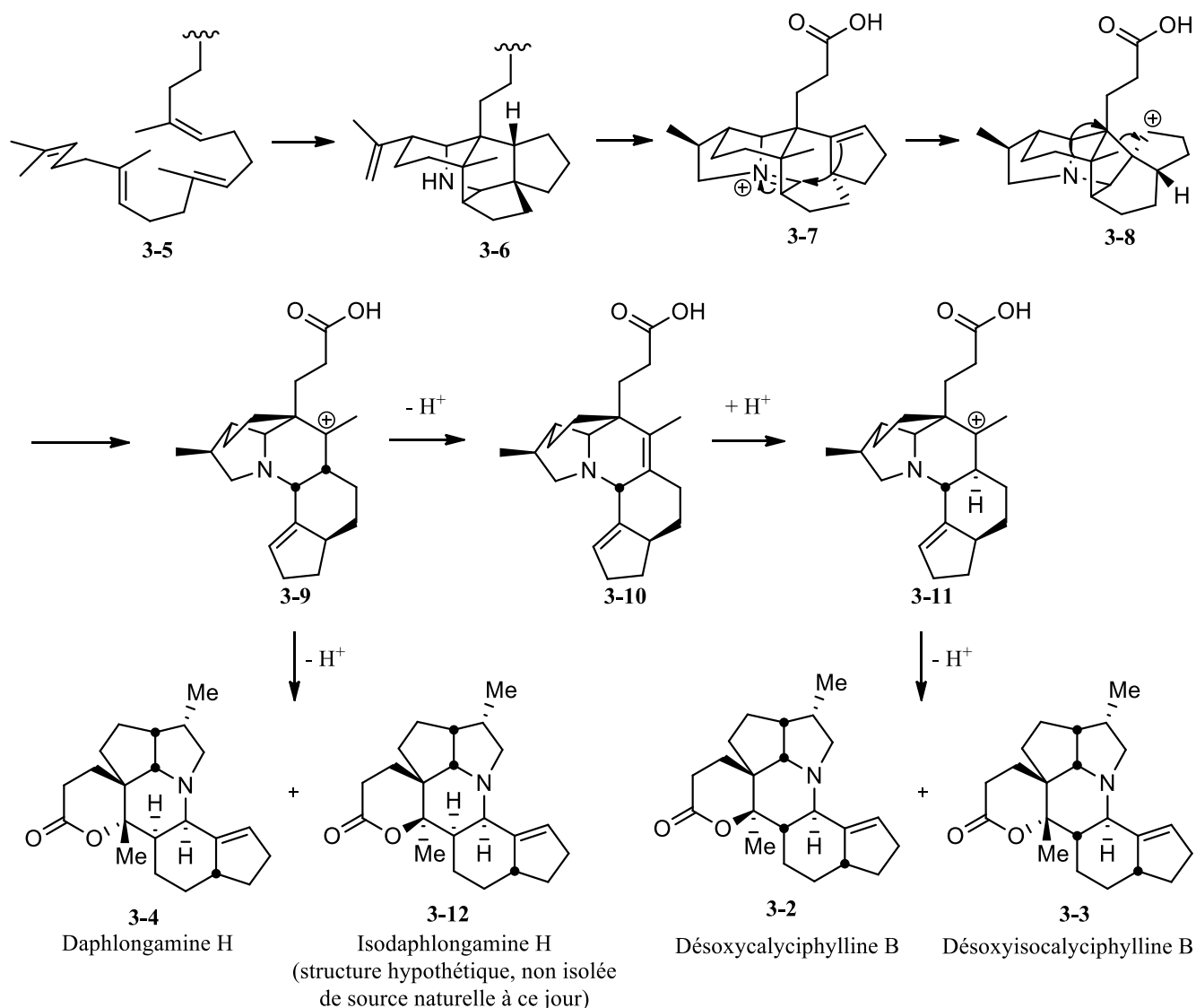
La famille des alcaloïdes *daphiphyllum*, forte de plus de 300 espèces aux structures distinctes identifiées à ce jour, représente une des familles d'alcaloïdes les plus diverses et uniques à cause de leurs squelettes polycycliques complexes.<sup>103</sup> Cette complexité architecturale ainsi que le potentiel thérapeutique de nombre de membres de la famille a attiré l'intérêt de nombreux groupe de recherche depuis plusieurs années.<sup>104</sup> Cependant, en 2003, Morita et Kobayashi<sup>102</sup> ont isolé et identifié, à partir des feuilles du *Daphniphyllum calycinum*, un nouveau membre de la famille au squelette hexacyclique entièrement fusionné, une particularité sans précédent pour la famille des *daphniphyllum*. Cela a ainsi donné naissance à une sous-famille du genre, nommée d'après cette première molécule, le type calyciphylline B (**3-1**). Depuis cette découverte initiale, plusieurs membres de cette famille ont été identifiés, parmi lesquels on peut citer la désoxycalyciphylline B (**3-2**) et la désoxyisocalyciphylline B (**3-3**), identifiées par Yue et Yang en 2003, ou encore la daphlongamine H (**3-4**), isolée par Hao (figure 3.1).<sup>105</sup>



**Figure 3.1.** Quelques membres de la famille des alcaloïdes de type calyciphylline B

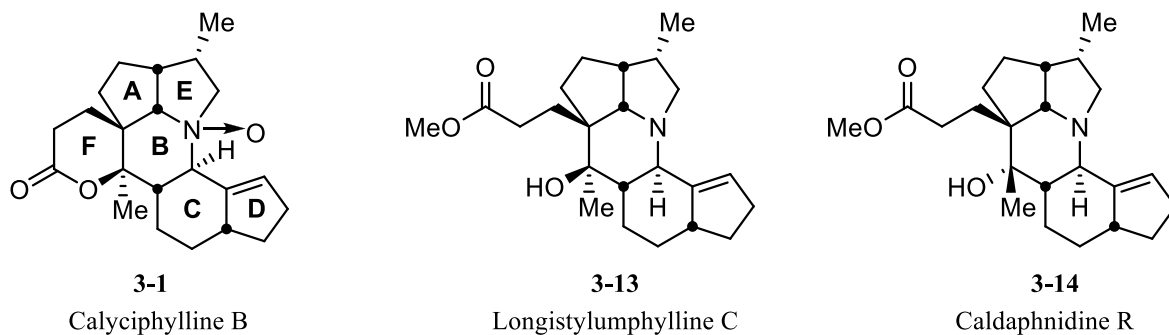
Les principales différences notables entre les membres de cette famille se situent donc au niveau de l'oxydation ou non de l'atome d'azote, et au niveau des stéréochimies des carbones C5, C6 et C7 sur le cycle B. Devant ces constatations, Yue et Yang<sup>105c</sup> ont proposé une voie biosynthétique vers la désoxycalyciphylline B et la désoxyisocalyciphylline B impliquant un intermédiaire carbocationique **3-**

**11** qui expliquerait la formation de ces différents stéréoisomères (schéma 3.1). Hanessian a ainsi extrapolé la formation de la daphlongamine H (**3-4**) et de l'isodaphlongamine H (**3-12**) (structure hypothétique non identifiée à ce jour) à partir de l'autre intermédiaire cationique **3-9**.<sup>106</sup>



**Schéma 3.1**

Il existe aussi des membres de la famille ne possédant qu'un squelette pentacyclique, provenant d'une probable ouverture de la lactone formant le cycle F (figure 3.2).<sup>107</sup>

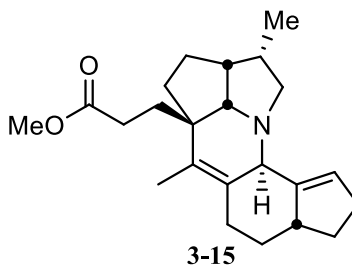


**Figure 3.2.** Exemples d'alcaloïdes pentacyclique type calyciphylline B

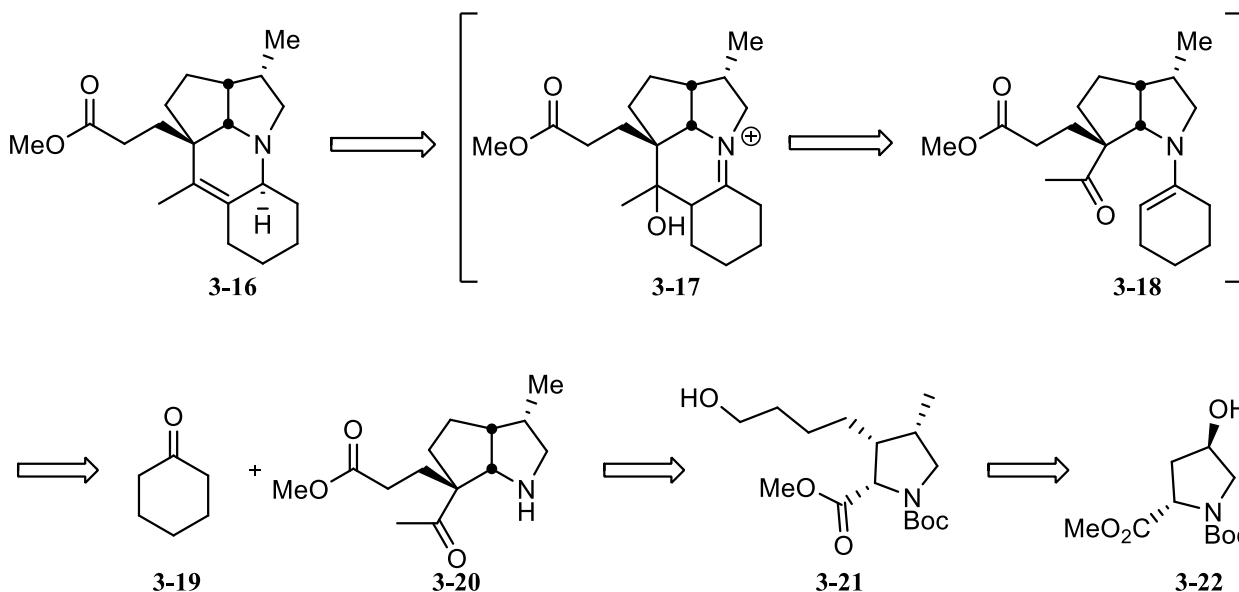
Dans la lignée des alcaloïdes de types *Daphiphyllum*, les alcaloïdes de type calyciphylline B présentent des propriétés biologiques intéressantes. La calyciphylline B elle-même a montré une certaine toxicité envers les cellules L1210 du lymphome de murine ( $IC_{50}$  12  $\mu$ M)<sup>102</sup> et la daphnioldhanine J<sup>105b</sup> possède une bonne activité d'inhibition de l'agrégation des thrombocytes (plaquettes sanguines) provoquée par le facteur d'activation plaquettaire (PAF). Leur structure moléculaire unique ainsi que leur potentiel thérapeutique intéressant font donc de cette famille d'alcaloïdes, difficilement isolables à partir des plantes, des cibles de choix pour une approche synthétique. De façon surprenante, un seul groupe de recherche, celui du professeur Hanessian, s'est à ce jour intéressé au développement d'une approche synthétique vers ces alcaloïdes.

### 3.1.2 Première approche du Prof. Hanessian.

En 2016, le groupe du professeur Hanessian publiait sa première approche<sup>108</sup> vers un squelette tétracyclique modèle correspondant au motif retrouvé dans les alcaloïdes de type calyciphylline B. Son approche s'est inspirée de la biosynthèse proposée par Yue dans laquelle un potentiel intermédiaire biogénétique pentacyclique **3-15** a été identifié. Désireux de développer une approche stéréocontrôlée, le groupe d'Hanessian s'est d'abord intéressé à la synthèse d'un modèle tétracyclique **3-16** (schéma 3.2). Leur design synthétique s'appuie alors sur une cyclisation d'énamine menant à l'iminium **3-17**. Les deux partenaires nécessaires à cette étape sont la cyclohexanone ainsi que le composé bicyclique **3-20**. Ce dernier serait obtenu à partir du dérivé de la proline **3-21** dont la synthèse a déjà été rapportée à partir de la 4-hydroxy-*l*-méthylproline (**3-22**) en huit étapes.<sup>109</sup> Leurs investigations commençaient donc à partir de **3-21**.



Intermédiaire biogénétique proposé



Ainsi, en quatre étapes, le diester **3-23** a été synthétisé (schéma 3.3). Lorsque soumis aux conditions de réaction de Dieckmann, ce dernier a permis d'obtenir le  $\beta$ -cétoester de benzyle. L'hydrogénolyse subséquente du benzyle a fourni le  $\beta$ -cétoacide correspondant qui a immédiatement décarboxylé en cétone **3-24**. L'oléfination de Wittig suivie de la réduction de l'ester correspondant leur a permis d'obtenir l'alcool allylique **3-25**. Celui-ci est un intermédiaire important car il leur a permis de former le centre quaternaire au carbone C8, grâce à un réarrangement de Johnson-Claisen.<sup>110</sup> Cependant, transformer l'alcène **3-26** en cétone **3-20** s'est révélé plutôt problématique car les réactions communément employées pour ce genre de transformation (oxydation de Wacker, oxymercuration, etc) ont toutes échoué. Cela leur a donc pris neuf étapes supplémentaires pour obtenir **3-20**, la dernière étant le clivage du groupement Boc sur l'amine.

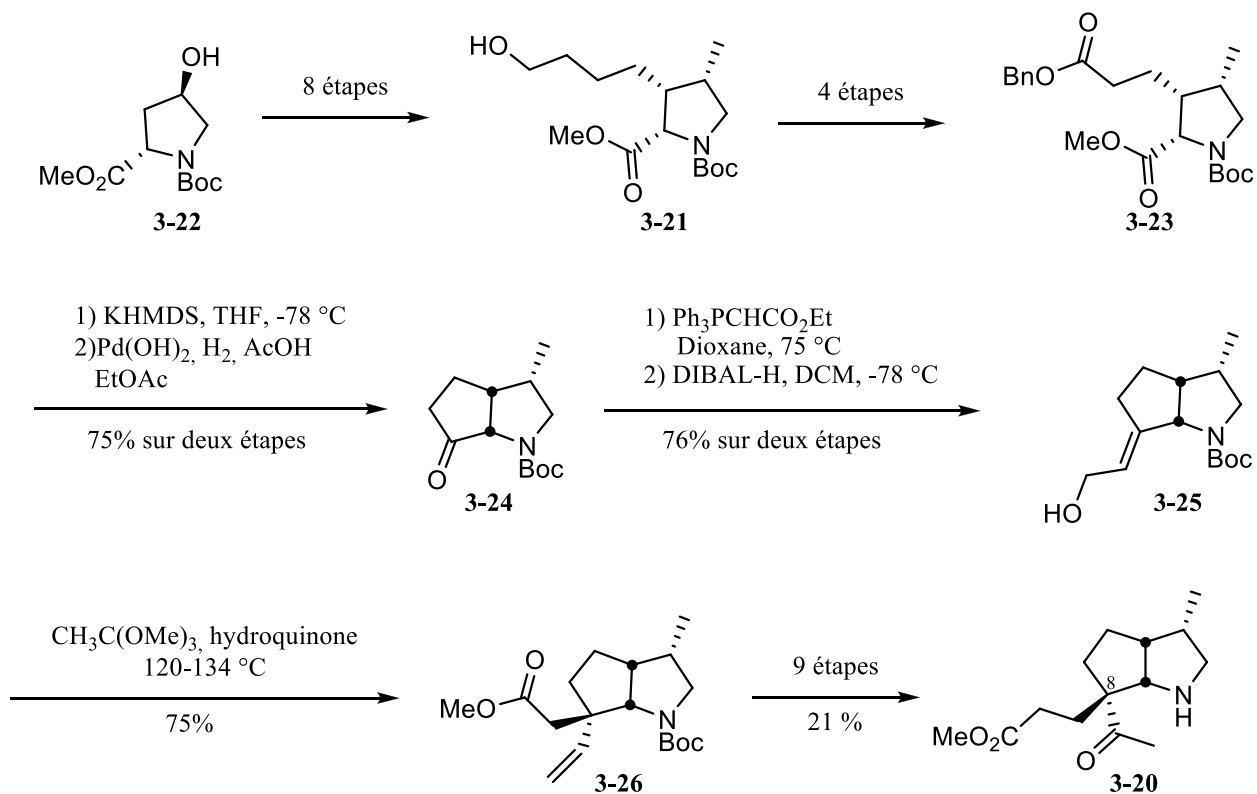


Schéma 3.3

Néanmoins, ils ont pu tester la cascade de cyclisation impliquant **3-20** et la cyclohexanone en solution dans le toluène, ce qui leur a permis d'observer la formation de l'ion iminium **3-27** (schéma 3.4). La réduction de ce dernier en utilisant du tétraborohydruure de sodium a permis d'isoler le composé tétracyclique **3-16**. Malheureusement, ce dernier est le produit de la réduction de l'ion iminium **3-27** sur la face  $\beta$ , or, l'hydrogène au carbone C7 est situé sur la face  $\alpha$  dans tous les membres de la famille de la calyciphylline B. Ce résultat amène la conclusion que cette première approche n'était donc pas viable pour la synthèse des alcaloïdes de type calyciphylline B. Leur attention s'est donc portée sur une approche différente.

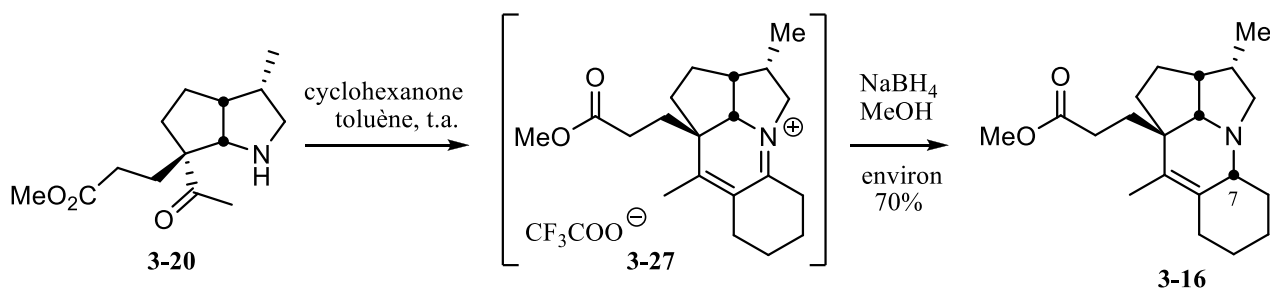
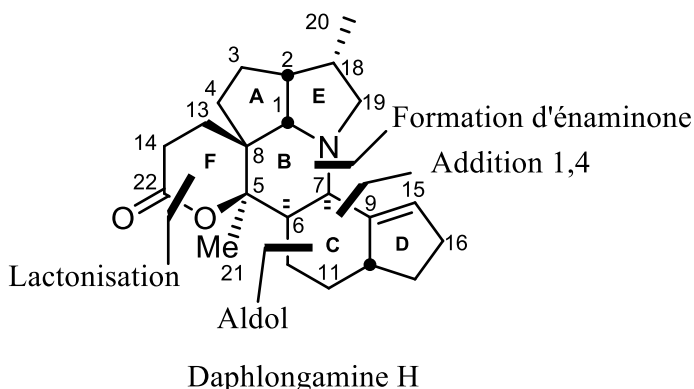


Schéma 3.4

### 3.1.3 Synthèse de l'isodaphlongamine H.

Le groupe du Prof. Hanessian a alors développé une nouvelle stratégie initialement pour la synthèse totale de la daphlongamine H (**3-4**), le premier membre de la famille des calyciphylline B à posséder une jonction *cis* entre les cycles B et C.<sup>106</sup> Leur nouvelle stratégie (figure 3.3) s'appuie alors sur la formation du cycle B central sous la forme d'une énamine en utilisant une réaction d'aza-Michael intramoléculaire. Les cycles C et D seraient alors installés à partir d'un second fragment contenant le motif cyclopentène, au moyen d'une addition conjuguée sur l'énamine, puis d'une réaction d'aldol intramoléculaire. Enfin, le cycle F serait obtenu grâce à une simple lactonisation en fin de synthèse.



**Figure 3.3.** Coupures stratégiques envisagées

Les deux premières étapes de la synthèse consistent en l'installation du centre quaternaire au carbone C8 en 2 étapes (schéma 3.5). Ceci a été effectué par alkylation du cétoester cyclique **3-28**, puis par réduction sélective de la cétone au moyen de levures (Baker's yeast).<sup>111</sup> Ainsi, après séparation des diastéréoisomères, ils ont pu isoler le produit **3-29** avec un excellent excès énantiomérique. Après six étapes supplémentaires, l'azoture **3-30** a été obtenu et, lorsque soumis aux conditions de réduction de Staudinger, le composé bicyclique **3-31** formé a conclu donc l'installation des cycles A et E. Quatre étapes plus tard, le groupement Boc sur l'amine de **3-32** a été clivé et le produit résultant a cyclisé directement par une réaction d'aza-Michael sur l'alcyne pour donner l'énamine **3-33**. Cette dernière va servir d'électrophile dans la réaction avec le lithien **3-34** en présence de bromure de cuivre, pour combiner le tricycle A,B,E avec l'unité cyclopentène qui deviendra le cycle D.

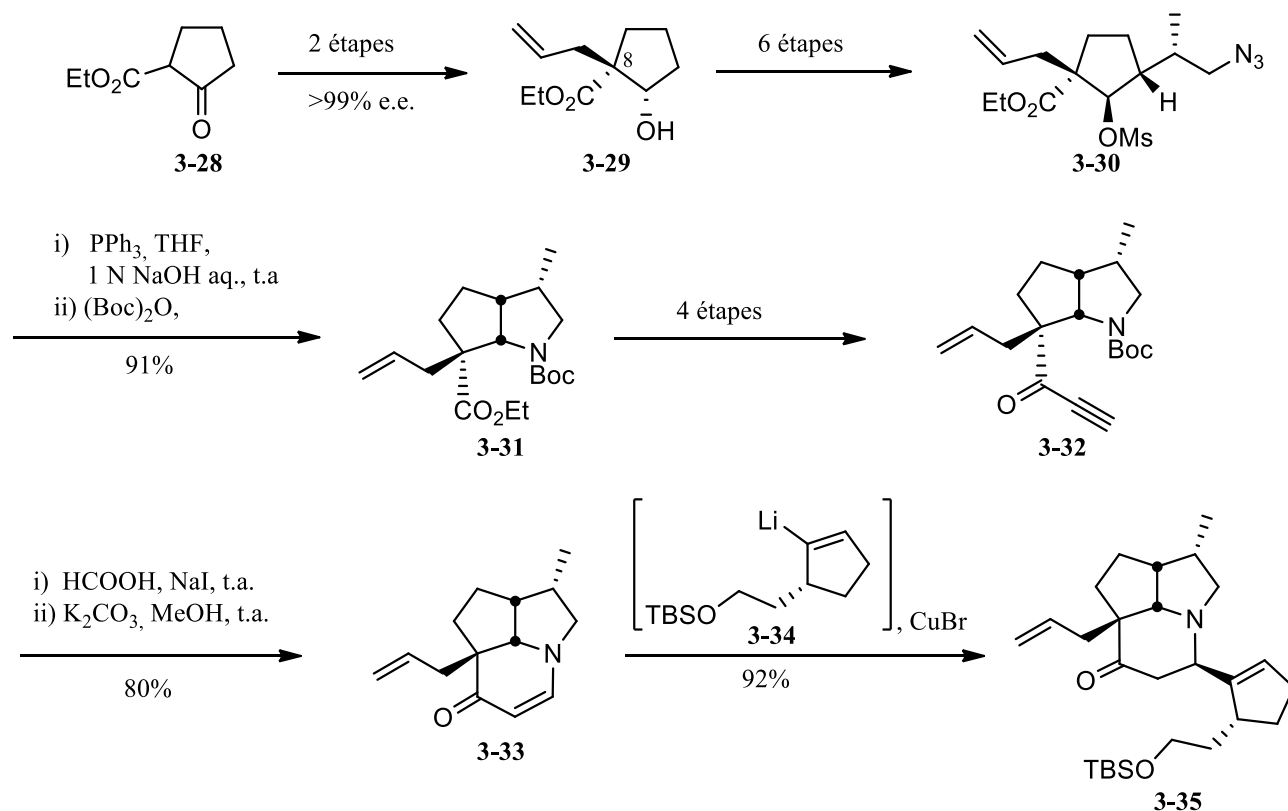


Schéma 3.5

Le lithien **3-34** provient de l'échange halogène-lithium avec l'iodure correspondant **3-39**, obtenu en cinq étapes à partir de la cyclopenténone **3-36** (schéma 3.6). Cette séquence leur permet aussi de contrôler la stéréochimie absolue du carbone C10 au moyen d'une réduction de Corey-Bakshi-Shibata, suivie d'un réarrangement de Johnson-Claisen de l'alcool allylique énantiométrique.

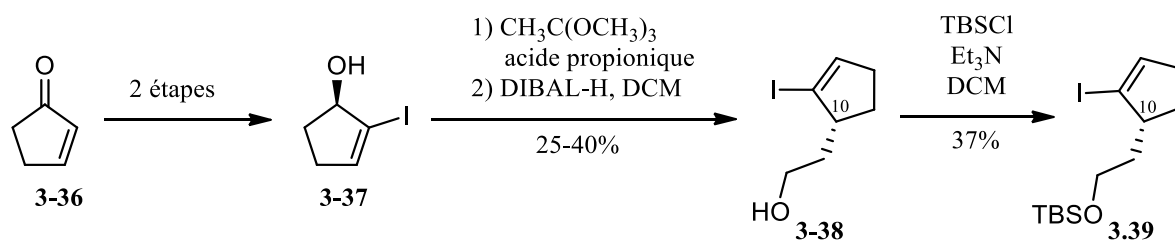
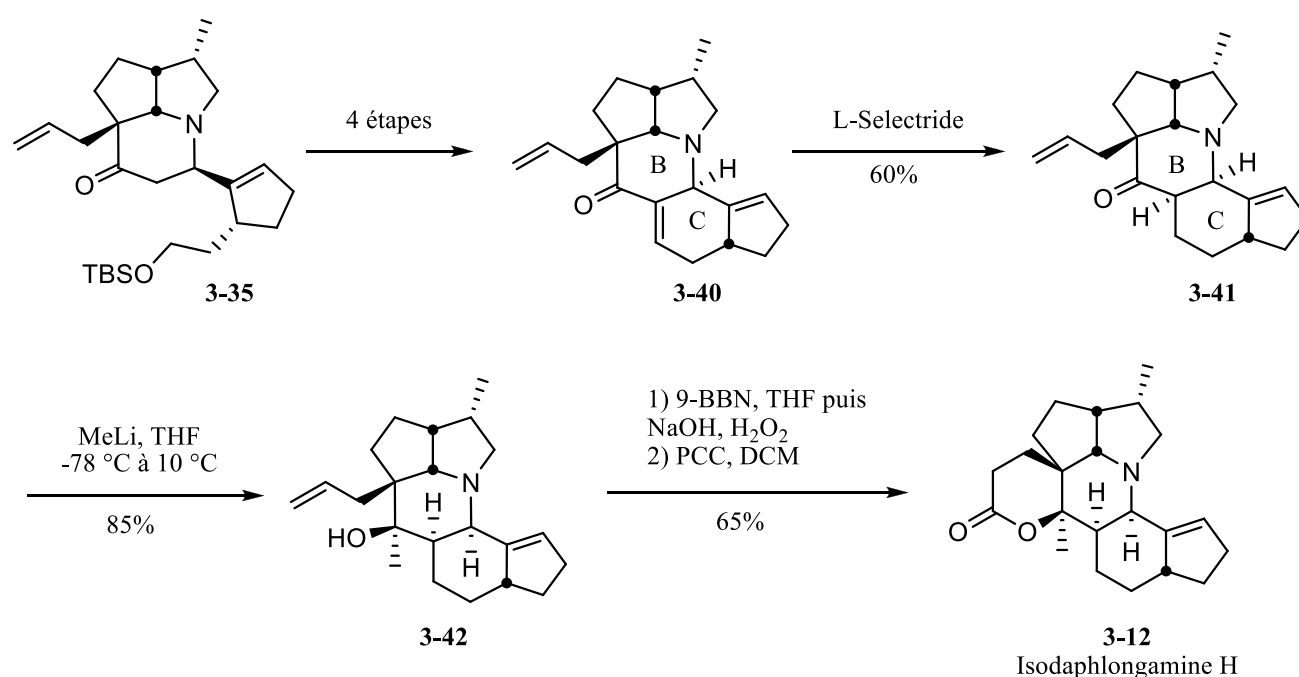


Schéma 3.6

Une fois le produit **3-35** en main, quatre étapes leur ont été nécessaires pour obtenir le produit pentacyclique **3-40** (schéma 3.7). La réduction de l'énone sur ce substrat, en utilisant le L-Selectride<sup>®</sup>, a permis de générer la jonction *cis* des cycles B et C, caractéristique de la daphlongamine H. Cependant,

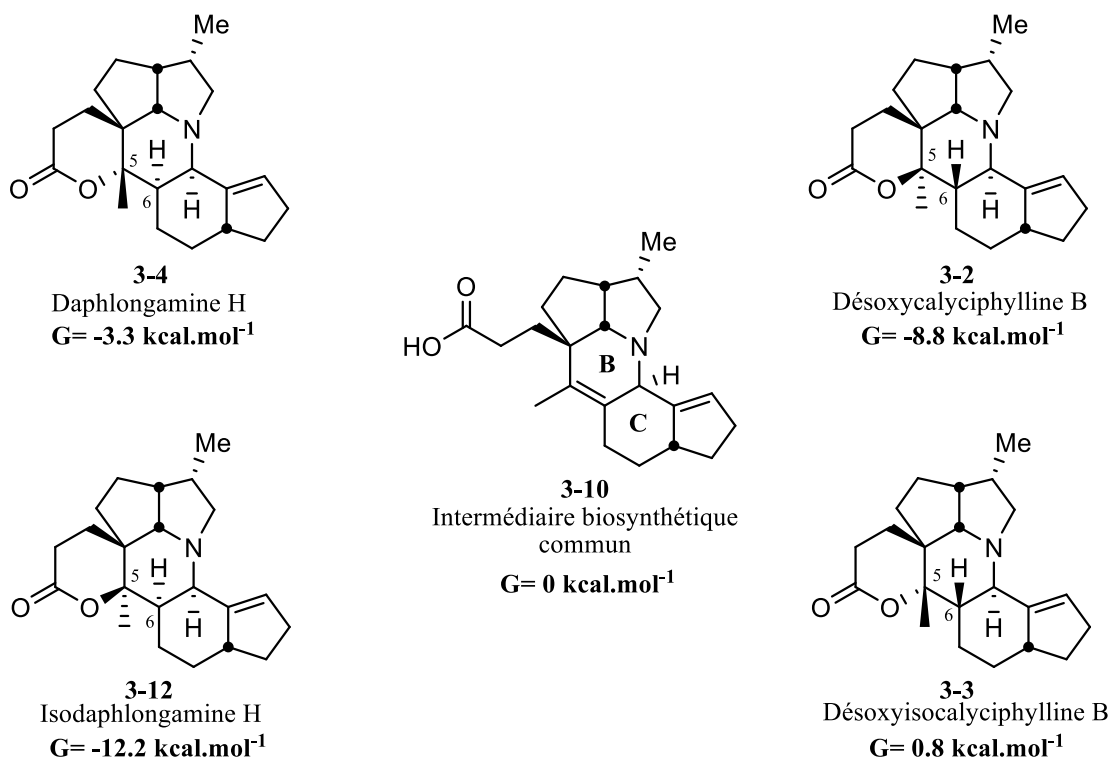


l'alkylation de la cétone **3-41** a uniquement fourni l'alcool tertiaire **3-42**, qui présente la stéréochimie inverse à celle retrouvée dans le produit naturel pour le carbone C5. Cependant, d'après Hanessian, si cet isomère, qu'il a nommé isodaphlongamine H (**3-12**), n'a pas encore été isolé, il devrait pourtant exister naturellement d'après l'analyse biosynthétique. D'après ses calculs DFT, celui-ci est 3.3 kcal.mol<sup>-1</sup> plus stable de que l'isomère naturel, et il lui paraît donc étonnant que la molécule **3-12** n'ait jamais été obtenue de source naturelle. Cependant, dans un contexte biosynthétique, cet argument n'a pas réellement de sens car la stabilité des intermédiaires biosynthétiques est étroitement liée avec leurs interactions avec les sites actifs des enzymes responsables des transformations structurales.



Il a ainsi publié peu après une étude sur les différents isomères de la famille appuyée sur des calculs DFT.<sup>112</sup> Celle-ci se base sur l'énergie libre de chaque stéréoisomère possible aux carbones C5 et C6, relativement à celle d'un potentiel intermédiaire biosynthétique commun, l'alcène **3-10** (figure 3.4). Trois de ces stéréoisomères sont des produits naturels, alors que le dernier est celui qu'Hanessian a obtenu synthétiquement (isodaphlongamine H). Néanmoins, d'après ses calculs, ce dernier devrait être le plus stable de la série. Les isomères présentant une jonction de cycle *cis* pour les cycles B et C (cf. daphlongamine H et isodaphlongamine H) sont d'ailleurs plus stables que ceux présentant une jonction *trans* (cf. désoxycalyciphylline B et désoxyisocalyciphylline B). Cette différence peut être expliquée par le fait que le cycle C adopte une conformation bateau (selon l'analyse aux rayons X) lorsque la jonction

est *trans*, opposée à une conformation chaise quand la jonction est *cis*. Son étude montre aussi que l'alcène dans le composé **3-10** implique de fortes interactions allyliques A<sup>1,3</sup>, et lorsque l'élimination de l'alcool tertiaire de **3-42** a été testée, seul l'alcène exocyclique était obtenu, quelques soient les conditions employées.



**Figure 3.4.** Énergie libre des différents stéréoisomères relativement à **3-10**.

Ainsi, si la synthèse de produits naturels identifiés du type calyciphylline B n'a pas abouti, un isomère non-naturel a pu être obtenu, et les études complémentaires menées par Hanessian apportent des informations de valeur dans le design d'une stratégie de synthèse vers les produits naturels. Par exemple gérer la stéréochimie au carbone C5 avant l'installation des cycles C et D peut s'avérer une alternative intéressante. C'est pourquoi envisager une synthèse où le tricycle **2-66** obtenu dans notre séquence de cyclisations semble une approche viable. Néanmoins, vu les problèmes d'isomérisation rencontrés lors de la réaction de métathèse croisée nous ayant mené au produit **2-66**, il était nécessaire de développer une nouvelle voie synthétique plus efficace vers ce précurseur d'étape clef.

### 3.2. Première approche utilisant un ester benzylique.

#### 3.2.1 Modifications du plan de synthèse

La métathèse tardive dans la séquence et l'isomérisation de la double liaison sont donc les principaux problèmes à contourner dans l'approche nous ayant permis d'obtenir le précurseur d'étape clef **2-56**. Cependant, la raison pour laquelle nous avons choisi d'effectuer la métathèse en fin de séquence réside dans le fait que si la double liaison pauvre en électrons était présente lors de la réaction d'aldol d'Evans, cette dernière ne fonctionnait pas. Nous avons attribué ceci à une addition de Michael intramoléculaire entre l'énolate de bore et l'ester insaturé (schéma 3.8). Or, si l'on considère raccourcir la chaîne de **2-44** d'un carbone, comme cela serait nécessaire dans l'approche vers le squelette tricyclique des calyciphylline B, cette cyclisation mènerait à un cyclobutane et serait donc bien plus défavorisée.

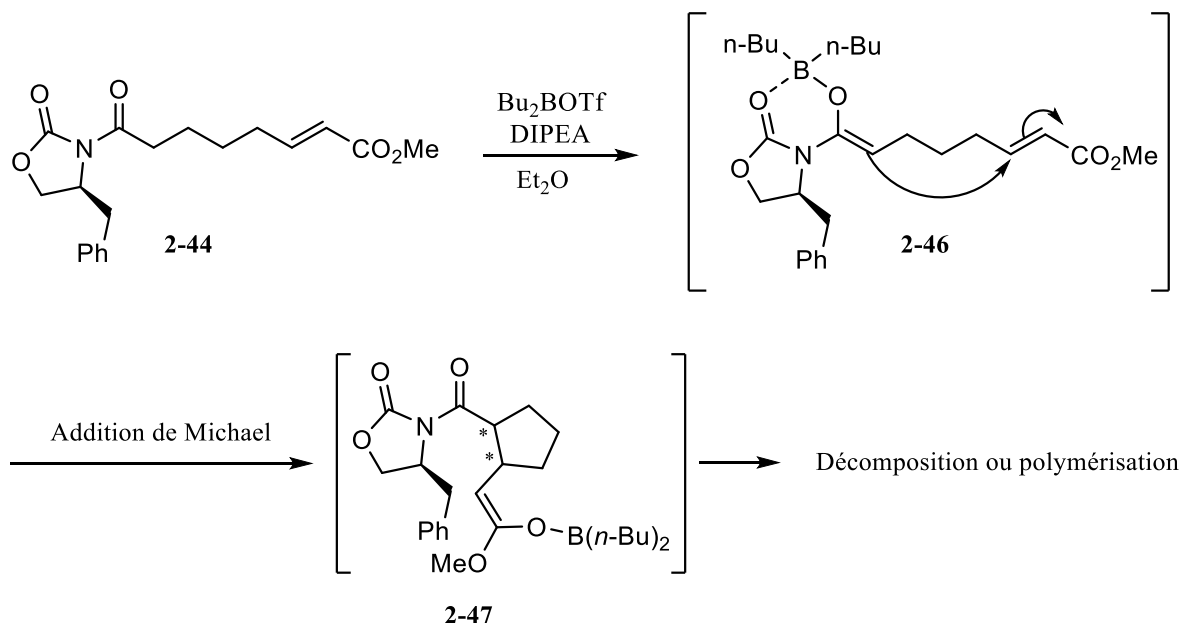


Schéma 3.8

Nous avons donc décidé d'employer une chaîne plus courte et d'effectuer la réaction de métathèse croisée tôt, comme dans notre ancien plan de synthèse, et de tester la réaction d'aldol en présence de la double liaison électro-déficiente. De plus, lors du développement de la synthèse de nos précurseurs de l'étape clef dans le chapitre deux, nous avons constaté une nette diminution de rendement de la réaction de

formation de l'éther d'énol silylé cyclique lorsqu'un groupement nitrile était utilisé à la place du groupement TMS (schéma 3.9).

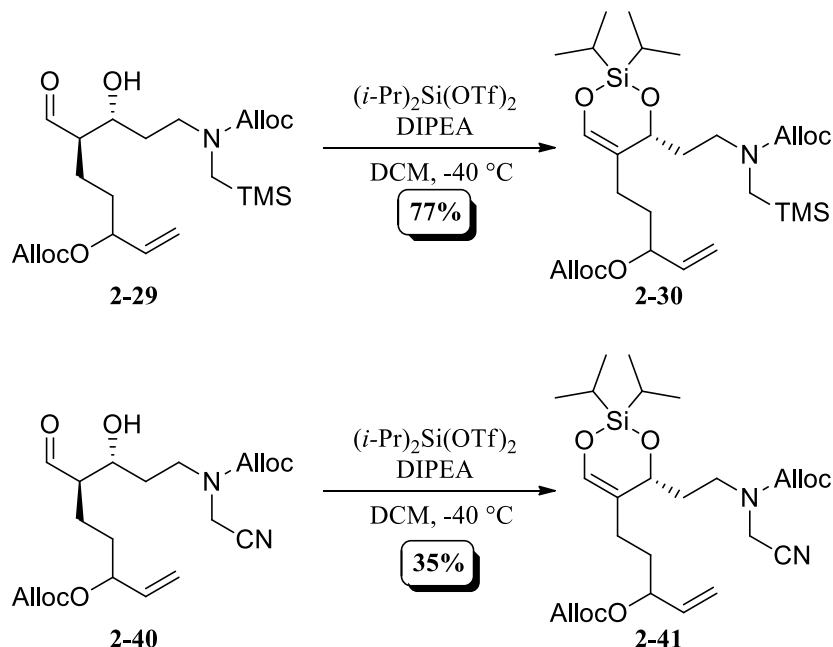


Schéma 3.9

Notre hypothèse pour expliquer ce fait était que le groupement nitrile peut possiblement réagir en tant que nucléophile sur le bis-triflate de silicium, qui est un électrophile très réactif, et ainsi mener à la dégradation d'une partie du réactif **2-29** ou du produit **2-30**. Cependant, nous souhaitons continuer à employer un ylure d'azométhine stabilisé dans notre stratégie, et donc garder un groupement électroattracteur à cette position. L'autre option ici serait donc d'utiliser un ester plutôt que le nitrile afin d'essayer d'améliorer le rendement de cette transformation. Nous avons donc décidé de tester d'abord la synthèse en employant un ester benzylique à cette position.

### 3.2.1 Synthèse du précurseur de cascade réactionnelle et test.

Notre synthèse a donc démarré avec la préparation de l'aldéhyde **3-44** à partir du 3-aminopropanol (**1-104**), qui a été *N*-alkylé par le bromoacétate de benzyle puis acylé avec du chloroformiate d'allyle (schéma 3.10). L'alcool résultant a été oxydé quantitativement dans les conditions de Swern. En parallèle, l'acide hex-5-énoïque a été combiné avec l'oxazolidinone chirale **2-16** (voir schéma 2.4), puis la réaction

de métathèse croisée a été effectuée pour fournir l'ester **3-47** dans un très bon rendement et avec une excellente sélectivité. La réaction d'aldol d'Evans fournissant le produit *anti* **3-48** a donc pu être testée et a tout de suite très bien fonctionné, sans que nous observions de réaction de Michael intramoléculaire ou encore intermoléculaire.

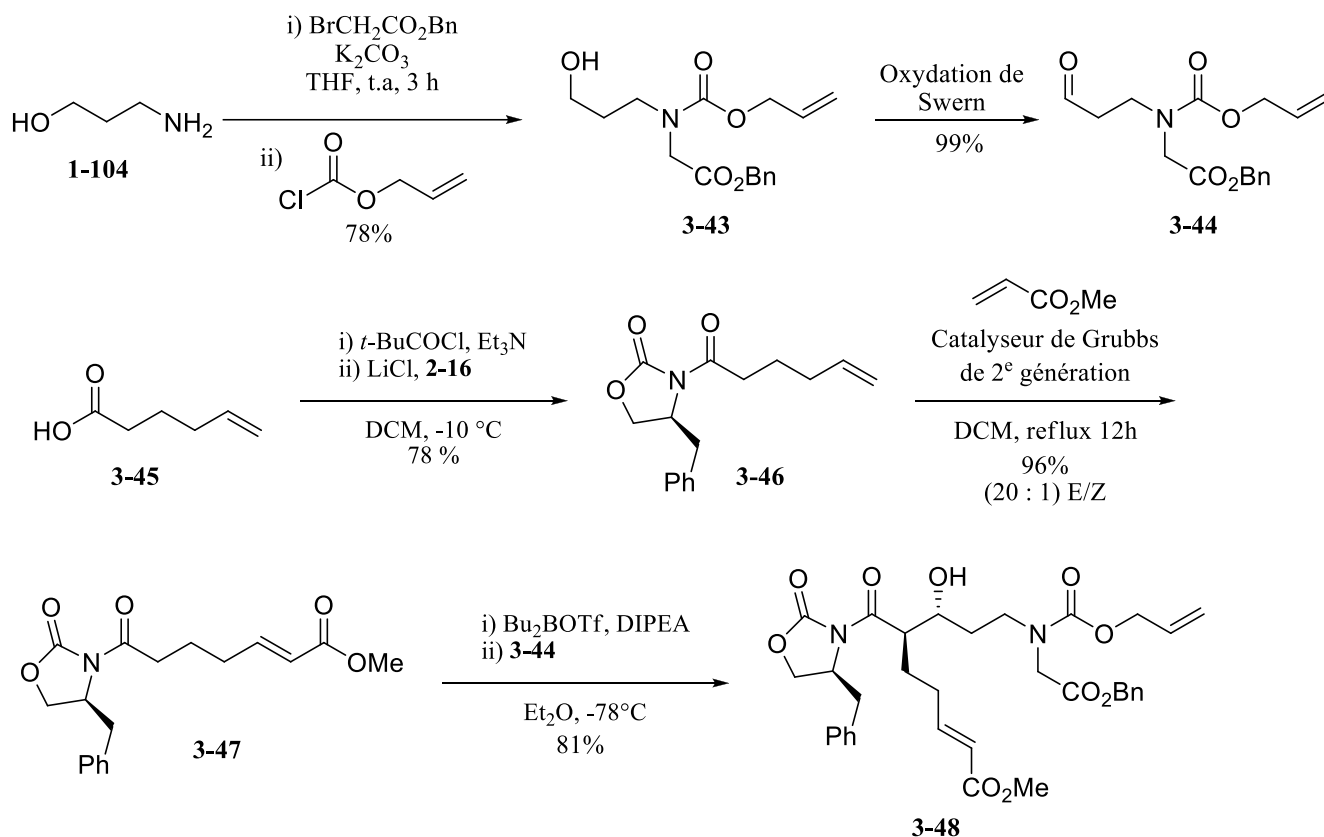


Schéma 3.10

Le reste de la synthèse a suivi le même plan que celle nous ayant permis d'obtenir les précurseurs de l'étape clef testés dans le chapitre précédent (schéma 3.11). Le produit d'aldol **3-48** a ainsi été silylé puis l'auxiliaire chiral a été clivé par réduction. Cependant, cette étape s'est encore révélée problématique dans la mesure où les rendements en diol **3-50** étaient relativement faibles. Aucun sous-produit de cette réaction n'a été proprement identifié mais les fractions de purification autres que le produit désiré montraient une disparition du groupement benzyle. Nous avons donc suspecté une lactonisation avec soit un alcoolate formé lors de la réduction, soit un alcool durant le traitement acide aqueux de la réaction. Nous avons néanmoins continué la synthèse et l'oxydation sélective catalysée au TEMPO a très bien fonctionné, fournissant l'aldéhyde **3-51**. Cependant, l'étape de formation de l'éther d'énol silylé cyclique

**3-52** a encore une fois fourni un rendement décevant, malgré que nous n'ayons plus la fonction nitrile comme dans le cas du dernier précurseur d'étape clé préparé.

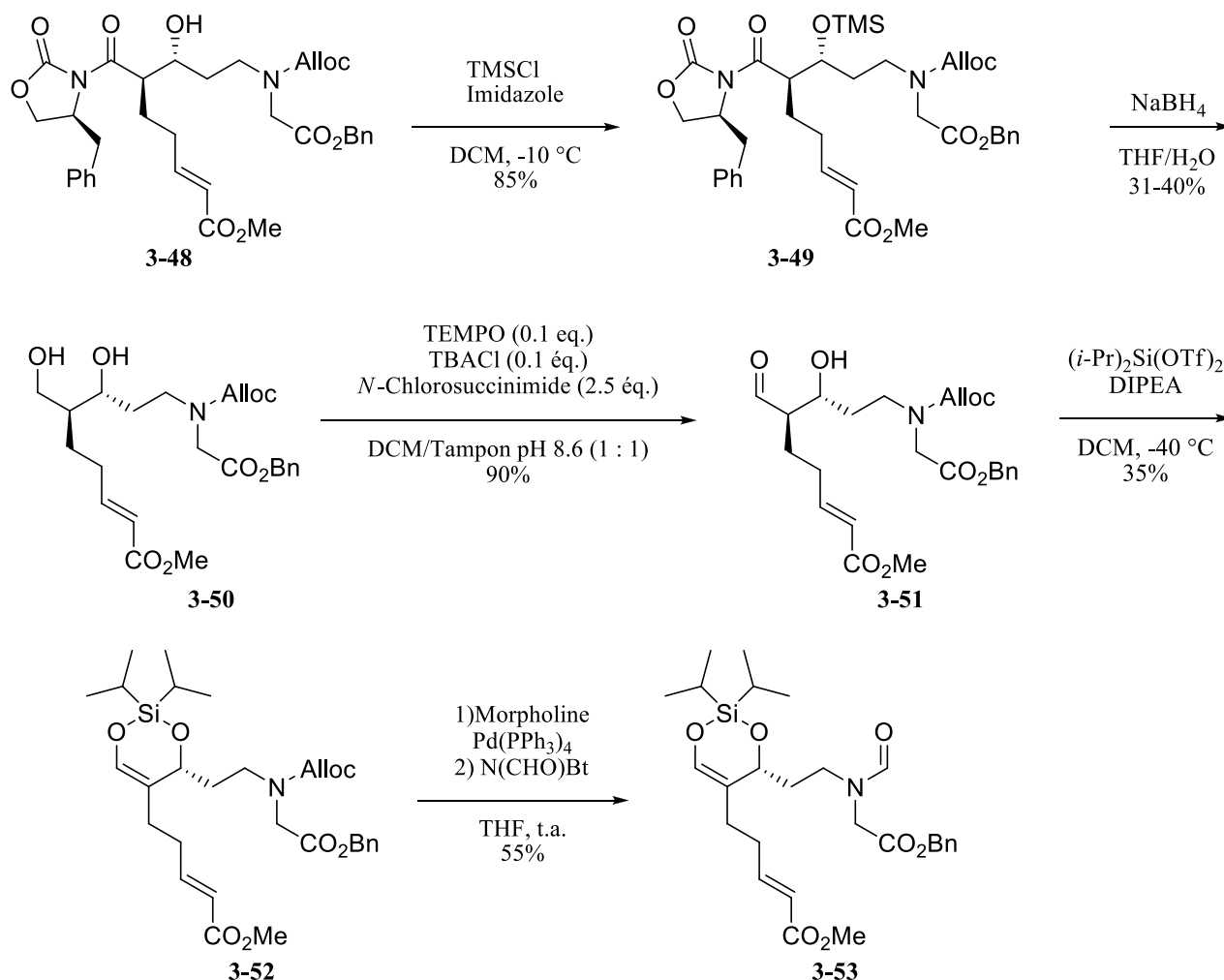


Schéma 3.11

Le faible rendement pour la silylation peut provenir d'une réaction secondaire impliquant l'ester (benzylique ou méthylique), probablement une *O*-silylation / énylation. Nous avons néanmoins été en mesure d'effectuer la désallyloxy-carbonylation et la formylation sur le composé **3-52**, ce qui nous a fourni assez de formamide **3-53** pour tester l'étape clé de cyclisation de Vilsmeier-Haack suivie de la cycloaddition intramoléculaire d'ylure d'azométhine (schéma 3.12).

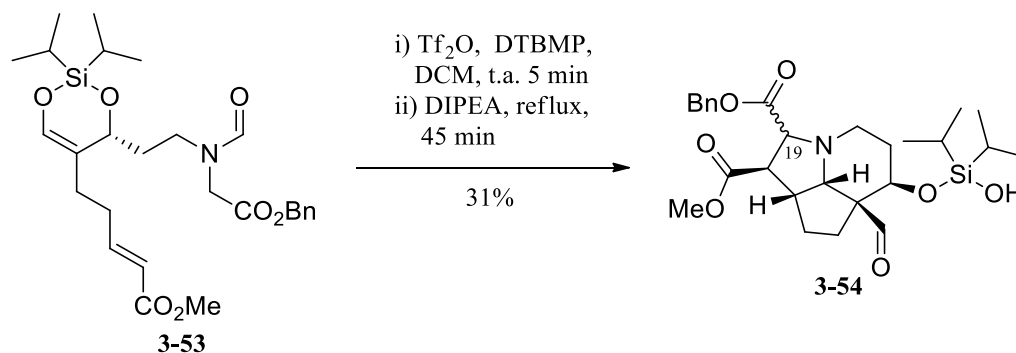


Schéma 3.12

La séquence de cyclisation a fonctionné dans un rendement similaire à celui obtenu avec le précurseur **2-66** comportant le nitrile sur le formamide. Cependant, contrairement au cas avec le nitrile, l'ester benzylique ne peut pas être éliminé. De plus, selon la géométrie de l'ylure d'azométhine, la stéréochimie au carbone C19 portant l'ester benzylique peut varier. L'ylure peut en effet adopter deux conformations, en **S** ou en **W**, car la troisième possible en **U** est généralement exclue du fait des interactions allyliques (figure 3.5).<sup>52</sup> En règle générale, dans le cas d'un ylure stabilisé par un ester, la géométrie en **S** est préférée par une interaction électrostatique favorable entre le carbone de l'ion iminium et l'atome d'oxygène du carbonyle.

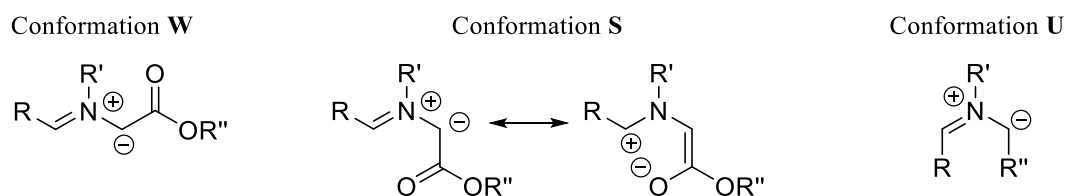


Figure 3.5. Conformations possibles pour les ylures d'azométhine

Dans notre cas cependant, la faible quantité de produit obtenue ne nous a pas permis de déterminer si un des stéréoisomères était obtenu majoritairement. De plus, dans les produits naturels, le carbone C19 n'est pas substitué, ce qui implique donc de trouver une méthode pour nous débarrasser de l'ester benzylique. Ceci, couplé au fait qu'employer un ester n'a non seulement pas amélioré le rendement de la formation de l'éther d'énol silylé comme voulu, mais a aussi apporté des problèmes de réactions secondaires dans l'étape de réduction pour obtenir le diol **3-50**, nous avons finalement décidé de revenir à l'utilisation d'un groupement nitrile pour générer l'ylure d'azométhine.

### 3.2. Seconde approche utilisant un nitrile.

La voie de synthèse que nous avons employée est donc calquée sur la précédente ; nous avons simplement utilisé l'aldéhyde **2-36** comportant le groupement nitrile dans la réaction d'aldol d'Evans, qui a tout aussi bien fonctionné. De façon gratifiante, la réduction de l'imide **3-56** au diol **3-57** a été pratiquement quantitative, ce qui appuie notre hypothèse de lactonisation pour expliquer sur les faibles rendements dans le cas de l'ester benzylique. Cependant, à notre grand étonnement, la réaction d'oxydation sélective de l'alcool primaire que nous avons toujours employée jusqu'ici a été très peu efficace et présentait des rendements bien plus faibles que lors de synthèses précédentes. Ceci est d'autant plus intrigant que toutes les fonctionnalités présentes sur le diol **3-56** ont déjà prouvé leur compatibilité avec ces conditions réactionnelles si on analyse les différentes synthèses effectuées jusqu'ici.

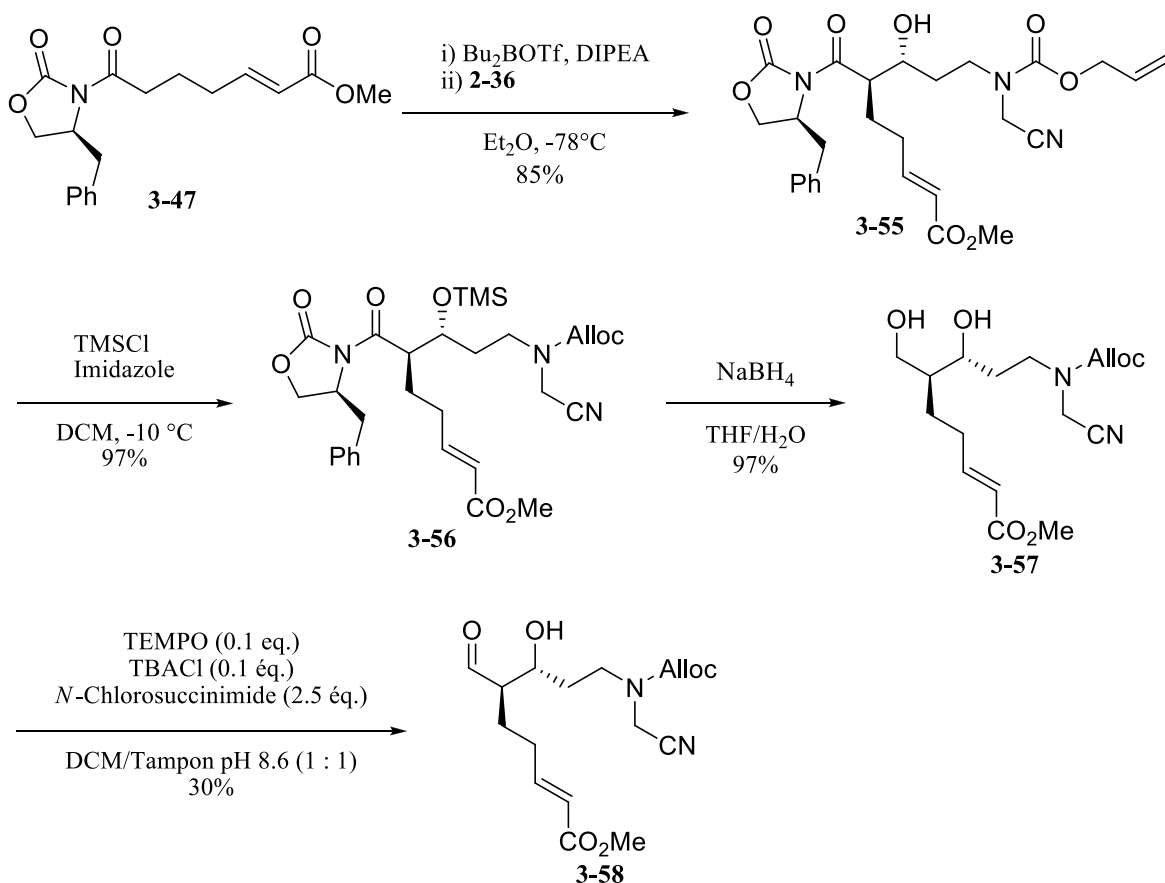
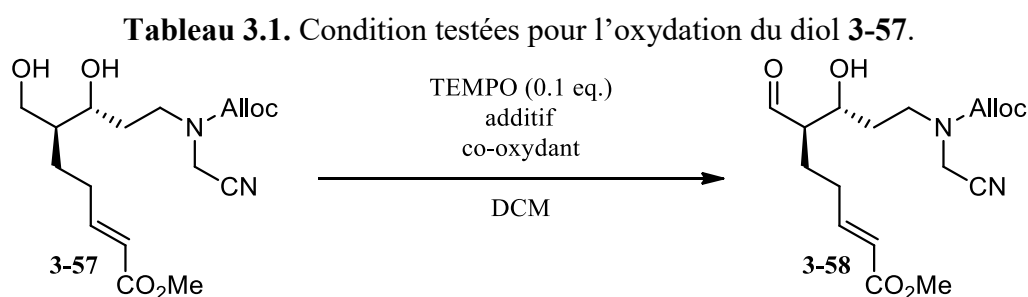


Schéma 3.13



Nous avons donc décidé de tester les différents co-oxydants décrits dans la littérature afin d'améliorer cette réaction (tableau 3.1).<sup>81, 113</sup> Le *N*-chlorosuccinimide et le diacétoxyiodobenzène (PIDA) ont donné des faibles rendements (entrées 1 et 2, respectivement). C'est l'hypochlorite de sodium (entrée 3) en présence d'une quantité catalytique de KBr dans un milieu biphasique tamponé qui a donné la meilleure conversion en aldéhyde désiré. Cependant, nous avons constaté une légère épimérisation du carbone en position  $\alpha$  de l'aldéhyde dans ces conditions, diminuant le ratio *anti/syn* à 8 : 1. Ceci est d'importance mineure car ce centre chiral est de toute façon perdu lors de l'étape suivante de formation de l'éther d'énol silylé.



Entrée	Co-oxydant	Additif	Temps de réaction	Rendement
1	NCS (2.5 eq.)	TBACl (0.1 eq.) Tampon pH 8.6	2 h	30%
2	PIDA (1.5 eq.)	-	>5h	22%
3	NaOCl (2.0 eq.)	KBr (0.1 eq.) Tampon pH 7.4	30 min	<b>58%</b>

Nous nous sommes contentés de ce résultat et avons continué la synthèse avec la formation de l'éther d'énol silylé cyclique **3-59**, qui a fonctionné dans un meilleur rendement (50%) que les autres synthèses où nous employions un groupement nitrile (schéma 3.14). La séquence de désallyloxy-carbonylation et de formylation de l'atome d'azote a pu être effectuée sans anicroche, dans un très bon rendement. Cette séquence de huit étapes nous a finalement permis d'obtenir efficacement le formamide **2-56**, qui est le précurseur de l'étape clef de cyclisation de Vilsmeier-Haack suivie par la cycloaddition d'ylure d'azométhine.

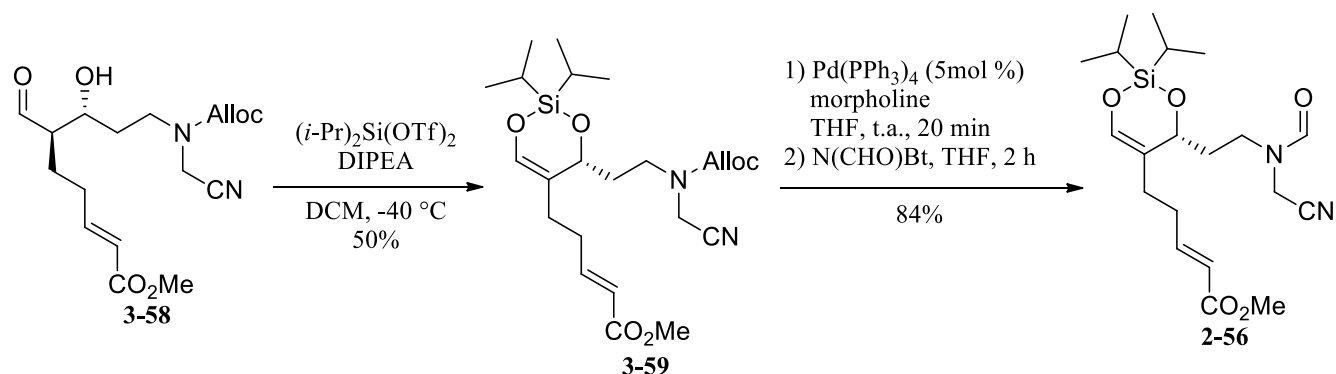


Schéma 3.14

### 3.3 Optimisation de la cascade réactionnelle et étude des produits.

Ce précurseur, bien qu'obtenu d'une façon différente, nous a déjà permis de générer le tricyclic désiré en utilisant la séquence de réaction présentée dans le chapitre précédent. En répétant la réaction dans les conditions exactes utilisées auparavant, nous avons isolé le même tricyclique **2-66** dans un rendement similaire, mais un second produit tétracyclique a cette fois été isolé en quantité substantielle et identifié comme la cyanohydrine silylée **3-60** (schéma 3.15).

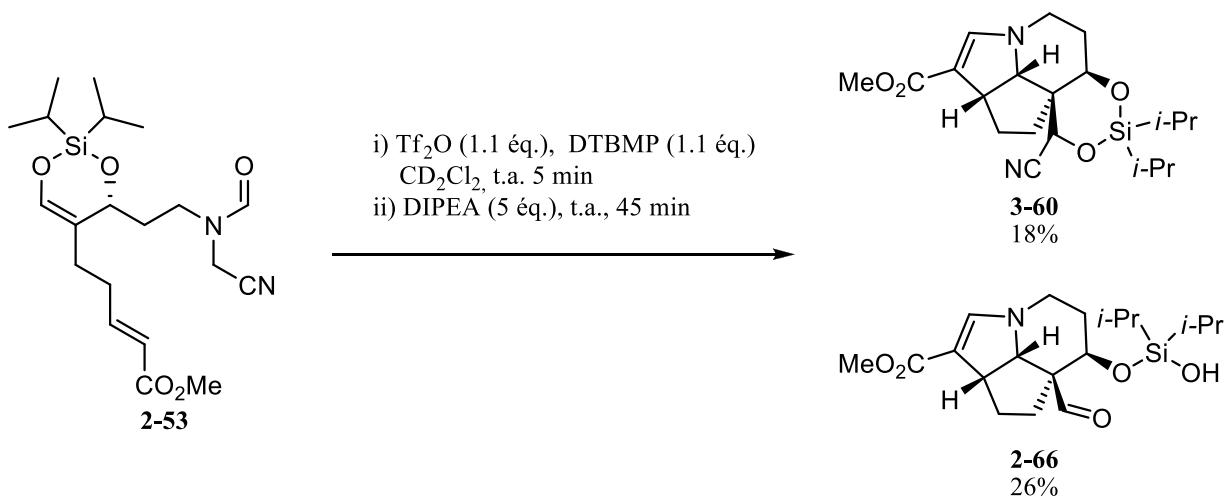


Schéma 3.15

Pour expliquer la formation de la cyanohydrine silylée **3-60**, nous suspectons que l'ion oxycarbénium **3-61**, issu de la cyclisation de Vilsmeier-Haack, se fait désilyler par des ions triflates présents dans la solution pour donner l'aldéhyde **3-62**, observable par RMN (schéma 3.16). Par la suite, l'addition de

DIPEA, provoque la formation de l'ylure d'azométhine suivie par la cycloaddition pour mener au composé tricyclique **3-63**. L'élimination du nitrile donne enfin le triflate de silicium **3-64**, que nous soupçonnons être en équilibre avec la forme oxycarbénium cyclique **3-65**. L'hydrolyse du triflate de silicium **3-64** mène au cycloadduit **2-66** observé, alors que la formation de la cyanohydrine **3-60** peut s'expliquer par le piégeage nucléophile partiel de l'oxycarbénium **3-65** par les ions cyanures générés lors de l'élimination.

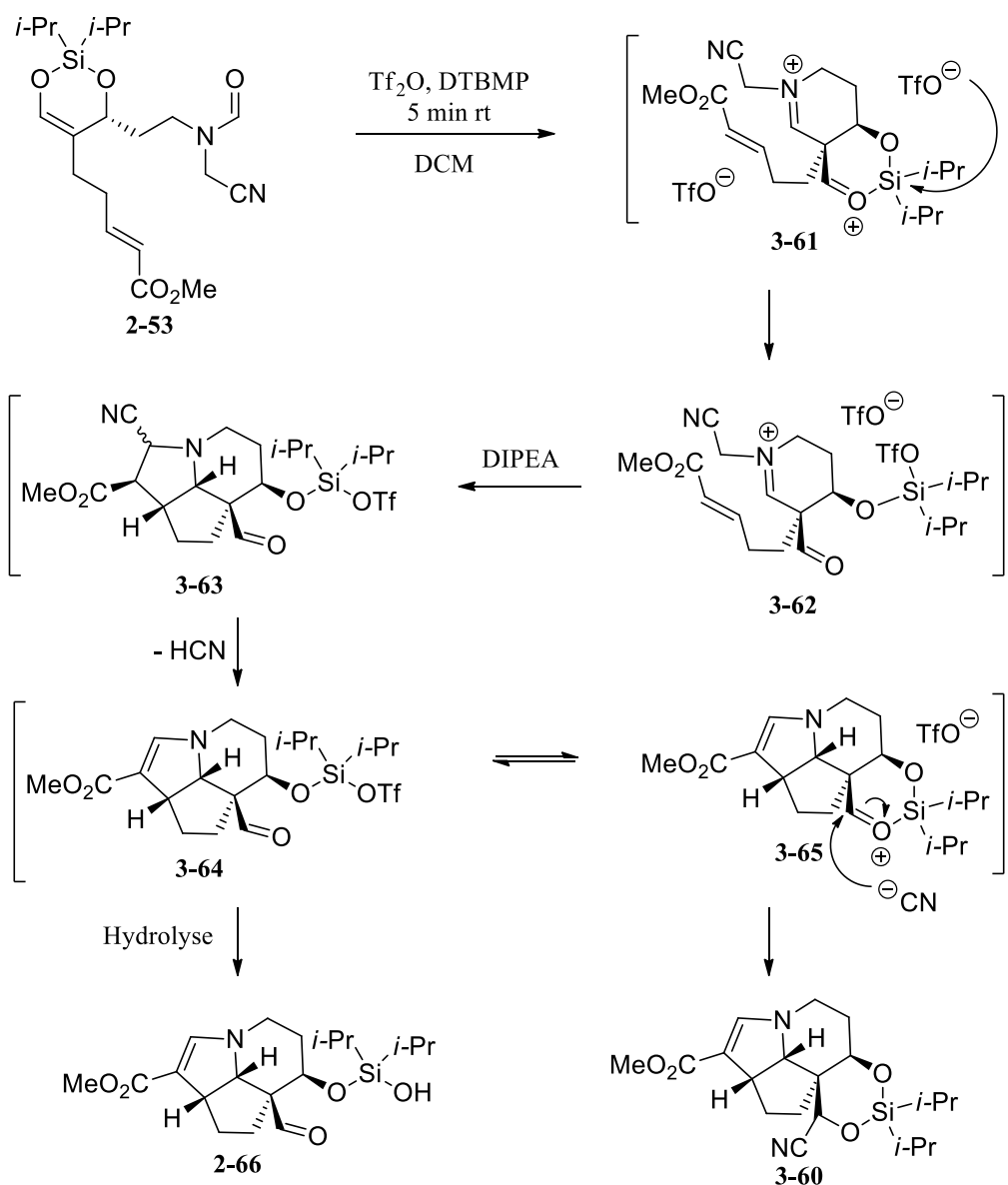
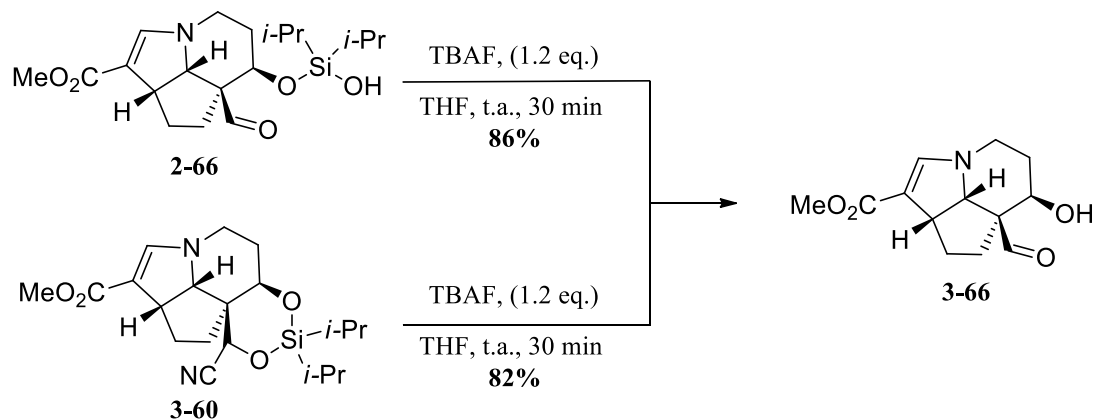


Schéma 3.16

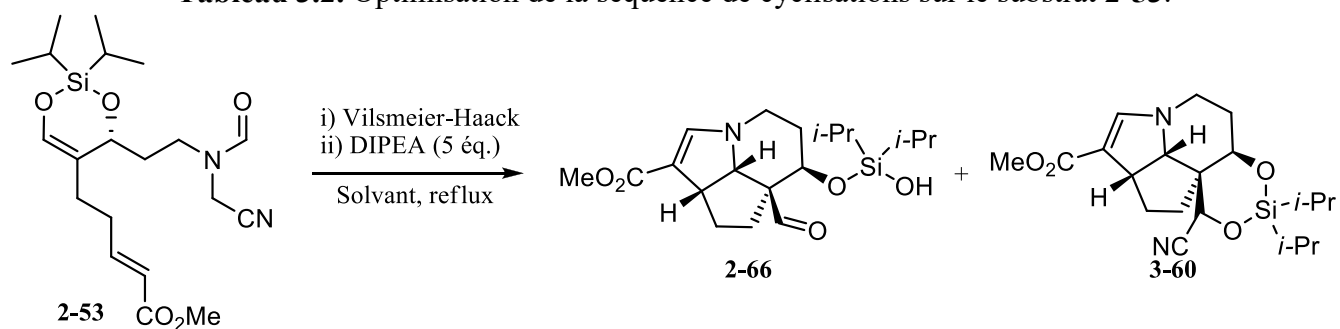
Ce résultat est très intéressant car cela implique que la conversion du produit de départ en produits polycycliques est en réalité deux fois plus importante que ce que nous laissait croire le rendement en aldéhyde **2-66** seul. Nous avons donc testé la désilylation de ces deux molécules indépendamment, et celles-ci mènent au même produit tricyclique **3-66** dans des rendements similaires.



**Schéma 3.17**

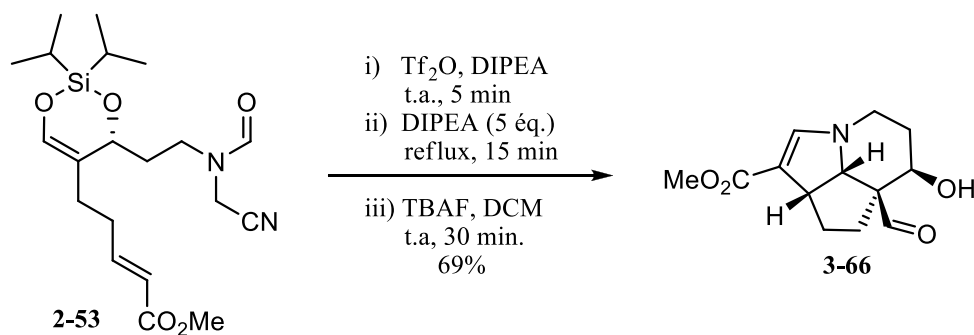
Encouragés par ces résultats très intéressants, nous avons voulu optimiser l'étape clé. À chaque essai, nous avons considéré la conversion cumulée des deux produits obtenus **3-60** et **2-66**, car les deux sont équivalents synthétiquement. Notre première intuition a été de tester la réaction à plus haute température pour faciliter la réaction de cycloaddition dipolaire. Ainsi, chauffer au reflux du dichlorométhane (41 °C) a permis d'observer une légère augmentation de la conversion globale du substrat **2-53** en cycloadduits **2-66** et **3-60** (tableau 3.2, entrée 1) qui était de 44% à température ambiante. Un chauffage plus élevé au reflux dans le dichloroéthane (83 °C) n'a cependant pas apporté une amélioration significative (entrée 2). Nous avons alors suspecté que la cycloaddition était probablement rapide, mais que la baisse de rendement provenait de la dégradation des produits intermédiaires, et tout particulièrement du triflate de silicium **3-64** et/ou de l'ion oxycarbénium **3-65** (voir schéma 3.16), qui sont des espèces particulièrement réactives. En diminuant le temps de réaction après l'ajout de DIPEA, la conversion globale a directement augmenté à 76% (tableau 3.2, entrée 3).

**Tableau 3.2.** Optimisation de la séquence de cyclisations sur le substrat **2-53**.



Entrée	Solvant	Temps après ajout de DIPEA	Rendement		Conversion globale de <b>2-53</b>
			<b>2-66</b>	<b>3-60</b>	
1	DCM	45 min	23%	28%	<b>51%</b>
2	DCE	45 min	20%	22%	<b>42%</b>
3	DCM	15 min	38%	38%	<b>76%</b>

Forts de ce résultat, nous avons alors imaginé qu'il serait possible d'effectuer cette transformation suivie de la désilylation des deux produits **2-66** et **3-60** en un seul pot réactionnel, pour mener à un cycloadduit unique. Ceci s'est avéré payant car le tricyclic **3-66** a pu être isolé avec un rendement global de 69% pour l'étape clef et la désilylation (schéma 3.18). Ce résultat fait de cette séquence une transformation très efficace dans la mesure où, à partir du formamide **2-53** ne contenant qu'un seul carbone chiral, nous avons généré, en une seule étape, une molécule polycyclique contenant trois centres chiraux supplémentaires, tous de stéréochimie absolue parfaitement contrôlée. Le composé tricyclique **3-66** peut ainsi être obtenu de façon énanti enrichie en seulement neuf étapes synthétiques dans la plus longue séquence linéaire.



**Schéma 3.18**

La fonction alcool du cycloadduit a été estérifiée pour donner l'ester *para*-nitrobenzylique **3-67** qui a pu être cristallisé (schéma 3.19). Ces cristaux ont été analysés par diffraction des rayons X (figure 3.6), et le résultat a confirmé notre prédiction des stéréochimies relatives aux centres stéréogéniques dans le produit tricyclique **3-66**.

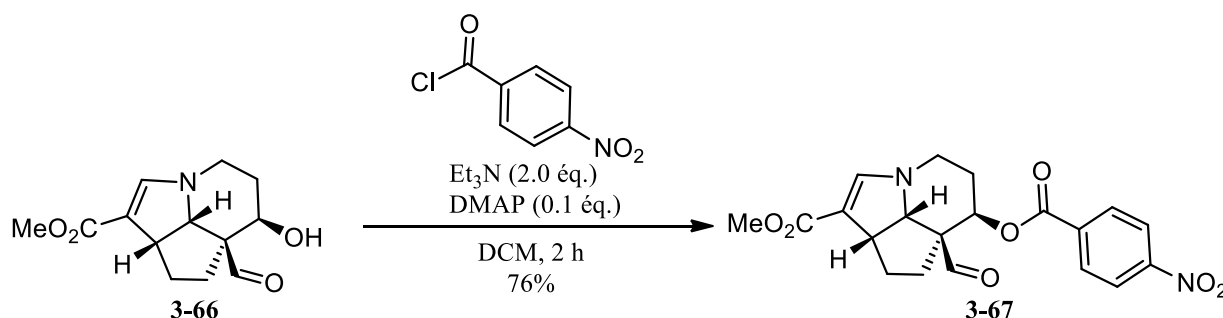


Schéma 3.19

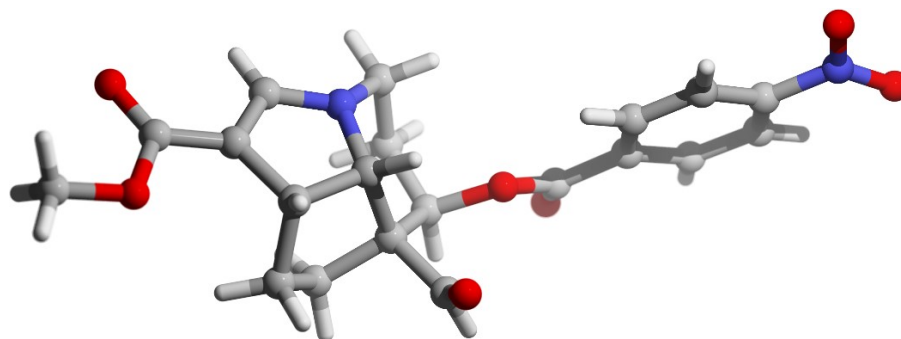
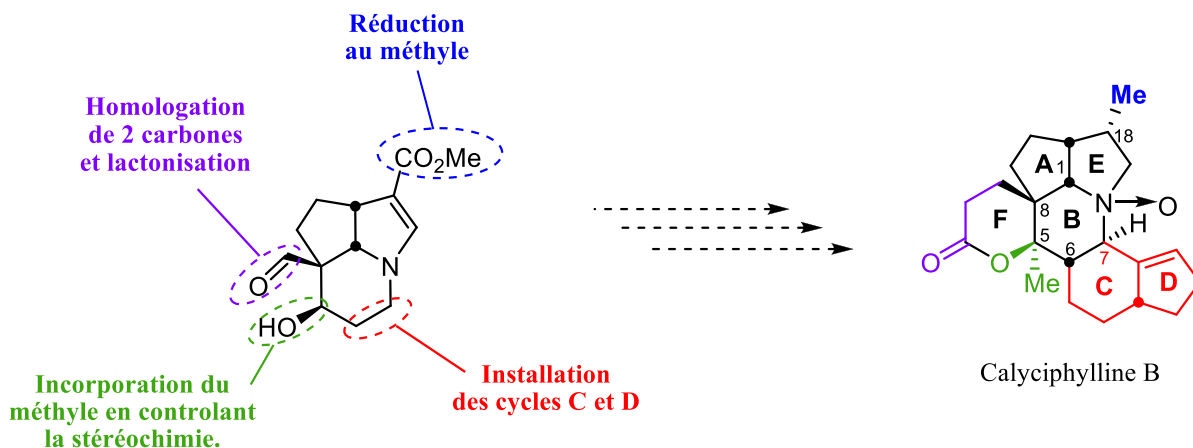


Figure 3.6. Structure obtenue pour **3-67** par diffraction des rayons X.<sup>114,115</sup>

### 3.4. Travaux à venir et propositions

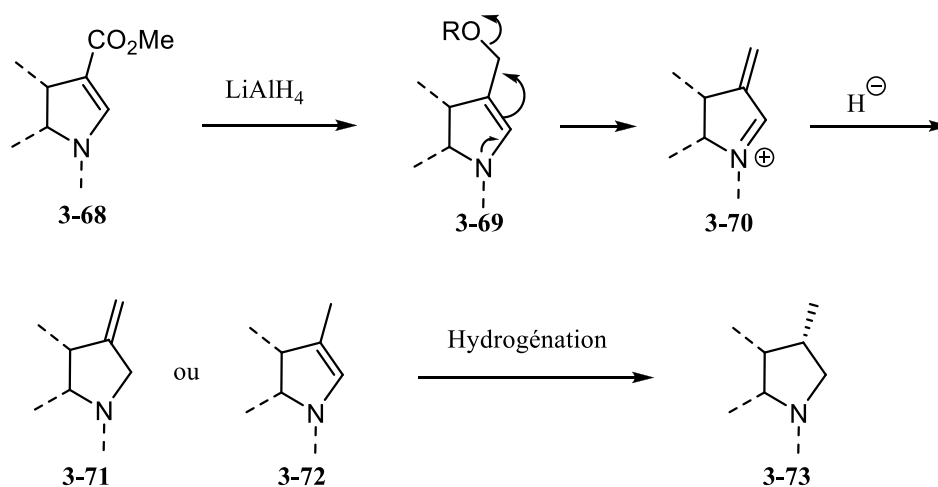
#### 3.4.1 Vers la synthèse d'alcaloïdes de type calyciphylline B.

Il reste évidemment du chemin à parcourir avant de compléter la synthèse de membres de la famille des calyciphylline B à partir du tricycle **3-66** (figure 3.7). Les transformations restantes à effectuer sur ce dernier consistent principalement à réduire l'ester méthylique jusqu'au méthyle sur le carbone C18, installer le cycle F ainsi que le méthyle au carbone C5 de façon stéréocontrôlée, puis installer les deux cycles complètement carbonés C et D.



**Figure 3.7.** Éléments structuraux à incorporer sur **3-66** pour terminer la synthèse de la calyciphylline B.

En ce qui concerne la réduction de l'ester au méthyle en C18, nous sommes confiants que la position vinylogue de l'atome d'azote pourrait être exploitée (schéma 3.20). Nous comptons utiliser les conditions de réduction de carbamate en méthylamine est les appliquer à ce carbamate vinylogue. Ainsi, en réduisant l'ester **3-68** jusqu'à l'alcool, une élimination devrait fournir l'ion iminium **3-70**, qui pourrait être à son tour réduit pour donner l'alcène en position soit exocyclique **3-71**, soit endocyclique **3-72**. Quelque-soit la position de l'alcène, l'hydrogénation de celui-ci devrait s'effectuer sur la face convexe de la molécule et apporter la stéréochimie désirée pour le méthyle **3-73**.



**Schéma 3.20**

L'homologation de l'aldéhyde de **3-74** serait réalisée par oléfination de type Wittig, idéalement de type Horner-Wadsworth-Emmons car cela fournirait l'ester **3-75** (schéma 3.21). Ce dernier serait idéalement positionné pour installer le cycle F par lactonisation avec l'alcool en C5 après réduction de la double

liaison. Il faut néanmoins considérer que la position néopentylque de l'aldéhyde pourrait diminuer sa réactivité à cause de l'encombrement stérique. On pourrait imaginer aussi effectuer une condensation intramoléculaire de type Dieckmann à partir de l'acétate **3-78** pour obtenir le cycle F.

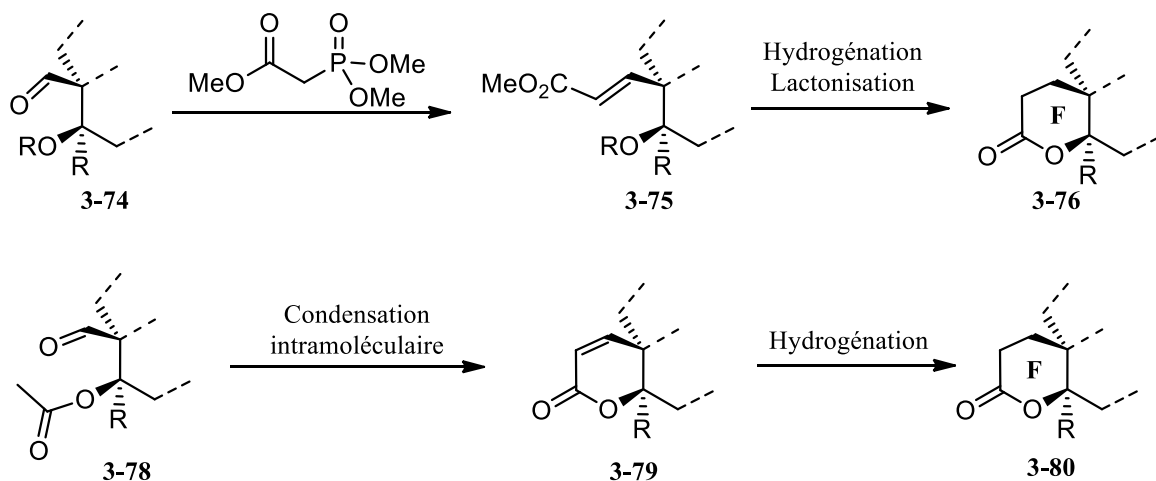


Schéma 3.21

Ces deux options nécessiteront néanmoins l'installation au préalable du méthyle au carbone C5 de façon stéréocontrôlée. Les deux stéréochimies possibles étant présentes dans les différents membres de la famille, il serait idéal d'avoir une stratégie versatile pouvant mener aux deux configurations. Rappelons que dans le cas de l'approche d'Hanessian (schéma 3.7), l'addition du méthyllithium sur la cétone **3-41** n'aboutissait qu'à une seule stéréochimie pour l'alcool **3-42**. Cela témoigne donc d'une bonne sélectivité faciale d'addition nucléophile sur une cétone à cette position. On peut donc imaginer une stratégie visant à transformer cette cétone **3-82** en époxyde sous les deux configurations relatives possibles (schéma 3.22). En fait, nous pourrions oléfiner la cétone **3-82** et époxyder par la face  $\alpha$  la moins encombrée pour fournir l'époxyde **3-83**, ou encore effectuer la réaction de Corey-Chaykovsky<sup>116</sup> consistant à additionner un ylure de soufre sur la cétone **3-82**, encore une fois sur la face la moins encombrée, pour mener à l'époxyde **3-85** de stéréochimie inverse. La réduction de ces époxydes fournirait les deux isomères possibles pour l'alcool tertiaire à la position C5.



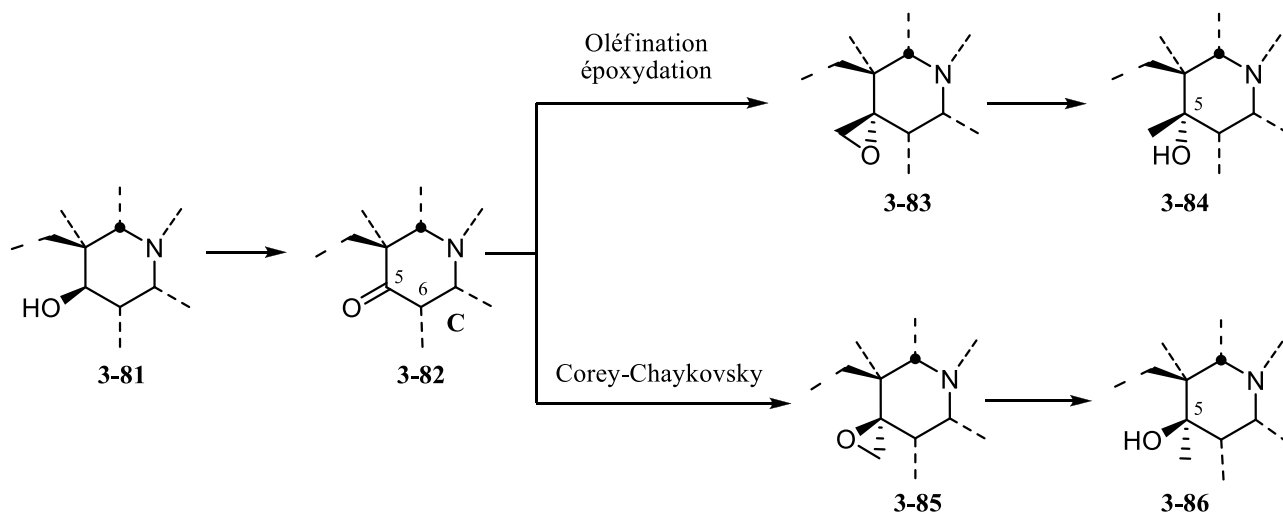


Schéma 3.22

Cependant il faut prendre en compte le fait que, dans le cas d'Hanessian,<sup>106</sup> le cycle C était présent sur la molécule lors de la fonctionnalisation de la cétone. Il est possible que la stéréochimie définie au carbone C6 ait eu un effet sur les sélectivités faciales. Les deux stéréochimies existant pour la jonction de cycle au carbone C6, la stratégie à employer peut donc varier selon la molécule naturelle visée.

En ce qui concerne l'installation des cycles C et D, on peut envisager deux approches générales, c'est-à-dire les installer à partir du tricycle **3-66**, ou encore utiliser un précurseur de cascade réactionnelle incorporant des substituants aux carbones C6 et C7 pour permettre l'installation des cycles C et D après l'étape clef. Cette seconde option implique de devoir contrôler la stéréochimie en C6 et C7, d'avoir des groupements fonctionnels compatibles avec les réactions employées, et présente encore une limitation à évaluer. En effet, tous les membres de la famille des alcaloïdes de type calyciphyllines B possèdent une configuration *R* pour le carbone C7. Or, dans notre approche, cela pourrait avoir un impact sur les conformations dans l'étape clef. Si l'on considère un précurseur tel **3-87** (schéma 3.23), alors la conformation chaise dans l'approche du nucléophile sur l'ion iminium **3-88** impliquerait une forte interaction 1,3-diaxiale, et cela pourrait avoir un impact sur la réactivité ou les stéréosélectivités lors de la séquence de cyclisation. Cela serait donc quelque chose à élucider.

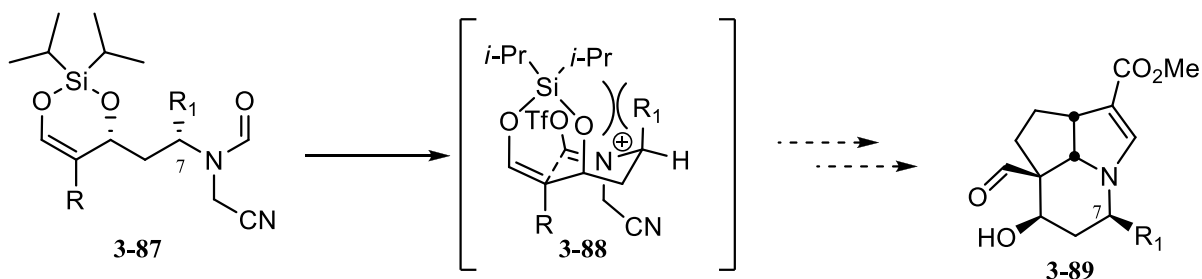


Schéma 3.23

L'option d'installer les cycles C et D directement à partir du tricyclic **3-89** pourrait être réalisable en utilisant encore une fois la cétone au carbone C5. On peut penser d'ailleurs employer une méthode similaire à celle utilisée par Hanessian, en passant par une énamine, pour installer les cycles C et D.

Toutes ces propositions sont néanmoins dépendantes de la molécule naturelle visée et nécessiteraient une planification stratégique afin d'évaluer les compatibilités de groupements fonctionnels. Cela laisse donc une bonne part de travail d'analyse et d'essais à effectuer vers la synthèse des alcaloïdes de type calyciphylline B. Cependant, l'efficacité de notre approche vers le tricyclic **3-66** en seulement neuf étapes linéaires nous donne bon espoir, et une bonne marge de manœuvre, dans la perspective de réaliser la première synthèse d'un des membres de cette famille.

#### 3.4.2 Vers la synthèse d'alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*

Notre choix de concentrer nos efforts vers l'obtention du squelette A,B,E des alcaloïdes de type calyciphylline B n'a pas non plus sonné le glas d'une approche vers les alcaloïdes de type *Aspidosperma*. Si la séquence synthétique impliquant la métathèse en fin de séquence est à écarter, on peut imaginer d'autres façons d'obtenir le précurseur désiré, ou bien un précurseur similaire, qui permettrait d'obtenir le squelette tricyclic propre aux alcaloïdes *Aspidosperma*.

Employer un ester masqué pour éviter le problème de réaction de Michael au cours de la réaction d'aldol d'Evans, par exemple, serait une alternative viable. Ainsi, un alcène substitué par un acétal ou une oxazoline sur la chaîne portant l'auxiliaire chiral pourrait permettre d'obtenir l'ester **3-92** après la réaction d'aldol, et ainsi terminer la synthèse du précurseur **3-93** en utilisant la même séquence.

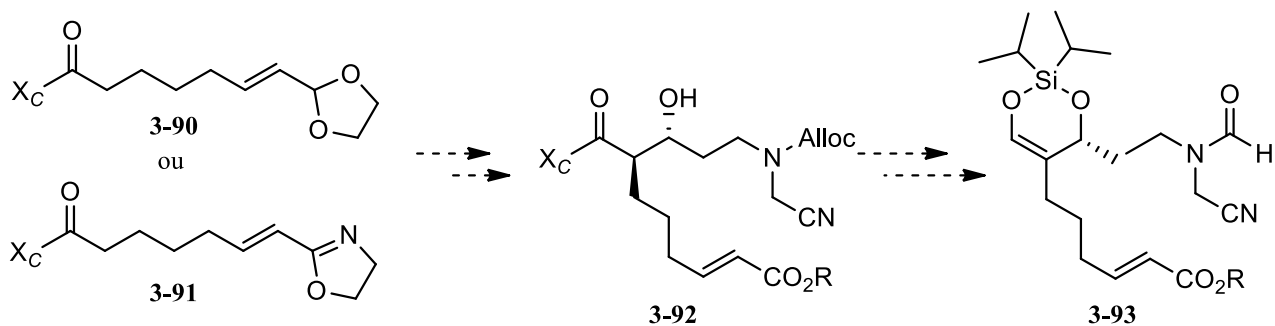


Schéma 3.24

Si ce précurseur se comporte de la même manière que le substrat **3-66** dans la séquence de Vilsmeier-Haack/cycloaddition dipolaire, cela pourrait permettre l'obtention du tricycle **3-94** (schéma 3.25). Cependant ce dernier ne présente pas de levier synthétique apparent pour venir installer le groupement indoline présent dans les alcaloïdes *Aspidosperma*.

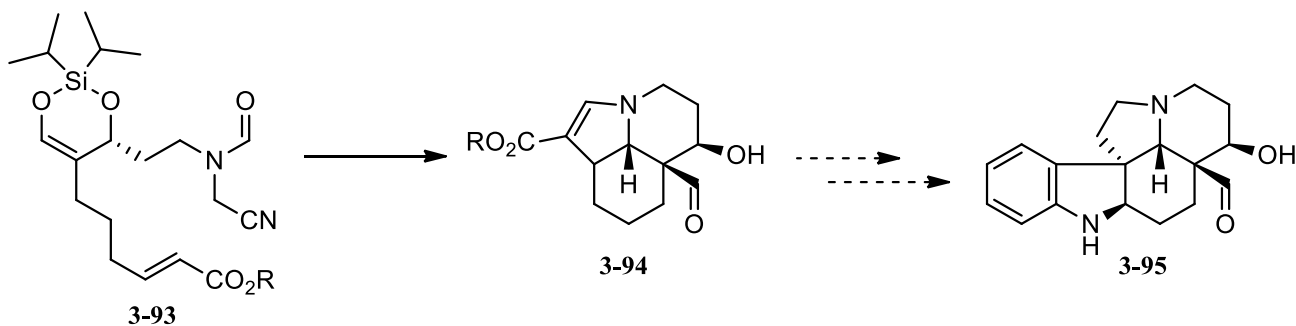


Schéma 3.25

Employer un alcyne **3-96** plutôt qu'un alcène électrodéficient serait alors une alternative intéressante (schéma 3.26). Le tricycle résultant de l'étape clef présenterait une double liaison en jonction de cycle et le groupement nitrile ne pourrait pas être éliminé. Une addition-1,4 d'aryllithien **3-98**, possiblement suivie de l'élimination du groupement nitrile, fournirait le composé **3-100**. Le groupement indoline pourrait être installé, entre autres, par insertion CH d'un équivalent de nitrène préparé à partir de l'aniline. Diverse méthodes existent déjà,<sup>117</sup> celle développées par le professeur Glorius<sup>118</sup> employant une catalyse au palladium à partir de l'acétamide pourrait être une méthode intéressante dans notre cas.

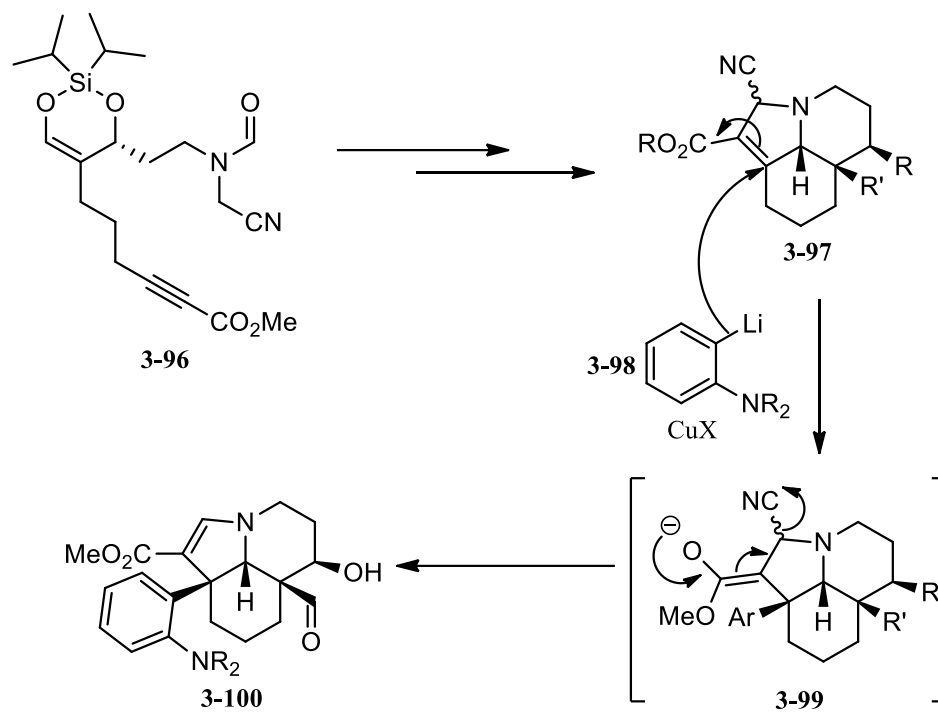


Schéma 3.26

Ces alternatives ne sont que des suggestions pour souligner le fait que de nombreuses voies sont encore à explorer pour développer une approche vers les alcaloïdes de type *Aspidosperma*. Utiliser la séquence de cyclisation de Vilsmeier-Haack/cycloaddition dipolaire développée employant un éther d'énol silylé chiral reste une perspective à fort potentiel pour accéder ce type d'alcaloïdes, tels la (+)-fendleridine<sup>119</sup> ou la (-)-désoxoapodine<sup>120</sup> (figure 3.8).

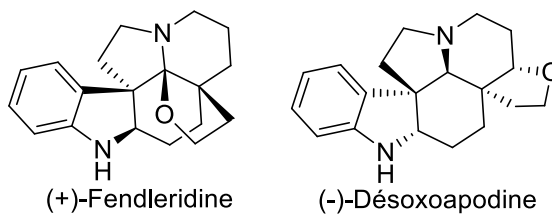


Figure 3.8. Alcaloïdes potentiellement accessibles

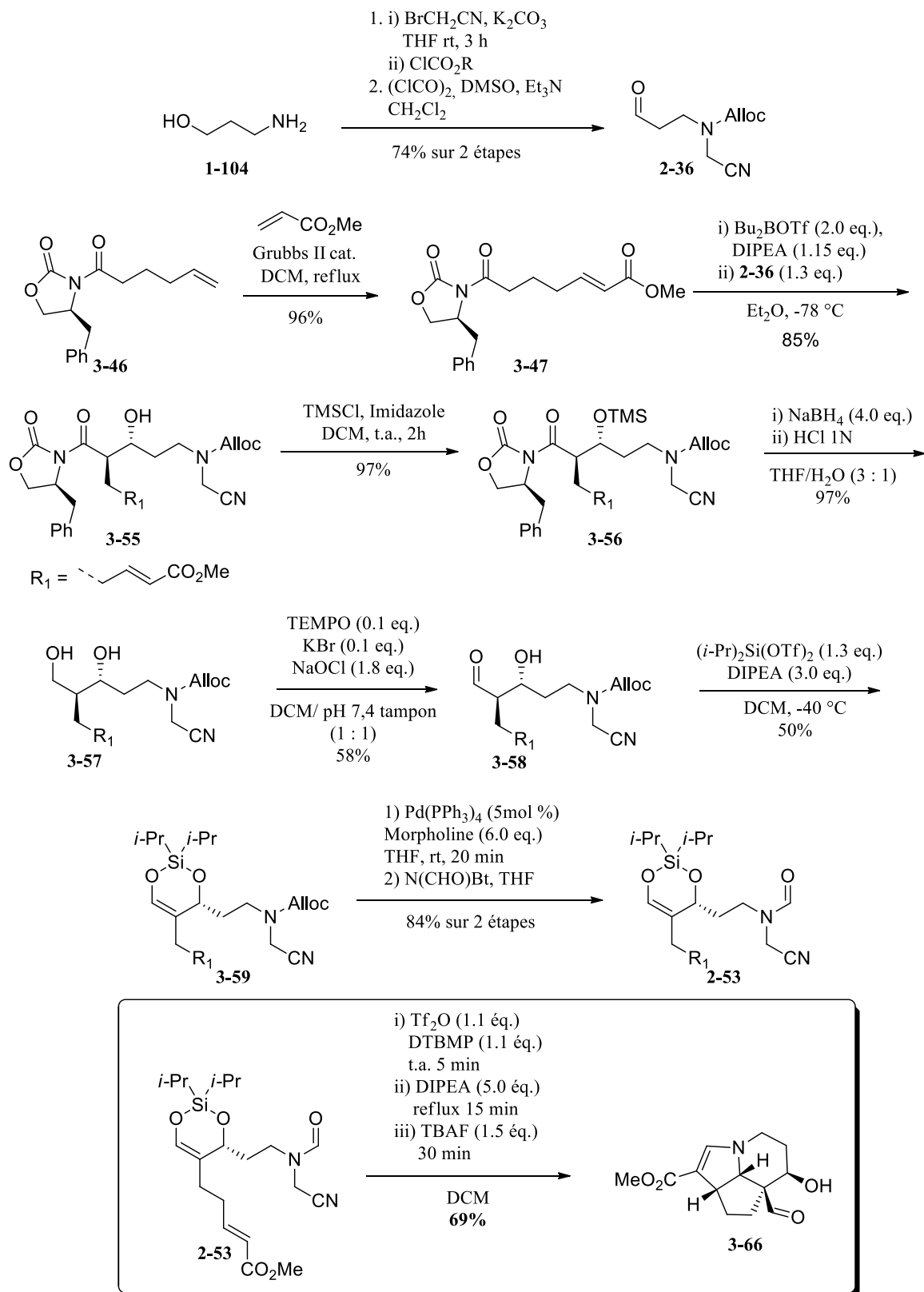
## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans un premier temps, les travaux présentés ont traité de l'identification d'un nucléophile idéal pour la cascade de cyclisations visée. Ainsi, il a été démontré qu'un allylsilane était un nucléophile potentiel pour la formation d'un centre quaternaire dans la cyclisation de type Vilsmeier-Haack. Cependant, cela a soulevé la question de conditions nécessaires pour une version non-racémique, et l'identification d'un modèle pour obtenir de l'induction chirale a été discutée. Une étude de la synthèse de plusieurs nucléophiles cycliques chiraux a été menée et les raisons qui nous ont poussé à sélectionner l'éther d'énol silylé cyclique comme candidat idéal ont été présentées. Les conditions réactionnelles pour la formation d'un tel substrat ont ainsi été optimisées, permettant de tester le potentiel de ce groupement fonctionnel à cycliser sur un amide activé. Cela représente le premier exemple d'emploi d'un tel éther d'énol silylé cycle chiral comme nucléophile carboné à notre connaissance.

Dans un second temps, les conditions développées pour la formation du nucléophile cyclique ont été adaptées à la synthèse de divers précurseurs pour la séquence de cyclisation. La synthèse d'un précurseur impliquant une énone comme dipolarophile ainsi que les groupements nécessaires pour la génération d'un ylure d'azométhine par désilylation a été réalisée, mais la cascade de cyclisation a malheureusement échoué à cause de la dégradation rapide des intermédiaires réactionnels. Un second précurseur présentant une énone et un groupement nitrile afin de générer l'ylure d'azométhine désiré par déprotonation a montré les mêmes soucis, pointant l'incompatibilité du groupement énone avec les conditions réactionnelles employées. Devant cette limitation majeure, nous avons voulu changer le dipolarophile pour un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé qui tolère ces conditions réactionnelles. L'étape finale de la synthèse de ce précurseur, une métathèse croisée d'un alcène terminal avec l'acrylate de méthyle, s'est révélée problématique du fait de la migration non-désirée de l'alcène terminal. Tous nos efforts pour éviter cette isomérisation provoquée par la dégradation du catalyseur de métathèse se sont révélés infructueux. Cela nous a cependant permis de tester la séquence de cyclisations sur un précurseur issu de la métathèse de l'alcène isomérisé, qui a permis d'obtenir un tricycle identifié comme le squelette d'une autre famille d'alcaloïdes intéressante, les alcaloïdes *Daphniphyllum* de type calyciphylline B.

Nous avons alors réorienté nos efforts vers l'obtention d'un précurseur de la séquence de cyclisations menant au tricycle obtenu. L'approche vers deux précurseurs a été établie, l'un comportant un ester

benzylique et l'autre comportant un groupement nitrile. Ce dernier s'est révélé le plus intéressant du fait de l'élimination du groupement cyano lors de la séquence de cyclisation. Cela nous a permis d'obtenir deux produits polycycliques, l'aldéhyde **2-66** et la cyanohydrine **3-60**, dans un rendement global cumulé de 76% pour la séquence de cyclisation. Ces deux produits ont pu être désilylés pour fournir le même tricycle **3-66**. Cette étape a pu être adaptée dans une séquence en un seul pot pour fournir directement **3-66** à partir du précurseur d'étape clef **2-53**, avec un rendement de 69%. L'analyse cristallographique par diffraction des rayons X de l'ester *para*-nitrobenzylique issu de **3-66** a validé notre prédiction du contrôle des stéréochimies qui s'est avéré parfait. Cela nous a donc permis de décrire une synthèse non-racémique en 9 étapes du tricycle **3-66** qui pourrait être utilisé comme un intermédiaire avancé dans la synthèse d'alcaloïdes de la famille des calyciphylline B (schéma C.1). La fonctionnalisation idéale de **3-66**, avec de nombreux leviers synthétiques pour effectuer l'installation des éléments structuraux nécessaires manquants, ainsi que l'approche rapide vers le tricycle qui constitue le motif A,B,E présent dans les calyciphylline-B, offrent de bons espoirs pour le développement de la première synthèse de produits naturels de cette famille.



Sch\u00e9ma C.1

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1) a) Surup, F.; Stadler, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 8873-8874; b) Schaefer, B., *Natural Products in the Chemical Industry*, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2014**; pp 13-44.
- 2) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4912-4915.
- 3) Longley, R. E.; Gunasekera, S. P.; Faherty, D.; McLane, J.; Dumont, F., *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1993**, *696*, 94-107.
- 4) a) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 377-380; b) Smith, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8654-8664; c) Marshall, J. A.; Johns, B. A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7885-7892; d) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12621-12622.
- 5) Miller, W., A philosophical consideration of total synthesis. University of Pennsylvania: <https://drive.google.com/file/d/0B2lOUdBu08k1cnhvc3pmTDhiZnc/view> 2016.
- 6) Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Maslen, S. L.; Ley, S. V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7629-7632.
- 7) Sanderson, K., *Nature*, **2007**, *448*, 630-631.
- 8) Ball, P., *Nature*, **2015**, *528*, 327-329.
- 9) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3010-3021.
- 10) a) Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259-281; b) Trost, B., *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477.
- 11) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 40-49.
- 12) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2854-2867.
- 13) Hendrickson, J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5784-5800.
- 14) Gaich, T.; Baran, P. S., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4657-4673.
- 15) Wender, P. A.; Reuber, J., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9998-10005.
- 16) Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7897-7898.
- 17) Wender, P. A.; Schrier, A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9228-9231.
- 18) Staveness, D.; Abdelnabi, R.; Near, K. E.; Nakagawa, Y.; Neyts, J.; Delang, L.; Leyssen, P.; Wender, P. A., *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 680-684.



- 19) Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Rudra, A.; Covell, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 744-747.
- 20) a) Loy, B. A.; Lesser, A. B.; Stavness, D.; Billingsley, K. L.; Cegelski, L.; Wender, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3678-3685; b) Ogawa, Y.; Painter, P. P.; Tantillo, D. J.; Wender, P. A., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 104-115; c) DeChristopher, B. A.; LoyBrian, A.; MarsdenMatthew, D.; Schrier, A. J.; Zack, J. A.; Wender, P. A., *Nat Chem*, **2012**, *4*, 705-710; d) Wender, P. A.; Billingsley, K. L., *Synthesis*, **2013**, *45*, 1815-1824.
- 21) a) Wender, P. A.; Donnelly, A. C.; Loy, B. A.; Near, K. E.; Stavness, D., Rethinking the Role of Natural Products: Function-Oriented Synthesis, Bryostatin, and Bryologs. In *Natural Products in Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA2014; pp 473-544; b) Wender, P. A., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7529-7550; c) Wender, P. A.; Miller, B. L., *Nature*, **2009**, *460*, 197-201.
- 22) Pelletier P. J; Caventou, J., *Ann. Chim. Phys.*, **1819**, *10*, 142-177.
- 23) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J., *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, 532-547.
- 24) Scott, A. I.; Qureshi, A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5874-5876.
- 25) Biemann, K.; Friedmann-Spitteller, M.; Spitteller, G., *Tetrahedron Lett.*, **1961**, *2*, 485-492.
- 26) Jordan, M. A.; Wilson, L., *Nat Rev Cancer*, **2004**, *4*, 253-265.
- 27) Wenkert, E.; Hudlicky, T., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1953-1957.
- 28) De Simone, F.; Gertsch, J.; Waser, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5767-5770.
- 29) Jiao, L.; Herdtweck, E.; Bach, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 14563-14572.
- 30) Forns, P.; Diez, A.; Rubiralta, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7882-7888.
- 31) Mewald, M.; Medley, J. W.; Movassaghi, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 11634-11639.
- 32) White, K. L.; Movassaghi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11383-11389.
- 33) Wenkert, E.; Orito, K.; Simmons, D. P.; Kunesch, N.; Ardisson, J.; Poisson, J., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 3719-3724.
- 34) Le Menez, P.; Kunesch, N.; Liu, S.; Wenkert, E., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2915-2918.
- 35) Node, M.; Nagasawa, H.; Fuji, K., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 517-521.
- 36) Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 653-655.
- 37) a) Yuan, Z. Q.; Ishikawa, H.; Boger, D. L., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 741-744; b) Choi, Y.; Ishikawa, H.; Velcicky, J.; Elliott, G. I.; Miller, M. M.; Boger, D. L., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4539-4542.
- 38) Ishikawa, H.; Elliott, G. I.; Velcicky, J.; Choi, Y.; Boger, D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10596-10612.

- 39) a) Sears, J. E.; Boger, D. L., *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 241-251; b) Lee, K.; Boger, D. L., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 3741-3746; c) Lee, K.; Boger, D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 3312-3317; d) Campbell, E. L.; Skepper, C. K.; Sankar, K.; Duncan, K. K.; Boger, D. L., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5306-5309; e) Xie, J.; Wolfe, A. L.; Boger, D. L., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 868-870; f) Lajiness, J. P.; Jiang, W.; Boger, D. L., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2078-2081; g) Campbell, E. L.; Zuhl, A. M.; Liu, C. M.; Boger, D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3009-3012.
- 40) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2011**, *475*, 183-188.
- 41) McMurray, L.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9288-9291.
- 42) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13398-13399.
- 43) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628-4641.
- 44) Banwell, M. G.; Lupton, D. W.; Willis, A. C., *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, 722-737.
- 45) Fletcher, R.; Kizil, M.; Lampard, C.; A. Murphy, J.; J. Roome, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2341-2352.
- 46) Stork, G.; Dolfini, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2872-2873.
- 47) Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Aubé, J., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1625-1627.
- 48) a) Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aubé, J., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10645-10652; b) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Beaulieu, M.-A.; Giroux, M.-A.; Canesi, S., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5893-5901; c) Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S., *Chem. Comm.*, **2009**, 2941-2943; d) Ishikawa, T.; Kudo, K.; Kuroyabu, K.; Uchida, S.; Kudoh, T.; Saito, S., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7498-7508; e) Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Watson, L.; Oram, N.; Pilgram, C. D.; Martin, N. G., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2290-2300; f) Coldham, I.; Burrell, A. J. M.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6159-6162; g) Callier-Dublanchet, A.-C.; Cassayre, J.; Gagosz, F.; Quiclet-Sire, B.; Sharp, L. A.; Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4803-4816; h) Sharp, L. A.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 831-834.
- 49) a) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 704-712; b) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4431-4434.
- 50) Bélanger, G.; Darsigny, V.; Doré, M.; Lévesque, F., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1396-1399.
- 51) a) Fuji, K., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2037-2066; b) Liu, Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stoltz, B. M., *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 740-751.
- 52) Lévesque, F. Thèse de Doctorat. Université de Sherbrooke, **2009**.

- 53) a) Boudreault, J. Thèse de Doctorat. Université de Sherbrooke, **2015**; b) Boudreault, J.; Lévesque, F.; Bélanger, G., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9247-9268; c) Bélanger, G.; Boudreault, J.; Lévesque, F., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6204-6207.
- 54) Larsson, J. M.; Szabó, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 443-455.
- 55) Katritzky, A. R.; Chang, H.-X.; Yang, B., *Synthesis*, **1995**, *1995*, 503-505.
- 56) R. Gree, R. C., *Bull. Soc. Chim. France*, **1975**, 1319 and 1325.
- 57) a) Buckingham, J., *Dictionary of natural products*. Chapman & Hall 1994; b) Dictionary of natural products. ; c) Cordell, G. A., *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, **1979**, *17*, 199-384.
- 58) List, B., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548-557.
- 59) a) Maji, B.; Lakhdar, S.; Mayr, H., *Chemistry – A European Journal*, **2012**, *18*, 5732-5740; b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R., *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 66.
- 60) Penhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 159-162.
- 61) Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7481-7484.
- 62) Hauduc, C.; Bélanger, G., *J. Org. Chem.*, **2017**.
- 63) Ando, K.; Kitamura, M.; Miura, K.; Narasaka, K., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2461-2463.
- 64) a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127-2129; b) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6120-6123.
- 65) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 95-98.
- 66) Bordwell: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>.
- 67) Gais, H.-J.; Reddy, L. R.; Babu, G. S.; Raabe, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4859-4864.
- 68) Brandt, J.; Gais, H.-J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 909-912.
- 69) Bélanger, G.; Dupuis, M.; Larouche-Gauthier, R., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3215-3221.
- 70) Ryu, I.; Murai, S.; Shinonaga, A.; Horiike, T.; Sonoda, N., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 780-782.
- 71) Singh Batra, M.; Brunet, E., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 711-714.
- 72) a) Cha, J. S.; Lee, J. C.; Lee, H. S.; Lee, S. E.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Min, S. J., *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 6903-6904; b) Kim, S.; Ahn, K. H., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1717-1724.
- 73) Corey, E. J.; Hopkins, P. B., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4871-4874.
- 74) Theodora Greene, P. W., *Protective groups in organic synthesis*. 1991.
- 75) Kunz, H.; Unverzagt, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1984**, *23*, 436-437.
- 76) Dangles, O.; Guibe, F.; Balavoine, G.; Lavielle, S.; Marquet, A., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4984-4993.

- 77) a) Lee, H.; Suzuki, M.; Cui, J.; Kozmin, S. A., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1756-1759; b) Bihelovic, F.; Ferjancic, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 2569-2572.
- 78) Walker, M. A.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5747-5750.
- 79) Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6116-6126.
- 80) Nahm, S.; Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815-3818.
- 81) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7452-7454.
- 82) Lévesque, F.; Bélanger, G., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4939-4942.
- 83) Hauduc, C. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke, **2017**.
- 84) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370.
- 85) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3783-3784.
- 86) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168-8179.
- 87) a) Schmidt, B., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 1865-1880; b) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *643-644*, 247-252; c) Lehman Jr, S. E.; Schwendeman, J. E.; O'Donnell, P. M.; Wagener, K. B., *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, *345*, 190-198.
- 88) McGrath, D. V.; Grubbs, R. H., *Organometallics*, **1994**, *13*, 224-235.
- 89) Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Wagener, K. B., *Organometallics*, **2006**, *25*, 6074-6086.
- 90) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3236-3253.
- 91) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7414-7415.
- 92) a) Banti, D.; Mol, J. C., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 3113-3116; b) Dinger, M. B.; Mol, J. C., *Organometallics*, **2003**, *22*, 1089-1095.
- 93) a) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7961-7968; b) Ireland, B. J.; Dobigny, B. T.; Fogg, D. E., *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 4690-4698; c) Lummiss, J. A. M.; McClennan, W. L.; McDonald, R.; Fogg, D. E., *Organometallics*, **2014**, *33*, 6738-6741; d) Bailey, G. A.; Fogg, D. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 7318-7321.
- 94) Lummiss, J. A. M.; Ireland, B. J.; Sommers, J. M.; Fogg, D. E., *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 459-463.
- 95) a) Shahane, S.; Toupet, L.; Fischmeister, C.; Bruneau, C., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2013**, *2013*, 54-60; b) Hemelaere, R.; Carreaux, F.; Carboni, B., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 6786-6792.

- 96) Schmidt, B., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7672-7687.
- 97) Higman, C. S.; Plais, L.; Fogg, D. E., *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 3548-3551.
- 98) Higman, C. S.; Lanterna, A. E.; Marin, M. L.; Scaiano, J. C.; Fogg, D. E., *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 2446-2449.
- 99) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17160-17161.
- 100) Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1695-1698.
- 101) Bieniek, M.; Bujok, R.; Cabaj, M.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13652-13653.
- 102) Morita, H.; Kobayashi, J. i., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2895-2898.
- 103) a) Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 4104-4146; b) Heathcock, C. H.; Kath, J. C.; Ruggeri, R. B., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1120-1130; c) Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. L., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2575; d) Stafford, J. A.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5433-5434.
- 104) a) Weiss, M. E.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11501-11505; b) Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A., *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 679-684; c) Shvartsbart, A.; Smith, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3510-3519.
- 105) a) Yang, T. Q.; Di, Y. T.; He, H. P.; Zhang, Q.; Zhang, Y.; Hao, X. J., *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 397; b) Mu, S.-Z.; Wang, J.-S.; Yang, X.-S.; He, H.-P.; Li, C.-S.; Di, Y.-T.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Fang, X.; Huang, L.-J.; Hao, X.-J., *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 564-569; c) Yang, S.-P.; Yue, J.-M., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7961-7966.
- 106) Chattopadhyay, A. K.; Ly, V. L.; Jakkepally, S.; Berger, G.; Hanessian, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 2577.
- 107) a) Chen, X.; Zhan, Z.-J.; Yue, J.-M., *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 854-860; b) Zhang, C.-R.; Yang, S.-P.; Yue, J.-M., *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1663-1668.
- 108) Chattopadhyay, A. K.; Menz, H.; Ly, V. L.; Dorich, S.; Hanessian, S., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2182-2188.
- 109) Hanessian, S.; Dorich, S.; Menz, H., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4134-4137.
- 110) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 741-743.
- 111) Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1584-1590.
- 112) Chattopadhyay, A. K.; Berger, G.; Hanessian, S., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 5074.

- 113) a) Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Nishiyama, T.; Torii, S., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 462-466; b) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6974-6977.
- 114) La représentation de la structure rayons-X a été générée par le logiciel CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>).
- 115) Les données cristallographiques de ce composé ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC no. 1548926). Les coordonnées peuvent être obtenues au <http://www.ccdc.cam.ac.uk/deposit>.
- 116) Corey, E. J.; Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353-1364.
- 117) a) Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G., *Journal of the American Chemical Society*, **2012**, *134*, 7262-7265; b) Pan, F.; Wu, B.; Shi, Z.-J., *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 6487-6490.
- 118) Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Glorius, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6892-6895.
- 119) Burnell, R. H. M., J. D.; Ayer, W. A., *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 28.
- 120) Bui, A.-M.; Das, B. C.; Potier, P., *Phytochem.*, **1980**, *19*, 1473-1475.

## ANNEXE 1: PARTIE EXPÉRIMENTALE

## General information

All reactions were conducted under nitrogen or argon in flame-dried glassware and concentrations were performed under reduced pressure using a rotary evaporator. 2,6-di-*tert*-Butyl-4-methylpyridine (DTBMP) was synthesized following the reported procedure in literature.<sup>1</sup> All required fine chemicals were used directly without purification unless mentioned. Compounds lacking experimental details were prepared according to the literature as cited and are in agreement with published spectra. Anhydrous solvents and reagents distilled before use are reported in table SI.1.

**Table SI.1:** Dessicant used for distillation of solvents and reagents

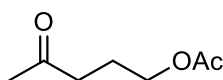
Solvent/reagent	Dessicant
Chlorobenzene	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Dichloroethane	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Dichloromethane	CaH <sub>2</sub>
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine	CaH <sub>2</sub>
Diethylether	Sodium, Benzophenone
Methanol	MgSO <sub>4</sub> , Molecular sieves
MeCN	CaH <sub>2</sub>
Pyridine	CaH <sub>2</sub>
2,6-lutidine	CaH <sub>2</sub>
<i>t</i> -Butylamine	CaH <sub>2</sub>
Tetrahydrofurane	Sodium, Benzophenone
Toluene	CaH <sub>2</sub>
<i>N,N,N</i> -triethylamine	CaH <sub>2</sub>
Trifluoromethanesulfonic anhydride	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>



Dibutylboron triflate (Bu<sub>2</sub>OTf) was freshly prepared from tributylboron and triflic acid and distilled under reduced pressure prior to use. 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP) was synthesized following the reported procedure in literature. IR spectra were recorded with an ABB Bomen MB series spectrometer by applying substrates as thin films or in solution in the indicated solvent. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (75 MHz) spectra were measured with a Bruker AC-300 spectrometer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) spectra were measured with a Varian AS-400 spectrometer. NMR signals are given in ppm as referenced to CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm for <sup>1</sup>H NMR and 77.16 ppm for <sup>13</sup>C NMR), CDCl<sub>2</sub> (5.32 ppm for <sup>1</sup>H NMR) or DMSO-*d*<sub>6</sub> (2.50 ppm for <sup>1</sup>H NMR). <sup>1</sup>H NMR coupling constants are reported in Hertz and refer to apparent multiplicities and not true coupling constants. Mass spectra were recorded with a VG Micromass ZAB-2F spectrometer or with a Synapt MS (Tof). Silia-P Silicycle (40-63 μm) silica gel was used for column chromatography, while Silicycle 60 Å silica gel plates (250 μm) were used for TLC analysis. The optical rotations were recorded using a Perkin Elmer 241 MC polarimeter.

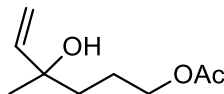
## Procedures:

**Usual Reaction Workup and Purification.** After addition of the indicated aqueous solution, layers were separated. The aqueous phase was extracted with the indicated solvent and the combined organic phases were washed with the indicated aqueous solution (if needed), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography using silica gel with the indicated eluent.

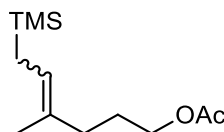


**4-Oxopentyl acetate (1-9).** To a solution of 5-hydroxypentan-2-one (3.00 g, 29.4 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (60 mL) were added DMAP (720 mg, 5.8 mmol, 0.2 equiv.) and pyridine (2.85 mL, 35.2 mmol, 1.2 equiv.). The solution was cooled to 0 °C and acetyl chloride (2.50 mL, 35.2 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. This was stirred at rt overnight. Water was then added to the reaction mixture and the usual work up (DCM, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (1:4 EtOAc/Hexanes) afforded the acetate **1-9** as colorless oil (2.99 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.98 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.44 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.07, (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 207.6 (C), 170.9

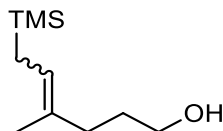
(C), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2963, 1731, 1711, 1360, 1230, 1040. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 167.0684, found: 167.0679



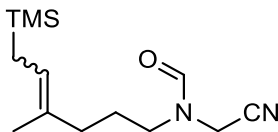
**4-Hydroxy-4-methylhex-5-en-1-yl acetate (1-10)**. To a solution of **1-9** (250 mg, 1.75 mmol, 1.0 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (5 mL) cooled to 0 °C was added dropwise vinylmagnesium bromide (1.2M in THF, 1.58 mL, 1.90 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 h and then quenched by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The usual work up (EtOAc, brine) and purification (1:4 EtOAc/hexanes) afforded **1-10** as colorless oil (152 mg, 51%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.87 (dd, 1H, *J* = 17.5, 10.5 Hz), 5.20 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 5.05 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 4.04 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz), 2.96 (s, 3H), 1.60-.49 (m, 4H), 1.28 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 171.2 (C), 144.7 (CH), 112.0 (CH<sub>2</sub>), 72.9 (C), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3463, 2964, 1732, 1718, 1368, 1229, 1028, 917. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 195.0997, found: 195.0993



**4-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-yl acetate (1-11)**. Following a general procedure described by Szabo, hexamethyldisilane (0.71 mL, 3.49 mmol, 1.2 equiv), **1-10** (500 mg, 2.90 mmol, 1.0 equiv) and Pd(MeCN)<sub>4</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (65 mg, 0.14 mmol, 0.05 mmol) were dissolved in a 1:1 DMSO (2 mL) and MeOH (2 mL) mixture. The solution heated to 65 °C for 16 h and then the volatiles were removed in vacuo. The resulting material was filtered through a small amount of silica, rinsing with a 5:95 Et<sub>2</sub>O/hexanes mixture. Concentration of the filtrate afforded **1-11** as colorless oil (464 mg, 70%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.22-5.12 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz) and 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz) (2H), 2.06-1.98 (m) 2.04 (s) (5H), 1.71-1.65 (m), 1.68 (s) and 1.55 (s) (5H), 1.37 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz), -0.03 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 171.1 (C), 131.3 and 131.0 (C), 121.4 and 121.0 (CH), 64.3 and 64.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 27.5 and 26.7 (CH<sub>2</sub>), 23.2 and 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.6 and 18.3 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), -1.74 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2483, 1745, 1602, 1267, 989. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 251.1443, found: 251.1447.

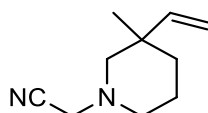


**4-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-ol (1-12).** To a solution of **1-11** (90 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) in ethanol (1.0 mL) was added a solution of potassium hydroxide (220 mg, 4.0 mmol, 10.0 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the usual work up (EtOAc) afforded the expected alcohol **1-12** (70 mg, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.18 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.55 (s, 2H) 1.38 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), -0.03 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 132.2 and 131.9 (C), 121.0 and 120.7 (CH), 63.1 and 62.8 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 and 30.7 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 18.6 and 18.3 (CH<sub>2</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), -1.70 (CH<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2922, 1747, 1742, 1234, 1028, 841. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>OSiNa [MNa<sup>+</sup>]: 209.1338, found: 209.1333.

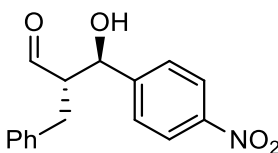


**N-(Cyanomethyl)-N-(4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-yl)formamide (1-15).** A solution of triphenylphosphine (433 mg, 1.79 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (243 mg, 3.58 mmol, 2.0 equiv) in (DCM (20 mL) was cooled down to 0 °C. Bromine (92 μL, 1.79 mmol, 1.0 equiv) was added and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. A solution of **1-12** (350 mg, 1.88 mmol, 1.05 equiv) was added to the mixture which was stirred at rt for 6 h. Brine and 10% aqueous NaHSO<sub>3</sub> were added and the usual workup condition (DCM) afforded a white slurry. This was triturated in pentane and then filtered through a silica gel pad (3% Et<sub>2</sub>O in pentane). The solvents were removed to afford crude **1-13** as colorless oil. Crude **1-13** was dissolved in dry THF (2 mL) and placed in a sealable tube then cooled to -78 °C. Ammonia was condensed in the tube (~10 mL) which was then sealed and allowed to warm up to rt. The mixture was stirred for 3 days and then cooled down to -78 °C. The tube was unsealed then allowed to warm up and ammonia to evaporate. The solvent were removed to afford crude **1-14** as colorless oil. Crude **1-14** was dissolved in THF (10 mL) and cooled to 0 °C. Potassium carbonate (336 mg, 2.43 mmol) and bromoacetonitrile (71 μL, 1.10 mmol, 1.05 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 4 h. N(CHO)Bt (157 mg, 1.10 mmol, 1.05 equiv) was added and this was stirred overnight. The volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in DCM. Usual workup (DCM, 1M NaOH) and purification (3:7 EtOAc/Hexanes) afforded **1-15** (1:1) mixture of isomers as colorless oil (240 mg, 51%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.08 and 8.06 (s, 1H), 5.24 and 5.21 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.25 and 4.21 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.41 and 1.35 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), -0.01 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162.3 (CH), 130.0 (C), 122.6 and 122.3 (CH), 114.7 (C), 47.4-47.1 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 26.0 and 25.9 (CH<sub>2</sub>), 23.0 and 15.6 (CH<sub>3</sub>), 118.8 and 18.6 (CH<sub>2</sub>), -1.7 and -1.6 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2922, 2212, 1642, 1235, 1028, 841. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OSiNa [MNa<sup>+</sup>]: 275.1550, found: 275.1555.

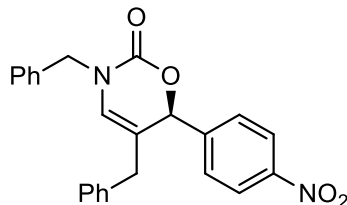


**2-(3-Methyl-3-vinylpiperidin-1-yl)acetonitrile (1-17)**. To a solution of **1-15** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (2.5 mL) were added DTBMP (36 mg, 0.17 mmol, 1.05 equiv) and Tf<sub>2</sub>O (28 μL, 0.17 mmol, 1.05 equiv). After 20 min, NaBH<sub>4</sub> (12 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv) and MeOH (0.5 mL) were added and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and usual workup (DCM) and purification (3:17 Et<sub>2</sub>O/pentane) afforded **1-17** as colorless oil (18 mg, 70%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.85 (dd, 1H, *J* = 17.5, 10.5 Hz), 5.03 (dd, 1H, *J* = 17.5, 1.0 Hz), 5.01 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.0 Hz), 3.50 (s, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.43 and 2.25 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 11.0 Hz), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 1H), 1.04 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 145.9 (CH), 114.7 (C), 112.0 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2922, 2245, 1662, 1236, 1056, 941. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>]: 165.1336, found: 165.1336.

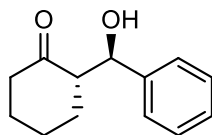


**(2*S*,3*R*)-2-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanal (1-31)**. Following the procedure reported by Penhoat,<sup>60</sup> hydrocinnamaldehyde (0.12 mL, 1.10 mmol, 1.0 equiv) and *l*-proline (23.0 mg, 0.20 mmol, 0.2 equiv) were dissolved in (4:1) DMSO/H<sub>2</sub>O (3 mL). Zinc chloride (13.5 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv) and *p*-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) were added and the mixture was stirred for 18 h. The reaction was quenched by addition of 1 M aqueous ammonium chloride. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/Hexanes) afforded **1-31** as a slightly yellow oil (161mg, 52%). **<sup>1</sup>H NMR**

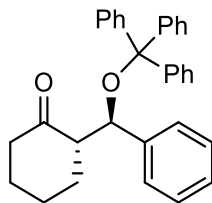
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.78 (s, 1H), 8.24 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.35-1.17 (m, 5H), 5.01 (t, 1H,  $J$  = 4.0 Hz), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 2H). Consistent with literature data



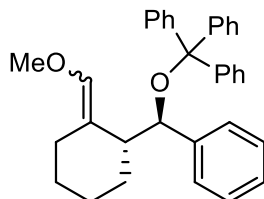
**(S)-3,5-Dibenzyl-6-(4-nitrophenyl)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (1-34).** To a solution of **1-31** (70 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) in CDCl<sub>3</sub> (1.5 mL) were added powdered molecular sieve and benzylamine (30  $\mu$ L, 0.27 mmol, 1.1 equiv). This was stirred at rt for 20 min. The solution was then filtered and DIPEA (90  $\mu$ L, 0.52 mmol, 2.0 equiv) and triphosgene (75 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) were added. The mixture was stirred at 0 °C for 3 h. The usual workup (CHCl<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **1-34** as a clear oil (18 mg, 19%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.16 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 5H), 7.07 – 6.97 (d, 2H, 8.5 Hz), 6.03 (s, 1H), 4.86 and 4.53 (ABq, 2H,  $J_{AB}$  = 15.0 Hz), 3.30 and 3.05 (ABq, 2H,  $J_{AB}$  = 15.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 131.8, 129.7, 125.3, 117.8, 117.6, 110.5, 110.3, 110.2, 110.0, 109.8, 109.5, 109.3, 108.5, 106.7, 105.4, 96.2, 61.4, 33.2, 17.6. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3010, 2922, 1680, 1742, 1334, 1038, 851. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Na [MH<sup>+</sup>]: 423.1315, found: 423.1314.



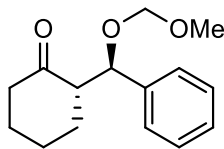
**(S)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-53).** Following the procedure reported by Penhoat,<sup>2</sup> benzaldehyde (2.00 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv), *l*-proline (460 mg, 4.0 mmol, 0.2 equiv), ZnCl<sub>2</sub> (272 mg, 2.0 mmol, 0.1 equiv) and cyclohexanone (10.4 mL, 100 mmol, 5.0 equiv) were dissolved in (4:1) DMSO/H<sub>2</sub>O (3 mL). This was stirred at rt for 72 h. The reaction was quenched by addition of 1 M aqueous ammonium chloride. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/Hexanes) afforded **1-53** as colorless oil (2.59 g, 64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.77 (dd, 1H,  $J$  = 8.8, 2.5 Hz), 4.00 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.69 – 1.46 (m, 3H), 1.31 – 1.18 (m, 1H). Consistent with literature data.



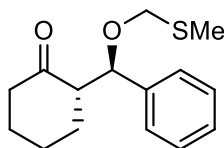
**(S)-2-((R)-Phenyl(trityloxy)methyl)cyclohexanone (1-54).** To a solution of **1-53** (142 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (2 mL) were added 2,6-lutidine (120  $\mu$ L, 1.03 mmol, 1.5 equiv), trityl chloride (191 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) and then AgOTf (195 mg, 0.76 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at 0  $^{\circ}$ C for 30 min then at rt for a further 30 min. It was then filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the usual workup (DCM, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (1:9 EtOAc/Hexanes) afforded **1-54** as a white solid (286 mg, 93%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.55-7.44 (m, 7H), 7.29-7.17 (m, 13H), 5.47 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 210.6 (C), 146.9 (C), 144.7 (C), 141.3 (C), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 88.4 (C), 73.0 (CH), 56.0 (CH), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3042, 2922, 1767, 1238, 1001, 756. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na [ $MNa^+$ ]: 446.2246, found: 446.2251.



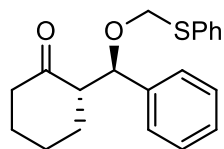
**(((R)-((R)-2-(Methoxymethylene)cyclohexyl)(phenyl)methoxy)methanetriyl)tribenzene (1-55).** To a suspension of MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl (226 mg, 0.66 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added *t*-BuOK (74 mg, 0.66 mmol, 3.0 equiv). This was stirred at 0  $^{\circ}$ C for 30 min. A solution of **1-54** (96 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added to the mixture and this was stirred at 0  $^{\circ}$ C for 20 then rt for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (1:9 Et<sub>2</sub>O/hexanes) afforded **1-55** as colorless oil (52 mg, 50%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 19H), 6.36 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.52 (t, 2H,  $J$  = 5.5 Hz), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 4H). **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Na [ $MNa^+$ ]: 497.2457. Fast decomposition of the compound prevented us to collect more characterization data.



**(S)-2-((R)-(Methoxymethoxy)(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-64).** Following the procedure described by Ando,<sup>3</sup> to a solution of **1-53** (263 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (5 mL) cooled to 0 °C were added DIPEA (0.56 mL, 3.22 mmol, 2.5 equiv) and MOMCl (195  $\mu$ L, 2.57 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at rt overnight and was quenched with water. The usual workup (DCM) and purification (1:9 EtOAc/hexanes) afforded **1-64** as colorless oil (239 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.38-7.29 (m, 5H), 4.99 (d, 1H, 9.0  $J$  = Hz), 4.53 and 4.47 (ABq, 2H,  $J_{AB}$  = 7.0 Hz), 3.31 (s, 3H), 2.79 (ddd, 1H,  $J$  = 9.5, 7.0, 4.6 Hz), 2.60-2.35 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 1H). Consistent with existing data.

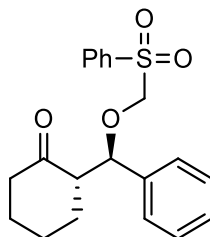


**(S)-2-((R)-((Methylthio)methoxy)(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-67).** To a solution of **1-53** (102 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) in DMSO (4 mL), was added acetic anhydride (3 mL) and acetic acid (0.5 mL). This was stirred at rt for 72 h. The reaction was then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (1:9 EtOAc/hexanes) afforded **1-67** as colorless oil (46 mg, 37%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.11 (d, 1H,  $J$  = 9.4 Hz), 4.59 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz), 4.24 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 211.7, 138.7, 128.7, 128.4, 128.1, 76.9, 72.6, 57.1, 41.5, 30.6, 28.6, 23.6, 14.2. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2922, 1832, 1152, 841. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>SNa [MH<sup>+</sup>]: 287.1085, found: 287.1084.



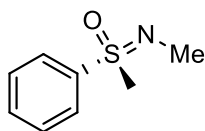
**(S)-2-((R)-Phenyl((phenylthio)methoxy)methyl)cyclohexanone (1-69).** To a solution of **1-53** (166 mg, 0.81 mmol, 1.0 equiv) and thioanisole (0.76 mL, 6.50 mmol, 8.0 equiv) in acetonitrile (6 mL) was added

benzoyl peroxide (787 mg, 3.25 mmol, 4.0 equiv). This was stirred at 0 °C for 1 h and then rt for 2 h. The mixture was diluted with diethylether and washed with aqueous NaOH (1M). The usual workup (Et<sub>2</sub>O, brine) and purification (1:19 to 3:17 EtOAc/Hexanes) afforded **1-69** as colorless oil (142 mg, 53%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.18 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.62 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29-7.10 (m, 2H), 5.24 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.08 and 4.65 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 12.0 Hz), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.59-2.40 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 1H) **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 211.4 (C), 138.1 (C), 136.1 (C), 134.6 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 77.6 (CH), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3012, 2948, 1774, 1384, 1003, 953. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SNa [*MH*<sup>+</sup>]: 349.1233, found: 349.1239.

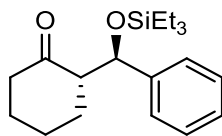


**(S)-2-((R)-Phenyl((phenylsulfonyl)methoxy)methyl)cyclohexanone (1-70)**. To a solution of **1-69** (130 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) in ethanol (5 mL) cooled to 0 °C was added a mixture of (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O (98 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv) and 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 mL). The mixture was stirred for 45 min at 0 °C then 2 h at rt. Water (5 mL) was then added to the reaction mixture and the usual workup (DCM, brine) and purification (2:8 EtOAc/hexanes) afforded the expected sulfone **1-70** as colorless oil (112 mg, 74%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.13-7.89 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.57 and 4.39 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 12.5 Hz), 2.79-2.59 m, 2H), 2.38 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 6.5, 5.0, Hz), 1.95-1.68 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 211.6, 138.2, 136.2, 134.7, 130.7, 129.4, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 126.5, 73.0, 57.3, 41.0, 30.1, 28.3, 23.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2922, 1742, 1742, 1237, 1044, 741. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>SNa [*MH*<sup>+</sup>]: 381.1131, found: 381.1142.

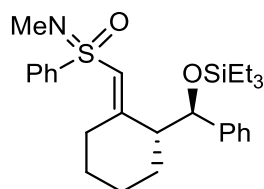




**(+)-*N,S*-Dimethylsulfoximine (1-81)** was prepared using the procedure described by Gais<sup>4</sup> providing colorless oil presenting data consistent with those described in the literature.  $[\alpha]_{20} = +160$  (c 1.0, acetone). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

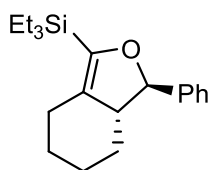


**(*S*)-2-((*R*)-Phenyl((triethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexanone (1-82)**. To a solution of **1-53** (500 mg, 2.45 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (0.85 mL, 4.90 mmol, 2.0 equiv) was added TESOTf (0.61 mL, 2.70 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (3:17 EtOAc/hexanes) afforded the expected product as colorless oil (646 mg, 83%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.34 – 7.28 (m, 5H), 5.11 (d, 5H, *J* = 7.5 Hz), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.54 – 2.31 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.49 (m, 4H), 0.82 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz), 0.56 – 0.42 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 211.6, 142.9, 128.0, 127.9, 127.5, 127.2, 126.4, 73.2, 59.6, 42.1, 30.1, 28.3, 24.2, 6.8, 4.9. IR (CHCl<sub>3</sub>) 3024, 2910, 1773, 1206, 1103, 953.

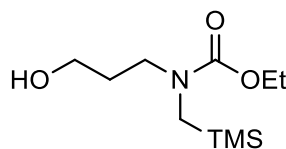


**(*E*)-((*R*)-2-((*R*)-Phenyl((triethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexylidene)methyl-*N*-methyl-*S*-phenylsulfoximine (1-83)**. To a solution of **1-81** (476 mg, 2.82 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) cooled to -78 °C was added *n*-BuLi (2.42M in hexanes, 1.16 mL, 2.82 mmol, 1.0 equiv) and this was stirred for 30 min. A solution of **1-82** (900 mg, 2.82 mmol, 1.0 equiv) in THF (4 mL) was added and the resulting mixture was stirring for 1 h 30. Ethyl chloroformate (350 μL, 6.67 mmol, 1.3 equiv) was then added and the mixture was allowed to warm up to rt over 45 min. DBU (0.82 mL, 5.64 mmol, 2.0 equiv) was added and the

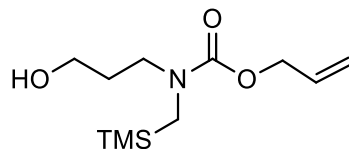
mixture was refluxed for 16 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (EtOAc) and purification (1:4 EtOAc/hexanes) afforded **1-83** as colorless oil (740 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.97-7.82 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.30-7.17 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.47 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 2H), 1.63-1.22 (m, 5H), 0.62 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz), 0.15 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160.4, 143.5, 141.2, 132.1, 129.1, 128.9, 128.3, 127.8, 126.9, 125.9, 125.8, 74.9, 54.4, 30.0, 29.4, 27.8, 25.8, 21.7, 6.7, 4.7. IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2873, 1737, 1239, 1061, 1004, 740. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>SSiNa [M<sup>+</sup>]: 470.2544, found: 470.2554.



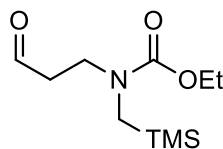
**Triethyl ((3R,3aR)-3-phenyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydroisobenzofuran-1-yl)silane (1-85).** To a solution of **1-83** (466 mg, 0.90 mmol, 1.0 equiv) in DCM (30 mL) was added Me<sub>3</sub>O·BF<sub>4</sub> (190 mg, 1.29 mmol, 1.3 equiv) and the mixture was stirred at rt for 2 h. Water was then added and the mixture was stirred for 15 min. The usual workup (DCM) afforded a gummy solid. This material was dissolved in THF (10 mL) and cooled to -78 °C. A solution of *t*-BuNHLi (1N, 0.25 mL, 1.1 equiv) was prepared from *t*-BuNH<sub>2</sub> and *n*-BuLi and added to the cooled solution. The resulting solution was allowed to warm up to rt slowly and stirred at rt for 18 h. It was then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and concentrated. The usual workup (EtOAc) and purification (1:3 EtOAc/Hexanes) afforded **1-85** as colorless oil (130 mg, 19%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40-7.24 (m, 5H), 4.89 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.04 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz), 0.75 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 148.3 (C), 144.3 (C), 128.5 (C), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 125.5 (CH), 88.7 (CH), 54.9 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 7.6 (CH<sub>3</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3101, 1595, 1244, 1028, 981. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NOSiNa [MNa<sup>+</sup>]: 337.1958, found: 337.1974.



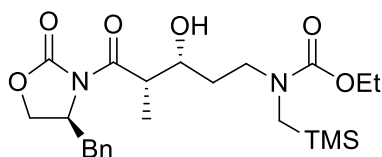
**Ethyl (3-hydroxypropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-105).** To a solution of 3-aminopropanol (3.00 g, 40.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (50 mL) were added potassium carbonate (19.3 g, 84.0 mmol, 2.1 equiv) and (iodomethyl)trimethylsilane (6.50 mL, 52.0 mmol, 1.3 equiv). The mixture was refluxed for 16 h and was then cooled to 0 °C. Ethyl chloroformate (4.20 mL, 44.0 mmol, 1.1 equiv) was then added to the reaction mixture and this was stirred for 2 h. The reaction was quenched by addition of water. The usual workup (EtOAc, brine) and purification (1:3 EtOAc/hexanes) afforded **1-105** (7.10 g, 77%) as colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.16 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.10 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 157.0 and 156.1 (C) (rotamers), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 59.3 and 58.3 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 45.8 and 45.4 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 38.7 and 37.8 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 30.7 and 29.7 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), -1.8 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3434, 1670, 1464, 1219, 1061, 836. **HRMS** calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 256.1339, found: 256.1344.



**Allyl (3-hydroxypropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-105b).** Following the procedure used to prepare **1-105**, 3-aminopropanol (5.00 g, 66.6 mmol, 1.0 equiv) was treated with potassium carbonate (19.3 g, 106 mmol, 1.0 equiv), (iodomethyl)trimethylsilane (10.7 mL, 86.5 mmol, 1.3 equiv), and allyl chloroformate (7.80 mL, 73.0 mmol, 1.1 equiv) in THF (125 mL). The usual workup (EtOAc, brine) and purification (2:3 EtOAc/hexanes) afforded **1-105b** as colorless oil (12.2 g, 76%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.90 (ddt, 1H,  $J = 17.3, 10.3, 5.4$  Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J = 17.3, 1.5$  Hz), 5.18 (dq, 1H,  $J = 10.3, 1.5$  Hz), 4.51 (dt, 2H,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 4.04 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 3.45 (td, 2H,  $J = 6.3, 5.2$  Hz), 3.28 (dd, 2H,  $J = 7.3, 7.2$  Hz), 2.77 (s, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 157.2 (C), 133.0 (CH), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 58.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), -1.6 (CH). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3429, 1675, 1219, 1056, 836. **HRMS** (positive ESI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 268.1339, found: 268.1342.

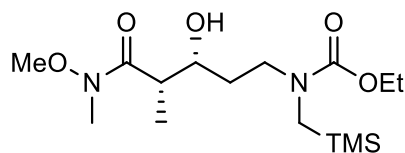


**Ethyl (3-oxopropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-106).** To a solution of DMSO (1.04 mL, 14.6 mmol, 2.0 equiv) in 25 mL of DCM cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added oxalyl chloride (0.70 mL, 8.00 mmol, 1.1 equiv) and the mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. A solution of ethyl (3-hydroxypropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1.71 g, 7.30 mmol, 1.0 equiv) in DCM was then slowly added and the mixture was stirred for an additional 45 min. Triethylamine (5.10 mL, 36.5 mmol, 5.0 equiv) was then added and the mixture was allowed to warm up to rt over 1 h and stirred at rt for 30 min. The reaction was then quenched by addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . After the usual workup (DCM), crude material was filtered through a plug of silica, rinsing with 7:3 EtOAc/hexanes (50 mL) to give the expected product **1-106** as a clear oil (1.64 g, 99%) after evaporation of the solvents.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.80 (s, 1H), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.53 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.77 (s, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.06 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.0 (CH), 156.3 (C), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 and 42.9 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 39.4 and 38.9 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), -1.64 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ). 1698, 1482, 1215, 841, 764. **HRMS** (positive ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 254.1188, found: 254.1191.

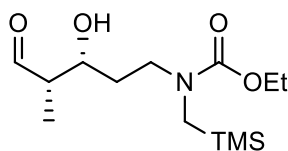


**Ethyl ((3R,4S)-5-((R)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-107).** A solution of oxazolidinone **1-96** (827 mg, 3.60 mmol, 1.0 eq) in DCM (35 mL) was cooled down to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and freshly distilled  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (0.92 mL, 4.30 mmol, 1.2 equiv) was added followed by DIPEA (1.24 mL, 7.10 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of aldehyde **1-106** (1.00 g, 4.30 mmol, 1.2 equiv) in DCM (10 mL) was slowly added and the mixture was left at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 45 min then allowed to warm up to rt over 45 min. The reaction was quenched by addition of a pH 7.2 phosphate buffer solution and a 1:1 mixture of MeOH and aqueous 50%  $\text{H}_2\text{O}_2$  was carefully added. The mixture was vigorously stirred for 30 min and the usual workup (DCM,  $\text{NaHCO}_3$  sat.) and purification (3:7 to 8:2 EtOAc/hexanes) afforded **1-107** (1.52 g, 88%) as a clear oil.  $[\alpha]_D^{25} +2.7$  (c 2.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) 7.36-7.18 (m,

5H), 4.68 (ddd, 1H,  $J = 10.5, 7.5, 3.0$  Hz), 4.49 (d, 1H, 6.0 Hz), 4.35 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.22 (dd, 1H,  $J = 9.0, 3.0$  Hz), 4.02 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 2.92-3.09 (m, 2H) 2.72 (s, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.17 (d, 3H), 0.05 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.3 (C), 157.4 (C), 153.0 (C), 135.2 (C), 129.4 (CH), 129.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 (CH), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0( $\text{CH}_2$ ), 42.7 (CH), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), -1.6 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3434, 1775, 1705, 1675, 1387, 1205, 1104, 841. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 487.2235, found: 487.2240.

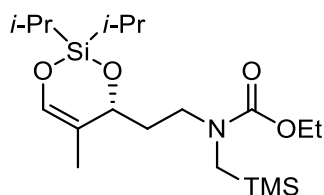


**Ethyl ((3R,4S)-3-hydroxy-5-(methoxy(methyl)amino)-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-108).** To a suspension of *N,O*-dimethylhydroxamine (9.45 g, 9.68 mmol, 2.5 equiv) in THF (30 mL) cooled down to 0 °C was added a trimethylaluminum solution (2 M in toluene, 4.85 mL, 9.68 mmol, 2.5 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of **1-107** (1.80 g, 3.87 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was slowly added. After an additional 2 h at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous Rochelle salt solution and the mixture was vigorously stirred for 30 min. The usual workup ( $\text{Et}_2\text{O}$ , brine) and purification (4:1 DCM/ $\text{EtOAc}$ ) afforded **1-108** (1.16 g, 86%) as colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -0.30 (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 4.44 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 4.01 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.70 (d, 2H,  $J = 2.0$  Hz), 1.70-1.42 (m, 2H), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.09 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.05 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.4 (C), 157.2 (C), 68.9 (CH), 61.5 ( $\text{CH}_3$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 (CH), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), -1.6 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3444, 2945, 1752, 1665, 1382, 1215, 836. HRMS (positive ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 371.1973, found: 371.1974.

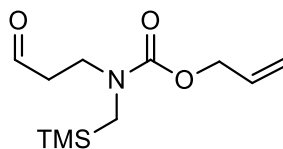


**Ethyl ((3R,4S)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-109).** To a solution of **1-108** (400 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv) in DCM (12 mL) cooled to -78 °C was slowly added a

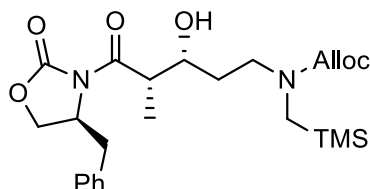
Red-Al solution (65% in toluene, 392  $\mu\text{L}$ , 1.26 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h and then allowed to warm up to rt over 10 min and the reaction was then immediately quenched by addition of a saturated aqueous Rochelle salt solution. The biphasic mixture was vigorously stirred for 30 min and the usual workup ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) and purification (4:1 DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) afforded expected aldehyde **1-109** (270 mg, 81%) as colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-0.10$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) 9.74 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.01-2.91 (1H), 2.90 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 2.56-2.39 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.14 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.06 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 205.0 (CH), 157.8 (C), 66.7 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 (CH), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 8.3 ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.5$  ( $\text{CH}_3$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 1742, 1675, 1219, 1095, 845, 769. **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 312.1602, found: 312.1606.



**Ethyl (R)-2-(2-(2-diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)((trimethylsilyl) methyl)carbamate (1-121).** To a solution of **1-109** (53.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in DCM (2 mL) cooled to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  was added DIPEA (94.0  $\mu\text{L}$ , 0.54 mmol, 3.0 equiv), followed by  $(i\text{-Pr})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  (120  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  for 45 min and then allowed to warm up to rt and stirred for a further 15 min. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The usual workup (DCM) and purification (8:2 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) afforded **1-121** (57.1 mg, 51%) as colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-2.4$  (c 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) 6.27 (t, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 4.37 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.03 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.42 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 9.5, 5.0$  Hz), 3.27 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 9.5, 6.0$  Hz), 2.78 and 2.73 (ABq, 2H,  $J_{\text{AB}} = 15.5$  Hz), 1.95 (dddd, 1H,  $J = 13.0, 9.5, 6.0, 3.0$  Hz), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.45 (d, 3H,  $J = 1.5$  Hz), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.07-1.00 (m, 14H), 0.06 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.2 (C), 137.2 (C), 114.5 and 114.3 (CH), 72.8 (CH), 46.2 and 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 and 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 and 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.6$  ( $\text{CH}_3$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 1670, 1219, 1090, 841, 759. **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 424.2310, found: 424.2324.

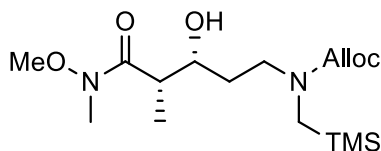


**Allyl (3-oxopropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-123).** Following the procedure used to prepare **1-106**, the alcohol **1-105** (2.50 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv) was treated with DMSO (1.45 mL, 20.4 mmol, 2.0 equiv), oxalyl chloride (0.98 mL, 11.2 mmol, 1.1 equiv), and triethylamine (7.20 mL, 51.6 mmol, 5.0 equiv) in DCM (25 mL). The usual workup afforded a yellow oil. The crude material was filtered through a plug of silica and rinsed with 7:3 EtOAc/hexanes (50 mL) to afford **1-123** as a clear oil (2.46 g, 99%) after evaporation of the solvents.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.81 (s, 1H), 5.92 (ddt, 1H,  $J = 17.0, 10.5, 5.0$  Hz), 5.28 (dd, 1H,  $J = 17.0, 1.0$  Hz), 5.21 (dd, 1H,  $J = 10.5, 1.0$  Hz), 4.55 (d, 2H,  $J = 5.0$  Hz), 3.55 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.78 (s, 2H), 2.75 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 0.07 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 200.8 and 200.5 (rotamers), 155.9 and 155.5 (C) (rotamers), 133.0 (CH), 117.7 and 117.4 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 and 42.9 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 42.9 and 42.5 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), 39.4 and 38.9 ( $\text{CH}_2$ ) (rotamers), -1.7 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1694, 1469, 1219, 841, 764. HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{MH}^+$ ]: 244.1363, found: 244.1368.

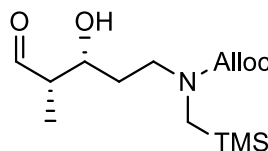


**Allyl ((3R,4S)-5-((R)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-124).** Following the procedure used to prepare **1-107**, **1-96** (827 mg, 3.60 mmol, 1.0 equiv.) and **1-123** (1.00 g, 4.30 mmol, 1.2 equiv) were treated with  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (0.92 mL, 4.30 mmol, 1.2 equiv) and DIPEA (1.24 mL, 7.10 mmol, 2.0 equiv) in DCM (35 mL). The usual workup (DCM,  $\text{NaHCO}_3$  sat.) and purification (3:7 to 8:2 EtOAc/hexanes) afforded **1-124** as a clear oil (1.52 g, 88%).  $[\alpha]_D^{25} +5.7$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 7.40-7.17 (m, 5H), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.3, 10.6, 5.4$  Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J = 17.3, 1.5$  Hz), 5.18 (dq, 1H,  $J = 10.4, 1.5$  Hz), 4.69 (tt, 1H,  $J = 7.8, 3.2$  Hz), 4.51 (dt, 2H,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 4.35 (dd, 1H,  $J = 8.5, 7.7$  Hz), 4.33 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.21 (dd, 1H,  $J = 8.5, 3.0$  Hz), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.30 (dt, 2H,  $J = 8.5, 6.4$  Hz), 3.09 (dd, 1H,  $J = 13.6, 3.5$  Hz), 2.98 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.2$  Hz), 2.76 (s, 2H), 1.77-1.51 (m, 2H), 1.18 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 0.07 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 175.6 (C), 155.7 (C), 153.5 (C), 136.1

(C), 134.2 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH), 55.0 (CH), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>3</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>) 37.4 (CH), 33.5 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>2</sub>), -1.1 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3439, 1775, 1689, 1382, 1205, 1100, 841. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 499.2240, found: 499.2247.



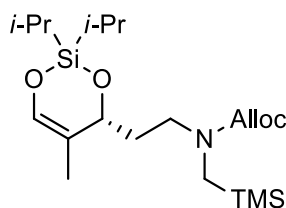
**Allyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-5-(methoxy(methyl)amino)-4-methyl-5-oxopentyl) ((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-125).** Following the procedure used to prepare **1-108**, **1-124** (1.40 g, 2.94 mmol, 1.0 equiv) in THF (4 mL) was treated with *N,O*-dimethylhydroxamine (716 mg, 7.34 mmol, 2.5 equiv) and trimethylaluminum (2 M in toluene, 3.67 mL, 7.34 mmol, 2.5 equiv) in THF (30 mL). The usual workup (Et<sub>2</sub>O) gave a crude material that was stirred at -20 °C until a white solid appeared then was triturated in hexanes and filtered. The solid was recrystallized in 3:2 EtOAc/hexanes and the filtrate was combined with the previous one and concentrated. The usual purification (4:1 toluene/acetone) afforded **1-125** as colorless oil (742 mg, 70%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +0.3 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.93 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.6, 5.4), 5.28 (dq, 1H, *J* = 17.3, 1.7 Hz), 5.18 (dq, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.51 (dt, 2H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.57 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 9.0, 3.5 Hz), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, *J* = 1.2 Hz), 1.74-1.45 (m, 2H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 176.2 (C), 155.7 (C), 134.3 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH<sub>3</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), -1.0 (CH<sub>3</sub>) **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3425, 1694, 1660, 1406, 1210, 989, 841. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 383.1972, found: 383.1984.



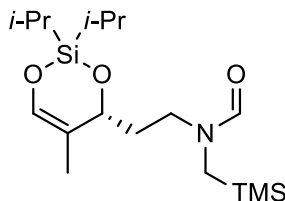
**Allyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-126).** Following the procedure used to prepare **1-109**, **1-125** (110 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) in DCM (3 mL) was treated with Red-Al solution (65% in toluene, 115  $\mu$ L, 0.36 mmol, 1.2 equiv). The usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (4:1 DCM/Et<sub>2</sub>O) afforded **1-126** (70.2 mg, 78%) as colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +0.81 (c



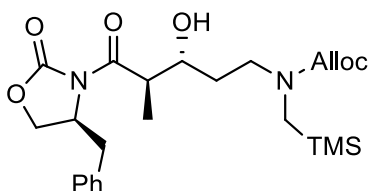
1.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>, 70 °C) 9.55 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 5.82 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz), 5.15 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.02 (dq, 1H, *J* = 10.4, 1.6 Hz), 4.48 (dt, 2H, *J* = 5.7, 1.4 Hz), 3.84 (ddt, 1H, *J* = 7.7, 4.2, 3.5 Hz), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 1H), 2.76 and 2.55 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.66-1.37 (m, 3H), 1.03 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.04 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>, 70 °C) δ (ppm) 202.6 (C), 137.0 (C), 133.3 (CH), 117.0 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 46.23 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 32.2 (CH), 7.6 (CH<sub>3</sub>), -1.9 (CH<sub>3</sub>) **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3425, 1670, 1219, 1090, 845, 764. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 324.1607 found: 324.1611



**Allyl (R)-(2-(2,2-diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-127).** **From 1-126:** To a solution of **1-126** (82.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv) in DCM (3 mL) cooled to -40 °C was added DIPEA (139 μL, 0.81 mmol, 3.0 equiv), followed by (*i*-Pr)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (120 μL, 0.40 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at -30 °C for 45 min and then allowed to warm up to rt and stirred for a further 15 min. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (8:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O) afforded **1-127** (57.1 mg, 51%) as colorless oil. **From 1-134:** Following the same procedure, **1-134** (70.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) was treated with DIPEA (125 μL, 0.72 mmol, 3.0 equiv) and (*i*-Pr)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (90 μL, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in DCM (3 mL). The usual workup (DCM) and purification (8:2 hexanes/Et<sub>2</sub>O) afforded **1-127** as colorless oil (110 mg, 72%). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.5 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm) 6.27 (qn, 1H, *J* = 1.4 Hz), 5.93 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz), 5.28 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.7 Hz), 5.18 (dq, 1H, *J* = 10.6, 1.5 Hz), 4.51 (dt, 2H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.50-3.26 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.45 (d, 2H, *J* = 1.4 Hz), 1.05-1.00 (m, 14H), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 156.0 (C), 137.4 (CH), 133.6 (CH), 117.0 and 117.5 (CH<sub>2</sub>), 114.4 and 114.7 (C), 72.9 (CH), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 45.8 and 46.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 and 39.3 (CH<sub>2</sub>), 33.5 and 34.0 (CH<sub>2</sub>), 16.6 and 16.8 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 12.3 and 13.0 (CH), -1.4 (CH<sub>3</sub>) **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2873, 1699, 1215, 1143, 850, 774. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 436.2315, found: 436.2311.

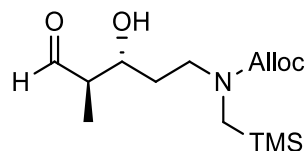


**(R)-N-(2-(2,2-Diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)methyl)formamide (1-129).** To a solution of **1-127** (12 mg, 0.029 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (0.3 mL) were added morpholine (15  $\mu$ L, 0.17 mmol, 6.0 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mg, 0.001 mmol, 0.05 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 30 min and then concentrated in vacuum. The dry residue was dissolved in dry THF (0.5 mL) and N(CHO)Bt (5.5 mg, 0.037 mmol, 1.3 equiv) was then added and the solution was stirred at rt for 2 h and then concentrated. The residue was dissolved in DCM and washed with 1 M aqueous NaOH. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/hexanes) afforded the expected formamide **1-129** as colorless oil (8.0 mg, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.08 and 8.00 (rotamers) (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 and 4.28 (rotamers) (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.00 and 2.67 (ABq,  $J_{AB} = 15.0$  Hz) and 2.69 (d,  $J = 2.0$  Hz) (rotamers) (2H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.46 and 1.44 (rotamers) (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 14H), 0.11 and 0.10 (rotamers)(s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162.2 and 161.9 (C), 137.7 and 137.3 (CH), 114.3 and 113.8 (C), 72.6 and 71.6 (CH), 45.5 (CH<sub>3</sub>), 42.0 and 39.1 (CH<sub>2</sub>), 34.0 and 32.9 (CH<sub>2</sub>), 17.0 (CH), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.5 and 16.4 (CH<sub>3</sub>), 15.5 and 15.4 (CH<sub>3</sub>), 13.0 and 12.8 (CH<sub>3</sub>), 12.1 and 12.0 (CH<sub>3</sub>), -1.4 and -2.1 (CH<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2926, 2869, 1699, 1411, 1215, 1152. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 380.2048, found: 380.2065.

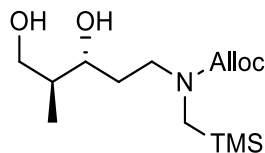


**Allyl ((3R,4R)-5-((R)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-133).** A solution of **1-96** (500 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq) in Et<sub>2</sub>O (20 mL) was cooled down to 0 °C and freshly distilled Bu<sub>2</sub>BOTf (0.93 mL, 4.30 mmol, 2.0 equiv) was added followed by DIPEA (0.43 mL, 2.50 mmol, 1.15 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then cooled down to -78 °C. A solution of **1-123** (678 mg, 2.80 mmol, 1.3 equiv) in Et<sub>2</sub>O (5 mL) was slowly added to the stirred mixture. This was left at -78 °C for 45 min and then allowed to warm up to rt and stirred for

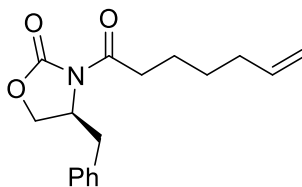
a further 35 min. The reaction was then quenched by addition of pH 7.2 phosphate buffer solution and a (1:1) mixture of MeOH and aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% solution was carefully added at 0 °C. The mixture was vigorously stirred for 30 min and the usual workup (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (1:3 EtOAc/hexanes) yielded the expected product **1-133** as a clear oil (840 mg, 82%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +0.3 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 5.92 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 5.3 Hz), 5.27 (dq, 1H, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.17 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.64 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.49 (dt, 2H, *J* = 5.3, 1.5 Hz), 4.32 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J* = 8.7, 3.3 Hz), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.47-3.23 (m, 3H), 2.87 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.0 Hz), 2.78 (s, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.67 (d, 3H, *J* = 10.3 Hz), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.5 (C), 156.9 (C), 133.5 (C), 133.0 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.2 (CH), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 71.0 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), -1.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3432, 2951, 1773, 1769, 1686, 1389, 1205, 853. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 499.2240, found: 499.2237.



**Allyl ((3*R*,4*S*)-3,5-dihydroxy-4-methylpentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-134).** Following the procedure used to prepare **1-108**, **1-133** (500 mg, 1.05 mmol, 1.0 equiv) was treated with *N,O*-dimethylhydroxamine (254 mg, 2.65 mmol, 2.5 equiv) and trimethylaluminum (2 M in toluene, 1.32 mL, 2.65 mmol, 2.5 equiv) in THF (30 mL). The usual workup (Et<sub>2</sub>O) and usual purification (4:1 toluene/acetone) afforded colorless oil. This was dissolved in DCM (3 mL) and treated with Red-Al solution (65% in toluene, 0.46 mL, 1.26 mmol, 1.2 equiv). The usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (4:1 DCM/Et<sub>2</sub>O) afforded **1-134** (222 mg, 71%) as colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.80 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.93 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.3 Hz), 5.28 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.7 Hz), 5.18 (dq, 1H, *J* = 10.6, 1.7 Hz), 4.50 (dt, 2H, *J* = 5.3, 1.7 Hz), 4.29 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 4.16 (br s, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 1.77-1.47 (m, 3H), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 157.4 (C), 132.8 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 73.5 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), -1.6 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3445, 1660, 1406, 1210, 989, 841. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 326.1758, found: 326.1760.

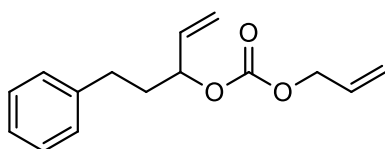


**Allyl ((3R,4S)-3,5-dihydroxy-4-methylpentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-134b).** To a solution of **1-133** (290 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) cooled down to 0 °C was added a solution of NaBH<sub>4</sub> (92.0 mg, 2.40 mmol, 4.0 equiv) in deionized water (1.3 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was then quenched by addition of 1 N HCl aqueous solution and the mixture was stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give colorless oil. This was dissolved in THF (10 mL) and 1 M NaOH aqueous solution (10 mL) was added as it was vigorously stirred for 30 min. Usual work up (Et<sub>2</sub>O) and purification (7:3 DCM/Et<sub>2</sub>O then 7:2.5:5 DCM/Et<sub>2</sub>O/MeOH) afforded a clear oil identified as the expected diol **B** (123 mg, 66%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.80 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.93 (ddt, 1H, 17.2, 10.6, 5.3 Hz), 5.28 (dq, 1H, 17.2, 1.7 Hz), 5.18 (dq, 1H, 10.6, 1.7 Hz), 4.50 (dt, 2H, 5.3, 1.7 Hz), 4.29 (d, 1H, 5.0 Hz), 4.16 (br s, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 1.77-1.47 (m, 3H), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.07 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 157.4 (C), 132.8 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 73.5 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), -1.6 (CH<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3445, 1660, 1406, 1210, 989, 841. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [*MNa*<sup>+</sup>]: 326.1758, found: 326.1760.

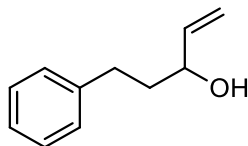


**(S)-4-Benzyl-3-(hept-6-enoyl)oxazolidin-2-one (2-9).** 6-Heptenoic acid (4.1 g, 31.7 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry THF (125 mL) and cooled down to -10 °C. Triethylamine (11.0 mL, 2.5 equiv) and pivaloyl chloride (3.9 mL, 31.7 mmol, 1.0 equiv) were then added. This solution was stirred at -10 °C under argon for 1h. (S)-4-benzyloxazolidin-2-one (5.6 g, 31.7 mmol, 1.0 equiv) and lithium chloride (1.3g, 31.7, 1.0 equiv) were then added and the mixture was stirred at rt for 18 h. The volatiles were then removed in vacuo and the residue was dissolved by Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% solution and the usual workup (EtOAc) and purification (1:3 EtOAc/Hexanes) afforded the expected product as a clear oil (6.4 g, 70%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>

+45.2 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.39-7.14 (m, 5H), 5.82 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz), 5.03 (dq, 1H, *J* = 17.0, 1.6 Hz), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.67 (ddd, 1H, *J* = 13.1, 6.9, 3.4 Hz), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.1, 9.6 Hz), 2.95 (qt, 2H, *J* = 17.1, 7.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.1, 9.6 Hz), 2.10 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.2 (C), 153.5 (C), 138.4 (CH), 135.3 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 114.7 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>). 1775, 1694, 1382, 1200, 696. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 310.1419, found: 310.1425.

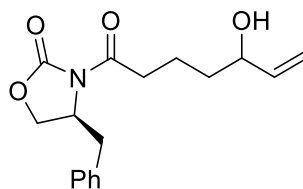


**Allyl (5-phenylpent-1-en-3-yl) carbonate (2-13).** To a solution of hydrocinnamaldehyde (500 mg, 3.78 mmol, 1.0 equiv) in THF (35 mL) cooled to 0 °C was added vinylmagnesium chloride (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 2.8 mL, 4.47 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 2 h and allylchloroformate (0.55 mL, 5.16 mmol, 1.3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt for 16 h. The reaction was then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and this was then concentrated under reduced pressure. The usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (3:97 Et<sub>2</sub>O/hexanes) afforded **2-13** as colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.36-7.18 (m, 5H), 6.05-5.80 (m, 2H), 5.45-5.25 (m, 4H), 5.12 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.66 (dt, 2H, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.17-1.88 (m, 2H). **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 269.1148, found: 269.1157.

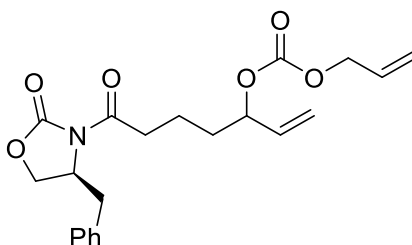


**5-Phenylpent-1-en-3-ol (2-14).** To a solution of **2-13** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) were added morpholine (102 μL, 1.20 mmol, 6.0 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 30 min and then concentrated in vacuum. This was then partitioned between saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and Et<sub>2</sub>O. The usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/hexanes) afforded **2-14** as colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.36-7.17 (m, 5H), 5.94 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 10.4, 6.1 Hz), 5.28 (dt, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.17 (dt, 1H, *J* = 10.5 Hz, 1.5

Hz), 4.16 (q, 1H,  $J = 6.0$  Hz) 2.85-2.65 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H). **HRMS** (ESI) Calcd for  $C_{11}H_{14}ONa$  [ $MNa^+$ ]: 185.0937, found: 185.0940.

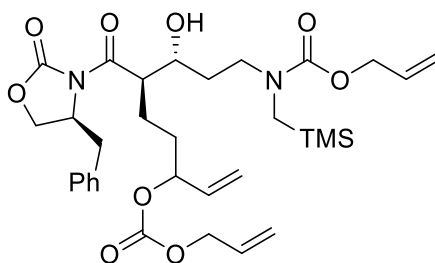


**(4S)-4-Benzyl-3-(5-hydroxyhept-6-enyl)oxazolidin-2-one (2-17)**. To a suspension of selenium dioxide (1.85 g, 16.7 mmol, 0.4 equiv) in dry DCE (150 mL) was added the *tert*-butylhydroperoxide solution (13.4 mL, 5.5M in decane, 1.6 equiv) and the resulting solution was stirred under argon at rt for 45 min. A solution of **2-9** (12.0 g, 41.8 mmol, 1.0 equiv) in dichloroethane (50 mL) was added and the mixture was heated at 50 °C for 3h. The heating was stopped after 3h to avoid formation of over-oxidized ketone moiety. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between  $Na_2S_2O_3$  sat. and  $NaHCO_3$  sat. solutions and ethyl acetate. The usual workup and purification (7:13 EtOAc/Hexanes) afforded the expected alcohol **2-17** (8.0 g, 63%, 93% brsm) as colorless oil.  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.35-7.16 (m, 5H), 5.88 (ddd, 1H,  $J = 16.7, 10.4, 6.2$  Hz), 5.29-5.23 (m, 1H), 5.13 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.67 (ddt, 1H,  $J = 10.4, 6.8, 3.3$  Hz), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H,  $J = 13.3, 3.3$  Hz), 3.09-2.87 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.6$  Hz), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 2H),  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.1 (C), 153.4 (C), 140.9 (CH), 135.2 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 114.8 ( $CH_2$ ), 72.6 (CH), 66.2 ( $CH_2$ ), 55.1 (CH), 37.9 ( $CH_2$ ), 36.2 ( $CH_2$ ), 35.1 ( $CH_2$ ), 20.0 ( $CH_2$ ) **IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3384, 3010, 1775, 1692, 1382, 1201, 842, 696. **HRMS** (ESI) Calcd for  $C_{17}H_{21}NO_4Na$  [ $MNa^+$ ]: 326.1368, found: 326.1350.



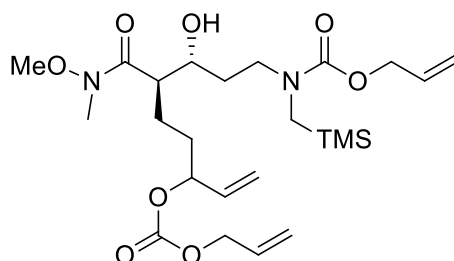
**Allyl (7-((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-oxohept-1-en-3-yl) carbonate (2-18)**. To a solution of allylic alcohol **2-17** (2.7g, 8.9 mmol, 1.0 equiv) in DCM (39 mL) and pyridine (26 mL) (DCM/Pyridine 3:2 ratio) mixture cooled down to -10 °C was added freshly distilled allyl chloroformate (3.75 mL, 31.1 mmol, 3.5 equiv). The solution was stirred at -10 °C for 2h and the reaction was then quenched by

addition of MeOH (10 mL). The volatiles were then removed in vacuo and the usual purification (1:4 EtOAc/hexanes) afforded colorless oil identified as **2-18** (2.55 g, 75%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38-7.15 (m, 5H), 6.01-5.75 (m, 2H), 5.35 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 5.33 (dt, 1H, *J* = 17.2, 1.1 Hz), 5.24 (dq, 1H, *J* = 10.4, 1.4 Hz), 5.23 (dt, 1H, *J* = 10.4, 1.1 Hz), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.61 (dt, 2H, *J* = 5.8, 1.4 Hz), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, *J* = 11.1, 5.5 Hz), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.4, 9.5 Hz), 1.86-1.68 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.6 (C), 154.4 (C), 153.4 (C), 135.6 (CH), 135.3 (C), 131.7 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 118.8 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2998, 1778, 1743, 1694, 1379, 1244, 1205, 934. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 410.1574, found: 410.1576.



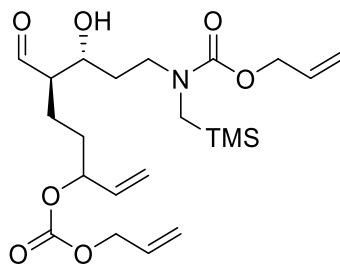
**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxynon-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (**2-19**)**. To solution of **2-17** (4.0 g, 10.3 mmol, 1.0 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (40 mL) cooled down to 0 °C were carefully added Bu<sub>2</sub>BOTf (4.4 mL, 20.6 mmol, 2.0 equiv) and DIPEA (2.0 mL, 11.4 mmol, 1.1 equiv) and the solution was stirred at 0 °C for 40 min. It was then cooled down to -78 °C and a solution of **1-123** (3.3 g, 13.4 mmol, 1.3 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then allowed to warm up to rt before the reaction was quenched by addition of pH 7.4 phosphate buffer solution. The layers were then separated and the aqueous was extracted with Et<sub>2</sub>O twice. The combined organic layers were washed with brine and concentrated. The residue was dissolved in MeOH (10 mL), cooled to 0 °C and a 10 mL of hydrogen peroxide solution (30% in water) were carefully added. The resulting mixture was vigorously stirred for 40 min. The usual workup (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (3: 7 EtOAc/hexanes) afforded a clear oil identified as **2-19** (4.4 g, 68%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm) 7.88-7.20 (m, 5H), 6.02-5.77 (m, 3H), 5.38-5.12 (m, 6H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H, *J* = 5.8, 3.0 Hz), 4.60 (dq, 2H, *J* = 5.5, 1.4 Hz), 4.49 (dt, 2H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 4.32 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 3.2, 1.2 Hz), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.43-3.24 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.0 Hz), 2.83 (dd, 1 H, *J* = 13.8, 8.3 Hz), 2.77 (s, 2H), 1.84-1.50 (m, 6H), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR**

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.5 (C), 157.0 (C), 154.3 (C), 153.5 (C), 135.3 (CH), 135.2 (CH), 132.9 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 70.4 and 70.1 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH), 45.8 and 47.6 (CH), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 and 31.5 (CH<sub>2</sub>), 24.6 and 24.5 (CH<sub>2</sub>), -1.54 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>). 3336, 2937, 1741, 1691, 1251. 936. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 653.2865, found: 653.2879.

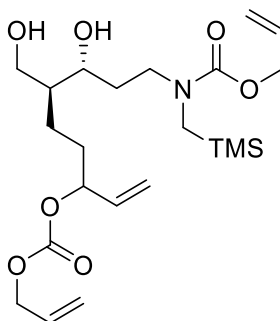


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyloxy)-3-hydroxy-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)non-8-en-1-yl))((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-20).** To a suspension of *N,O*-dimethylhydroxamine (385 mg, 3.96 mmol, 2.5 equiv) in THF (15 mL) cooled down to 0 °C was added a trimethylaluminum solution (2 M in toluene, 7.98 mL, 3.96 mmol, 2.5 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of **2-19** (1.00 g, 1.58 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was slowly added. After an additional 2 h at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous Rochelle salt solution and the mixture was vigorously stirred for 30 min. The usual workup (Et<sub>2</sub>O, brine) and purification (4:1 DCM/EtOAc) afforded **2-20** (512 mg, 70%) as colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.93 – 5.59 (m, 3H), 5.31 – 5.10 (m, 4H), 5.07 – 4.95 (m, 3H), 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.62 (m, 3H), 1.62 – 1.30 (m, 2H), 0.07 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.7, 155.5, 154.4, 150.1, 138.1, 136.2, 135.7, 133.5, 133.4, 132.2, 132.1, 132.0, 126.3, 117.6, 117.4, 117.3, 117.0, 116.9, 116.7, 116.4, 78.5, 78.1, 77.9, 77.3, 74.4, 69.5, 67.8, 67.6, 65.8, 65.7, 62.1, 62.0, 60.6, 56.7, 46.6, 45.8, 45.7, 43.7, 39.2, 34.5, 33.0, 32.2, 31.6, 31.5, 31.2, -1.9. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3422, 1748, 1674, 1407, 1240, 850. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 537.2603, found: 537.2609.



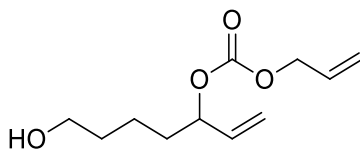


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-21).** To a solution of **2-22** (350.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (5 mL) was added TBACl (15 mg, 0.054 mmol, 0.1 equiv), TEMPO (9 mg, 0.054 mmol, 0.1 equiv) and then *N*-chlorosuccinimide (182 mg, 1.37 mmol, 2.5 equiv) immediately followed by 5 mL of a pH 8.6 buffer solution (NaHCO<sub>3</sub> 0.5M and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.05M aqueous solution). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt in an open flask for 2 h. The layers were then separated and the usual work up (DCM) and purification ((3:7) EtOAc/Hexanes) yielded the expected aldehyde **2-21** as colorless oil (310 mg, 90%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.72 (t, 1H, *J* = 2.9 Hz), 5.92 (ddt, 2H, *J* = 16.2, 10.5, 5.8 Hz), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.40-5.17 (m, 6H), 5.05 (dt, 1H, *J* = 12.0, 6.5 Hz), 4.60 (dt, 2H, *J* = 5.8, 1.2 Hz), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.41 (brs, 1H), 3.89 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.92 and 2.49 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 1H), 0.05 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 204.7 (CH), 157.5 (C), 154.4 (C), 135.4 (CH), 132.8 (CH), 131.6 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 78.7 and 78.5 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.6 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 56.7 and 56.5 (CH), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 21.8 and 21.7 (CH<sub>2</sub>), -1.6 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3336, 2937, 1961, 1717, 1698, 1252, 857. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 478.2237, found: 478.2244.

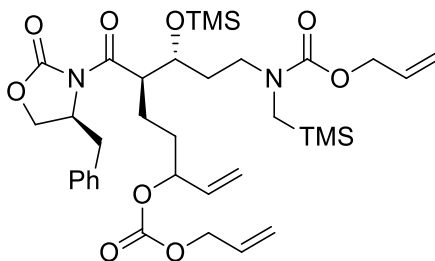


**Allyl ((3*R*,4*S*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-22).** To a solution of silyl alcohol **2-28** (370 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was added a solution of sodium borohydride (79 mg, 2.1 mmol, 4.00 equiv) in water (1 mL).

This biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 18 h. A 1 N HCl solution was then carefully added to the reaction mixture and the vigorous stirring was kept for a further 45 min. The usual work up (EtOAc, brine) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/DCM then adding 1% MeOH to the mixture) afforded the expected diol **2-22** as colorless oil (208 mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>, 70 °C) δ (ppm) 5.90-5.65 (m, 3H), 5.30-5.08 (m, 4H), 5.07-4.95 (m, 3H), 4.49 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 4.44 (dt, 2H, *J* = 5.5, 1.5 Hz), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.80 and 2.55 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.44-1.18 (m, 2H), 0.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 157.5 (C), 157.0 (C), 135.7 (CH), 132.8 (CH), 131.6 (CH), 118.8 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 79.3 (CH), 79.0 (CH), 70.8 (CH), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 45.7 (CH), 43.7 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), -1.6 (CH<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3334, 2938, 1749, 1741, 1688, 1251, 992. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 480.2388, found: 480.2361.

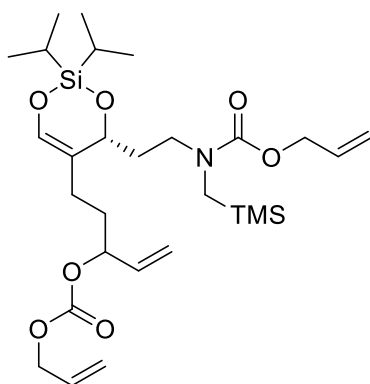


**Allyl (7-hydroxyhept-1-en-3-yl) carbonate (2-24).** Obtained as side product of the reduction of **2-19**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.93 (ddd, 1H, *J* = 16.5, 11.0, 7.0 Hz), 5.80 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 7.0 Hz), 5.41-5.12 (m, 4H), 5.06 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.61 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.61 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 1.82-1.53 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 154.4 (C), 135.8 (CH), 131.6 (CH), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 117.5 (CH<sub>2</sub>), 79.0 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3336, 2937, 1741, 1691, 1251, 936. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 237.1097, found: 237.1095.



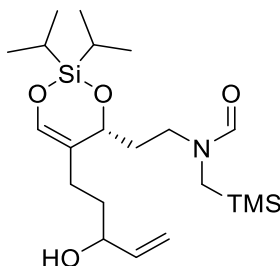
**Allyl ((3R,4R)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-(((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-(((trimethylsilyl)oxy)non-8-en-1-yl))((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-28).** To a solution of **2-19** (500 mg,

0.79 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (8.0 mL) were added imidazole (323 mg, 4.75 mmol, 6.0 equiv) and freshly distilled chlorotrimethylsilane (0.251 mL, 1.98 mmol, 2.5 equiv). This was stirred at rt for 2 h and the reaction was quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% aqueous solution. The usual work up (DCM) and purification (3:17 EtOAc/Hexanes) afforded colorless oil identified as the expected silylated alcohol **2-28** (470 mg, 85%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.41-7.17 (m, 5H), 6.02-5.72 (m, 3H), 5.42-5.21 (m, 4H), 5.20-4.99 (m, 3H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.51 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz), 4.27-4.11 (m, 3H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.49-3.13 (m, 3H), 2.86-2.02 (m, 3H), 1.97-1.53 (m, 6H), 0.17 (s, 9H), 0.09 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.4 (C), 155.7 (C), 153.1 (C), 135.4 (CH), 133.3 (CH), 131.6 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 118.8 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 78.8 (CH), 70.6 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), -0.4 (CH<sub>3</sub>), -1.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2941, 1742, 1693, 1337, 1251. 936. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 725.3260, found: 725.3238.

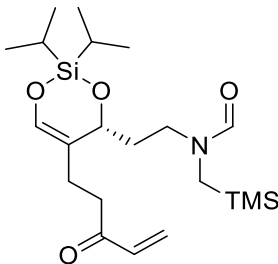


**Allyl (2-((4*R*)-5-(3-(((allyloxy)carbonyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-30).** To a solution of **2-21** (175 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (4 mL) cooled down to -40 °C was added DIPEA (200 μL, 1.15 mmol, 3.0 equiv) and then (*i*-Pr)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (148 μL, 0.50 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 45 min under argon while the cooling bath was slowly removed, allowing the mixture to warm up to 0 °C. The mixture was then allowed to warm up to rt and the reaction was then quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. solution. The usual workup (DCM) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/Hexanes) afforded **2-30** as colorless oil (152 mg, 77%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.24 (s, 1H), 6.03-5.84 (m, 2H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.43-5.12 (m, 6H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 4.56 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.60-3.18 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.05-1.79 (m, 4H), 1.78-1.53 (3H), 1.03 (s, 14H), 0.06 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 155.8 (C), 154.3 (C), 138.5 (CH), 135.7 (CH), 133.4 (CH), 131.6 (CH), 118.8

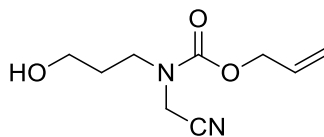
(CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 117.5 (CH<sub>2</sub>), 116.9 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 78.1 (CH), 71.3 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH), 12.2 (CH), -1.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2945, 1746, 1696, 1463, 1253, 849. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 590.2945, found: 590.2949.



***N***-***(2-((4R)-5-(3-Hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)methyl)formamide (2-32)***. To a solution of **2-30** (125 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2.0 mL) was added morpholine (115  $\mu$ L, 1.32 mmol, 6.0 equiv) and then Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred for 30 min at rt and then concentrated in vacuo. The residue was triturated with Et<sub>2</sub>O and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and then dissolved in THF (2.0 mL). *N*-formyl benzotriazole (42 mg, 0.29 mmol, 1.3 equiv) was then added to the solution and this was stirred for 12 h at rt under argon. The solution was then concentrated and the resulting material was dissolved in DCM and the usual workup (DCM, 1 M NaOH) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **2-32** as colorless oil (69 mg, 77%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.06 and 7.98 (rotamers)(s, 1H), 6.28 and 6.27 (rotamers)(s, 1H), 5.84 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 11.0, 5.5 Hz), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.49-4.40 and 4.39-4.29 (rotamers)(m, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H) 3.00 and 2.65 (ABq, *J*<sub>AB</sub> = 15.0 Hz) and 2.78 (s) (rotamers)(2H), 2.07-1.75 (m, 4H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.01 (s, 14H), 0.10 and 0.09 (rotamers)(s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162.3 and 162.0 (rotamers)(CH), 141.0 and 140.8 (rotamers)(CH), 138.5 and 138.2 ((rotamers)(CH), 118.3 and 118.0 (rotamers)(C), 115.3 and 114.9 (rotamers) (CH<sub>2</sub>), 72.7 and 72.2 (rotamers)(CH), 71.4 and 70.5 (rotamers)(CH), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.2 and 34.1 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 33.0 and 32.9 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH), 12.2 and 12.1 ((rotamers)(CH), -1.4 and -2.1 (rotamers)(CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3417, 1743, 1674, 1244, 751. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 450.2466, found: 450.2405.

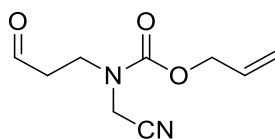


**(R)-N-(2-(2,2-Diisopropyl-5-(3-oxopent-4-en-1-yl)-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)methyl)formamide (2-33).** To a solution of **2-32** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (1.0 mL) was added the Dess-Martin reagent (64 mg, 0.15 mmol, 1.2equiv). The mixture was stirred at rt under argon for 30 min, and was then quenched by addition of aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and  $\text{NaHCO}_3$  solution. The mixture was vigorously stirred until the two layers became clear and they were then separated. The usual work up (DCM) and purification (1:4 EtOAc/hexanes) afforded **2-33** as colorless oil (41 mg, 88%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.07 and 7.99 (s, 1H), 6.47-6.15 (m, 3H), 5.85 and 5.82 (dd, 1H,  $J = 10.3, 1.0$  Hz), 4.41 and 4.28 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 3.61-3.27 (m, 2H), 3.02 and 2.64 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 15.0$  Hz), 2.63 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.27-1.94 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.01 (s, 14H), 0.11 and 0.09 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 199.6 and 199.4 (C), 162.2 and 162.0 (CH), 138.8 and 138.7 (CH), 136.3 (CH), 128.4 and 128.3 ( $\text{CH}_2$ ), 117.7 and 117.5 (C), 71.5 and 70.3 (CH), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ) 16.9 and 16.4 (CH), 12.8 and (CH<sub>3</sub>), -1.0 and -2.1 (CH<sub>3</sub>). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1659, 1391, 1215, 1137, 882, 842. **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 448.2310 found: 448.2307.

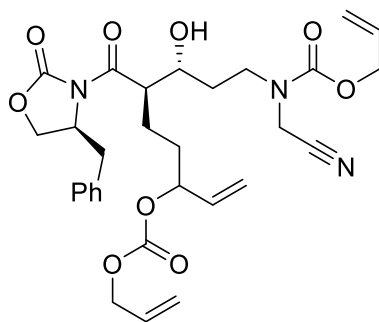


**Allyl (cyanomethyl)(3-hydroxypropyl)carbamate (2-35).** To a solution of 3-aminopropanol (500 mg, 6.60 mmol, 1.0 equiv) in THF (60 mL) cooled to 0 °C were added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.30 g, 16.7 mmol, 2.5 equiv) and bromoacetonitrile (0.49 mL, 7.00 mmol, 1.05 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h. The solution was then cooled to 0 °C and allyl chloroformate (0.78 mL, 7.30 mmol, 1.10 equiv) was slowly added. The resulting mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was then quenched by addition of water. The usual workup ( $\text{Et}_2\text{O}$ , brine) and purification (3:7  $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ ) yielded **2-35** as colorless oil (960 mg, 79%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 5.86 (ddd, 1H,  $J = 17.5, 10.8, 5.6$  Hz), 5.27 (dq, 1H,  $J = 17.5, 1.7$  Hz), 5.19 (dq, 1H,  $J = 10.6, 1.7$  Hz), 4.58 (dt, 2H,  $J = 5.2, 1.5$  Hz), 4.16 (s,

2H), 3.56 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 3.45 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 2.90 (s, 1H), 1.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 155.4 (C), 131.9 (CH), 118.4 ( $\text{CH}_2$ ), 116.0 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 and 58.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 and 30.1 ( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3422, 1679, 1240, 1087, 914, 835. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 221.0897, found: 221.0902.

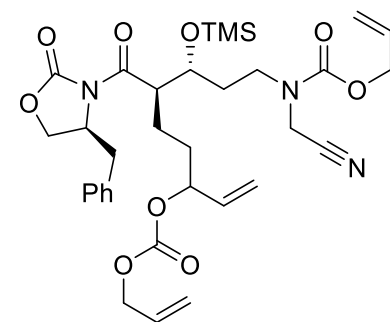


**Allyl (cyanomethyl)(3-oxopropyl)carbamate (2-36).** DMSO (0.43 mL, 6.03 mmol, 2.00 equiv) was dissolved in dry DCM (20 mL) and cooled down to  $-78$  °C. Oxalyl chloride (0.30 mL, 3.30 mmol, 1.10 equiv) was slowly syringed in the solution and this was stirred for 30 min at  $-78$  °C. A solution of **2-35** (600 mg, 3.03 mmol, 1.00 equiv) in DCM (2 mL) was then slowly added and the resulting mixture was stirred for 40 min, triethylamine (2.1 mL, 15.15 mmol, 5.00 equiv) was added and the solution was maintained at  $-78$  °C for 30 min and then allowed to warm up to rt over 30 min. The reaction was quenched by addition of  $\text{NaHCO}_3$ . The usual workup (DCM) and purification (1:1 EtOAc/hexanes) afforded colorless oil identified as the expected aldehyde **2-36** (545 mg, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $70$  °C)  $\delta$  (ppm) 9.70 (t, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 5.95 (ddt, 1H,  $J = 17.3, 10.6, 5.3$  Hz), 5.34 (dq, 1H,  $J = 17.3, 1.5$  Hz), 5.24 (dq, 1H,  $J = 10.7, 1.5$  Hz), 4.61 (dt, 2H,  $J = 5.3, 1.5$  Hz), 4.37 (s, 2H), 3.64 (t, 2H,  $J = 3.7$  Hz), 2.67 (td, 2H,  $J = 6.7, 1.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 200.4 and 199.8 (C), 155.2 (C), 131.9 (CH), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 115.9 (C), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 and 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.2 and 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1701, 1470, 1412, 1243, 1133, 987. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 219.0740, found: 219.0748.



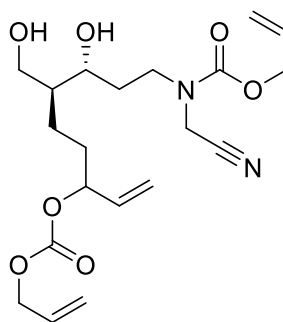
**Allyl ((3R,4R)-7-(((allyloxy)carbonyloxy)-4-((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxy-non-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-37).** To a solution of **2-18** (3.87 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv)

in dry Et<sub>2</sub>O (80 mL) cooled down to 0 °C was added Bu<sub>2</sub>BOTf (4.30 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) followed by DIPEA (2.00 mL, 11.5 mmol, 1.15 equiv). This solution was stirred at 0 °C for 45 min and then cooled down to -78 °C. A solution of **2-36** (2.57 g, 13.0 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then allowed to slowly warm up to rt. The reaction was quenched by addition of a pH = 7.4 phosphate buffer solution, and a careful addition of a (1:1) MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% solution mixture. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 45 min. The usual work up (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (2:3 EtOAc/hexanes) afforded **2-37** as colorless oil (3.70 g, 63%, 81% brsm). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm) 7.37-7.19 (m, 5H), 6.02-5.88 (m, 2H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.38-5.15 (m, 6H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.81 (dd, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 4.74 (ddt, 1H, *J* = 8.0, 6.0, 3.0 Hz), 4.60 (dt, 4H, *J* = 5.5 Hz, 1.5 Hz), 4.35 and 4.33 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 18.0 Hz), 4.32 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 3.5, 1.5 Hz), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.81 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 6.5, 3.0 Hz), 3.56-3.36 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.0 Hz), 2.86 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.5 Hz), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 175.3 and 175.1 (rotamers)(C), 155.2 (C), 154.3 (C), 153.8 and 153.6 (rotamers)(C), 135.2 and 135.1 (rotamers)(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH); 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.3 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 118.5 and 118.4 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 116.0 (C), 78.5 (CH), 70.5 and 70.3 (rotamers)(CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 and 55.6 (rotamers)(CH), 47.8 and 47.6 (rotamers)(CH), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 and 31.4 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 24.5 and 24.4 (rotamers)(CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3481, 2222, 1778, 1733, 1689, 1383, 1240, 934. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 606.2422, found: 606.2425.



**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-((trimethylsilyl)oxy)non-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (**2-38**). To a solution of **2-37** (3.30 g, 5.6 mmol, 1.00 equiv) in dry DCM (50 mL) were added imidazole (2.31 g, 34.0 mmol, 6.00 equiv) and freshly distilled chlorotrimethylsilane (1.84 mL, 14.5 mmol, 2.50 equiv). This was stirred at rt for 2 h and the**

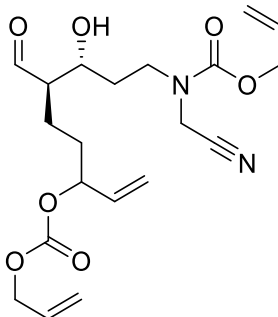
reaction was quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% aqueous solution. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/Hexanes) afforded **2-38** as colorless oil (3.30 g, 90%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 C) δ (ppm) 7.36-7.25 (m, 5H), 6.01-5.76 (m, 3H), 5.40-5.15 (m, 6H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.34 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.2 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.7 Hz), 1.81-1.53 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.4 (C), 155.4 (C), 154.3 (C), 153.3 and 153.2 (C), 135.3 (CH), 132.1 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 118.9 and 118.8 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 115.8 (C), 78.7 and 78.6 (CH), 70.5 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH), 48.5 and 48.1 (CH), 45.4 and 45.1 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 and 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 0.3 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2263, 1775, 1742, 1700, 13856, 1245, 932, 917. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Na [MNa]<sup>+</sup>: 678.2803, found: 678.2842.



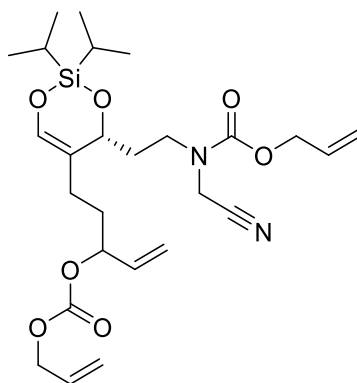
**Allyl ((3*R*,4*S*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-39).** To a solution of **2-38** (3.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) in THF (40 mL) was added a solution of sodium borohydride (692 mg, 18.3 mmol, 4.00 equiv) in water (10 mL). This biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 18 h. A 1N HCl solution (20 mL) was then carefully added to the reaction mixture and the vigorous stirring was kept for a further 45 min. The usual work up (EtOAc) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/DCM) afforded **2-39** as colorless oil (1.50 g, 80%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 C) δ (ppm) 7.01 (s, 1H), 6.03-7.78 (m, 3H), 5.38-5.17 (m, 6H), 5.08-4.96 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 4H), 4.40 and 4.34 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 18.0 Hz), 4.33-2.29 (m, 1H), 4.17 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.1 Hz), 3.73 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 7.1, 3.5 Hz), 3.67-3.30 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.79-1.52 (m, 4H), 1.48-1.13 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 155.7 (C), 154.3 (C), 135.6 (CH), 135.3 and 135.2 (CH), 132.1 and 131.5 (CH), 119.0 and 118.9 (CH<sub>2</sub>), 118.4 and 118.3 (CH<sub>2</sub>), 118.1 (CH<sub>2</sub>), 116.0 (C), 79.0 (CH), 78.6 and 78.5 (CH), 73.9 (CH), 68.5 and 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>),



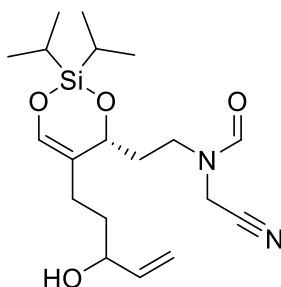
40.2 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3446, 1743, 1699, 1403, 1244, 929. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na [MNa]<sup>+</sup>: 433.1945, found: 433.1938.



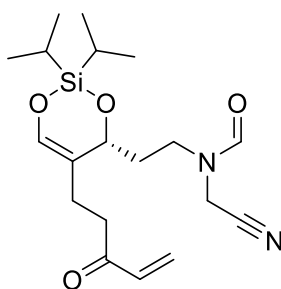
**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-40).** To a solution of **2-39** (600 mg, 1.16 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (15 mL) was added TBACl (41 mg, 0.15 mmol, 0.1 equiv), TEMPO (24 mg, 0.15 mmol, 0.1 equiv) and then *N*-chlorosuccinimide (487 mg, 3.65 mmol, 2.5 equiv) immediately followed by 10 mL of a pH 8.6 buffer solution (NaHCO<sub>3</sub> 0.5M and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.05M aqueous solution). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt in an open flask for 5 h. The usual workup (DCM) and purification (1:1 EtOAc/Hexanes) afforded **2-40** as colorless oil (410 mg, 69%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.73 and 9.72 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 6.01-5.85 (m, 2H), 5.78 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 10.5, 6.5$  Hz), 5.42-5.19 (m, 6H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.67 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.61 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.30-4.09 (m, 2H), 3.98-3.77 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.38-3.21 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 204.4 (CH), 155.7 (C), 154.3 (C), 135.2 (CH), 131.7 and 131.5 (CH), 119.0 and 118.9 (CH<sub>2</sub>), 118.1 and 118.0 (CH<sub>2</sub>), 115.6 (C), 78.4 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 56.5 and 56.4 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 and 31.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 and 21.5 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ( $\nu$ cm<sup>-1</sup>) 3457, 1735, 1707, 1411, 1252, 932. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na [MNa]<sup>+</sup>: 431.1794, found: 431.1788.



***N*-(cyanomethyl)-*N*-(2-(((4*R*)-5-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-41).** To a solution of **2-40** (120 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (3 mL) cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  was added DIPEA (157  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 equiv) and then  $(i\text{-Pr})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  (106  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 45 min under argon while the cooling bath was slowly allowed to warm up to  $0^{\circ}\text{C}$ . The mixture was then allowed to warm up to rt and the reaction was then quenched by addition of aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$ . The usual workup (DCM) and purification (3:17  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes) yielded **2-41** as colorless oil (55 mg, 38%).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.23 (s, 1H), 5.88 (ddd, 2H,  $J = 16.4, 10.8, 5.5$  Hz), 5.74 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 10.8, 5.5$  Hz), 5.38-5.12 (m, 6H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.60 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.57 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.39 (t, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.62 (ddd, 1H,  $J = 13.5, 8.4, 4.5$  Hz), 3.55-3.36 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.77-1.48 (m, 3H), 1.00 (s, 14H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 155.5 (C), 154.3 (C), 138.7 (CH), 135.6 and 135.3 (CH), 118.8 and 118.3 ( $\text{CH}_2$ ), 118.2 and 117.7 ( $\text{CH}_2$ ), 117.0 (C), 115.8 (C), 78.5 (CH), 78.1 (CH), 70.9 (CH), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 and 36.2 (CH), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 (CH), 16.4 and 16.3 (CH), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1745, 1707, 1645, 1458, 1244, 1138, 923. **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$   $[\text{MNa}]^+$ : 543.2502, found: 543.2511.

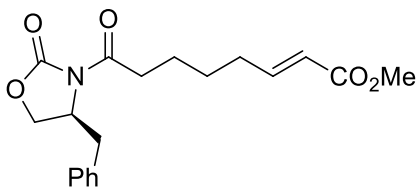


***N*-(cyanomethyl)-*N*-(2-((4*R*)-5-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-42).** To a solution of **2-41** (125 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2.0 mL) was added morpholine (126  $\mu$ L, 1.44 mmol, 6.0 equiv) and then Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred for 30 min at rt and then concentrated in vacuo. The residue was triturated with Et<sub>2</sub>O and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and then dissolved in THF (2.0 mL). *N*-formylbenzotriazole (45 mg, 0.31 mmol, 1.3 equiv) was then added to the solution and this was stirred for 12 h at rt under argon. The solution was then concentrated and the resulting material was dissolved in DCM and washed with an aqueous 1 M NaOH solution. The usual workup (DCM) and purification (3:7 EtOAc/Hexanes) afforded **2-42** as colorless oil (54 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.13 and 8.12 (s, 1H), 6.30 and 6.29 (s, 1H), 5.92-5.76 (m, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.46-4.16 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.85-3.67 (1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 5H), 1.03 (s, 14H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162.7 and 161.8 (C), 140.9 and 140.5 (CH), 138.6 (CH), 117.7 and 117.6 (C), 115.2 and 115.1 (CH<sub>2</sub>), 114.9 and 114.7 (C), 72.5 and 72.3 (CH), 70.0 and 69.7 (CH), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 34.0 and 33.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 25.8 and 25.3 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.8 and 12.7 (CH), 12.0 (CH). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3374, 1707, 1678, 1644, 1251, 962. HRMS (ESI). Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [MNa]<sup>+</sup>: 403.2029, found: 403.2038.

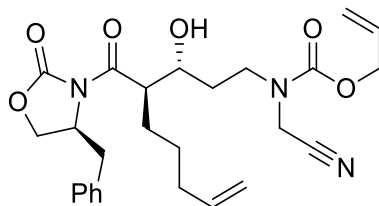


**(*R*)-*N*-(cyanomethyl)-*N*-(2-(2,2-diisopropyl-5-(3-oxopent-4-en-1-yl)-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-43).** To a solution of **2-42** (25 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (1.0 mL)

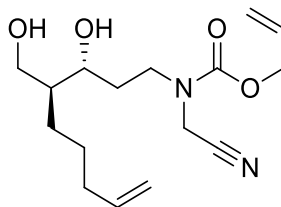
was added the Dess-Martin reagent (38 mg, 0.08 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred at rt under argon for 30 min, and was then quenched by addition of aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and  $\text{NaHCO}_3$  solutions. The mixture was vigorously stirred until the two layers became clear and they were then separated. The usual work up (DCM) and purification (1:4 EtOAc/Hexanes) afforded **2-43** as colorless oil (20 mg, 88%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.13 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H,  $J = 17.6, 10.2$  Hz), 6.29 (s, 1H), 6.21 (dd, 1H,  $J = 17.6, 1.1$  Hz), 5.84 (dd, 1H,  $J = 10.2, 1.1$  Hz), 4.37 and 4.29 (ABq, 2H,  $J_{\text{AB}} = 17.3$  Hz), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H,  $J = 15.0, 10.7, 6.0$  Hz), 3.53 (ddd, 1H,  $J = 15.0, 7.1, 3.7$  Hz), 2.67 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 2.15 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 1.81-1.55 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 14H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 199.6 (C), 162.7 (CH), 139.1 (CH), 136.3 (CH), 128.6 ( $\text{CH}_2$ ), 117.4 (C), 115.0 (C), 69.9 (CH), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 (CH), 12.0 (CH). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2864, 1676, 1616, 1396, 1215, 1138. **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}$ ] $^+$ : 401.1873, found: 401.1866.



**(S,E)-Methyl 8-(4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-8-oxooct-2-enoate (2-44)**. To a solution of **2-9** (300 mg, 1.04 mmol, equiv) and methyl acrylate (180  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol, 2.0 equiv) in DCM (5.0 mL) was added second generation Grubbs catalyst (30 mg, 0.04 mmol, 0.04 equiv). This was refluxed for 18 h. The mixture was then concentrated to give a brown oil. The usual purification (1:4 EtOAc/Hexanes) afforded **2-44** as a slightly red oil (341 mg, 95%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) 7.41-7.36 (m, 5H), 6.97 (dt, 1H,  $J = 15.5, 7.0$  Hz), 5.85 (dt, 1H,  $J = 15.5, 1.5$  Hz), 4.67 (ddd, 1H,  $J = 10.5, 7.0, 3.5$  Hz), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H,  $J = 13.5, 9.5$  Hz), 2.27 (qd, 2H,  $J = 7.0, 1.5$  Hz), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.8 (C), 166.9 (C), 153.4 (C), 148.9 (CH), 135.3 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 121.7 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 (CH), 51.3 ( $\text{CH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3428, 2008, 1773, 1707, 1699, 1387, 1241, 1212, 992. **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$  [ $\text{MNa}$ ] $^+$ : 368.1468, found: 368.1467.

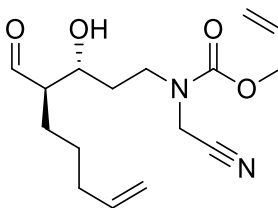


**Allyl ((3*R*,4*R*)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxynon-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-48).** To a solution of **2-9** (5.00 g, 17.4 mmol, 1.0 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (175 mL) cooled down to 0 °C was added Bu<sub>2</sub>BOTf (7.70 mL, 12.5 mmol, 2.00 equiv) followed by DIPEA (3.48 mL, 7.21 mmol, 1.15 equiv). This solution was stirred at 0 °C for 45 min and then cooled down to -78 °C. A solution of **2-36** (4.01 g, 21.0 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then allowed to slowly warm up to rt. The reaction was quenched by addition of a pH = 7.4 phosphate buffer solution, and a careful addition of a (1:1) MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% solution mixture. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 45 min. The usual work up (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **2-48** as colorless oil (6.60 g, 79%, 93% brsm). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +4.7 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 7.37-7.19 (m, 5H), 5.94 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 5.5 Hz), 5.79 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.32 (dq, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.21 (dq, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.60 (dt, 2H, *J* = 5.5, 1.5 Hz), 4.40 and 4.33 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 18.0 Hz), 4.32 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 3.99 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 7.0, 4.0 Hz), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.5 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.0 Hz), 2.07-1.57 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.72-1.47 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 175.9 (C), 155.5 (C), 153.6 (C), 138.0 (CH), 135.3 (C), 132.0 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.3 (CH), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 116.0 (C), 115.0 (CH<sub>2</sub>), 70.4 (CH), 67.1 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH), 48.2 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3481, 2222, 1778, 1733, 1689, 1383, 1240, 934. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na [*MNa*<sup>+</sup>]: 506.2267, found: 506.2261.



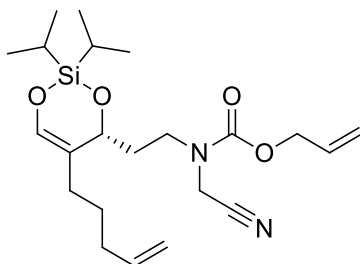
**Allyl (cyanomethyl)((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)carbamate (2-50).** To a solution of **2-37** (1.65 g, 3.41 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (50 mL) were added imidazole (1.39 g,

20.5 mmol, 6.0 equiv) and freshly distilled chlorotrimethylsilane (1.08 mL, 8.53 mmol, 2.5 equiv). This was stirred at rt for 2 h and the reaction was quenched by addition of 5% aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/hexanes) afforded **2-49** as colorless oil (3.30 g, 90%). To a solution of **2-49** (1.70 g, 3.05 mmol, 1.0 equiv) in THF (30 mL), was added a solution of sodium borohydride (462 mg, 12.2 mmol, 4.0 equiv) in H<sub>2</sub>O (7.5 mL). This biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 18 h. A 1N HCl solution (20 mL) was then carefully added to the reaction mixture and the vigorous stirring was kept for a further 45 min. The usual workup (Et<sub>2</sub>O, brine) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/DCM) afforded **2-50** (790 mg, 84%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +1.1 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.93 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 10.5, 5.0 Hz), 5.85 – 5.68 (m, 1H), 5.34 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 4.66 (dd, 2H, *J* = 5.5, 1.0 Hz), 4.39 – 4.12 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.5 Hz), 3.84 – 3.40 (m, 4H), 2.16 – 1.95 (m, 3H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.32 (m, 3H), 1.21 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 155.6 (C), 154.6 (C), 138.7 (CH), 137.9 (CH), 132.1 (CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 116.1 (C), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 74.2 (CH), 70.5 (CH), 67.0, (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3486, 2225, 1771, 1733, 1664, 1383, 1240, 934. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 333.1785, found: 333.1783.

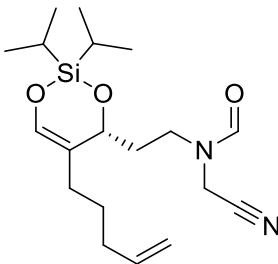


**Allyl (cyanomethyl)((3R,4R)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)carbamate (2-51).** To a solution of **2-50** (930 mg, 3.00 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (30 mL) was added TBACl (85 mg, 0.30 mmol, 0.1 equiv), TEMPO (48.0 mg, 0.30 mmol, 0.1 equiv) and then *N*-chlorosuccinimide (1.00 g, 7.50 mmol, 2.5 equiv) immediately followed by 10 mL of a pH 8.6 buffer solution (NaHCO<sub>3</sub> 0.5M and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.05M aqueous solution). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt in an open flask for 5 h. The usual workup (DCM) and purification (3:17 Et<sub>2</sub>O/DCM) afforded **2-51** as colorless oil (820 mg, 91%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +1.7 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.71 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 5.93 (ddd, 1H, *J* = 15.5, 10.0, 5.5 Hz), 5.75 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz), 5.34 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.27 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.06 (dd, 2H, *J* = 13.5, 6.5 Hz), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.79-1.52 (m, 4H), 1.47-1.31 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 205.2 (CH), 155.5 (C), 137.9 (CH), 131.9

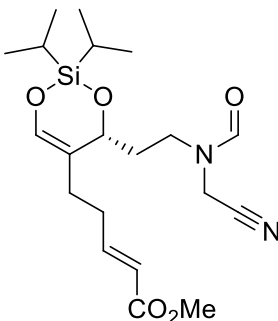
(CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 116.0 (C), 115.1 (CH<sub>2</sub>), CH, 68.0 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2955, 1777, 1716, 1666, 1383, 1256, 944. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 331.1628, found: 331.1629.



**(R)-Allyl (cyanomethyl)(2-(2,2-diisopropyl-5-(pent-4-en-1-yl)-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)carbamate (2-52).** To a solution of **2-51** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (7 mL) cooled down to -78°C was added DIPEA (361  $\mu$ L, 2.07 mmol, 3.0 equiv) and then (*i*-Pr)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (268  $\mu$ L, 0.90 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 45 min under argon while the cooling bath was slowly allowed to warm up to 0 °C. The mixture was then allowed to warm up to rt and the reaction was then quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. solution. The usual workup (DCM) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/hexanes) afforded **2-52** as colorless oil (105 mg, 35%).  $[\alpha]_D^{25}$  +5.7 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.24 (s, 1H), 5.98-5.86 (m, 1H), 5.76 (ddt, 1H, 17.0, 10.5, 7.0 Hz), 5.32 (d, 1H, 17.0 Hz), 5.24 (d, 1H, 10.5 Hz), 5.02-4.42 (m, 2H), 4.64 (d, 2H, 5.5 Hz), 4.40 (d, 1H, 8.0 Hz), 4.34-4.15 (m, 2H), 3.64 (ddd, 1H, 13.7, 9.0, 4.5 Hz), 3.54-3.32 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 4H), 1.88-1.64 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 2H), 1.02 (s, 14H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 155.6 (C), 138.2 (CH), 132.1 (CH), 118.3 (CH), 118.0 (C), 115.8 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (CH<sub>2</sub>), 114.2 (C), 71.0 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 45.5 and 44.6 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 34.1 and 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH), 12.1 (CH). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1755, 1707, 1458, 1246, 1122, 956. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 443.2337, found: 443.2325.



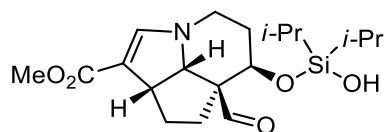
***N*-(cyanomethyl)-*N*-(2-((4*R*)-5-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-53).** To a solution of **2-52** (90 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2.0 mL) was added morpholine (0.11 mL, 1.3 mmol, 6.0 equiv) and then Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 mg, 0.020 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred for 30 min at rt and then concentrated in vacuo and the volatiles were removed in high vacuum (15min). The residue was dissolved in THF. *N*-formylbenzotriazole (40 mg, 0.27 mmol, 1.3 equiv) was then added to the solution and this was stirred for 12 h at room. The solution was then concentrated and the resulting material was dissolved in DCM and washed with an aqueous 1 M NaOH solution. The usual workup (DCM) and purification (3:7 EtOAc/Hexanes) afforded **2-53** as colorless oil (67 mg, 89%). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 6.29 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 5.80 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.40 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.0 Hz), 4.36 and 4.28 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 19.0 Hz), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.57-1.35 (m, 2H), 1.06 (s, 14H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162.6 (CH), 138.6 (CH), 138.1 (CH), 118.0 (C), 115.0 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (C), 70.1 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH), 12.1 (CH). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 1788, 1715, 1458, 1221, 1102, 852. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 387.2074, found: 387.2075.



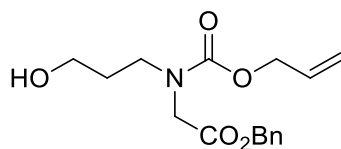
**Methyl (R,E)-5-(4-(2-(*N*-(cyanomethyl)formamido)ethyl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (2-56).** To a solution of **3-59** (45.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added morpholine (50.0 μL, 0.60 mmol, 6.0 equiv) and then Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.2 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). The



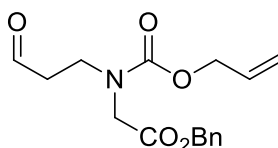
mixture was stirred for 30 min at rt and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF, *N*-formyl benzotriazole was added, and the mixture was stirred for 2 h at rt. The solution was then concentrated and the resulting material was dissolved in DCM and washed with aqueous 1 M NaOH. The usual workup (DCM) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **2-56** (31 mg, 84%) as colorless oil.  $[\alpha]_D^{25} +3.6$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.13 (s, 1H), 6.88 (dt, 1H,  $J = 15.5, 7.0$  Hz), 6.29 (s, 1H), 5.82 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 4.38 and 4.20 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 17.0$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 17.0, 6.0$  Hz), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (ddd, 1H,  $J = 14.5, 7.5, 4.0$  Hz), 2.39-2.15 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.97 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.02 (m, 14H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166.8 (C), 162.6 (CH), 161.9 (CH), 147.9 and 147.7 (CH), 139.3 and 138.5 (CH), 121.9 (CH), 116.7 (C), 114.9 (C), 71.0 and 69.9 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH), 12.0 (CH). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2946, 1869, 1991, 1725, 1682, 1438, 1224, 1141. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 431.1973 found: 431.1979.



**Methyl (6*R*,6*aS*)-6*a*-formyl-6-((hydroxydiisopropylsilyl)oxy)-31,4,5,6,6*a*,7,8,8*a*-octahydro-cyclopenta[*h,i*]indolizine-1-carboxylate (2-66).** To a solution of **2-53** (110 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) in DCM (1 mL) was added DTBMP (60.0 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv) then Tf<sub>2</sub>O (50.0  $\mu$ L, 0.29 mmol, 1.1 equiv). The colorless solution instantly turned yellow and was left stirring for 5 min. It was then transferred to a flask containing a refluxing solution of DIPEA (234  $\mu$ L, 1.30 mmol, 5.0 equiv) in DCM (2 mL). The resulting mixture was refluxed for 15 min then quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub> sat. solution. The usual workup (DCM) and purification (1:4 to 1:1 EtOAc/hexanes) afforded **2-66** (39 mg, 38%) and **3-60** (38 mg, 38%) as yellowish oils. **2-66**:  $[\alpha]_D^{25} +10.2$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.52 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.71 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 4.59 (d, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.49 (ddd, 1H,  $J = 13.5, 10.0, 5.5$  Hz), 3.22 (dt, 1H,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 2.39-2.11 (m, 1H), 1.89-1.50 (m, 6H), 1.02 (s, 14H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 202.0 (CH), 166.7 (C), 150.6 (CH), 102.5 (C), 66.9 (CH), 63.9 (C), 63.0 (CH), 50.3 (CH<sub>3</sub>), 45.2 (CH), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH), 12.4 (CH). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3395, 2864, 1652, 1387, 1243, 1138, 990, 880. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 404.1864, found: 404.1875.

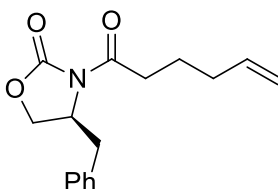


**Benzyl 2-(((allyloxy)carbonyl)(3-hydroxypropyl)amino)acetate (3-43).** To a solution of 3-aminopropanol (1.00 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (50 mL) cooled to 0 °C was added potassium carbonate (4.60 g, 32.0 mmol, 2.5 eq.) and benzylbromoacetate (2.20 mL, 14.0 mmol, 1.05 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 3h and then cooled down to 0 °C prior to addition of allylchloroformate (1.48 mL, 14.0 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 2h. The reaction was quenched by addition of water. The usual workup (Et<sub>2</sub>O, brine) and purification (1:1 EtOAc/hexanes) afforded **3-43** as colorless oil (2.85 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.31 (s, 5H), 5.82 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 10.5, 5.5 Hz), 5.33-5.06 (m, 4H), 4.58 and 5.50 (rotamers)(d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 4.04-3.98 (rotamers)(s, 2H), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.45 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 1.95-1.55 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.8 and 169.6 (rotamers)(C), 156.6 and 156.4 (rotamers)(C), 135.4 and 135.3 (rotamers)(C), 132.6 and 132.4 (rotamers)(CH), 128.6 and 128.5 (rotamers)(CH), 117.6 and 117.4 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 66.4 and 66.3 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 59.4 and 58.6 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 49.6 and 49.3 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 45.5 and 45.4 (rotamers)(CH<sub>2</sub>), 31.2 and 30.6 (rotamers)(CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3459, 1750, 1690, 1473, 1412, 1178, 1135, 995. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 330.1317, found: 330.1318.

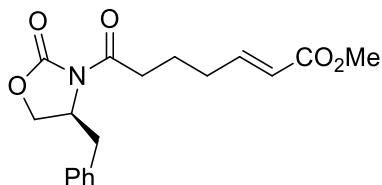


**Benzyl 2-(((allyloxy)carbonyl)(3-oxopropyl)amino)acetate (3-44).** DMSO (0.23 mL, 3.2 mmol, 2.00 equiv) was dissolved in dry DCM (12 mL) and cooled down to -78 °C. Oxalyl chloride (0.16 mL, 1.8 mmol, 1.10 equiv) was slowly syringed in the solution and this was stirred for 30 min at -78 °C. A solution of **3-43** (0.50 g, 1.6 mmol, 1.00 equiv) in DCM (2 mL) was then slowly added and the resulting mixture was stirred for 40 min, triethylamine (1.1 mL, 8.1 mmol, 5.00 equiv) was added and the solution was maintained at -78 °C for 30 min and then allowed to warm up to rt over 30 min. The reaction was quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (1:1 EtOAc/hexanes) afforded colorless oil identified as the expected aldehyde **2-36** (0.49 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.75 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 5.87 (ddd, 1H, *J* = 16.5, 10.5, 5.5 Hz), 5.32-5.07 (m, 4H),

4.63-4.53 (rotamers)(d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.14-4.11 (s, 2H), 3.63 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 2.84 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.0 and 200.6 (rotamers)(CH), 169.8 (C), 156.0 and 155.6 (rotamers)(C), 135.4 (C), 132.5 (CH), 128.5 and 128.4 (rotamers)(CH), 117.8 and 117.4 (rotamers)( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.5 and 66.3 (rotamers)( $\text{CH}_2$ ), 50.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 and 43.3 (rotamers)( $\text{CH}_2$ ), 43.0 and 42.1 (rotamers)( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2946, 1869, 1991, 1725, 1682, 1438, 1224, 1141. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 328.1155, found: 328.1151.

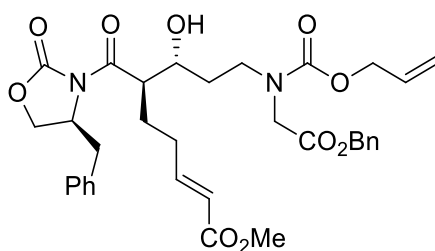


**(S)-4-Benzyl-3-(hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (3-46).** 5-Hexenoic acid (**3-45**, 5.00 g, 39.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (150 mL) and cooled down to 0 °C. Triethylamine (13.5 mL, 97.5 mmol, 2.5 equiv) and pivaloyl chloride (4.80 mL, 39.0 mmol, 1.0 equiv) were then added. This solution was stirred at 0 °C under argon for 3 h. (S)-4-Benzylloxazolidin-2-one (**2-16**, 5.60 g, 31.7 mmol, 1.0 equiv) and lithium chloride (1.30 g, 31.7 mmol, 1.0 equiv) were then added and the mixture was stirred at rt for 36 h. The volatiles were then removed in vacuo, the residue was dissolved in an aqueous 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution and the usual workup (EtOAc) and purification (3:17 EtOAc/hexanes) afforded **3-46** as a clear oil (7.90 g, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.40-7.18 (m, 5H), 5.83 (ddt, 1H,  $J = 17.0, 10.0, 6.5$  Hz), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.67 (ddd, 1H,  $J = 13.0, 7.0, 3.5$  Hz), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 3.07-2.85 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H,  $J = 13.5, 9.5$  Hz), 2.16 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.90-1.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.1 (C), 153.4 (C), 137.8 (CH), 135.3 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 115.3 ( $\text{CH}_2$ ), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1985, 1779, 1699, 1384, 1353, 1207, 998, 915. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 296.1257, found: 296.1253.



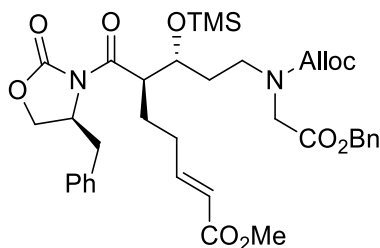
**Methyl (S,E)-7-(4-benzyl-2-oxazolidin-3-yl)-7-oxohept-2-enoate (3-47).** To a solution of **3-46** (7.50 g, 27.5 mmol, 1.0 equiv) in DCM (125 mL) was added methyl acrylate (4.95 mL, 55.0 mmol, 2.5 equiv),

and Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst (130 mg, 0.15 mmol, 0.005 equiv). The mixture was then refluxed under argon for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the red oily residue was purified using usual purification (3:7 EtOAc/hexanes) to afford **3-47** as a slightly orange oil (9.02 g, 98%, E/Z ratio > 20:1).  $[\alpha]_D^{25} +4.6$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35-7.11 (m, 5H), 6.93 (dt, 1H, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 5.83 (dt, 1H, *J* = 15.5, 1.5 Hz), 4.92 (ddt, 1H, *J* = 10.5, 7.0, 3.5 Hz), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.5 Hz), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 13.5, 9.5 Hz), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.5 (C), 166.8 (C), 153.4 (C), 148.2 (CH), 135.3 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 121.6 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2183, 2016, 1775, 1721, 1702, 1387, 1209. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 354.1317, found: 354.1312.

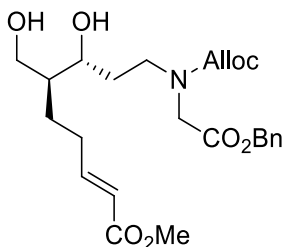


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidine-3-carbonyl)-7-hydroxynon-2-enoate (3-48).** To a solution **3-47** (1.0 g, 3.0 mmol, 1.00 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (30 mL) cooled down to 0 °C was added Bu<sub>2</sub>BOTf (1.30 mL, 6.0 mmol, 2.00 equiv) followed by DIPEA (0.54 mL, 3.30 mmol, 1.10 equiv). This solution was stirred at 0 °C for 40 min under argon and then cooled down to -78 °C. A solution of aldehyde (1.2 g, 3.90 mmol, 1.30 equiv) in 5 mL of Et<sub>2</sub>O was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then allowed to slowly warm up to rt. The reaction was quenched by addition of a pH = 7.4 phosphate buffer solution, and a careful addition of a (1:1) MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% solution mixture. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 45 min. The layers were then separated, and the usual work up (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> sat.) and purification ((1:1) EtOAc/hexanes) afforded colorless oil identified as **3-48** (1.6 g, 85%).  $[\alpha]_D^{25} +3.3$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38-7.21(m, 10H), 6.90 (dt, 1H, *J* = 19.0, 7.0 Hz), 6.00-5.69 (m, 2H), 5.35-5.08 (m, 4H), 4.77-4.63 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.0 Hz), 4.23-3.91 (m, 5H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.41-3.17 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, 10.0 Hz), 2.33-1.85 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.81-1.50 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 175.4 (C), 169.7 and 169.5 (C), 166.9 (C), 156.6 and 156.3 (C), 153.5 (C), 148.2 and

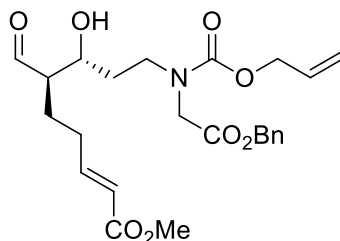
147.9 (CH<sub>2</sub>), 135.5 (C), 135.3 and 135.1 (C), 132.6 and 132.4 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH) 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 and 127.3 (CH), 117.9 and 117.5 (CH<sub>2</sub>), 70.6 and 70.2 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 66.7 and 66.6 (H<sub>2</sub>), 55.6 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 50.1 and 49.8 (CH<sub>2</sub>), 48.0 and 47.9 (CH), 46.0 and 45.8 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 34.2 and 33.6 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1782, 1755, 1704, 1390, 1196, 995. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Na [MNa]<sup>+</sup>: 659.2575, found: 659.2584.



**Methyl (6R,7R,E)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-((S)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidine-3-carbonyl)-7-((trimethylsilyl)oxy)non-2-enoate (3-49).** To a solution of **3-48** (1.40 g, 2.20 mmol, 1.00 equiv) in dry DCM (20 mL) were added imidazole (900 mg, 13.2 mmol, 6.00 equiv) and freshly distilled chlorotrimethylsilane (0.700 mL, 5.50 mmol, 2.50 equiv). This was stirred at rt for 2 h and the reaction was quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% aqueous solution. The usual work up (DCM) and purification ((3:7) EtOAc/Hexanes) afforded **3-49** as a colorless oil (1.35 g, 86%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +1.9 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.45-7.31 (m, 10H), 6.90 (dt, 1H, *J* = 15.5, 6.5 Hz), 5.90-5.66 (m, 2H), 5.24-5.03 (m, 4H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.50 (dd, 2H, *J* = 21.0, 5.5 Hz), 4.20-3.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.22 (m, 2H), 2.68 (dt, 1H, *J* = 13.0, 9.0 Hz), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 3H), 0.12 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.3 (C), 169.6 (C), 166.8 (C), 156.2 and 155.5 (C), 153.1 (C), 148.4 and 148.3 (CH), 135.4 and 135.2 (C), 132.7 and 132.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 and 127.3 (CH), 121.5 and 121.4 (CH), 117.6 and 117.2 (CH<sub>2</sub>), 70.5 and 70.3 (CH), 67.0 and 66.9 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH), 51.4 (CH), 49.8 and 49.6 (CH<sub>2</sub>), 49.0 and 48.9 (CH), 46.4 (CH), 45.5 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.5 and 30.4 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 0.3 (CH<sub>3</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1779, 1747, 1702, 1390, 1353, 1209, 1178, 1081, 989. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>SiNa [MNa]<sup>+</sup>: 731.2970, found: 731.2973.

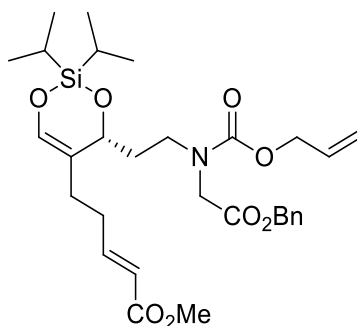


**Methyl (6*S*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-7-hydroxy-6-(hydroxymethyl)non-2-enoate (3-50).** To a solution of **3-49** (900 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv) in distilled THF (15 mL) was added a solution of NaBH<sub>4</sub> (192 mg, 5.08 mmol, 4.0 equiv) in deionized water (5 mL). This was vigorously stirred at rt for 4 h. The reaction was quenched by carefully adding 10 mL of an aqueous 1 N HCl solution. This was stirred for 10 min and the usual work up (Et<sub>2</sub>O) and purification (3:7 Et<sub>2</sub>O/DCM then 0.4:2.6:7 MeOH/Et<sub>2</sub>O/DCM) yielded **3-50** as colorless oil (205 mg, 36%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +4.4 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.34 (brs, 5H), 6.88 (dt, 1H, 15.5, 5.5 Hz), 5.99-5.45 (m, 2H), 5.37-5.06 (m, 4H), 4.70-4.49 (m, 2H), 4.23-3.90 (m, 4H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.38 (m, 3H), 2.32-2.05 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 1H), 1.78-1.48 (m, 3H), 1.44-1.16 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 204.6, 171.2, 169.5, 166.8, 157.1, 148.1, 135.2, 132.20, 128.64, 128.56, 128.31, 121.67, 117.68, 117.62, 67.4, 67.1, 67.0, 66.7, 66.7, 57.1, 56.3, 51.4, 49.7, 49.65, 45.81, 33.72, 33.45, 29.61, 29.53, 27.92, 26.65, 25.85, 24.91, 24.36. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3326, 1985, 1753, 1702, 1435, 1412, 1178, 992. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>Na [ $MNa^+$ ]: 486.2098, found: 486.2106.

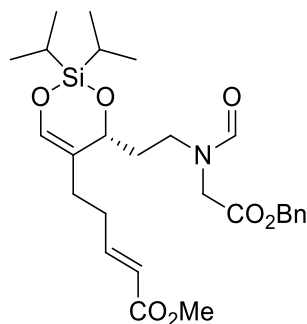


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-formyl-7-hydroxynon-2-enoate (3-51).** To a solution of **3-50** (175 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (15 mL) was added TBACl (8.5 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), TEMPO (4.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) and then *N*-chlorosuccinimide (100 mg, 0.75 mmol, 2.5 equiv) immediately followed by 10 mL of a pH 8.6 buffer solution (NaHCO<sub>3</sub> 0.5M and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.05M aqueous solution). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt in an open flask for 5 h. The usual workup (DCM) and purification (1:4 Et<sub>2</sub>O/Hexanes) afforded **3-51** as colorless oil (154 mg, 90%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.3 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

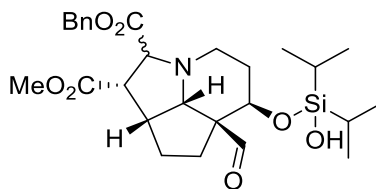
(ppm) 9.72 (d, 1H, 3.0 Hz), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.90 (dt, 1H, 15.5, 7.0 Hz), 5.84 (d, 1H, 15.5 Hz), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.55 (d, 2H, 5.5 Hz), 4.16-3.80 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (dt, 1H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 204.6 (CH), 169.5 (C), 166.9 (C), 157.1 (C), 148.1 (CH), 135.2 (C), 132.2 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 121.7 (CH), 117.7 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 51.4 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3406, 1752, 1716, 1710, 1439, 1172, 992. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 484.1942, found: 484.1949.



**Methyl (*R,E*)-5-(4-(2-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)ethyl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (**3-52**).** To a solution of **3-51** (140 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (3 mL) cooled down to  $-78^\circ\text{C}$  was added DIPEA (157  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 equiv) and then (*i*-Pr) $_2$ Si(OTf) $_2$  (116  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 45 min under argon while the cooling bath was slowly allowed to warm up to  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was then allowed to warm up to rt and the reaction was then quenched by addition of aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$ . The usual workup (DCM) and purification (3:7 Et $_2$ O/Hexanes) yielded **3-52** as colorless oil (65 mg, 35%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.6$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ )  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.45-7.30 (m, 5H), 6.92 (dt, 1H,  $J = 15.5, 7.0$  Hz), 6.27 (s, 1H), 6.05-5.79 (m, 1H), 5.84 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 5.37-5.13 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.65 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 14H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167.7 (C), 166.8 (C), 156.4 and 155.6 (C), 148.2 and 148.1 (CH), 138.7 and 138.6 (CH), 135.4 (C), 132.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 121.6 (CH), 117.6 and 117.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.0 and 70.9 (CH), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.4 and 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_3$ ), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 (CH), 12.1 (CH). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 1755, 1726, 1688, 1433, 1154, 964. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 596.2650, found: 596.2651.



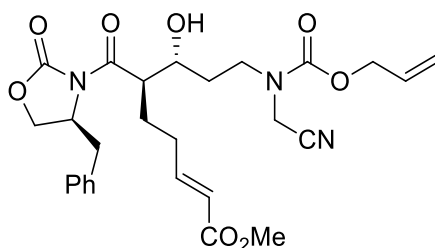
**Methyl (R,E)-5-(4-(2-(N-(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)formamido)ethyl)-2,2-diisopropyl-4H-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (3-53).** To a solution of **3-52** (40 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added morpholine (37  $\mu$ L, 0.41 mmol, 6.0 equiv) and then Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8 mg, 0.007, 0.1 equiv). The mixture was stirred for 30 min at rt and then concentrated in vacuo. The volatiles were removed in high vacuum (15min) and the residue was dissolved in THF. *N*-formylbenzotriazole (13 mg, 0.09 mmol, 1.3 equiv) was then added to the solution and this was stirred for 2 h at rt under argon. The solution was then concentrated and the resulting material was dissolved in DCM and washed with NaOH 1M solution. The usual work up (DCM) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) yielded the **3-53** as colorless oil (20 mg, 55%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.3 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.21 and 8.07 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.90 and 6.88 (dt, 1H, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 3.27 and 6.24 (s, 1H), 5.83 and 5.81 (dt, 1H, *J* = 15.5, 1.5 Hz), 5.19 and 5.17 (s, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.12 and 4.07 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 17.5 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.01 (m, 14H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 168.4 (C), 166.8 (C), 166.4 and 166.3 (CH), 148.1 and 148.0 (CH), 139.0 (CH), 135.2 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 121.7 (CH), 117.2 (C), 71.0 and 69.8 (CH), 67.4 and 67.2 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 44.8 and 44.7 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 and 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH), 12.0 (CH). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2950, 1752, 1725, 1679, 1439, 1208, 1171, 1144, 988. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub>SiNa [MNa]<sup>+</sup>: 540.2388, found: 540.2391.



**(1S,31S,6R,6aS,8aR)-2-Benzyl 1-methyl-6a-formyl-6-((hydroxydiisopropylsilyl)oxy)decahydrocyclopenta[*h,i*]indolizine-1,2-dicarboxylate (3-54).** To a solution of **3-53** (15 mg, 0.030 mmol, 1.0 equiv)

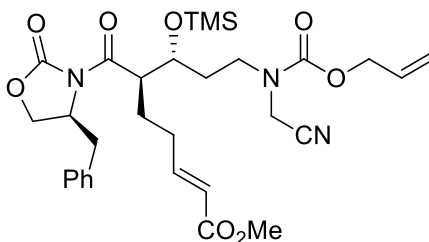


and DTBMP (7 mg, 0.033 mmol, 1.1 equiv) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL) was added Tf<sub>2</sub>O (6 μL, 0.033 mmol, 1.1 equiv). After 5 min, the reaction mixture was transferred to a solution of DIPEA (26 μL, 0.15 mmol, 5.0 equiv) in DCM (1 mL) heated to 45 °C. This was stirred for 45 min and the reaction was then quenched by addition of aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (1:3 EtOAc/hexanes) afforded **3-54** as a yellowish oil (4.8 mg, 31%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +13.4 (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.58 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.16 and 5.10 (ABq, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 12.0 Hz), 4.52 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz), 4.06 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 3.90 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.56 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 9.5, 4.0 Hz), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.00-1.63 (m, 6H), 1.07-0.98 (m, 14H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 204.0 (CH), 173.3 (C), 170.2 (C), 135.8 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 68.8 (CH), 66.9 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH), 63.0 (C), 55.3 (CH), 51.8 (CH), 43.2 (CH), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH), 12.4 (CH). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2938, 2866, 2042, 1730, 1461, 1435, 1215, 1092, 1006. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub>SiNa [MNa]<sup>+</sup>: 540.2388, found: 540.2389.

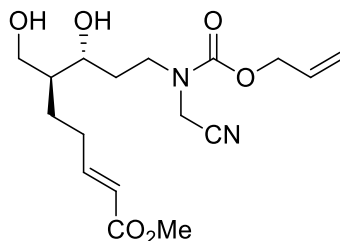


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxazolidine-3-carbonyl)-7-hydroxynon-2-enoate (3-55).** To a solution of **3-47** (9.00 g, 27.0 mmol, 1.0 equiv) in Et<sub>2</sub>O (230 mL) cooled down to 0 °C was added Bu<sub>2</sub>BOTf (11.6 mL, 54.0 mmol, 2.0 equiv) followed by DIPEA (5.40 mL, 31.0 mmol, 1.15 equiv). This solution was stirred at 0 °C for 40 min and then cooled down to -78 °C. A solution of aldehyde **2-36** (6.90 g, 35.1 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then allowed to slowly warm up to rt. The reaction was quenched by addition of a pH = 7.4 phosphate buffer solution, and a careful addition of a 1:1 MeOH/30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution mixture. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 45 min. The layers were then separated, and the usual workup (Et<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> sat.) and purification (1:1 EtOAc/hexanes) afforded **3-55** as colorless oil (10.6 g, 75%, 97% brsm). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +3.4 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm) 7.36-7.21 (m, 5H), 6.84 (ddt, 1H, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 5.93 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 5.5 Hz), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.31 (dq, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.19 (dq, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.83 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.59 (dt, 2H, *J* = 5.5, 1.5 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.28 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J*

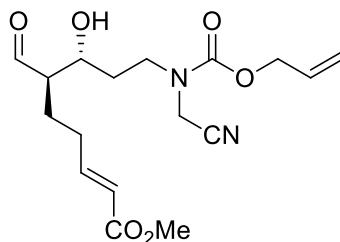
= 9.0, 3.0 Hz), 4.62-3.94 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H,  $J = 12.5, 3.0$  Hz), 2.85 (dd, 1H,  $J = 12.5, 8.0$  Hz), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.2 (C), 166.8 (C), 155.1 (C), 153.6 (C), 147.8 (CH), 135.2 (C), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 121.7 (CH), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 115.9 (C), 70.4 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 (CH), 51.5 (CH), 47.9 (CH), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3428, 2008, 1773, 1707, 1699, 1387, 1241, 1212, 992. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 550.2160, found: 550.2164.



**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinone-3-carbonyl)-7-((trimethylsilyloxy)non-2-enoate (3-56).** To a solution of **3-55** (7.80 g, 14.8 mmol, 1.00 equiv) in DCM (150 mL) were added imidazole (6.00 g, 88.7 mmol, 6.00 equiv) and freshly distilled chlorotrimethylsilane (4.80 mL, 36.9 mmol, 2.50 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 h and the reaction was quenched by addition of an aqueous 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution. The usual workup (DCM) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **3-56** as a white solid (8.50 g, 97%). m.p: 85-86 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.6$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 70 °C)  $\delta$  (ppm) 7.37-7.21 (m, 5H), 6.86 (dt, 1H, 15.5, 70 Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.0, 10.5, 5.5$  Hz), 5.88-5.81 (m, 1H), 5.30 (dq, 1H,  $J = 17.0, 1.5$  Hz), 5.19 (dq, 1H,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.59 (dt, 2H,  $J = 5.5, 1.5$  Hz), 4.36 (s, 2H), 4.32 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.22-4.05 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 2.86 (dd, 1H,  $J = 13.5, 8.5$  Hz), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.2 (C), 166.7 (C), 155.4 (C), 153.1 (C), 148.2 (CH), 135.2 (C), 132.1 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 121.5 (CH), 118.2 ( $\text{CH}_2$ ), 115.9 (C), 70.3 (CH), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 (CH), 51.4 (CH), 48.5 (CH), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 0.3 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1782, 1725, 1693, 1281, 1241, 1083, 983, 843. HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8\text{SiNa}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 622.2555 found: 622.2556.

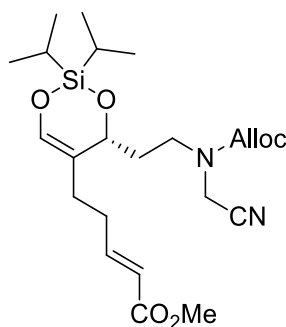


**Methyl (6*S*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-7-hydroxy-6-(hydroxymethyl)non-2-enoate (3-57).** To a solution of **3-56** (1.0 g, 1.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (15 mL) was added a solution of NaBH<sub>4</sub> (220 mg, 6.60 mmol, 4.0 equiv) in deionized water (5 mL). The mixture was vigorously stirred at rt for 4 h. The reaction was quenched by carefully adding 10 mL of aqueous 1 N HCl. The mixture was stirred for 10 min and the usual workup (Et<sub>2</sub>O) and purification (3:7 Et<sub>2</sub>O/DCM then 0.4:2.6:7 MeOH/Et<sub>2</sub>O/DCM) afforded **3-57** as colorless oil (575 mg, 97%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +3.0 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C)  $\delta$  (ppm) 7.03 (s, 1H), 6.89 (dt, 1H, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 6.03-5.83 (m, 2H), 5.34 (dq, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.23 (dq, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.62 (dt, 1H, *J* = 15.5, 1.5 Hz), 4.38 and 4.35 (s, 2H), 3.97 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.0 Hz), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.33 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.7 (C), 166.9 and 166.6 (C) (rotamers), 149.1 and 147.6 (CH) (rotamers), 132.1 (CH), 121.8 and 121.1 (CH) (rotamers), 118.3 and 118.0 (CH<sub>2</sub>) (rotamers), 116.1 (C), 73.9 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 39.8 and 39.7 (CH) (rotamers), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 33.6 and 33.3 (CH<sub>2</sub>) (rotamers), 29.9 and 29.2 (CH<sub>2</sub>) (rotamers), 26.6 and 26.2 (CH<sub>2</sub>) (rotamers). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2955, 1782, 1725, 1693, 1281, 1241, 1083, 983, 843. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 377.1682, found: 377.1687.

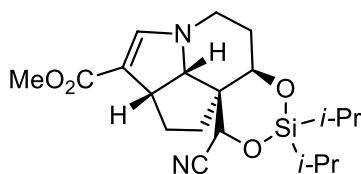


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-formyl-7-hydroxynon-2-enoate (3-58).** To a solution of **3-57** (60.0 mg, 0.17 mmol, 1.0. equiv) in DCM (1.5 mL) were added TEMPO (3.00 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), potassium bromide (2.00 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and a sodium hypochlorite solution (10-15% in water, 0.20 mL, 0.25 mmol, 1.5 equiv). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 15 min. The layers were then separated and usual workup (DCM) and

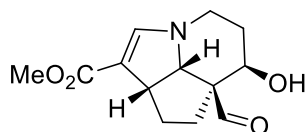
purification (DCM/Et<sub>2</sub>O 4:1) afforded **3-58** as colorless oil (35.0 mg, 58%, dr 8:1).  $[\alpha]_D^{25} +3.2$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.74 and 9.71 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 6.89 (dt, 1H, 15.5,  $J = 7.5$  Hz), 6.00-5.87 (m, 1H), 5.83 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz), 5.27 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 4.66 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.33-4.10 (m, 2H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.37-3.20 (m, 1H), 2.77-2.60 and 2.45-2.15 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 205.0 and 204.2 (CH) (rotamers), 168.2 (C), 155.8 (C), 147.6 (CH), 131.7 (CH), 122.0 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 115.7 (C), 67.8 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 56.9 and 56.2 (CH) (rotamers), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 33.6 and 32.9 (CH<sub>2</sub>) (rotamers), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 and 26.5 (CH<sub>2</sub>) (rotamers), 24.9 and 25.5 (CH<sub>2</sub>) (rotamers). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2952, 1779, 1732, 1693, 1281, 1252, 1078, 983, 880. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 375.1527 found: 375.1532.



**Methyl (R,E)-5-(4-(2-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)ethyl)-2,2-diisopropyl-4H-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (3-59).** To a precooled to -40 °C solution of **3-58** (130 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv) in DCM (4 mL) was added DIPEA (192  $\mu$ L, 1.11 mmol, 3.0 equiv) then (*i*-Pr)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (142  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 45 min while allowed to war up to rt and then stirred a further 15 min before quenching the reaction by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (2:3 Et<sub>2</sub>O/hexanes) afforded **3-59** as colorless oil (85 mg, 50%).  $[\alpha]_D^{25} +4.7$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.90 (dt, 1H,  $J = 15.5, 7.0$  Hz), 6.28 (s, 1H), 6.03-5.84 (m, 1H), 5.83 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 18.5$  Hz), 5.26 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 4.65 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.41 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.39-2.17 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.02 (s, 14H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166.8 (C), 155.6 (C), 147.9 (CH), 139.0 (CH), 132.1 (CH), 121.7 (CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 116.8 (C), 115.8 (C), 70.9 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH), 12.1 (CH). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2946, 2866, 1707, 1656, 1467, 1229, 1144, 989. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 487.2285 found: 487.2239.

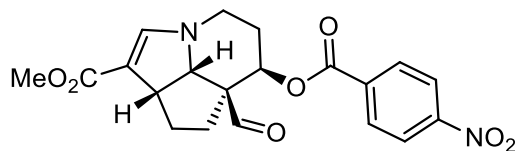


**Methyl (4S,4aS,4a1S,6aR,11aR)-4-cyano-2,2-diisopropyl-4a1,5,6,6a,11,11a-hexahydro-4H,10H-cyclopenta[*h,i*][1,3,2]dioxasilino[4,5-*g*]indolizine-7-carboxylate (3-60).** To a solution of **2-53** (110 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) in DCM (1 mL) was added DTBMP (60.0 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv) then Tf<sub>2</sub>O (50.0 μL, 0.29 mmol, 1.1 equiv). The colorless solution instantly turned yellow and was left stirring for 5 min. It was then transferred to a flask containing a refluxing solution of DIPEA (234 μL, 1.30 mmol, 5.0 equiv) in DCM (2 mL). The resulting mixture was refluxed for 15 min then quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub> sat. solution. The usual workup (DCM) and purification (1:4 to 1:1 EtOAc/hexanes) afforded **2-66** (39 mg, 38%) and **3-60** (38 mg, 38%) as yellowish oils. **3-60**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +12.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm). 7.02 (s, 1H), 4.69 (dd, 1H, *J* = 3.5, 2.0 Hz), 4.60 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, 9.0 Hz), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, *J* = 13.0, 3.0 Hz), 3.21 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 4.5, 1.5 Hz), 1.92-1.68 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 13H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.4 (C), 150.3 (CH), 117.6 (C), 102.3 (CH), 68.5 (CH), 67.3 (CH), 64.6 (CH), 53.2 (C), 50.4 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (CH), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH), 12.7 (CH). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 2946, 2867, 1665, 1584, 1165, 1088, 1010, 883, 752. HRMS (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [MNa<sup>+</sup>]: 413.1869, found: 413.1874.



**Methyl (31S,6R,6aS,8aR)-6a-formyl-6-hydroxy-31,4,5,6,6a,7,8,8a-octahydrocyclopenta[*h,i*]-indolizine-1-carboxylate (3-66).** From 2-66: To a solution of **2-66** (28.0 mg, 0.073 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.0 mL) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 80.0 μL, 0.080 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 20 min and then concentrated in vacuum. The usual purification (1:4 hexanes/EtOAc) afforded **3-66** as a yellowish oil (16.0 mg, 87%). From 3-59: To a solution of **3-59** (35.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in DCM (1 mL) was added DTBMP (20.0 mg, 0.10 mmol, 1.1 equiv) then Tf<sub>2</sub>O (17.0 μL, 0.10 mmol, 1.1 equiv). The colorless solution instantly turned yellow and was left stirring for 5 min. It was then transferred to a flask containing a refluxing solution of DIPEA (78.0 μL, 0.45 mmol, 5.0 equiv)

in DCM (2 mL) and the resulting mixture was refluxed for 15 min then allowed to cool to rt. TBAF (1 M in THF, 80  $\mu$ L, 0.08 mmol, 1.1 equiv) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min. The usual workup (DCM/NaHCO<sub>3</sub> sat.) and purification (9:1 EtOAc/hexanes) afforded **3-66** (15.5 mg, 69%).  $[\alpha]_D^{25} +14.2$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.58 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 4.50 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 3.64 (t, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 3.63 (s, 3H), 3.49 (td, 1H,  $J = 13.0, 4.0$  Hz), 3.24 (ddd, 1H,  $J = 13.0, 5.0, 2.0$  Hz), 2.27 (br s, 1H), 1.85 (dddd, 1H,  $J = 14.5, 12.5, 5.0, 2.0$  Hz), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 202.0 (CH), 166.8 (C), 150.7 (CH), 102.4 (C), 65.8 (CH), 63.1 (C), 62.2 (CH), 50.3 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3403, 2446, 1752, 1669, 1388, 1223, 992. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na [ $MNa^+$ ]: 274.1050, found: 274.1052.



**Methyl (31S,6R,6aS,8aR)-6a-formyl-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-31,4,5,6,6a,7,8,8a-octahydrocyclopenta[h,i]indolizine-1-carboxylate (3-67).** To a solution of **3-66** (10.0 mg, 0.040 mmol, 1.0 equiv) in DCM (0.5 mL) were added 4-nitrobenzoyl chloride (8.0 mg, 0.044 mmol, 1.10 equiv), Et<sub>3</sub>N (11.0  $\mu$ L, 0.080 mmol, 2.00 equiv) and DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.1 equiv). The solution was stirred at rt for 2 h and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The usual workup (DCM) and purification (3:7 EtOAc/hexanes) afforded **3-67** (12.5 mg, 76%) as orange needles.  $[\alpha]_D^{25} +2.6$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.44 (s, 1H), 8.29 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 8.12 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.07 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.73 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 3.72 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 3.66 (s, 3H), 3.37 (dd, 2H,  $J = 9.5, 2.0$  Hz), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 199.3 (CH), 166.3 (C), 163.4 (C), 150.9 (C), 150.2 (CH), 134.5 (C), 130.8 (CH), 123.8 (CH), 103.2 (C), 69.9 (CH), 62.9 (C), 61.9 (CH), 50.4 (CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2942, 1725, 1670, 1588, 1527, 1342, 1269, 1168, 1080, 919. **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na [ $MNa^+$ ]: 423.1163, found: 423.1163.

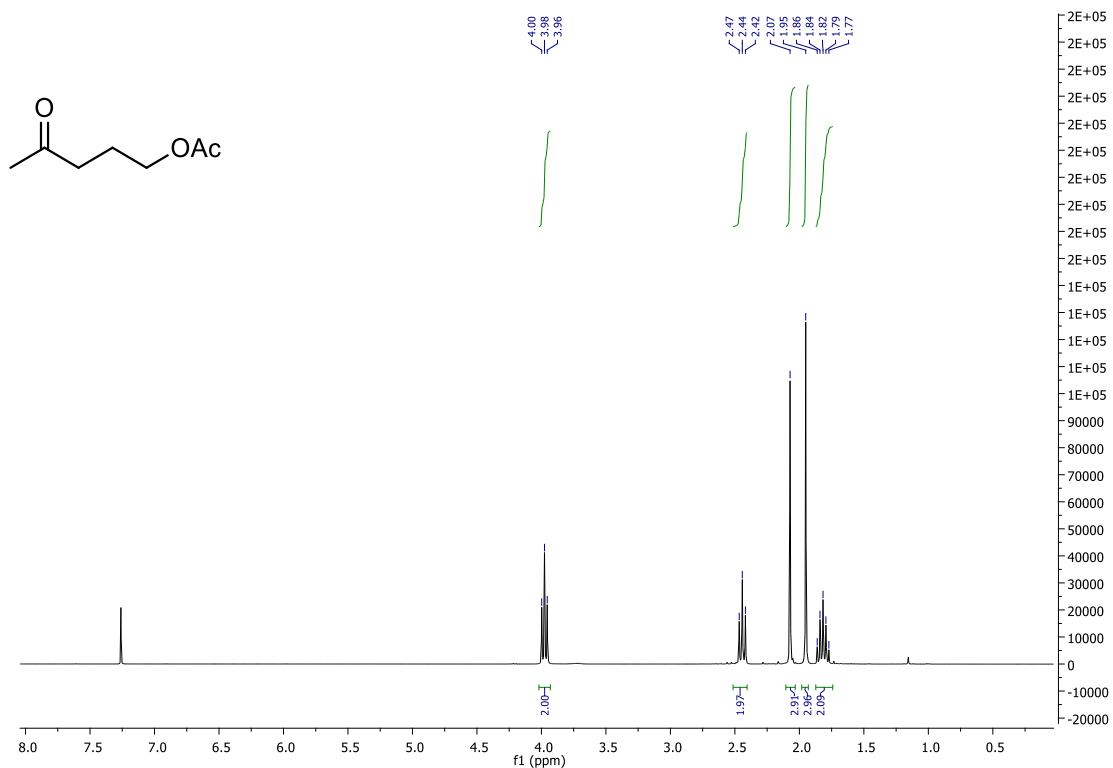
- 1) Anderson, A. G.; Stang, P. J. *Org. Synth.* **1981**, *60*, 34-40.
- 2) Penhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 159-162.
- 3) Ando, K.; Kitamura, M.; Miura, K.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2461-2463.
- 4) Brandt, J.; Gais, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909-912

## ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

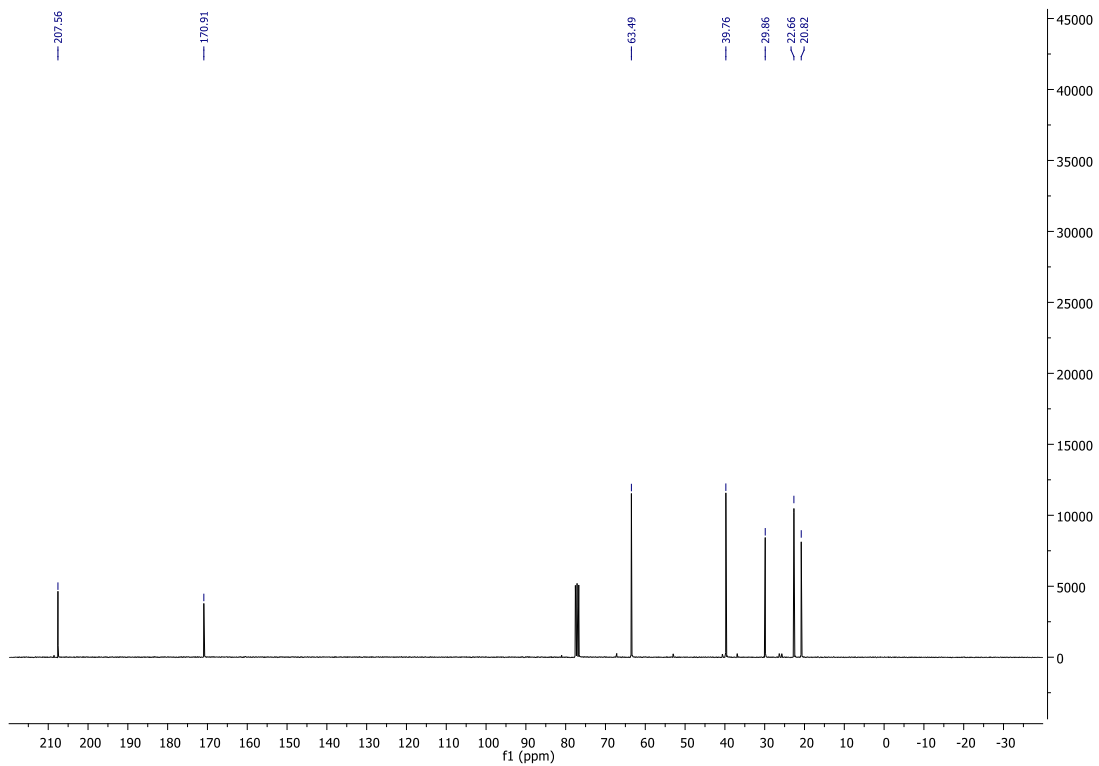


# 4-Oxopentyl acetate (1-9)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

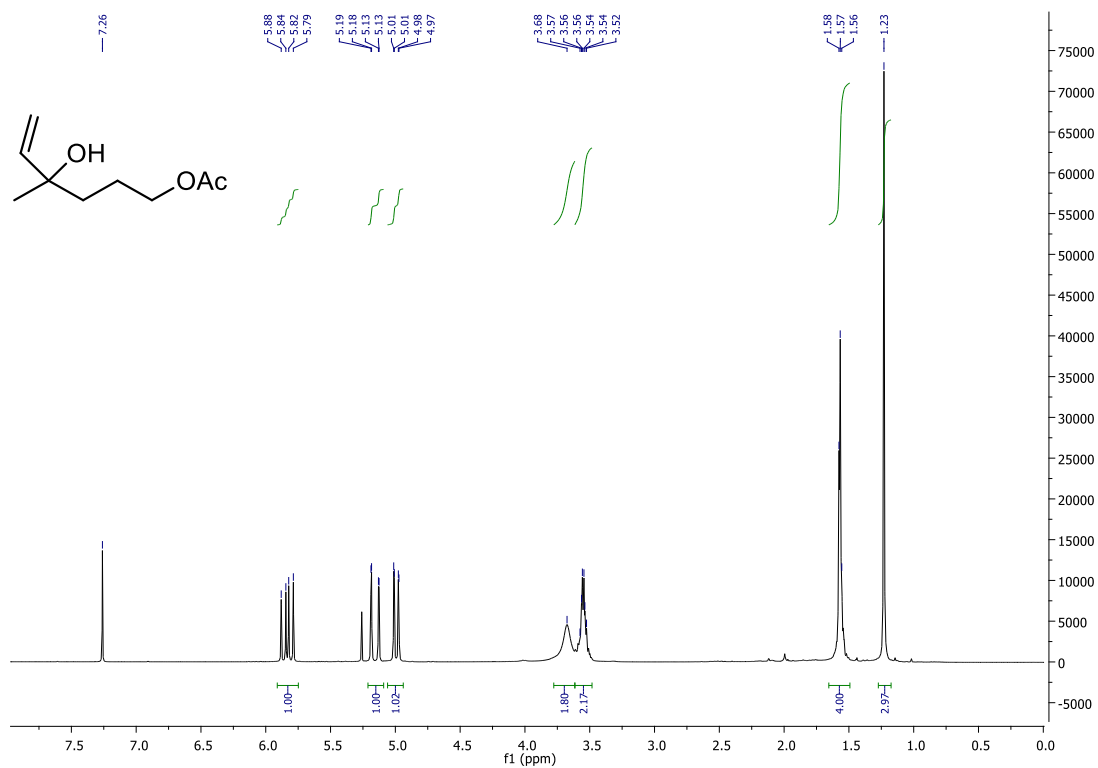


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

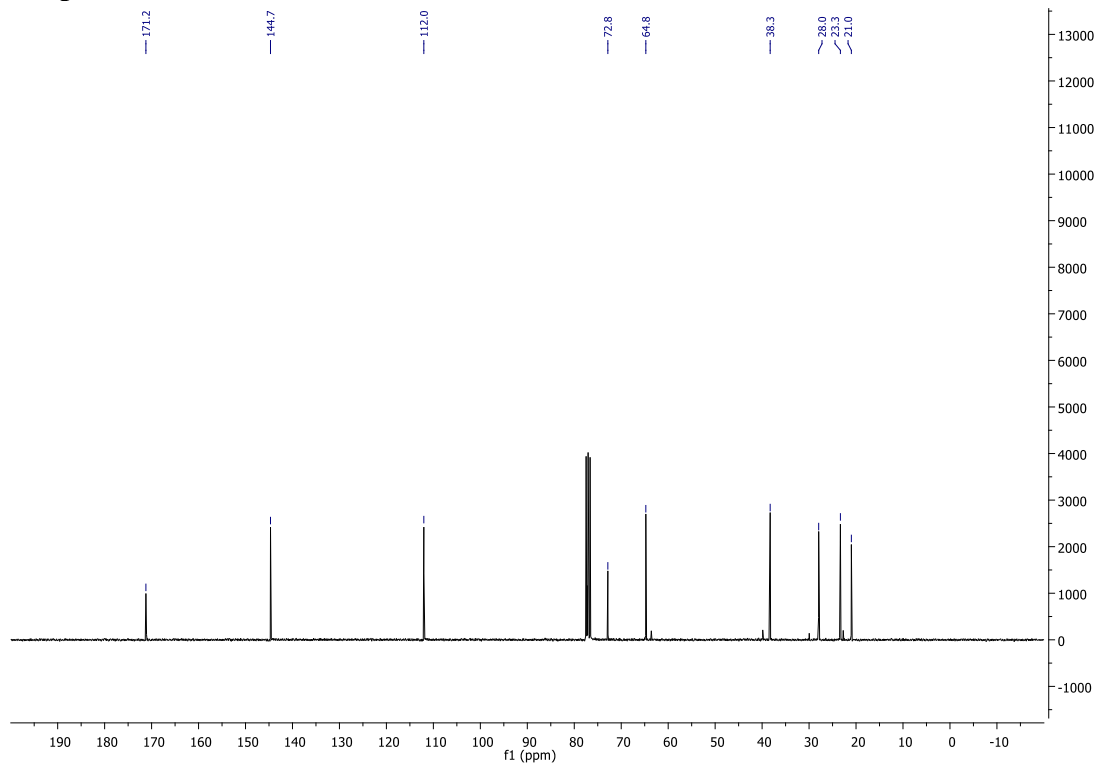


# 4-Hydroxy-4-methylhex-5-en-1-yl acetate (1-10)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

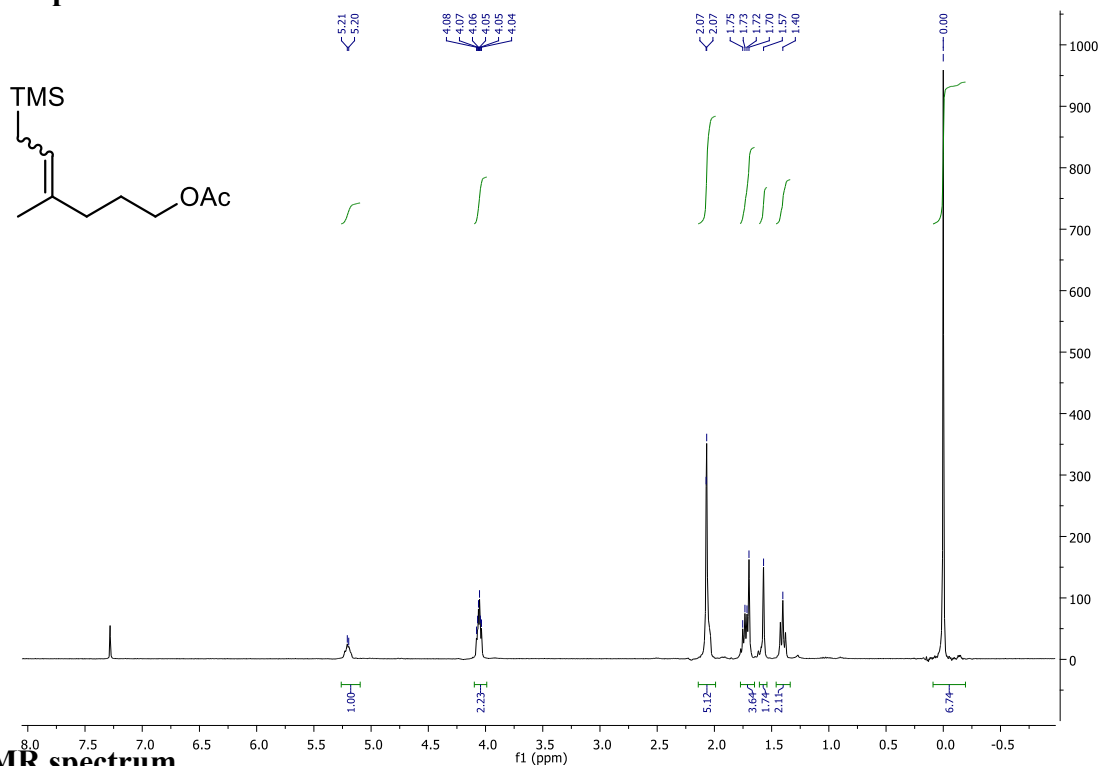


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

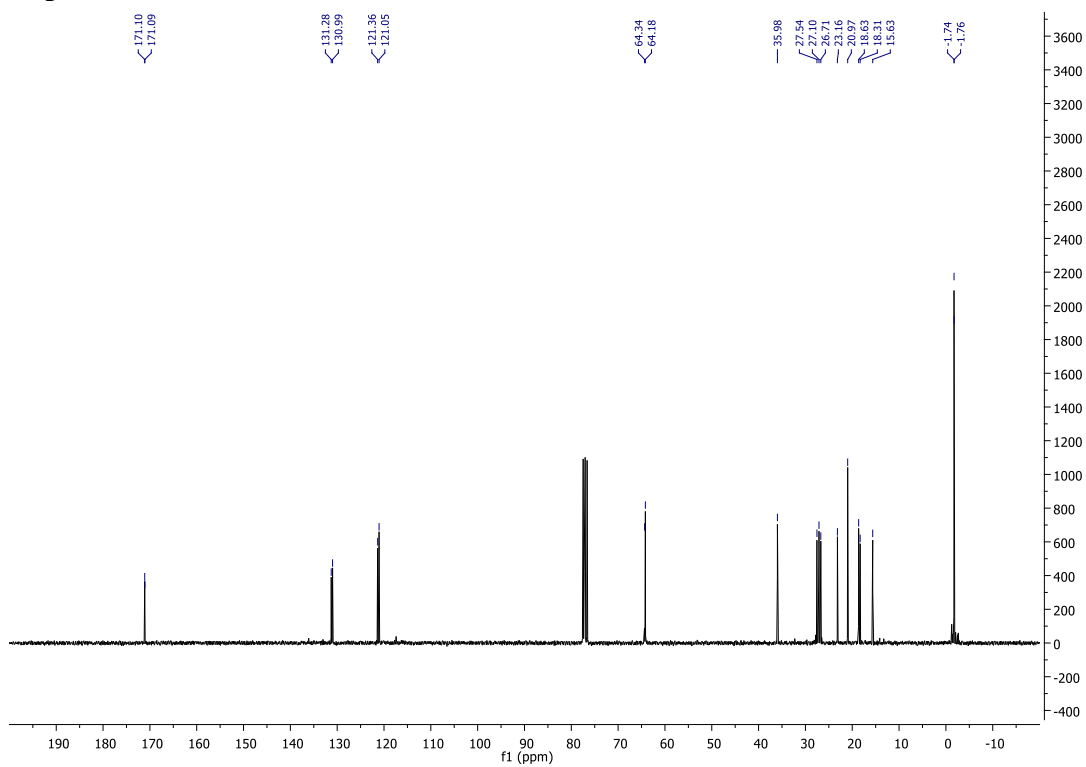


# 4-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-yl acetate (1-11)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

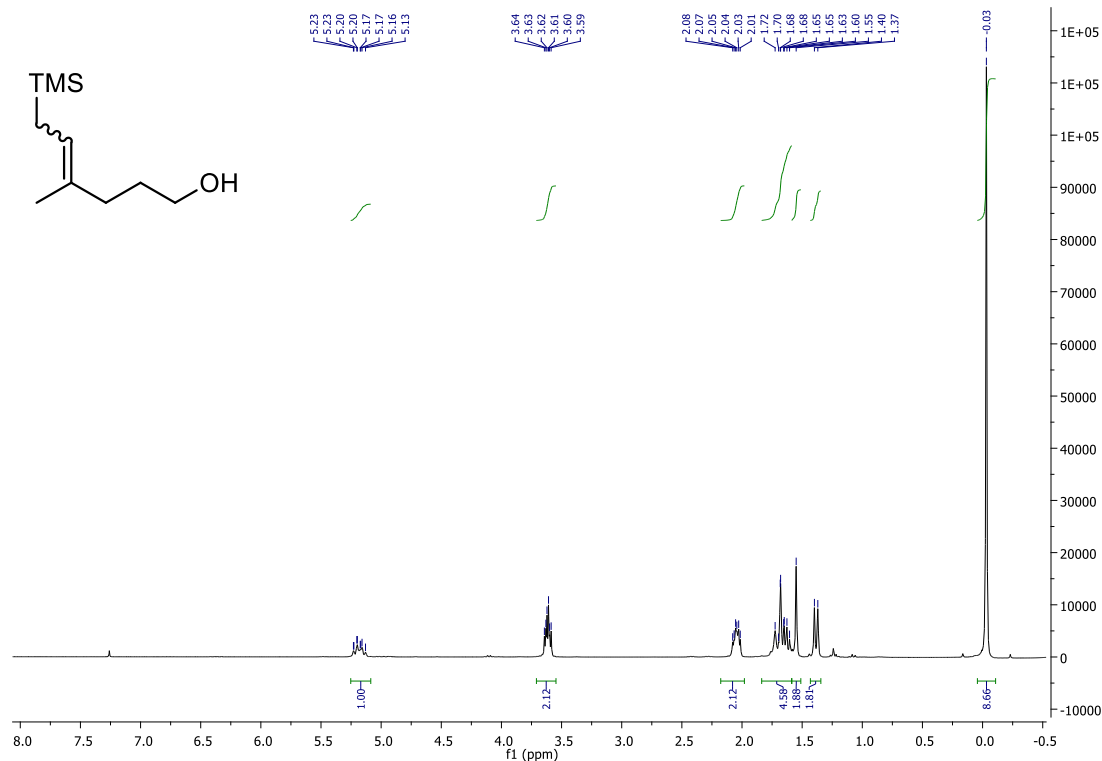


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

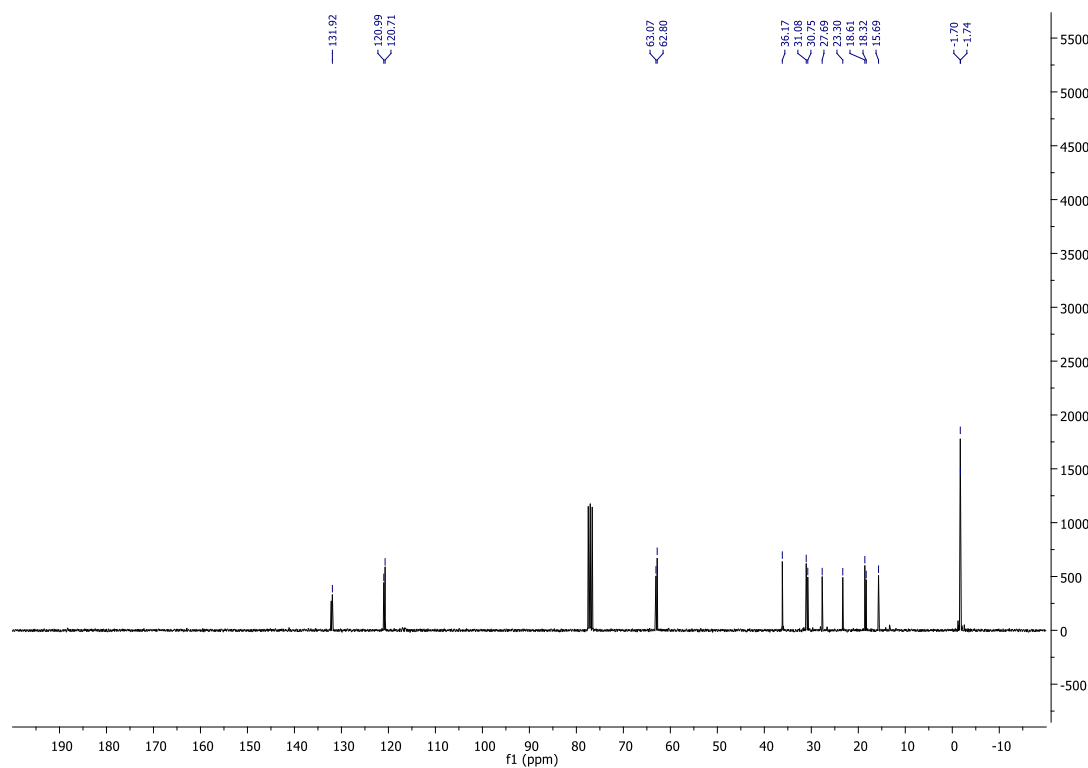


# 4-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-ol (1-12)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

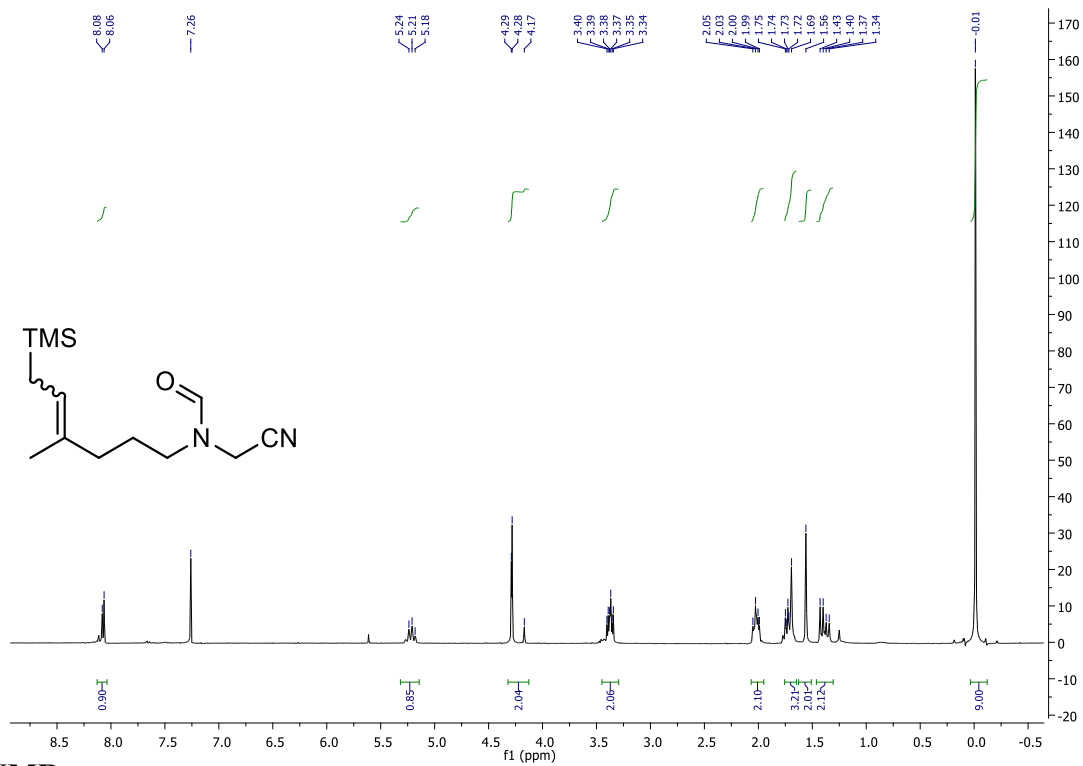


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

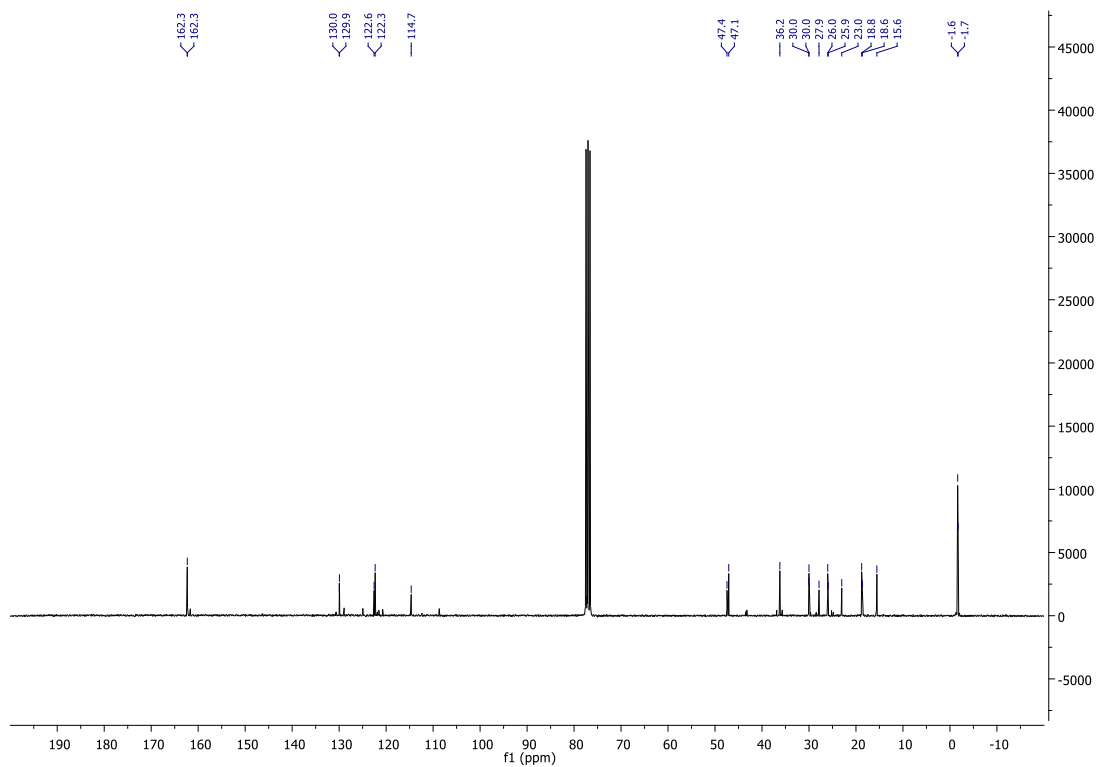


***N*-(Cyanomethyl)-*N*-(4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-1-yl)formamide (1-15)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

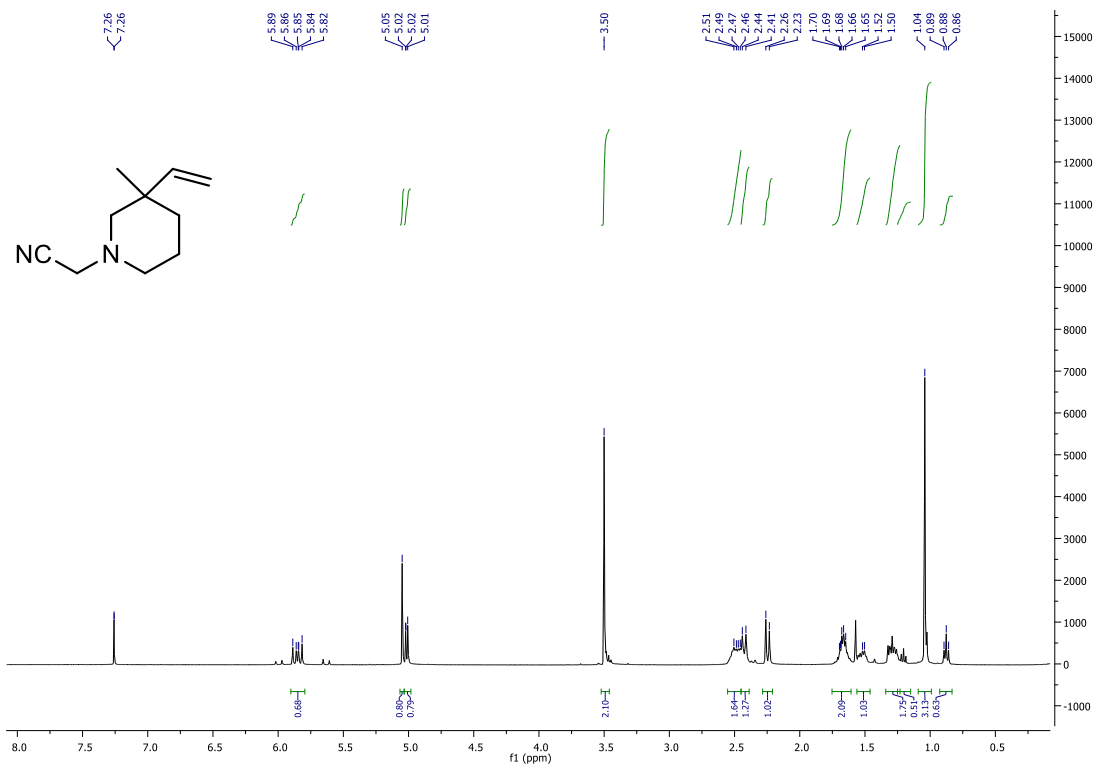


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

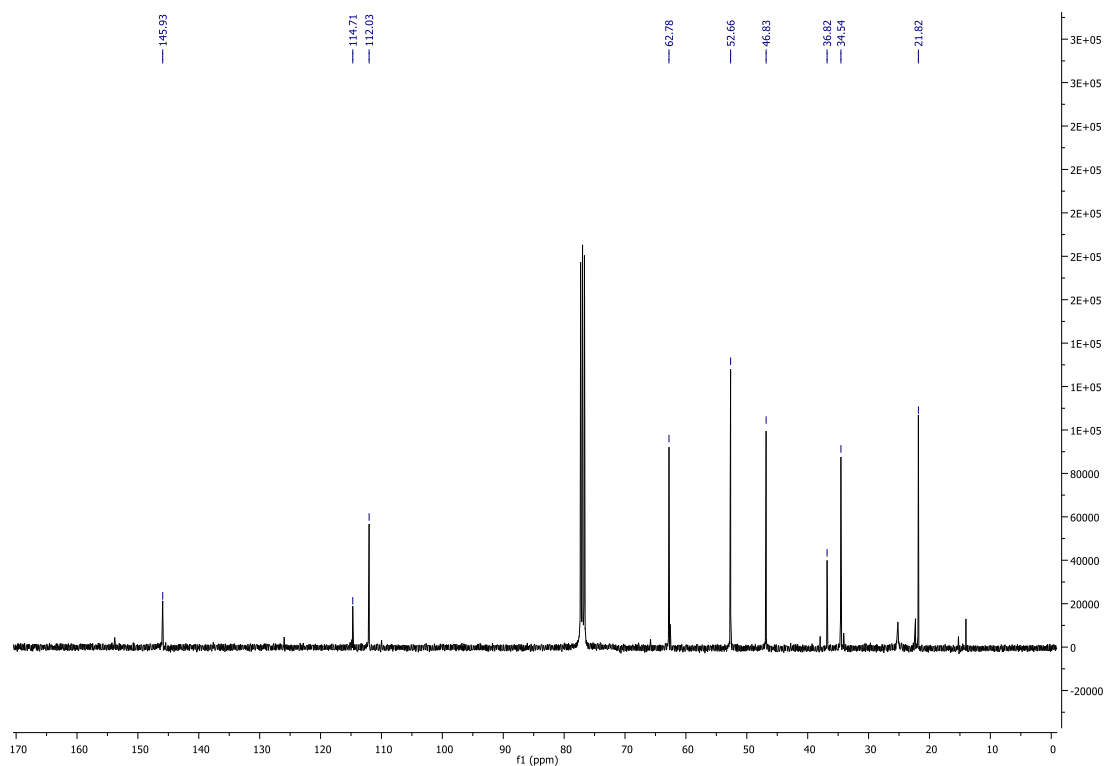


## 2-(3-Methyl-3-vinylpiperidin-1-yl)acetonitrile (1-17)

### <sup>1</sup>H-NMR spectrum

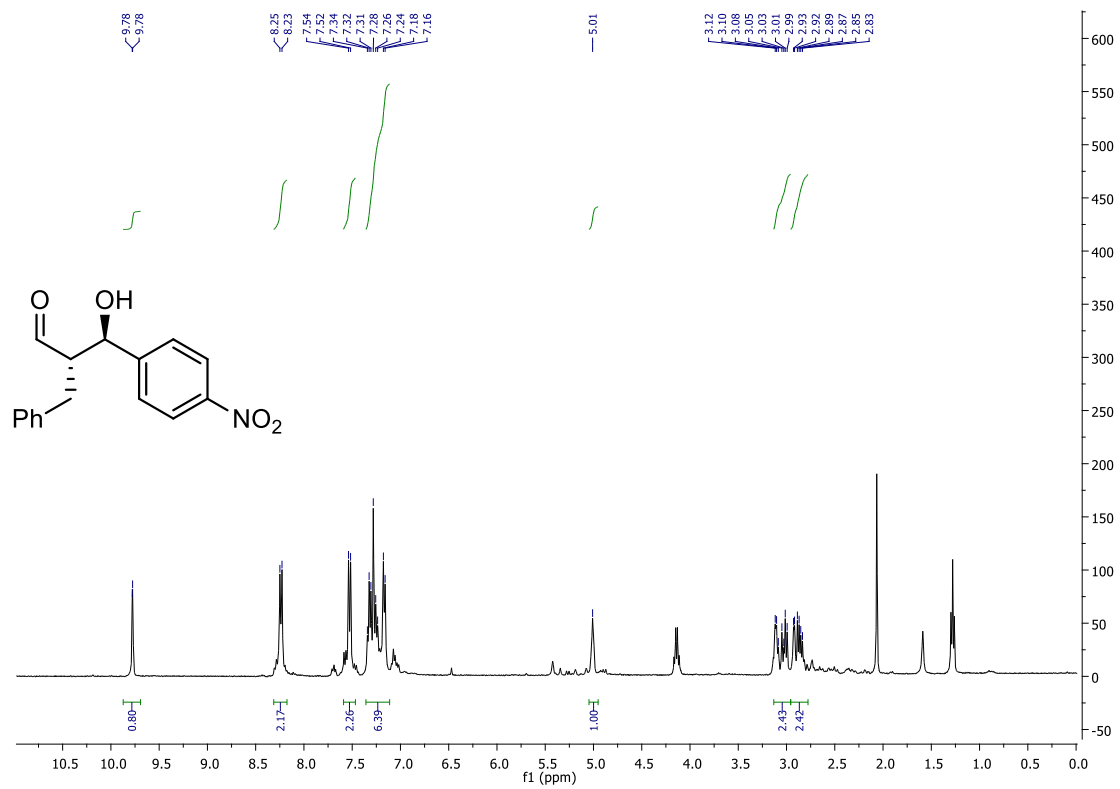


### <sup>13</sup>C-NMR spectrum



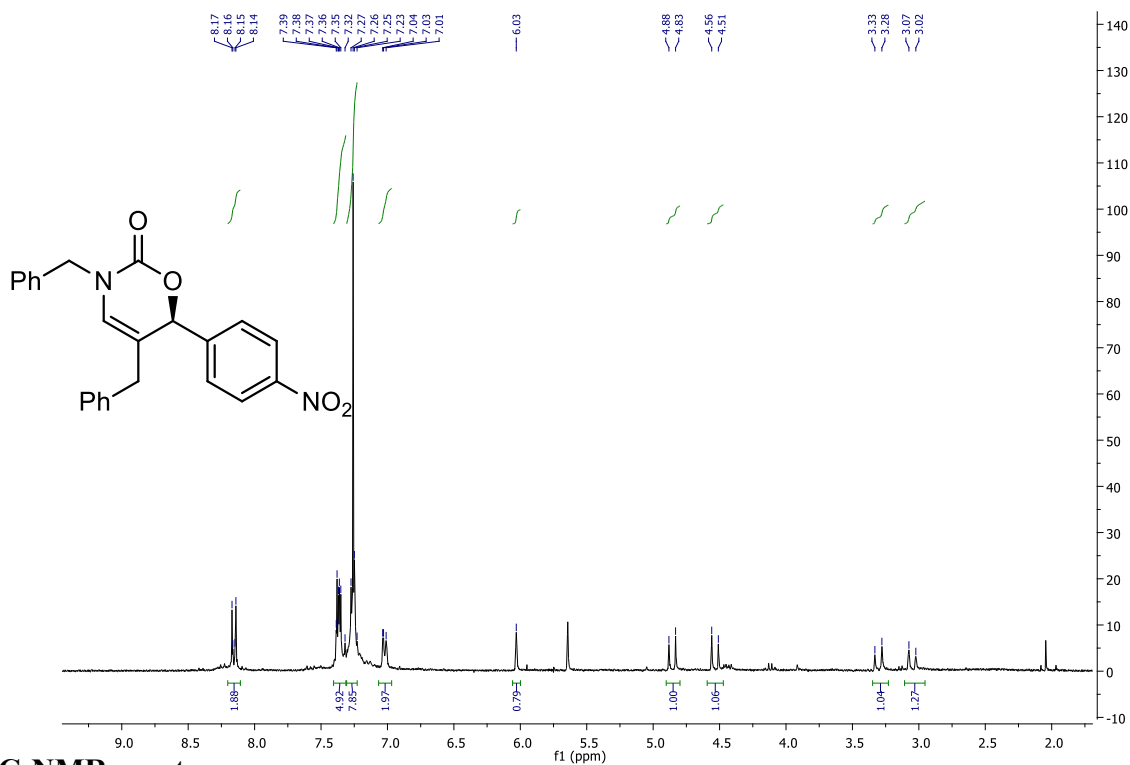
# (2*S*,3*R*)-2-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanal (1-31)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

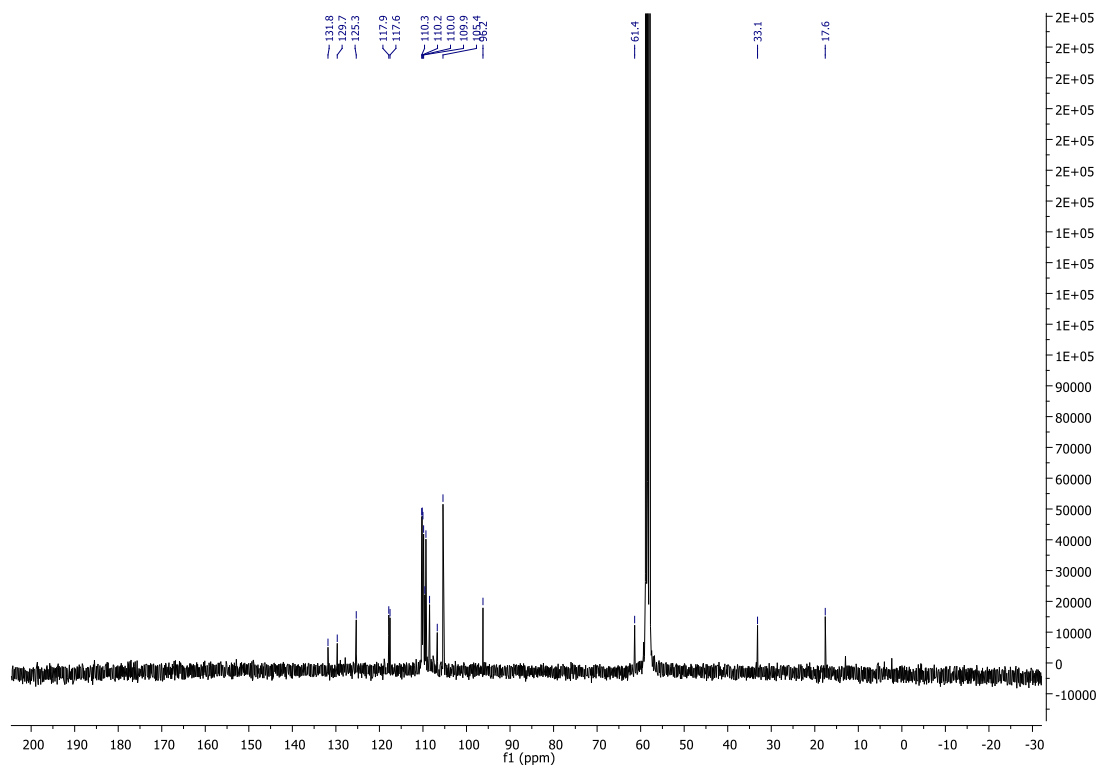


**(S)-3,5-Dibenzyl-6-(4-nitrophenyl)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (1-34)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



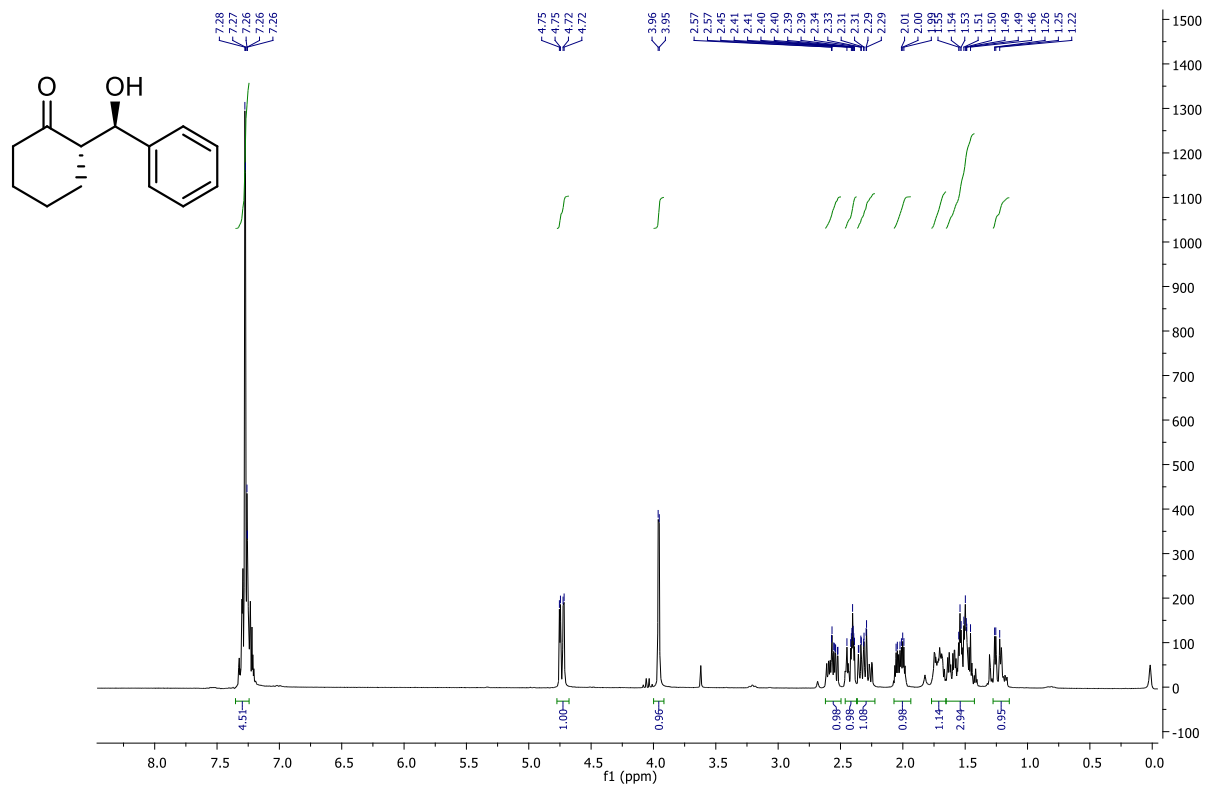
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**





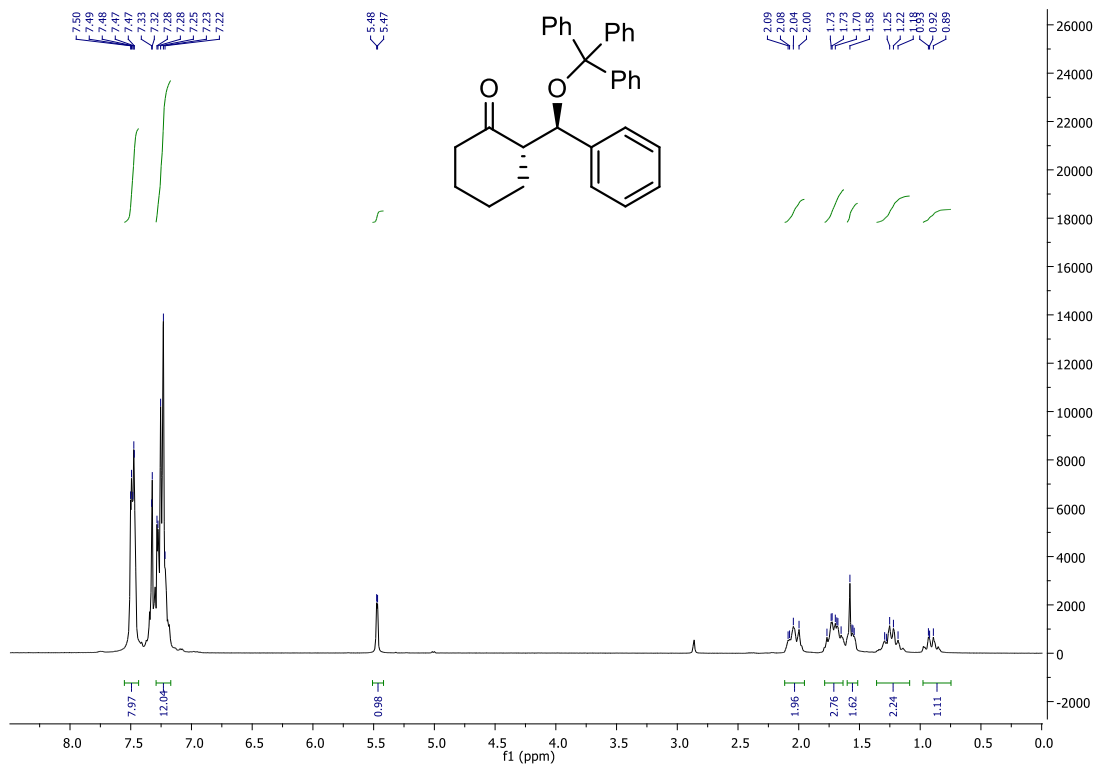
# (S)-2-((R)-Hydroxy(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-53)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

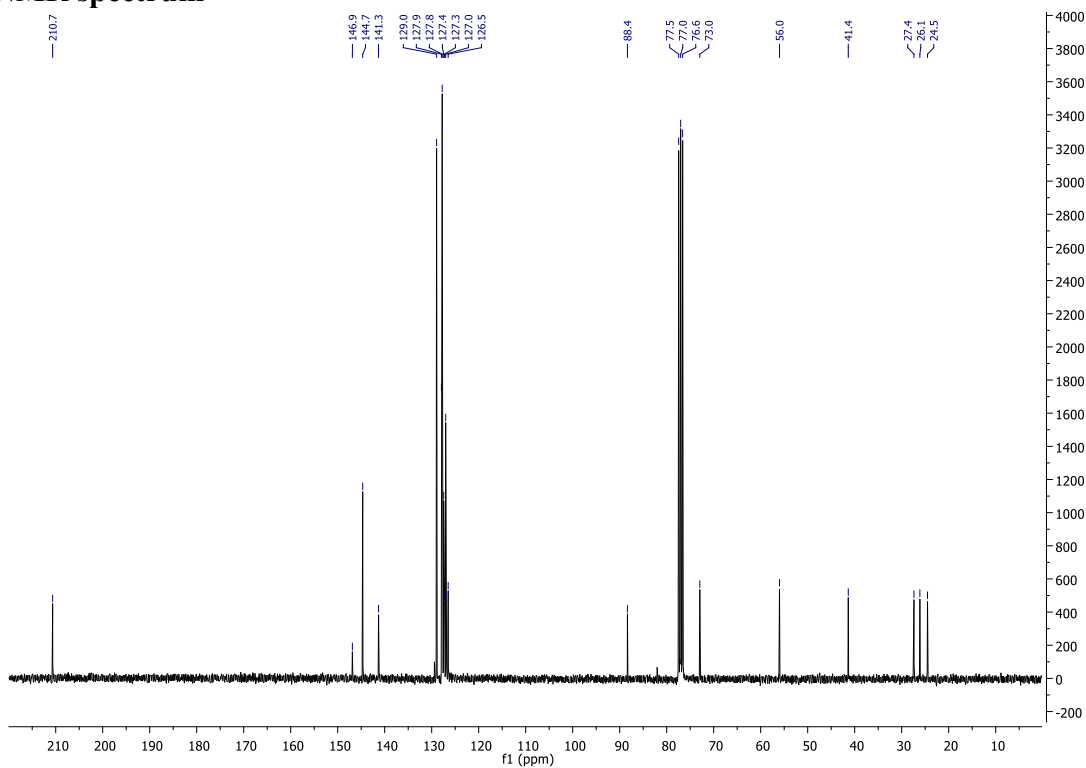


# (S)-2-((R)-Phenyl(trityloxy)methyl)cyclohexanone (1-54)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

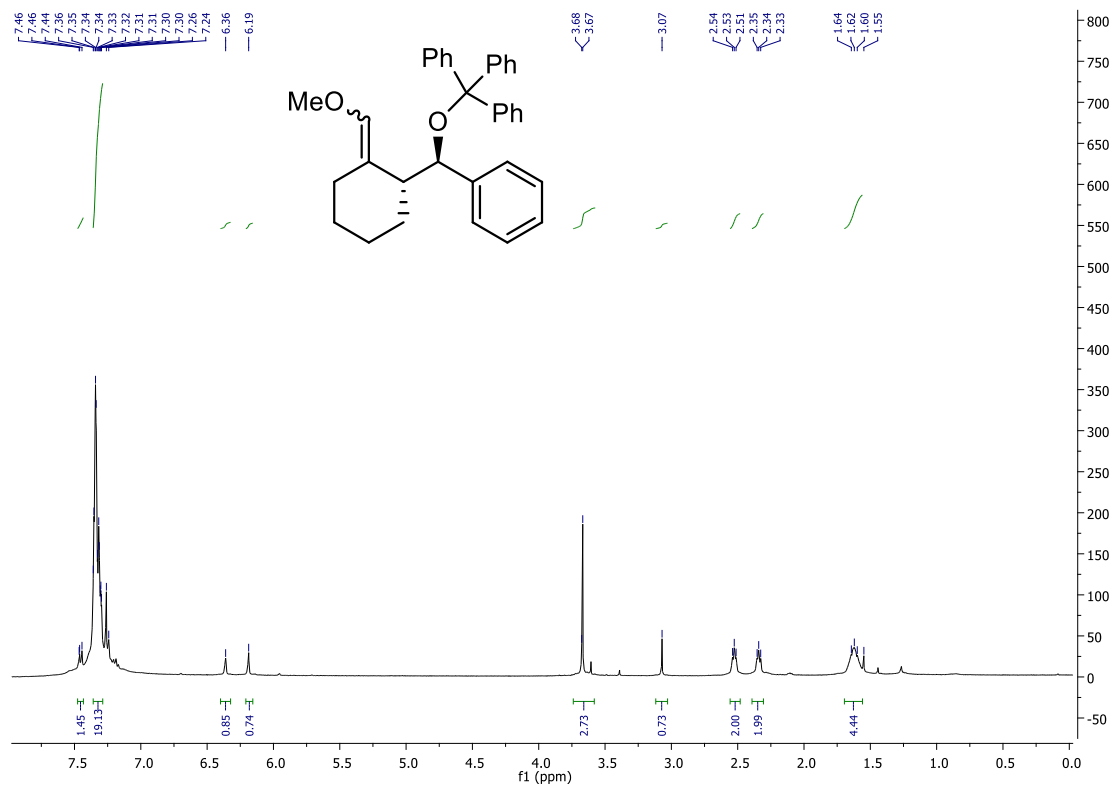


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum



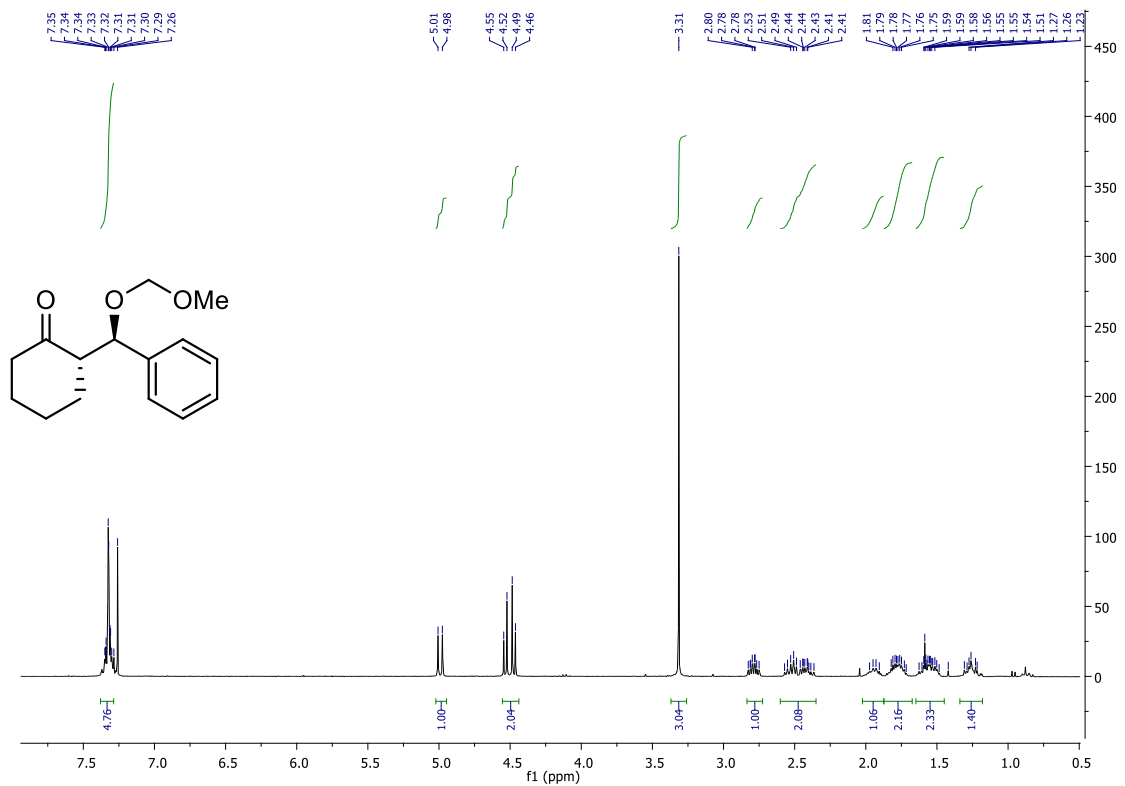
**(((R)-((R)-2-(Methoxymethylene)cyclohexyl)(phenyl)methoxy)methanetriyl)tribenzene (1-55)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



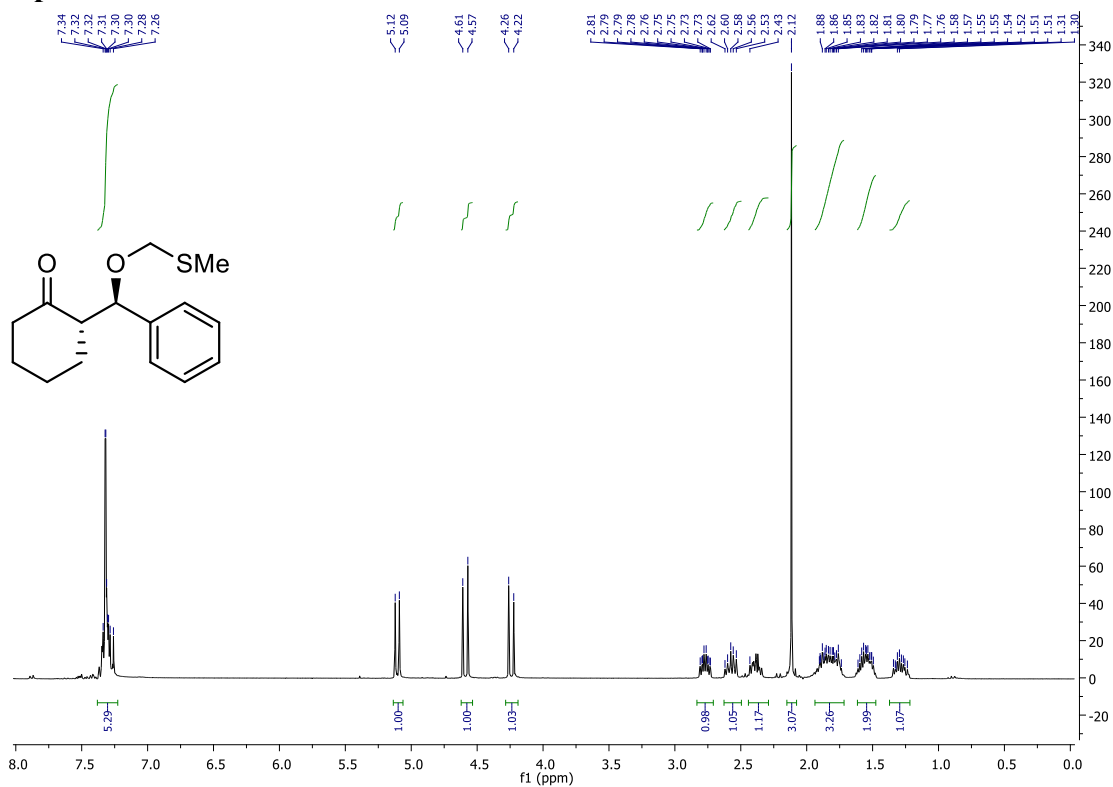
**(S)-2-((R)-(Methoxymethoxy)(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-64)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

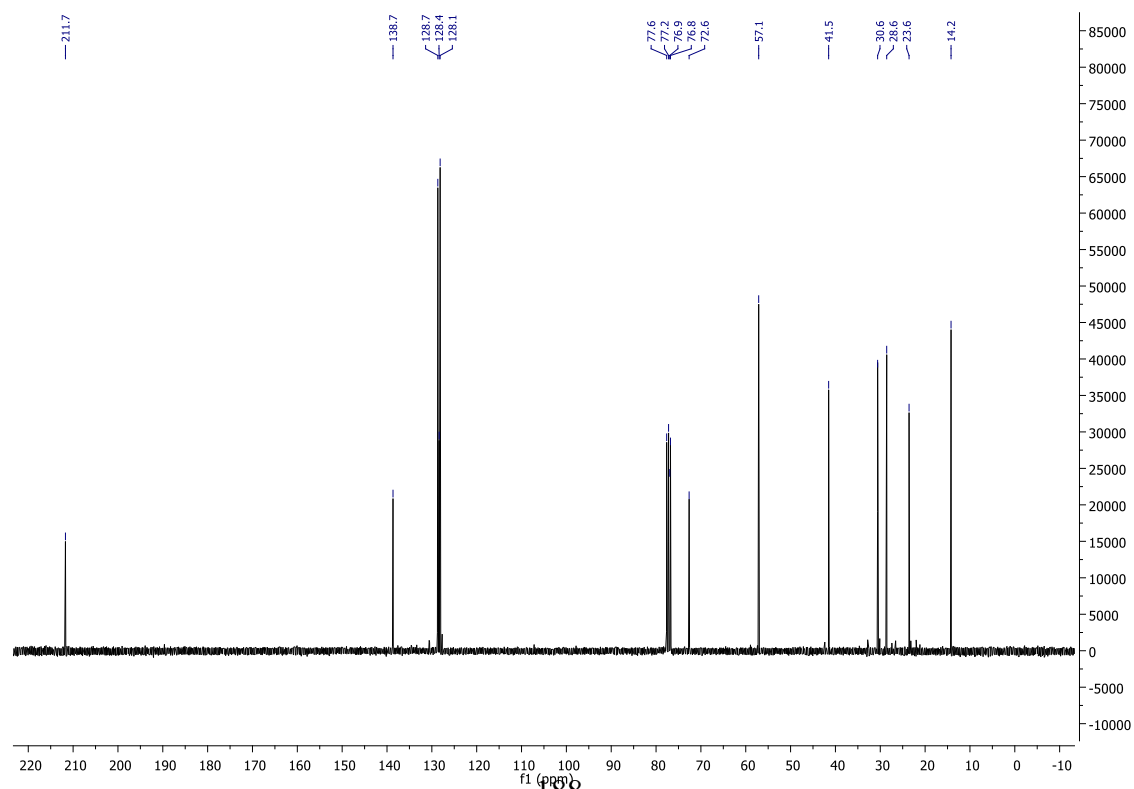


# (S)-2-((R)-((Methylthio)methoxy)(phenyl)methyl)cyclohexanone (1-67)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

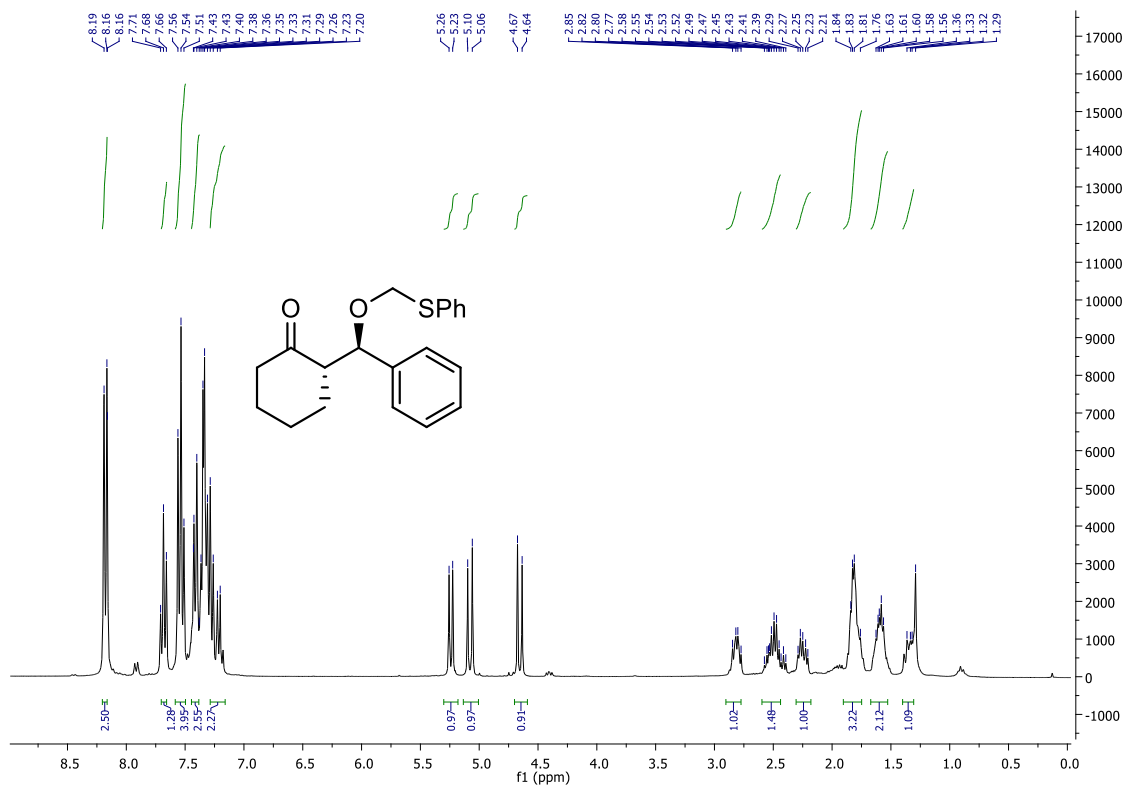


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

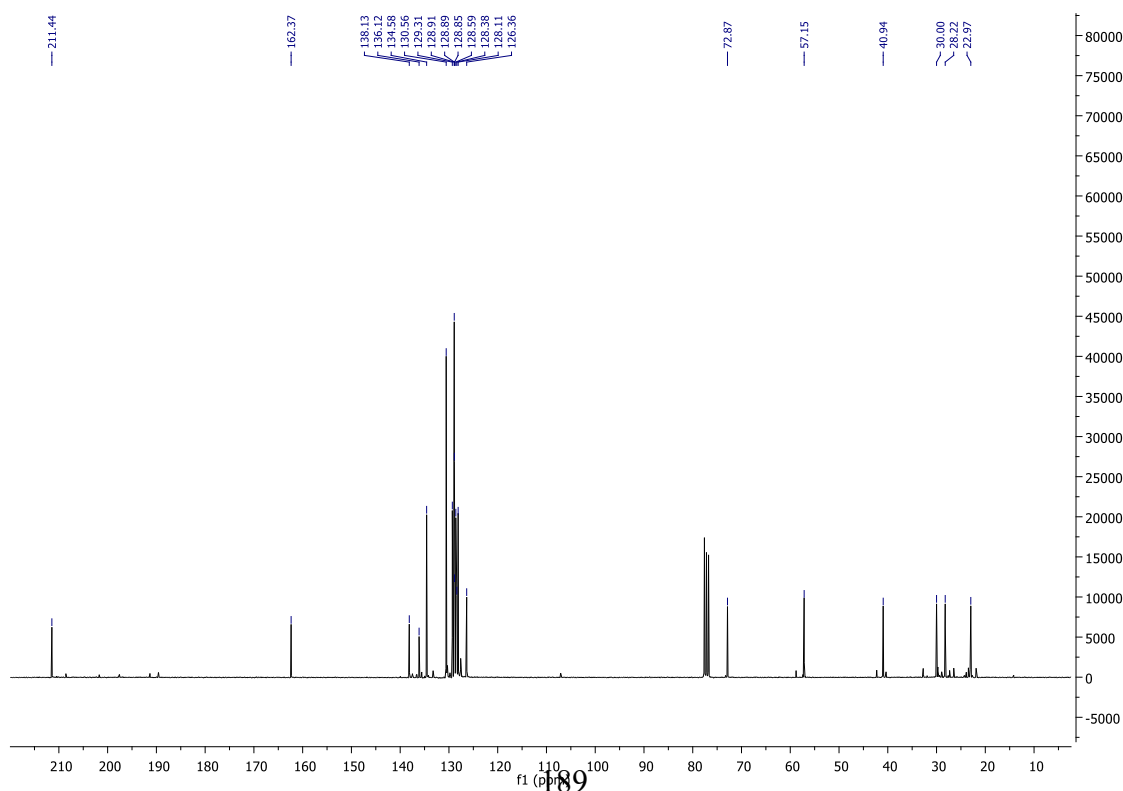


# (S)-2-((R)-Phenyl((phenylthio)methoxy)methyl)cyclohexanone (1-69)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

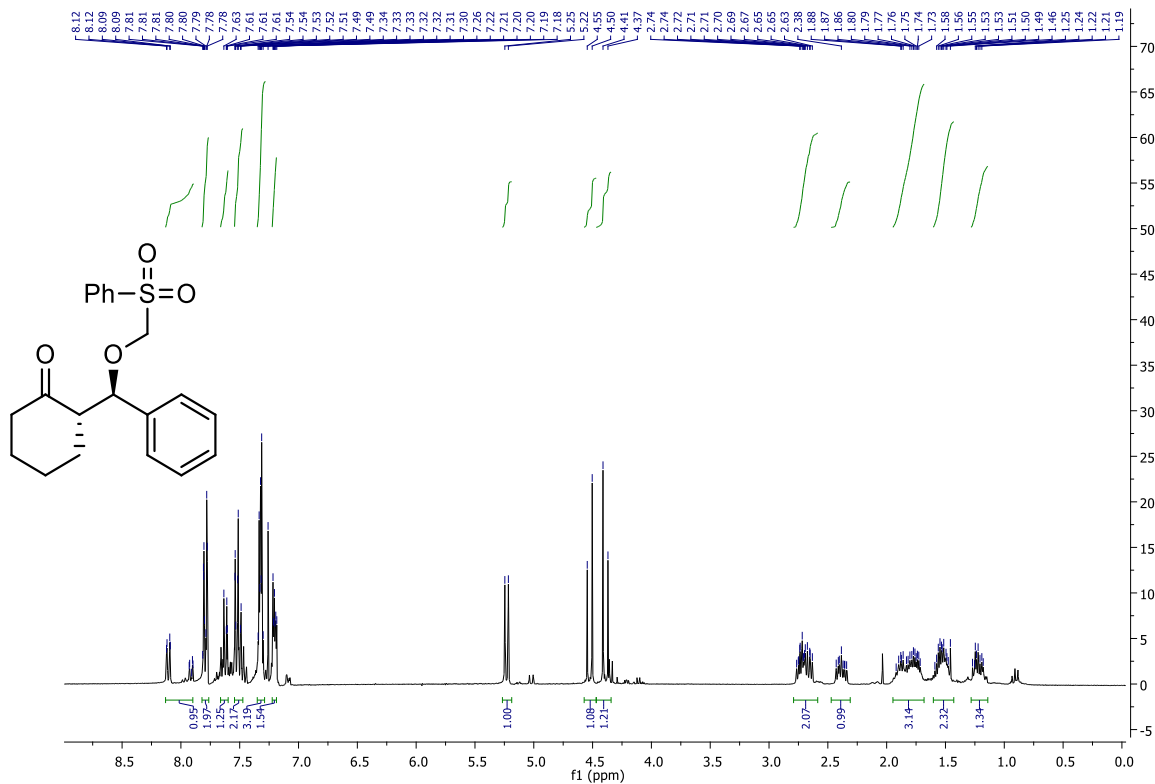


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

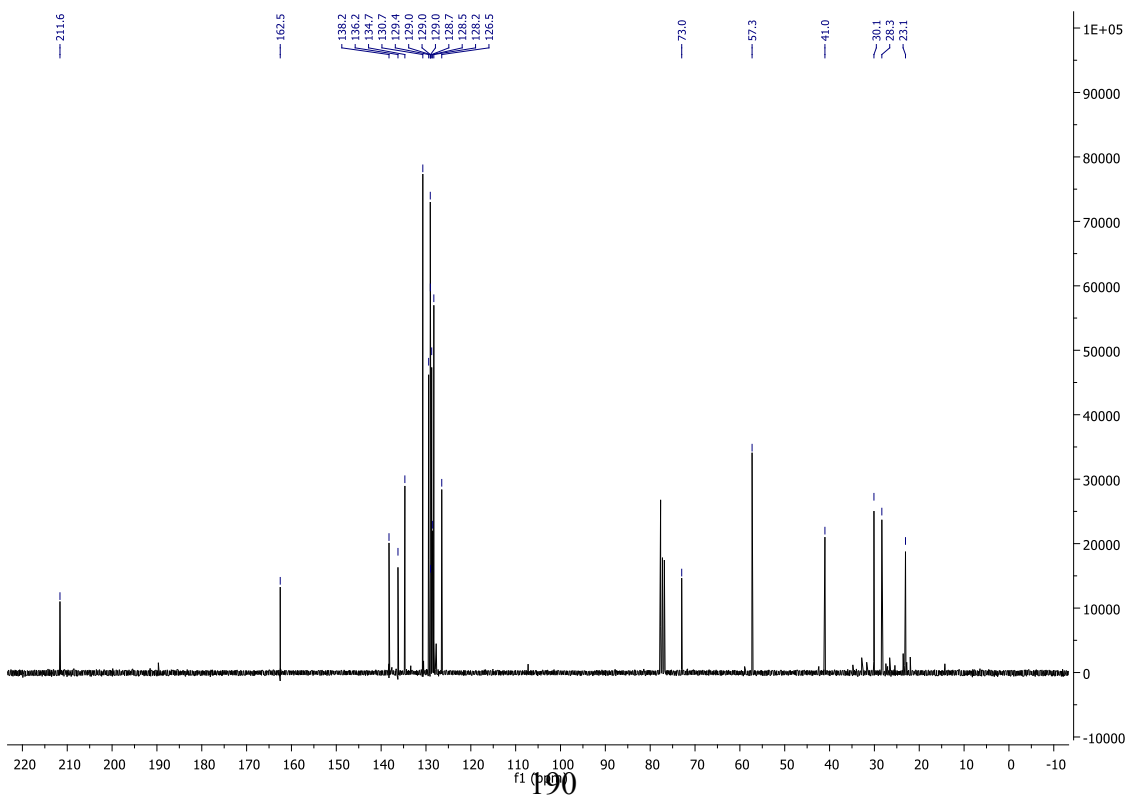


# (S)-2-((R)-Phenyl((phenylsulfonyl)methoxy)methyl)cyclohexanone (1-70)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

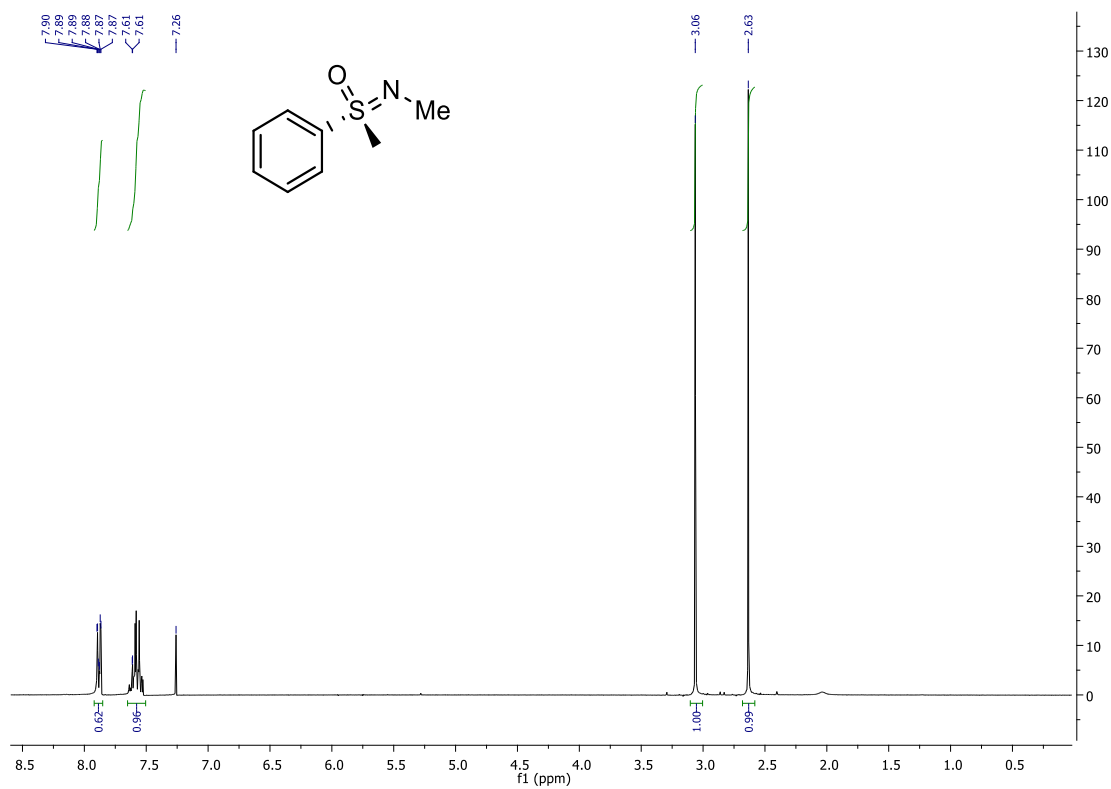


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum



# (+)-*N,S*-Dimethylsulfoximine (1-81)

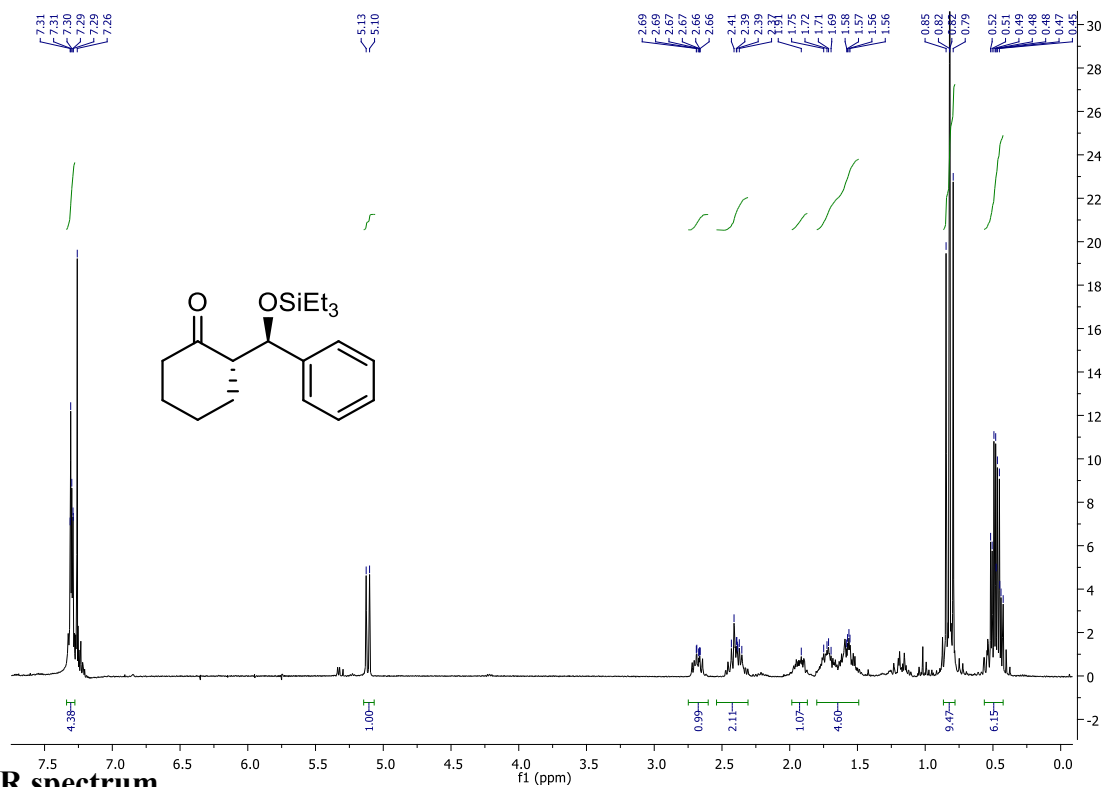
## <sup>1</sup>H-NMR spectrum



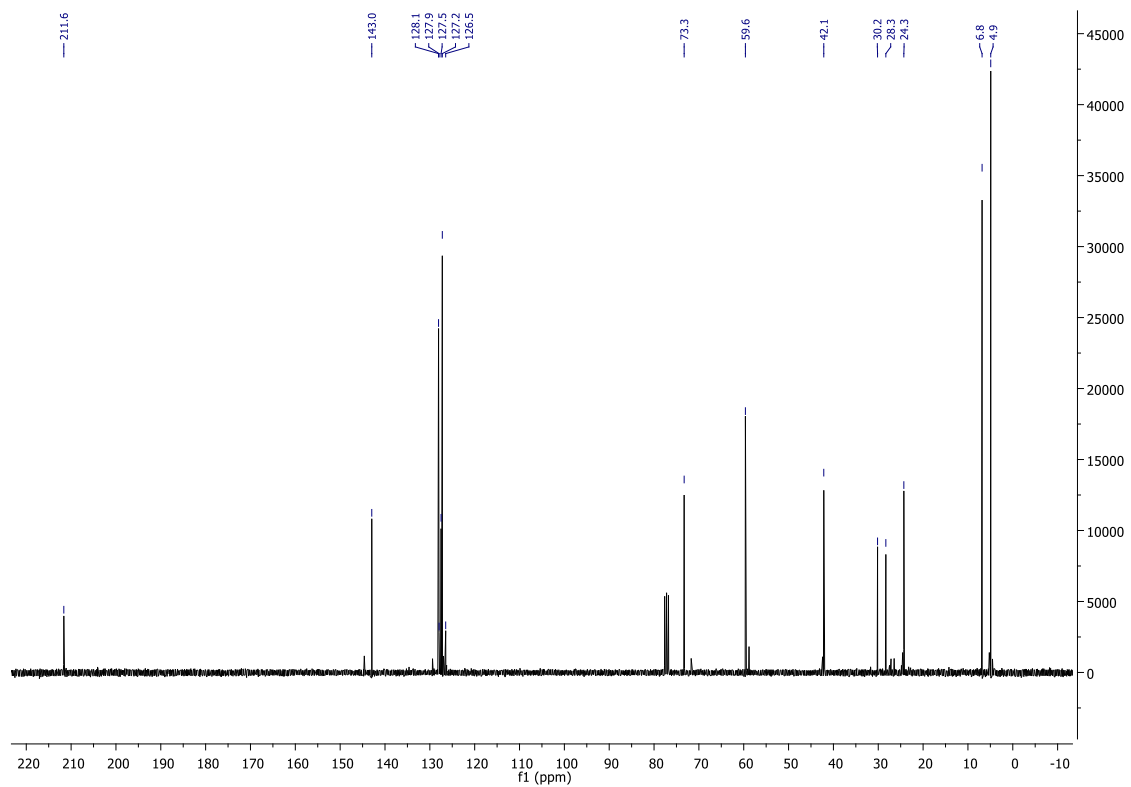


**(S)-2-((R)-Phenyl((triethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexanone (1-82)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

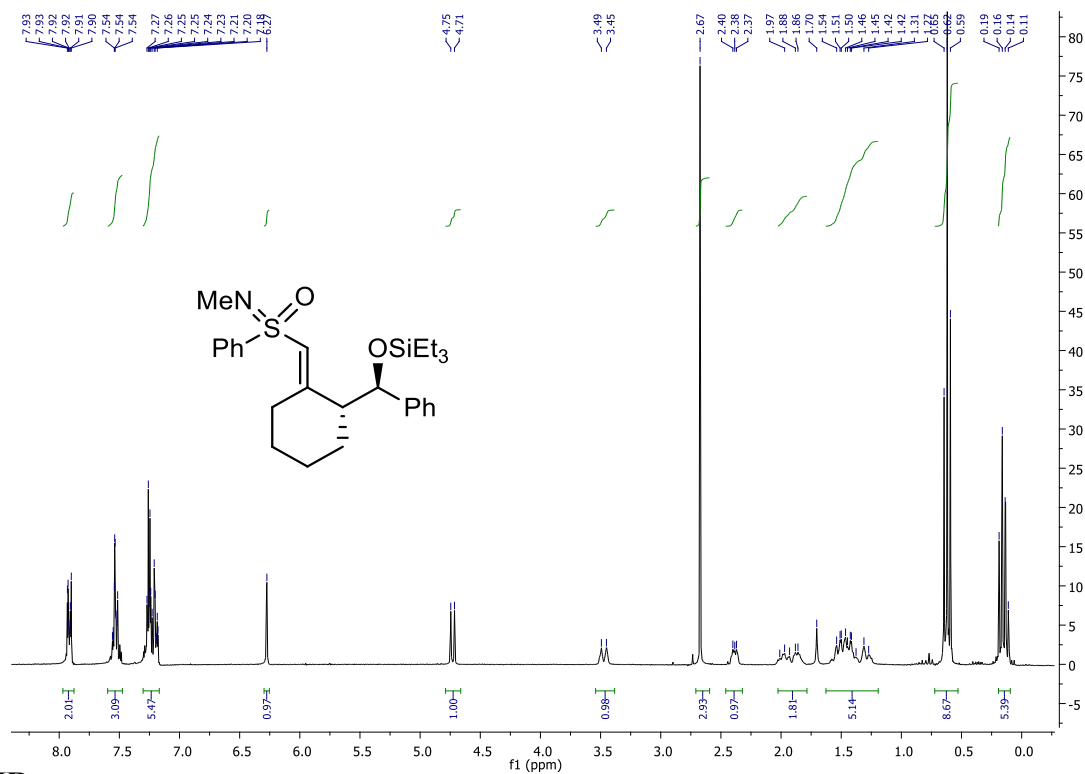


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

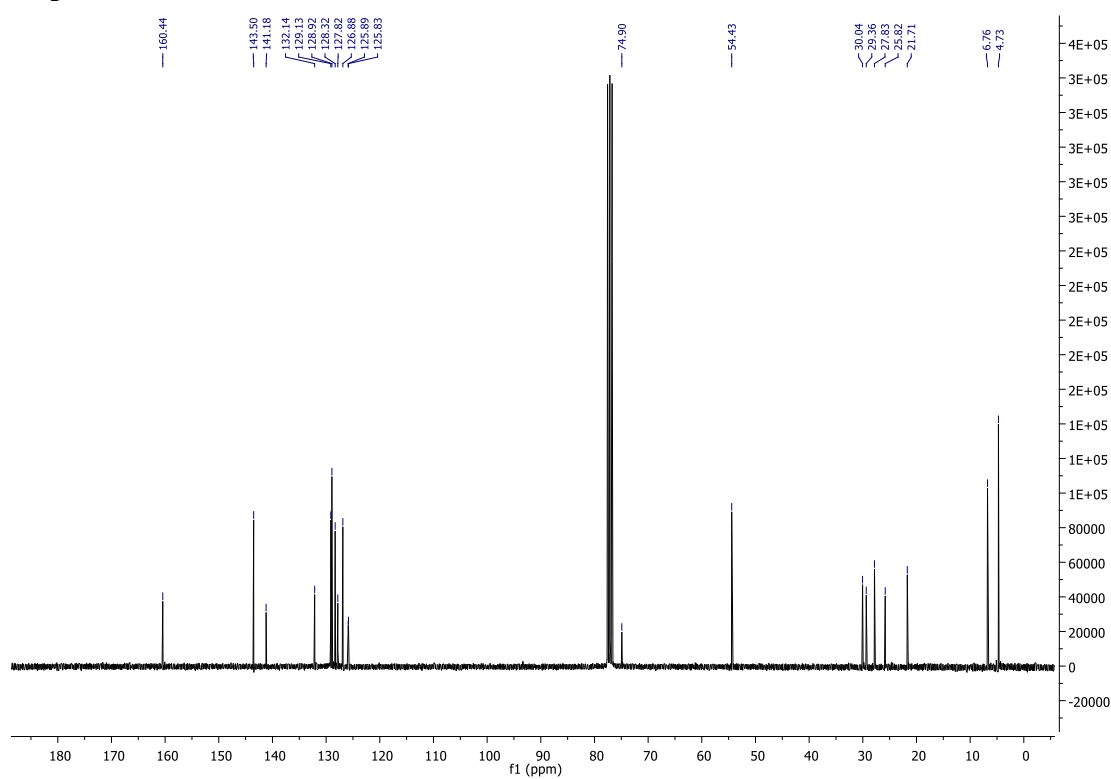


**(E)-((R)-2-((R)-Phenyl((triethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexylidene)methyl-N-methyl-S-phenylsulfoximine (1-83)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

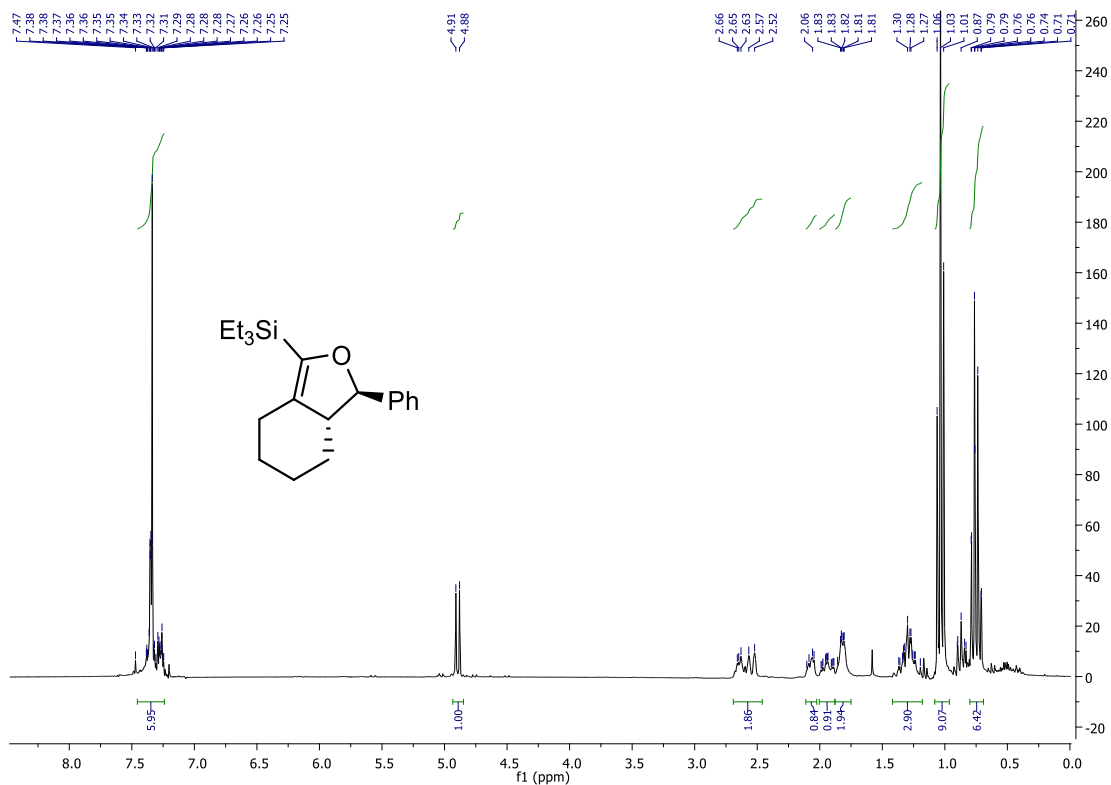


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

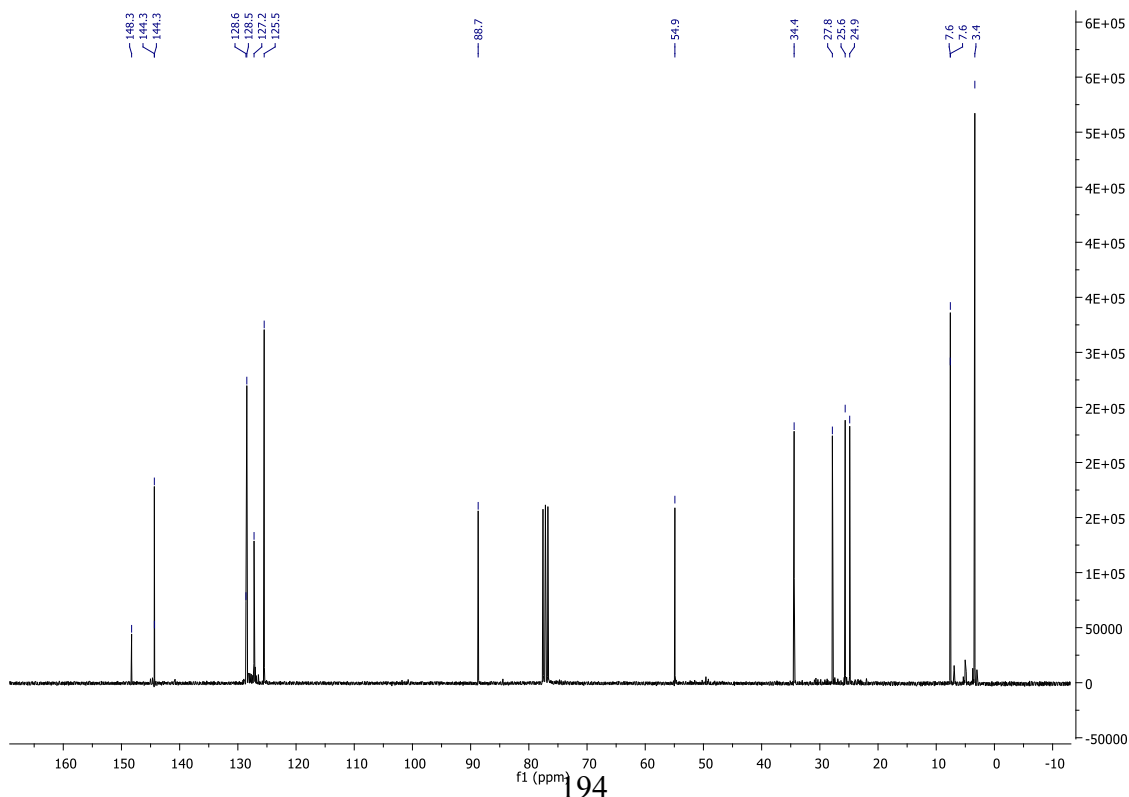


# Triethyl ((3*R*,3*aR*)-3-phenyl-3,3*a*,4,5,6,7-hexahydroisobenzofuran-1-yl)silane (1-85)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

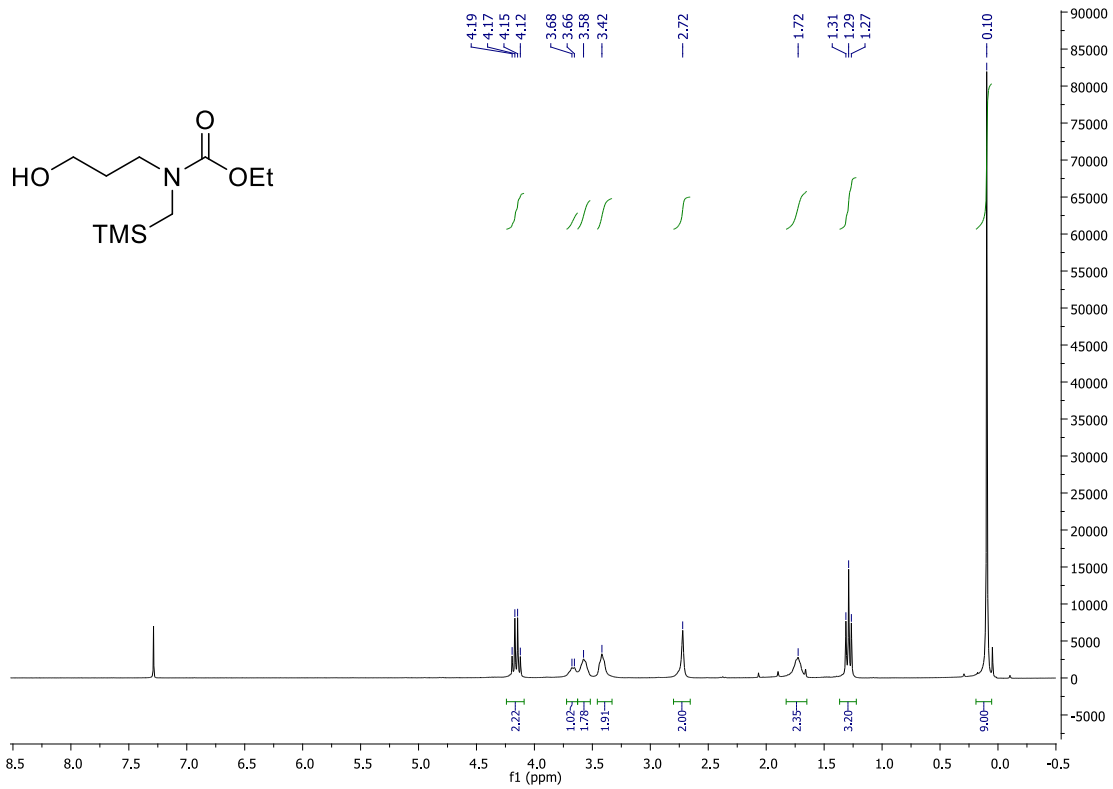


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

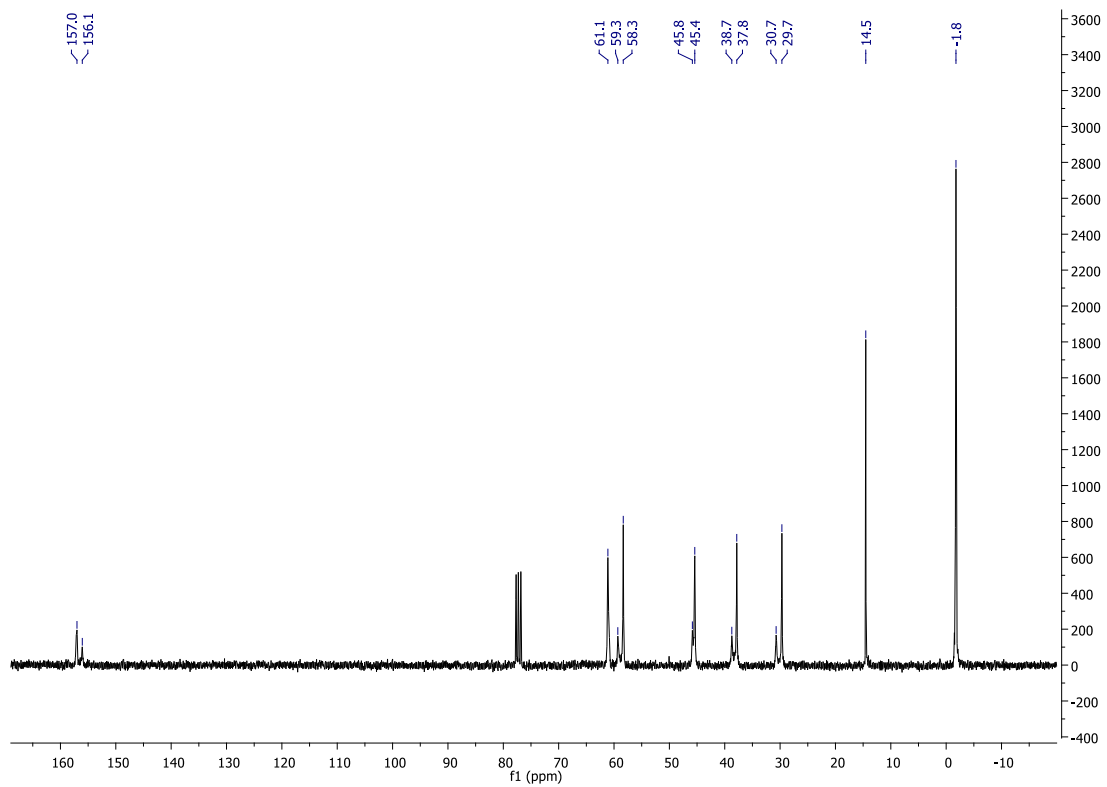


# Ethyl (3-hydroxypropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-105)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

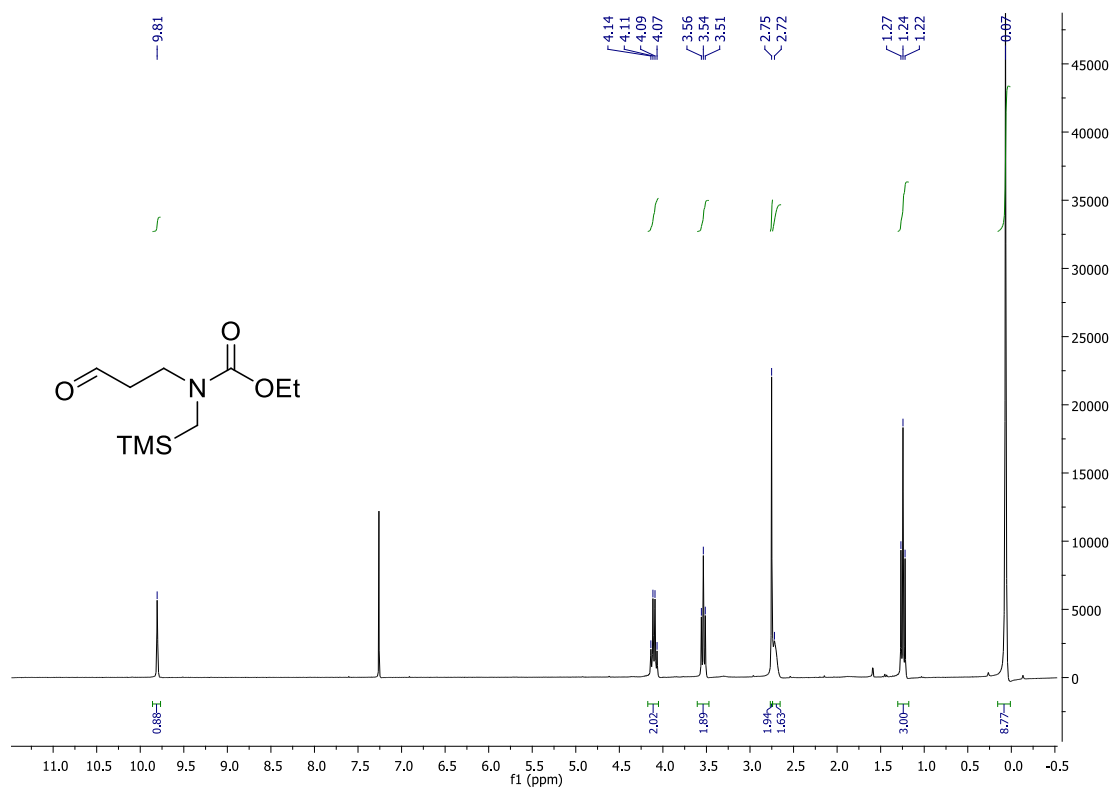


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

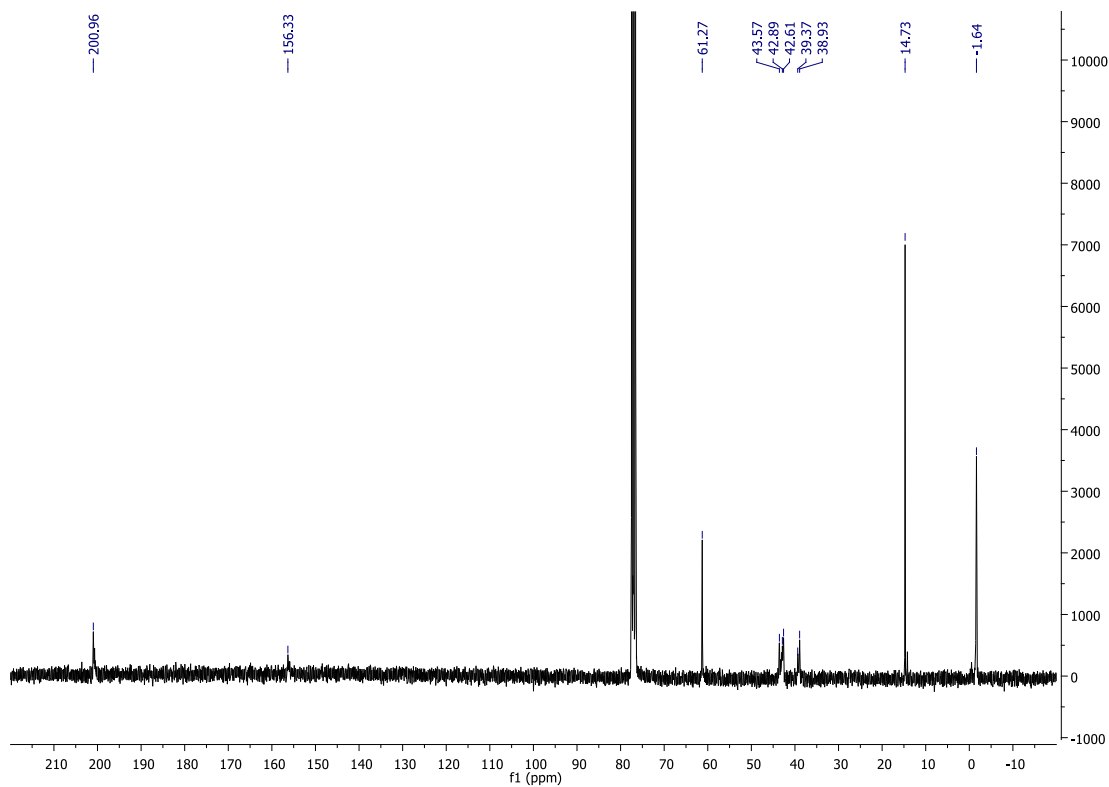


# Ethyl (3-oxopropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-106)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

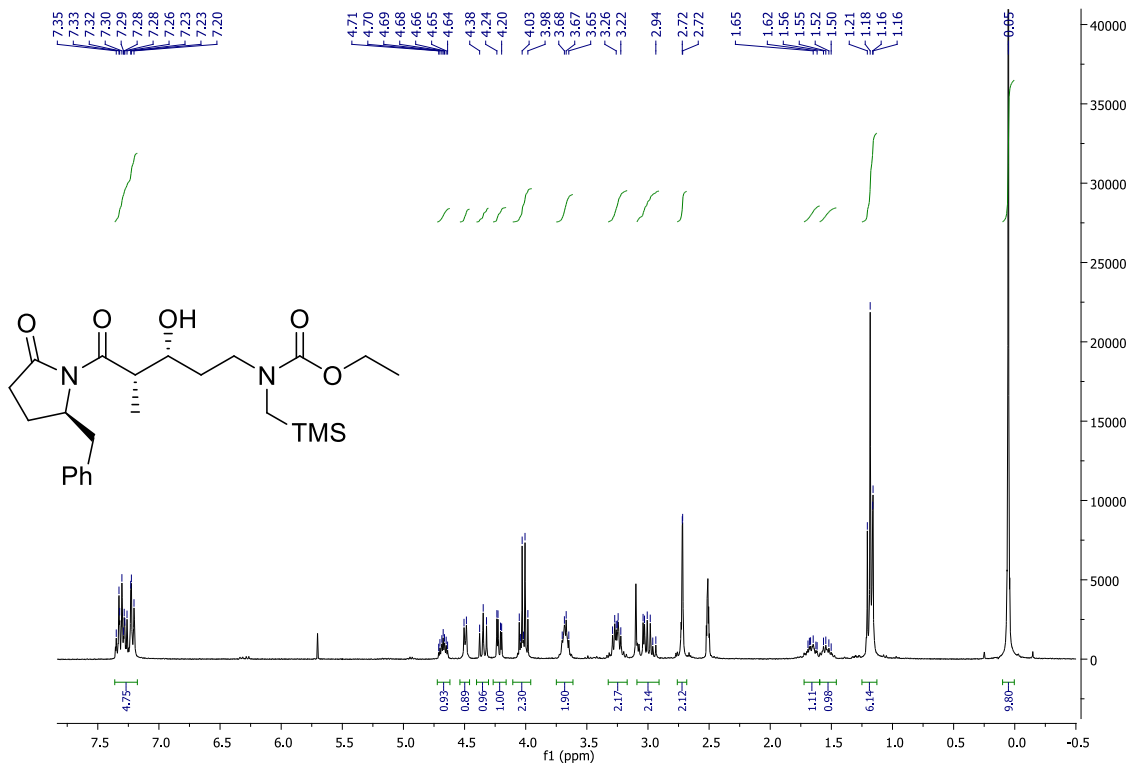


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

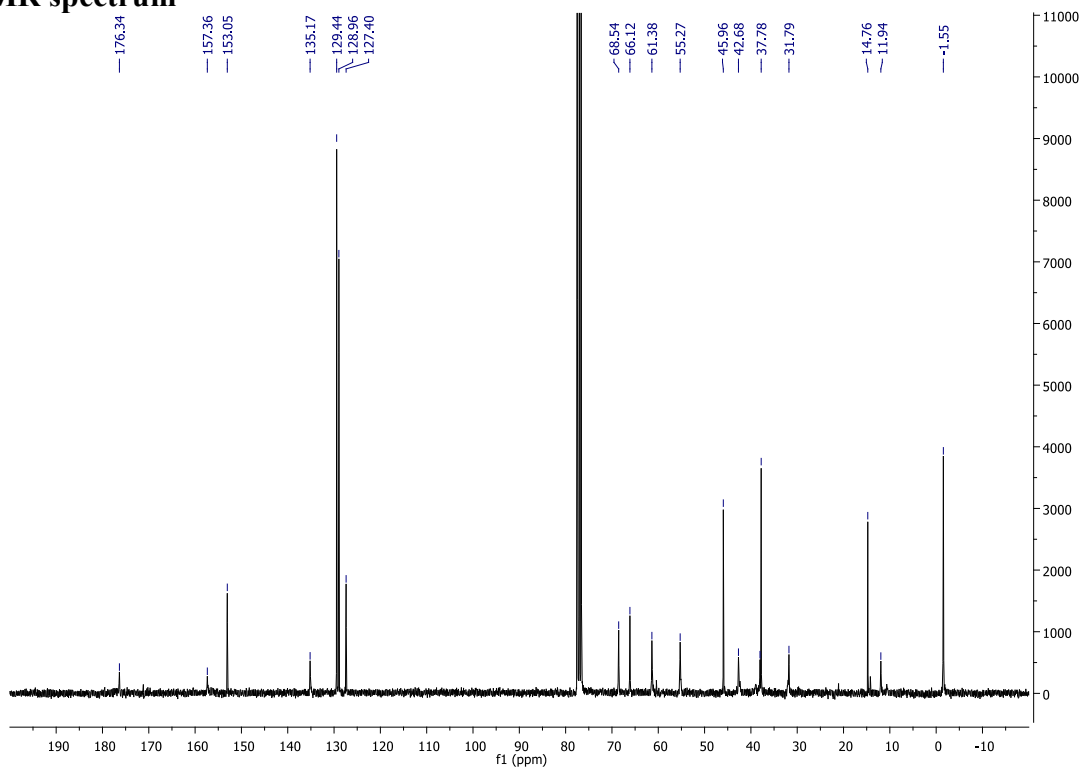


**Ethyl ((3*R*,4*S*)-5-((*R*)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-107)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

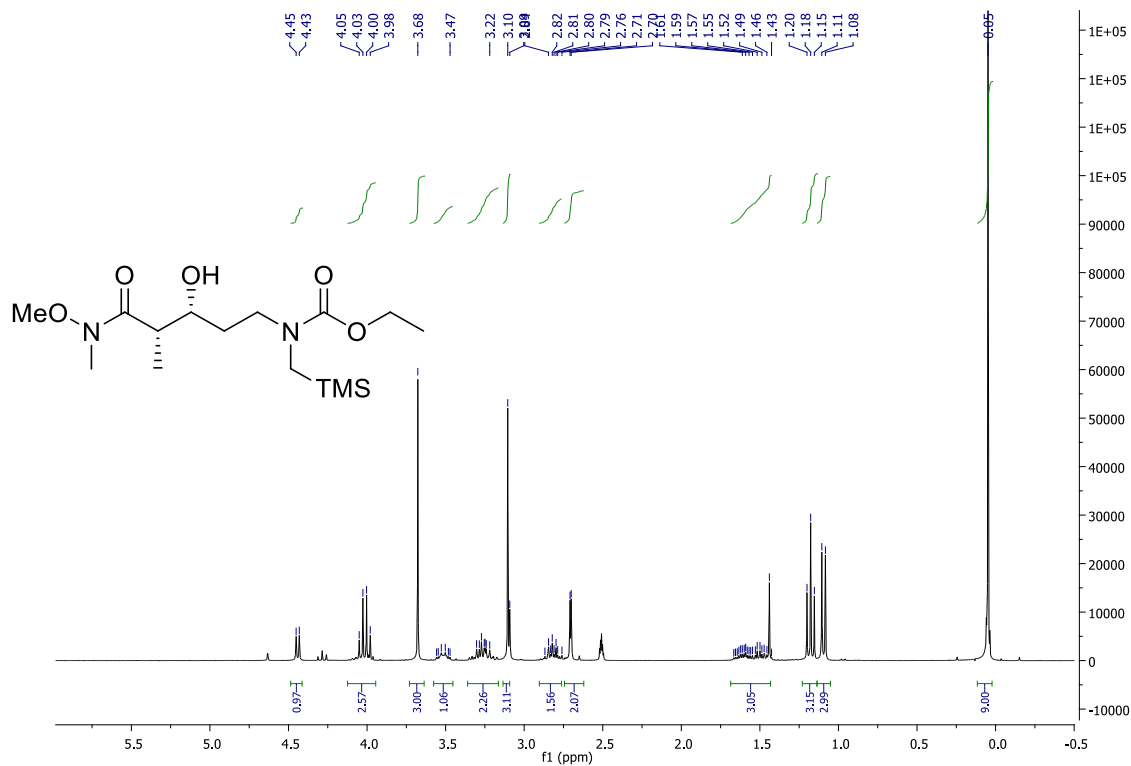


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

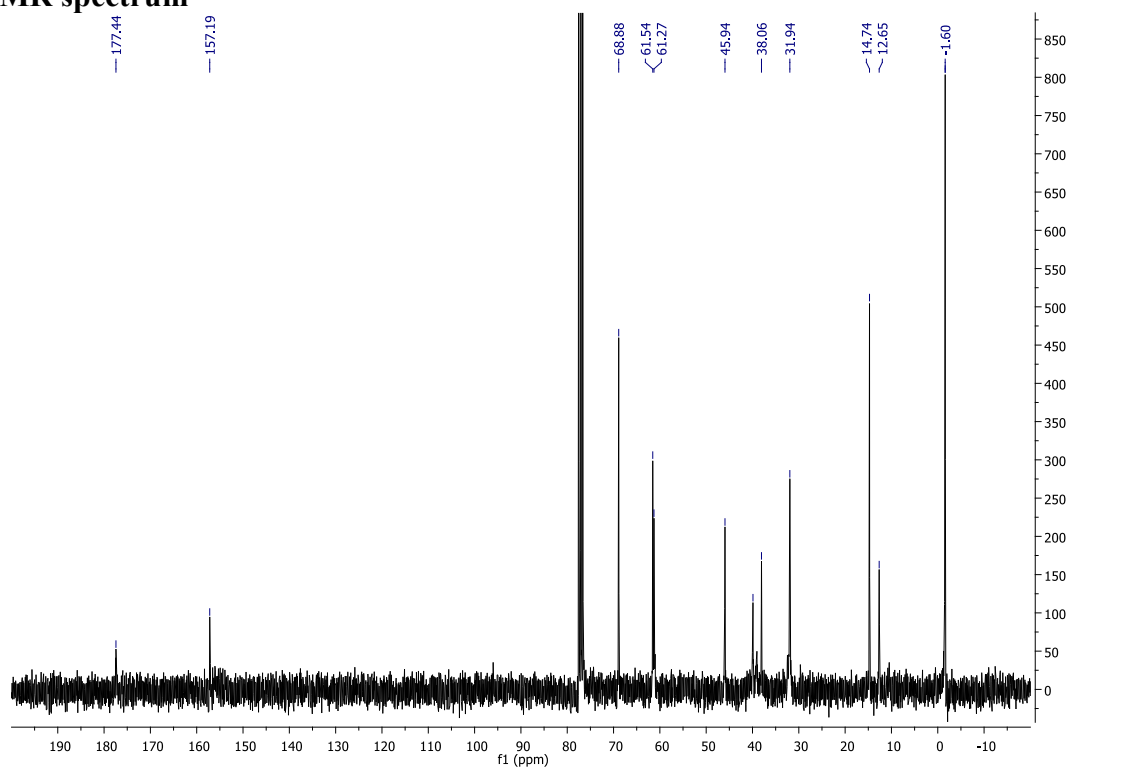


**Ethyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-5-(methoxy(methyl)amino)-4-methyl-5-oxopentyl) ((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-108)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

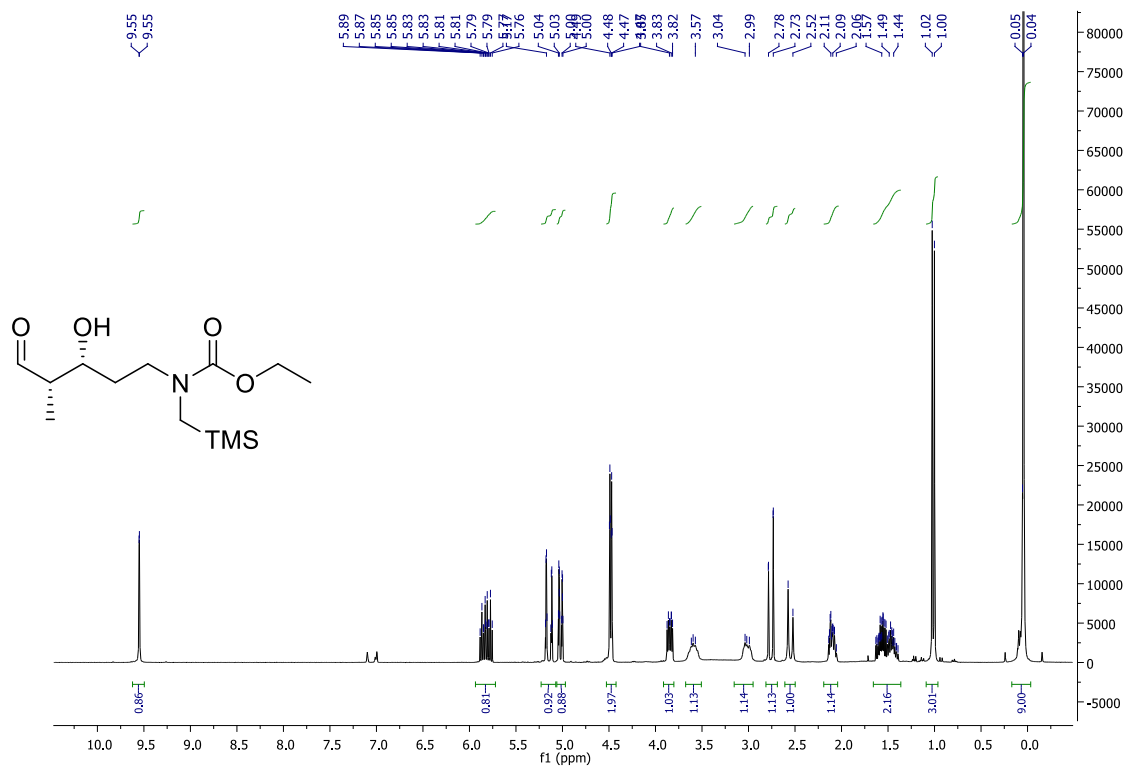


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

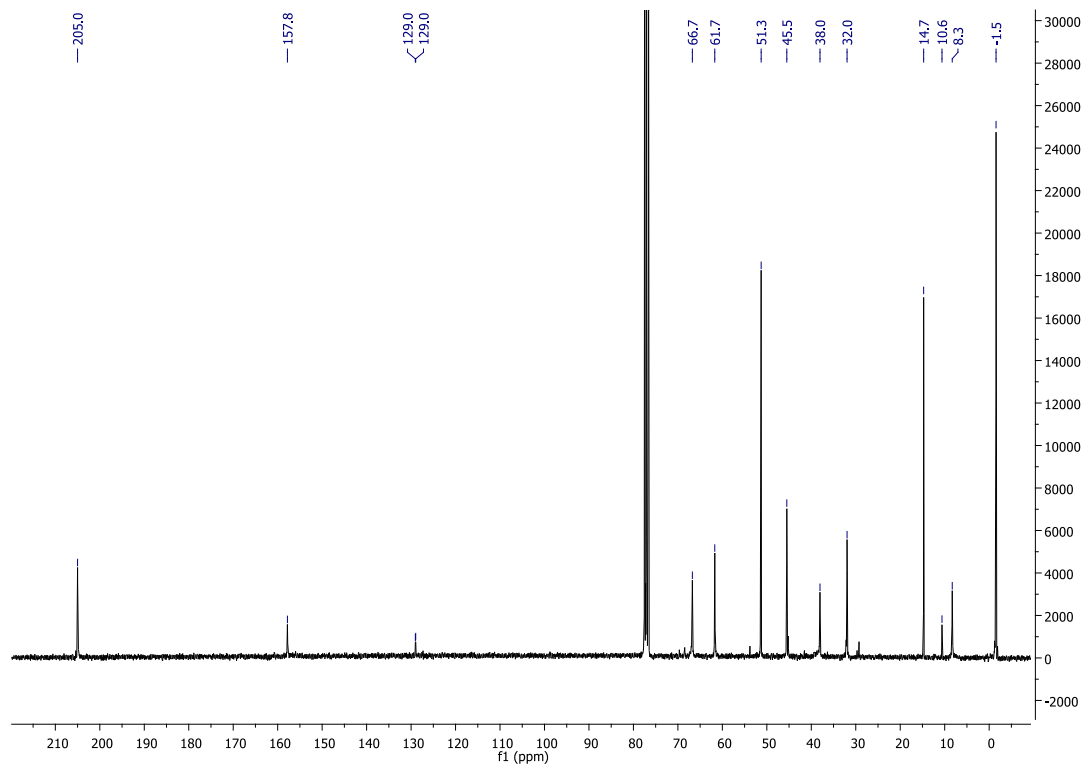


# Ethyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-109)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum



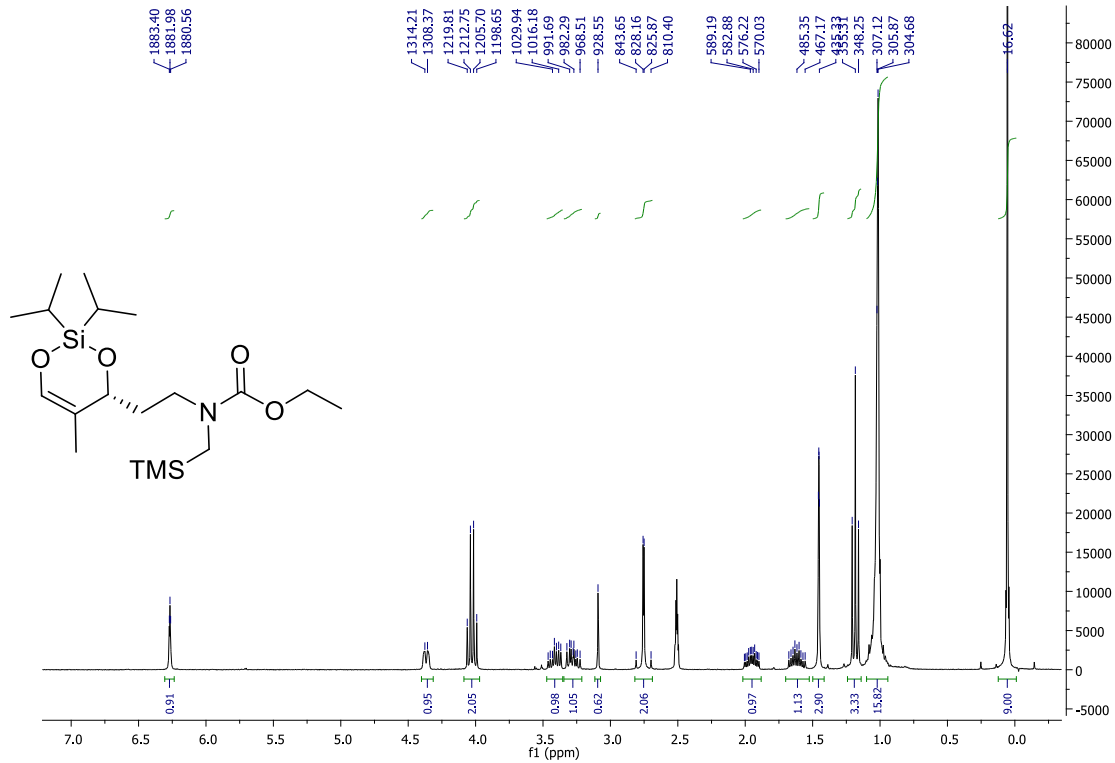
## <sup>13</sup>C-NMR spectrum



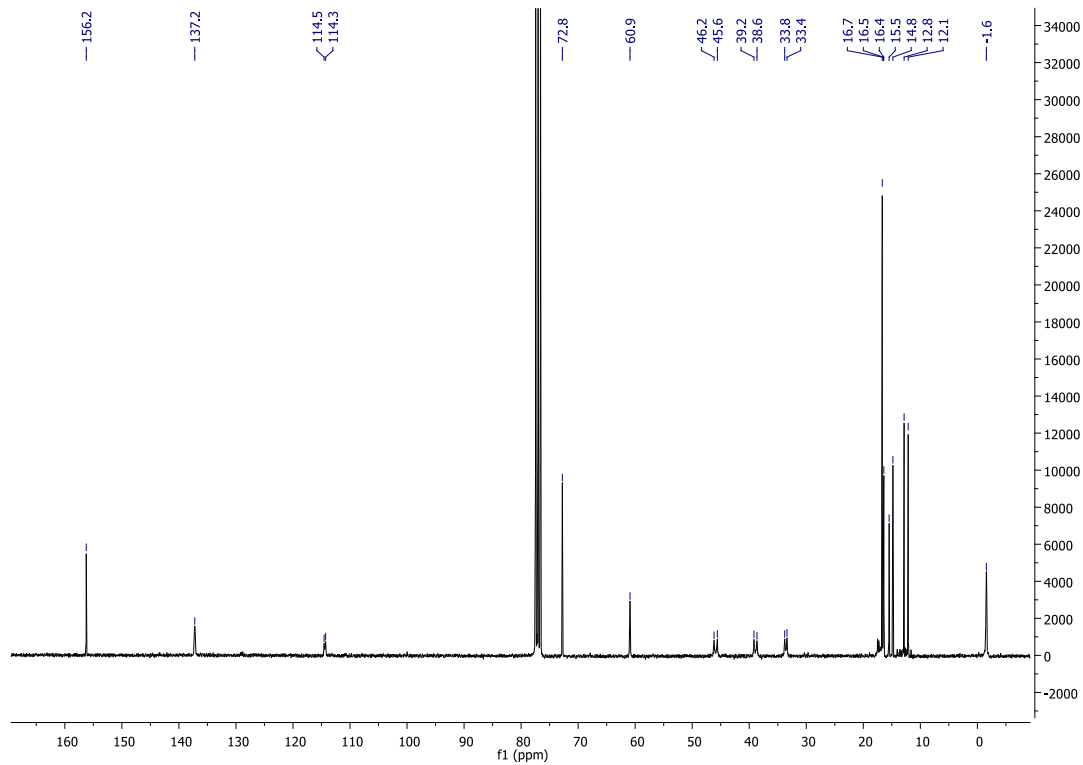


# Ethyl (R)-2-(2-(2,2-diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-121)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

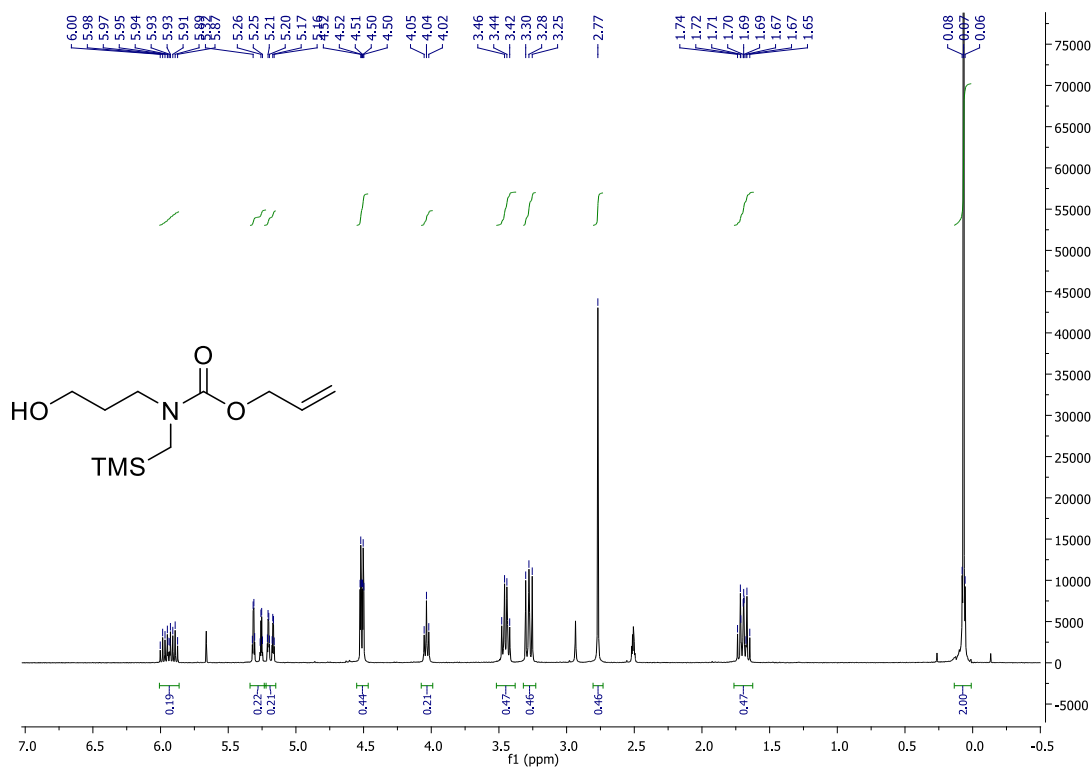


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

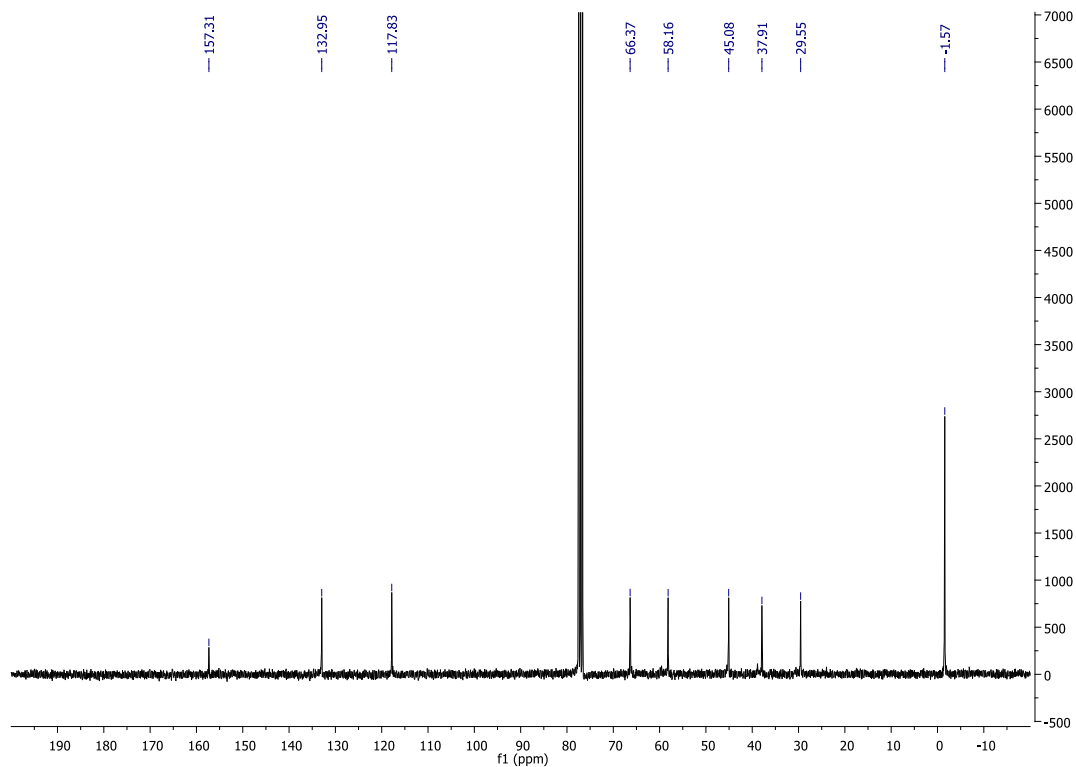


# Allyl (3-hydroxypropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-105b)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

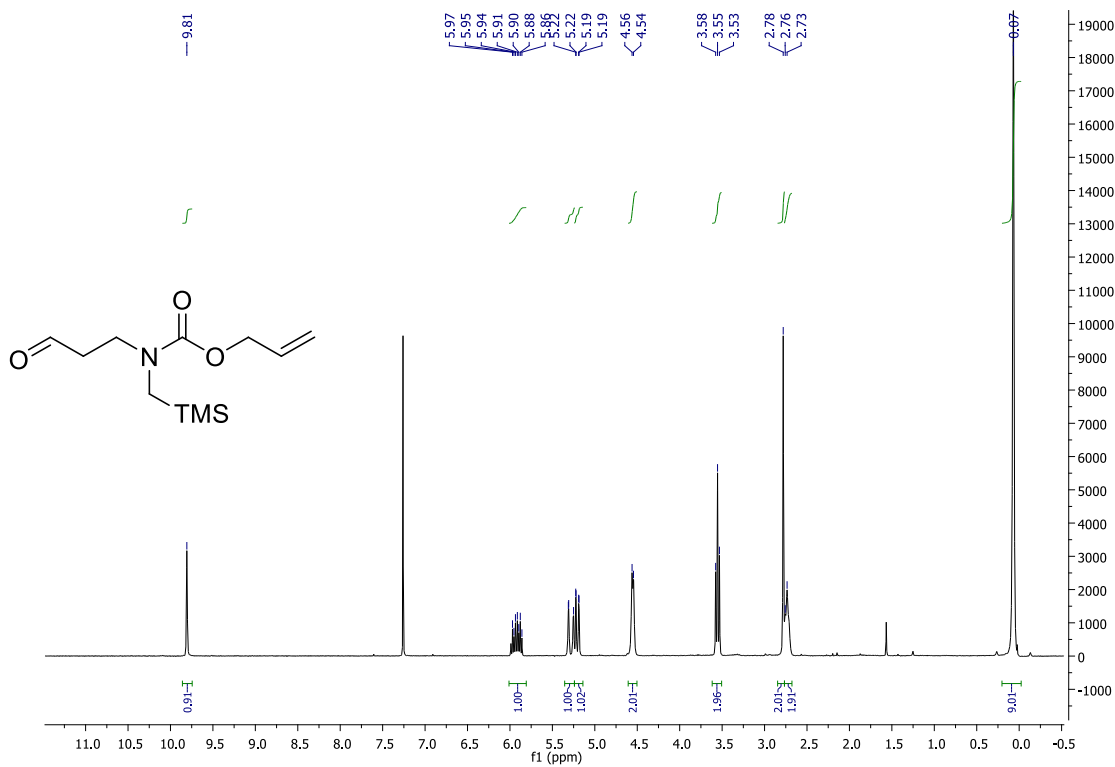


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

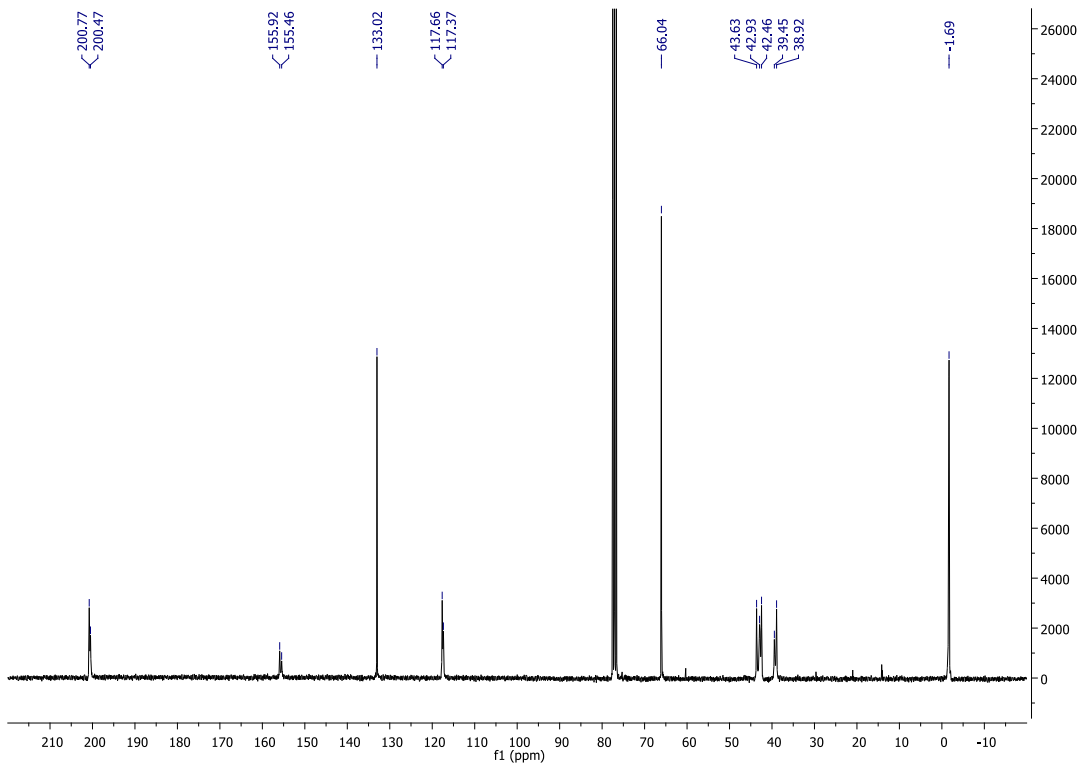


# Allyl (3-oxopropyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-123)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

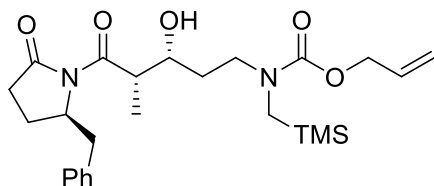
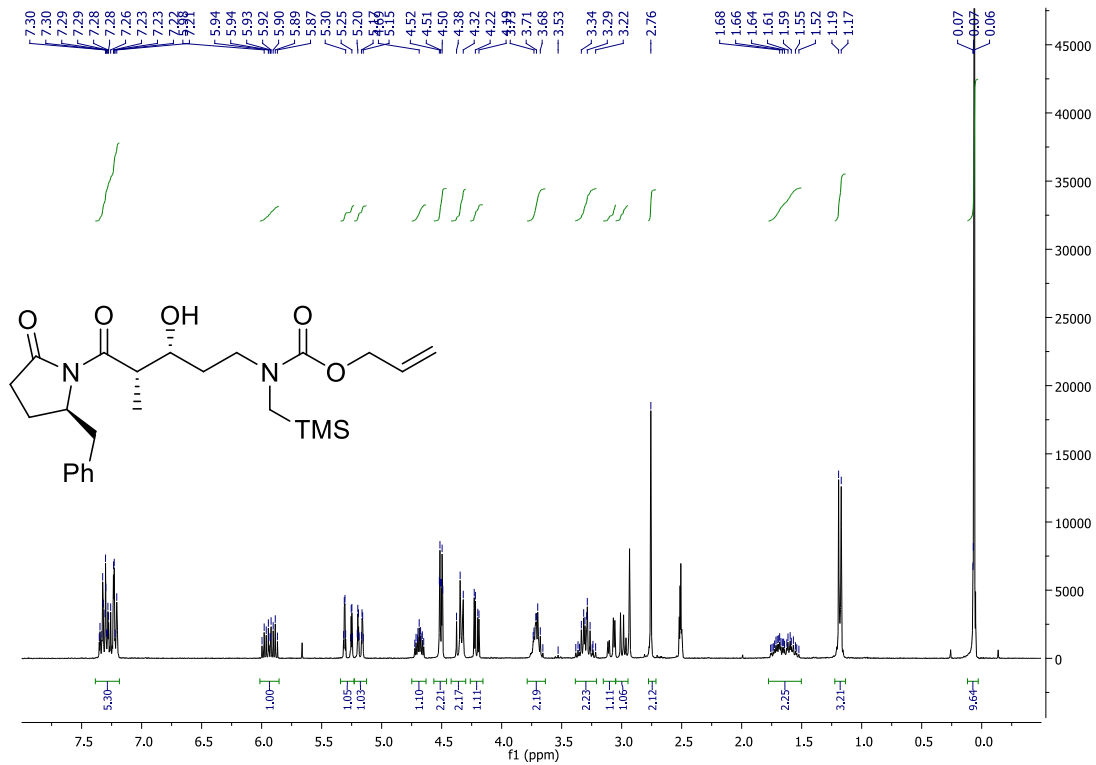


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

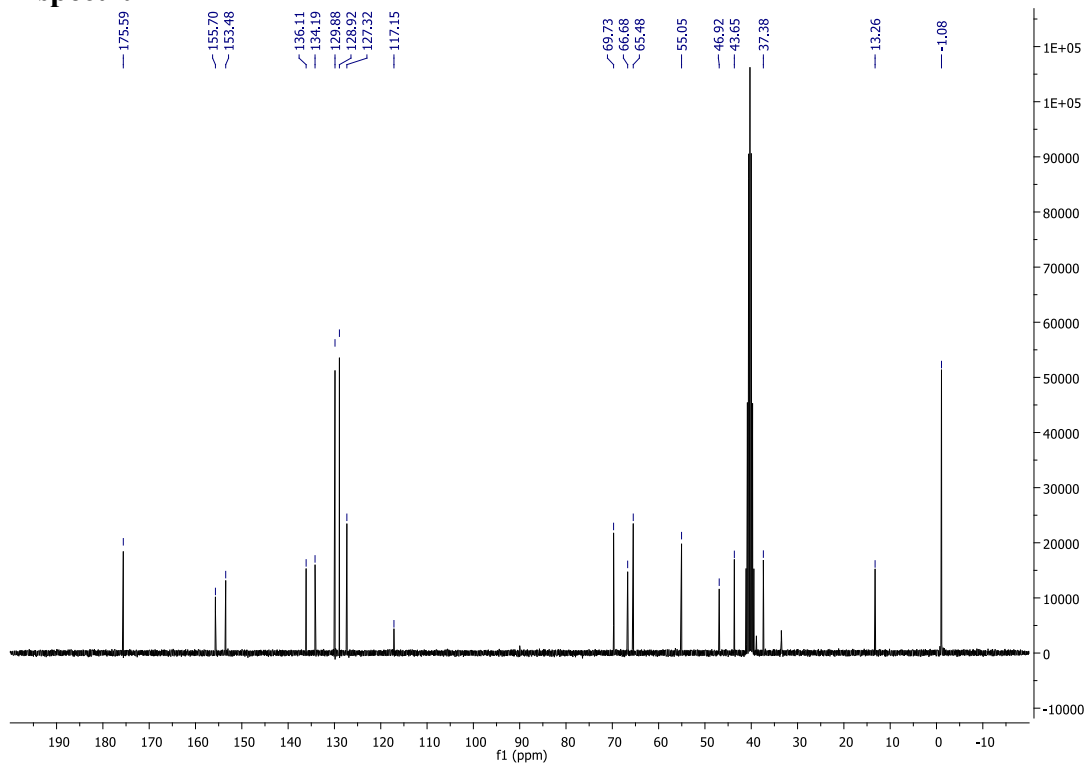


**Allyl ((3*R*,4*S*)-5-((*R*)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl) ((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-124)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

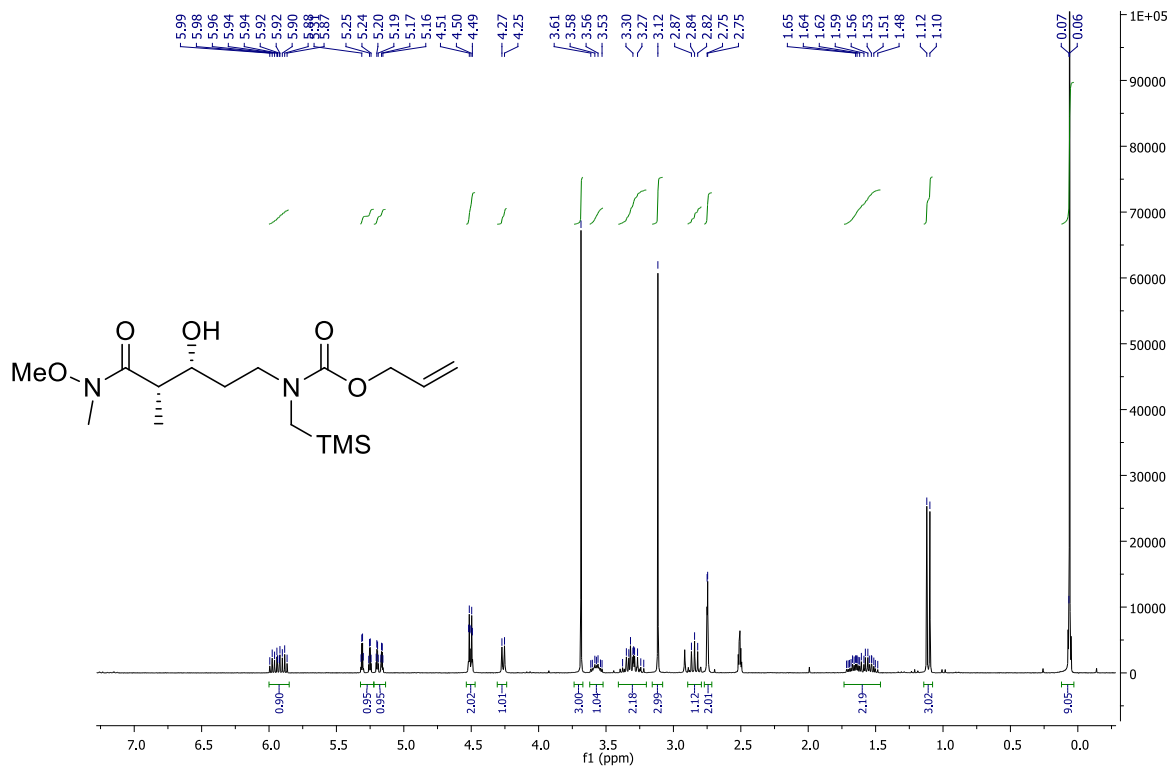


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

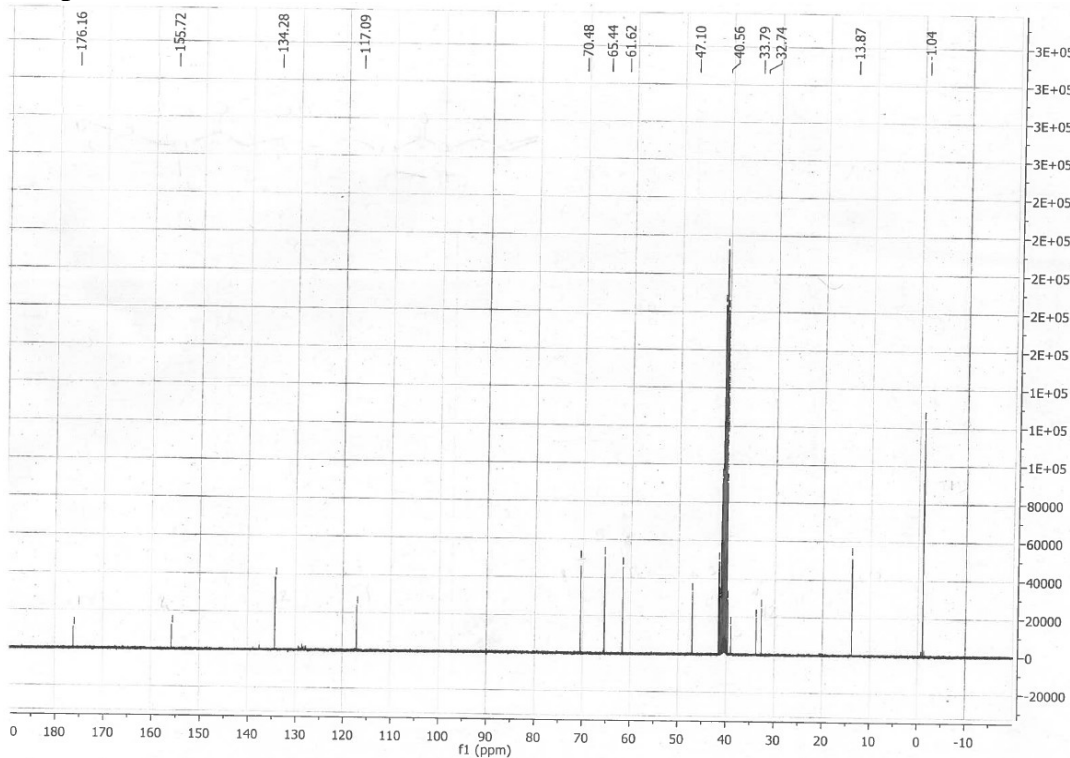


Allyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-5-(methoxy(methyl)amino)-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-125)

<sup>1</sup>H-NMR spectrum

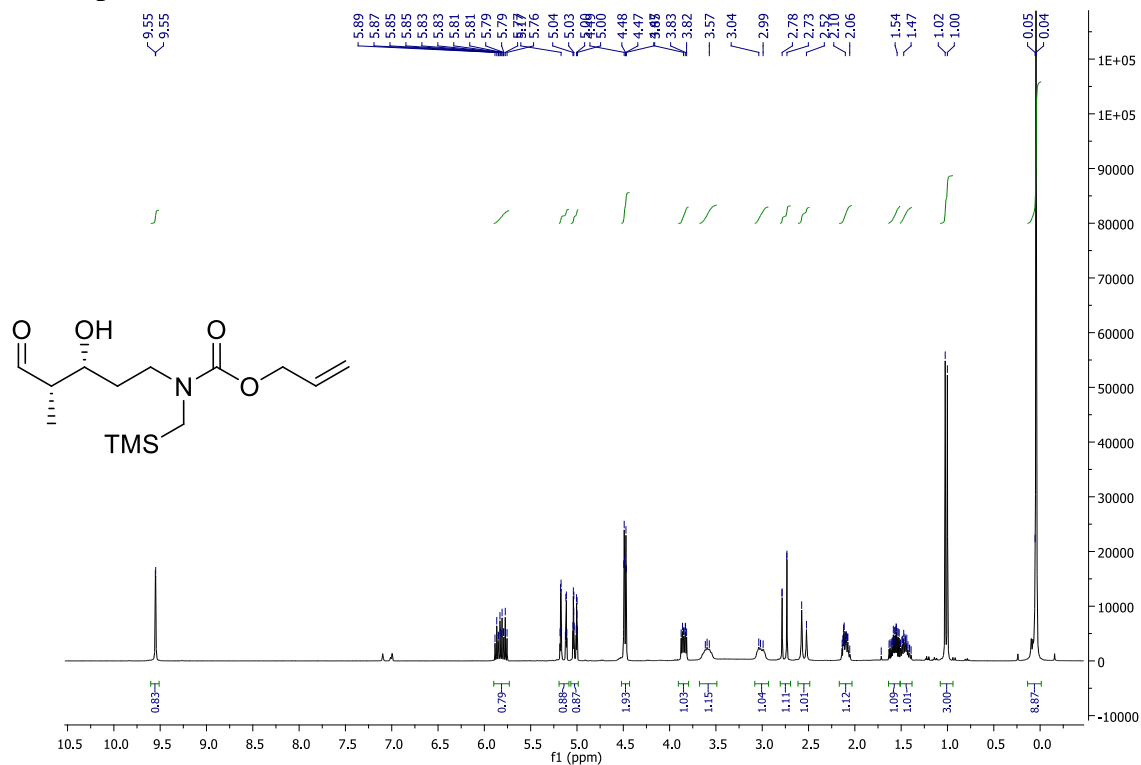


<sup>13</sup>C-NMR spectrum

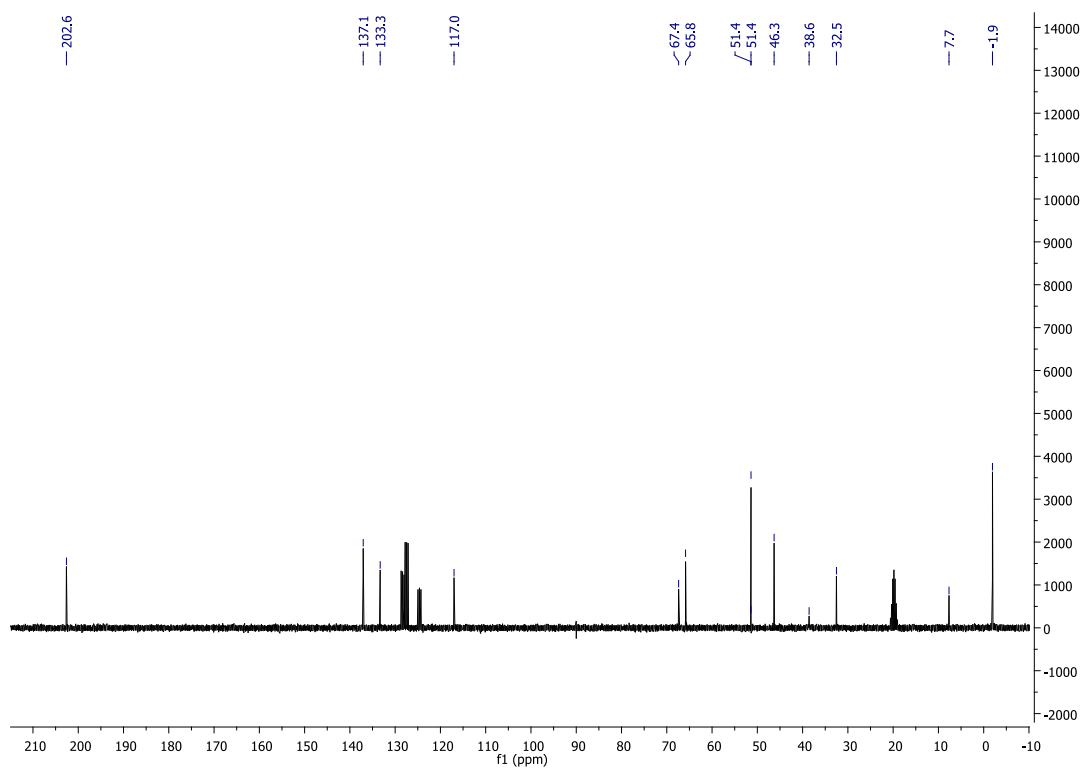


# Allyl ((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-126)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

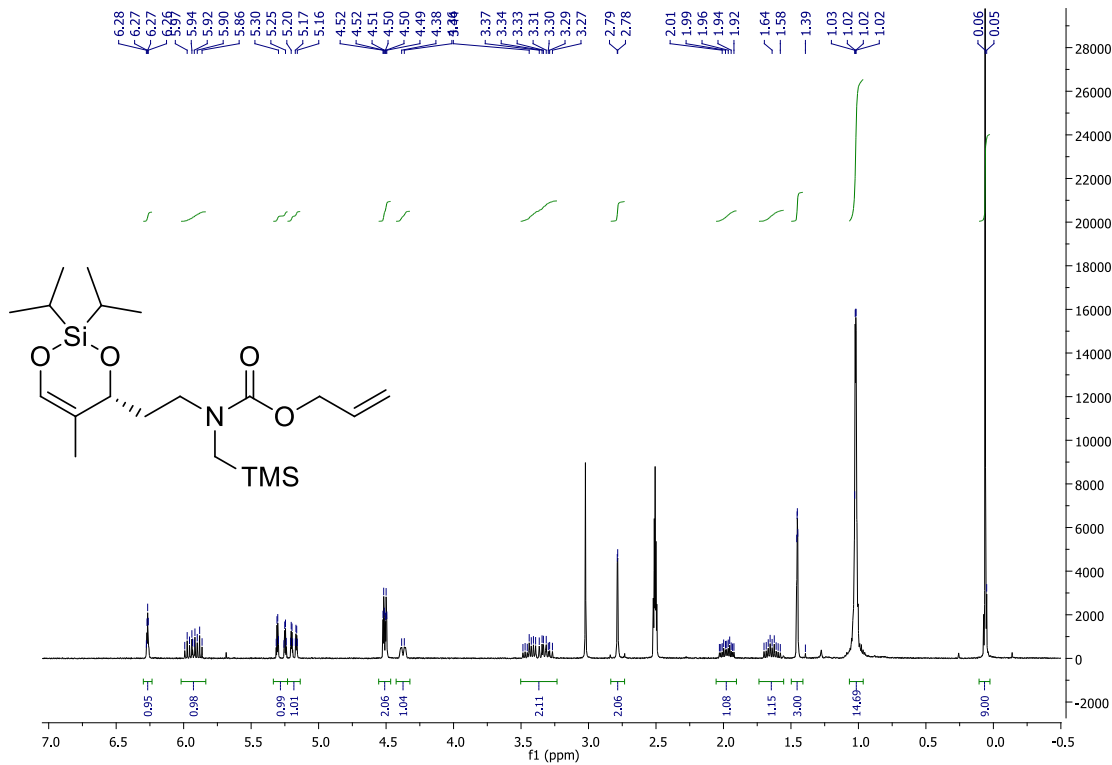


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

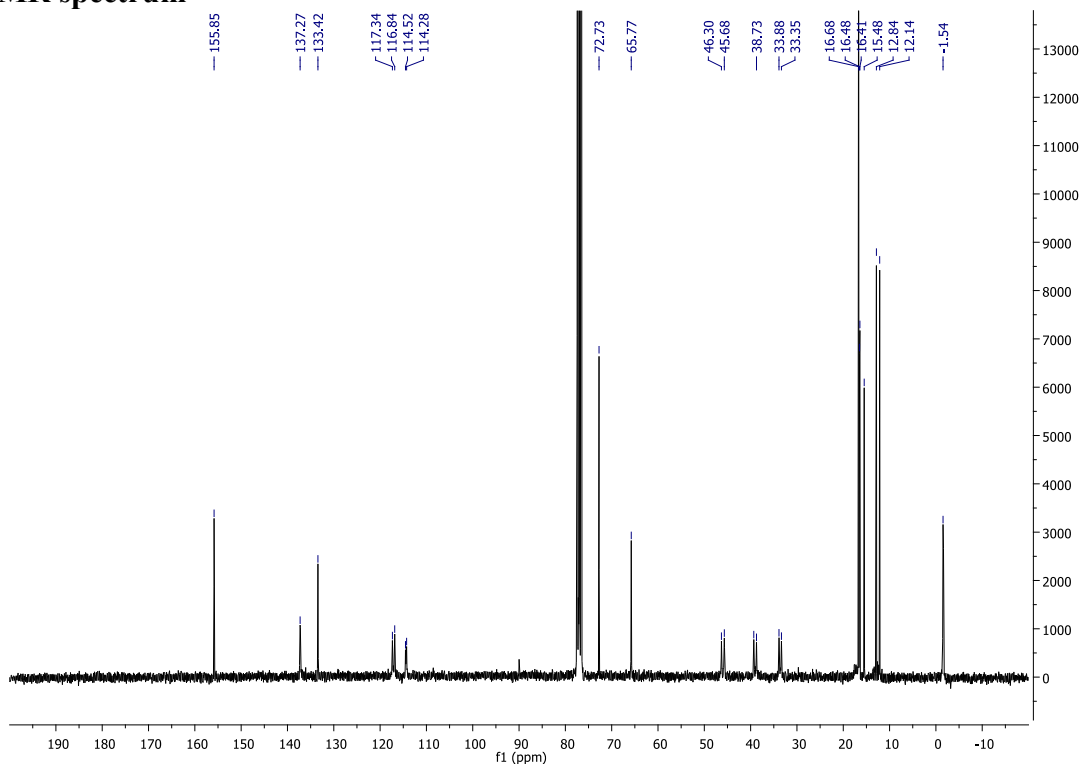


**Allyl (R)-2-(2,2-diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasiline-4-yl)ethyl((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-127)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

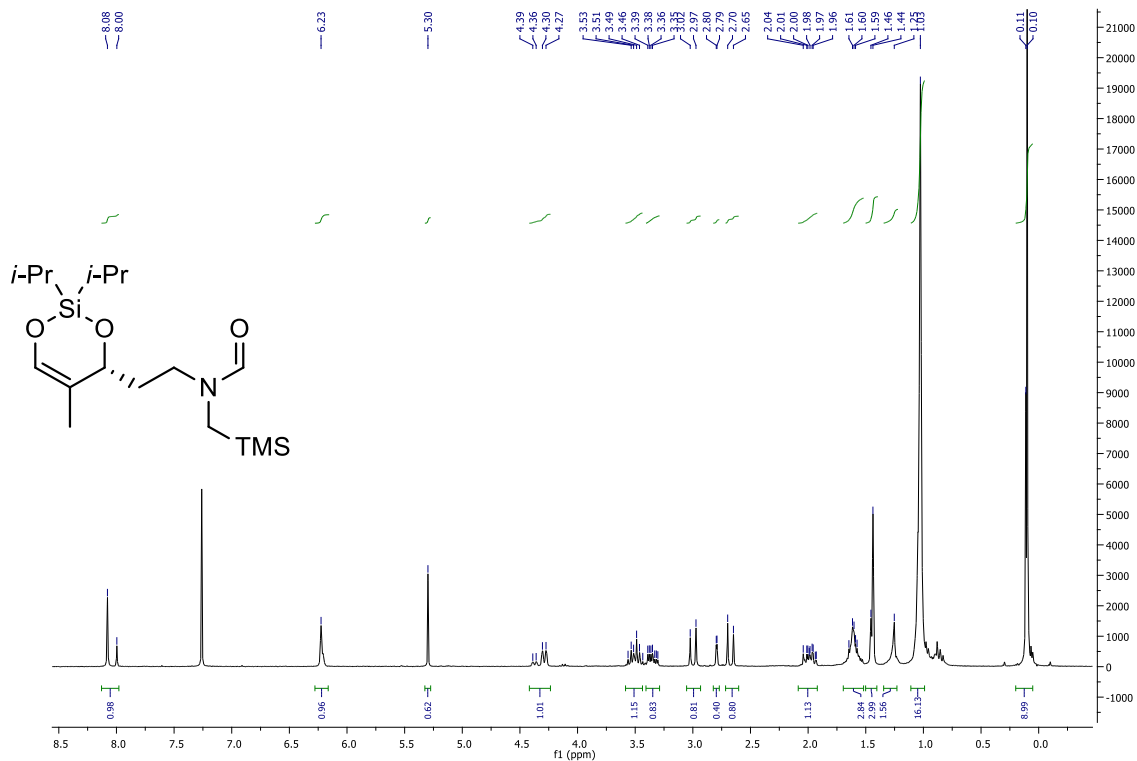


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

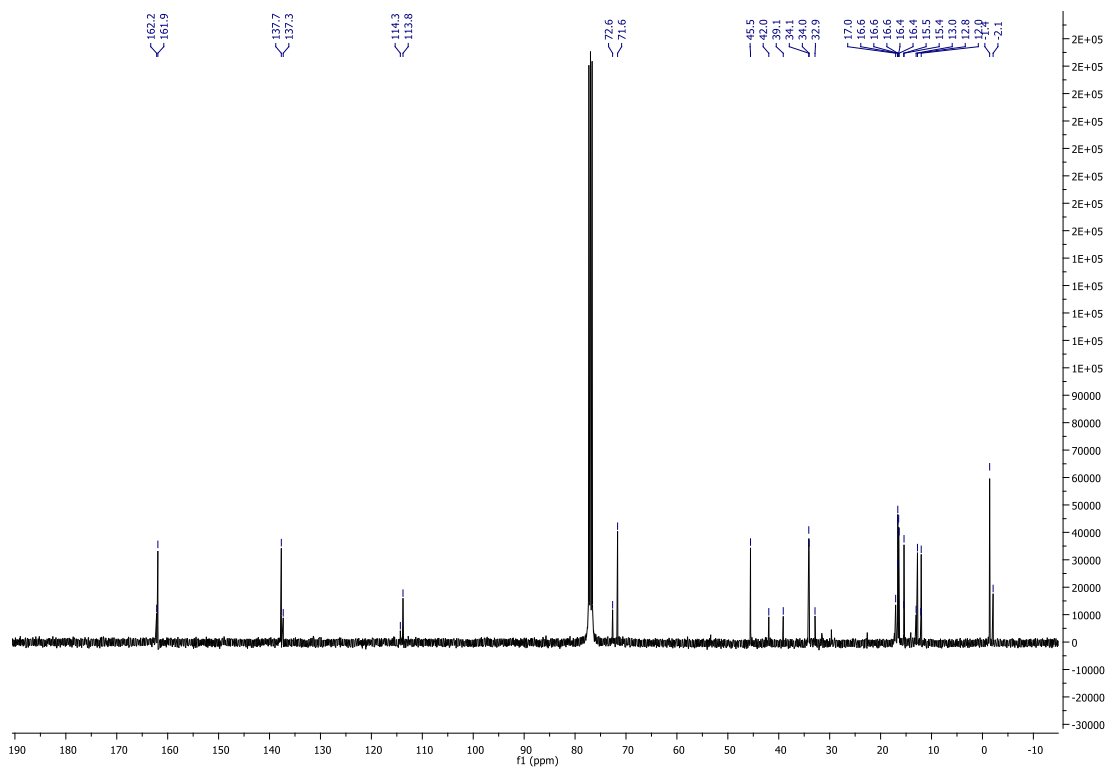


**(R)-N-(2-(2,2-diisopropyl-5-methyl-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)methyl)formamide (1-129)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



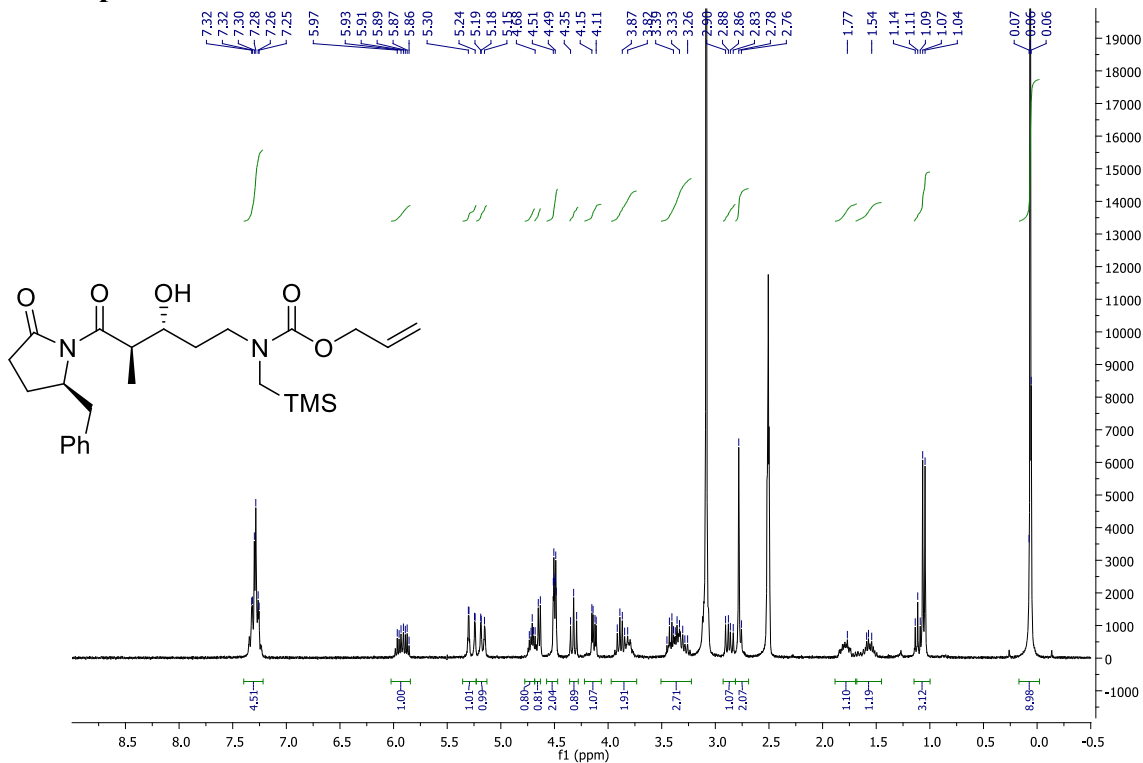
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



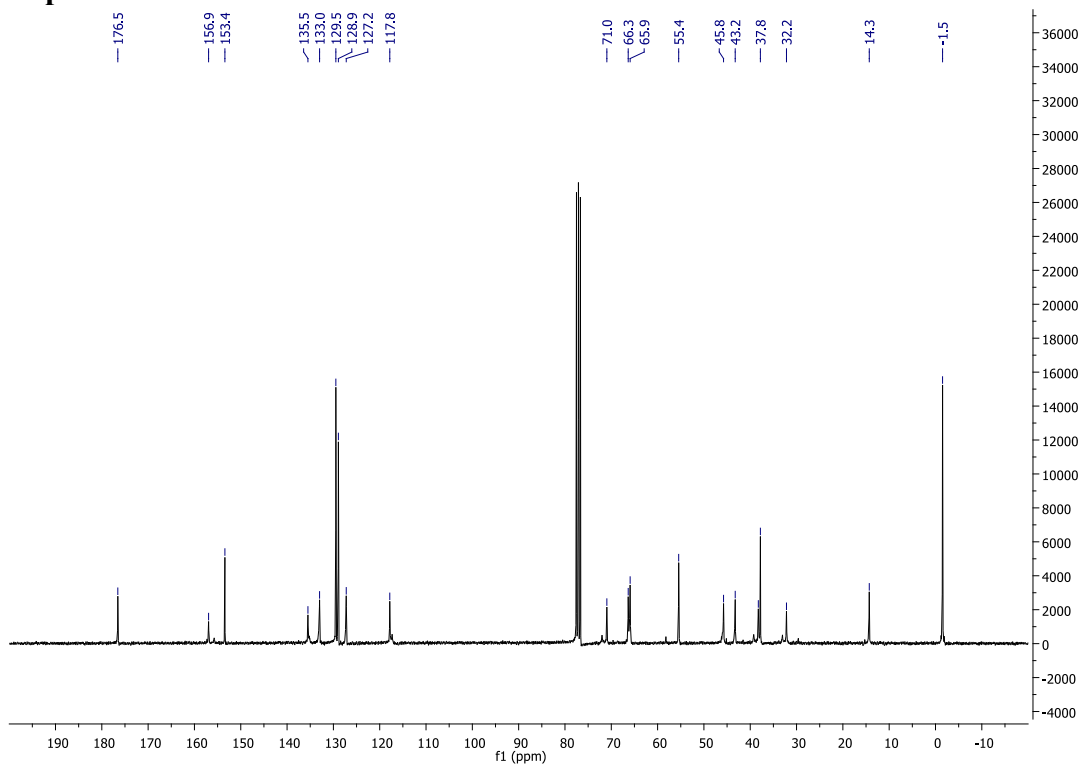


Allyl ((3*R*,4*R*)-5-((*R*)-2-benzyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-133)

<sup>1</sup>H-NMR spectrum

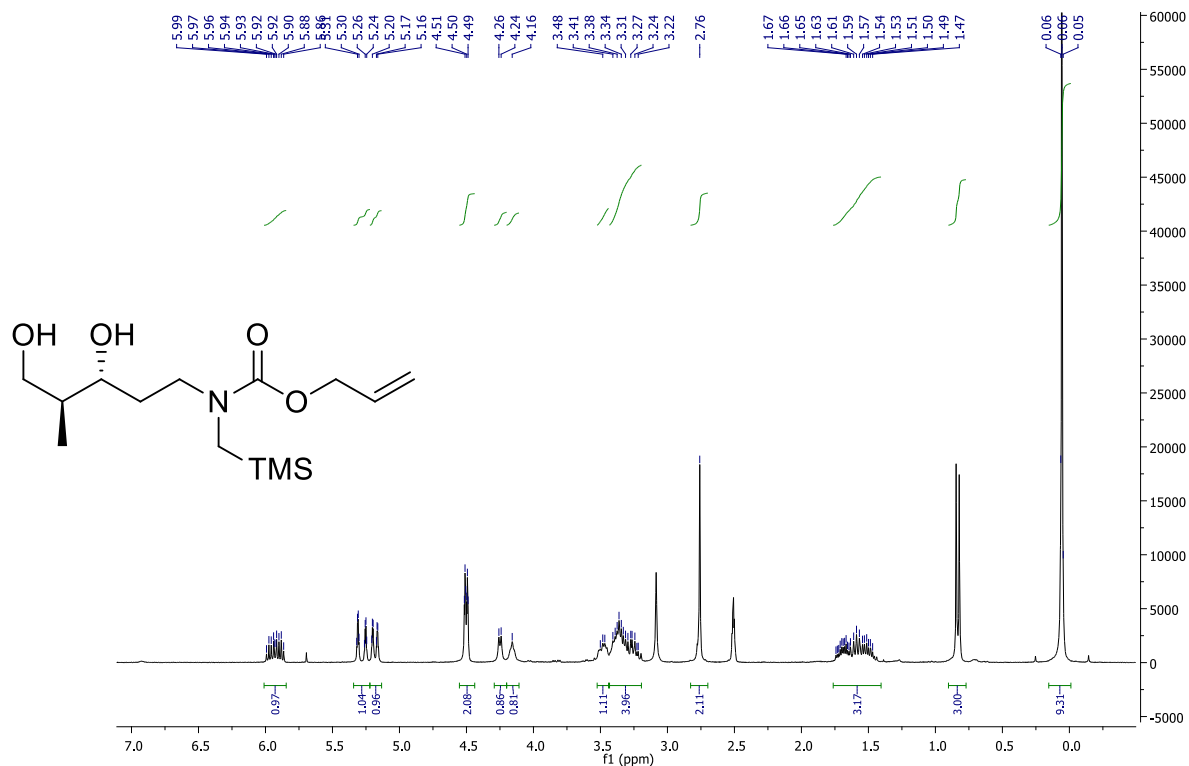


<sup>13</sup>C-NMR spectrum

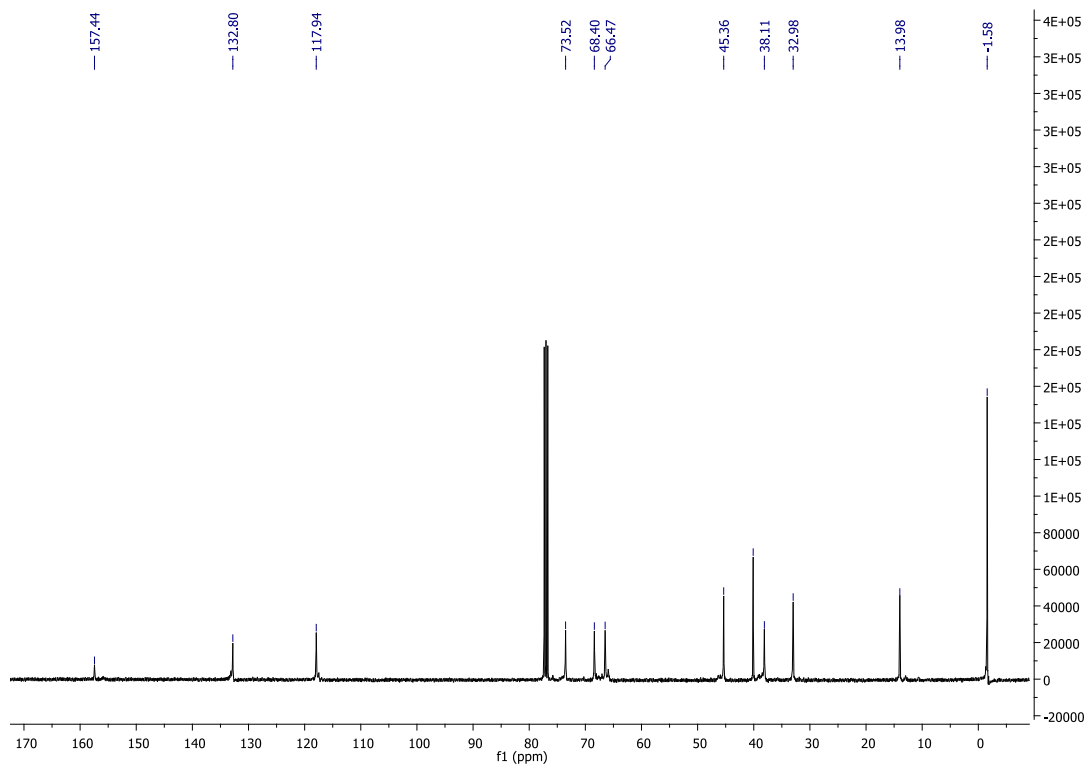


# Allyl ((3*R*,4*S*)-3,5-dihydroxy-4-methylpentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-134)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

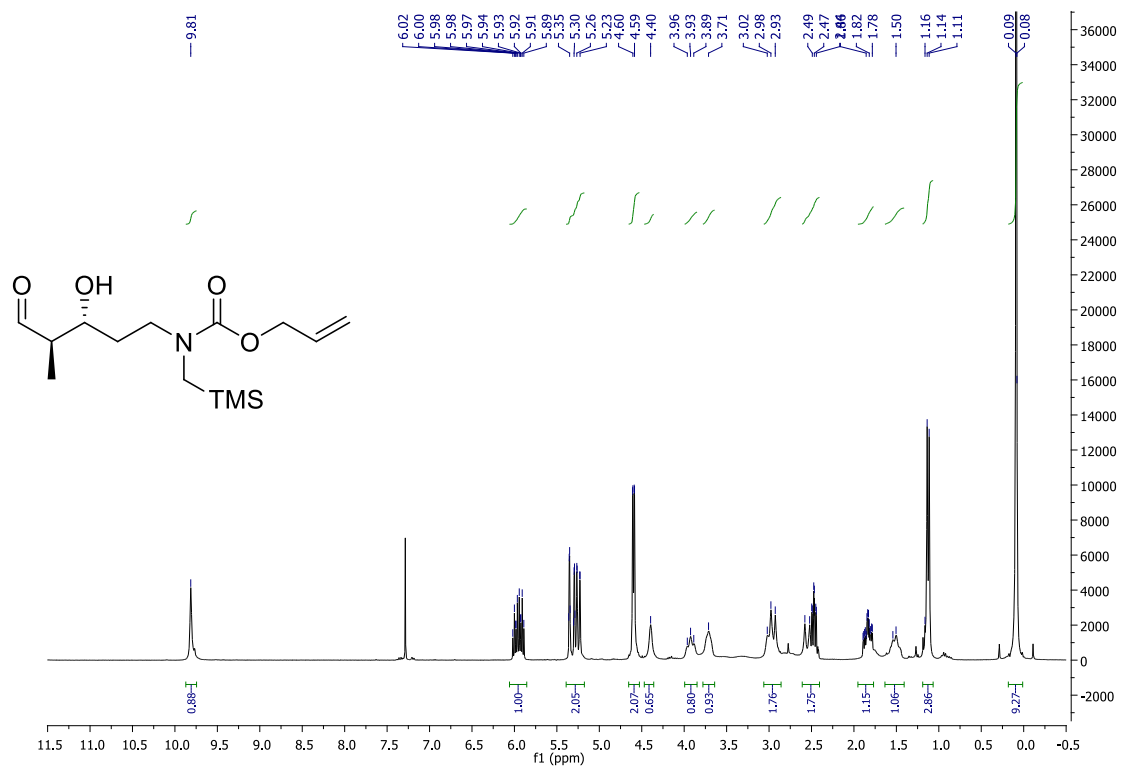


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

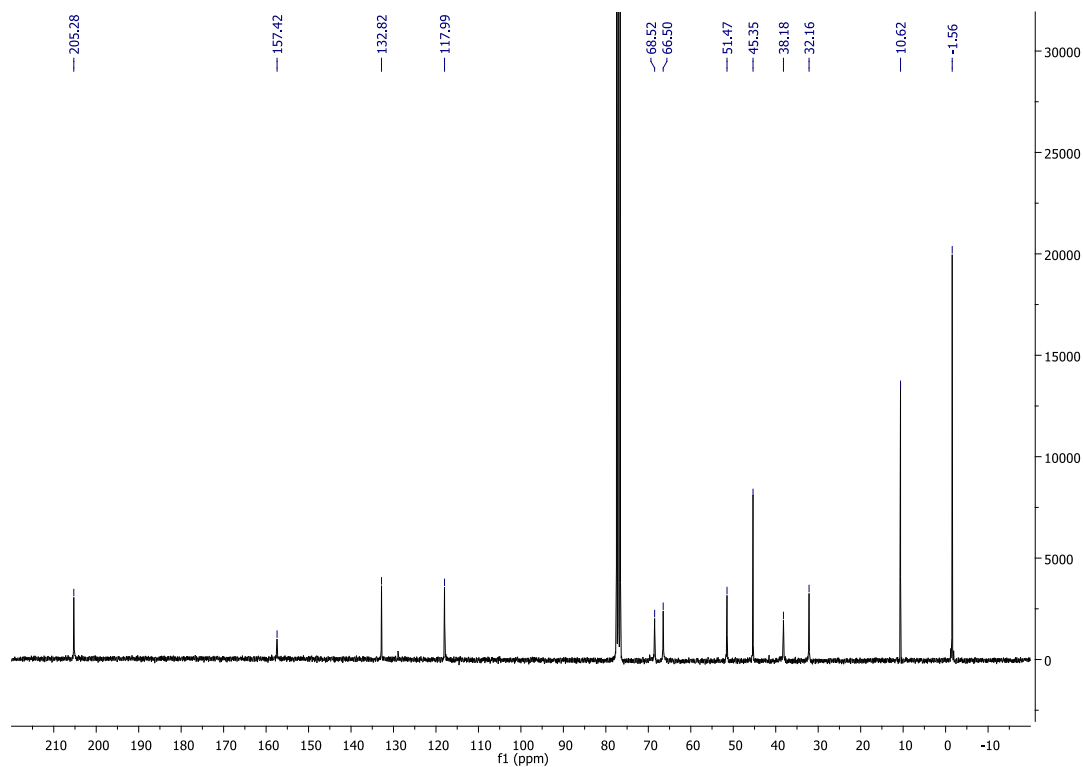


# Allyl ((3R,4R)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopentyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (1-134)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

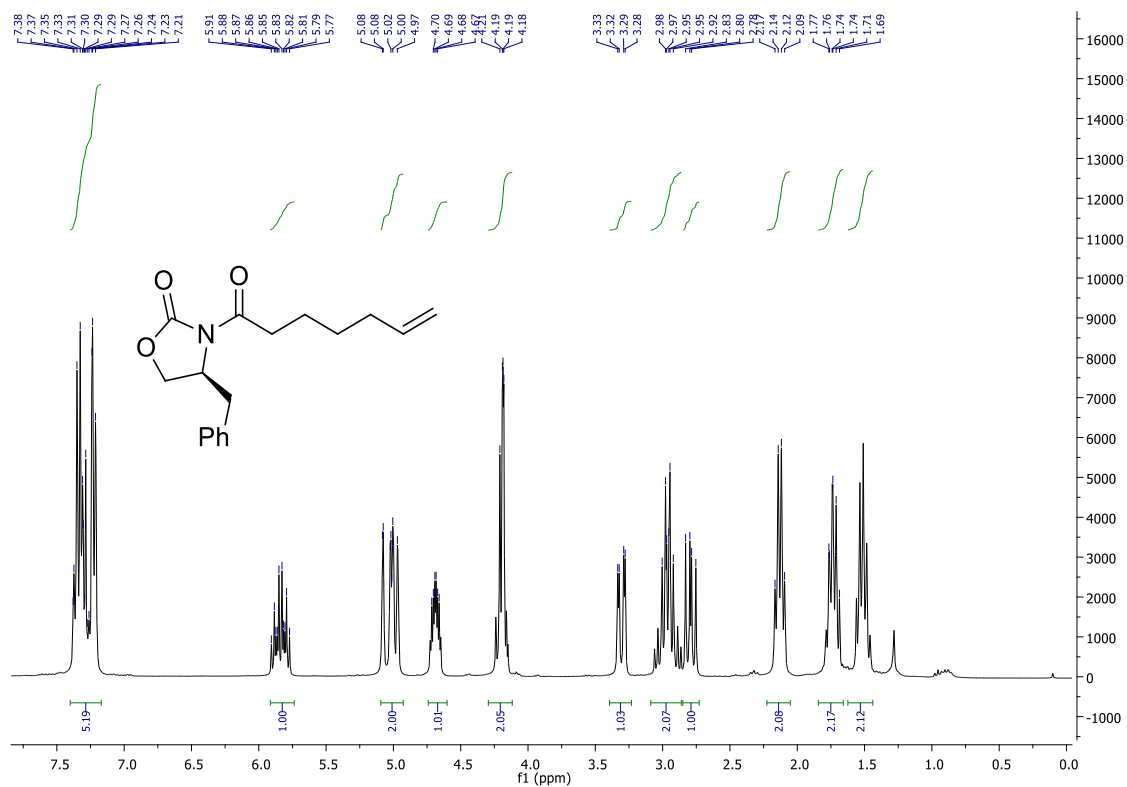


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

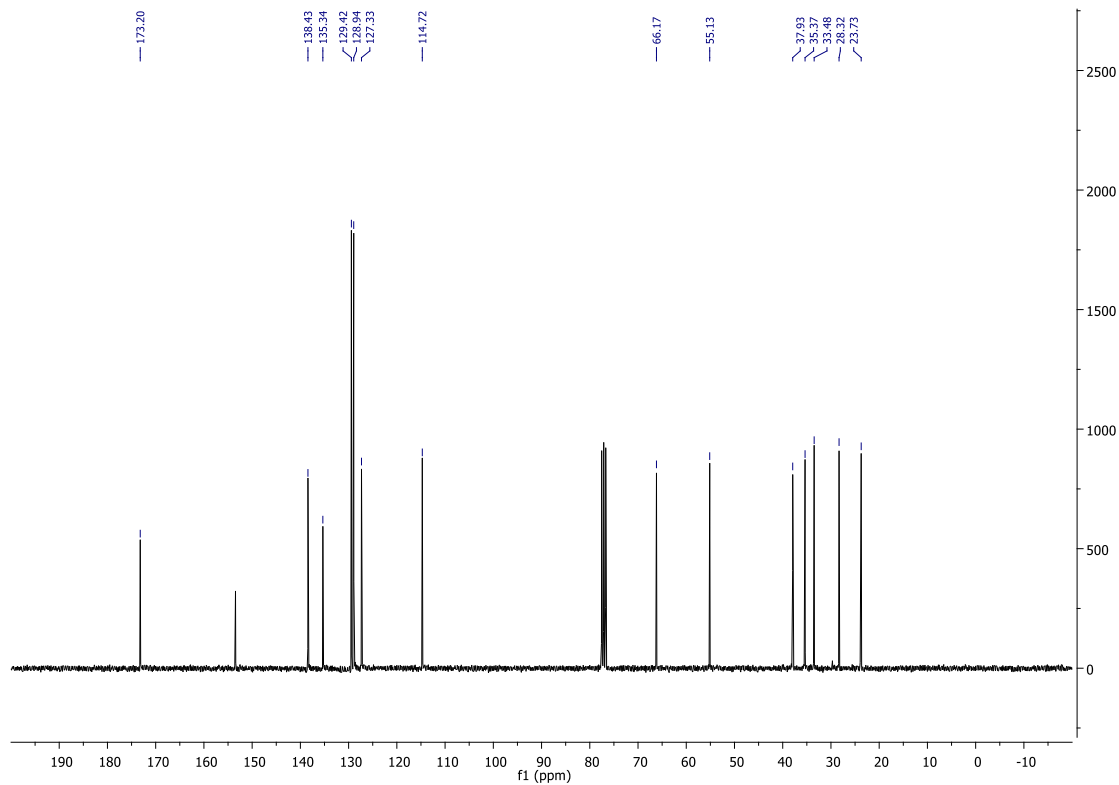


# (S)-4-Benzyl-3-(hept-6-enyl)oxazolidin-2-one (2-9)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

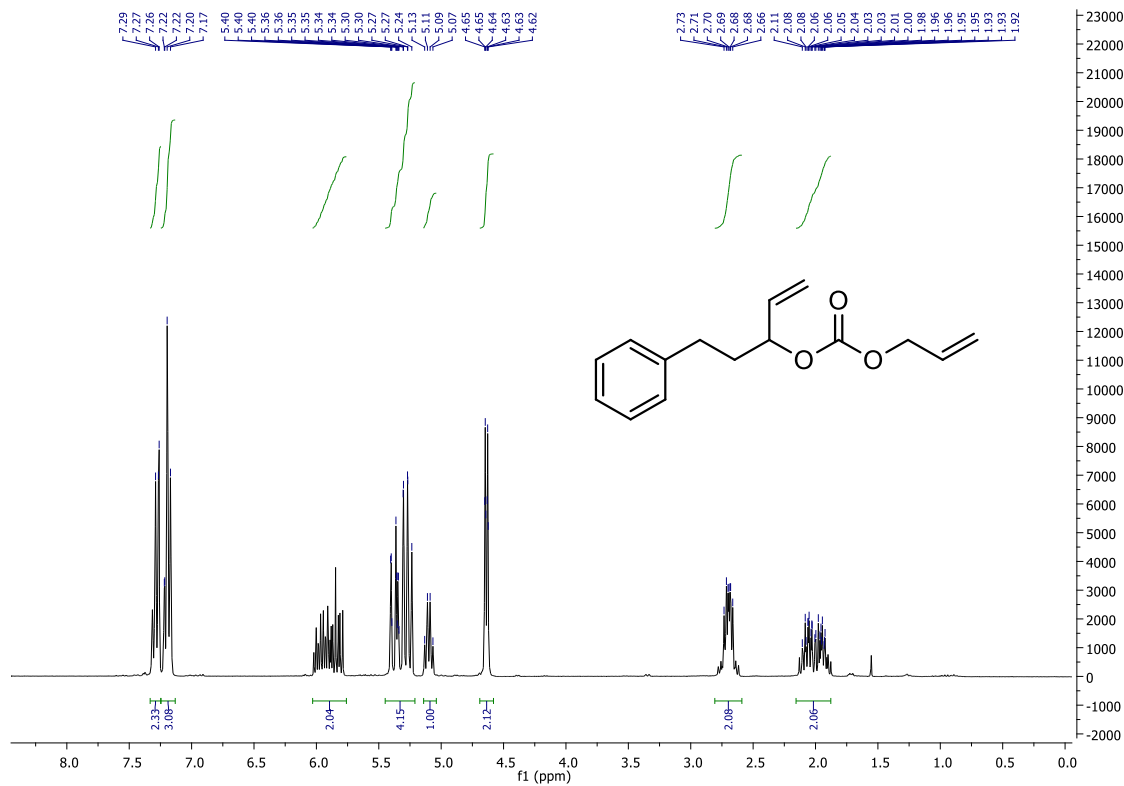


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum



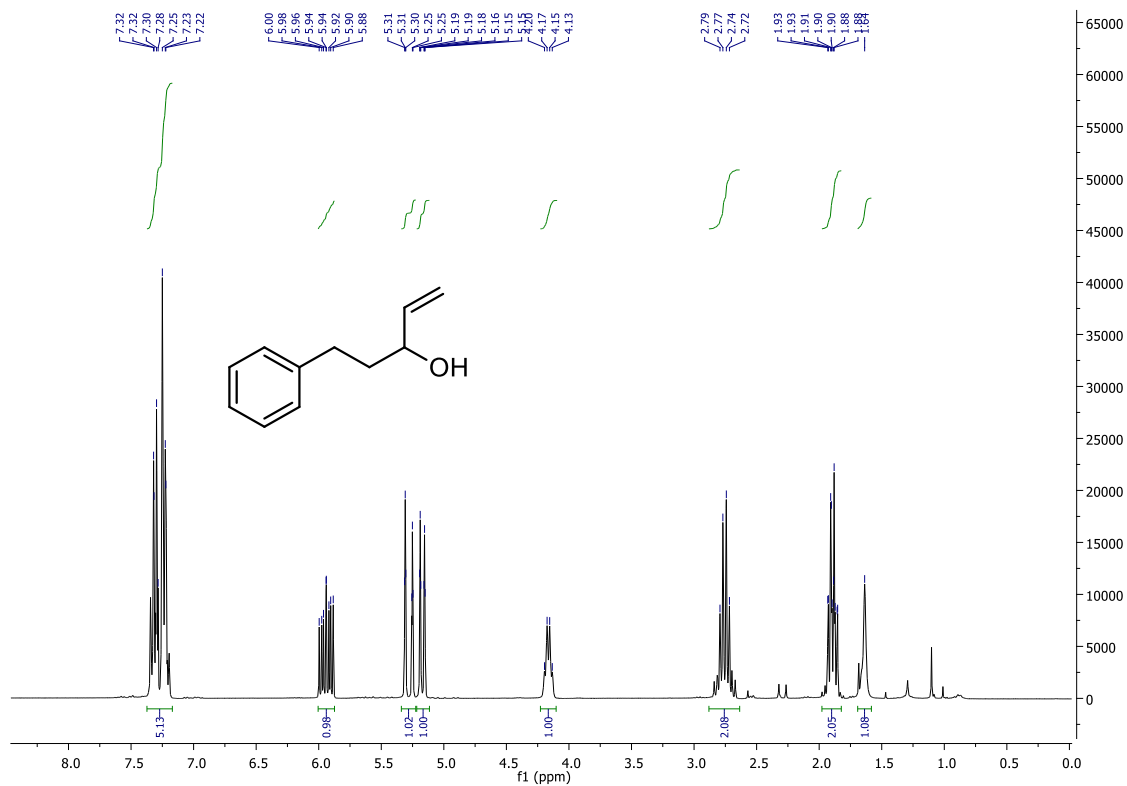
# Allyl (5-phenylpent-1-en-3-yl) carbonate (2-13)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum



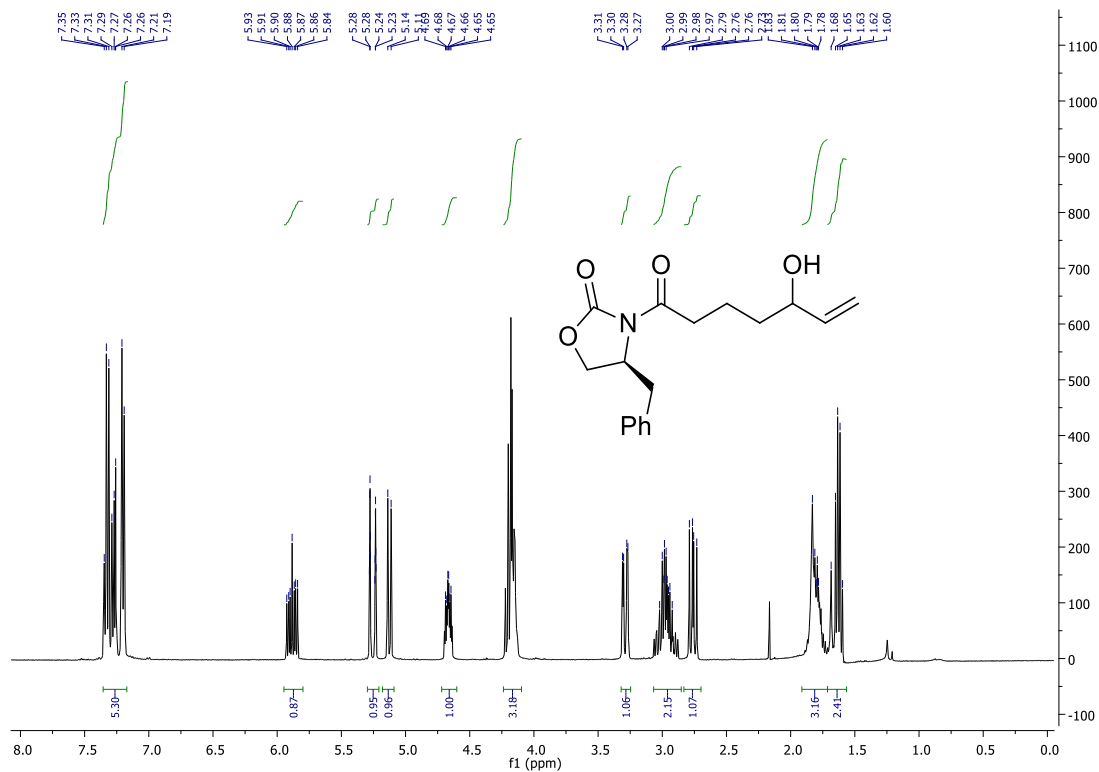
# 5-Phenylpent-1-en-3-ol (2-14)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

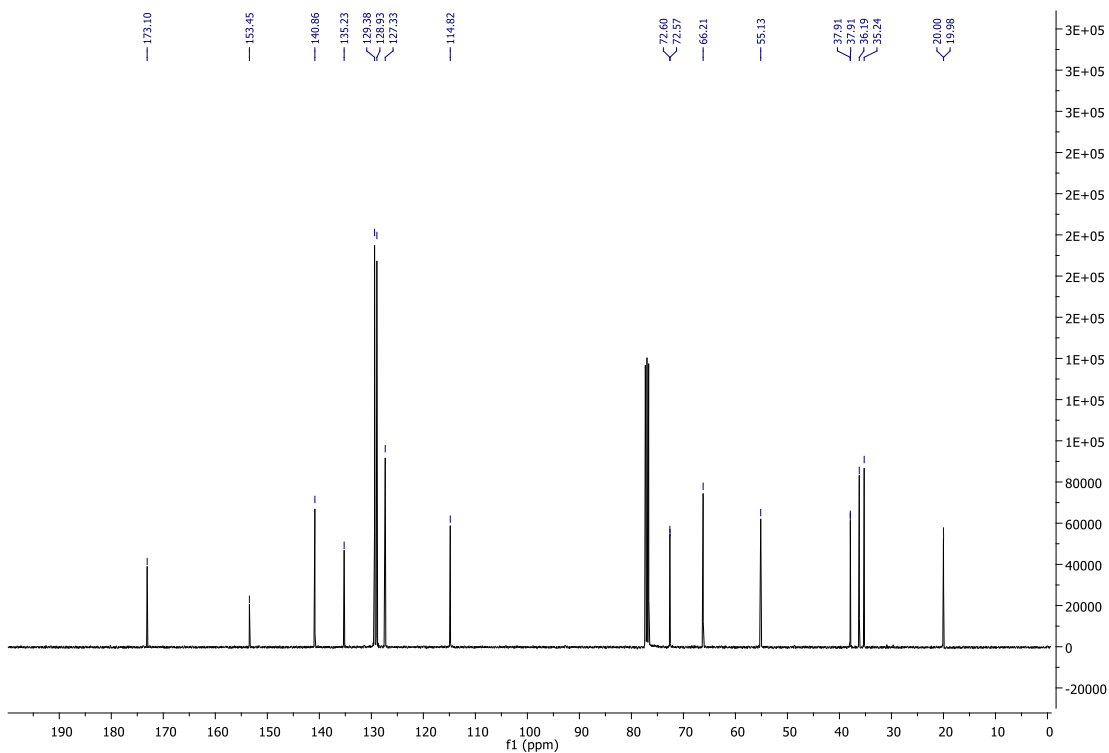


# (4S)-4-Benzyl-3-(5-hydroxyhept-6-enyl)oxazolidin-2-one (2-17)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

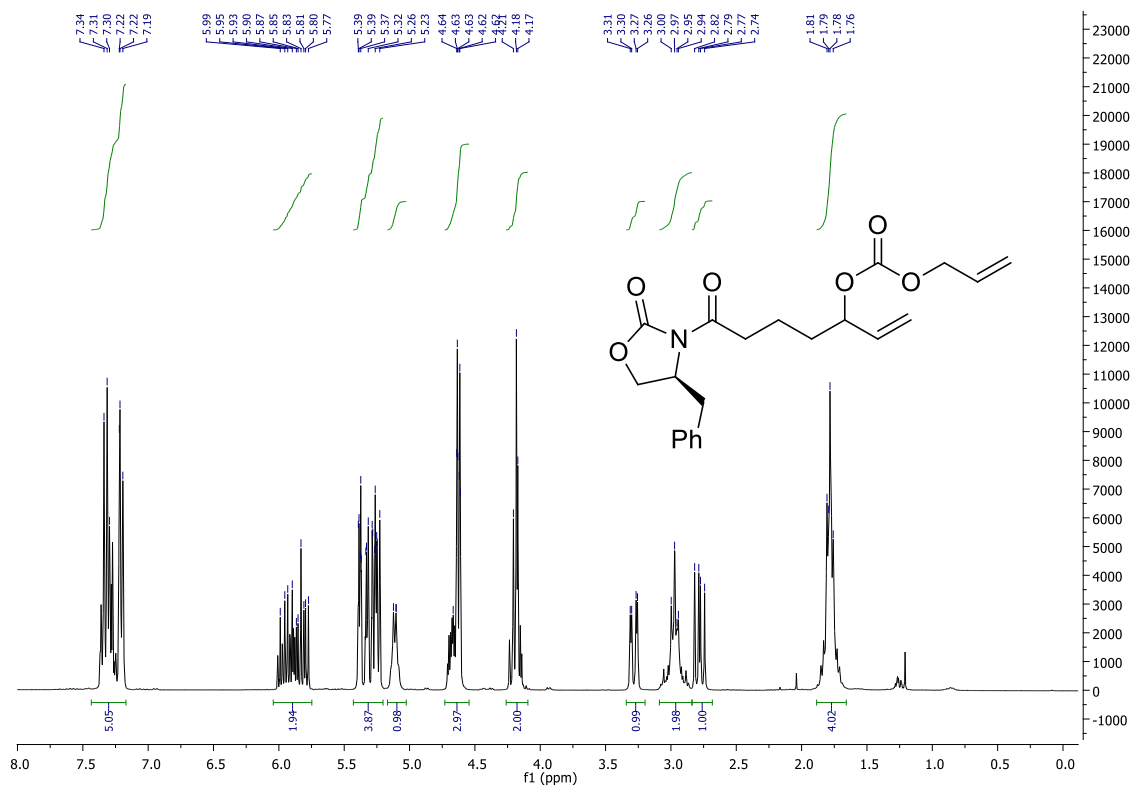


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

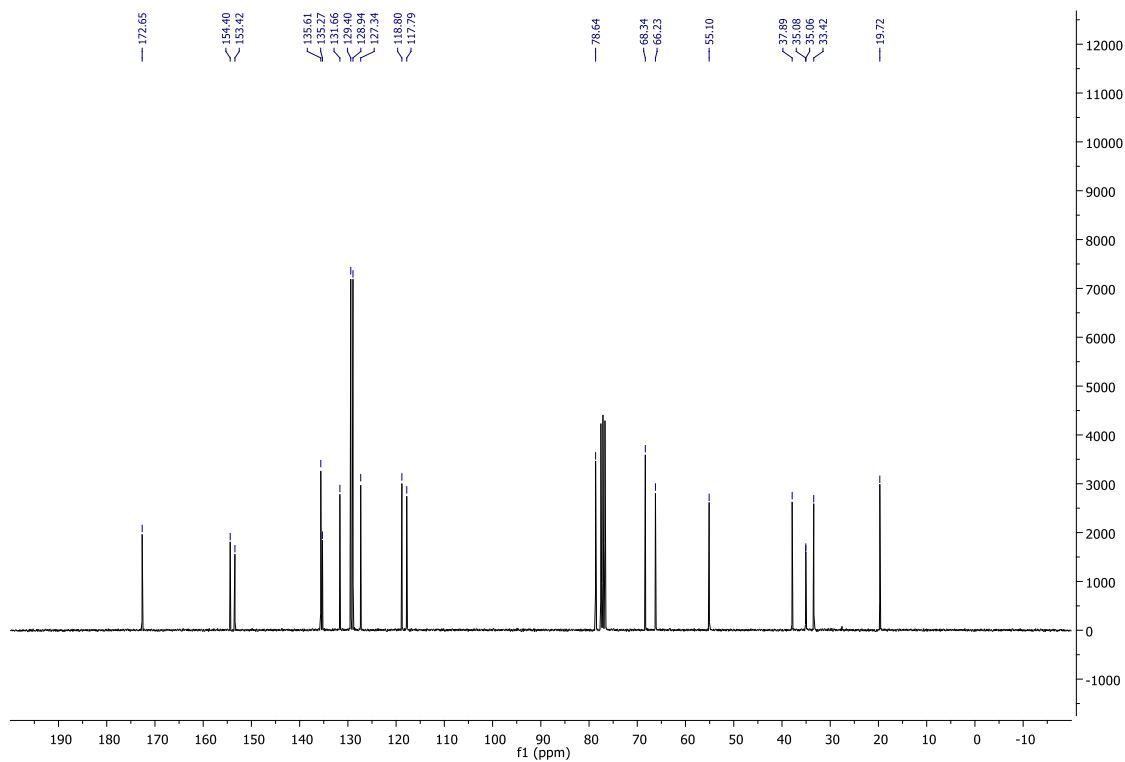


# Allyl (7-((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-oxohept-1-en-3-yl)carbonate (2-18)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum



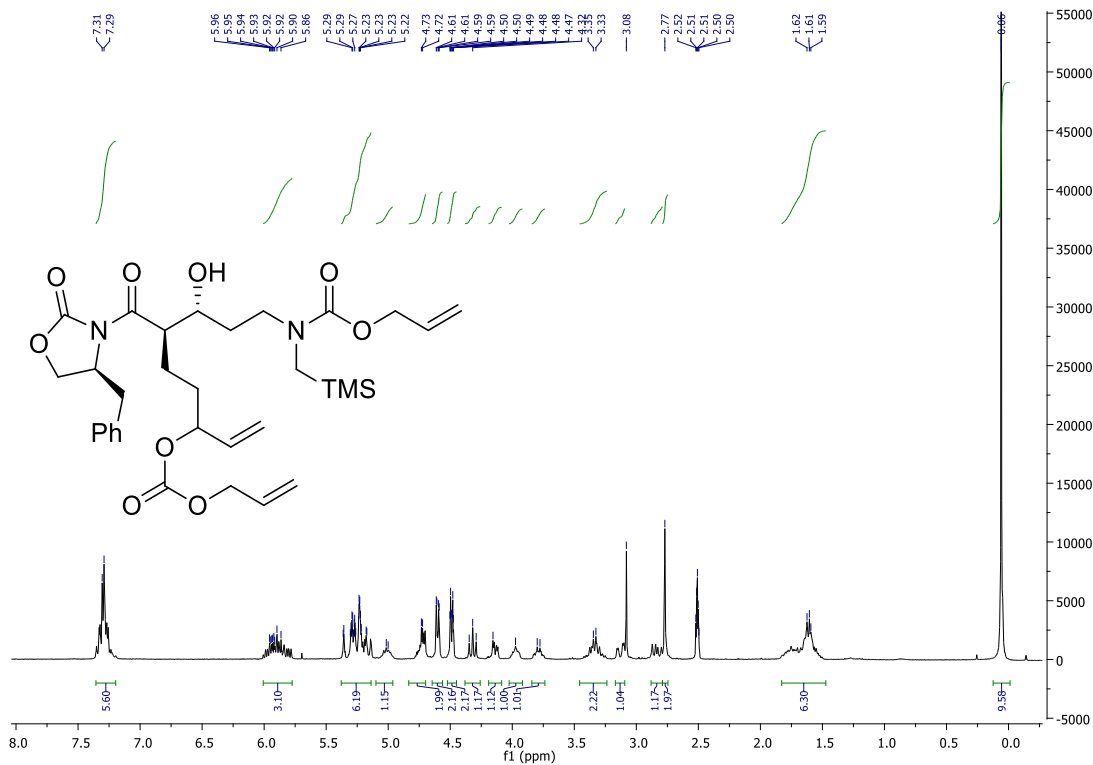
## <sup>13</sup>C-NMR spectrum



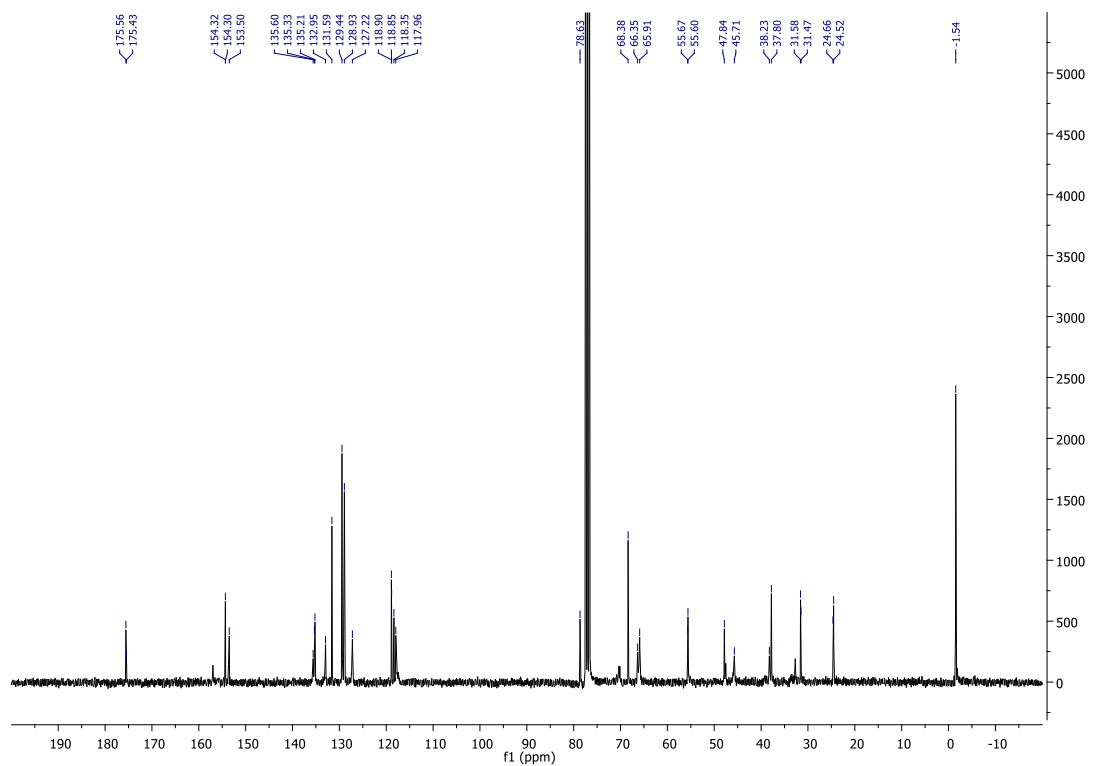


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxynon-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-19)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

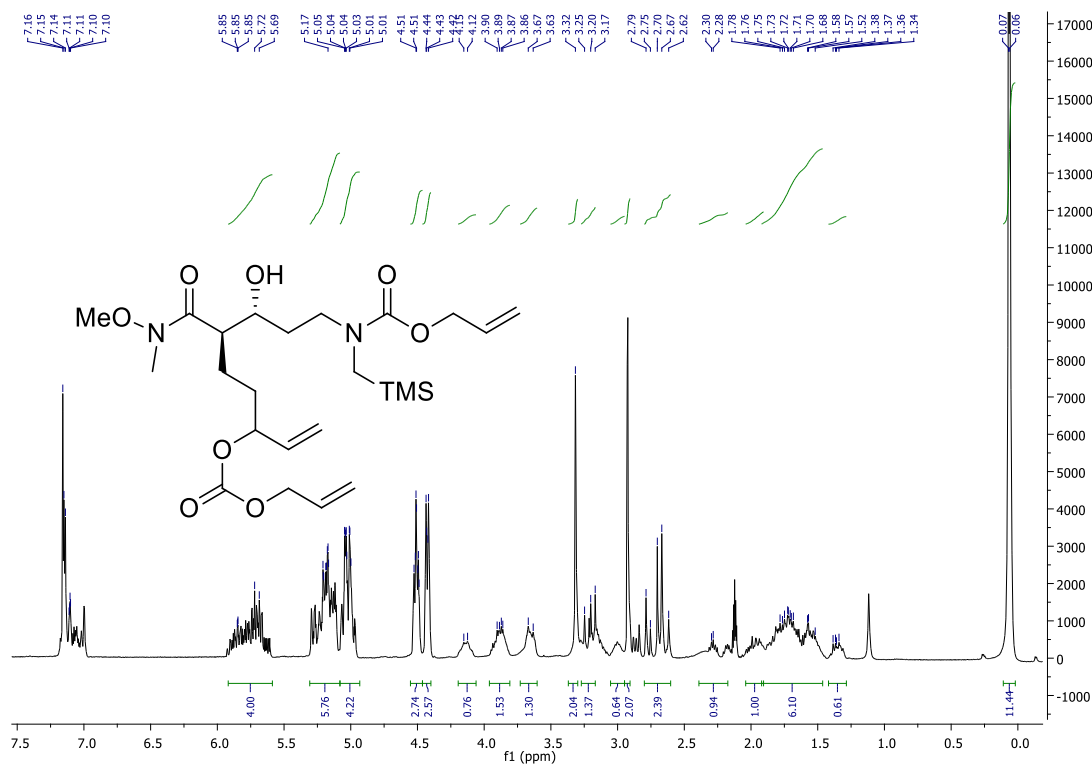


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

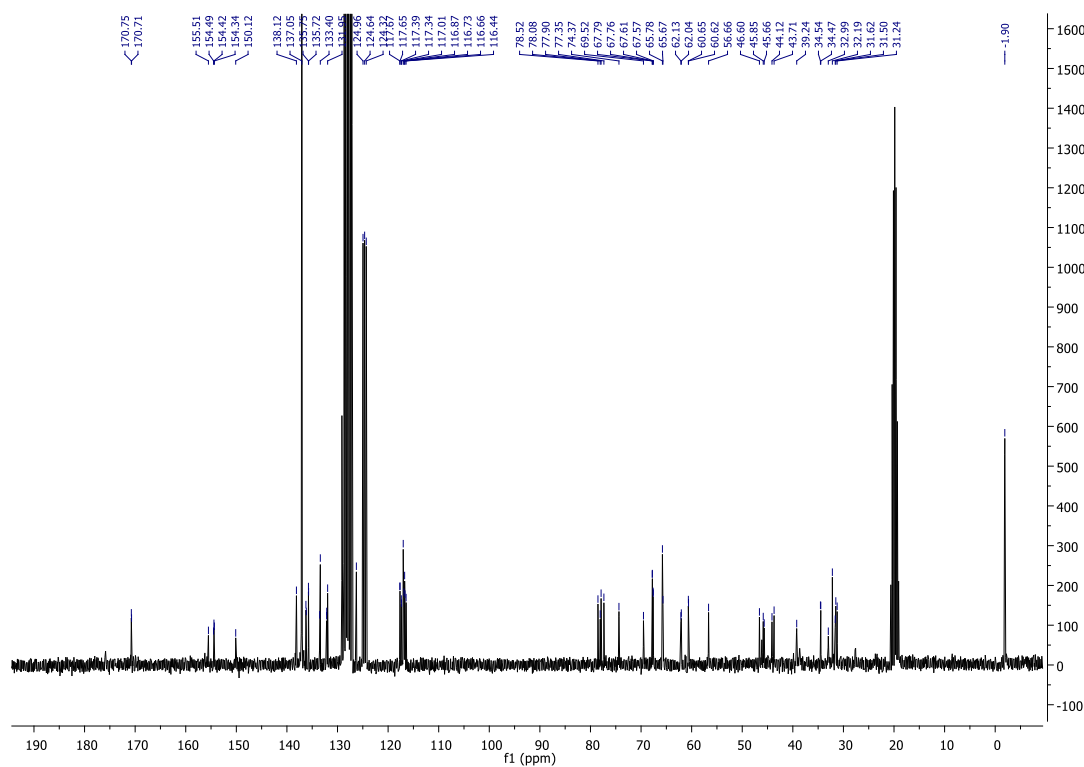


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxy-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)non-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-20)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

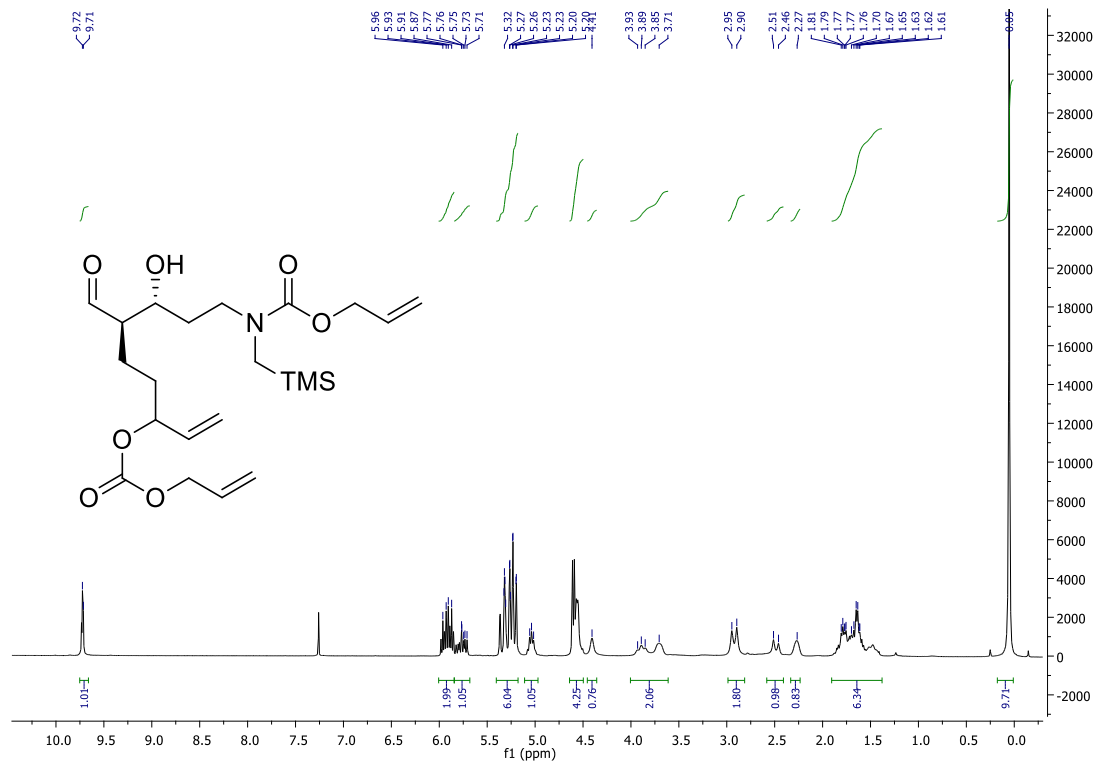


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

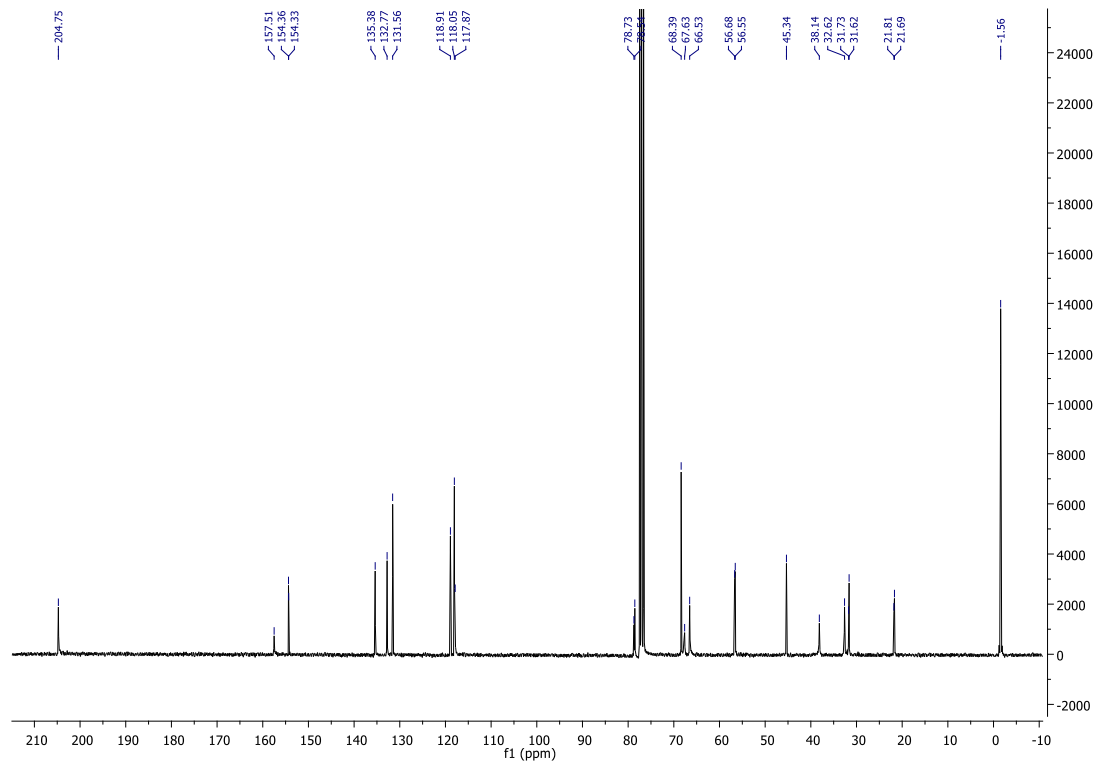


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-21)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

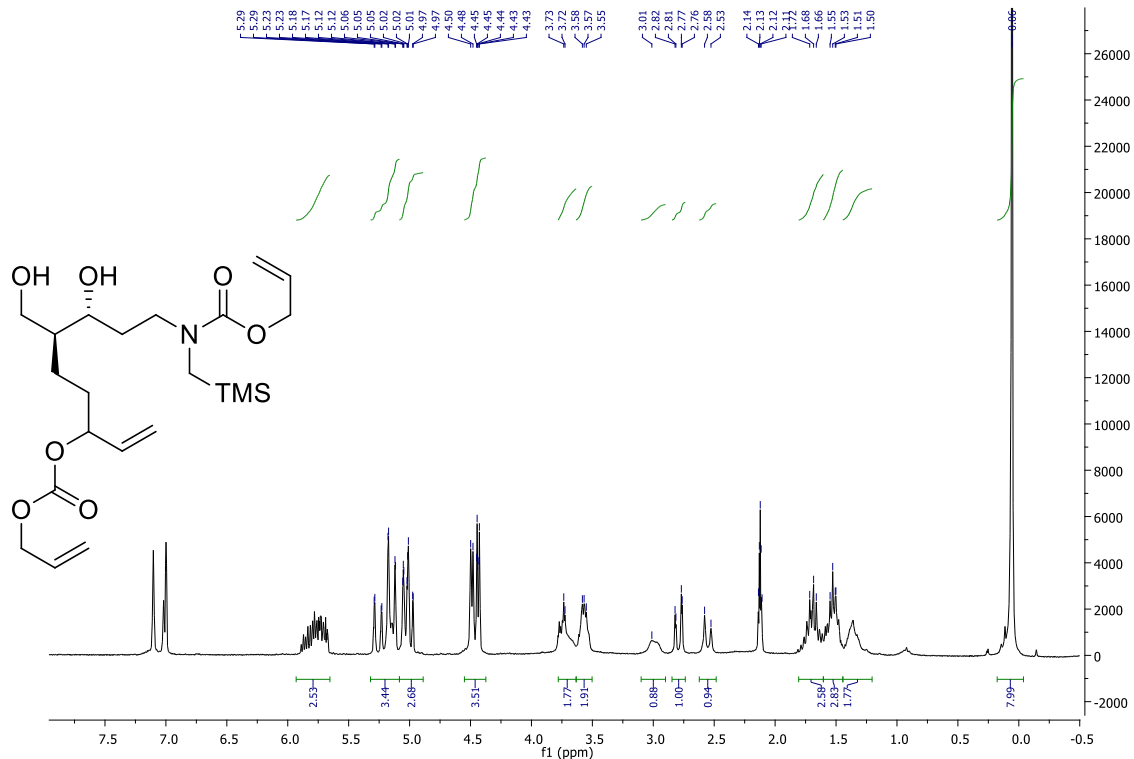


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

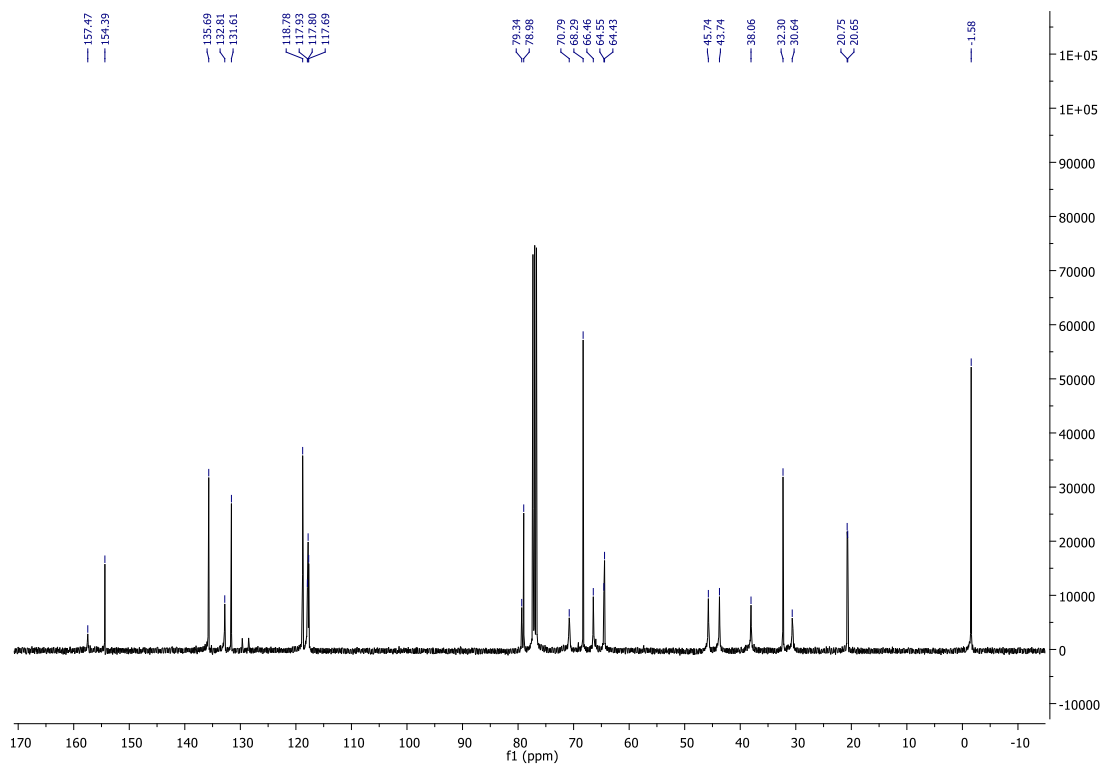


**Allyl ((3*R*,4*S*)-7-(((allyloxy)carbonyloxy)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-22)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

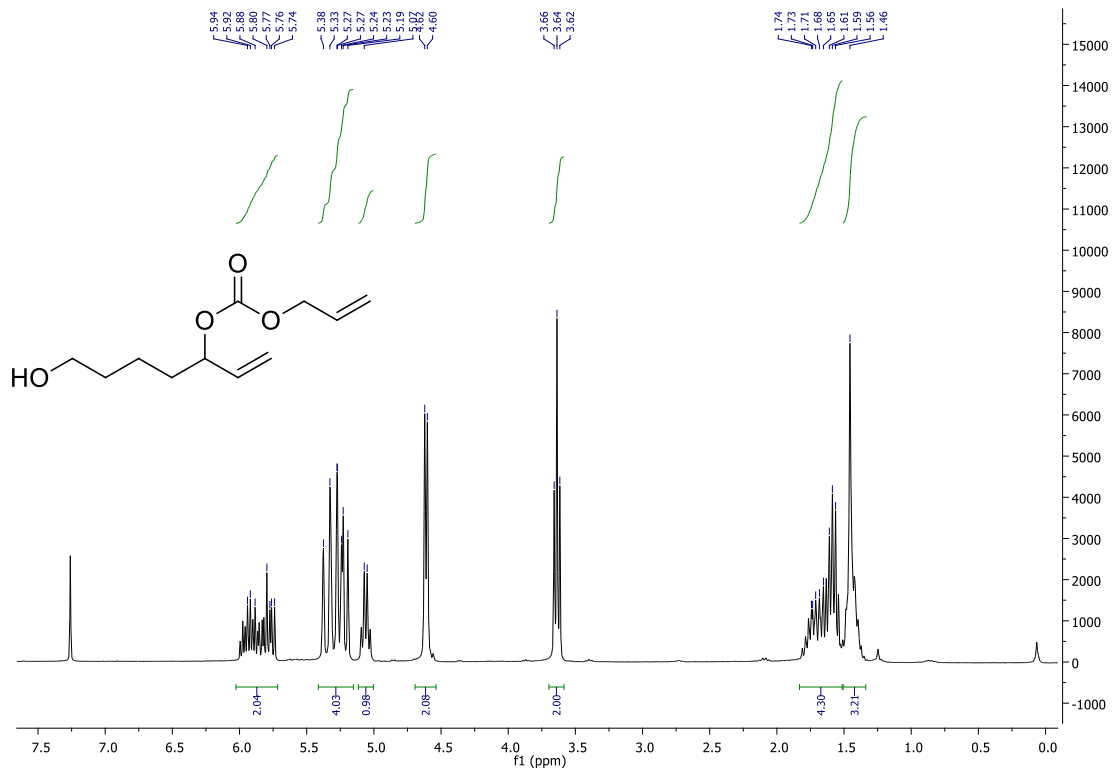


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

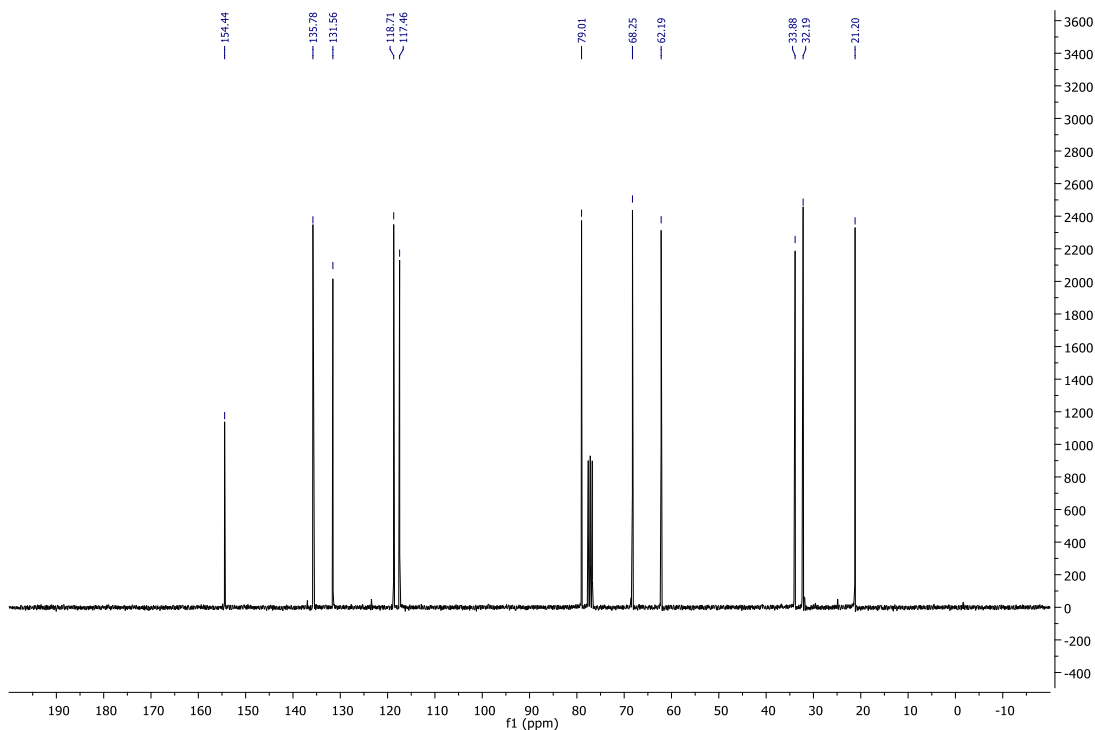


# Allyl (7-hydroxyhept-1-en-3-yl) carbonate (2-24)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

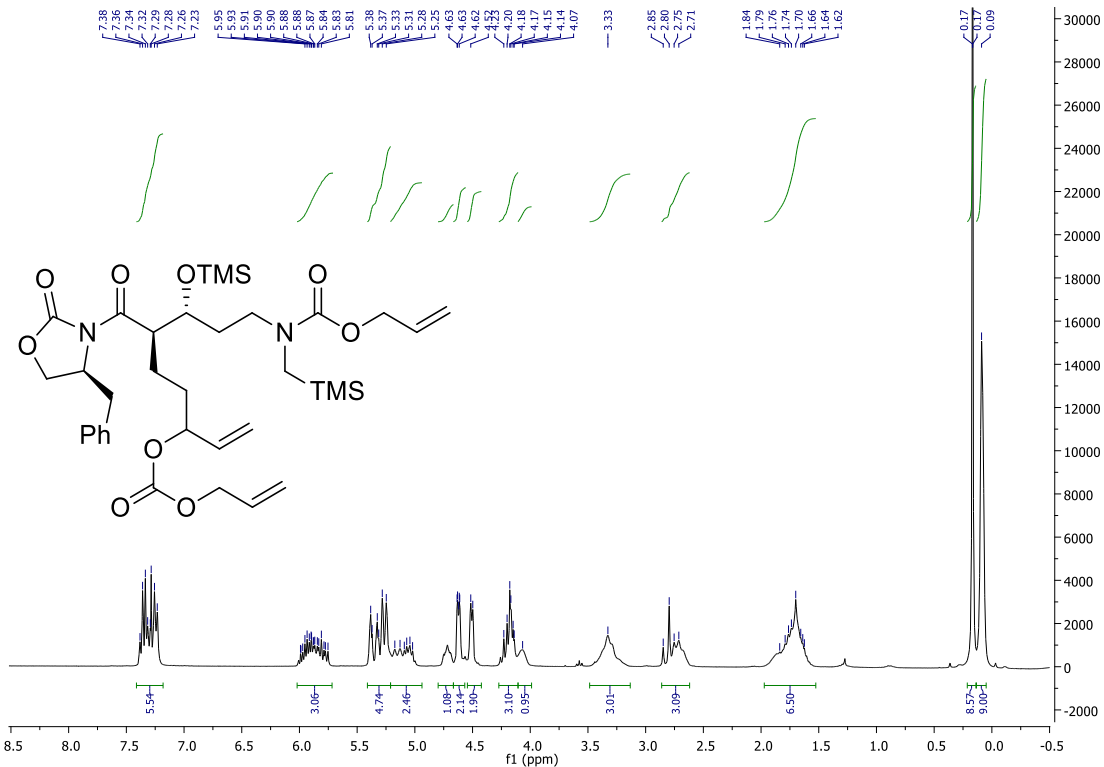


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

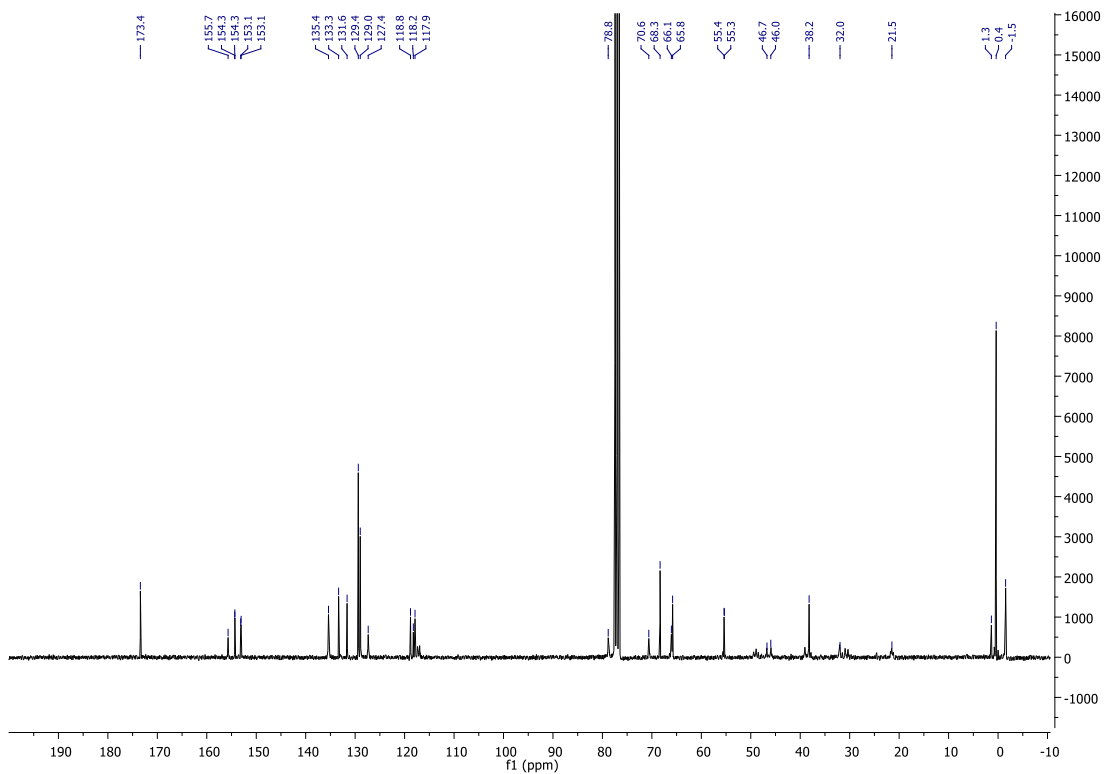


**Allyl ((3R,4R)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-(((trimethylsilyl)oxy)non-8-en-1-yl))((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-28)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

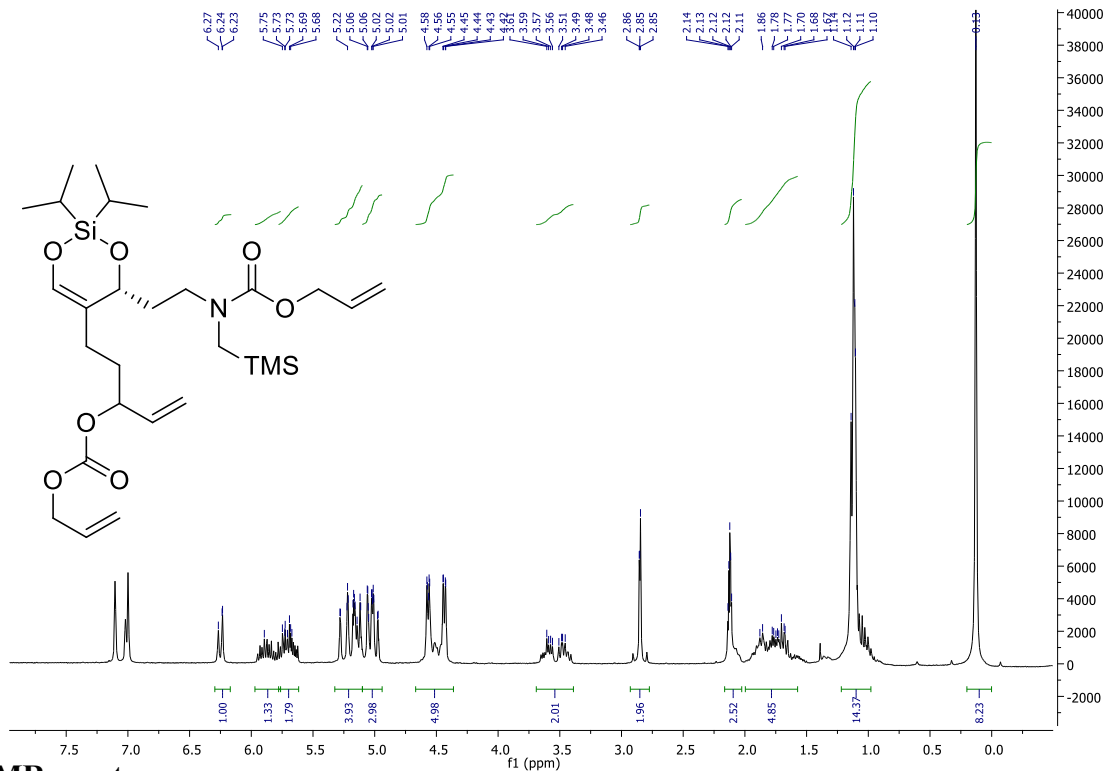


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

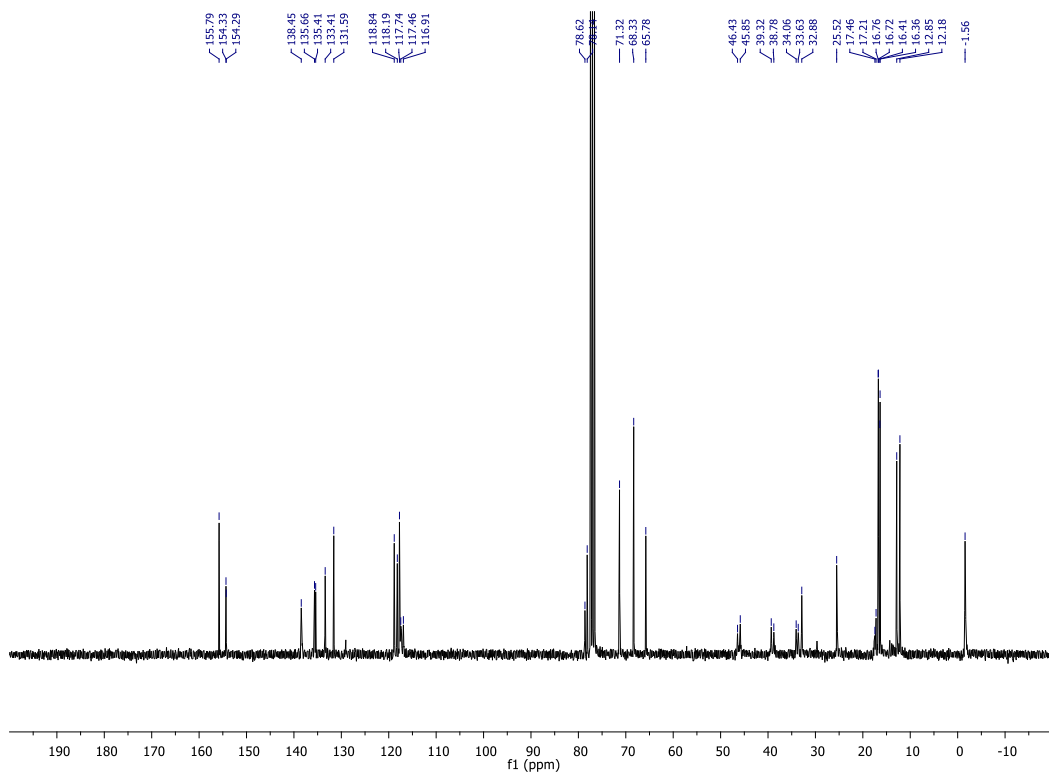


**Allyl (2-((4*R*)-5-(3-(((allyloxy)carbonyloxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)((trimethylsilyl)methyl)carbamate (2-30)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

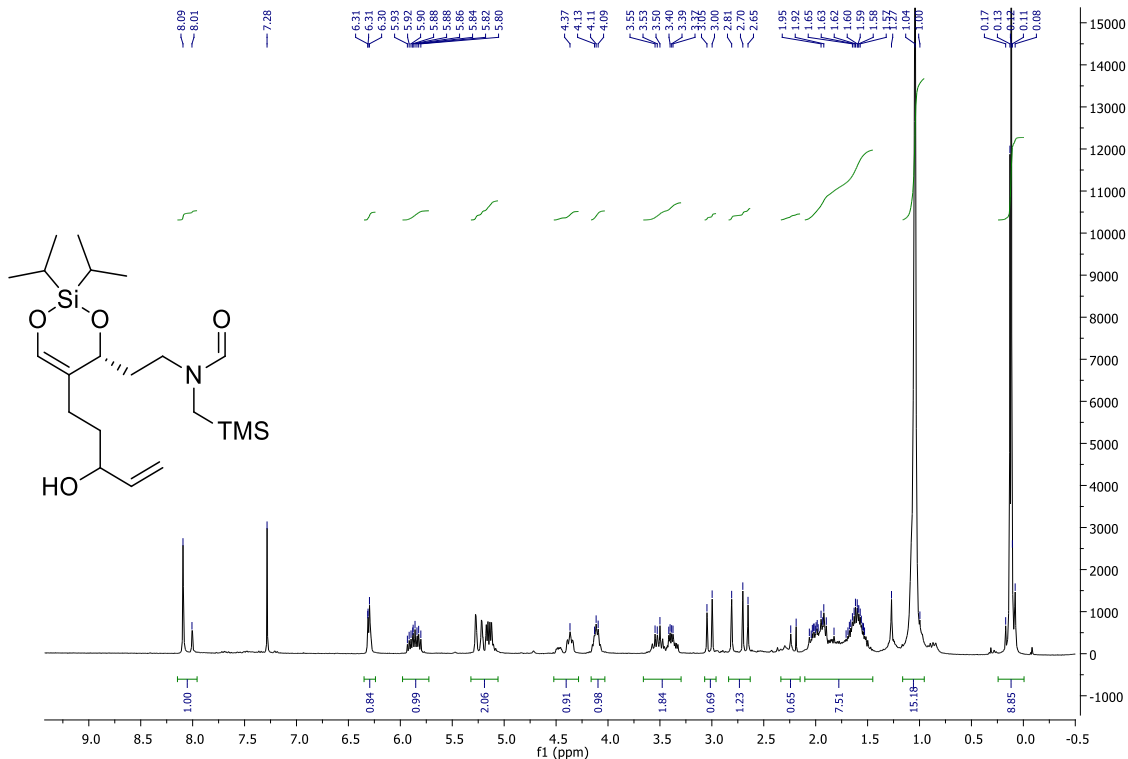


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

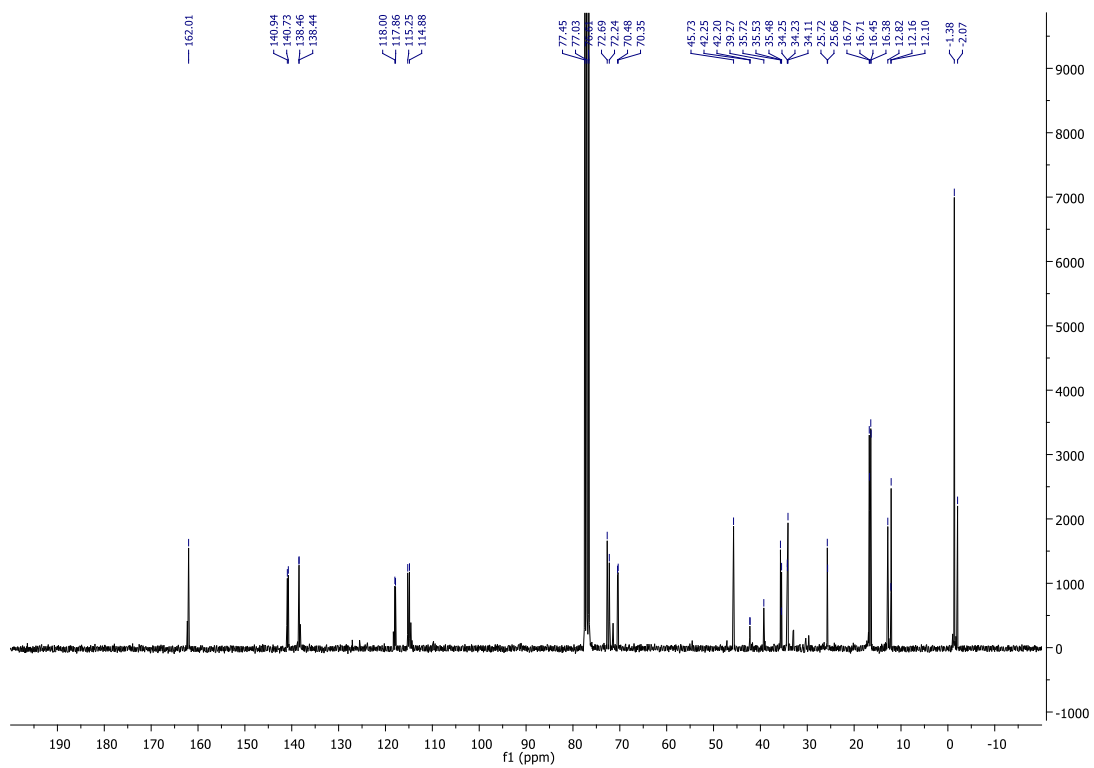


***N*-(2-((4*R*)-5-(3-Hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-*N*-((trimethylsilyl)methyl)formamide (2-32)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



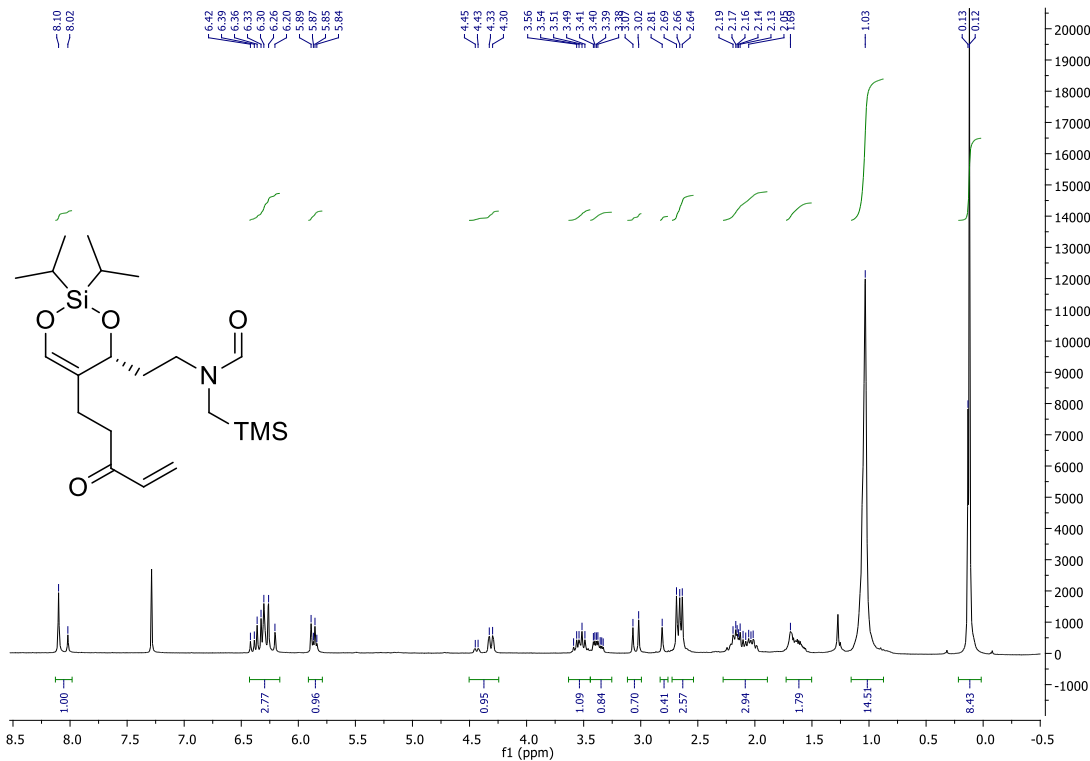
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



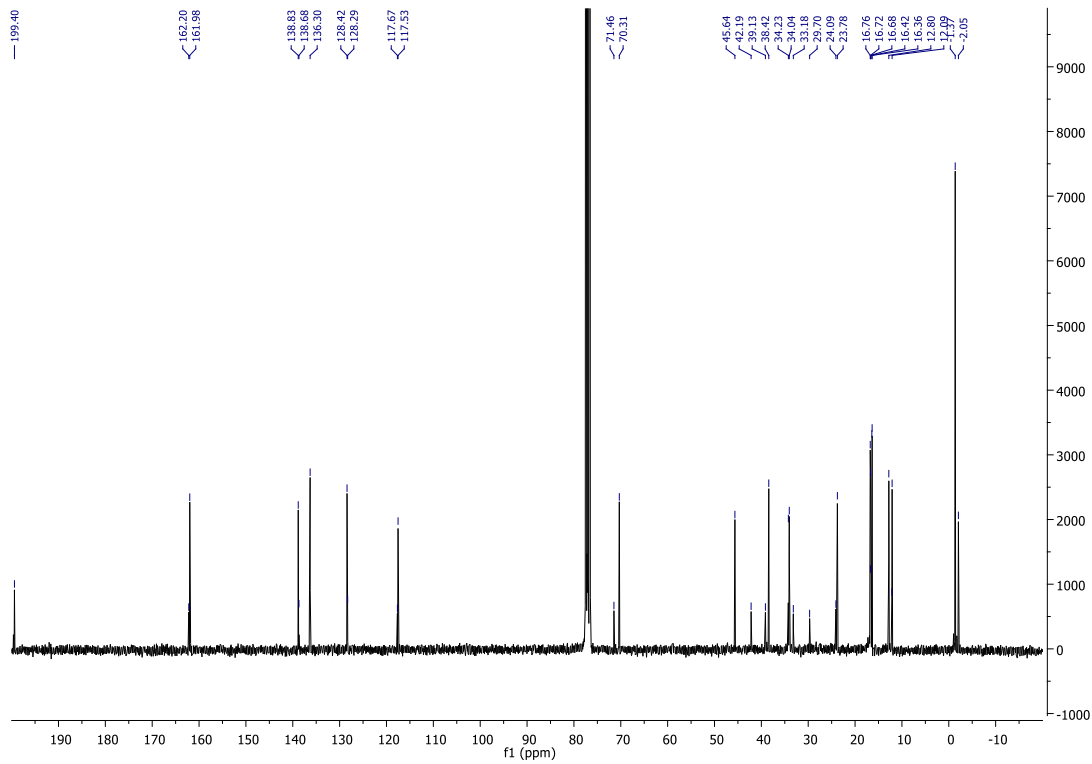


**(R)-N-(2-(2,2-Diisopropyl-5-(3-oxopent-4-en-1-yl)-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)methyl)formamide (2-33)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

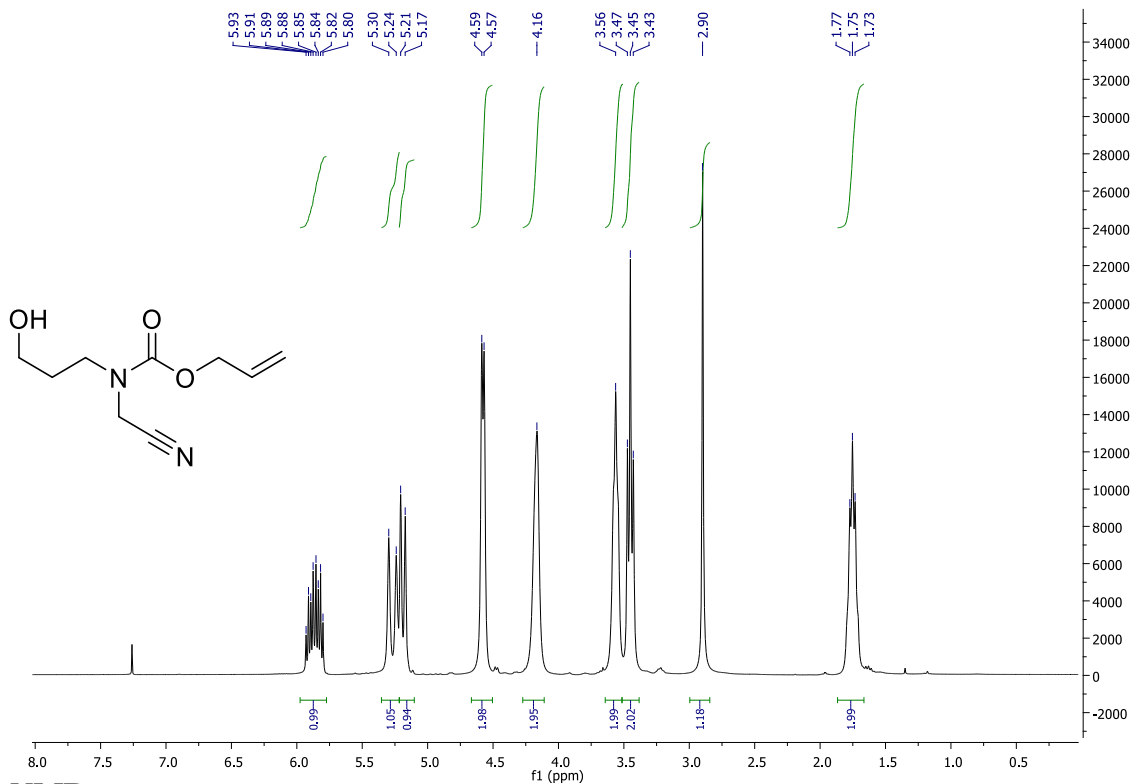


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

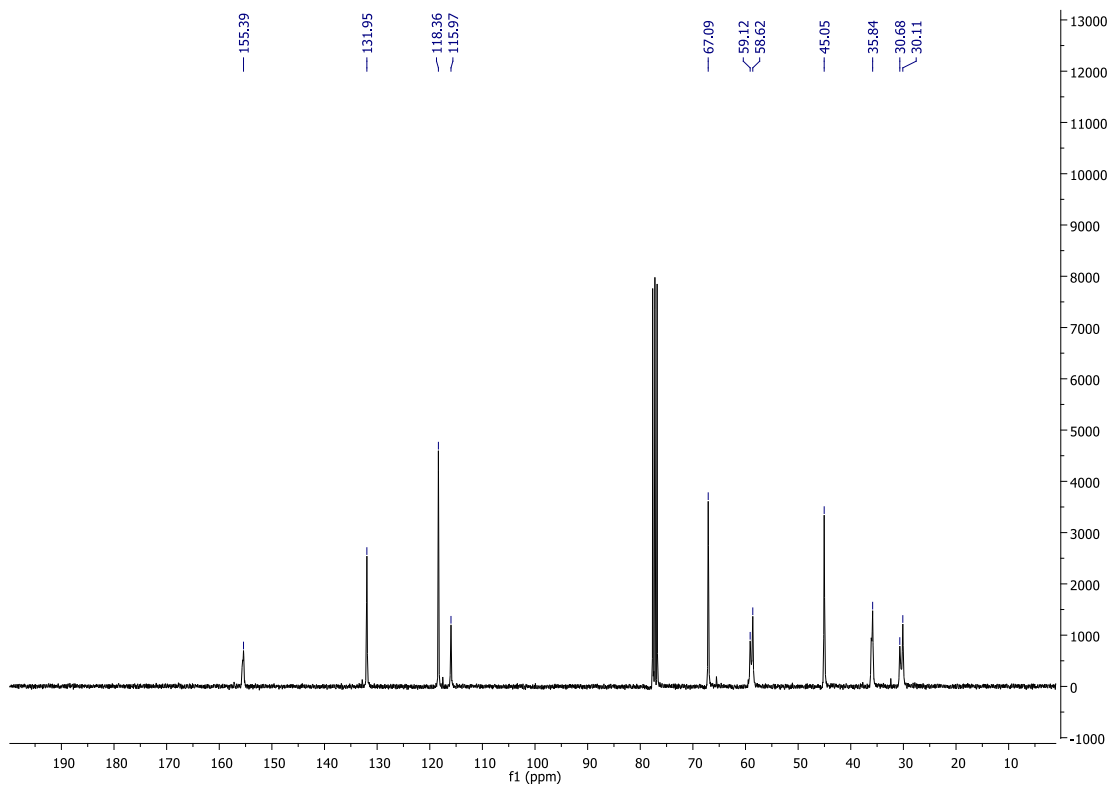


# Allyl (cyanomethyl)(3-hydroxypropyl)carbamate (2-35)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

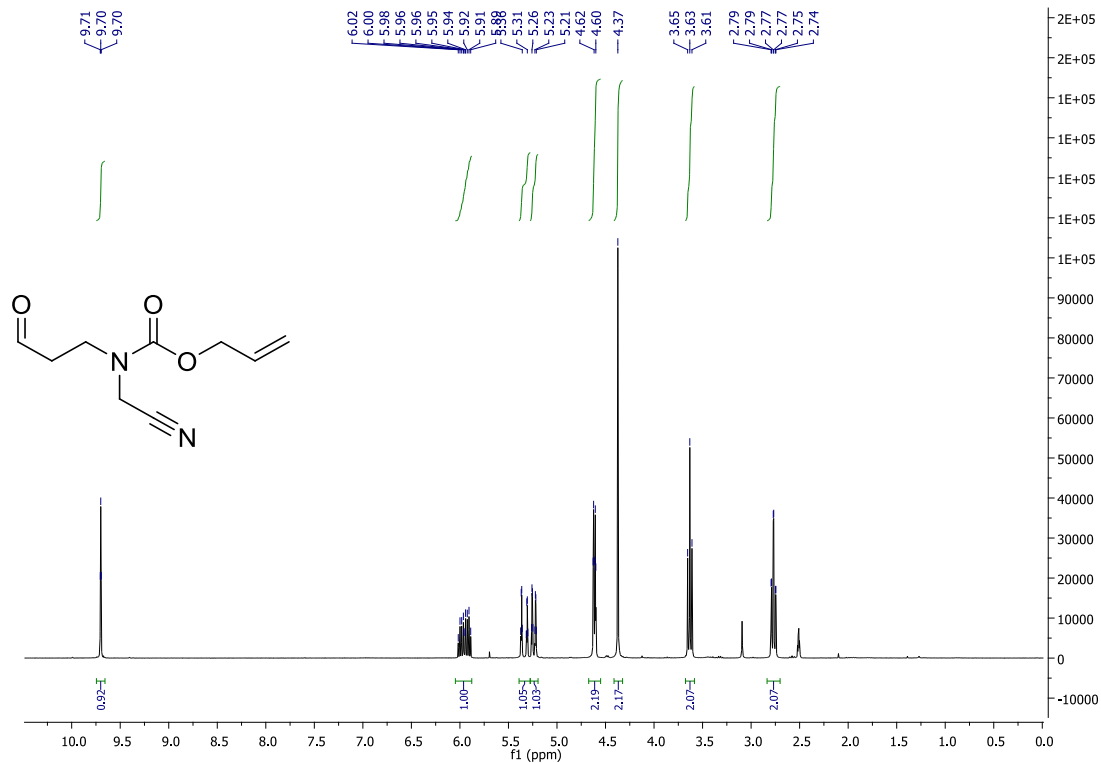


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

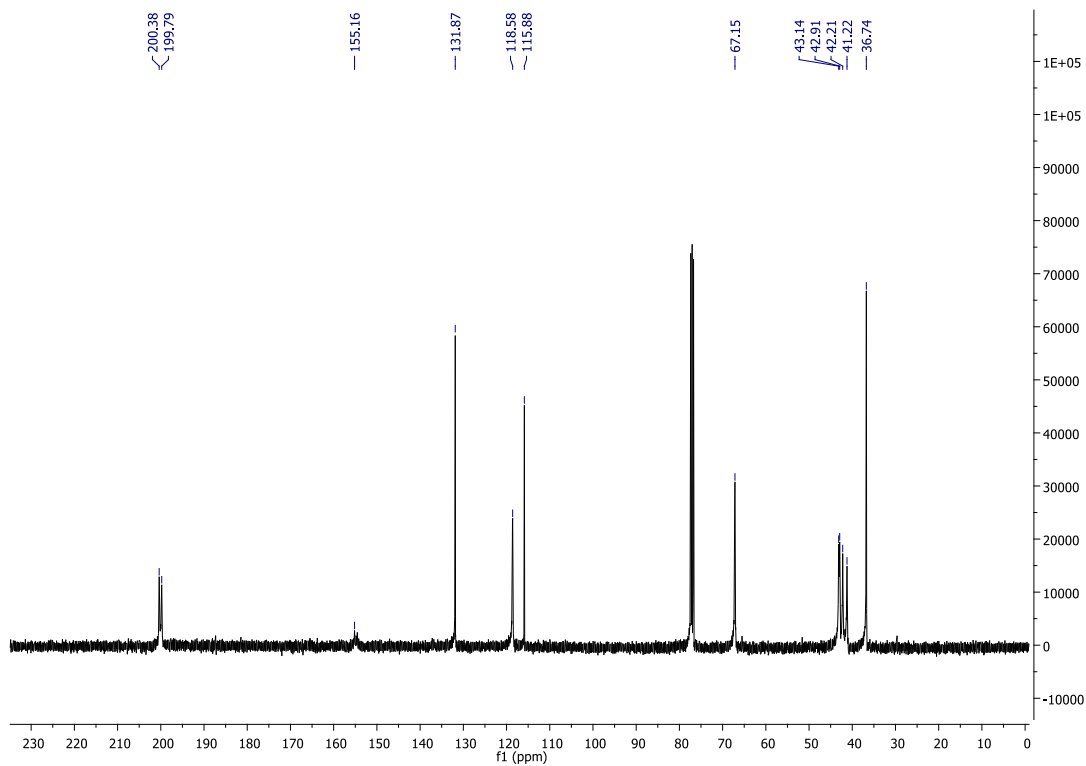


# Allyl (cyanomethyl)(3-oxopropyl)carbamate (2-36)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

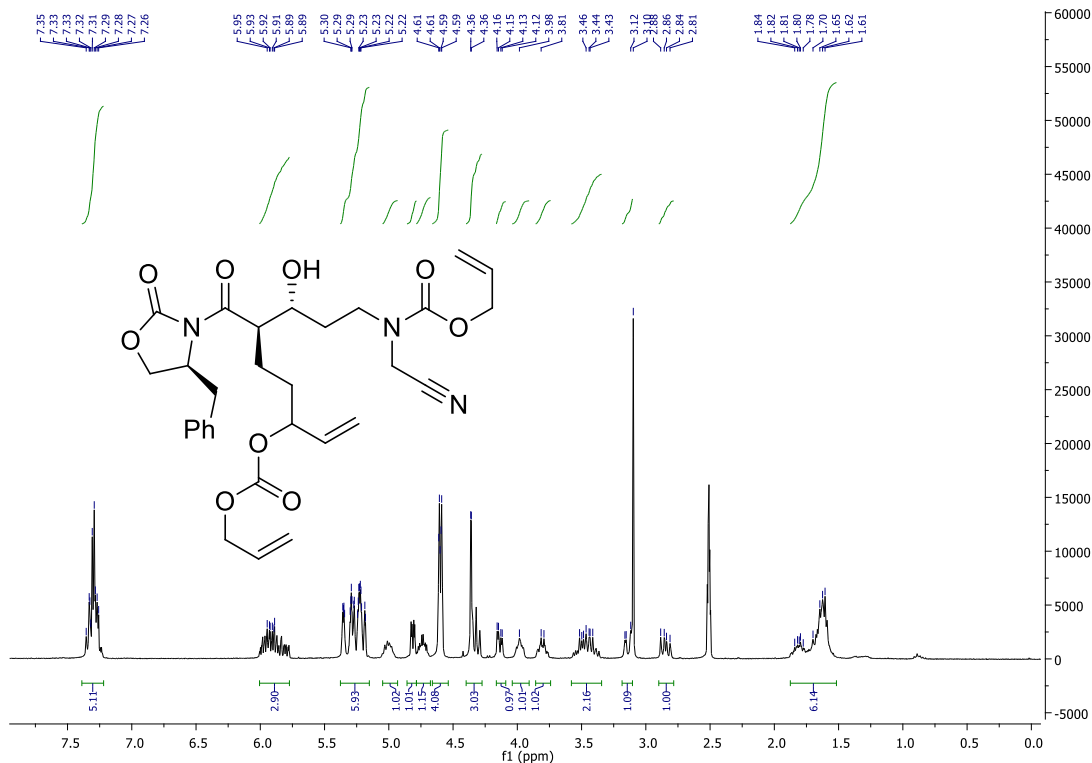


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

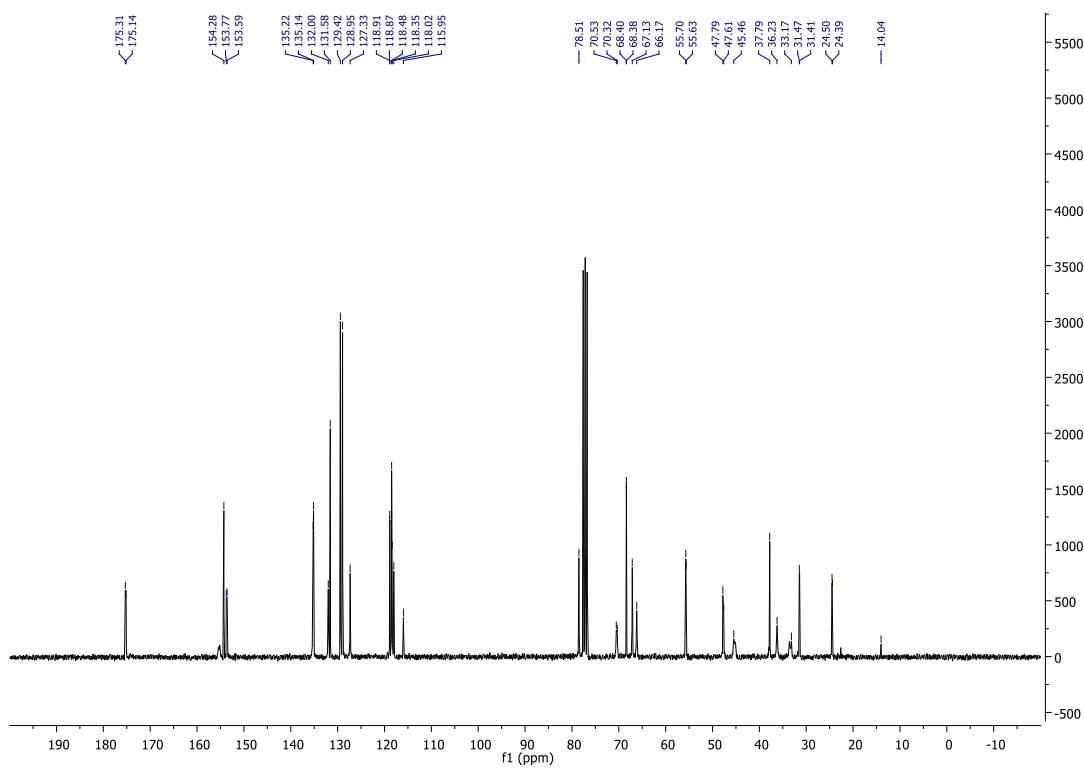


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxynon-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-37)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

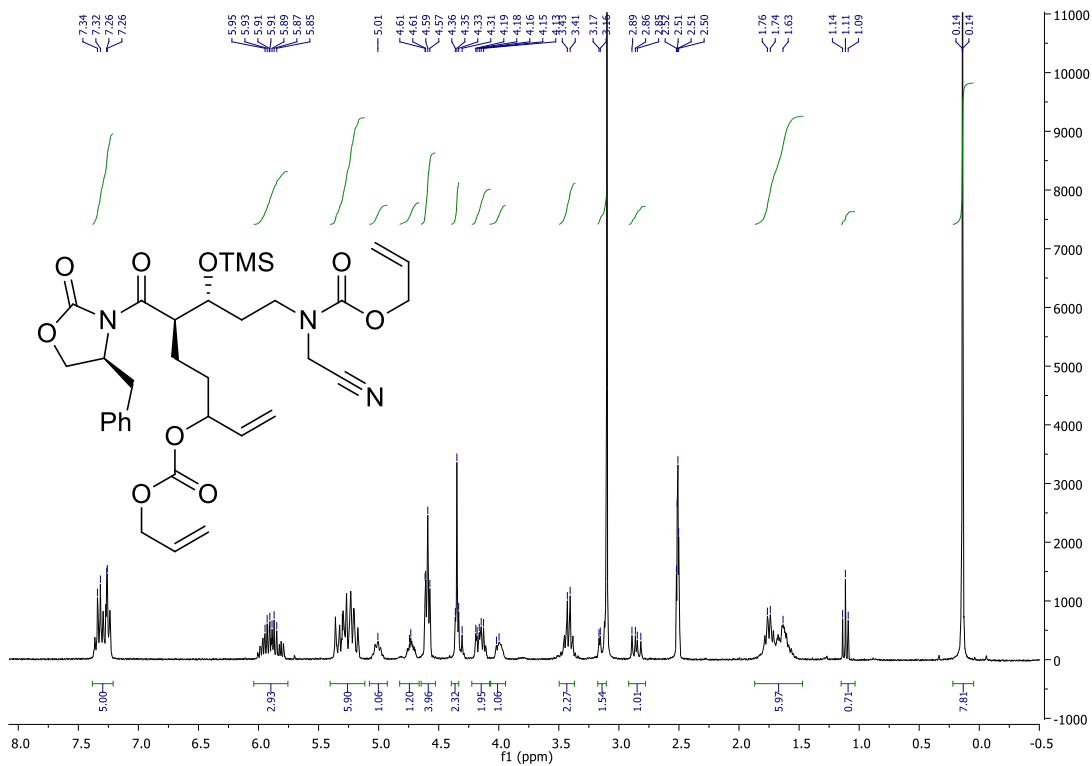


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

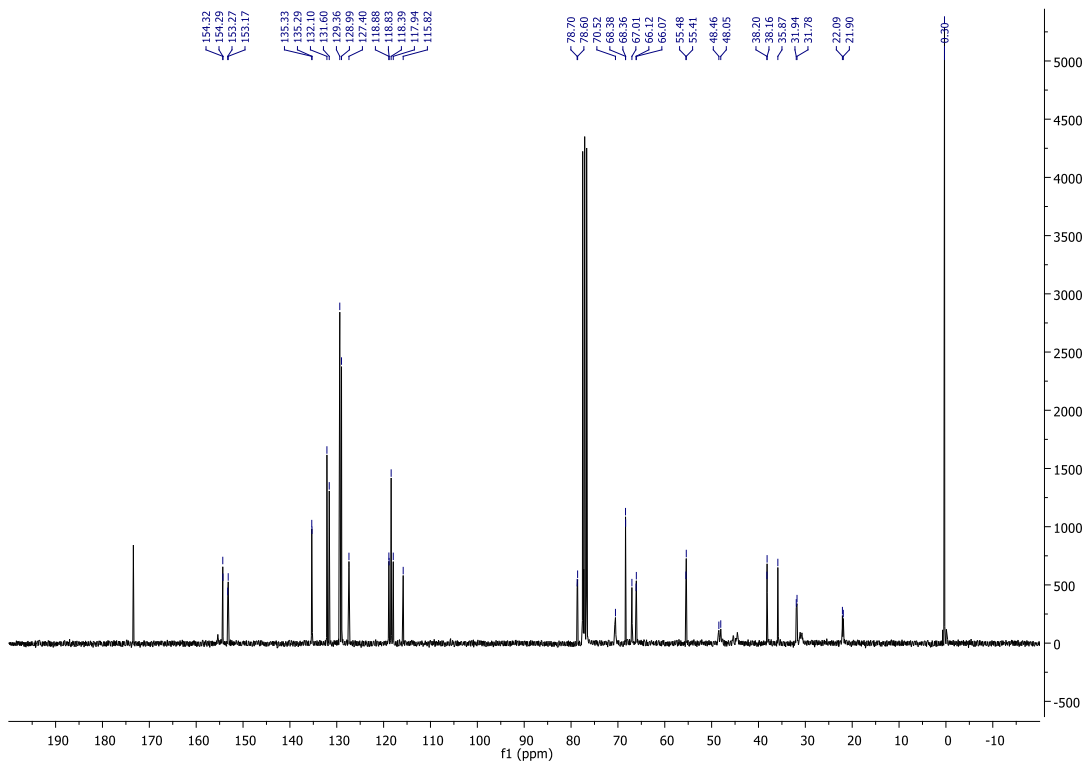


**Allyl ((3*R*,4*R*)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-((trimethylsilyl)oxy)non-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-38)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

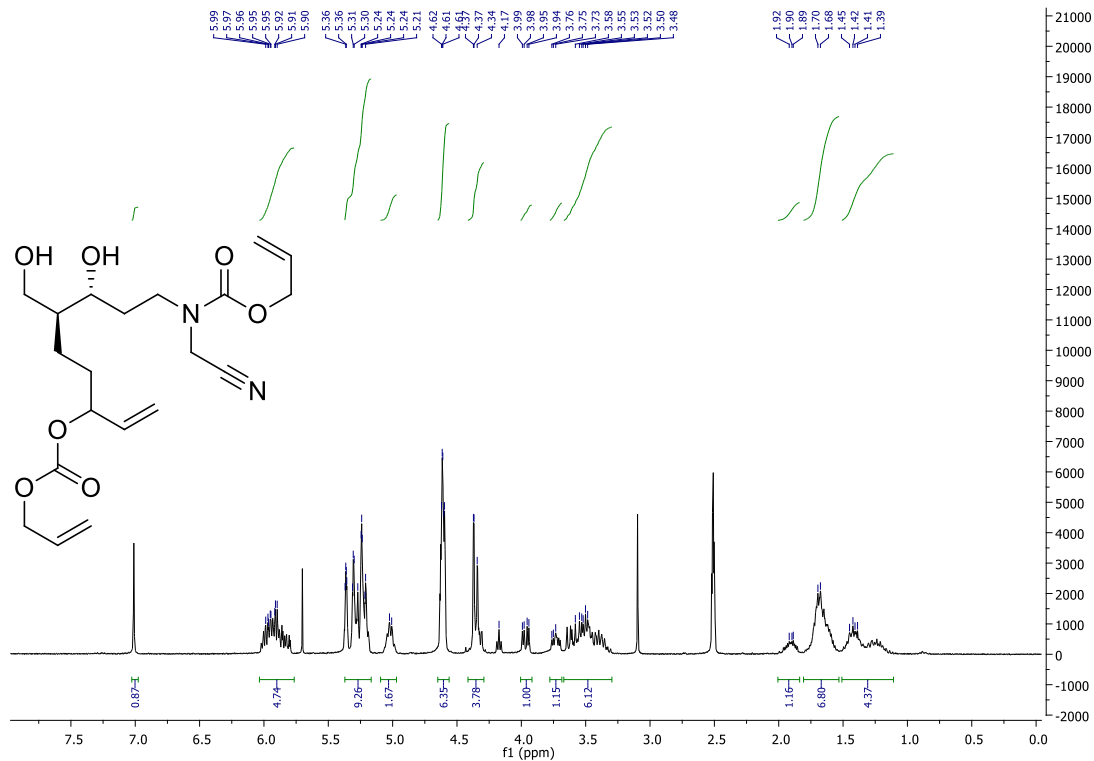


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

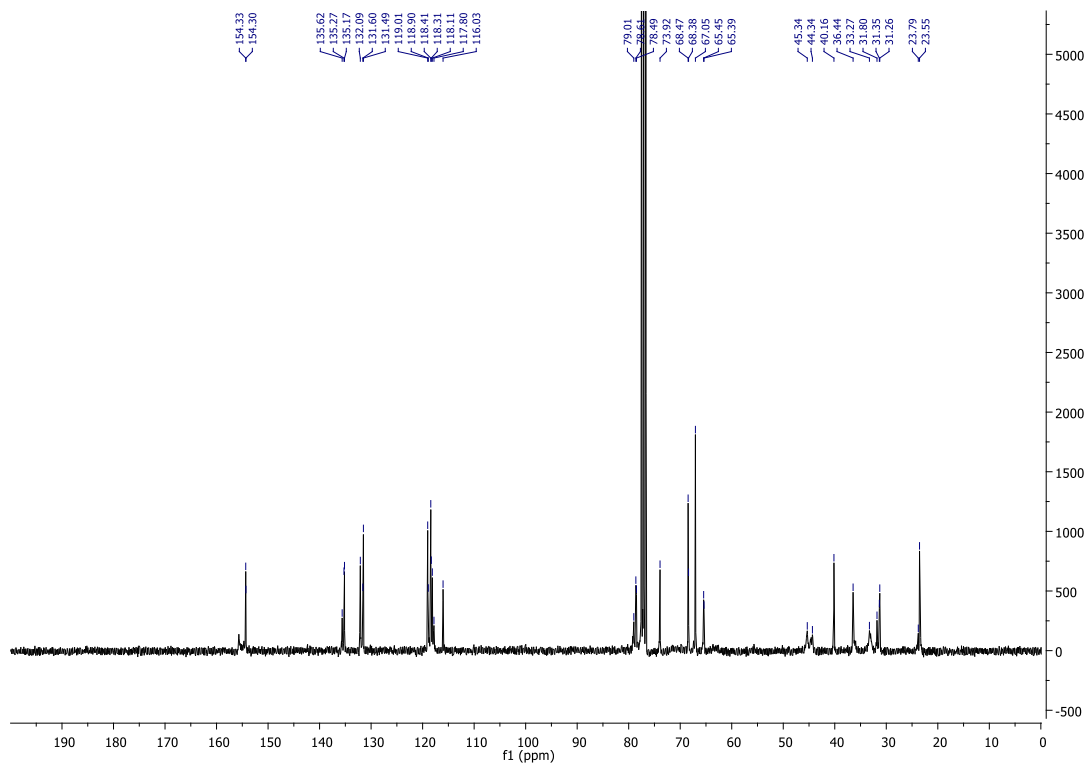


**Allyl ((3*R*,4*S*)-7-(((allyloxy)carbonyloxy)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-39)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

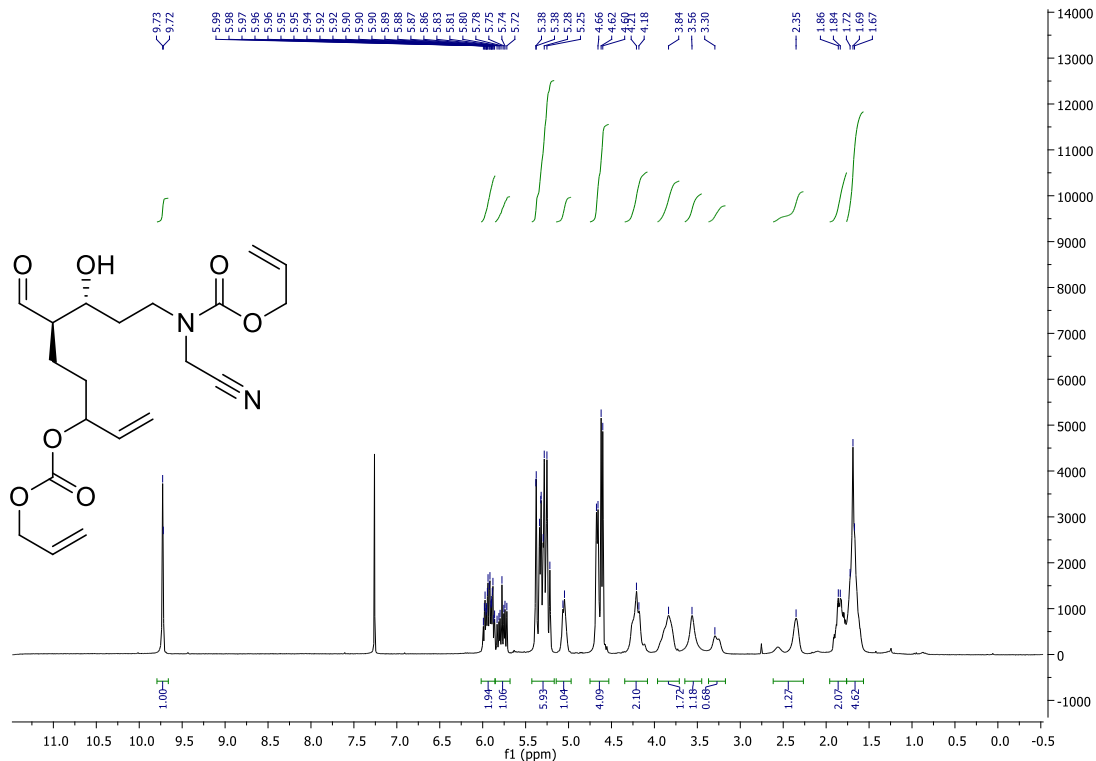


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

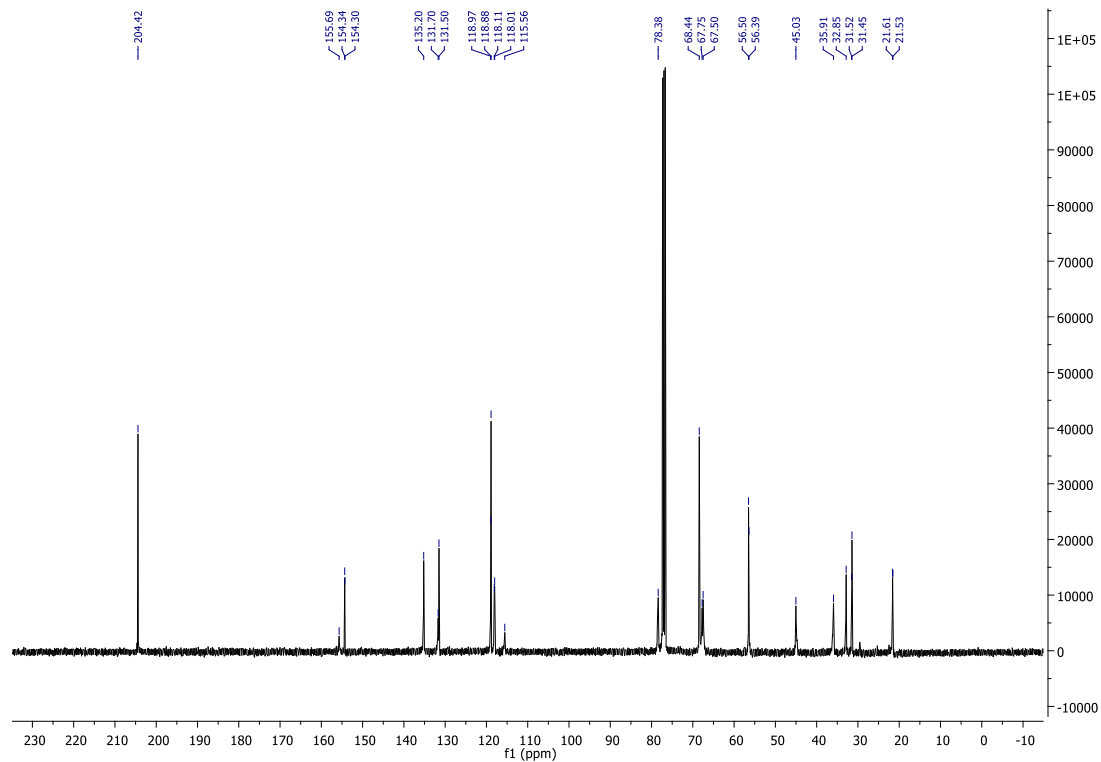


**Allyl ((3R,4R)-7-(((allyloxy)carbonyl)oxy)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-40)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

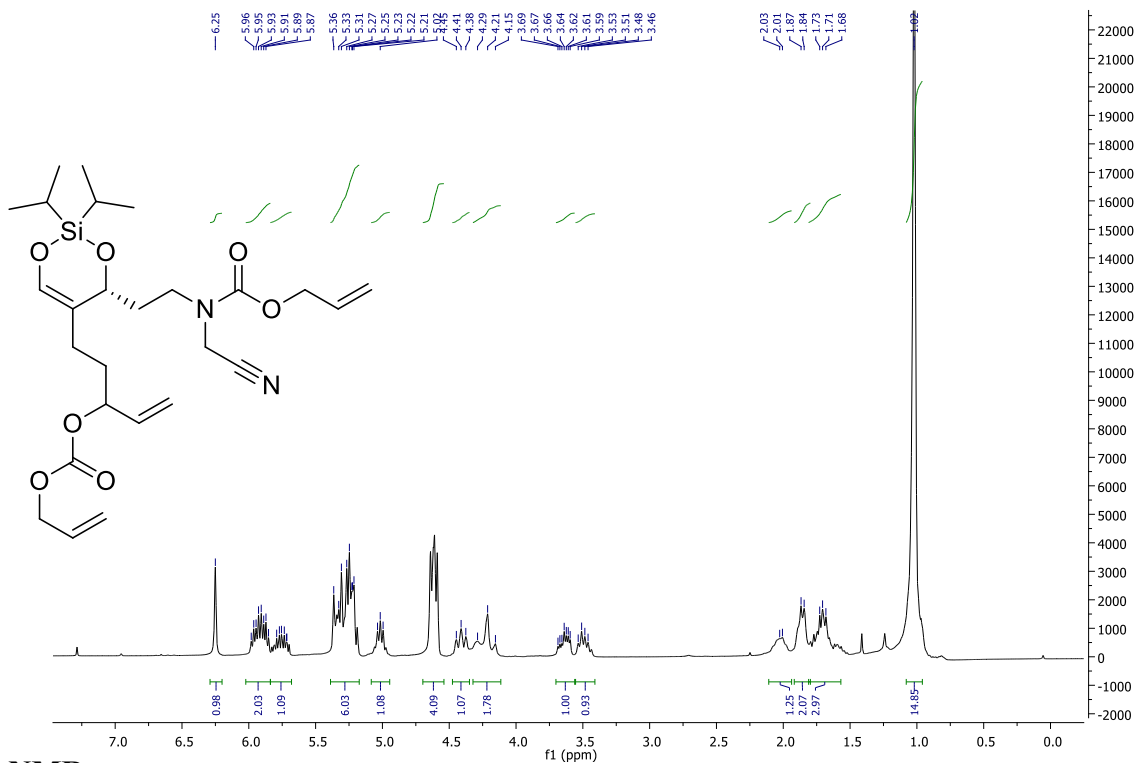


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

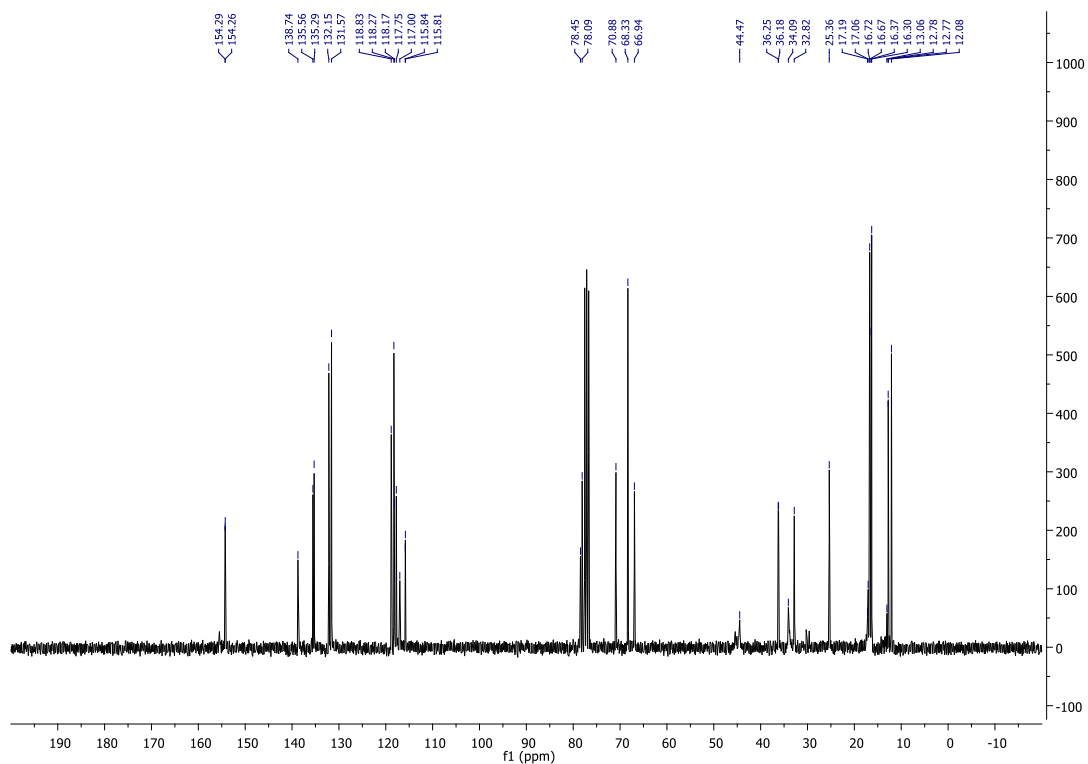


***N*-(Cyanomethyl)-*N*-(2-((4*R*)-5-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-41)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



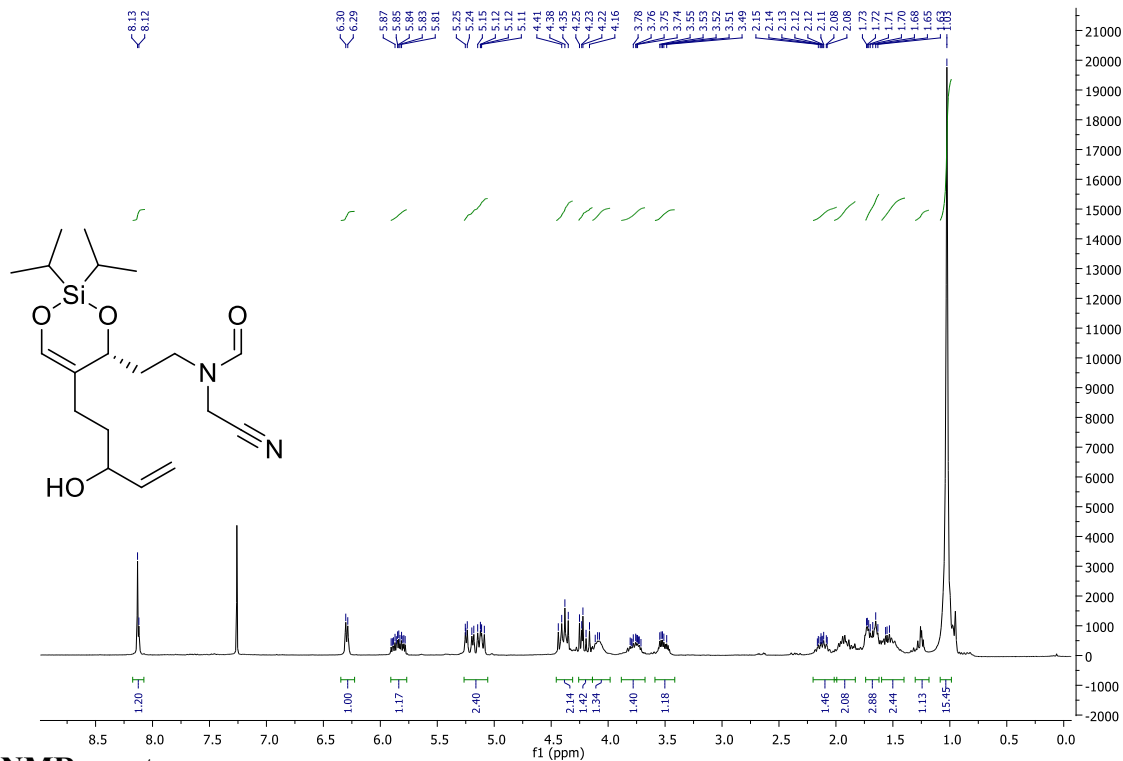
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



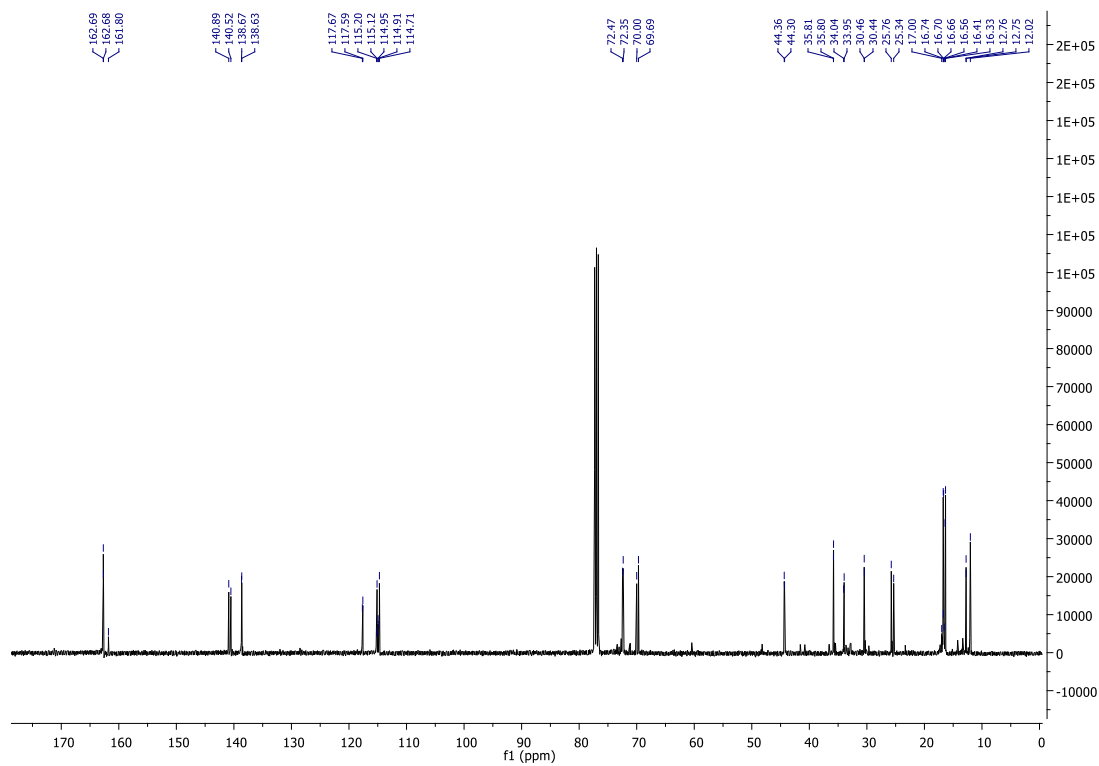


***N*-(Cyanomethyl)-*N*-(2-(((4*R*)-5-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-42)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

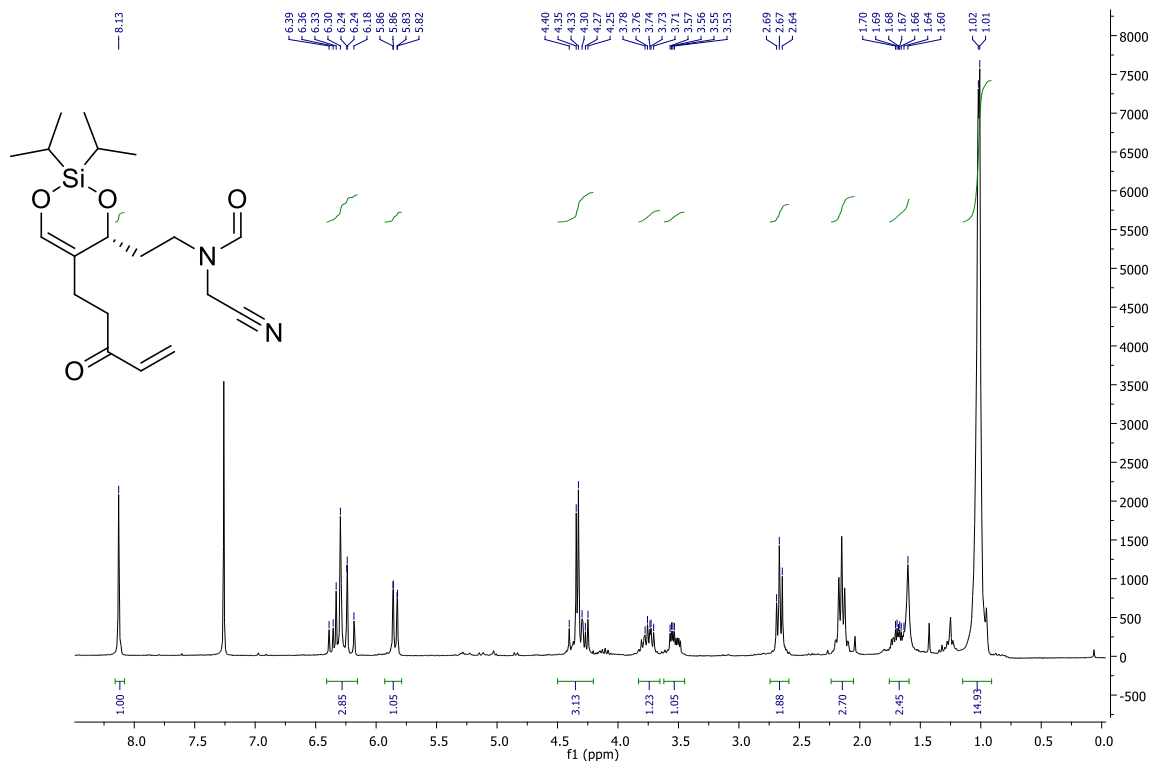


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

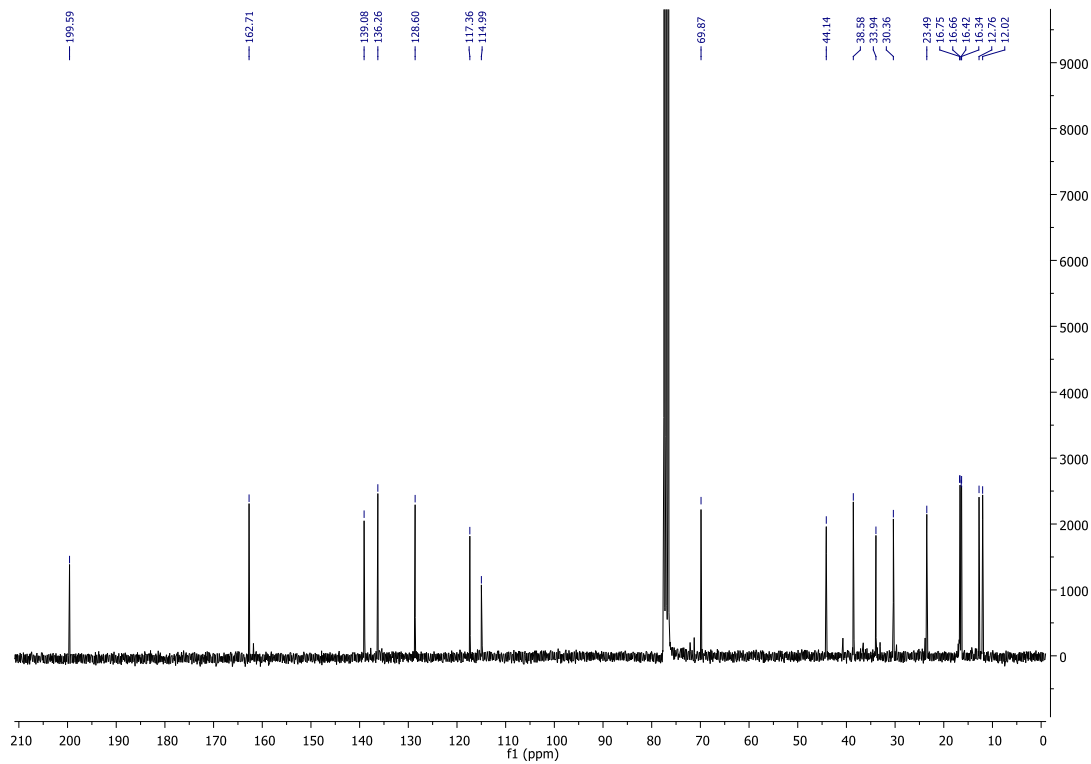


**(R)-N-(Cyanomethyl)-N-(2-(2,2-diisopropyl-5-(3-oxopent-4-en-1-yl)-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)formamide (2-43)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

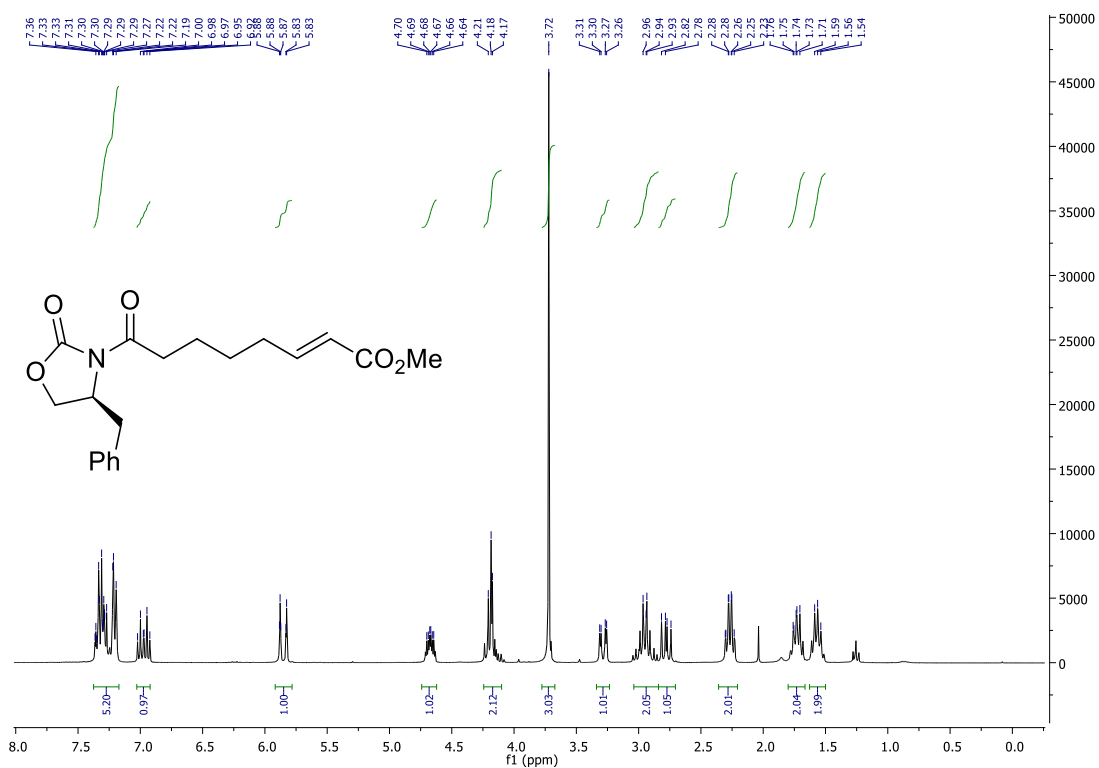


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

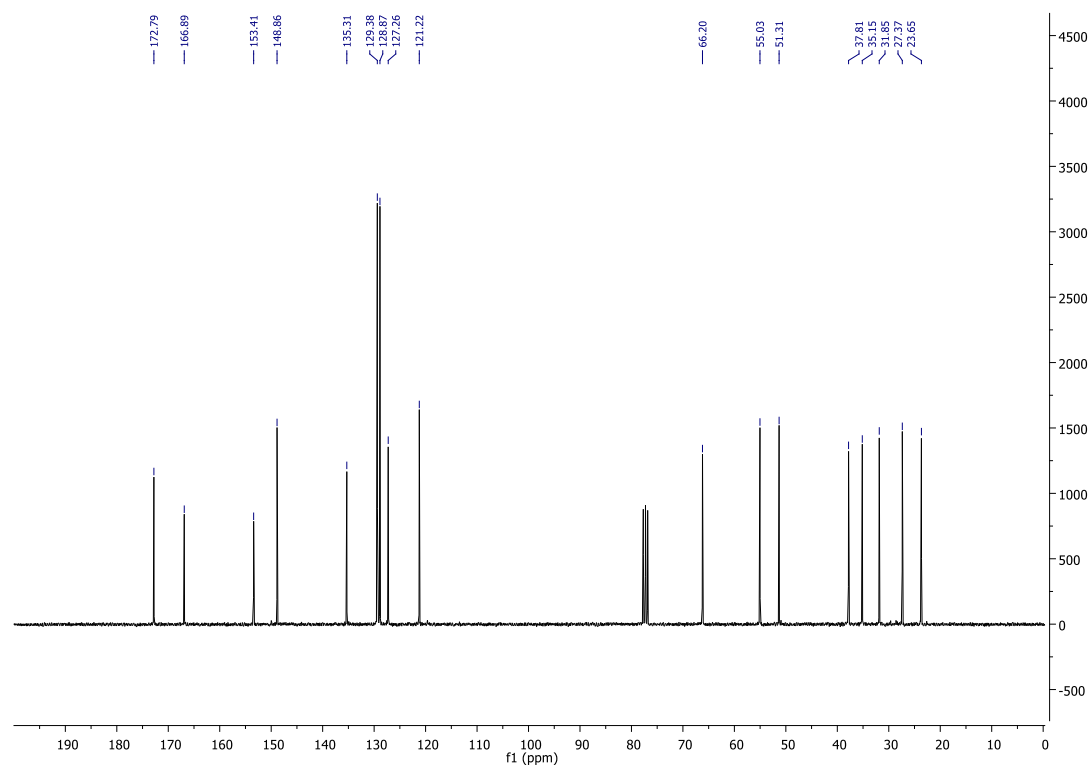


**(S,E)-Methyl 8-(4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-8-oxooct-2-enoate (2-44)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

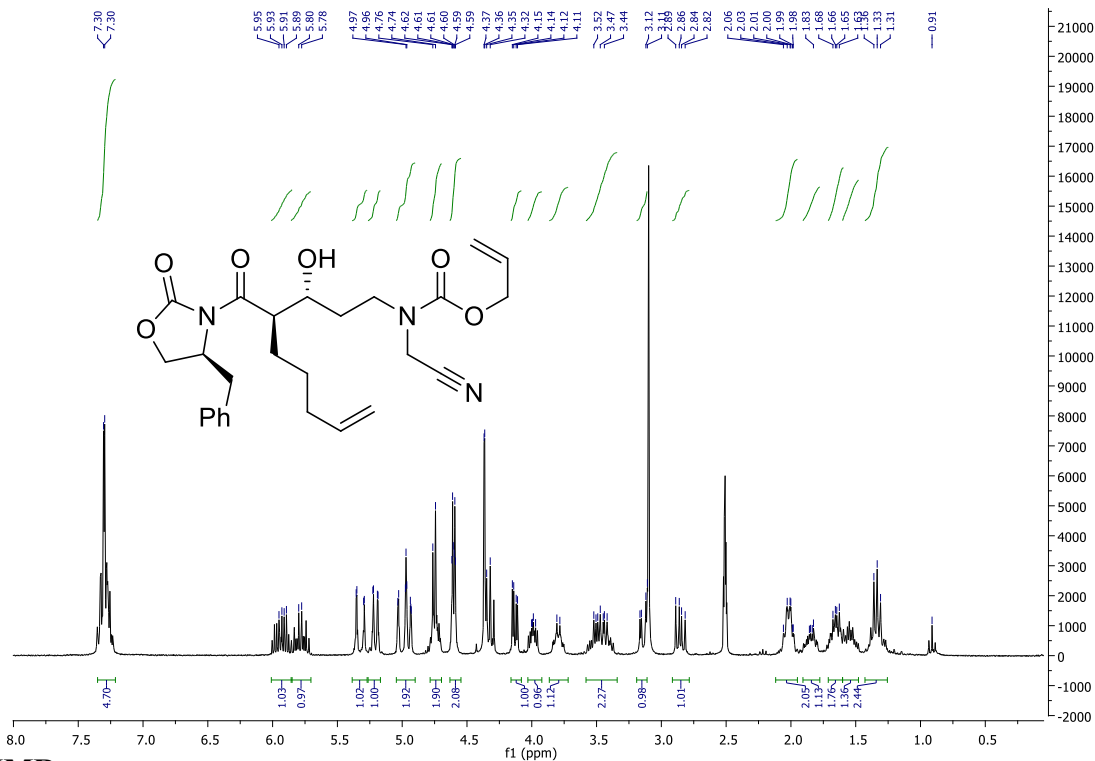


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

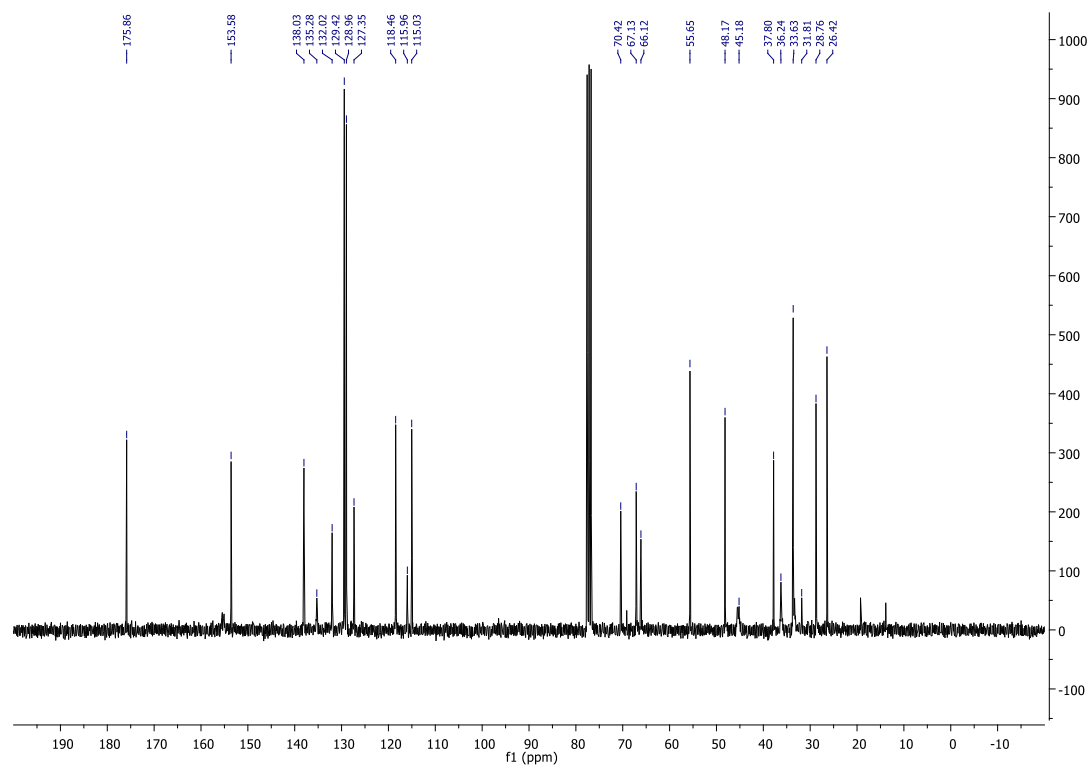


Allyl ((3*R*,4*R*)-4-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-3-hydroxynon-8-en-1-yl)(cyanomethyl)carbamate (2-48)

<sup>1</sup>H-NMR spectrum

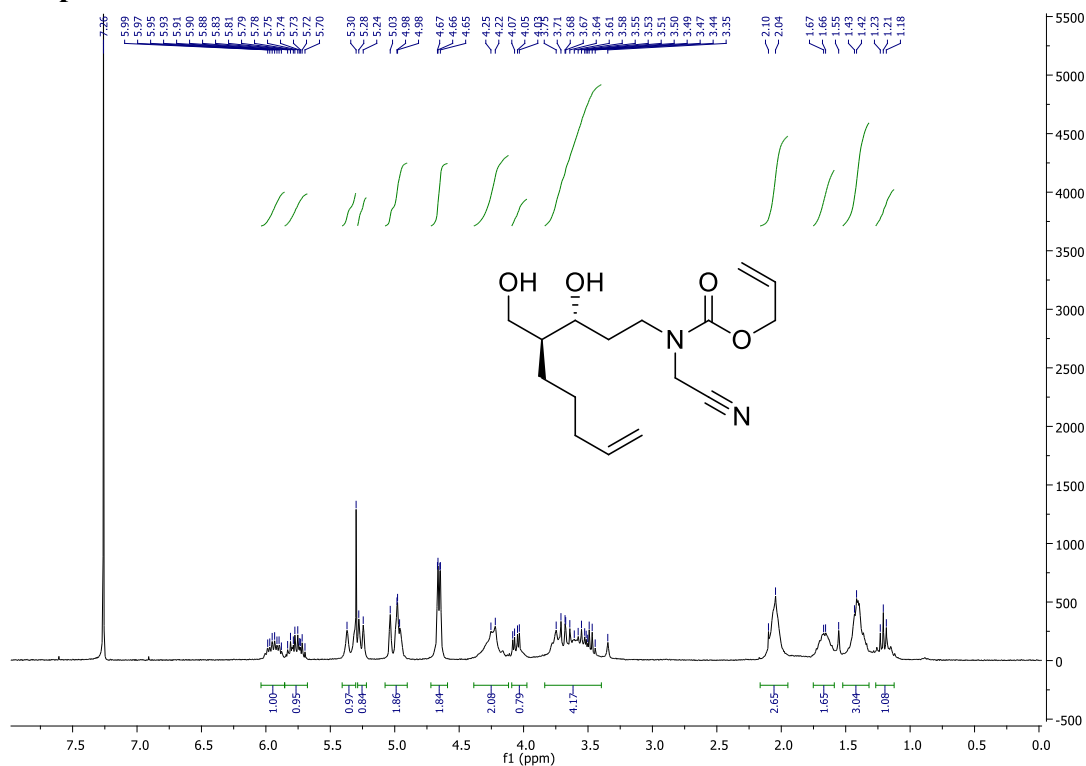


<sup>13</sup>C-NMR spectrum

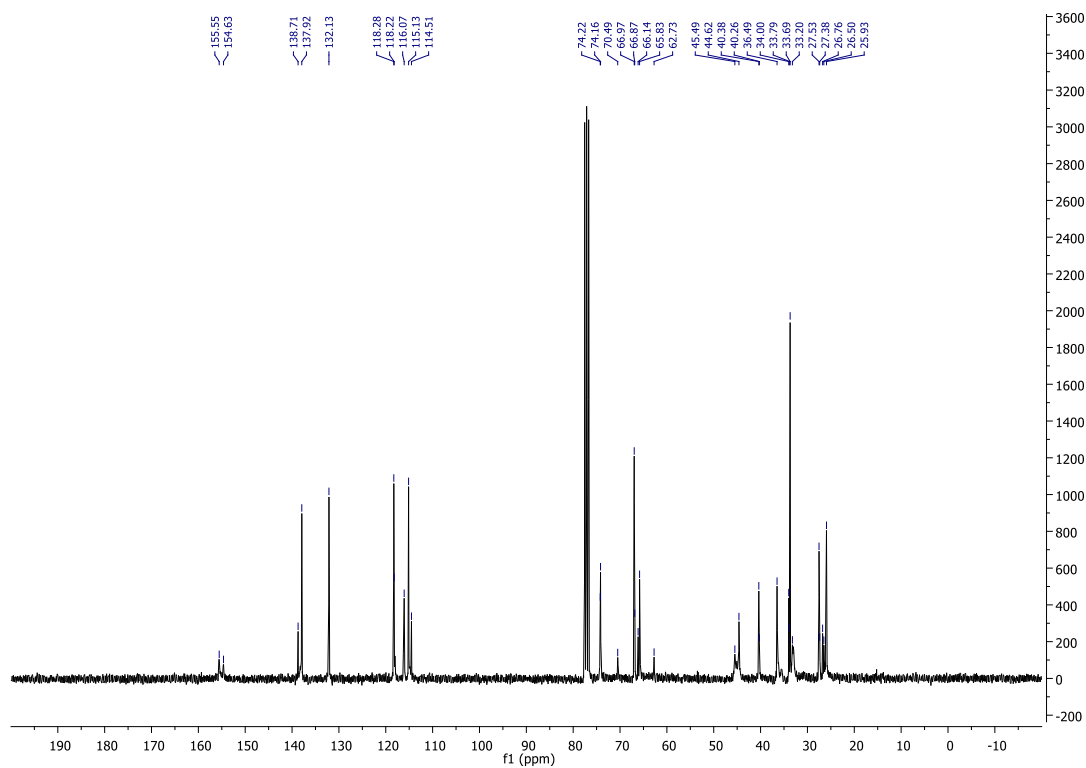


# Allyl (cyanomethyl)((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)non-8-en-1-yl)carbamate (2-50)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

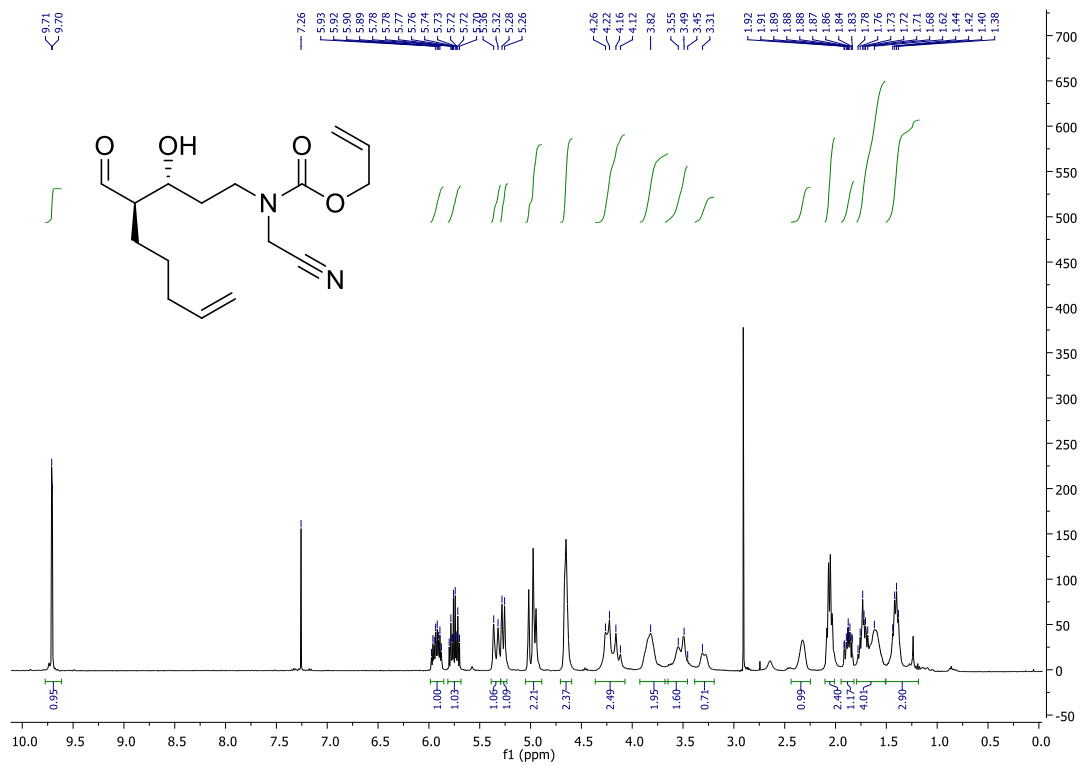


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

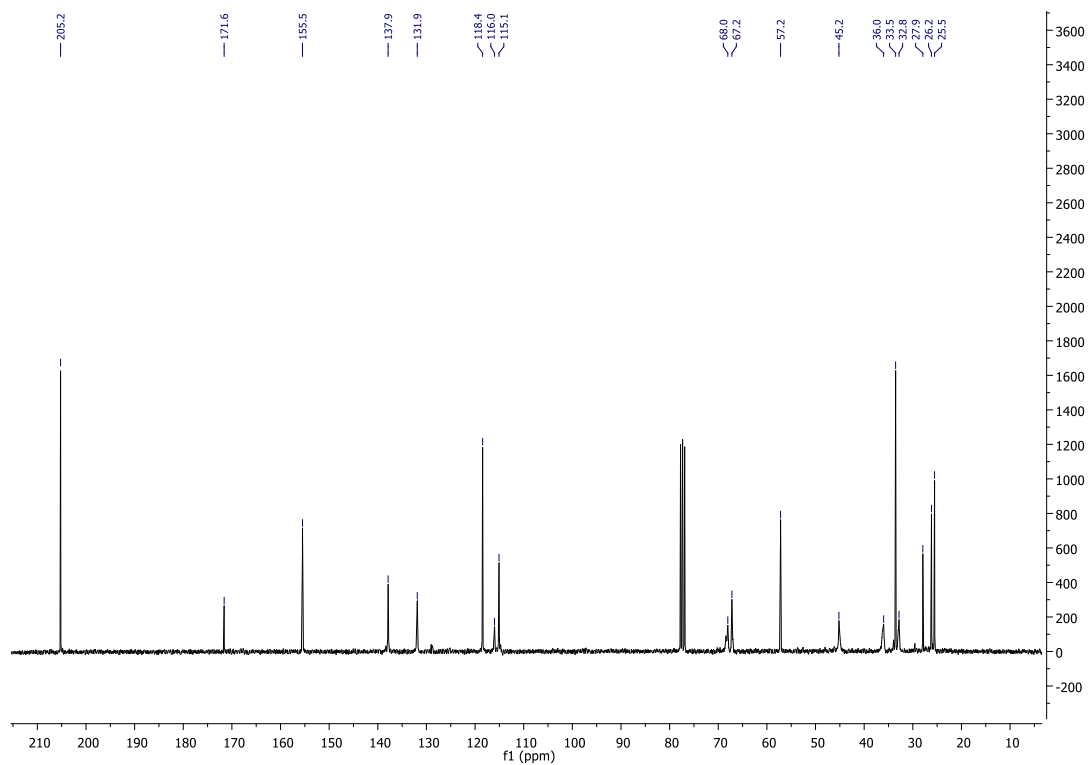


# Allyl (cyanomethyl)((3*R*,4*R*)-4-formyl-3-hydroxynon-8-en-1-yl)carbamate (2-51)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

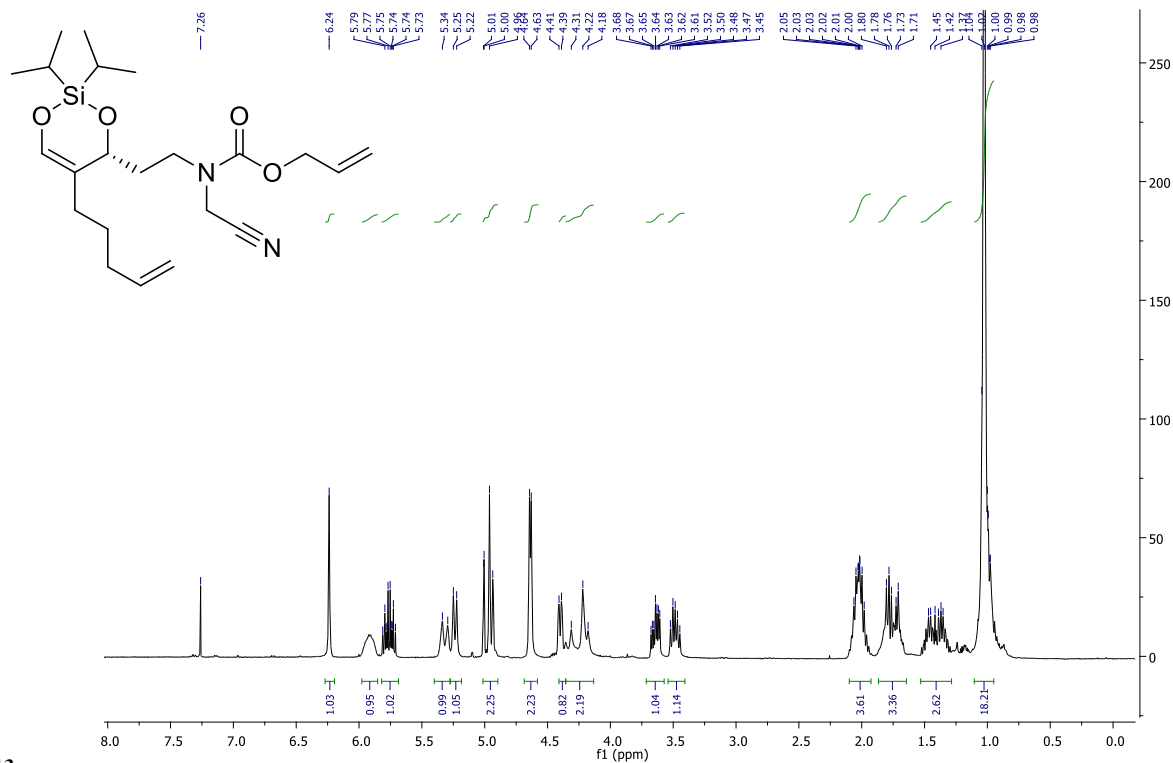


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

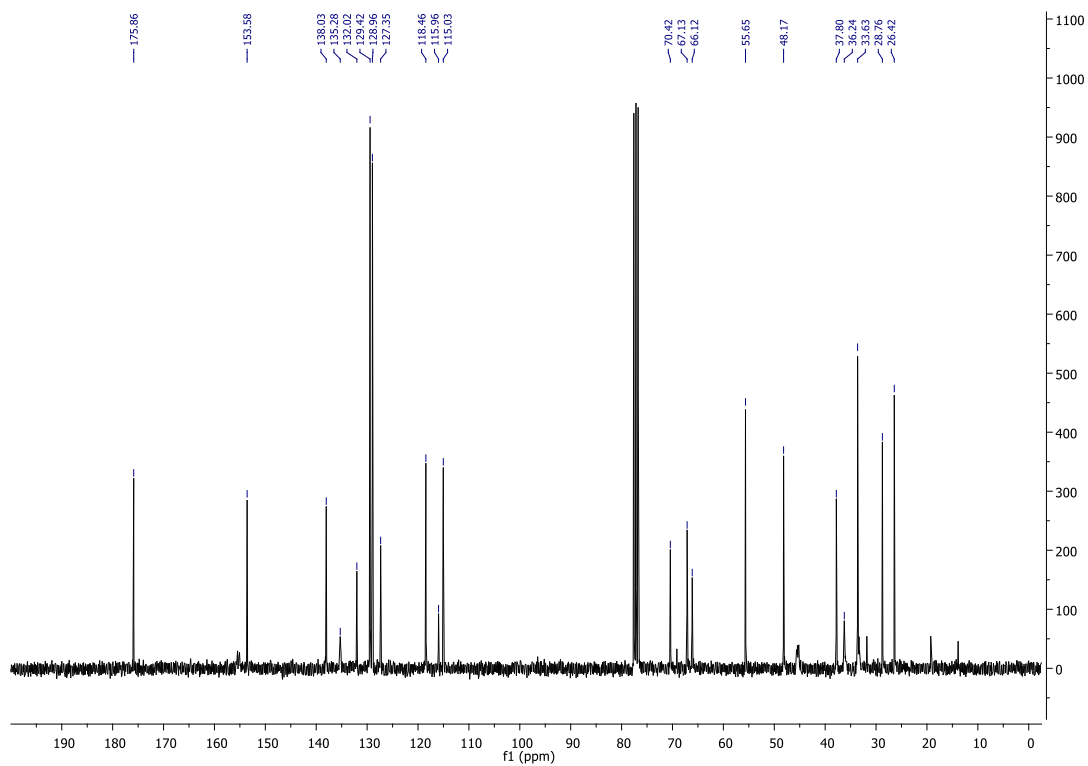


**(R)-Allyl (cyanomethyl)(2-(2,2-diisopropyl-5-(pent-4-en-1-yl)-4H-1,3,2-dioxasilin-4-yl)ethyl)carbamate (2-52)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

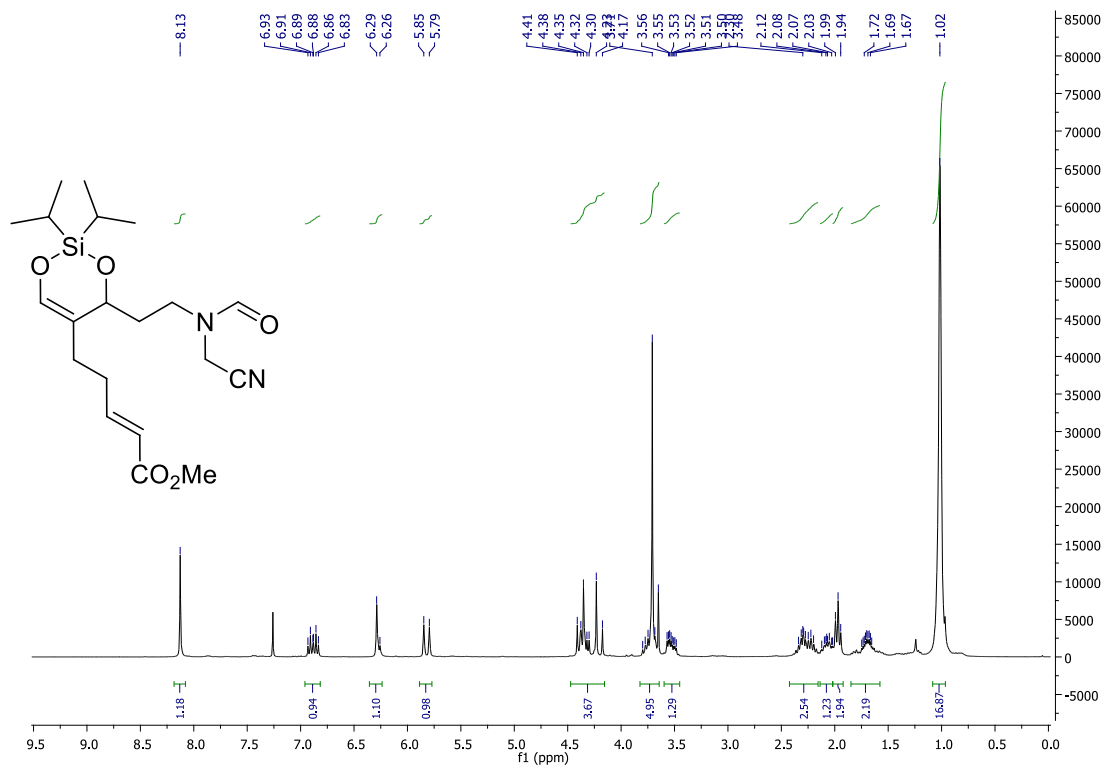


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

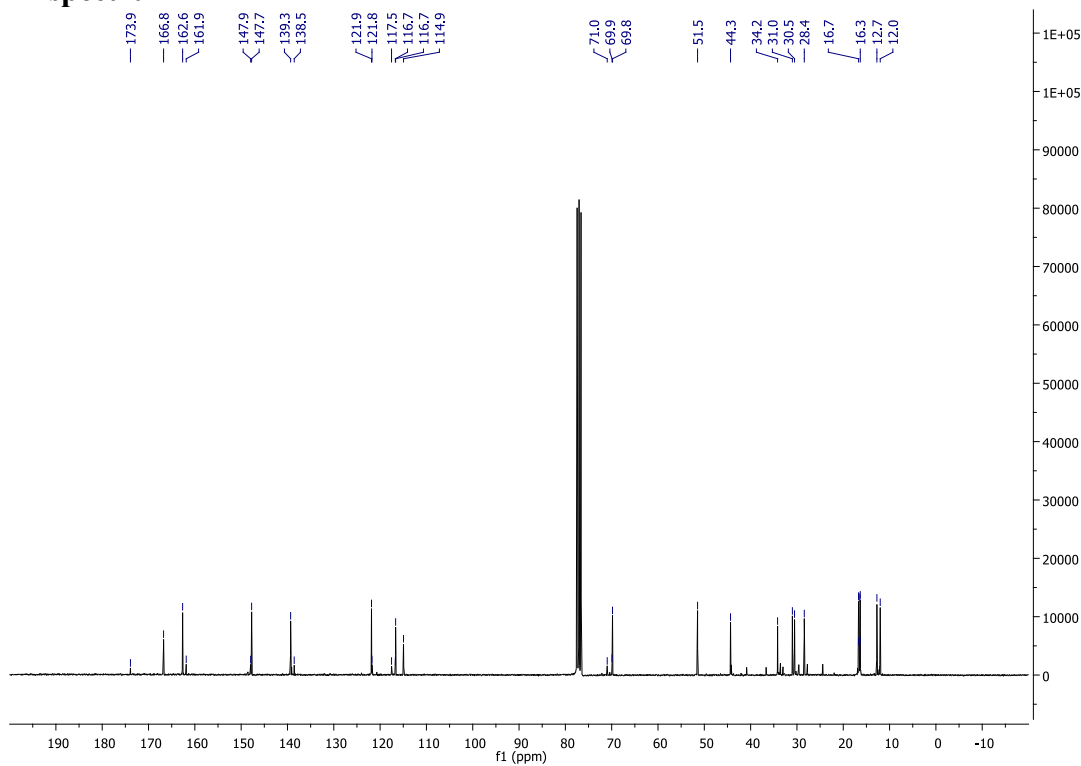


**Methyl (R,E)-5-(4-(2-(N-(cyanomethyl)formamido)ethyl)-2,2-diisopropyl-4H-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (2-56)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



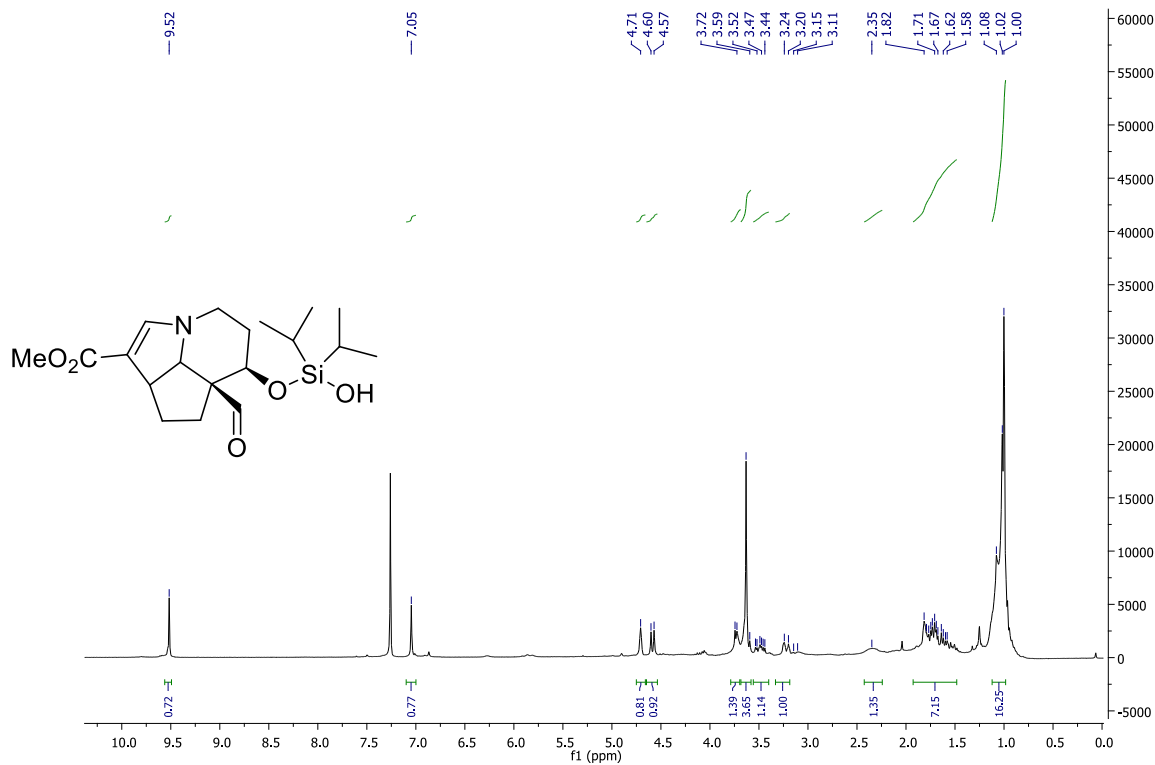
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



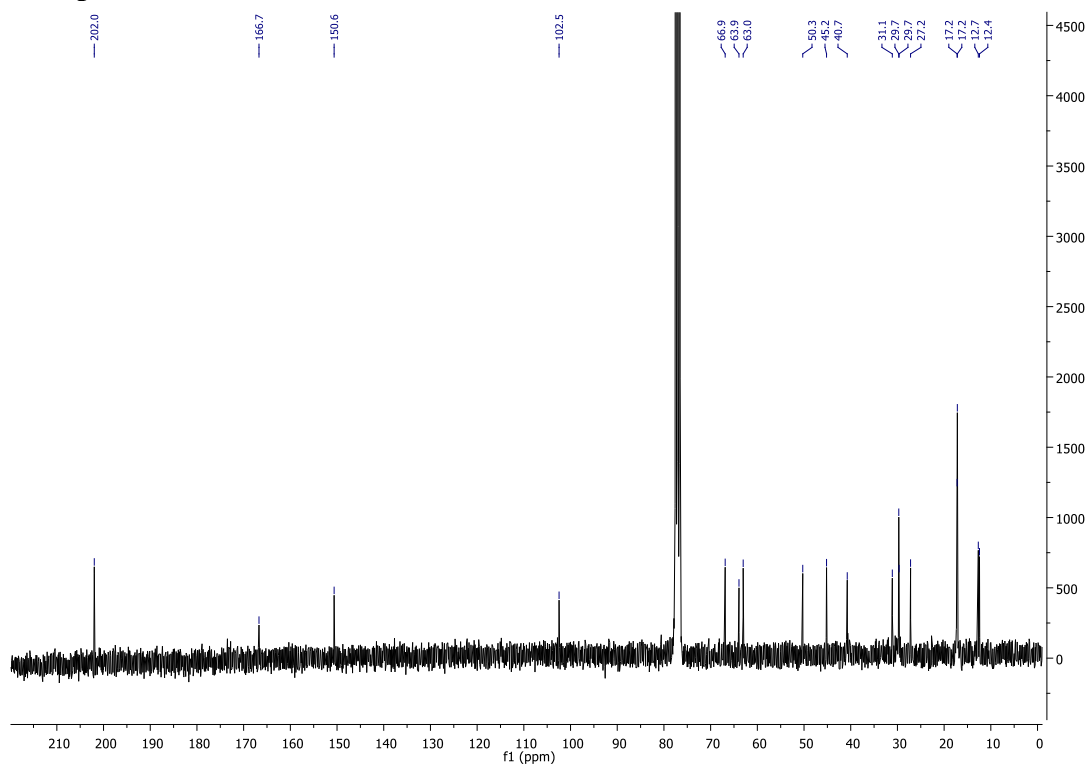


**Methyl (6R,6aS)-6a-formyl-6-((hydroxydiisopropylsilyl)oxy)-3,4,5,6,6a,7,8,8a-octahydrocyclopenta[*h,i*]indolizine-1-carboxylate (2-66)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

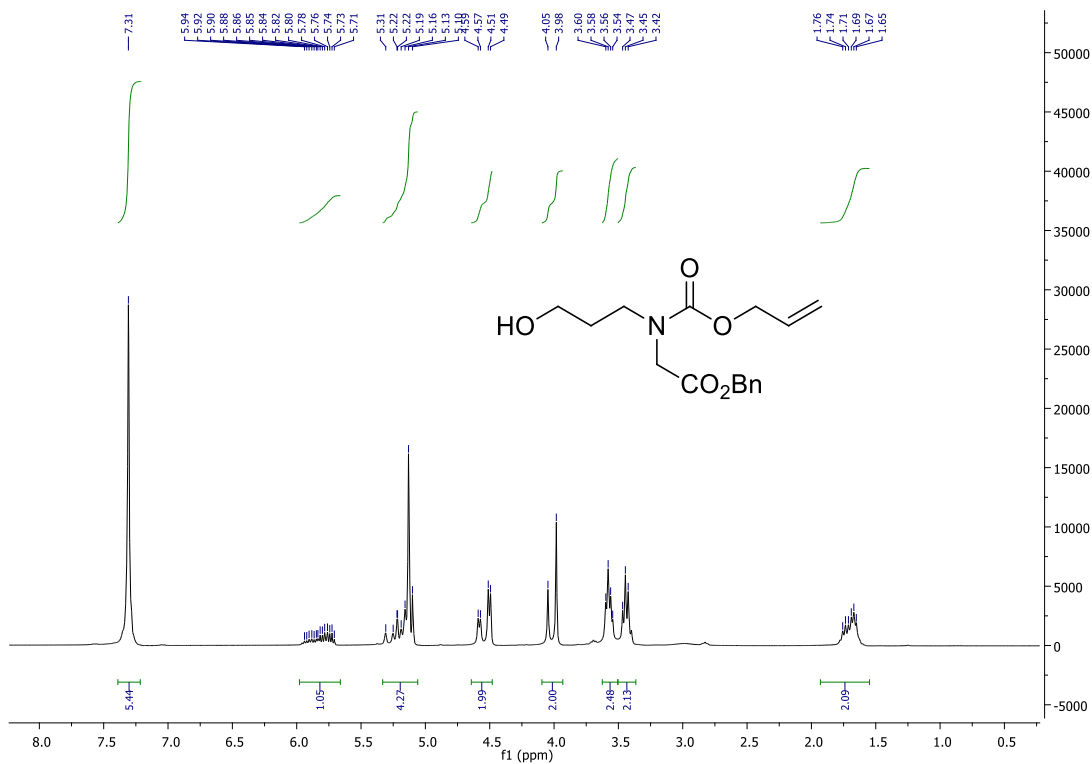


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

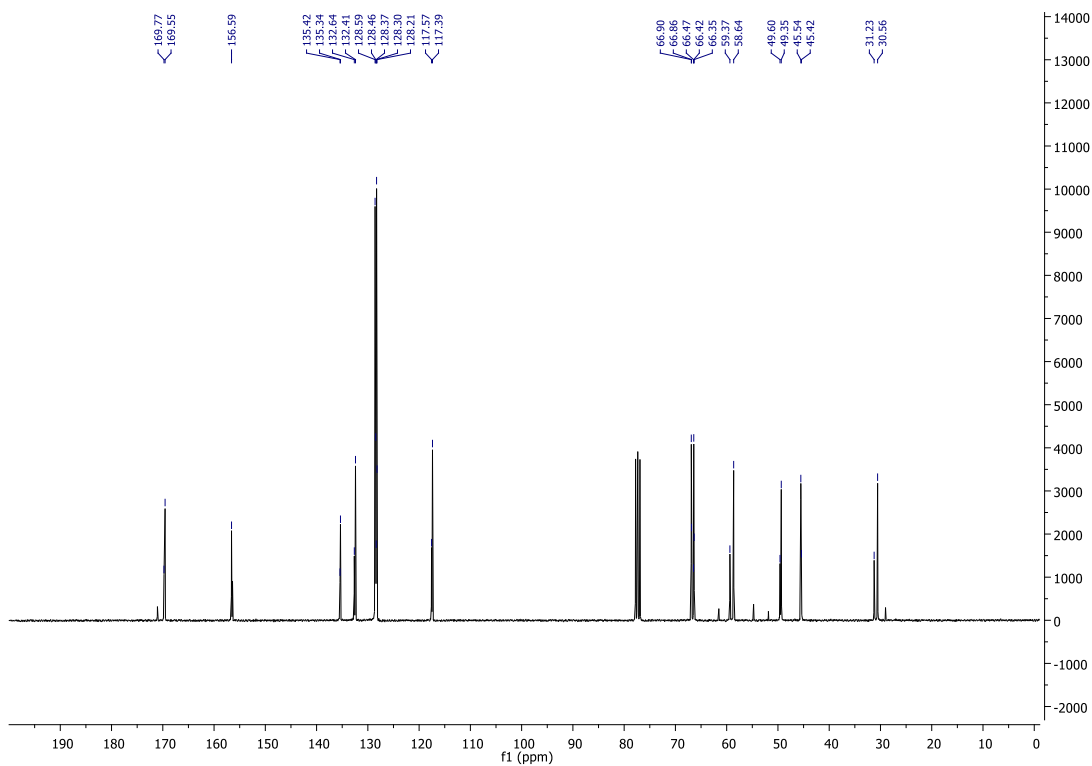


# Benzyl 2-(((allyloxy)carbonyl)(3-hydroxypropyl)amino)acetate (3-43)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

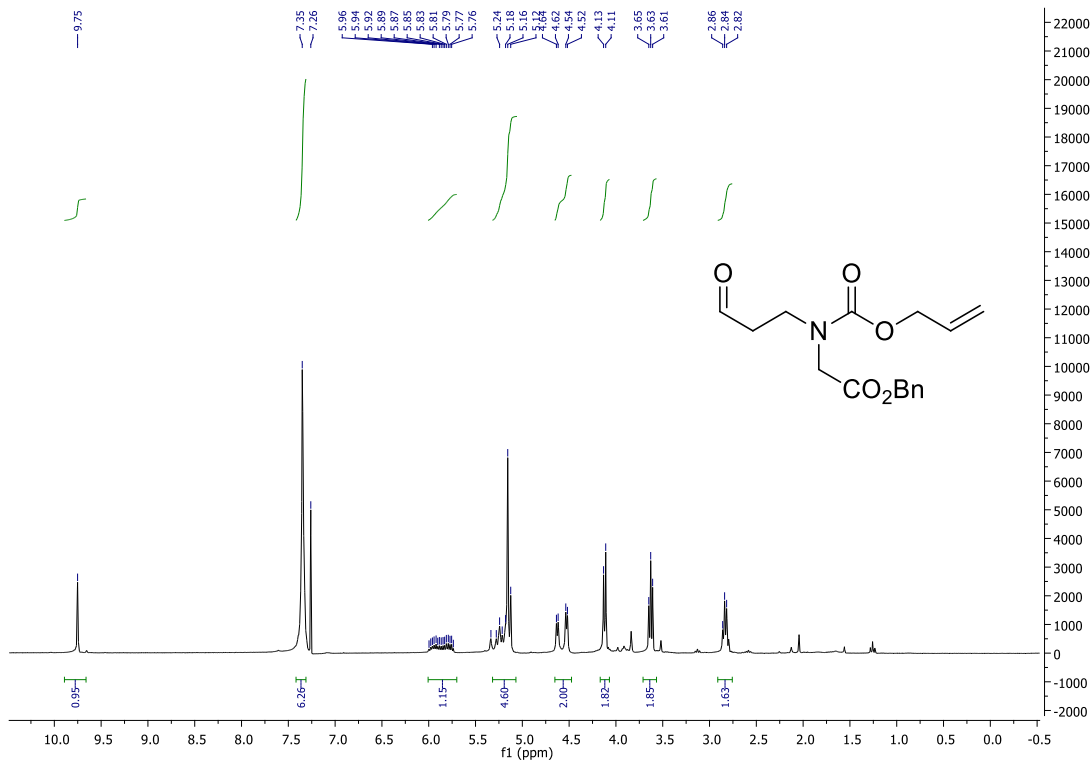


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

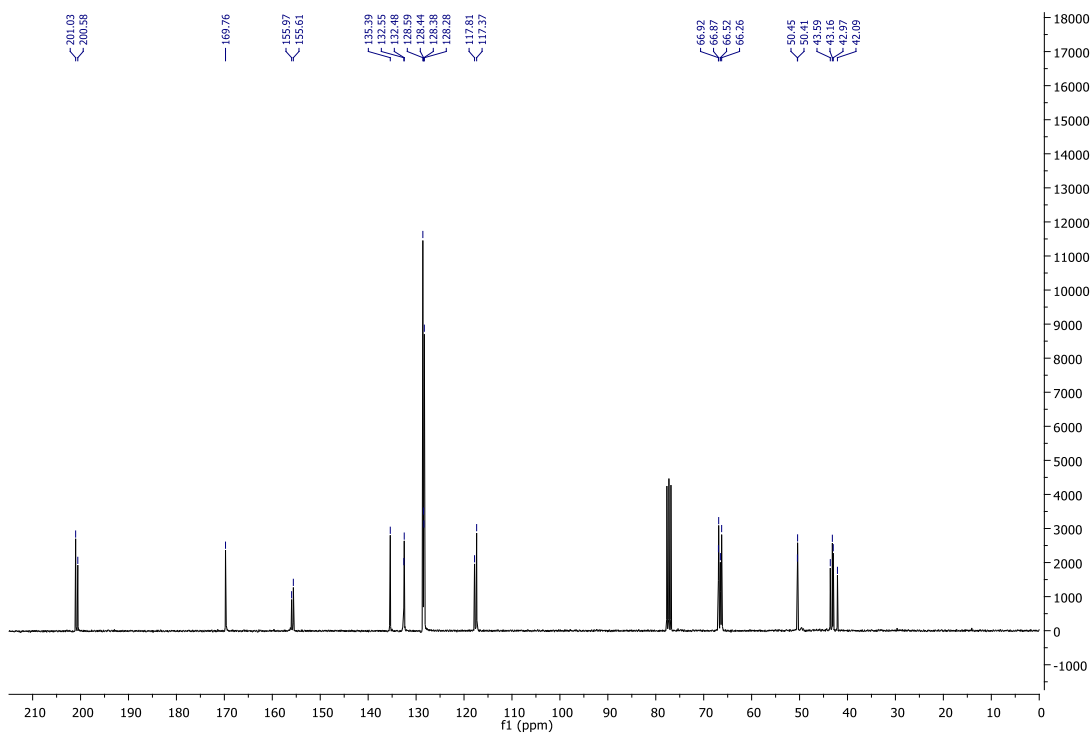


# Benzyl 2-(((allyloxy)carbonyl)(3-oxopropyl)amino)acetate (3-44)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

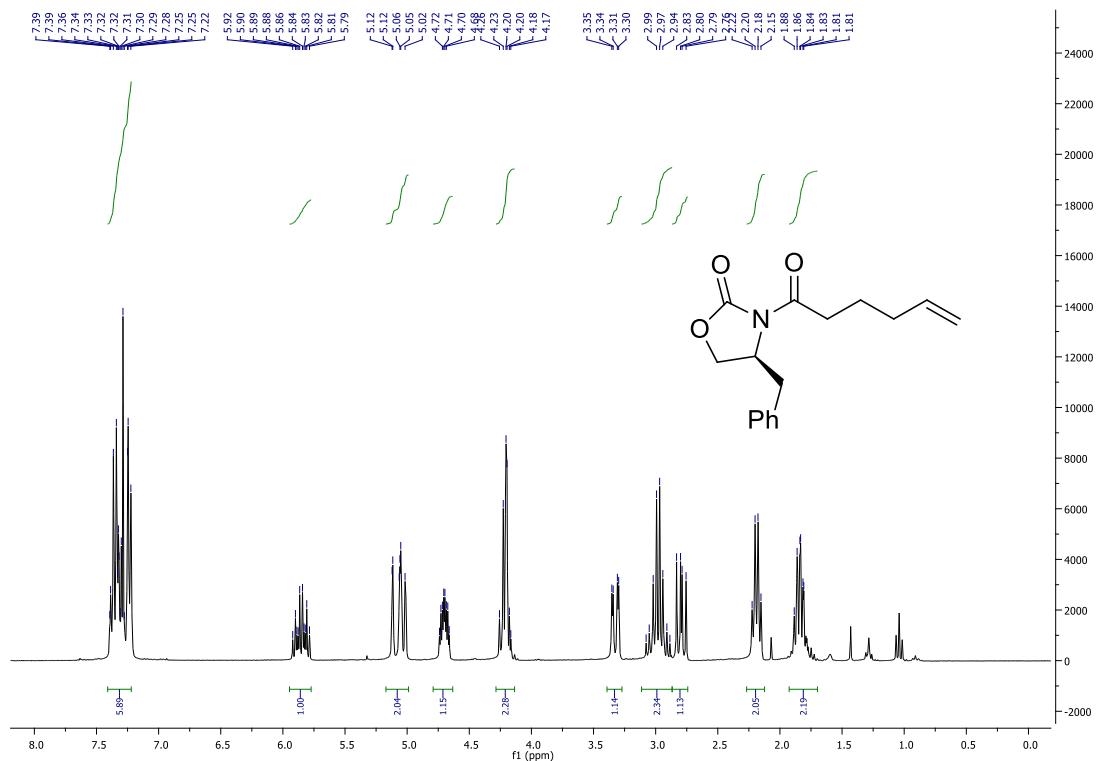


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

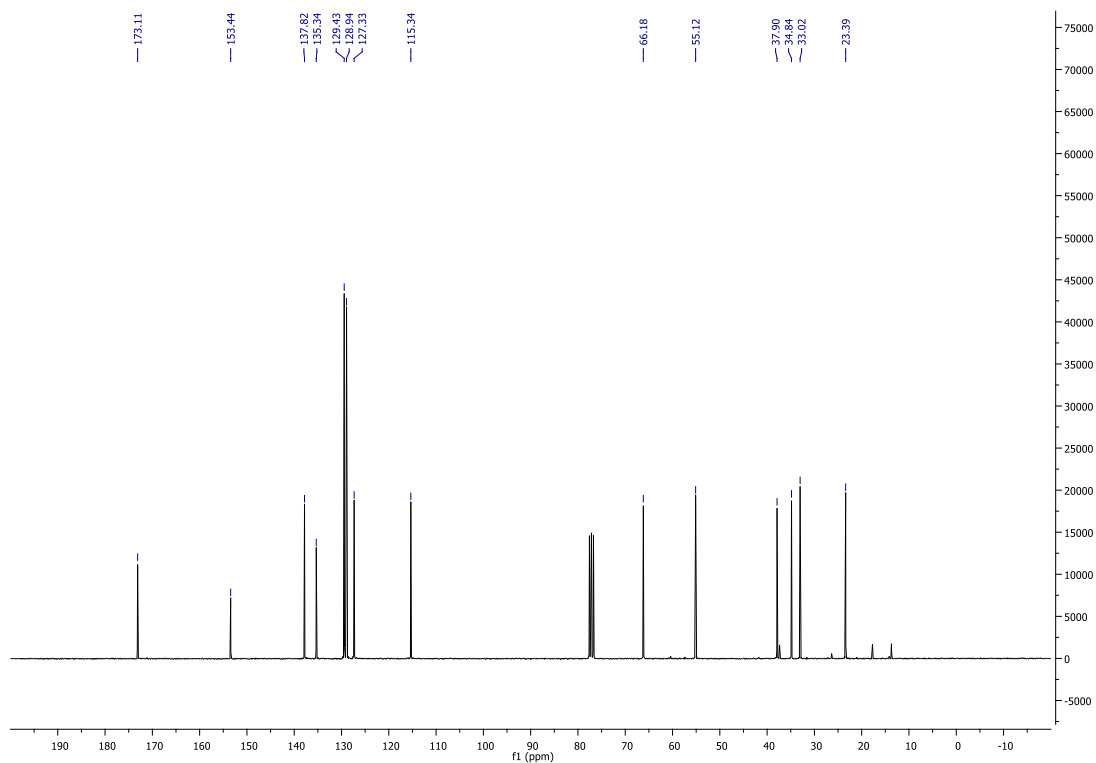


# (S)-4-Benzyl-3-(hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (3-46)

## <sup>1</sup>H-NMR spectrum

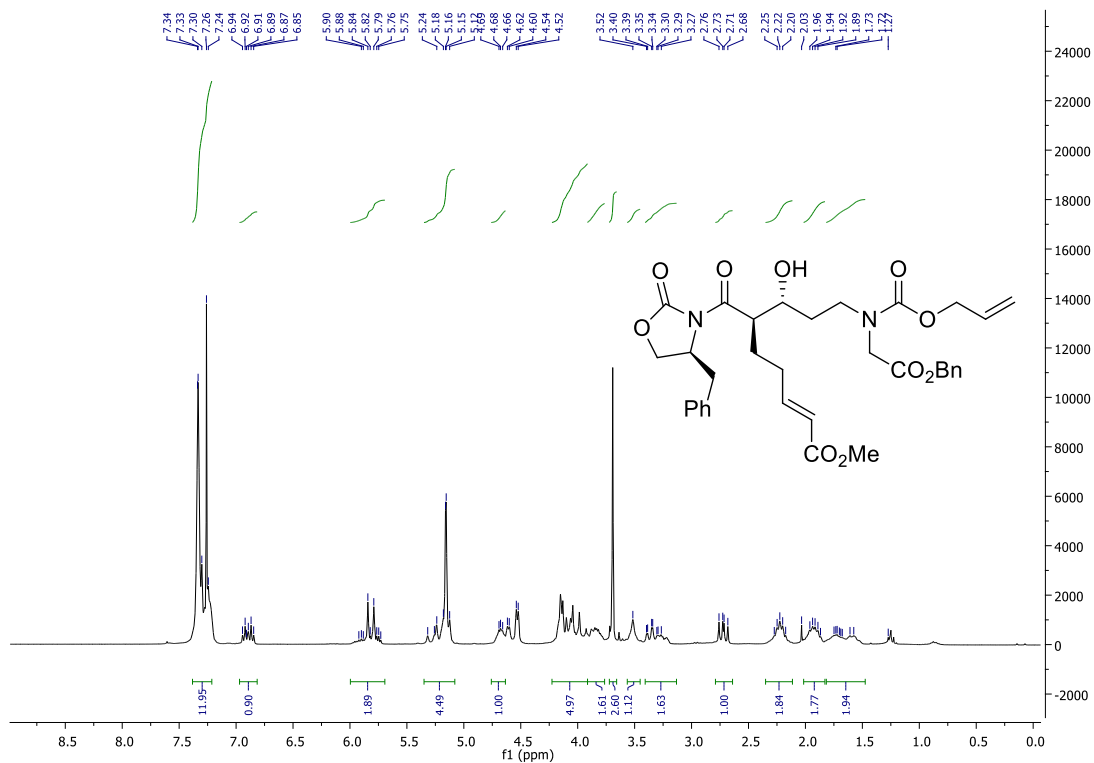


## <sup>13</sup>C-NMR spectrum

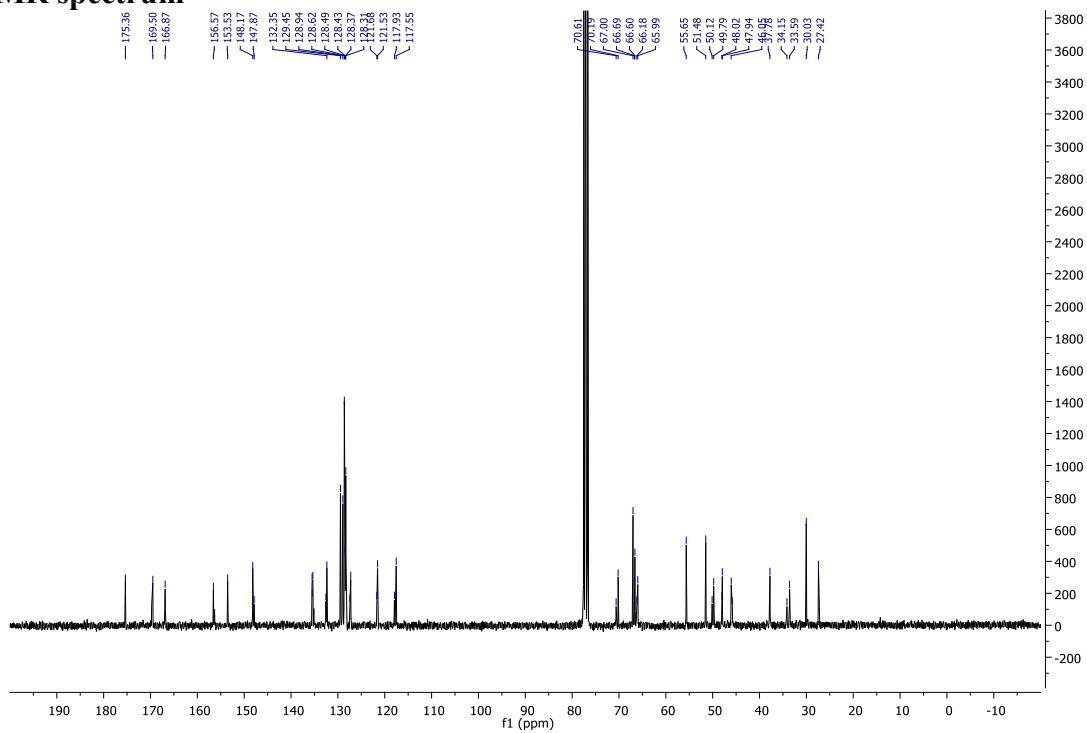


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-7-hydroxynon-2-enoate (3-48)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

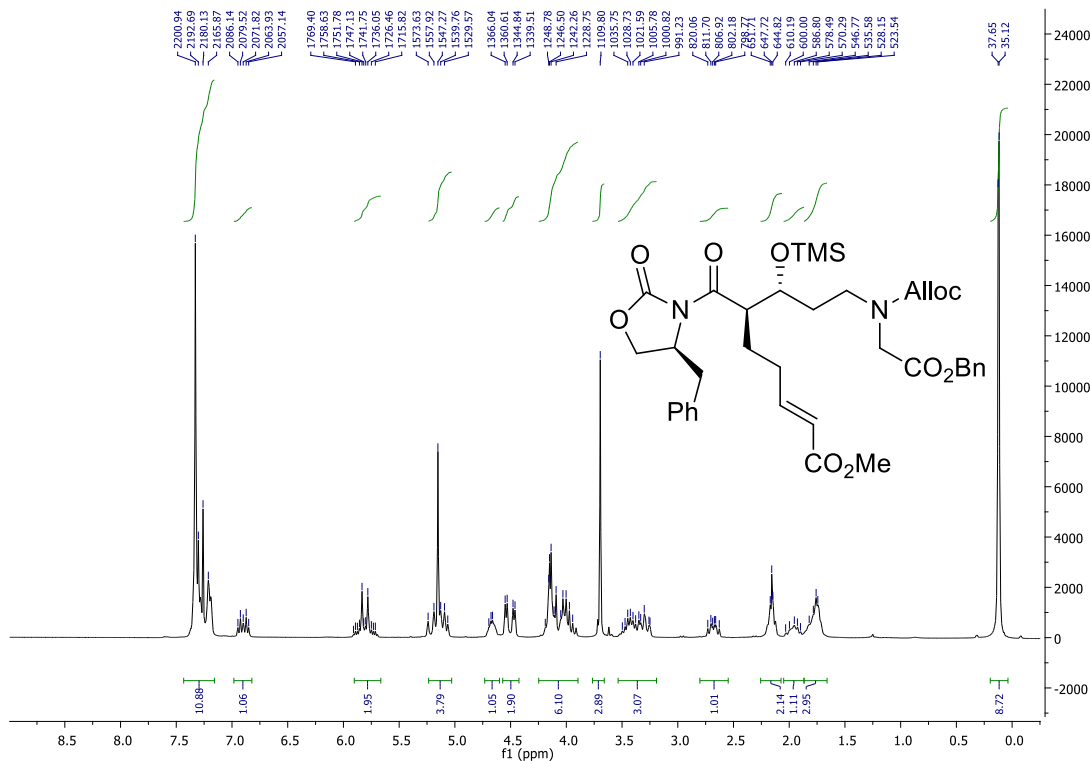


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

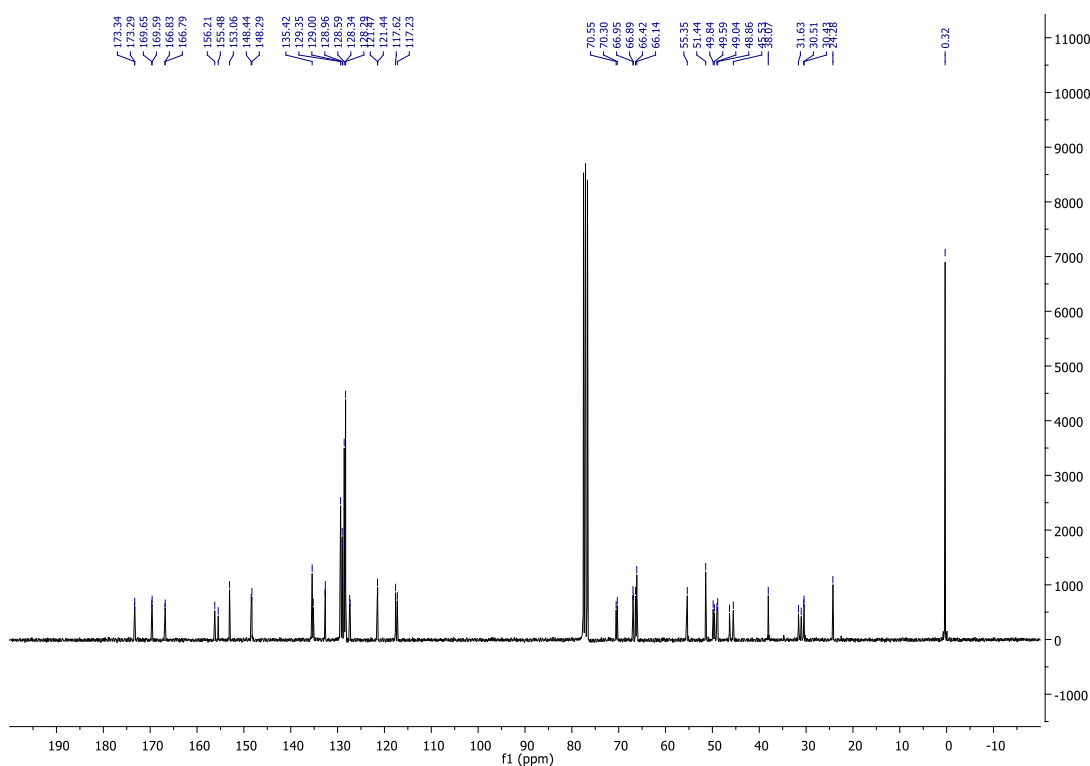


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-7-((trimethylsilyloxy)non-2-enoate (3-49)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

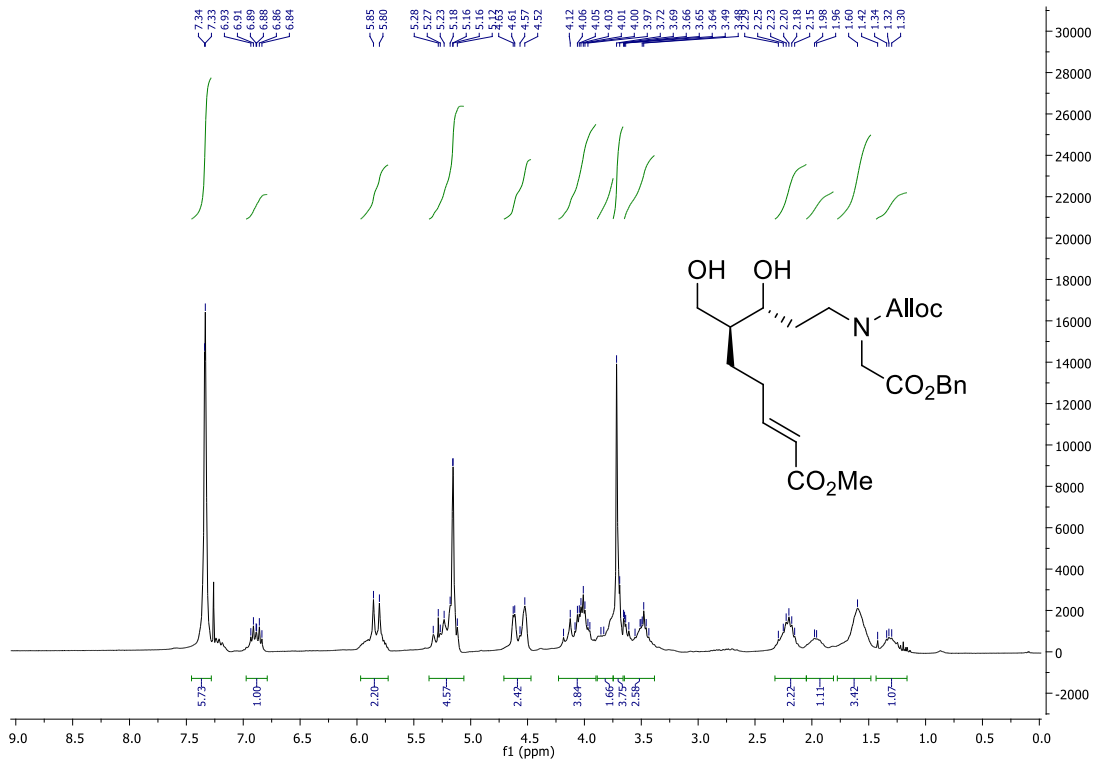


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

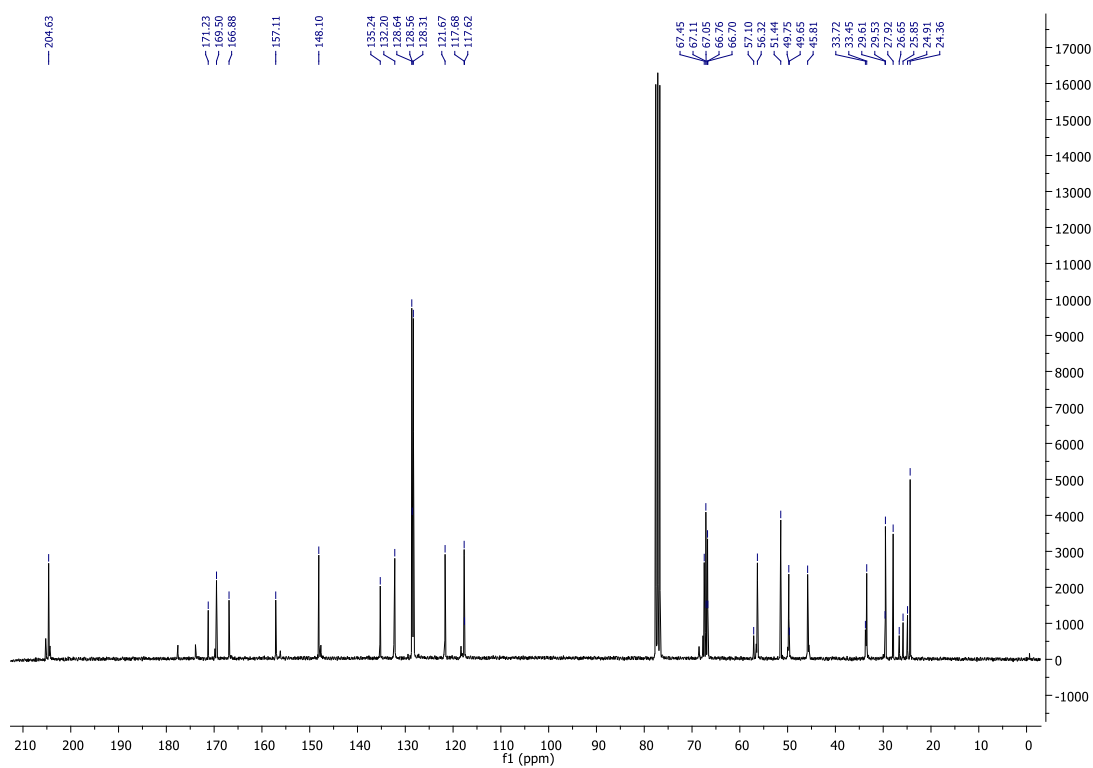


**Methyl (6*S*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-7-hydroxy-6-(hydroxymethyl)non-2-enoate (3-50)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

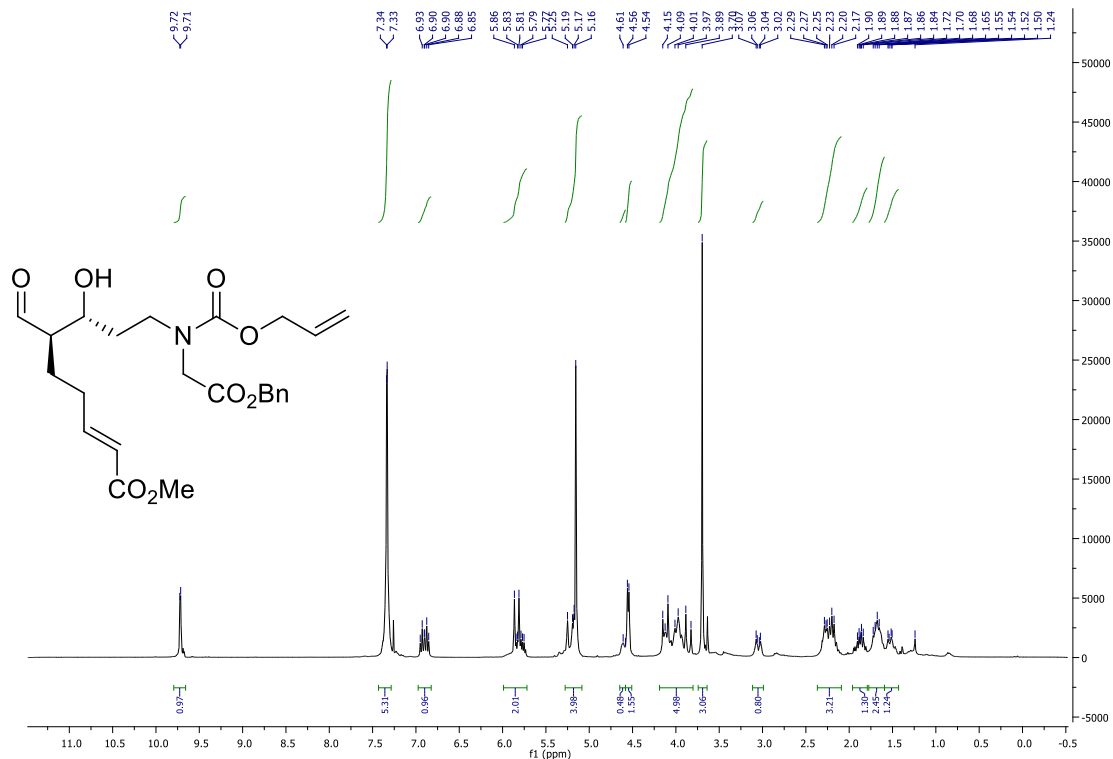


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

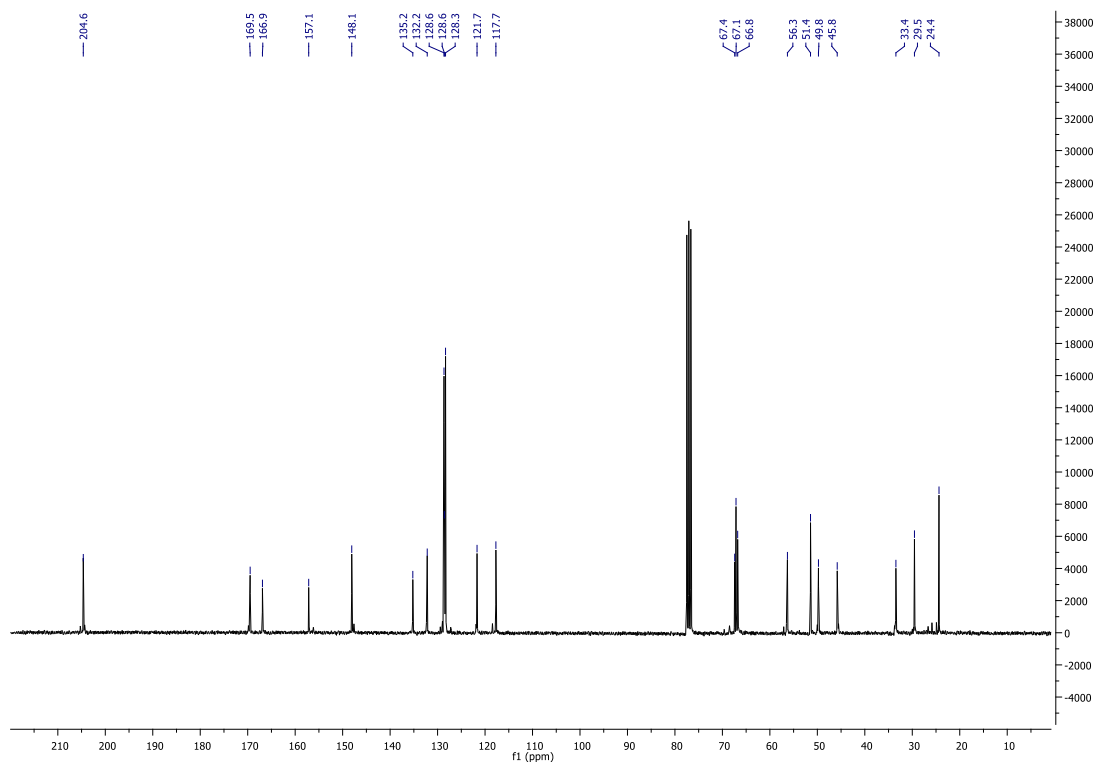


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)-6-formyl-7-hydroxynon-2-enoate (3-51)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



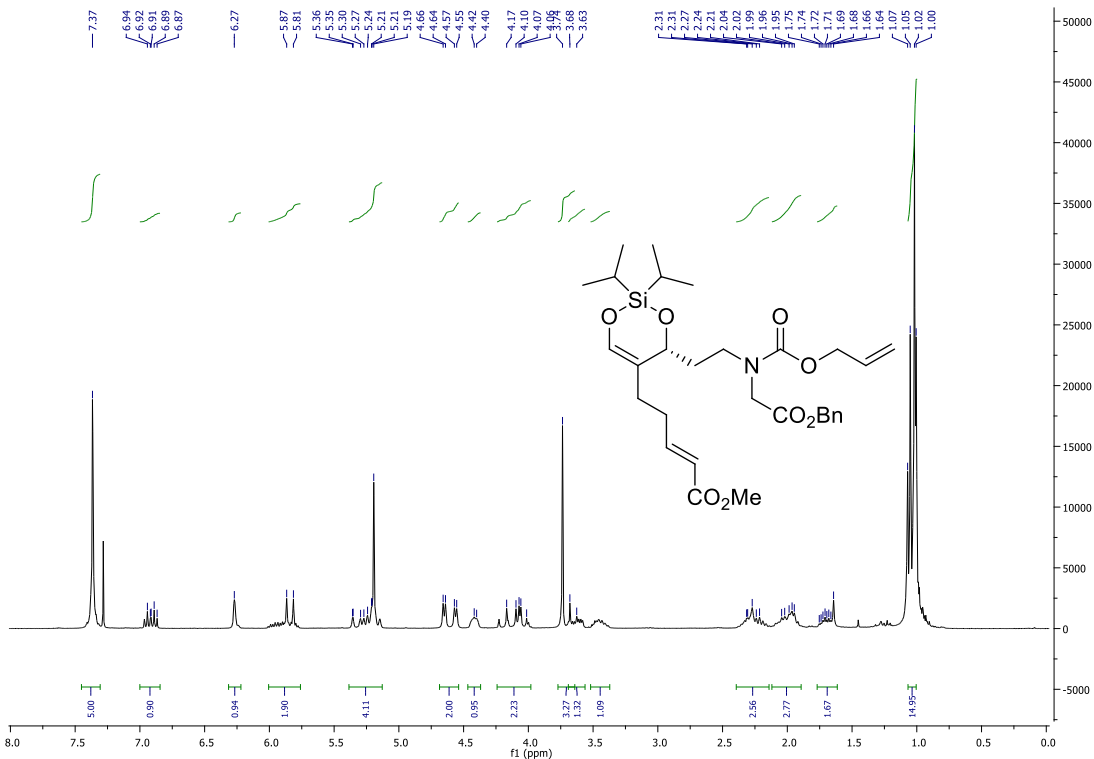
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



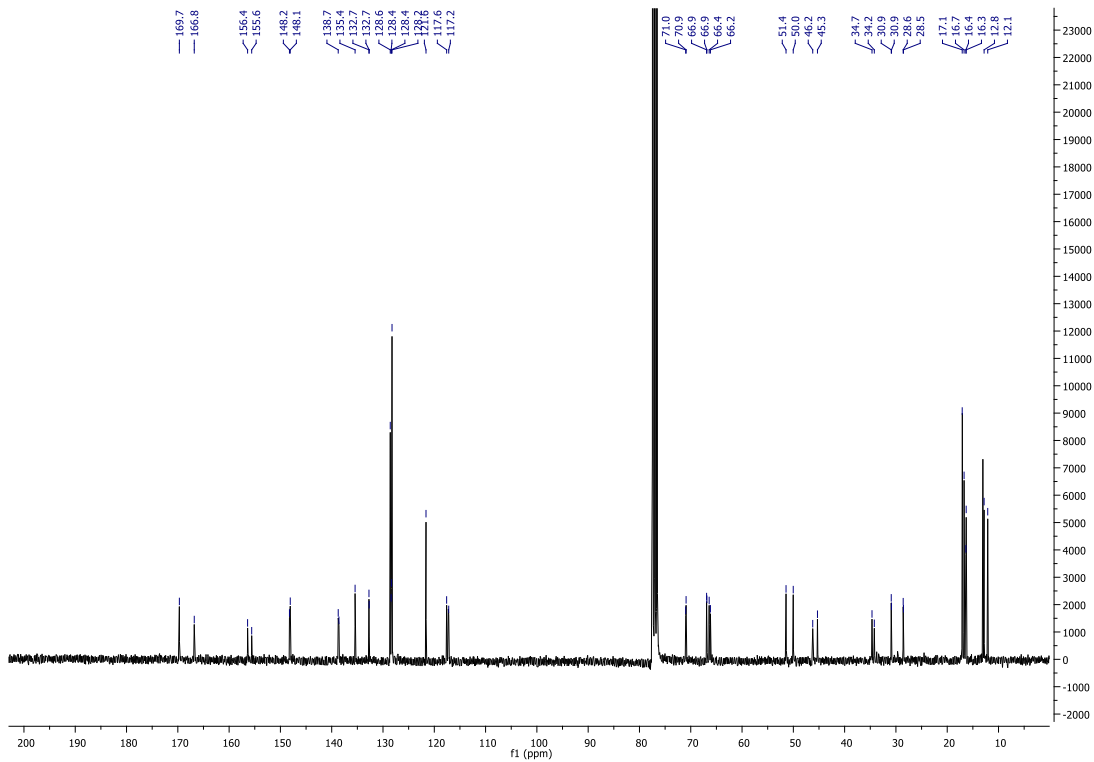


**Methyl (*R,E*)-5-(4-(2-(((allyloxy)carbonyl)(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)amino)ethyl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (3-52)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

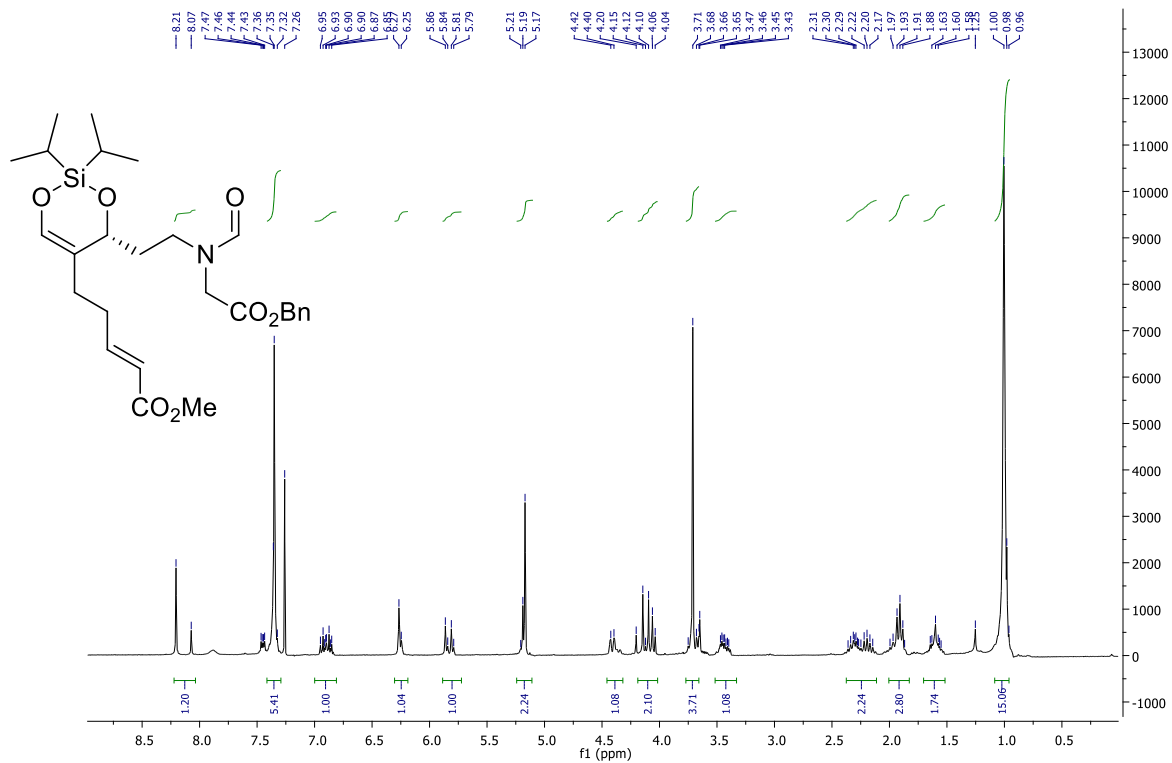


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

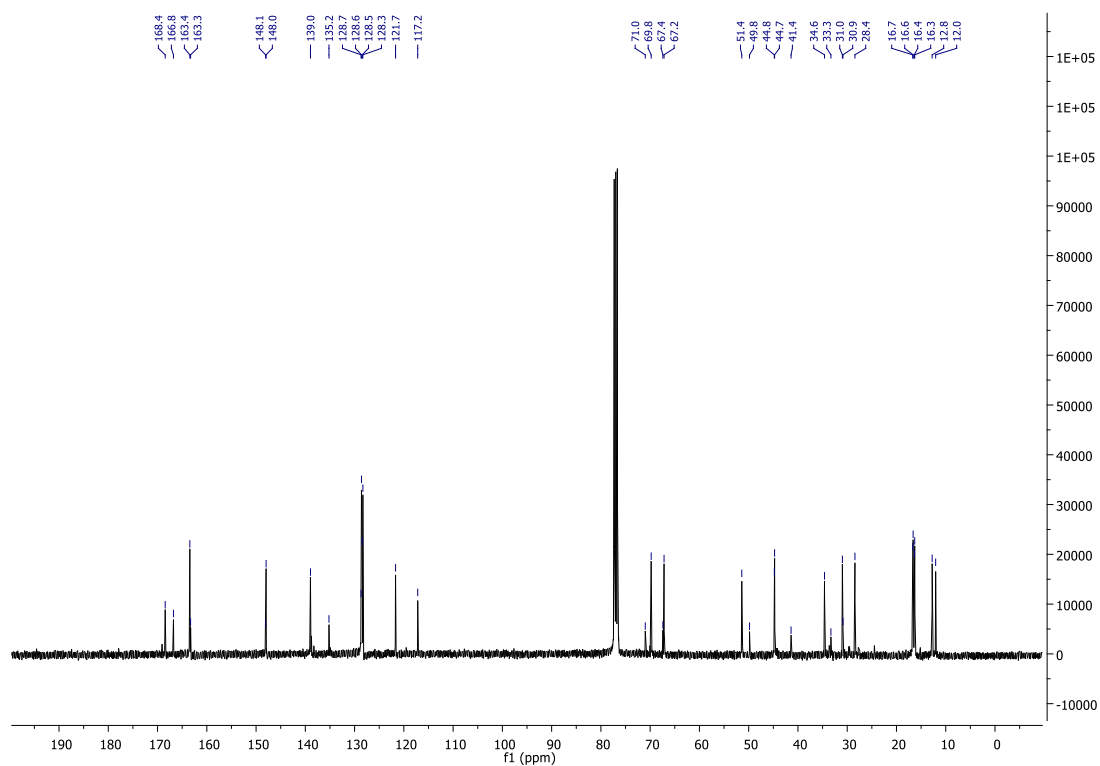


**Methyl (*R,E*)-5-(4-(2-(*N*-(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)formamido)ethyl)-2,2-diisopropyl-4*H*-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (3-53)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

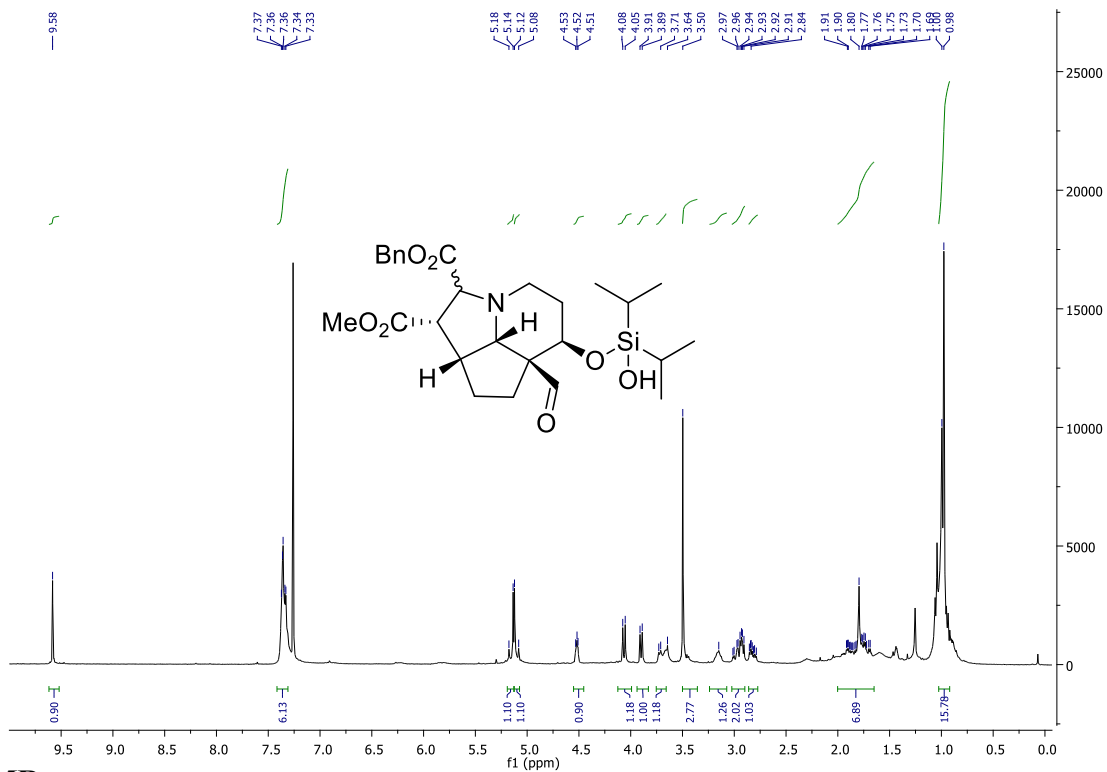


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

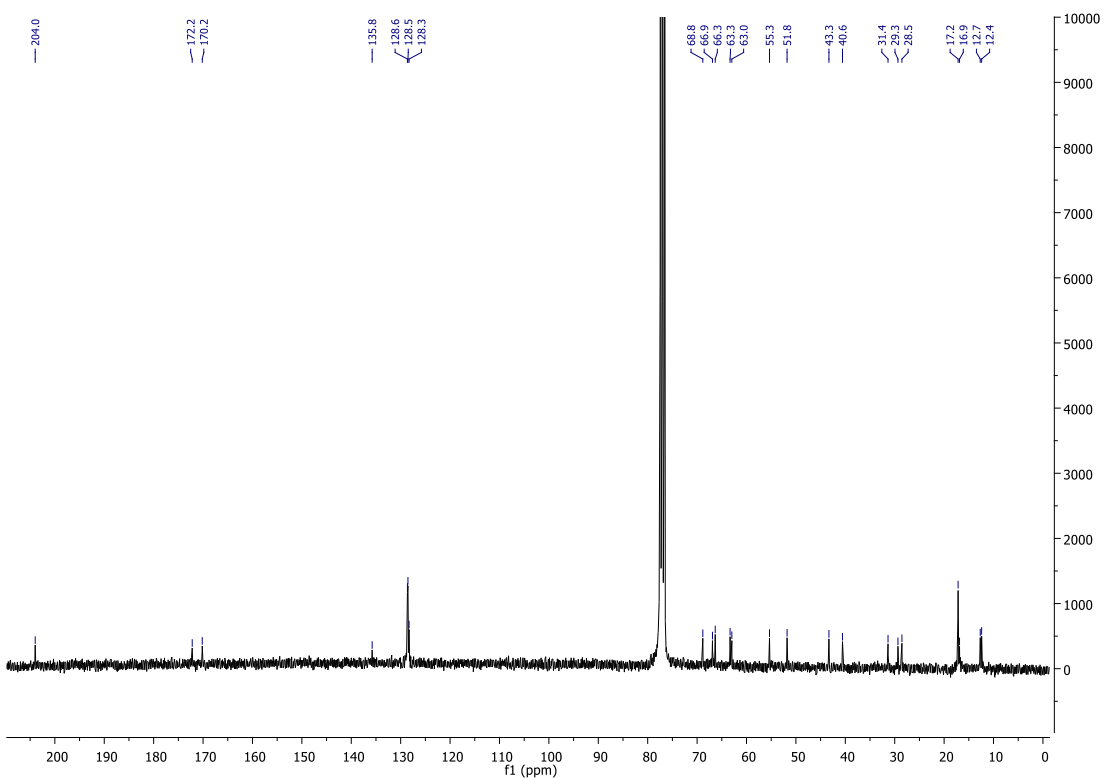


**(1*S*,31*S*,6*R*,6a*S*,8a*R*)-2-Benzyl 1-methyl 6a-formyl-6-((hydroxydiisopropylsilyl)oxy)decahydrocyclopenta[*h,i*]indolizine-1,2-dicarboxylate (3-54)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

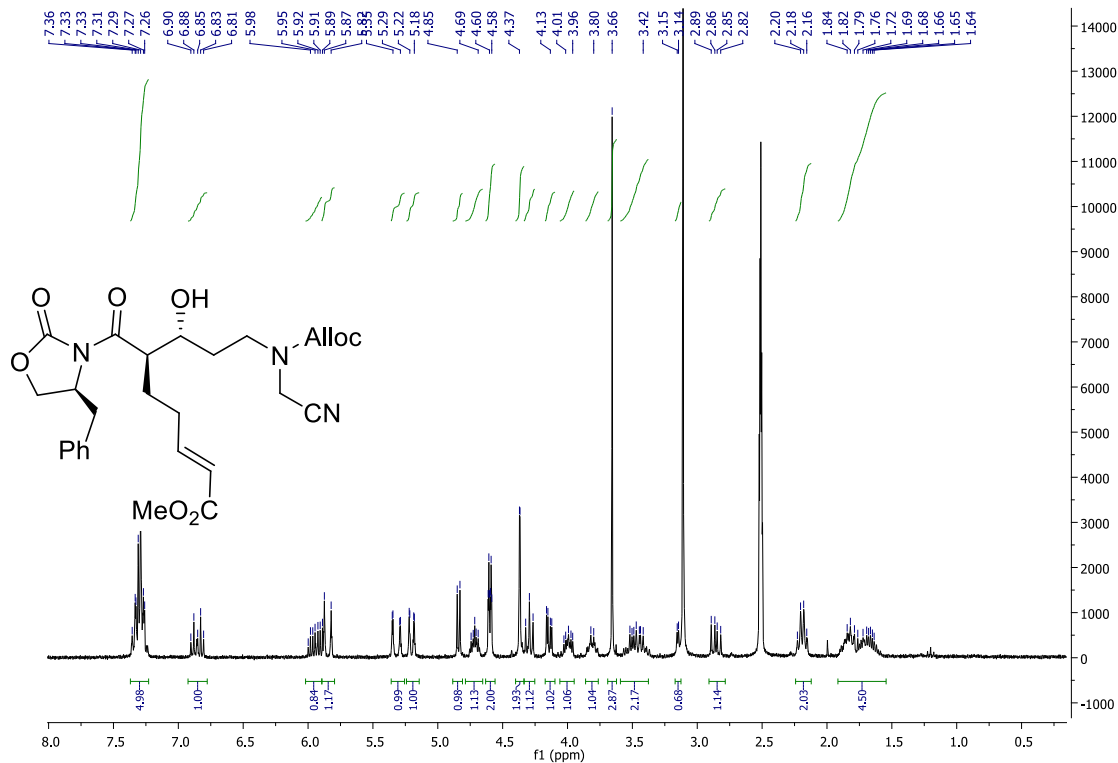


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

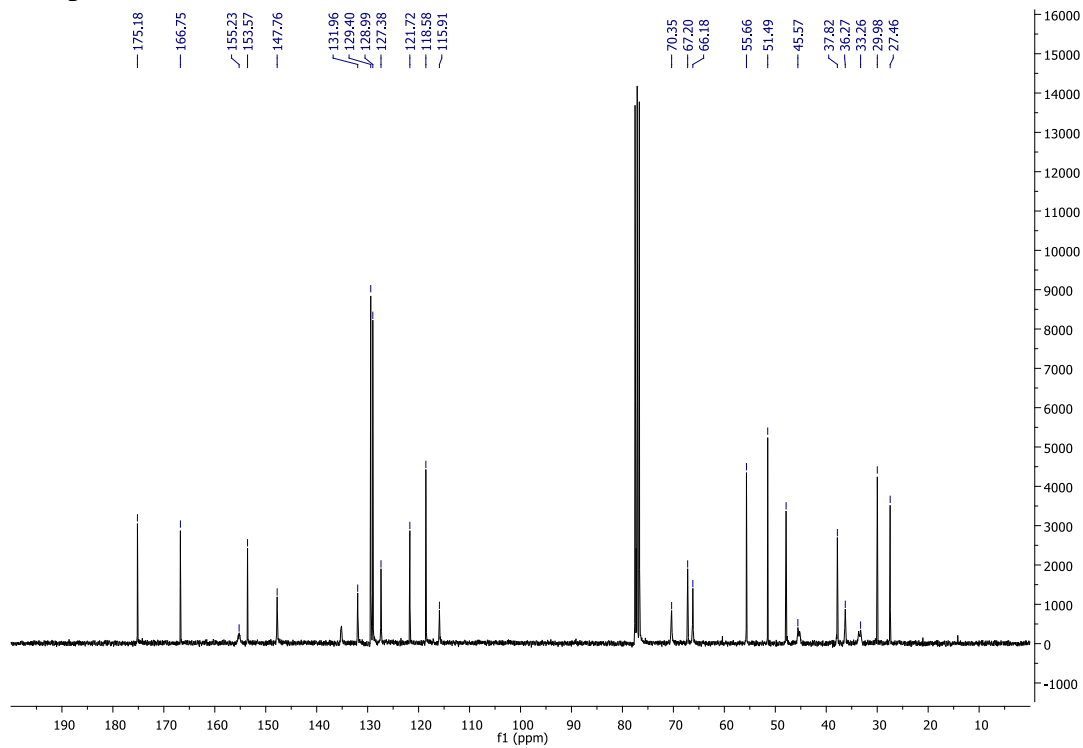


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-((*S*)-4-benzyl-2-oxazolidin-3-carbonyl)-7-hydroxynon-2-enoate (3-55)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

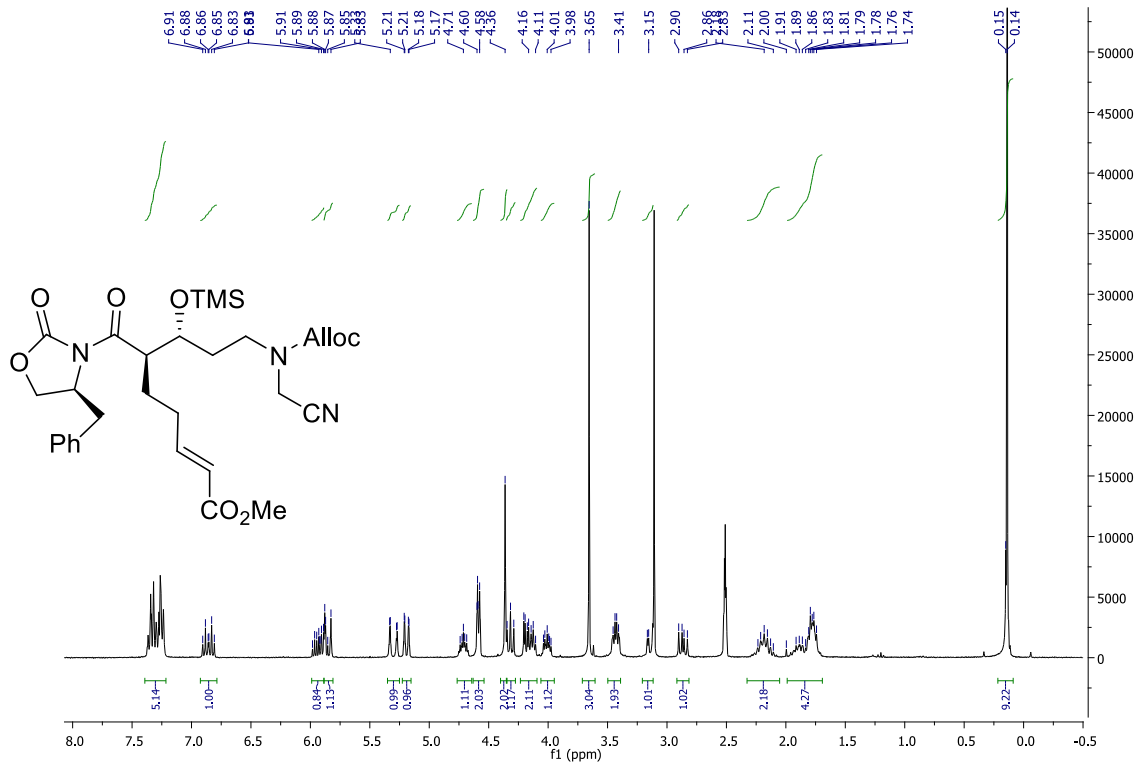


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

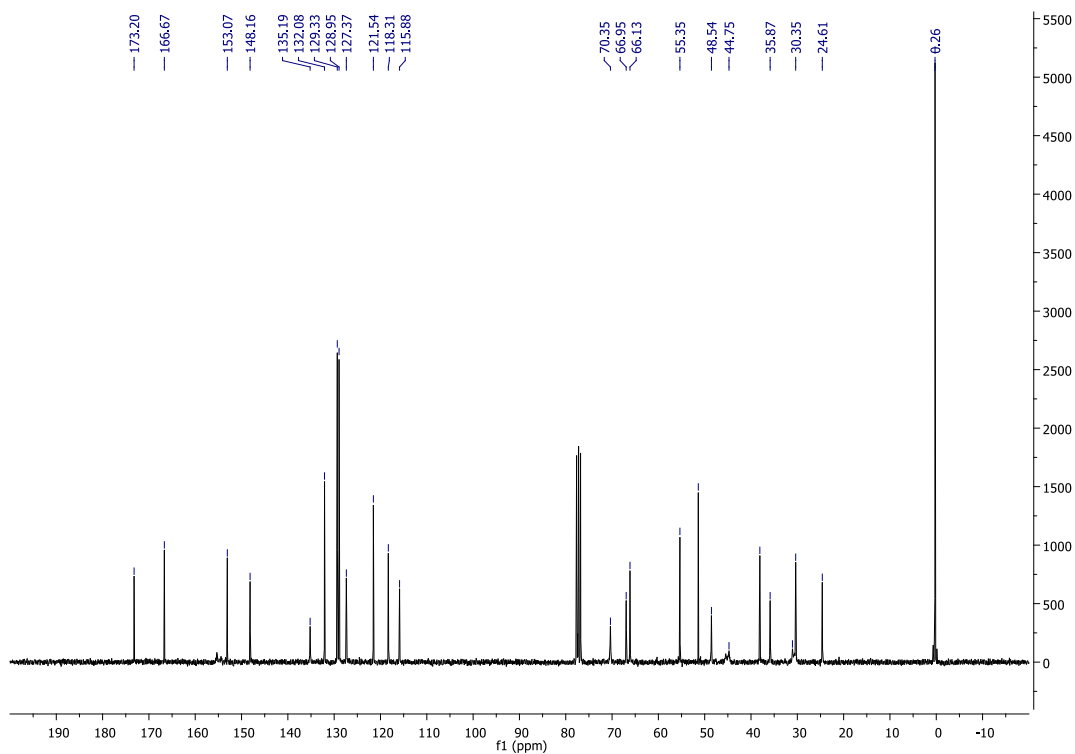


**Methyl (6R,7R,E)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-((S)-4-benzyl-2-oxazolidine-3-carbonyl)-7-((trimethylsilyl)oxy)non-2-enoate (3-56)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

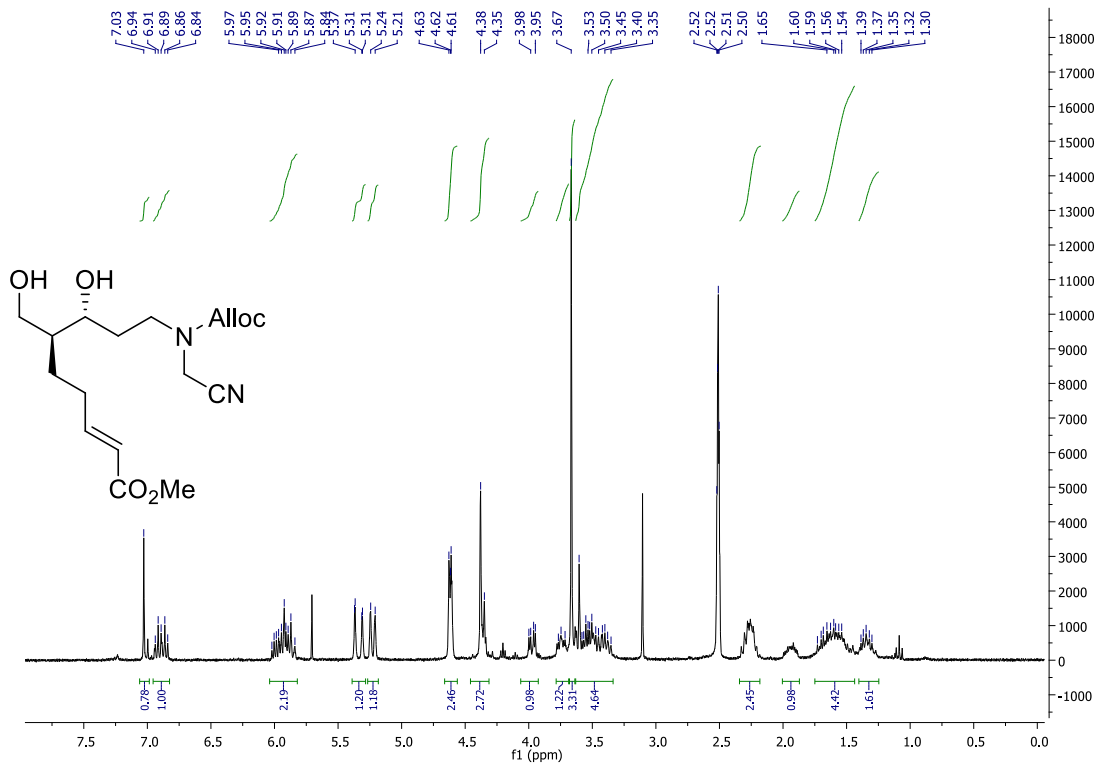


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

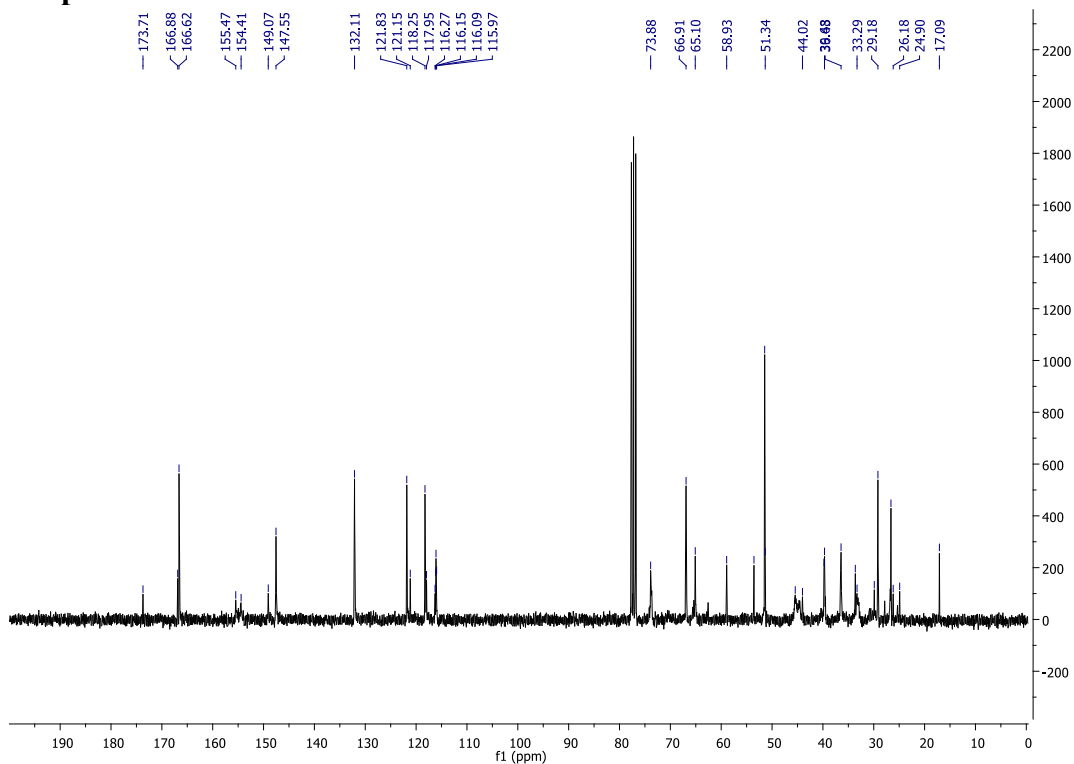


**Methyl (6*S*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-7-hydroxy-6-(hydroxymethyl)non-2-enoate (3-57)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

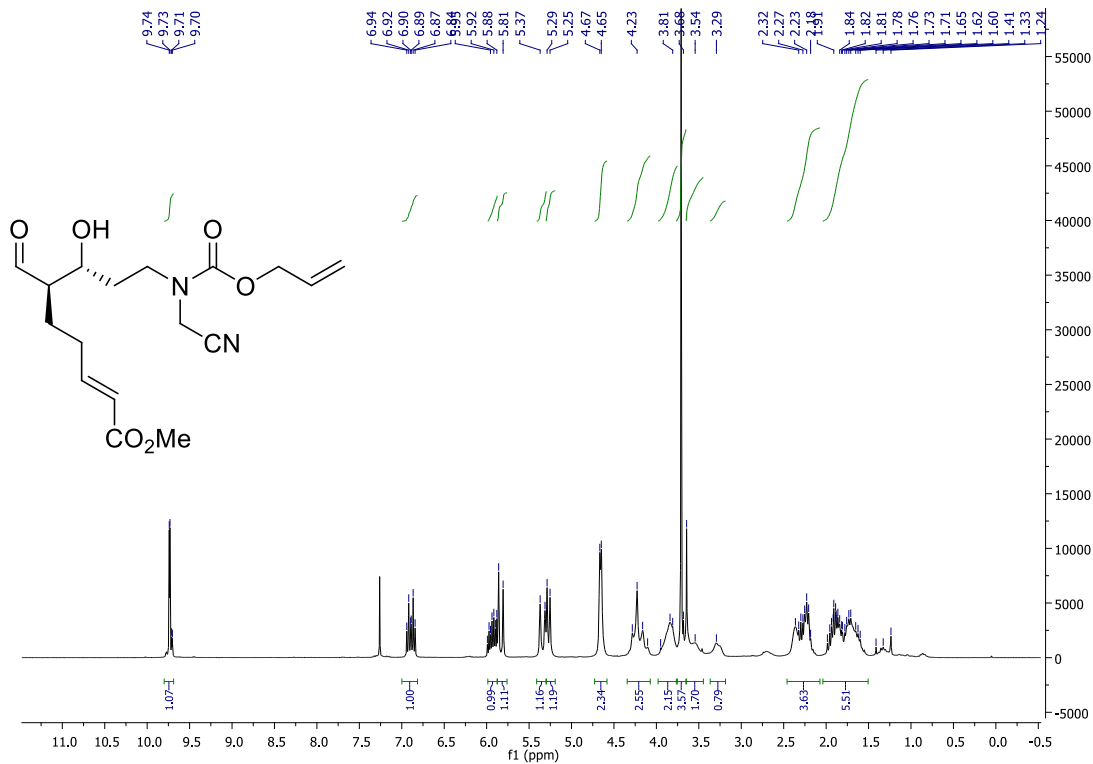


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

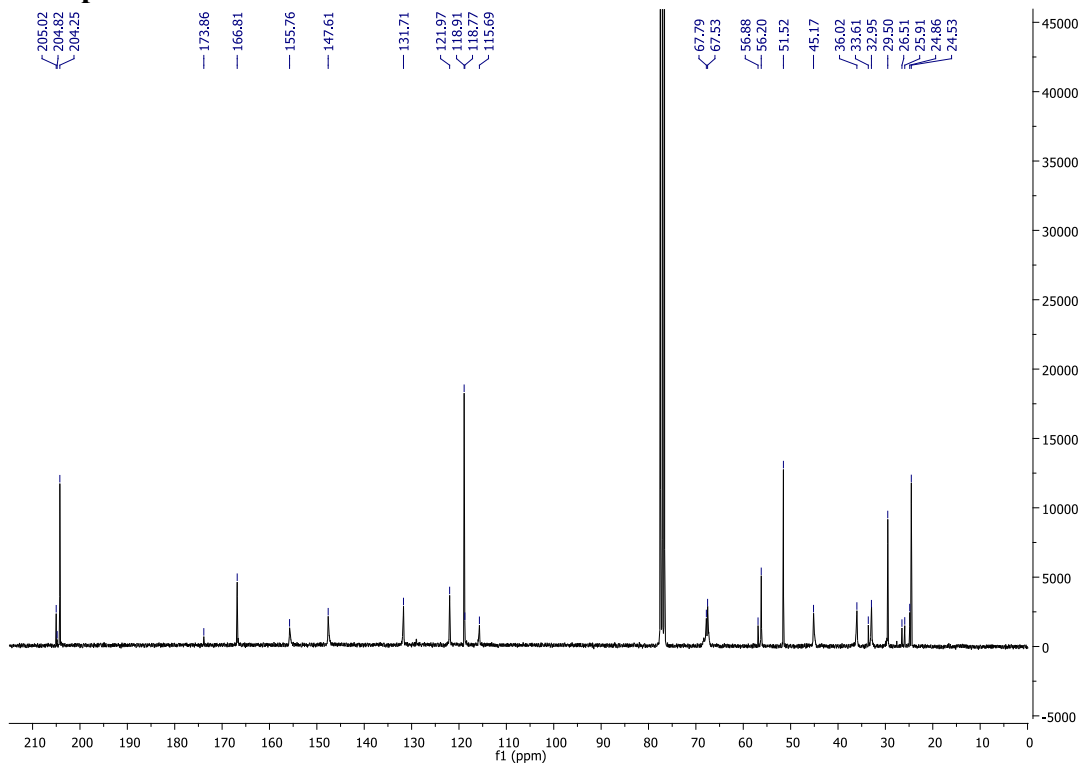


**Methyl (6*R*,7*R*,*E*)-9-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)-6-formyl-7-hydroxynon-2-enoate (3-58)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

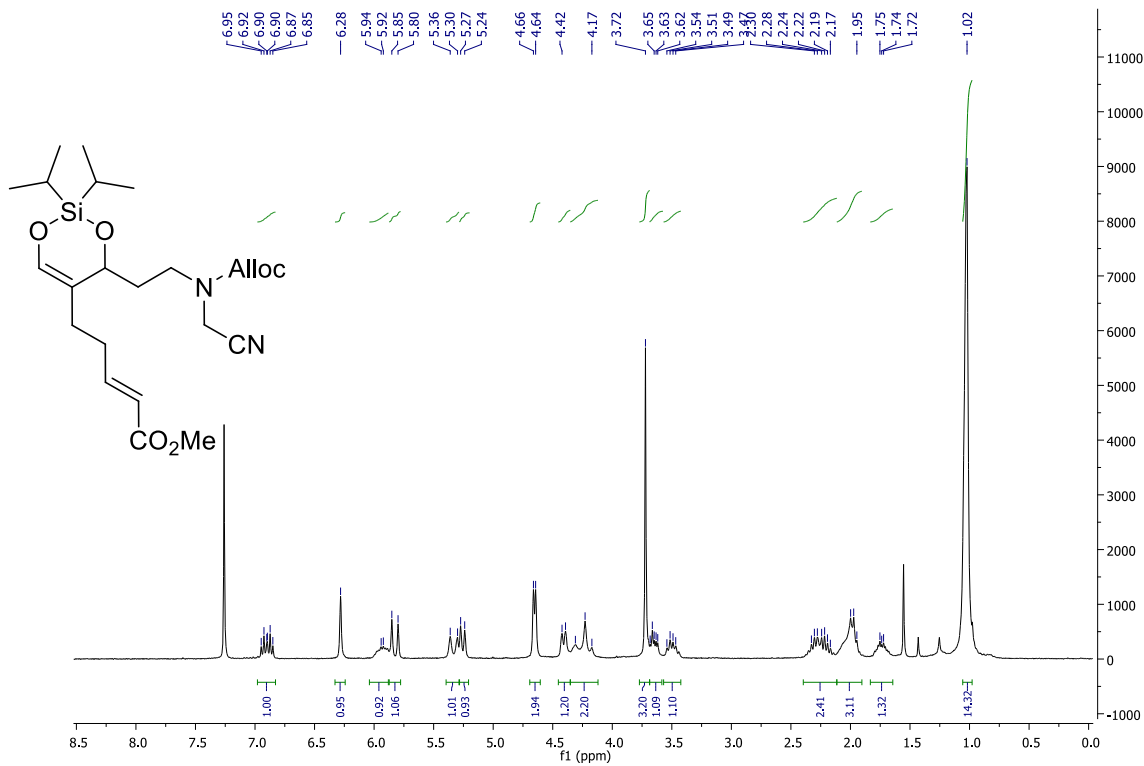


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

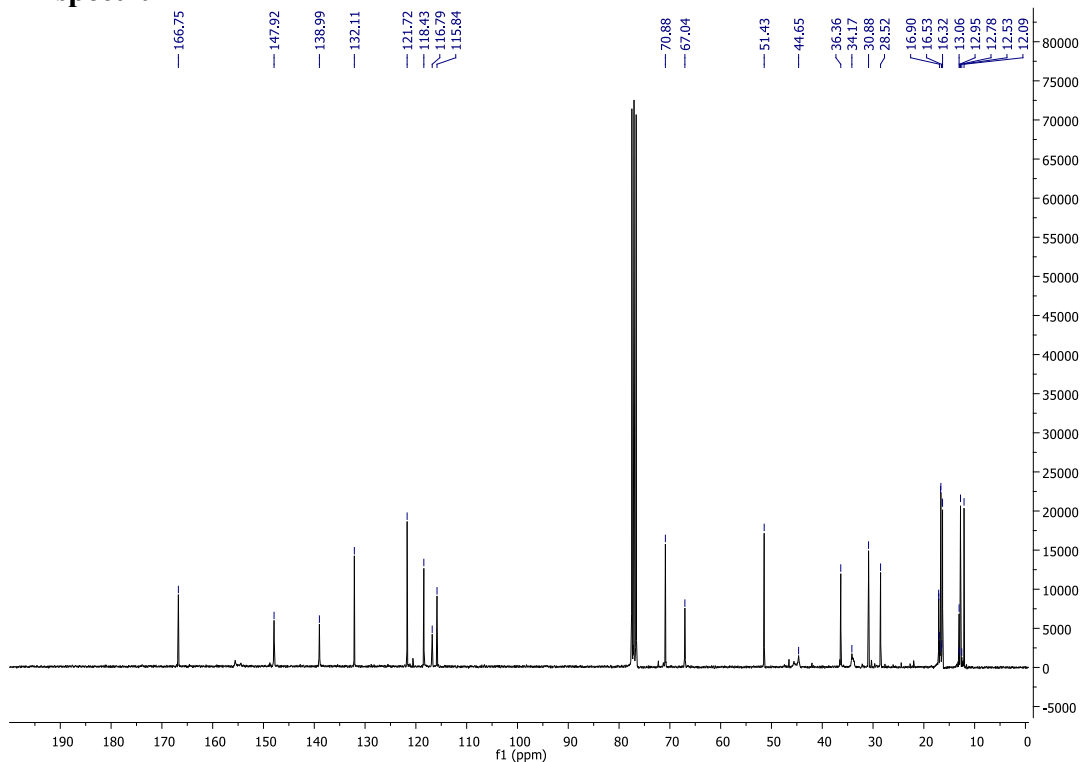


**Methyl (E)-5-(4-(2-(((allyloxy)carbonyl)(cyanomethyl)amino)ethyl)-2,2-diisopropyl-4H-1,3,2-dioxasilin-5-yl)pent-2-enoate (3-59)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



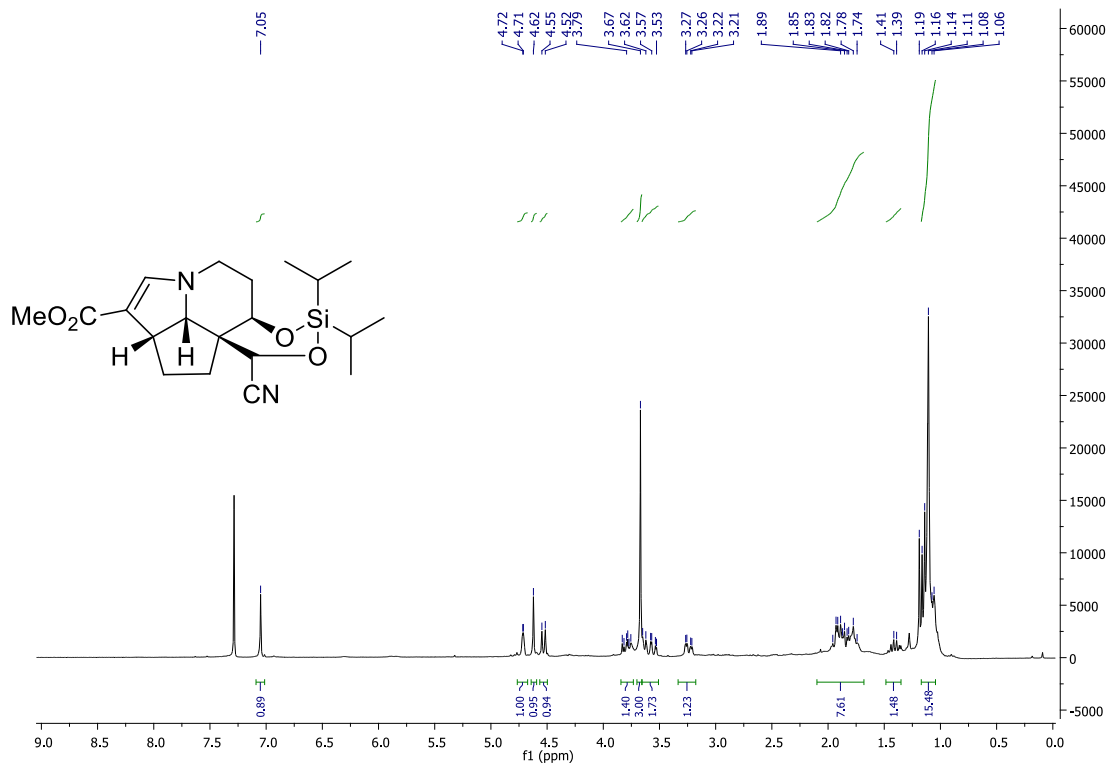
**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**



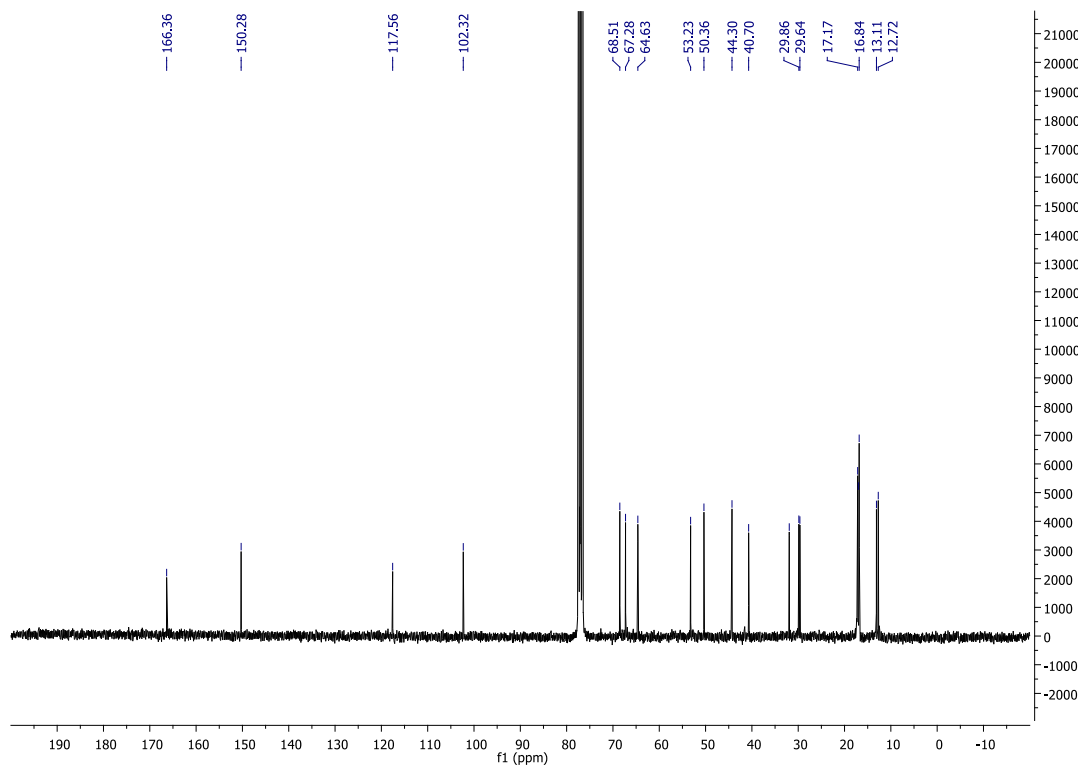


**Methyl (4*S*,4*aS*,4*a1S*,6*aR*,11*aR*)-4-cyano-2,2-diisopropyl-4*a1*,5,6,6*a*,11,11*a*-hexahydro-4*H*,10*H*-cyclopenta[*h,i*][1,3,2]dioxasilino[4,5-*g*]indolizine-7-carboxylate (3-60)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

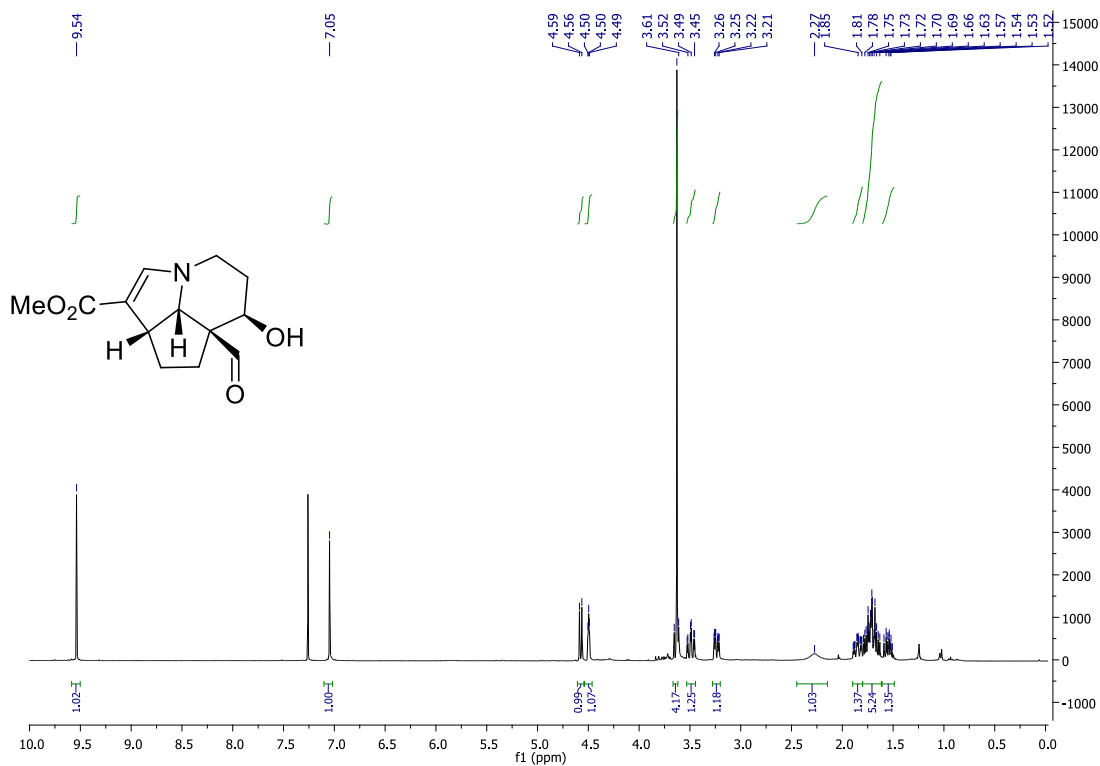


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

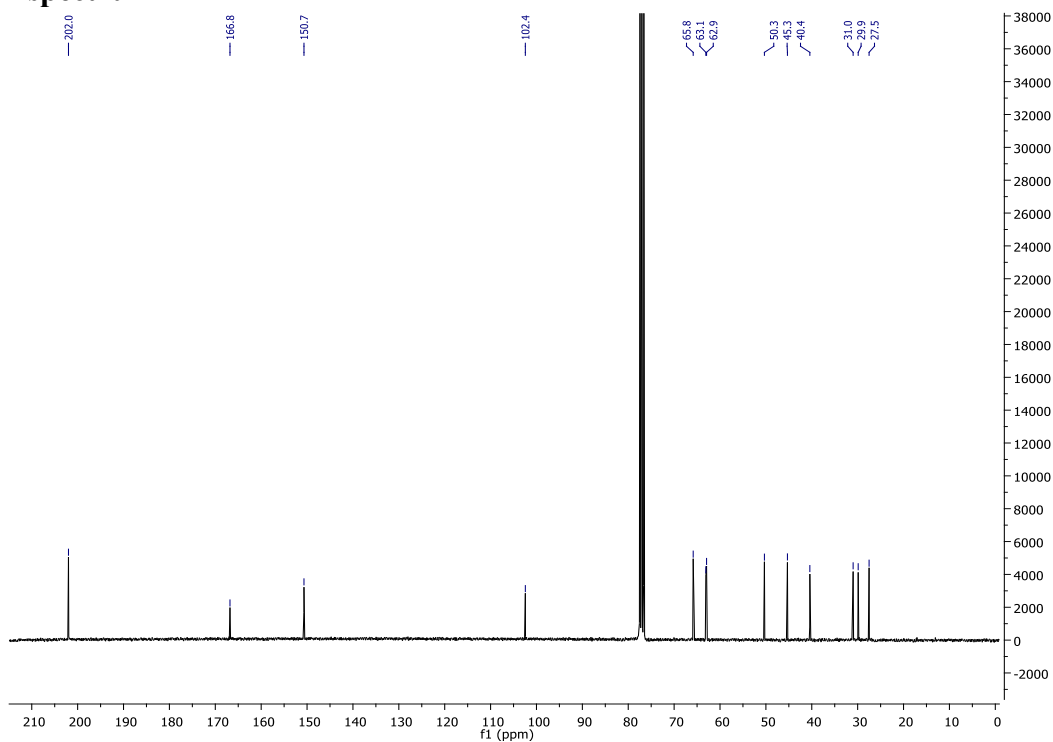


**Methyl (3*S*,6*R*,6*S*,8*R*)-6a-formyl-6-hydroxy-31,4,5,6,6a,7,8,8a-octahydrocyclopenta[*h*,*i*]indoline-1-carboxylate (3-66)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**

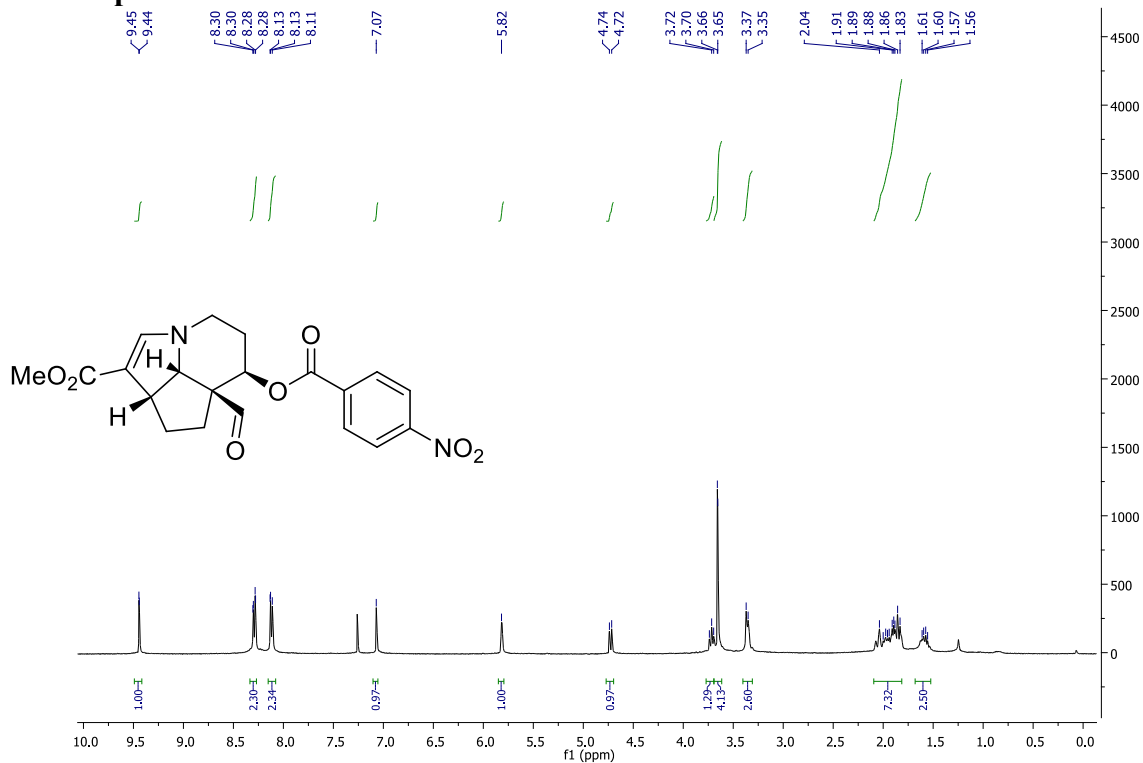


**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

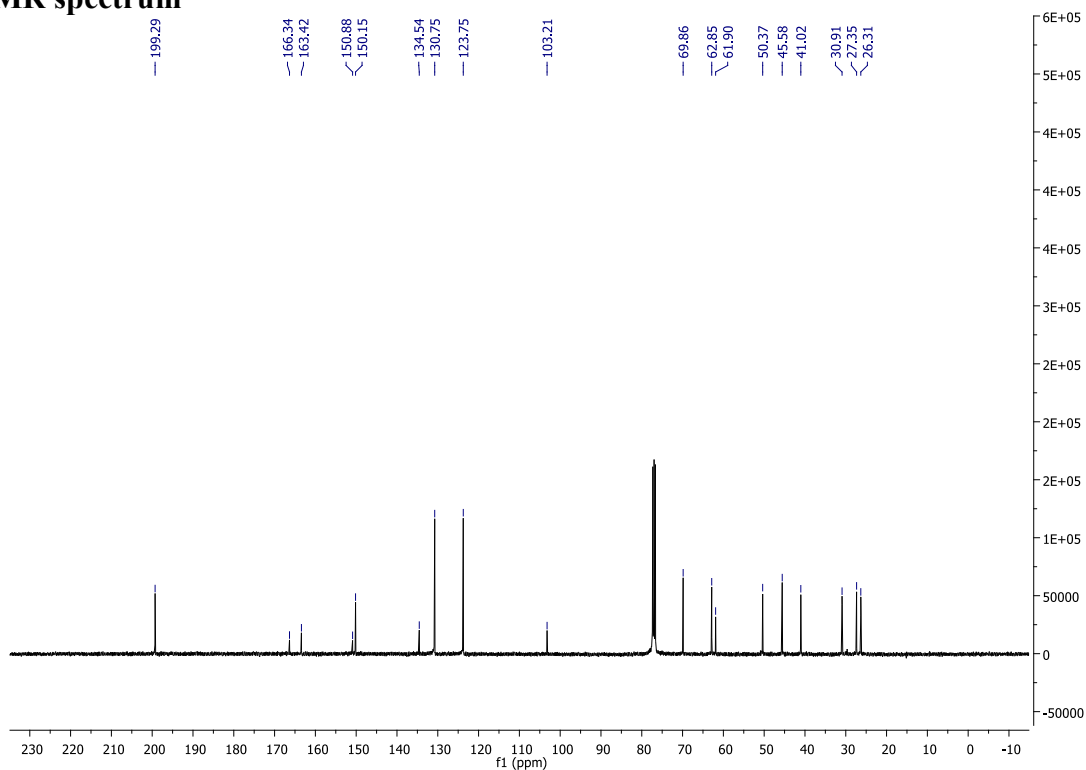


**Methyl (31*S*,6*R*,6*aS*,8*aR*)-6*a*-formyl-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-31,4,5,6,6*a*,7,8,8*a*-octahydrocyclopenta[*h*,*i*]indolizine-1-carboxylate (3-67)**

**<sup>1</sup>H-NMR spectrum**



**<sup>13</sup>C-NMR spectrum**

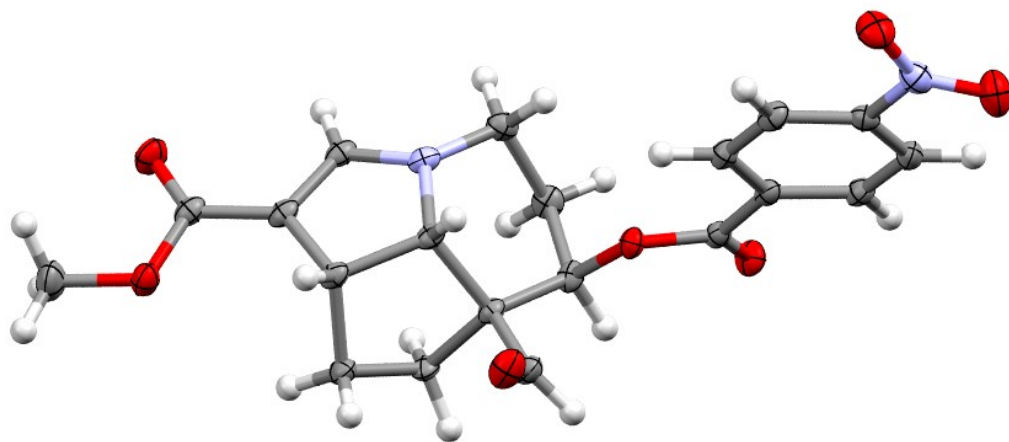


**COSY NMR for compound 3-66 :**



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-67

ORTEP IMAGE OF 3-67:



### Experimental :

A clear intense orange Needle-like specimen of  $C_{20}H_{20}N_2O_7$ , approximate dimensions 0.050 mm x 0.120 mm x 0.400 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured on a Bruker Apex DUO system equipped with a Cu  $K\alpha$  ImuS micro-focus source with MX optics ( $\lambda = 1.54186 \text{ \AA}$ ).

The total exposure time was 7.20 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a wide-frame algorithm. The integration of the data using a monoclinic unit cell yielded a total of 5106 reflections to a maximum  $\theta$  angle of  $71.06^\circ$  (0.82  $\text{\AA}$  resolution), of which 3064 were independent (average redundancy 1.666, completeness = 97.4%,  $R_{\text{int}} = 5.52\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 8.57\%$ ) and 2530 (82.57%) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $a = 11.1034(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 6.1744(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.0512(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 96.477(3)^\circ$ , volume =  $957.16(12) \text{ \AA}^3$ , are based upon the refinement of the XYZ-centroids of 7188 reflections above  $20 \sigma(I)$  with  $6.330^\circ < 2\theta < 141.4^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the multi-scan method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was 0.649. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.7159 and 0.9566.

The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group P 1 21 1, with  $Z = 2$  for the formula unit,  $C_{20}H_{20}N_2O_7$ . The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with 275 variables converged at  $R1 = 4.86\%$ , for the observed data and  $wR2 = 13.65\%$  for all data. The goodness-of-fit was 0.958. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.238 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  and the largest hole was  $-0.281 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  with an RMS deviation of  $0.060 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ . On the basis of the final model, the calculated density was  $1.389 \text{ g/cm}^3$  and  $F(000)$ ,  $420 \text{ e}^-$ .

**Table 1.** Sample and crystal data for Belanger\_PB6115F1.

Identification code	Belanger_PB6115F1	
Chemical formula	$C_{20}H_{20}N_2O_7$	
Formula weight	400.38 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	1.54186 Å	
Crystal size	0.050 x 0.120 x 0.400 mm	
Crystal habit	clear intense orange Needle	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 1 21 1	
Unit cell dimensions	a = 11.1034(8) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 6.1744(4) Å	$\beta = 96.477(3)^\circ$
	c = 14.0512(10) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	957.16(12) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.389 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.895 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	420	



**Table 2.** Data collection and structure refinement for Belanger\_PB6115F1.

Diffractometer	Bruker Apex DUO	
	ImuS micro-focus source with MX	
Radiation source	optics, Cu K $\alpha$	
Theta range for data collection	4.82 to 71.06°	
Index ranges	-12 $\leq$ h $\leq$ 13, -6 $\leq$ k $\leq$ 7, -17 $\leq$ l $\leq$ 17	
Reflections collected	5106	
Independent reflections	3064 [R(int) = 0.0552]	
Coverage of independent reflections	97.4%	
Absorption correction	multi-scan	
Max. and min. transmission	0.9566 and 0.7159	
Structure solution technique	direct methods	
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	3064 / 1 / 275	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.958	
Final R indices	2530 data; I $>$ 2 $\sigma$ (I)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1235
	all data	R1 = 0.0630, wR2 = 0.1365
Weighting scheme	w=1/[ $\sigma^2(F_o^2)+(0.0833P)^2+0.0000P$ ] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
Absolute structure parameter	0.0(3)	
Largest diff. peak and hole	0.238 and -0.281 eÅ <sup>-3</sup>	
R.M.S. deviation from mean	0.060 eÅ <sup>-3</sup>	

**Table 3.** Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for Belanger\_PB6115F1.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C1	0.9744(3)	0.2980(4)	0.8006(2)	0.0274(6)
C2	0.0928(3)	0.1742(4)	0.7942(2)	0.0313(7)
C3	0.1611(3)	0.2446(5)	0.7126(2)	0.0367(7)
C4	0.1828(3)	0.4889(5)	0.7176(2)	0.0352(7)
C5	0.0072(3)	0.6886(4)	0.6372(2)	0.0314(6)
C6	0.8878(3)	0.7201(4)	0.6454(2)	0.0315(6)
C7	0.8579(3)	0.6245(4)	0.7385(2)	0.0296(6)
C8	0.7787(3)	0.4177(4)	0.7260(2)	0.0343(7)
C9	0.8704(3)	0.2351(4)	0.7232(2)	0.0314(6)
C10	0.9840(3)	0.5478(4)	0.7866(2)	0.0284(6)
C11	0.9318(3)	0.2429(5)	0.8960(2)	0.0355(7)
C12	0.8093(3)	0.8310(4)	0.5730(2)	0.0343(7)
C13	0.6096(4)	0.9454(7)	0.5225(3)	0.0555(10)
C14	0.2561(3)	0.0914(4)	0.9164(2)	0.0302(6)
C15	0.3252(3)	0.1791(4)	0.0049(2)	0.0287(6)
C16	0.4100(3)	0.0458(4)	0.0561(2)	0.0346(7)
C17	0.4747(3)	0.1178(5)	0.1400(2)	0.0353(7)
C18	0.4542(3)	0.3270(5)	0.1702(2)	0.0317(6)
C19	0.3723(3)	0.4644(4)	0.1202(2)	0.0356(7)
C20	0.3070(3)	0.3895(4)	0.0373(2)	0.0327(6)
N1	0.0683(2)	0.6009(4)	0.71653(17)	0.0310(5)
N2	0.5234(3)	0.4089(5)	0.2586(2)	0.0422(6)
O1	0.16508(18)	0.2249(3)	0.88550(14)	0.0312(4)
O2	0.2784(2)	0.9239(3)	0.87814(16)	0.0398(5)
O3	0.8957(2)	0.3695(4)	0.95151(17)	0.0491(7)
O4	0.8396(2)	0.9160(4)	0.50148(16)	0.0468(6)
O5	0.6919(2)	0.8374(3)	0.59380(16)	0.0399(5)
O6	0.5781(2)	0.2786(5)	0.31228(19)	0.0567(7)
O7	0.5214(2)	0.6048(4)	0.2736(2)	0.0546(7)

**Table 4.** Bond lengths (Å) for Belanger\_PB6115F1.

C1-C11	1.510(4)	C1-C2	1.532(4)
C1-C9	1.545(4)	C1-C10	1.560(3)
C2-O1	1.468(4)	C2-C3	1.509(5)
C3-C4	1.528(4)	C4-N1	1.446(4)
C5-N1	1.351(4)	C5-C6	1.357(4)
C6-C12	1.436(4)	C6-C7	1.507(4)
C7-C8	1.549(4)	C7-C10	1.558(4)
C8-C9	1.523(4)	C10-N1	1.470(4)
C11-O3	1.204(4)	C12-O4	1.215(4)
C12-O5	1.369(4)	C13-O5	1.441(4)
C14-O2	1.204(3)	C14-O1	1.338(3)
C14-C15	1.488(4)	C15-C16	1.389(4)
C15-C20	1.399(4)	C16-C17	1.383(5)
C17-C18	1.387(4)	C18-C19	1.377(4)
C18-N2	1.474(4)	C19-C20	1.381(5)
N2-O6	1.217(4)	N2-O7	1.228(4)

**Table 5.** Bond angles (°) for Belanger\_PB6115F1.

C11-C1-C2	107.2(2)	C11-C1-C9	106.5(2)
C2-C1-C9	114.3(2)	C11-C1-C10	111.6(2)
C2-C1-C10	114.5(2)	C9-C1-C10	102.5(2)
O1-C2-C3	109.3(2)	O1-C2-C1	103.3(2)
C3-C2-C1	114.2(2)	C2-C3-C4	109.9(2)
N1-C4-C3	109.7(3)	N1-C5-C6	113.1(3)
C5-C6-C12	121.9(3)	C5-C6-C7	109.3(3)
C12-C6-C7	128.8(3)	C6-C7-C8	113.7(3)
C6-C7-C10	102.7(2)	C8-C7-C10	105.7(2)
C9-C8-C7	103.9(2)	C8-C9-C1	104.2(2)
N1-C10-C7	104.6(2)	N1-C10-C1	111.3(2)
C7-C10-C1	106.5(2)	O3-C11-C1	126.1(3)
O4-C12-O5	121.6(3)	O4-C12-C6	126.1(3)
O5-C12-C6	112.3(3)	O2-C14-O1	124.8(3)
O2-C14-C15	124.9(3)	O1-C14-C15	110.3(2)
C16-C15-C20	119.8(3)	C16-C15-C14	118.2(2)
C20-C15-C14	122.0(3)	C17-C16-C15	120.5(3)
C16-C17-C18	118.2(3)	C19-C18-C17	122.7(3)
C19-C18-N2	118.0(3)	C17-C18-N2	119.3(3)
C18-C19-C20	118.6(3)	C19-C20-C15	120.2(3)
C5-N1-C4	124.0(3)	C5-N1-C10	110.0(3)
C4-N1-C10	120.8(2)	O6-N2-O7	124.2(3)

**Table 6.** Torsion angles (°) for Belanger\_PB6115F1.

C11-C1-C2-O1	-49.7(3)	C9-C1-C2-O1	-167.6(2)
C10-C1-C2-O1	74.7(3)	C11-C1-C2-C3	-168.3(3)
C9-C1-C2-C3	73.9(3)	C10-C1-C2-C3	-43.9(4)
O1-C2-C3-C4	-60.9(3)	C1-C2-C3-C4	54.2(4)
C2-C3-C4-N1	-56.7(4)	N1-C5-C6-C12	173.7(2)
N1-C5-C6-C7	-5.8(3)	C5-C6-C7-C8	-109.4(3)
C12-C6-C7-C8	71.2(4)	C5-C6-C7-C10	4.3(3)
C12-C6-C7-C10	-175.2(3)	C6-C7-C8-C9	87.3(3)
C10-C7-C8-C9	-24.6(3)	C7-C8-C9-C1	40.4(3)
C11-C1-C9-C8	77.4(3)	C2-C1-C9-C8	-164.4(2)
C10-C1-C9-C8	-39.9(3)	C6-C7-C10-N1	-1.5(3)
C8-C7-C10-N1	117.9(2)	C6-C7-C10-C1	-119.4(2)
C8-C7-C10-C1	0.0(3)	C11-C1-C10-N1	157.1(3)
C2-C1-C10-N1	35.0(4)	C9-C1-C10-N1	-89.3(3)
C11-C1-C10-C7	-89.5(3)	C2-C1-C10-C7	148.4(2)
C9-C1-C10-C7	24.1(3)	C2-C1-C11-O3	134.2(3)
C9-C1-C11-O3	-103.0(4)	C10-C1-C11-O3	8.1(5)
C5-C6-C12-O4	-3.8(5)	C7-C6-C12-O4	175.5(3)
C5-C6-C12-O5	177.6(2)	C7-C6-C12-O5	-3.0(4)
O2-C14-C15-C16	-10.3(4)	O1-C14-C15-C16	169.4(3)
O2-C14-C15-C20	169.8(3)	O1-C14-C15-C20	-10.6(4)
C20-C15-C16-C17	1.4(4)	C14-C15-C16-C17	-178.6(3)
C15-C16-C17-C18	-1.2(5)	C16-C17-C18-C19	0.1(5)
C16-C17-C18-N2	-179.0(3)	C17-C18-C19-C20	0.9(5)
N2-C18-C19-C20	180.0(3)	C18-C19-C20-C15	-0.7(4)
C16-C15-C20-C19	-0.4(4)	C14-C15-C20-C19	179.5(3)
C6-C5-N1-C4	159.5(3)	C6-C5-N1-C10	4.8(3)
C3-C4-N1-C5	-97.8(3)	C3-C4-N1-C10	54.3(4)
C7-C10-N1-C5	-1.7(3)	C1-C10-N1-C5	112.9(3)
C7-C10-N1-C4	-157.4(2)	C1-C10-N1-C4	-42.7(4)
C19-C18-N2-O6	166.4(3)	C17-C18-N2-O6	-14.5(4)
C19-C18-N2-O7	-13.2(4)	C17-C18-N2-O7	165.9(3)
O2-C14-O1-C2	-5.3(4)	C15-C14-O1-C2	175.0(2)
C3-C2-O1-C14	-79.1(3)	C1-C2-O1-C14	159.0(2)
O4-C12-O5-C13	2.0(4)	C6-C12-O5-C13	-179.4(3)

**Table 7.** Anisotropic atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for Belanger\_PB6115F1.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	0.0335(15)	0.0210(11)	0.0280(14)	-0.0013(10)	0.0052(12)	-0.0001(10)
C2	0.0400(17)	0.0248(12)	0.0285(15)	-0.0043(11)	0.0014(13)	0.0050(11)
C3	0.0410(18)	0.0380(15)	0.0330(17)	-0.0043(13)	0.0122(14)	0.0061(14)
C4	0.0346(16)	0.0409(14)	0.0307(16)	-0.0014(12)	0.0070(13)	-0.0029(13)
C5	0.0449(18)	0.0228(12)	0.0272(15)	-0.0020(10)	0.0068(13)	-0.0046(12)
C6	0.0444(17)	0.0201(11)	0.0312(15)	-0.0017(11)	0.0104(13)	0.0011(11)
C7	0.0366(16)	0.0225(11)	0.0314(15)	-0.0006(11)	0.0109(13)	0.0012(11)
C8	0.0349(16)	0.0249(11)	0.0438(18)	0.0054(12)	0.0072(13)	0.0001(12)
C9	0.0359(16)	0.0200(11)	0.0372(17)	-0.0005(11)	-0.0009(13)	-0.0047(11)
C10	0.0395(17)	0.0195(12)	0.0272(15)	-0.0032(10)	0.0080(13)	-0.0018(11)
C11	0.0392(17)	0.0274(13)	0.0410(18)	0.0065(13)	0.0098(15)	0.0028(13)
C12	0.0487(19)	0.0252(12)	0.0301(16)	-0.0008(12)	0.0090(14)	-0.0004(12)
C13	0.054(2)	0.064(2)	0.047(2)	0.0192(18)	0.0011(17)	0.0122(18)
C14	0.0322(16)	0.0267(12)	0.0333(15)	0.0036(11)	0.0105(13)	0.0016(11)
C15	0.0306(15)	0.0249(12)	0.0319(15)	0.0031(11)	0.0095(12)	0.0013(11)
C16	0.0397(17)	0.0266(13)	0.0389(17)	0.0037(12)	0.0106(14)	0.0032(12)
C17	0.0330(16)	0.0329(14)	0.0404(17)	0.0084(13)	0.0057(13)	0.0042(12)
C18	0.0289(15)	0.0342(13)	0.0331(15)	-0.0015(12)	0.0076(13)	-0.0025(12)
C19	0.0420(18)	0.0269(13)	0.0396(17)	-0.0016(12)	0.0119(14)	0.0029(12)
C20	0.0383(16)	0.0283(13)	0.0325(15)	0.0032(11)	0.0080(12)	0.0061(12)
N1	0.0381(14)	0.0266(11)	0.0297(13)	-0.0011(10)	0.0100(11)	-0.0049(10)
N2	0.0366(15)	0.0502(16)	0.0406(16)	-0.0045(13)	0.0071(12)	0.0001(13)
O1	0.0363(11)	0.0267(9)	0.0304(11)	-0.0001(8)	0.0034(9)	0.0070(8)
O2	0.0454(13)	0.0314(10)	0.0430(13)	-0.0065(10)	0.0075(10)	0.0096(10)
O3	0.0648(17)	0.0472(12)	0.0390(13)	0.0026(10)	0.0217(13)	0.0130(11)
O4	0.0564(15)	0.0513(12)	0.0342(13)	0.0125(11)	0.0113(11)	0.0042(12)
O5	0.0431(13)	0.0415(11)	0.0357(12)	0.0090(9)	0.0071(10)	0.0062(10)
O6	0.0565(16)	0.0676(17)	0.0445(15)	-0.0054(13)	-0.0014(13)	0.0214(14)
O7	0.0556(17)	0.0500(14)	0.0563(16)	-0.0151(12)	-0.0018(13)	-0.0022(12)

**Table 8.** Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for Belanger\_PB6115F1.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H3A	0.1138	0.2070	0.6508	0.044
H3B	0.2397	0.1677	0.7164	0.044
H4A	0.2357	0.5251	0.7770	0.042
H4B	0.2242	0.5357	0.6622	0.042
H5	0.0439	0.7244	0.5814	0.038
H8A	-0.2698	0.3993	0.7804	0.041
H8B	-0.2768	0.4235	0.6657	0.041
H9A	-0.1003	0.2254	0.6594	0.038
H9B	-0.1656	0.0943	0.7384	0.038
H11	-0.0662	0.0945	0.9140	0.043
H13A	-0.3636	1.0951	0.5152	0.083
H13B	-0.4721	0.9453	0.5427	0.083
H13C	-0.3915	0.8694	0.4612	0.083
H16	0.4236	-0.0960	1.0334	0.042
H17	0.5317	0.0264	1.1760	0.042
H19	0.3610	0.6076	1.1423	0.043
H20	0.2494	0.4813	1.0021	0.039
H2	0.080(3)	0.009(5)	0.796(2)	0.026(8)
H7	-0.185(3)	0.737(6)	0.776(3)	0.042(9)
H10	0.007(3)	0.620(5)	0.853(2)	0.034(9)