

# THÈSE

présentée à

**L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Monsieur Laurent HUET**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

\*\*\*\*\*

**Réactions radicalaires multicomposant appliquées à la synthèse de lactones et pipéridinones fonctionnalisées**

\*\*\*\*\*

Soutenue le : 23 Mai 2011

Après avis de :

**MM.**

GRIMAUD Laurence (Chargée de Recherche, CNRS)  
GASTALDI Stéphane (Chargé de Recherche, CNRS)

**Rapporteur**  
**Rapporteur**

Devant la commission d'examen formée de :

**MM.**

GRIMAUD Laurence (Chargée de Recherche, CNRS)  
GASTALDI Stéphane (Chargé de Recherche, CNRS)  
FRANCK Xavier (Directeur de Recherche, CNRS)  
FOUQUET Eric (Professeur, Université Bordeaux 1)  
LANDAIS Yannick (Professeur, Université Bordeaux 1)  
ROBERT Frédéric (Chargé de Recherche, CNRS)

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





## Remerciements

Au terme de ce travail, je voudrais exprimer ma reconnaissance au Pr. Yannick Landais pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour la confiance qu'il m'a accordée durant ces trois années. Je tiens également à le remercier pour ses conseils et ses encouragements dans certains moments de doute.

Je voudrais remercier les Drs. Laurence Grimaud et Stéphane Gastaldi d'avoir accepté de juger ce manuscrit puis pris de leur temps pour l'analyser et le commenter. Je tiens également à remercier chaleureusement l'ensemble des membres du jury de s'être déplacé pour assister à la soutenance de cette thèse.

Je remercie aussi très fortement le Dr. Frédéric Robert pour l'ensemble de ses idées novatrices ainsi que pour ses nombreux conseils "pratiques" et "bibliographiques".

D'autre part, je remercie le Dr. Valérie Desvergnès pour sa patience et son implication dans la vie de tous les jours au laboratoire.

D'autre part, je remercie chaleureusement le Pr. Eric Fouquet pour avoir accepté d'être président du jury et pour les moments d'agréable détente passés au "Bleu", le Dr. Magali Szlosek-Pinaud pour sa gentillesse et son humour, le Dr. François-Xavier Felpin (pour nos discussions sur les voitures et les parties de Tennis), le Dr Sandy Fabre (pour la recette des macarons et sa patience) ainsi que le Dr. Jürgen Schulz pour la découverte de nombreux jeux hilarants et les nombreux conseils en chimie.

Je voudrais bien entendu remercier l'équipe technique du groupe Synthèse : Muriel (pour ses conseils sur les différents parcours cyclistes autour de Bordeaux et sa gentillesse), Marie-Hélène (pour sa connaissance du personnel de l'institut et ses madeleines), Dimitri (pour nos discussions sur le Hard-Rock) ainsi que Delphine (pour sa disponibilité et son humour).

Enfin je tiens à remercier tous les post-doc et thésards avec qui j'ai eu l'occasion de travailler: Sylvestre (merci pour les thés et cafés pris devant l'ISM), Virginie (merci pour ton soutien et nos longues discussions chimiques ou non...), Nachiket (thank you for your interest in radical chemistry and your enthusiasm in the lab), Eric (merci pour tes conseils en chimie et la découverte des pubs irlandais et anglais de Bordeaux), Redouane (merci pour ta joie de vivre et tes conseils en chimie), Julie

(merci pour tes encouragements et pour la découverte du Lot et Garonne), Damien (merci pour tes blagues) et Dawood (merci pour ta patience et ta gentillesse).

Je remercie et encourage aussi les thésards qui sont en train de réaliser leurs travaux de thèse : Anthony (merci pour les nombreuses soirées "jeux" dans ton appart), Jérôme (les guanidines vaincront!! merci pour les soirées McDo et les voyages en Xsara/307), Danny (merci pour ta bonne humeur), Thomas (merci pour ta gentillesse et le barbecue), Shireen (thank you for all), Marie (merci pour ta grande culture cinématographique), François (merci pour la soirée Couch Surfing) et Cybille (merci pour le tournoi de basket).

Pour conclure, j'encourage chaleureusement deux thésardes qui vont soutenir bientôt : Luma (merci pour ta gentillesse et ton humour) et Emeline (merci pour tes conseils à tous niveaux et ta disponibilité de chaque instant).

Je tiens aussi à remercier le Dr. Edouard Godineau sans qui cette thèse n'aurait pas existé, le Dr. Géraldine Godineau (née Rousseau) pour m'avoir encadré dès le début au laboratoire, m'avoir appris tant de choses et pour sa patience et sa gentillesse que je n'oublierai jamais et enfin le Dr. Guy Rouquet sans qui cette thèse se serait déroulée de manière beaucoup moins agréable : je te remercie pour tes encouragements, ta disponibilité, ton humour et l'amitié que nous avons partagée tout au long de ces trois années.

Bien évidemment, je souhaite aussi remercier Noël, Christine, Jean-Michel et Claire pour leur aide dans la partie analytique de cette thèse. De même je remercie tous les stagiaires qui sont passés au laboratoire pour la joie de vivre, l'animation et les questions stimulantes qu'ils y ont apportés. Bien entendu je souhaite aussi remercier toutes les personnes que j'ai rencontrées à l'ISM et qui m'ont permis de découvrir d'autres types de chimies ou d'avoir des points de vue différents de la vie à l'institut : les Drs. Claire Jahier, Abdou Diallo, Guillaume Sevez, Luc Vellutini et Karine Heuzé ainsi que Chris, Julie, Marion-Justine, Fred et Anaëlle (pour ses nombreux SMS d'encouragements). Enfin j'adresse mes remerciements les plus sincères aux personnels qui se sont occupés des papiers officiels ou du bon fonctionnement de l'ISM: Karine Ndiaye, Marie-France Penna, Alain Fritsch, Fabrice Forlini, Thierry Bataille, Cathy Lachapelle, Laurent Servant, Brigitte Socolovert et Jocelyn Caillaud.

Pour conclure, je remercie l'Agence Nationale pour la Recherche pour avoir financé ces travaux ainsi que toute ma famille pour son soutien de chaque instant.

**Success is never final. Failure is never fatal. It is the courage to continue that counts.**

**W. Churchill**



# Sommaire

Abréviations .....	4
Chapitre1: Introduction.....	7
1.1 Généralités .....	7
1.1.1 Introduction.....	7
1.1.2 Aspects thermodynamiques et cinétiques.....	8
1.1.3 Régiosélectivité .....	13
1.1.4 Avantages synthétiques .....	14
1.2 Réactions multicomposant radicalaires - Etude bibliographique .....	15
1.2.1 Réactions radicalaires à 3 composants .....	16
1.2.1.1 Réactions de carboallylation .....	17
1.2.1.2 Réactions de carboazidation et carbodiazénylation .....	18
1.2.1.3 Réactions de carboxydation de styrènes.....	19
1.2.1.4 Réactions de carbonylation radicalaire .....	20
1.2.1.5 L'oxygène dans les réactions radicalaires multicomposant .....	21
1.2.1.6 Réaction de Strecker radicalaire .....	22
1.2.1.7 Réaction de Mannich radicalaire.....	23
1.2.2 Réactions radicalaires à 4 et 5 composants .....	25
1.2.3 Réactions radicalaires-ioniques.....	28
1.2.3.1 Processus tandem radicalaires-anioniques .....	28
1.2.3.2 Processus tandem radicalaires-cationiques .....	31
1.2.4 Réactions séquentielles radicalaires-organométalliques.....	34
1.3. Conclusion .....	35
Chapitre 2: Résultats .....	41
2.1 Les travaux réalisés au laboratoire.....	41
2.2 Réactivité des oximes issues d'assemblages radicalaires à 3 composants .....	49
2.2.1 La fonction oxime: une fonction à forte valeur synthétique en chimie ionique et radicalaire. .....	49
2.2.1.1 Principales applications de la fonction oxime en chimie ionique .....	50
2.2.1.1.i Alkylation d'oximes - Caractère électrophile.....	50
2.2.1.1.ii Fonctionnalisation C-H dirigée par une oxime - Caractère chélatant .....	52

2.2.1.1.iii Les oximes et leur utilisation dans les cycloaddition - Caractère ionique.....	54
2.2.1.2 Principales applications de la fonction oxime en chimie radicalaire. ....	56
2.2.2 Approche vers de nouvelles pipéridinones fonctionnalisées: tentatives de lactamisation .	60
2.2.2.1 Elaboration de la stratégie .....	60
2.2.2.2 Voie 1: Activation de l'ester par un acide de Lewis.....	63
2.2.2.3 Voie 2: Réduction de la fonction oxime .....	64
2.2.2.4 Voie 3: Alkylation de sulfonyloxime .....	67
2.2.3 Conclusion .....	69
2.3 Les hydrazones en chimie radicalaire.....	73
2.3.1 Les hydrazones en chimie radicalaire.....	73
2.3.2 Alkylations radicalaires de N-acylhydrazones .....	77
2.3.3 Comportement des N-acylhydrazones dans un processus radicalaire multicomposant .....	79
2.3.4 Synthèse de sulfonyles hydrazones.....	82
2.3.5 Conclusion .....	84
2.4 Vers la formation d'hétérocycles via une séquence tandem assemblage multicomposant radicalaire / cycloaddition.....	87
2.4.1 Introduction et stratégie .....	87
2.4.2. A la recherche du groupement protecteur adéquat .....	89
2.4.3. Essai de formation de nitrones activées .....	93
2.4.4. Formation intramoléculaire de nitrones à partir d'oximes issues d'assemblage radicalaire multicomposant .....	94
2.4.5. Conclusion .....	98
2.5 Transoximation d'oximes: Vers une synthèse de lactones et pipéridinones fonctionnalisées. 101	
3.1 Généralités et état de l'art sur les réactions de transoximation:.....	101
2.5.1 Processus d'échanges conservant la fonction C=N. ....	102
2.5.2 Processus d'échanges impliquant une molécule l'eau .....	105
2.5.3 Exploitation de la réaction de transoximation: valorisation de l'aldéhyde.....	107
2.5.3.1 Valorisation de l'aldéhyde .....	107
2.5.3.2 Premier essai de transoximation / réaction sur l'aldéhyde .....	108
2.5.3.3 Etude de l'étendue de l'assemblage radicalaire multicomposant .....	109
2.5.3.4 Etude de la réaction de transoximation .....	111
2.5.3.5 Synthèse de lactones par réactions d'Hosomi-Sakurai. ....	113
2.5.3.6 Synthèse de lactones par réaction d'aldolisation.....	114
2.5.3.7 Synthèses de pipéridinones par réactions de Strecker .....	118
2.5.3.8 Synthèse de $\beta$ -carbolines substituées par réaction de Pictet-Spengler .....	119

2.5.3.9 Procédure séquentielle en deux étapes .....	123
2.5.4 Tentatives de formation d'acyliminiums <i>in situ</i> .....	125
2.5.4.1 Réactions d'amidation .....	128
2.5.4.2 Hydrolyses des oximes SEM-protégées obtenues.....	129
2.5.4.3 Formation d'oxazolopipéridinones.....	133
2.5.5 Conclusion .....	137
2.6 Conclusion générale et perspectives.....	141
Experimental Part.....	143

## Abréviations

Les abréviations et notations utilisées dans ce document sont explicitées ci-dessous :

$^{13}\text{C}$  : carbone 13

$^1\text{H}$  : proton

Å : Angström

Ac : acétyle

AIBN : 2,2'-Azobisisobutyronitrile

aq. : aqueux

Ar : aromatique

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

Bz : benzoyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

*m*-CPBA : Acide méta-chloroperbenzoïque

d : doublet

dd : doublet de doublet

de : excès diastéréomérique

dr : ratio diastéréomérique

DBADBU : 6-(dibutylamino)-1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ène

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCE : 1,2 dichloroéthane

DEPT : Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert

DIBALH : Hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA : Diisopropyléthylamine

DLP : Peroxyde de dilauroyle

DMAP : Diméthylaminopyridine

DMF : Diméthyle formamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DTBHN : ditertiobutylhyponitrite

EDG : Electron Donating Group

EWG : Electron Withdrawing Group

Et : éthyle

Et<sub>2</sub>O : diéthyl éther

EtOAc : acétate d'éthyle  
 eq. : Equivalent  
 HMPA : Hexaméthylphosphoramide  
 hu : irradiation d'énergie hu  
 HMBC : Heteronuclear Multiple-Bond Correlation  
 HMQC : Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation  
 HOMO : **H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital  
*i*-Pr : isopropyle  
 IR : Infra-Rouge  
 J : Constante de couplage à distance de x liaisons entre les noyaux  
 LDA : Lithium diisopropylamine  
 LUMO : **L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital  
 Me : Méthyle  
 MOM : Méthoxyméthyléther  
 Mp : point de fusion  
 Ms : méthylsulfonyle  
 NBS : N-bromosuccinimide  
 Nu : Nucléophile  
 Pd/C : Palladium sur charbon  
 PG : Groupe protecteur  
 Ph : Phényle  
 Piv : Pivaloyle  
 P-S : Pictet-Spengler  
 Pyr. ou Py. : Pyridine  
 quant. : Quantitatif  
 q : quartet  
 RF : Reflux  
 RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
 RT : Température ambiante  
 s : singlet  
 sat. saturé  
 SOMO : **S**emi **O**ccupied **M**olecular **O**rbital  
 SEM : (2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthyle  
 TA : Température ambiante  
 TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium  
 TBDMS ou TBS : Groupe tertibutyldiméthylsilyle

## Abréviations

*t*-Bu : *tert*-butyle

TEMPO : 2,2,6,6-tetraméthyl-1-pipéridinyloxy

TES : triéthylsilyle

Tf : Triflate

TFA : Acide trifluoroacétique

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TIPS : Triisopropylsilyle

T.L.C. : Thin Layer Chromatography (voir CCM)

TMEDA : Tétraméthylène éthylène diamine

TMS : Triméthylsilyle

Tol ou *p*-Tol : *para* toluène

Trp-NH<sub>2</sub> : Tryptamine

Ts ou *p*-Ts : *para*-toluène sulfonyle

Les unités couramment utilisées sont citées ci-dessous :

°C : température en degrés Celsius

g : gramme

h : heure

Hz : hertz

J : jour

M : concentration en mole par litre

MHz : mega Hertz

mg : milligramme

min. : minute

mL : millilitre

mmol : millimole

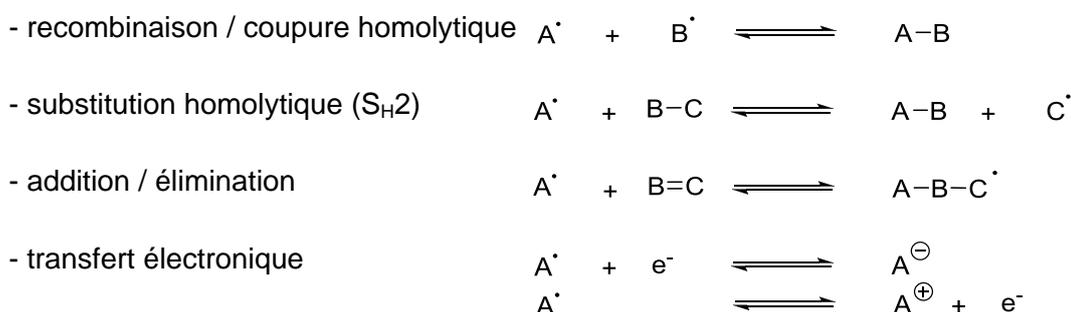
# Chapitre 1: Introduction

## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Introduction

C'est en 1900 que Gomberg découvrit le premier radical organique, le radical triphénylméthyle.<sup>1</sup> Près de 30 ans plus tard, Paneth montra que les radicaux alkyles existaient aussi, bien que beaucoup moins stables.<sup>2</sup> En 1937, Hey et Waters publièrent une revue dans laquelle ils expliquèrent plusieurs réactions connues par des mécanismes radicalaires.<sup>3</sup>

Mais ce fut dans les années 1930-1940 que la plupart des étapes élémentaires des réactions radicalaires furent définies:



La majorité des réactions radicalaires employées aujourd'hui peuvent être décrites entièrement ou en partie par ces processus.

Durant le 20<sup>ème</sup> siècle, la chimie radicalaire a souffert d'une mauvaise image. En effet, les radicaux étaient souvent considérés comme des espèces incontrôlables, ce qui était dû peut-être à une incompréhension partielle de leur réactivité. Leur emploi était surtout cantonné à la chimie des polymères. Cependant plusieurs chimistes ont rapidement prouvé que les radicaux n'étaient pas particulièrement difficiles à générer et que les réactions radicalaires peuvent être incroyablement chimio-, régio- et stéréosélectives.<sup>4</sup>

Les réactions radicalaires sont pour la plupart insensibles au solvant, et tolérantes vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Cela est à opposer à la chimie ionique où la formation d'agrégats de carbanions ou des paires d'ions dans le cas des carbocations

peuvent poser des problèmes. De même, lors de nombreux schémas de synthèse classique, les groupes fonctionnels doivent être protégés. Généralement, il est inutile, dans la majorité des séquences radicalaires, de protéger les groupes fonctionnels.

Ainsi, de plus en plus de synthèses totales ou de méthodologies emploient des cascades et ou/ assemblages radicalaires élaborés pour augmenter rapidement la complexité moléculaire des produits visés.<sup>5</sup>

Les synthèses de la paeonilactone B par Kilburn,<sup>6</sup> de la (±)-mersicarpine par Zard<sup>7</sup> ou encore de la (+)-7-déoxypancratistatine par Keck<sup>8</sup> illustrent bien l'emploi croissant et la réussite des processus radicalaires dans la chimie contemporaine.

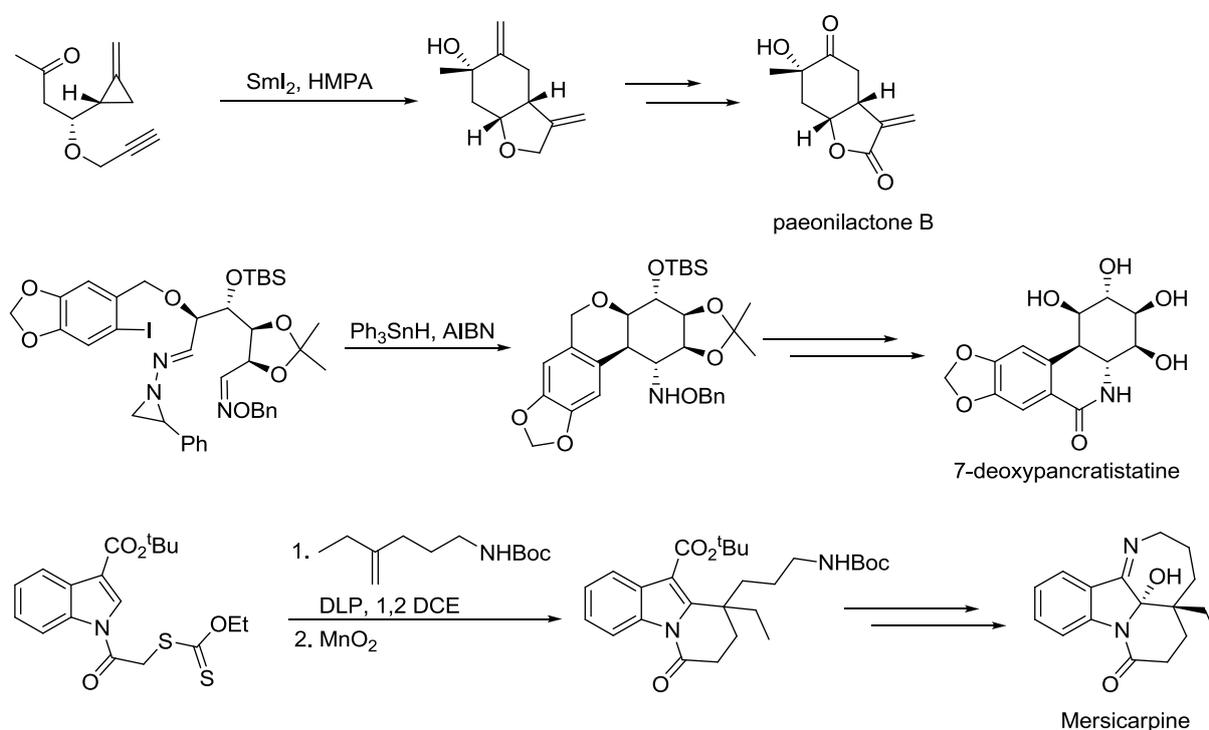


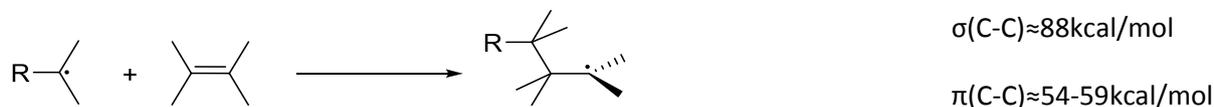
Schéma 1: Synthèse totale de produits naturels comportant une ou des étapes clés radicalaires

Dans l'optique de mieux comprendre la réactivité des radicaux, leur propriétés générales sont exposées ci-après. Tout d'abord nous aborderons les aspects thermodynamiques et électroniques puis cinétiques avant d'examiner les conséquences sur la régiosélectivité et les avantages synthétiques.

### 1.1.2 Aspects thermodynamiques et cinétiques

Deux facteurs primordiaux gouvernent l'avancement d'une réaction radicalaire: son bilan thermodynamique et les effets stéréoelectroniques. Du point de vue thermodynamique, une évaluation des énergies de liaisons rompues et formées donnera une indication sur

l'évolution possible d'une réaction.<sup>9</sup> Par exemple, l'addition d'un radical carboné sur une oléfine est favorable d'un point de vue thermodynamique, le gain d'énergie correspondant à la formation d'une liaison  $\sigma$  avec rupture concomitante d'une liaison  $\pi$  étant d'environ 30kcal/mol (Schéma 2).



Des écarts de cet ordre sont fréquents ce qui implique que les réactions radicalaires peuvent être souvent considérées comme des processus exothermiques rapides. Il est donc raisonnable de penser en appliquant le postulat de Hammond que l'état de transition est dans une configuration proche de celui de l'état initial. Cet état de transition est généralement présenté comme une espèce radicalaire dipolaire<sup>10</sup>.

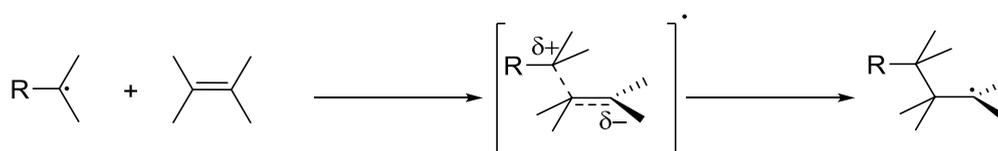


Schéma 2: Addition radicalaire sur une oléfine

La précocité de cet état de transition a permis d'appliquer avec succès la théorie des orbitales moléculaires frontières aux réactions radicalaires pour prévoir l'influence des effets électroniques sur la cinétique des réactions. Giese a formalisé le lien existant entre les effets stéréoelectroniques et polaires et la vitesse d'addition d'un radical carboné sur une oléfine.<sup>11</sup> Cette vitesse dépend de l'écart existant entre la SOMO du radical et les HOMO ou LUMO de l'oléfine.

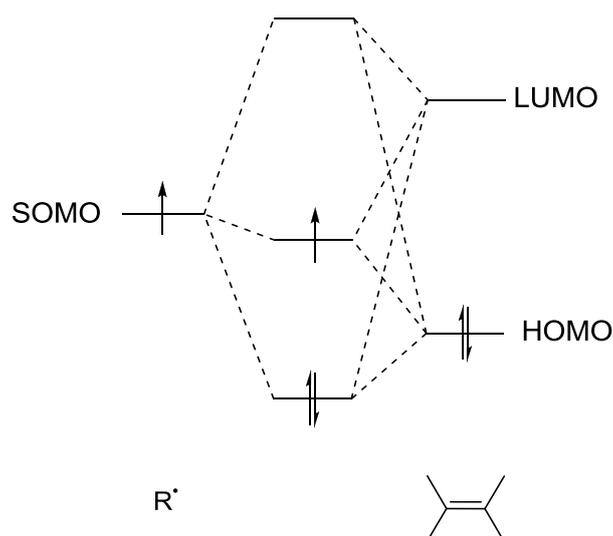


Schéma 3: Orbitales mises en jeu lors de réactions radicalaires

La réaction entre un radical substitué par un groupe électrodonneur (augmentation de niveau d'énergie de la SOMO) et une oléfine électrodéficente augmentera par conséquent l'interaction SOMO-LUMO. De même, la réaction entre un radical électrophile et une oléfine enrichie en électrons (élévation du niveau d'énergie de la HOMO) augmentera l'interaction SOMO-HOMO.

Le schéma 4 représente les cas limites utilisés pour décrire une séquence d'addition. La réaction entre un radical nucléophile et une oléfine pauvre en électrons sera donc gouvernée par une interaction orbitale de type SOMO-LUMO (cas de gauche). Inversement, la réaction entre un radical électrophile et une oléfine riche en électrons sera dominée par une interaction orbitale de type SOMO-HOMO (cas de droite). Ainsi, pour qu'une réaction radicalaire soit la plus efficace possible, il est nécessaire d'avoir la plus petite différence d'énergie possible entre la SOMO-LUMO ou la SOMO-HOMO.

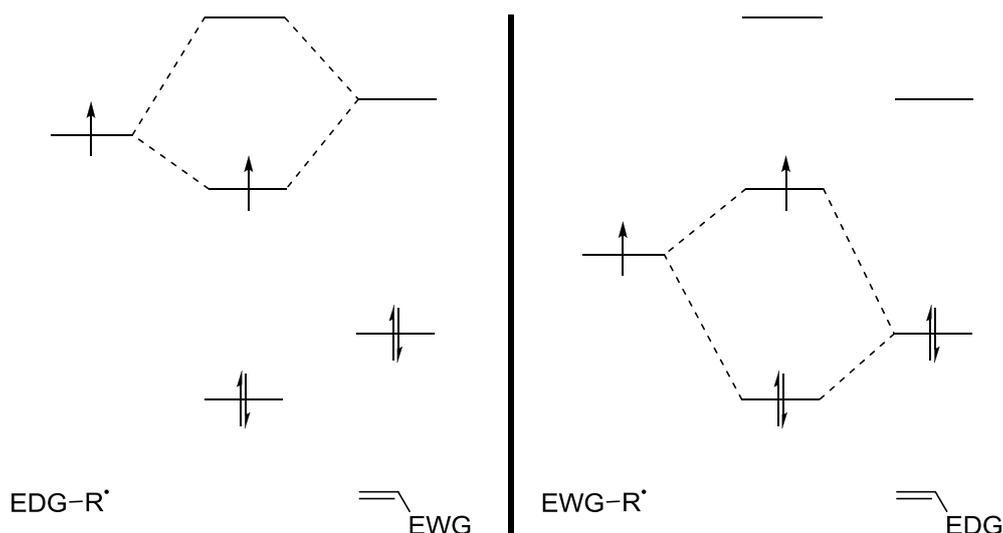


Schéma 4: Interactions limites orbitales

Il est donc primordial de reconnaître la nature électrophile ou nucléophile d'un radical afin d'évaluer sa réactivité. Le schéma 5 rassemble une grande variété de radicaux et d'accepteurs et les classent selon leur polarité.<sup>5a, 12</sup> Cependant, toutes les combinaisons restent possibles entre radicaux électrophiles et nucléophiles et accepteurs riches ou pauvres. Ainsi, un radical électrophile peut s'additionner sur une oléfine pauvre en électrons si aucune autre option n'est disponible.

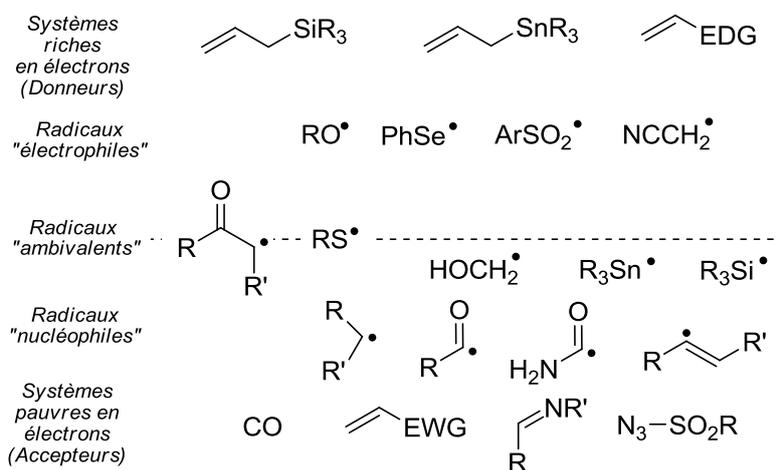


Schéma 5: Polarités de radicaux et de différents systèmes

Les effets électroniques et orbitales ont donc une influence capitale sur la cinétique d'une réaction. L'amplitude de ces effets peut mettre en balance ceux provoqués par la stabilisation d'un radical ou son encombrement stérique.

Par exemple, lors de l'addition de différents radicaux alkyles sur le même vinylphosphonate, le radical le plus encombré réagit plus vite (environ 25 fois) que celui moins encombré.<sup>13</sup> Ceci est dû aux effets inductifs donneurs des trois groupements méthyles autour du radical qui augmentent sa nucléophilie.

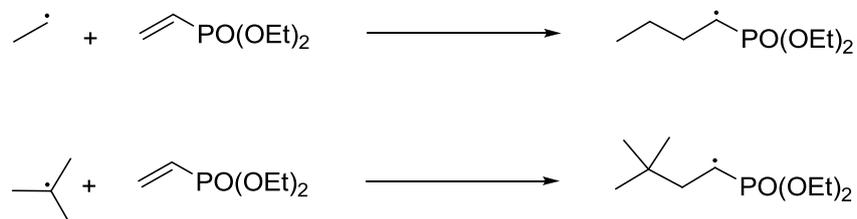


Schéma 6: Additions radicalaires sur le vinylphosphonate

Si l'on fait maintenant varier la nature de l'oléfine, les mêmes effets cinétiques sont aussi observés. Par exemple lors de l'addition du radical cyclohexyle (nucléophile) sur diverses oléfines, on obtient les réactivités relatives du schéma 7.<sup>14</sup>

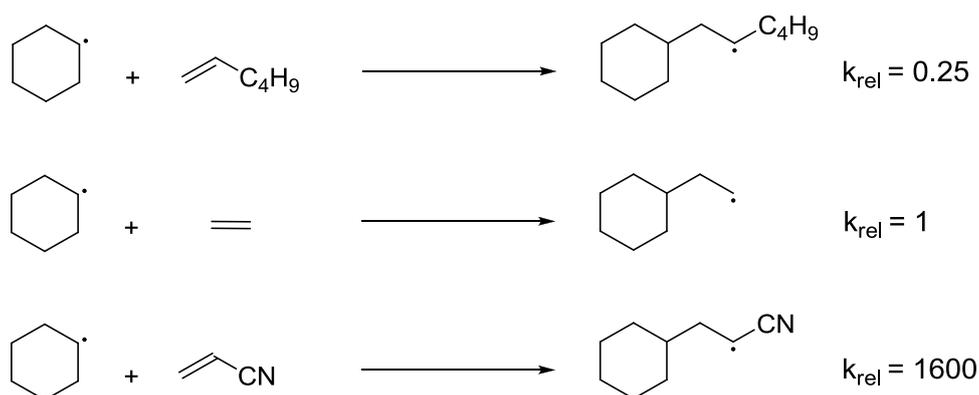


Schéma 7: Additions radicalaires sur différentes oléfines

La réaction procède via une interaction SOMO-LUMO ce qui explique pourquoi un groupement électroattracteur augmente la vitesse relative de réaction.

De même, lors de l'addition du radical dicyanométhyle (électrophile) sur des oléfines différemment substituées, il est obtenu:

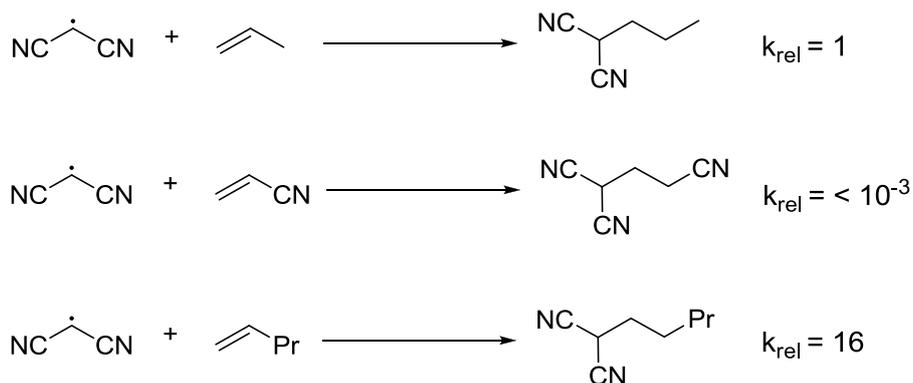


Schéma 8: Addition du radical dicyanométhyle sur différentes oléfines

Ici, la réaction procède par une interaction SOMO-HOMO, ce qui explique le fait que la vitesse relative de réaction augmente lorsqu'un groupement électrodonneur est situé sur l'oléfine.

### 1.1.3 Régiosélectivité

La régiosélectivité résulte d'une combinaison d'effets stériques, électroniques et de stabilisation du radical formé.

Ainsi, lorsqu'un radical acyle (nucléophile) est mis en réaction avec l'espèce dioléfinique, celui-ci attaquera exclusivement l'oléfine pauvre en électrons bien que substituée en  $\alpha$  et donc moins accessible que l'oléfine terminale<sup>15</sup> (Schéma 9).

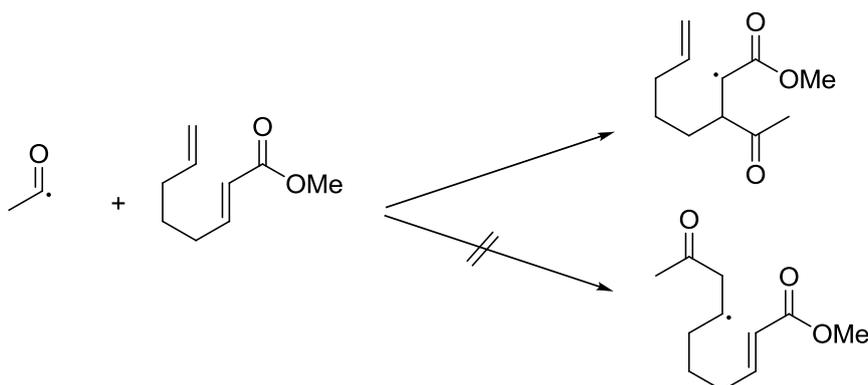


Schéma 9: Addition d'un radical acyle sur une espèce dioléfinique

La régiosélectivité est aussi remarquable dans le cas des cyclisations intramoléculaires.<sup>16</sup> Celles-ci suivent la plupart du temps les règles décrites par Baldwin.<sup>17</sup> Dans le cas du radical ci-dessous (schéma 10), celui-ci cyclisera selon un processus 5-exo à cause des recouvrements orbitaux lors de l'état de transition bien que thermodynamiquement, la

cyclisation 6-endo soit favorisée (tensions de cycles moins importantes et stabilité supérieure du radical secondaire formé).<sup>18</sup>

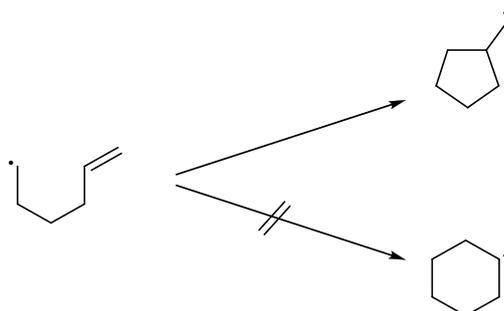


Schéma 10: Cyclisation radicalaire intramoléculaire

### 1.1.4 Avantages synthétiques

Les propriétés des radicaux présentées ci-dessus leur confèrent une place cruciale dans les schémas de rétrosynthèse actuels.

En effet, les radicaux étant des espèces neutres, la plupart des réactions se déroulent donc à pH neutre et sont insensibles à la nature du solvant. Nous avons aussi montré le fait que ces réactions sont peu sensibles aux contraintes d'ordre stériques, ce qui en fait une méthode de choix pour l'élaboration de centres quaternaires. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment les effets électroniques régissent souvent la réactivité des espèces radicalaires ce qui autorise une très grande régiosélectivité .

D'autre part, il faut aussi tenir compte de la force des liaisons. Ainsi, des groupes fonctionnels comme la fonction carbonyle ne seront pas sensibles à des additions radicalaires ( $\pi(\text{C}=\text{O}) \approx 73\text{-}78\text{kcal/mol}$ ). De même, les fonctions présentant des hydrogènes libres tels que les fonctions alcools ou amines ne subiront pas d'arrachement d'hydrogène ( $\sigma(\text{O-H}) \approx 110\text{kcal/mol}$  et  $\sigma(\text{N-H}) \approx 96\text{kcal/mol}$ ). Toutes ces fonctions réactives en chimie ionique resteront inertes dans des conditions radicalaires et ne nécessiteront, en général, pas de protection.

## 1.2 Réactions multicomposant radicalaires - Etude bibliographique

La mise au point de nouvelles réactions efficaces implique qu'elles soient chimio-, régio- et stéréosélectives. Aujourd'hui, à ces critères, viennent s'ajouter de nouvelles contraintes telles que la disponibilité et le coût des réactifs, la simplicité de la mise en œuvre expérimentale, la possibilité de la transposer à un appareil de synthèse automatisé, et enfin une économie en terme d'atomes et de respect de l'environnement. Les réactions multicomposant apportent donc une réponse valable à toutes ces exigences qui tendent vers la synthèse idéale.<sup>19</sup>

Une réaction multicomposant est une réaction où plus de deux produits de départ sont impliqués et où la plupart des atomes contenus dans ces mêmes composés se retrouvent dans la structure finale du produit de la réaction. Ce type de réaction constitue ainsi la pierre angulaire de la chimie combinatoire de synthèse orientée vers la diversité (Diversity Oriented Synthesis - DOS).<sup>20</sup> Elles jouent ainsi un rôle central dans le développement de méthodologies synthétiques modernes prônées par le secteur pharmaceutique et biologique.

Les premières réactions multicomposant ont vu le jour au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle lors de la synthèse d'acides aminés par Strecker<sup>21</sup> (1850) ou encore lors de l'élaboration de dihydropyridines selon Hantzsch<sup>22</sup> (1882) ou Biginelli<sup>23</sup> (1891). Mais leur démocratisation s'est opérée au début du siècle dernier avec le développement des réactions de Mannich<sup>24</sup> (1912) et de Passerini (1921). Aujourd'hui, près de 400 réactions multicomposant ont été élaborées, près d'un quart étant basées sur la chimie des isonitriles.<sup>25</sup>

La découverte de réactions multicomposant peut se faire par hasard ou de manière empirique.<sup>26</sup> Aujourd'hui le design rationnel de réactions multicomposant repose sur une approche mécanistique et sur des concepts de structure-réactivité qui ont engendré des méthodes telles que le remplacement unique d'un composant (Single Reactant Replacement - SRR). Ainsi, le premier cas de SRR connu dans la littérature concerne vraisemblablement la synthèse 4 composants de Ugi<sup>27</sup> permettant d'accéder à des structures peptidiques flexibles. Cet assemblage est similaire à la réaction de Passerini, permettant de synthétiser en premier lieu des alpha-hydroxamides O-acylés dans un processus 3-composants (Schéma 11).

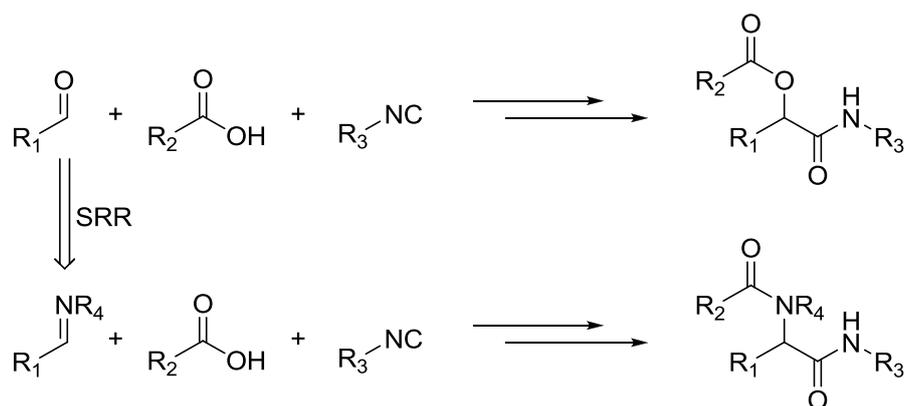


Schéma 11: Réactions de Passerini et Ugi

Par la suite, nous nous concentrerons sur les réactions multicomposant basées sur des mécanismes radicalaires. Nous décrirons de manière non exhaustive certains processus permettant d'assembler 3, 4 et même 5 composants par des procédés en un seul pot de manière entièrement radicalaire ou faisant intervenir une ou des étapes ioniques.

Ces réactions sont gouvernées par les effets de polarités inhérents aux radicaux décrits plus haut. L'enchaînement des étapes élémentaires radicalaires dépendra ainsi de la polarité des réactifs. Les radicaux nucléophiles s'additionneront en priorité sur des espèces pauvres en électrons tandis que les radicaux électrophiles réagiront préférentiellement avec des composés riches en électrons. De la nature du nouveau radical généré dépendra l'issue de la réaction. Si la nouvelle espèce formée possèdera une polarité qui lui permettra de réagir avec une autre espèce présente dans le milieu, la séquence d'addition radicalaire se poursuivra, sinon le radical évoluera soit intramoléculairement (avec par exemple une fragmentation), soit réagira avec une espèce présente dans le milieu qui permettra la terminaison du processus radicalaire (avec par exemple un transfert monoélectronique impliquant un métal).

### 1.2.1 Réactions radicalaires à 3 composants

Une grande partie des assemblages radicalaires à 3 composants met en jeu des oléfines. En effet, celles-ci se révèlent être d'excellents accepteurs de radicaux. L'addition sur une oléfine bénéficie d'une très grande régiosélectivité même si l'oléfine est monosubstituée. Ainsi, ces processus multicomposant conduisent assez facilement à des intermédiaires de synthèses à forte valeur ajoutée. En premier lieu, nous rendrons compte de processus entièrement radicalaires impliquant l'addition radicalaire sur des alcènes et par la suite sur des imines.

### 1.2.1.1 Réactions de carboallylation

Cette classe de réaction a été la première à être étudiée puis développée par le groupe de Mizuno<sup>28</sup> en 1988. Elle permet l'introduction de deux résidus carbonés sur une oléfine et entraîne donc la formation de deux nouvelles liaisons C-C. Elle mime un processus classique, celui de l'addition-1,4 sur un accepteur de Michael, suivi du piégeage de l'énolate formé par un électrophile. Un radical nucléophile généré à partir de l'iodure correspondant **1** s'additionne sur l'oléfine électrodéficiente **2** plutôt que sur l'oléfine riche **3** (interaction SOMO-LUMO). La nouvelle espèce radicalaire électrophile formée **2i** est piégée à son tour par une autre oléfine **3**, riche en électrons (interaction SOMO-HOMO). Cette dernière étant un allylétain, le radical stannylé  $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$  est régénéré, lequel peut abstraire un atome d'iode de **1** afin de reformer le radical nucléophile de départ et ainsi perpétuer la chaîne (Schéma 12).

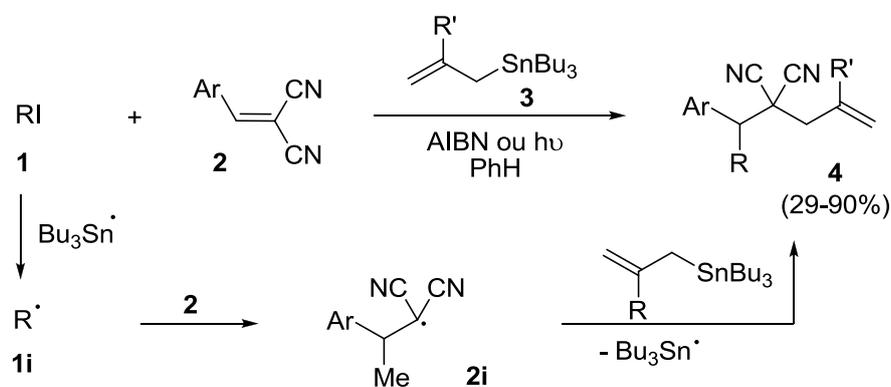


Schéma 12: Réaction de carboallylation

Des versions asymétriques de cet assemblage ont été rapidement développées par la suite. Deux ans après la publication originelle, les groupes de Curran<sup>29</sup> et de Porter<sup>30</sup> ont montré que cette allylation peut être diastéréosélective en greffant des auxiliaires chiraux sur l'oléfine électrodéficiente. Plus tard, Porter<sup>31</sup> puis Sibi<sup>32</sup> publièrent des versions énantiosélectives de ce procédé d'allylation très efficaces (rendement en **6** = 84%) employant des ligands chiraux tels que la bis-oxazoline **7** (Schéma 13).

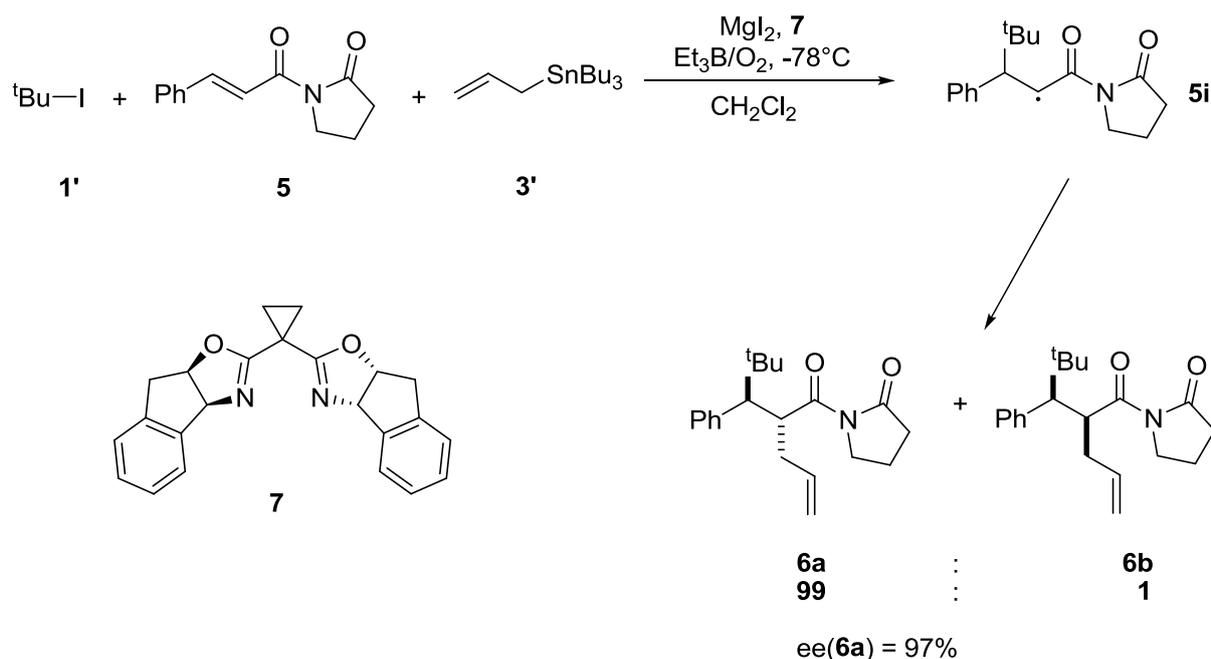


Schéma 13: Carboallylation radicalaire asymétrique

### 1.2.1.2 Réactions de carboazidation et carbodiazénylation

Ces classes de réactions ont été développées plus récemment. La réaction de carboazidation développée par le groupe de Renaud et le notre<sup>33</sup> montre qu'une réaction radicalaire multicomposant est très utile dans l'accès rapide et efficace à des précurseurs avancés de produits naturels.<sup>34</sup> Ce processus implique l'addition régiosélective d'un radical carboné ambiphile **8i** sur l'oléfine **9** qui conduit donc au radical nucléophile **8ii**. Ce dernier réagit avec l'azoture de sulfonyle **10**, espèce électrophile, ce qui conduit au produit désiré **11** (Schéma 14).

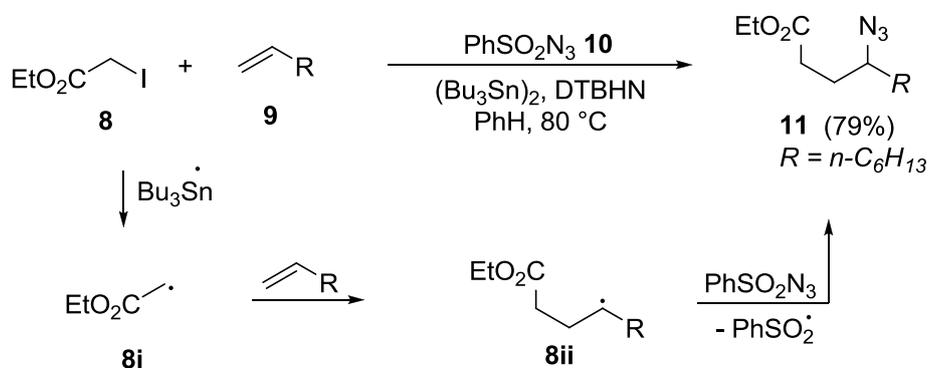


Schéma 14: Carboazidation radicalaire

La réaction de carbodiazénylation développée par le groupe de Heinrich<sup>35</sup> suit le même principe que la réaction de carboazidation précédente. L'addition du radical carboné **8i** sur l'oléfine **13** permet d'accéder au radical secondaire nucléophile **13i**. Celui-ci va ensuite être piégé par le sel de diazonium **12i** généré *in situ*, puis le radical ionique résultant sera réduit par transfert monoélectronique avec  $\text{TiCl}_3$  (Schéma 15).

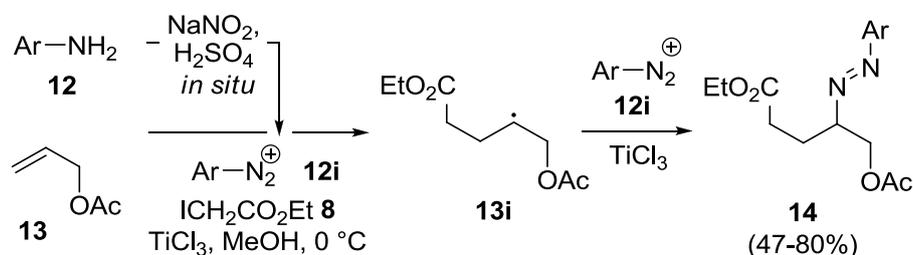


Schéma 15: Carbodiazénylation radicalaire

### 1.2.1.3 Réactions de carboxylation de styrènes

Cette réaction, développée très récemment par le groupe de McMillan,<sup>36</sup> fait intervenir deux domaines importants de la chimie moderne: la chimie radicalaire et l'organocatalyse. L'addition de l'amine chirale **17** sur l'aldéhyde **15** permet de former l'énamine **19**, laquelle fournit le radical cation correspondant **19i** après transfert monoélectronique dû au CAN. L'addition du styrène **16** sur cette espèce permet après oxydation par le CAN d'obtenir le cation benzylique **19iii**. Ce cation très réactif est piégé par l'anion  $\text{NO}_3^-$ , troisième composant de ce processus provenant du CAN, pour aboutir à l'aldéhyde final **18**. (Schéma 16) Le rendement et l'excès énantiosélectif sont remarquables, bien que le diastéréocontrôle reste modeste.

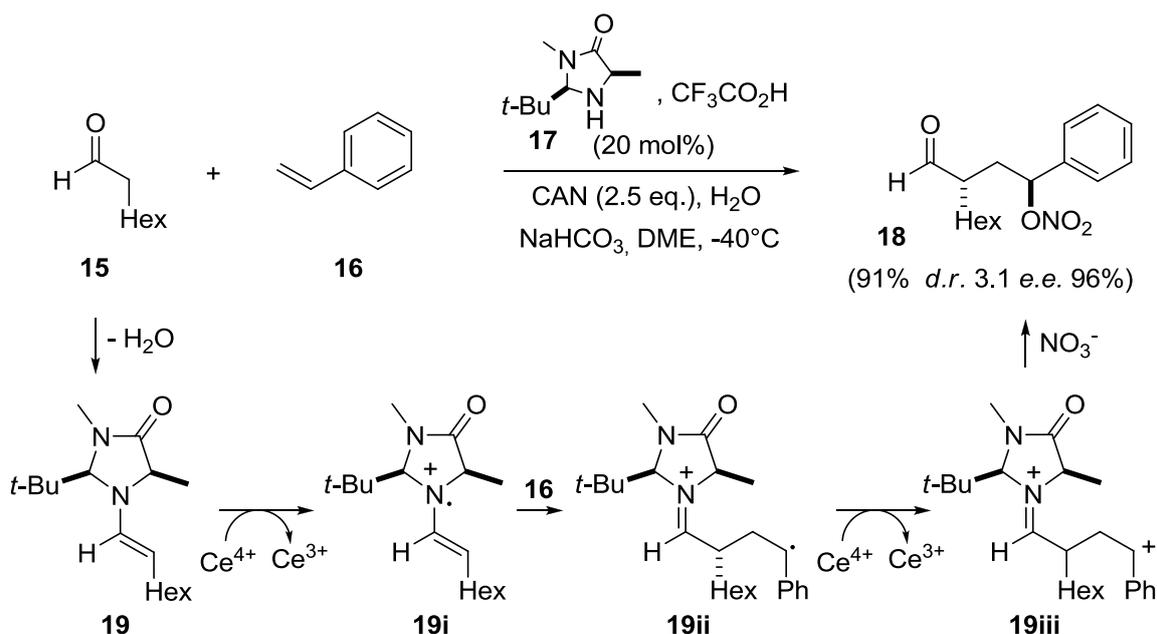


Schéma 16: Carboxylation du styrène radicalaire

#### 1.2.1.4 Réactions de carbonylation radicalaire

Ce type de réaction est basé sur l'utilisation du monoxyde de carbone comme partenaire radicalaire. Son utilisation dans des processus multicomposant a été introduite puis intensément développée par Ryu et Sonoda à partir de 1996.<sup>37</sup> Bien que les conditions réactionnelles nécessitent une forte pression en monoxyde de carbone, la méthode est intéressante car elle permet d'incorporer une ou plusieurs fonctions carbonyle dans un squelette issu de précurseurs peu fonctionnalisés.

Le monoxyde de carbone se comporte comme un accepteur de radicaux (système pauvre en électrons) mais le radical acyle engendré possède un caractère nucléophile (répulsion entre les orbitales p des doublets libres de l'oxygène et celle de l'électron célibataire).<sup>38</sup> Ainsi, par exemple lors de la cyano et la thiocarbonylation d'alkylsulfones développées conjointement par Kim et Ryu,<sup>39</sup> le radical alkyle **20i** s'additionne sur une molécule de CO et forme ainsi le radical acyle **20ii**. Celui-ci (nucléophile) réagira préférentiellement avec un composé électrophile (interaction SOMO-LUMO) telles que les cyano ou les thiosulfones **21** pour conduire aux esters mixtes correspondants **22a-b** (Schéma 17).

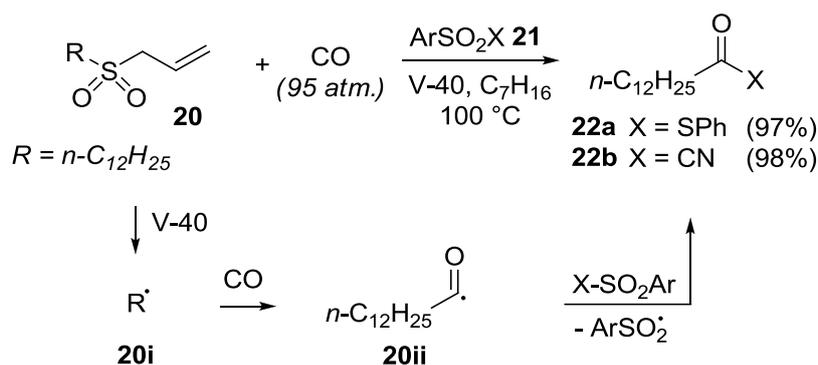


Schéma 17: Réaction de carbonylation radicalaire

Le radical acyle généré intermédiairement peut aussi subir une réaction intramoléculaire avant d'être piégé par un accepteur. L'exemple schéma 18 démontre la faisabilité d'une telle séquence. Ici, le radical acyle engendré par l'addition du CO sur **24i** subit une cyclisation intramoléculaire pour aboutir au radical **24ii**, qui après réduction fournit la cyclopentanone **25a-b** avec de bons rendements (85%) et une sélectivité modérée.<sup>40</sup>

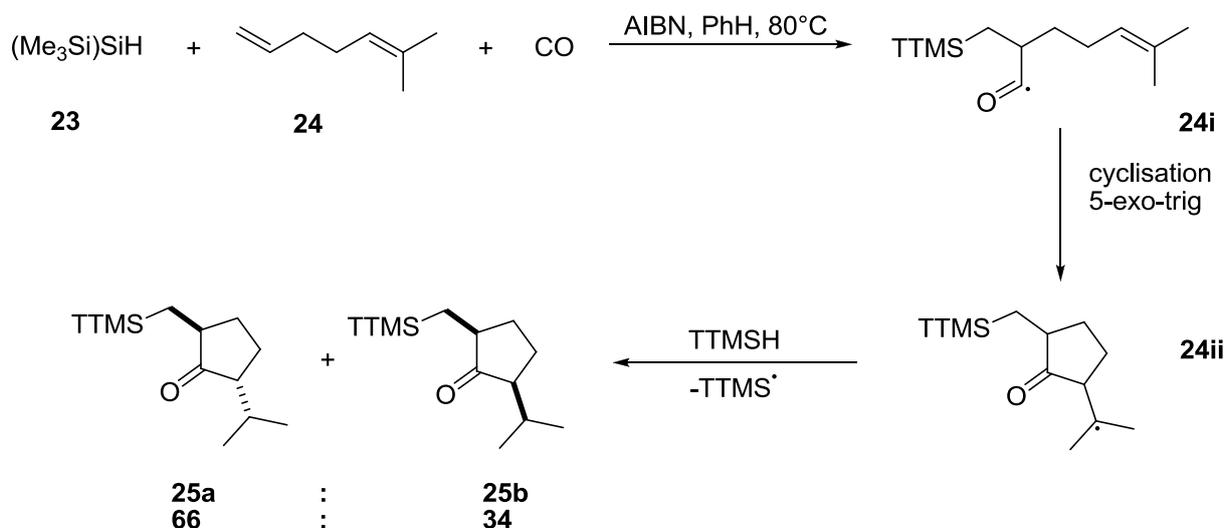


Schéma 18: Synthèse radicalaire de cyclopentanones

### 1.2.1.5 L'oxygène dans les réactions radicalaires multicomposant

Bien que rarement utilisé lors de séquences radicalaires, le dioxygène constitue un très bon accepteur de radicaux. Les réactions purement radicalaires multicomposant impliquant une ou des molécules de dioxygène ont jusqu'à présent été employées par un seul groupe pour

synthétiser des produits de la famille de l'artémisine possédant de remarquables propriétés antimalariales.<sup>41</sup> La synthèse débute par l'addition d'un radical thiyle (ambiphile) sur le monoterpène **26** (considéré ici comme une oléfine riche) qui conduit au radical carboné nucléophile **26i**. Celui-ci est facilement piégé par une première molécule de dioxygène pour donner le radical hydroperoxy **26ii**. Après cyclisation, le radical engendré **26iii** est à nouveau piégé par une seconde molécule de dioxygène. Cette fois, le radical hydroperoxy formé **26iv** est réduit par un thiol présent dans le milieu pour conduire à **27** avec un très bon rendement. (Schéma 19) Ce procédé a été nommé TOCO (ThiOl-monoterpène Co-Oxygénation) et permet la formation en un seul pot de 5 nouvelles liaisons et de deux fonctions peroxydes (une endo et une exo).

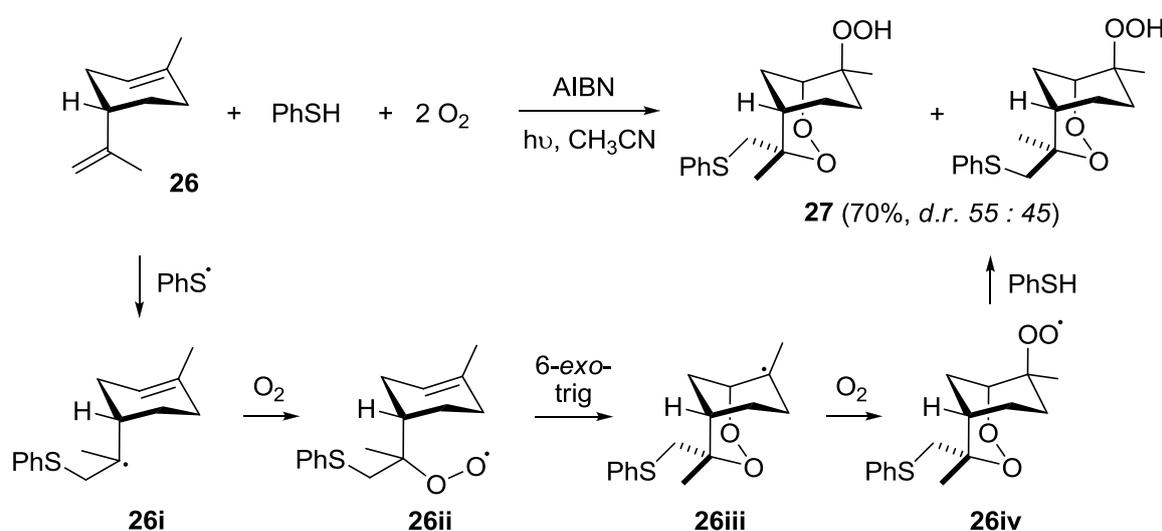


Schéma 19: Procédé TOCO

### 1.2.1.6 Réaction de Strecker radicalaire

Les additions radicalaires sur des fonctions C=N ont été développées plus tardivement, la réactivité des oléfines étant d'abord au centre de nombreuses recherches. Par la suite, ce type d'accepteur a été largement employé car il permet l'accès à une multitude d'hétérocycles azotés de même qu'à plusieurs composés possédant des fonctions amine spécifiques.<sup>42</sup>

La réaction de Strecker a été une des premières réactions multicomposant à avoir été mise au point et il est naturel qu'une version radicalaire ait vu le jour. Le groupe de Porta et Punta a été le premier à développer une synthèse d'acides aminés de manière radicalaire.<sup>43</sup>

L'eau oxygénée, en présence de titane (III), conduit selon une réaction de type Fenton au radical hydroxyle. Celui-ci permet, après abstraction d'un proton du formamide **30**, la formation du radical formamidyle **30i** (nucléophile). L'addition de ce dernier sur l'iminium **28i** issu de la condensation entre l'aldéhyde **28** (ou la cétone) et l'amine **29** permet de générer le radical cation **28ii**. La réduction de cette espèce grâce au titane de basse valence, permet d'aboutir à l'alpha amino-amide désiré **31**. (Schéma 20)

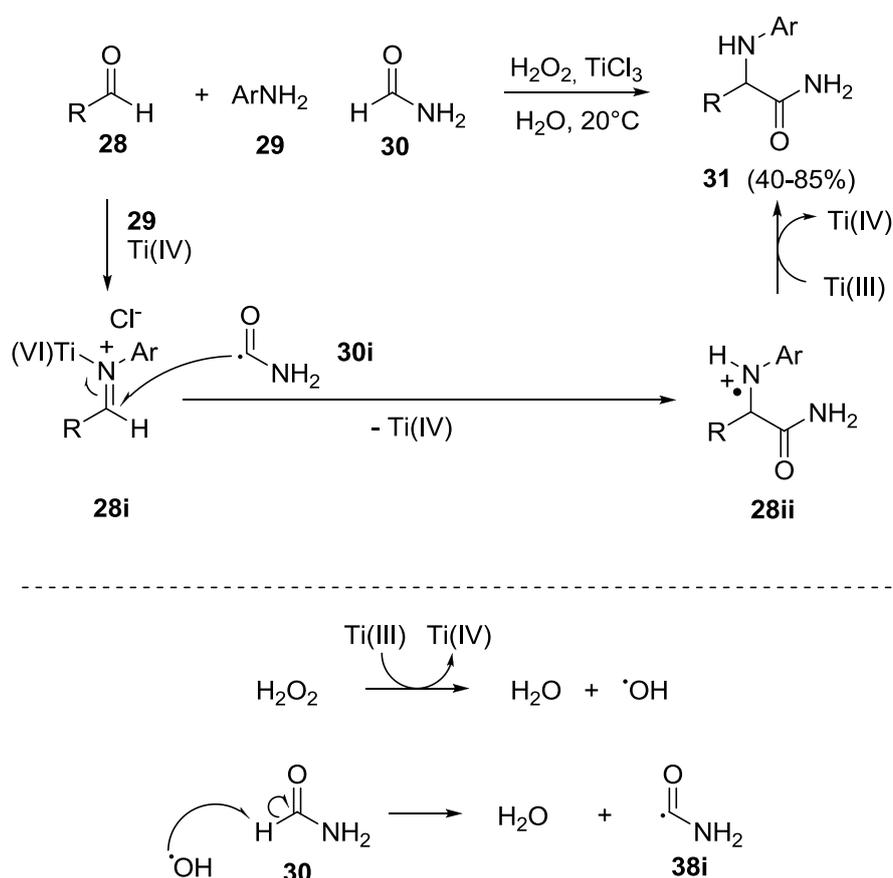


Schéma 20: Réaction de Strecker radicalaire

### 1.2.1.7 Réaction de Mannich radicalaire

Le premier groupe à avoir développé une version radicalaire multicomposant de la réaction de Mannich a été le groupe de Tomioka en 2003.<sup>44</sup> Grâce à la réactivité particulière du diméthylzinc,<sup>45</sup> le radical alcoxy **34i** est simplement formé par addition lente de dioxygène à une solution de diméthylzinc en solution dans le THF. Ce radical, fortement nucléophile, s'additionne sur l'imine **32i**, formée *in situ*, pour conduire au radical aminyle **32ii** correspondant. Une substitution homolytique sur le diméthylzinc permet de régénérer le radical méthyle et la métallo-amine **32iii**. Celle-ci conduit à l'adduit **35** voulu après work-up.

(Schéma 21) Plus tard, le même groupe étendra cette méthodologie à un autre type de radicaux nucléophiles, les radicaux acyloxyméthyles.<sup>46</sup>

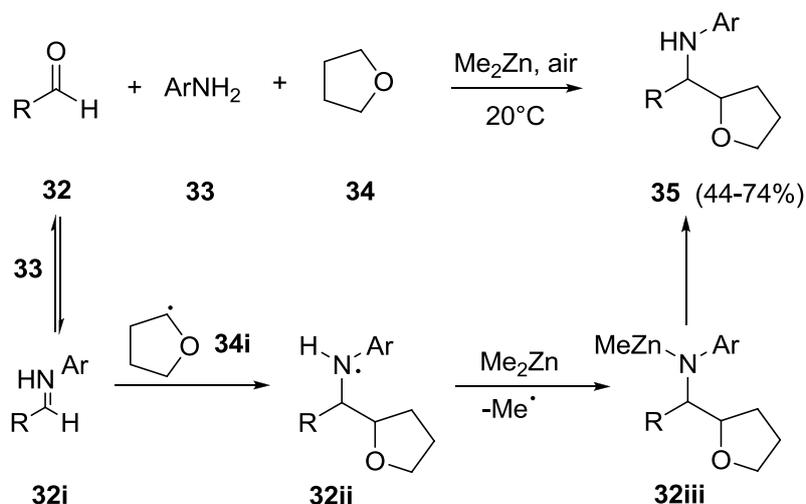


Schéma 21: Réaction de Mannich radicalaire développée par le groupe de Tomioka

Le groupe de Punta a aussi réalisé des réactions de Mannich radicalaires en adaptant leur système réactionnel développé lors de la réaction de Strecker.<sup>47</sup> En effet, les radicaux alkoxy issus de réaction de Fenton entre le tert-butyl hydroperoxyde et le titane (III) permettent d'arracher l'atome d'hydrogène en alpha de fonctions éther ou alcools. Le type de radical formé est ensuite assez nucléophile pour s'additionner sur une imine. Ainsi, dans des conditions similaires à celles exposées précédemment (la formamide **30** est ici remplacée par l'alcool **38** et l'eau oxygénée par le tert-butylhydroperoxyde) la formation du produit désiré est observée avec des rendements allant de faibles à excellents (Schéma 22).

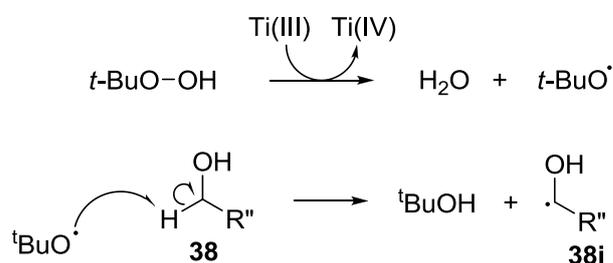
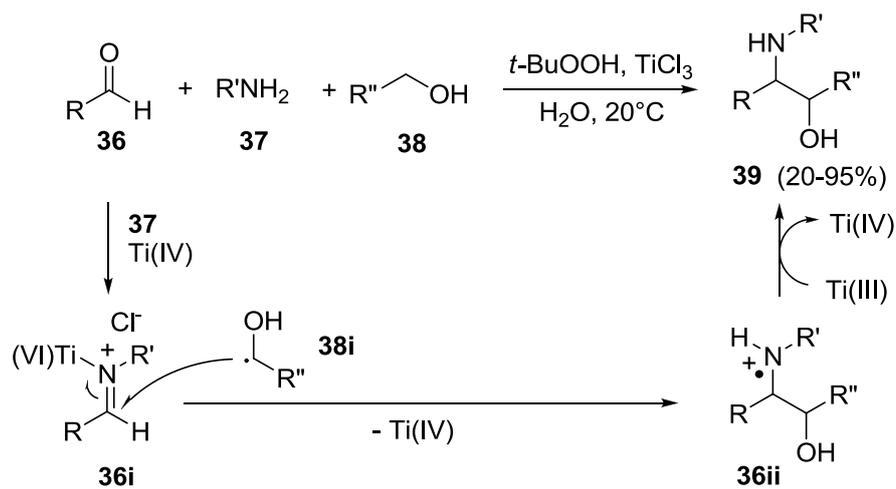


Schéma 22: Réaction de Mannich radicalaire développée par le groupe de Punta

### 1.2.2 Réactions radicalaires à 4 et 5 composants

Les réactions radicalaires à plus de 3 composants mettent toutes en jeu une ou plusieurs molécules de CO. La première réaction radicalaire à 4 composants a été décrite en 1993 et résulte d'une adaptation de la version 3 composants développée antérieurement. Lors de cette dernière séquence, le radical carboné **40iii** (électrophile) est réduit par l'hydrure d'étain présent dans la réaction<sup>48</sup> (Schéma 23).

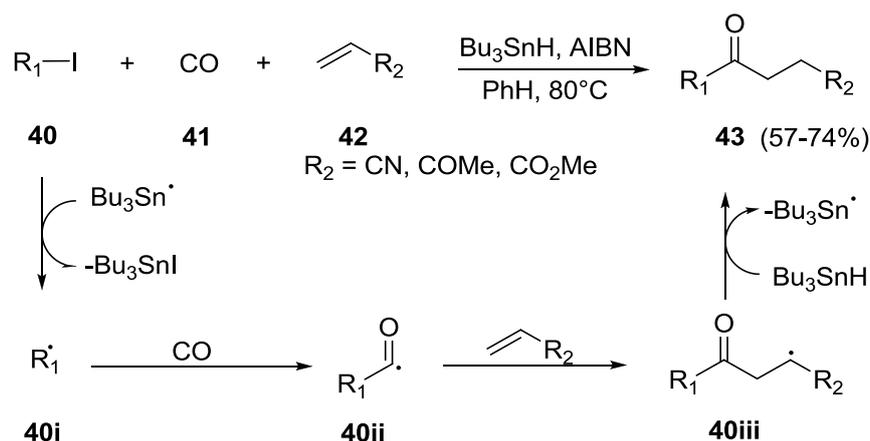


Schéma 23: Réaction de carbonylation à 3 composants

Dans la version "améliorée", ce même radical carboné **40iii** s'additionne sur l'allylétain **44** (seule espèce électrodonneuse présente dans le milieu) le 4ème composant de la séquence, toujours en raison des effets polaires des différentes espèces présentes.<sup>49</sup> Le radical formé  $\beta$ -fragmente pour régénérer du  $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$  qui va propager la chaîne. (Schéma 24)

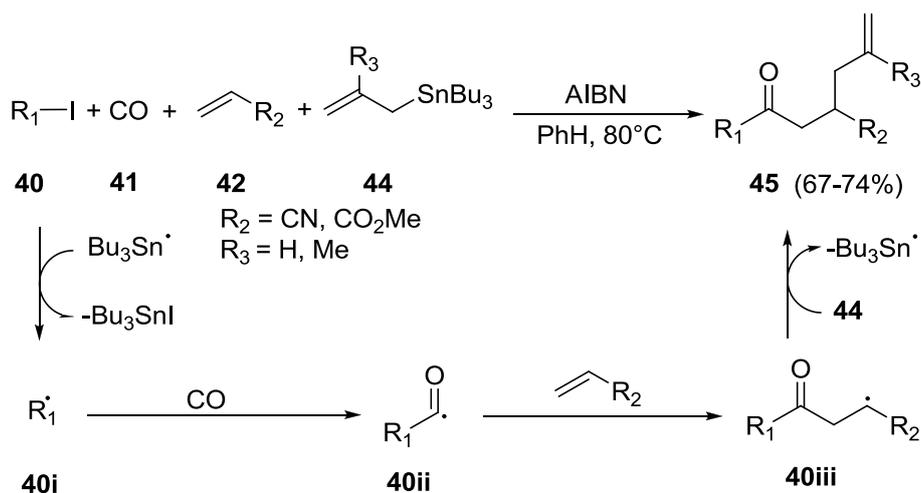


Schéma 24: Réaction radicalaire à 4 composants

D'autres réactions à 4 composants ont été décrites plus tard; nous ne citerons ici qu'un seul exemple impliquant une oxime sulfonyle dans une séquence faisant intervenir une polarité différente de la précédente. En présence de V-40, l'allylsulfone **46** fournit le radical électrophile **46i** qui s'additionne sur la seule espèce riche présente dans le milieu: l'oléfine **47**. Le radical résultant **46ii** subit une cyclisation intramoléculaire qui conduit au radical carboné primaire **46iii**. C'est alors qu'une molécule de CO électrophile vient s'additionner pour engendrer le radical acyle correspondant **46iv** qui s'additionne au pied de la sulfonyloxime **48**. L'oxime finale **49** est obtenue après  $\beta$ -fragmentation du groupement sulfonyle.<sup>50</sup> (Schéma 25)

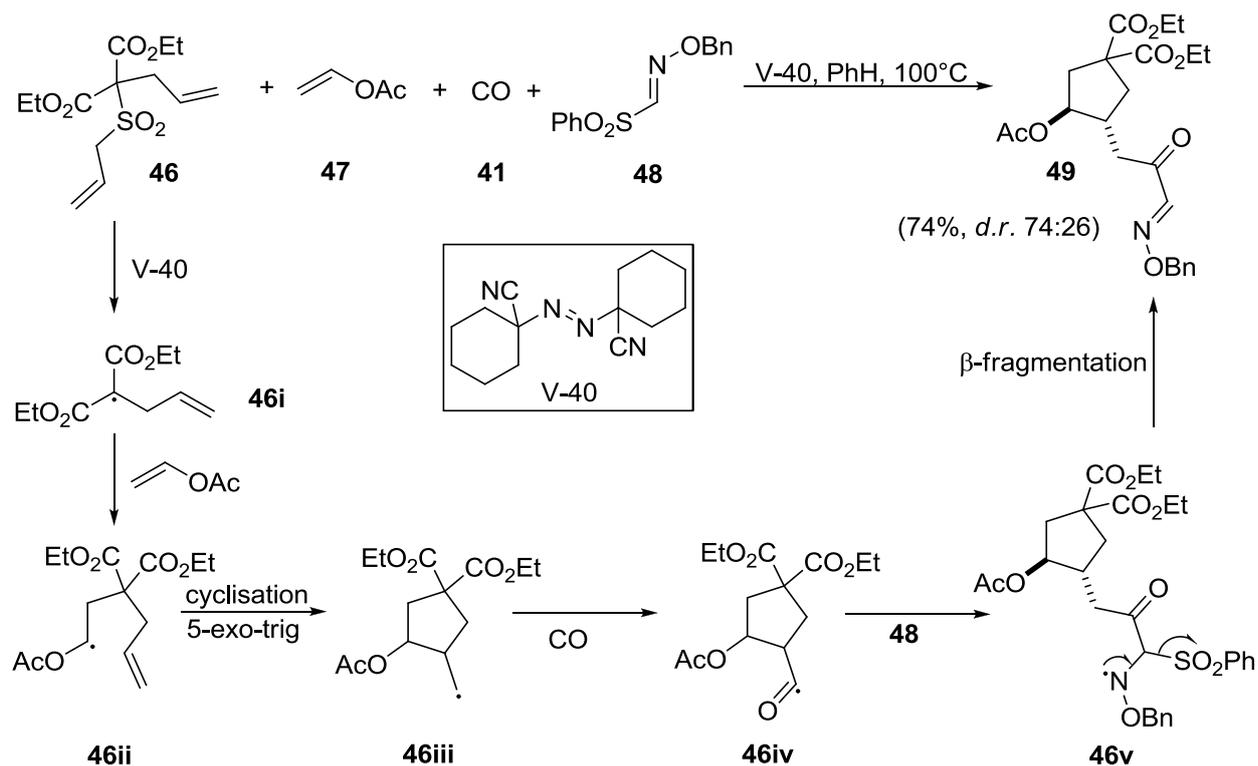


Schéma 25: Réaction radicalaire à 4 composants impliquant une sulfonyloxime

Enfin, le seul assemblage radicalaire à 5 composants connu à ce jour met en jeu à la fois un dérivé iodé en excès, du monoxyde de carbone et une bis-sulfonyloxime.<sup>51</sup> Le déroulement de cette réaction ressemble à celui de la séquence décrite précédemment. L'espèce iodée **40** engendre le radical alkyle **40i** qui s'additionne sur une première molécule de CO. Le radical acyle **40ii** s'additionne parfaitement sur la bis sulfonyloxime **50** comme montré ci-dessus et génère après  $\beta$ -fragmentation la sulfonyloxime intermédiaire **40iv** ainsi que  $\text{MeSO}_2^\bullet$ , lequel se fragmente pour donner un radical méthyle. Ce dernier vient de nouveau abstraire l'iode de **40** pour reformer **40i** et ainsi conduire à une nouvelle substitution sur l'oxime intermédiaire (Schéma 26). Même si les deux substituants ajoutés sur l'oxime sont identiques, il convient de noter la sélectivité des différentes additions au cours de la réaction.

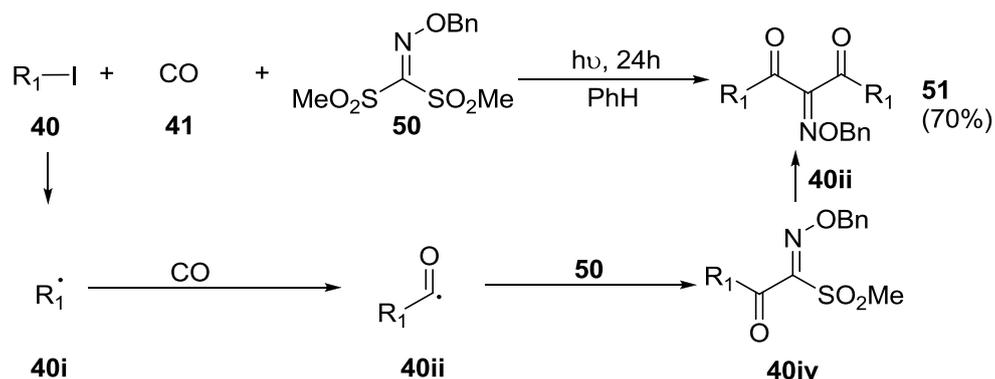


Schéma 26: Réaction radicalaire à 5 composants

### 1.2.3 Réactions radicalaires-ioniques

Jusqu'à maintenant, seules des séquences totalement radicalaires ont été présentées. Mais d'autres réactions multicomposant arrivent à combiner séquences radicalaires et ioniques dans un même pot. Il s'agit alors d'allier harmonieusement la transition d'une espèce radicalaire vers une espèce ionique. Bien entendu, plusieurs méthodes autorisent une telle transformation tels que le transfert monoélectronique à l'aide de métaux ou la substitution homolytique sur d'autres éléments.

#### 1.2.3.1 Processus tandem radicalaires-anioniques

De nombreux processus tandem radicalaires-anioniques ont été décrits au cours de ces vingt dernières années. Les premiers ont impliqué des métaux tels que le chrome,<sup>52</sup> le cobalt,<sup>53</sup> le samarium,<sup>54</sup> le plomb<sup>55</sup> ou plus récemment le zinc.<sup>56</sup> Mais une grande variété de séquences tandem ont été développées autour d'éléments tels que le bore ou le zinc. Leurs dérivés employés ( $Et_3B$ ,  $ZnEt_2$ , etc...) sont pour la plupart commerciaux, peu chers et non nocifs (de même que leurs sous produits). Plusieurs séquences tandem élégantes et efficaces ont été mises au point telles que les additions radicalaires-aldolisations. Les travaux de Mukayama en 1973 ont été les premiers à rendre compte de la possibilité de telles cascades.<sup>57</sup> Ici, le tributylborane **52** se décompose sous la forme de radicaux butyles **52i** en présence d'oxygène qui vont ainsi s'additionner sur un accepteur de Michael présent dans le milieu (la méthylvinyl cétone **53**) pour donner le radical énolate **53i**. Celui-ci attaque le trialkylborane via une  $S_H2$  sur le bore pour former l'énolate de bore correspondant **53ii** et régénérer un radical alkyle **52i** qui propagera la chaîne. Enfin, l'énolate nouvellement formé

s'additionne l'aldéhyde **54** sur pour conduire au produit d'aldolisation voulu **55** (Schéma 27). Les groupes d'Oshima<sup>58</sup> et de Naito<sup>59</sup> étendront par la suite cette méthodologie au triéthylborane commercial.

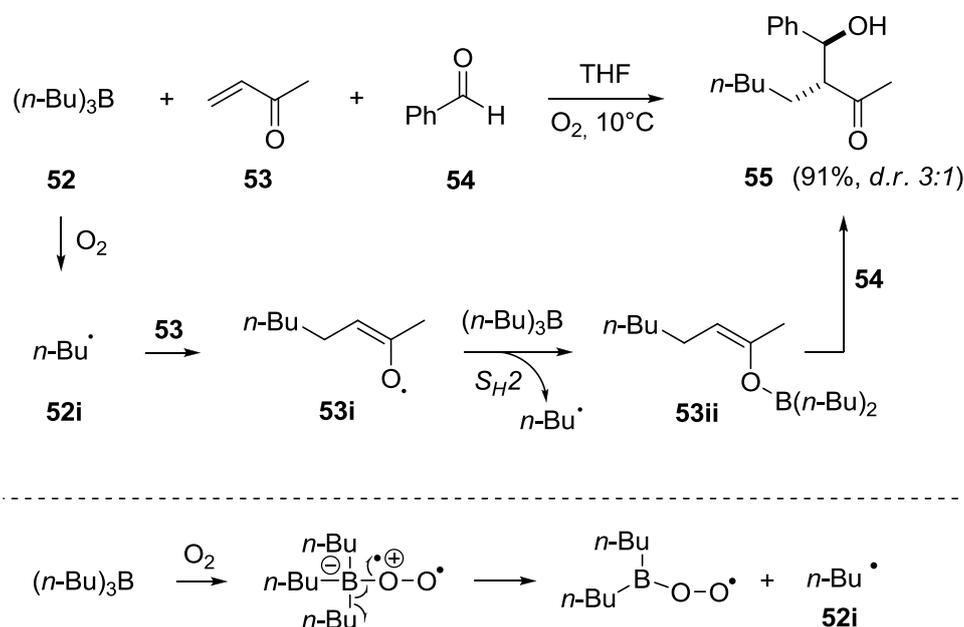


Schéma 27: Processus tandem addition radicalaire-aldolisation

De façon similaire, le même type de processus tandem a été décrit avec des dérivés du zinc. Le groupe de Bertrand a ainsi publié en 2002 la formation de lactones hautement substituées avec de très bonnes diastérosélectivités.<sup>60</sup>

Ici encore, l'évolution du radical issu de l'addition du radical alkyle sur l'accepteur de Michael peut engendrer une cyclisation intramoléculaire si l'oléfine est correctement choisie comme exposé ci-dessus (cf Schéma 18). Le groupe de Chemla a ainsi développé un processus tandem addition radicalaire-carbocyclisation.<sup>61</sup> Lorsque le composé **56** est mis en réaction avec le dibutylzinc en présence d'un amorceur, un premier radical butyle s'additionne sur l'oléfine la plus électrodéficente de **56** ce qui conduit au radical stabilisé **56i**. Ce dernier, au lieu d'être réduit par les dérivés du zinc, cyclise alors selon un processus 5-exo-trig pour conduire au radical primaire **56ii**. Comme précédemment, une substitution homolytique sur le dialkylzinc permet de régénérer un radical butyle ce qui propagera la chaîne ainsi que l'organozincique **56iii**. Celui-ci subira alors toujours dans le même pot, mais cette fois de manière séquentielle une allylation en présence de bromure d'allyle et de CuCN. La synthèse one pot à 3 composants aboutit à des pyrrolidines substituées telles que **57** avec des rendements acceptables et des sélectivités modestes.

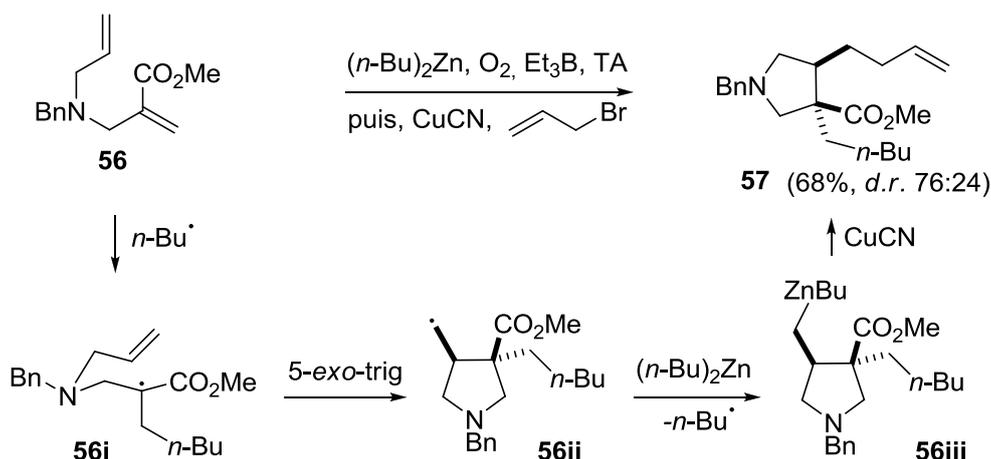
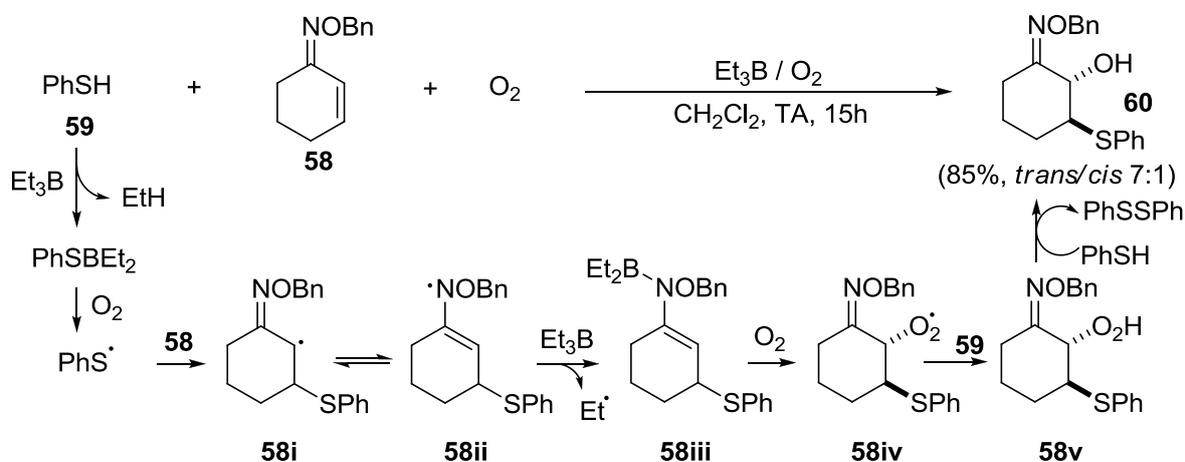


Schéma 28: Processus tandem addition radicalaire-carbocyclisation

D'autres réactions telles que l'hydroxysulfénylation et l'hydroxyalkylation d'oximes insaturées ont également été mises au point. Ces deux types de réactions, développées par le groupe de Naito, permettent d'accéder facilement à des composés d'une grande richesse fonctionnelle.

Utilisant le savoir-faire acquis lors du développement de séquences tandem addition radicalaire-aldolisation, ce groupe a tout d'abord décrit l'hydroxysulfénylation d'oximes.<sup>62</sup> Après amorçage de la réaction au triéthylborane et formation de  $\text{PhSBEt}_2$ , le radical thiyle s'additionne en 1,4 sur l'oxime **58** pour fournir **58i**. Après réaction avec le triéthylborane, l'énamide de bore **58iii** est obtenu et attaque une molécule de dioxygène pour conduire à l'hydroperoxyde **58iv**. La réduction de ce dernier avec le thiol présent dans le milieu conduit au composé final **60** dans un très bon rendement et une sélectivité majoritairement trans (Schéma 29). Le même type de réaction a été étendu récemment aux vinylocyclopropyles oximes.<sup>63</sup>



Par la suite, le même groupe s'est penché sur la réaction d'hydroxyalkylation d'oximes insaturées.<sup>64</sup> L'adaptation du système développé ci-dessus a conduit après remplacement du thiol par un iodure alkylique, au simple ajout d'un acide de Lewis. En effet, si le début du processus domino est similaire à l'exemple précédent, la borylénamine **62ii** subit soit une ène-réaction avec un molécule de dioxygène (représentée ci-dessous) soit l'attaque du radical peroxyboryle ( $\text{Et}_2\text{BOO}^\bullet$ ) présent dans le milieu. Le peroxyde de bore **62iii** est ensuite réduit par  $\text{Et}_3\text{B}$  pour former le borinate **62iv** puis hydrolysé pour conduire à l'alcool voulu **63**. Ainsi lors de cette séquence,  $\text{Et}_3\text{B}$  a servit à la fois à l'amorçage et à la terminaison du processus radicalaire mais aussi à la réduction du peroxyde **62iii**.

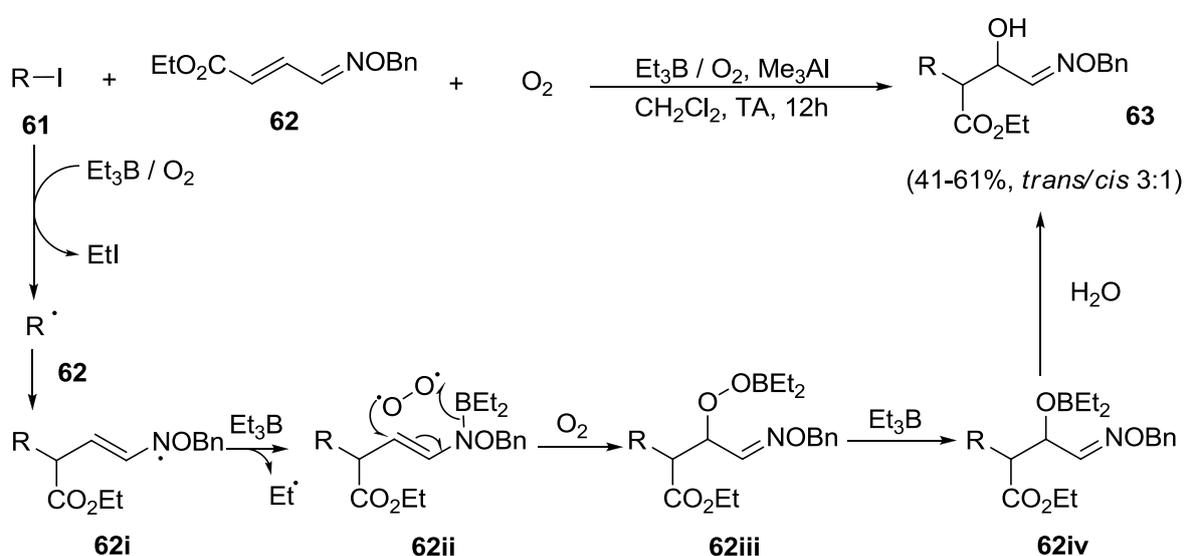


Schéma 30: Hydroalkylation d'oximes

### 1.2.3.2 Processus tandem radicalaires-cationiques

Parallèlement aux réactions multicomposant radicalaires-anioniques, divers processus tandem radicalaires-cationiques ont été décrits impliquant le plus souvent des métaux. La transition espèce radicalaire-espèce cationique repose ici sur la capacité des métaux ou d'une autre espèce présente dans le milieu à oxyder sélectivement un certain type de radicaux.

Ryu et Alper ont été les premiers en 1993 à observer que le transfert électronique depuis un radical acyle vers un métal était plus rapide que le transfert depuis un radical alkyle.<sup>65</sup> Ainsi, en se basant sur les travaux de Snider<sup>66</sup> qui décrit l'oxydation peu efficace de radicaux

alkyles à partir de manganèse (III) et de sel de cuivre (II), ils incorporent une molécule de CO dans la chaîne radicalaire pour augmenter la vitesse d'oxydation par le métal présent dans le milieu et ainsi diminuer les sous-produits provenant de réactions parasites (polymérisation, réduction prématurée,...). Ainsi, une première séquence à 3 composants impliquant le malonate **64** et du manganèse (III) ( $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ) dans l'acide acétique sous des conditions expérimentales assez drastiques (600psi de CO, 70°C, 10h) permettent d'aboutir au cyclopentane **66**. L'action du manganèse sur le malonate de départ fournit le radical malonylé **64i** qui cyclise intramoléculairement sur l'oléfine terminale selon un processus 5-exo-trig pour donner le radical nucléophile **64ii**. Celui-ci s'additionne alors sur une molécule de monoxyde de carbone pour aboutir au radical acyle **64iii**. C'est ce radical qui est oxydé par  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  pour fournir l'espèce cationique **64iv**, elle-même transformée en acide par action de l'acide acétique ou d'une molécule d'eau. D'autres métaux tels que le palladium<sup>67</sup> ont été aussi utilisés, de même que l'iode.<sup>68</sup>

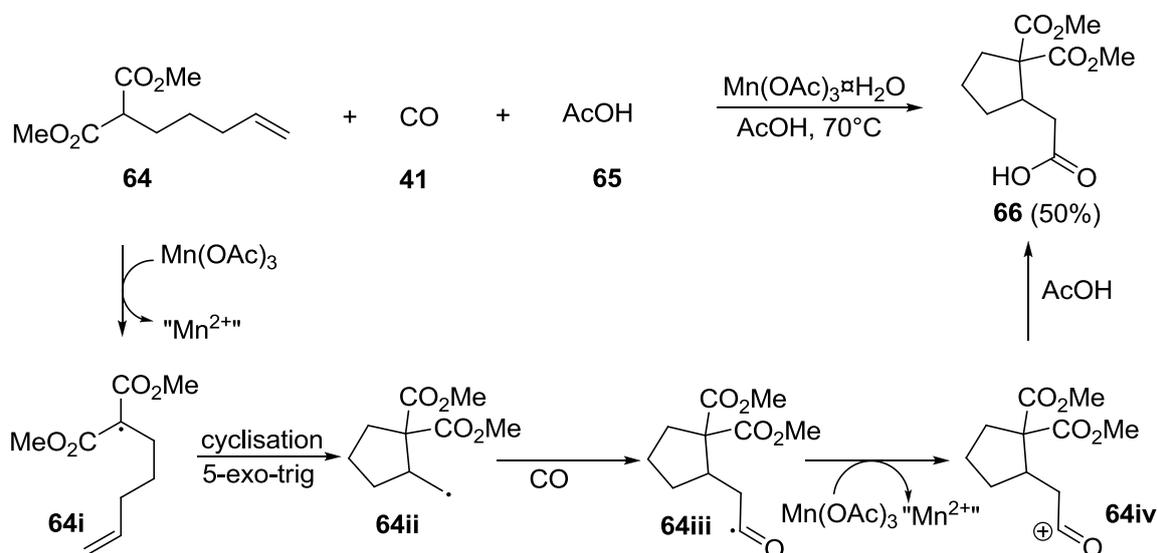


Schéma 31: Processus tandem radicalaire-cationique

Une extension radicalaire séquentielle de la réaction de Ugi a aussi été mise au point par le groupe d'El Kaim qui après un assemblage 5 composants aboutit à un indane polysubstitué.<sup>69</sup> Cette fois, la réaction ionique est la première à prendre place dans les conditions classiques de la réaction de Ugi qui aboutit donc à l'adduit correspondant **73**. Toujours dans le même pot, le malonate **72** (le 5ème composant), un large excès de manganèse acétate et de l'acide acétique sont ensuite ajoutés ce qui permet d'obtenir le composé désiré **76**. Le mécanisme de cette réaction implique ici encore l'oxydation de radicaux par le manganèse comme vue au paragraphe 1.2.3.2. Ainsi, après l'addition d'un

radical malonyle sur l'adduit de Ugi **73**, le radical carboné créé subit un transfert 1,4 d'aryle qui conduit au radical bicyclique **73ii**. Ce dernier se rouvre pour conduire au radical stabilisé **73iii** qui est ensuite oxydé par le manganèse acétate avec incorporation d'un résidu acétate. L'espèce neutre résultante **73iv** se fragmente pour arriver au malonate **74** qui grâce au manganèse présent forme le radical **74i**. Ce dernier est rapidement oxydé puis cyclise rapidement sur le noyau aromatique tout proche pour accéder à l'indane **76** désiré.

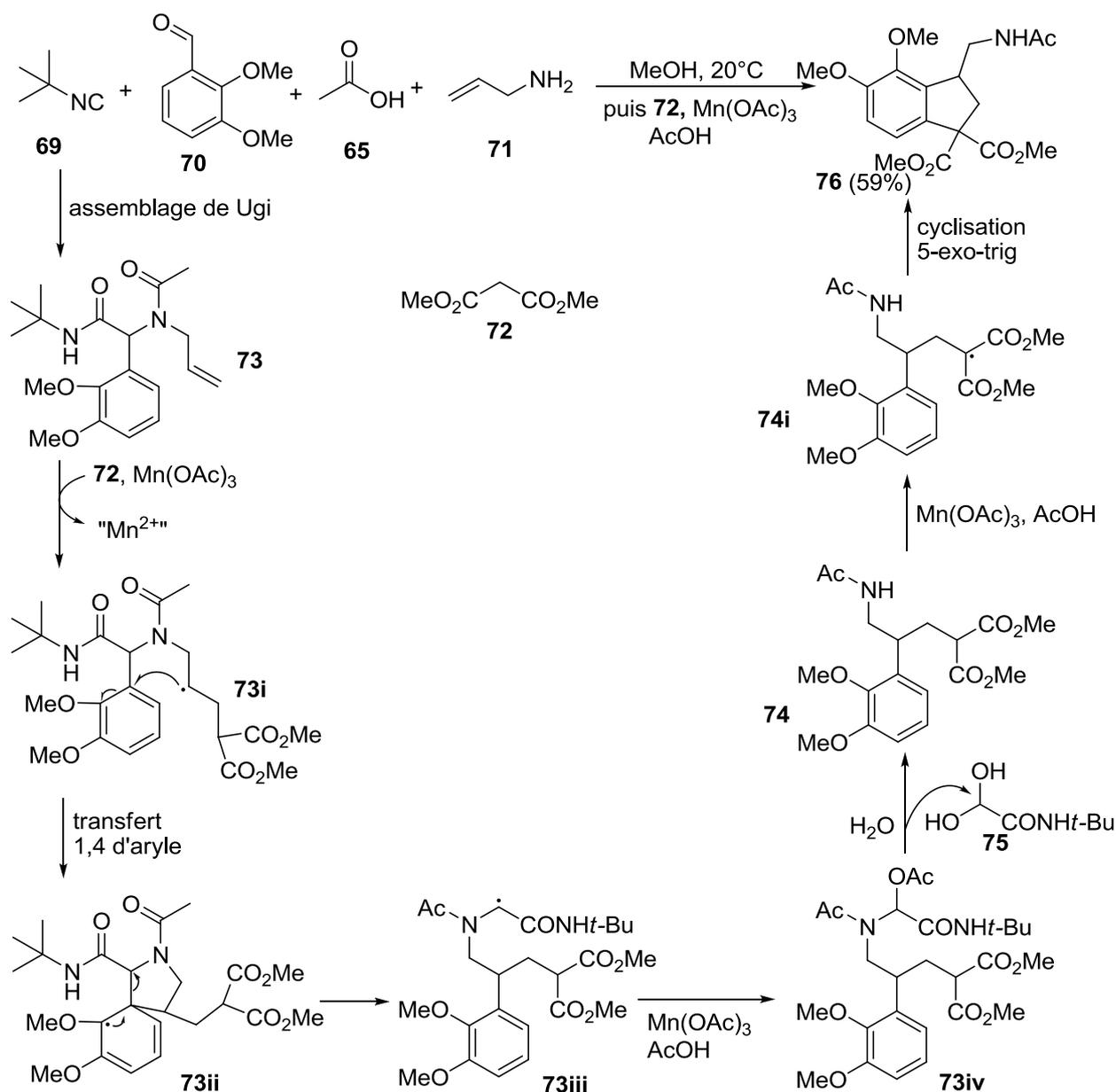


Schéma 322: Synthèse d'indanes polysubstitués

### 1.2.4 Réactions séquentielles radicalaires-organométalliques

La dernière catégorie de réactions multicomposant radicalaires traite de l'élaboration de composés organiques polyfonctionnalisés par voies radicalaire et organométallique. Bien qu'en toute rigueur, les processus présentés ci-après ne s'apparentent qu'à des réactions séquentielles en un seul pot. En effet, dans la version la plus puriste de la définition d'une réaction multicomposant, tous les réactifs doivent être introduits en une seule fois dans le même pot; l'ordre des étapes étant ensuite contrôlée par les cinétiques des réactions mises en jeu. Par extension, dans certains cas où les réactifs sont introduits à des moments distincts mais toujours dans le même pot (ce qui permet de contrôler l'ordre des réactions), ces processus peuvent recevoir la dénomination de multicomposant-séquentiel.

Notre groupe a ainsi développé une stratégie de synthèse de pipéridinones disubstituées selon un processus séquentiel radicalaire-ionique.<sup>70</sup> La partie radicalaire est constituée d'une réaction à 3 composants entre le xanthate **66**, l'oléfine **67** et la sulfonyloxime **48**. L'aldoxime intermédiaire **66iii** obtenue à l'issue de ce processus peut être isolée avec de bons rendements. Lorsque du THF et un organozincique sont ajoutés au milieu réactionnel, l'addition chimiosélective d'un 4ème composant sur cette fonction permet de générer la pipéridinone désirée **68** avec un bon stéréocontrôle.

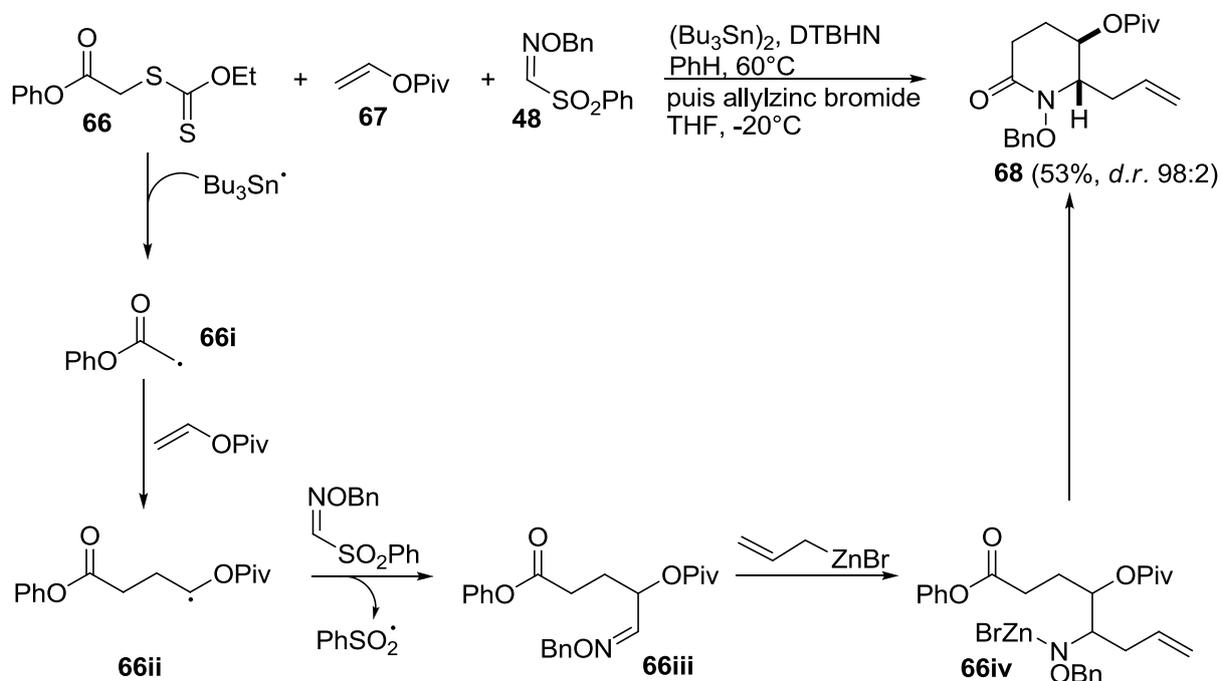


Schéma 333: Processus séquentielle réaction radicalaire-réaction organométallique

### 1.3. Conclusion

Les réactions multicomposant radicalaires montrent ainsi qu'elles peuvent être des moyens puissants pour connecter trois composants ou plus. Malgré la relative simplicité des produits de départ employés, une grande complexité et diversité peuvent être aisément engendrées une fois une séquence radicalaire mise au point. Pour cela, la maîtrise de la polarité des espèces successivement mises en jeu, ainsi que des étapes d'initiation et de terminaison est cruciale. D'autre part, les conditions employées lors de ces processus sont généralement douces et ne nécessitent pas pour la plupart de groupements protecteurs. Ainsi, l'élaboration de voies de synthèses alliant chimie radicalaire et ionique permet d'utiliser tout le potentiel de la synthèse organique afin d'accéder à de nouveaux intermédiaires polyfonctionnalisés.

## Sources Bibliographiques

1. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 815-815.
2. Paneth, F.; Hofeditz, W. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1335-1347.
3. Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208.
4. (a) Curran, D. P. *Synthesis-Stuttgart* **1988**, 489-513; (b) Curran, D. P. *Synthesis-Stuttgart* **1988**, 417-439; (c) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8603-8655; (d) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1593-1636; (e) Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887-3900.
5. (a) Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055; (b) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248.
6. (a) Boffey, R. J.; Santagostino, M.; Whittingham, W. G.; Kilburn, J. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1875-1876; (b) Boffey, R. J.; Whittingham, W. G.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 487-496.
7. Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800-2803.
8. (a) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4465-4476; (b) Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164-9165.
9. Laird, E. R.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 9-27.
10. (a) Fujimoto, H.; Minato, T.; Fukui, K.; Yamabe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9205-9210; (b) Hoyland, J. R. *Theor. Chim. Acta* **1971**, *22*, 229-233.
11. Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753-764.
12. De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721-2724.
13. Baban, J. A.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1981**, 161-166.
14. Giese, B.; Kretzschmar, G. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3267-3270.
15. Gottschalk, P.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3498-3502.
16. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.
17. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
18. (a) Beckwith, A. L. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484-485; (b) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317-323.
19. Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
20. (a) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58; (b) Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74-84; (c) Peuchmaur, M.; Wong, Y. S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2008**, *11*, 587-601.
21. (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27-45; (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1854**, *91*, 349-351.
22. Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637-1638.
23. (a) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2962-2967; (b) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1317-1319.
24. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.

25. (a) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318-323; (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169-3210; (c) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306-313.
26. Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472.
27. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *74*, 9-22.
28. Mizuno, K.; Ikeda, M.; Toda, S.; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290.
29. Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J. C.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738-6740.
30. Porter, N. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7788-7790.
31. (a) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664-7676; (b) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029-11030.
32. (a) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163-171; (b) Sibi, M. P.; Chen, J. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472-9473; (c) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Subramaniam, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10575-10580.
33. (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727; (b) Panchaud, P.; Chabaud, L.; Landais, Y.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3606-3614; (c) Panchaud, P.; Renaud, P. *Chimia* **2004**, *58*, 232-233.
34. (a) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3460-3462; (b) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755-2759; (c) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590; (d) Schar, P.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1569-1571.
35. (a) Blank, O.; Heinrich, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4331-4334; (b) Heinrich, M. R.; Blank, O.; Wetzl, A. *Synlett* **2006**, 3352-3354; (c) Heinrich, M. R.; Blank, O.; Wolfel, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3323-3325.
36. Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494-16495.
37. Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177-194.
38. Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2069.
39. (a) Kim, S.; Cho, C. H.; Uenoyama, Y.; Ryu, I. *Synlett* **2005**, 3160-3162; (b) Kim, S.; Otsuka, N.; Ryu, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6183-6186.
40. Ryu, I.; Nagahara, K.; Kurihara, A.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *548*, 105-107.
41. (a) Bachi, M. D.; Korshin, E. E.; Hoos, R.; Szpilman, A. M.; Ploypradith, P.; Xie, S. J.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2516-2533; (b) Szpilman, A. M.; Korshin, E. E.; Rozenberg, H.; Bachi, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3618-3632.
42. (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543-17594; (b) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461-5496.
43. (a) Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5358-5359; (b) Pastori, N.; Greco, C.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3898-3901.

44. Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1797-1799.
45. Akindele, T.; Yamada, K. I.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345-355.
46. Yamada, K.; Nakano, M.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805-3808.
47. (a) Clerici, A.; Cannella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5986-5994; (b) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063-5066; (c) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2044-2052.
48. Ryu, I.; Yamazaki, H.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8558-8560.
49. Ryu, I.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187-1189.
50. Kim, S.; Lim, K. C.; Ryu, I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 527-530.
51. Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J. Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.
52. Takai, K.; Matsukawa, N.; Takahashi, A.; Fujii, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 152-155.
53. Mizutani, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3959-3961.
54. (a) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1458-1465; (b) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2437-2439.
55. Takai, K.; Ueda, T.; Ikeda, N.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7990-7991.
56. Yamamoto, Y.; Nakano, S.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 799-802.
57. Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967-968.
58. Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 403-409.
59. Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.
60. (a) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Naubron, J. V.; Bertrand, M. P. *Chem. Commun.* **2002**, 2506-2507; (b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 77-85.
61. (a) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4043-4046; (b) Sliwinski, T.; Prian, F.; Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J. F. *C. R. Chim.* **2003**, *6*, 67-78; (c) Denes, F.; Cutri, S.; Perez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6506-6513.
62. Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5600-5604.
63. Rahaman, H.; Ueda, M.; Miyata, O.; Naito, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2651-2654.
64. Ueda, M.; Miyabe, H.; Kimura, T.; Kondoh, E.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4632-4635.
65. Ryu, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7543-7544.
66. (a) Snider, B. B.; Mohan, R.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659-3661; (b) Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*,

- 6607-6617; (c) Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Dombroski, M. A.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5544-5553.
67. Ryu, I.; Kreimerman, S.; Araki, F.; Nishitani, S.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812-3813.
68. (a) Nagahara, K.; Ryu, I.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5465-5466; (b) Ryu, I.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Sonoda, N.; Kreimerman, S.; Komatsu, M. *Chem. Commun.* **1998**, 1953-1954.
69. El Kaim, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171-4173.
70. Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663.

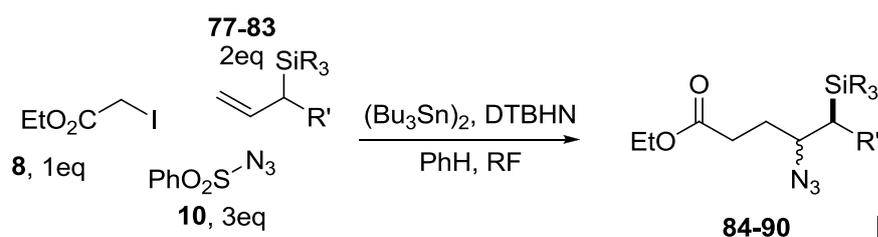


## Chapitre 2: Résultats

### 2.1 Les travaux réalisés au laboratoire

Le laboratoire développe depuis de nombreuses années un axe de recherche concernant les processus radicalaires et notamment les réactions multicomposant.<sup>70-71</sup> Plusieurs méthodologies de synthèses ont été développées notamment concernant la formation de nouvelles liaisons C-N et C-C.

Ainsi, en 2002 une méthodologie de carboazidation d'allylsilanes a été publiée.<sup>33a, b, 34a, 34c, 72</sup> La réaction met en jeu trois composants: le xanthate **8**, un allylsilane et l'azoture sulfonyle **10** pour aboutir au produit **84-90** avec des rendements allant de moyens à excellents et un contrôle diastéréochimique très satisfaisant.



Entrée	Allylsilane	Produit	syn/anti	Rendement
1	<b>77</b>	<b>84</b>	73:27	64%
2	<b>78</b>	<b>85</b>	8:2	55%
3	<b>79</b>	<b>86</b>	63:37	71%
4	<b>80</b>	<b>87</b>	>9:1	47%
5	<b>81</b>	<b>88</b>	9:1	29%
6	<b>82</b>	<b>89</b>	8:2	70%
7	anti- <b>83</b>	<b>90</b>	>8:2	30%

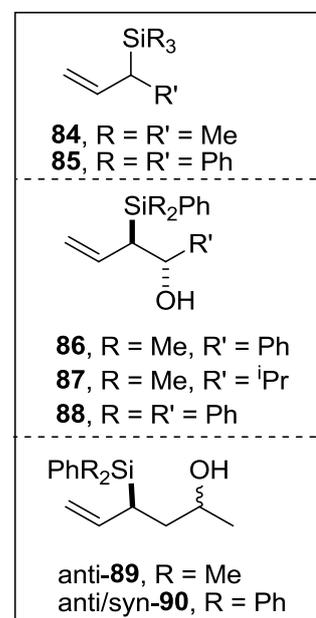


Schéma 34: Etendue de la réaction de carboazidation radicalaire

Le système nécessite 1.5 équivalent de  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$  ainsi qu'une quantité sous-stœchiométrique d'amorceur (le DTBHN). Le système est ainsi placé au reflux du benzène jusqu'à disparition du xanthate de départ.

Le DTBHN se fragmente sous contrainte thermique en radicaux tert-butoxyyles capables de rompre la liaison Sn-Sn du diétain. L'abstraction rapide et sélective du xanthate par le radical stannylé formé conduit à la formation du radical ambiphile **91**. Celui-ci s'additionne plus rapidement sur l'oléfine riche (ici l'allylsilane) ce qui entraîne la formation du radical nucléophile **92**. Ce dernier s'additionne sur l'azoture **10** (composé électrophile, interaction SOMO-LUMO favorisée) qui  $\beta$ -fragmente pour fournir le produit attendu **94** ainsi que le radical phénylesulfonyle. Masterson a montré que cette attaque s'effectue selon la voie a<sup>73</sup> (Schéma 35). Cette espèce va ensuite attaquer une autre molécule de diétain pour reformer un radical stannylé qui propage la chaîne. La structure du radical **93** peut être représentée sous deux formes: **93i** et **93ii**<sup>33b</sup>.

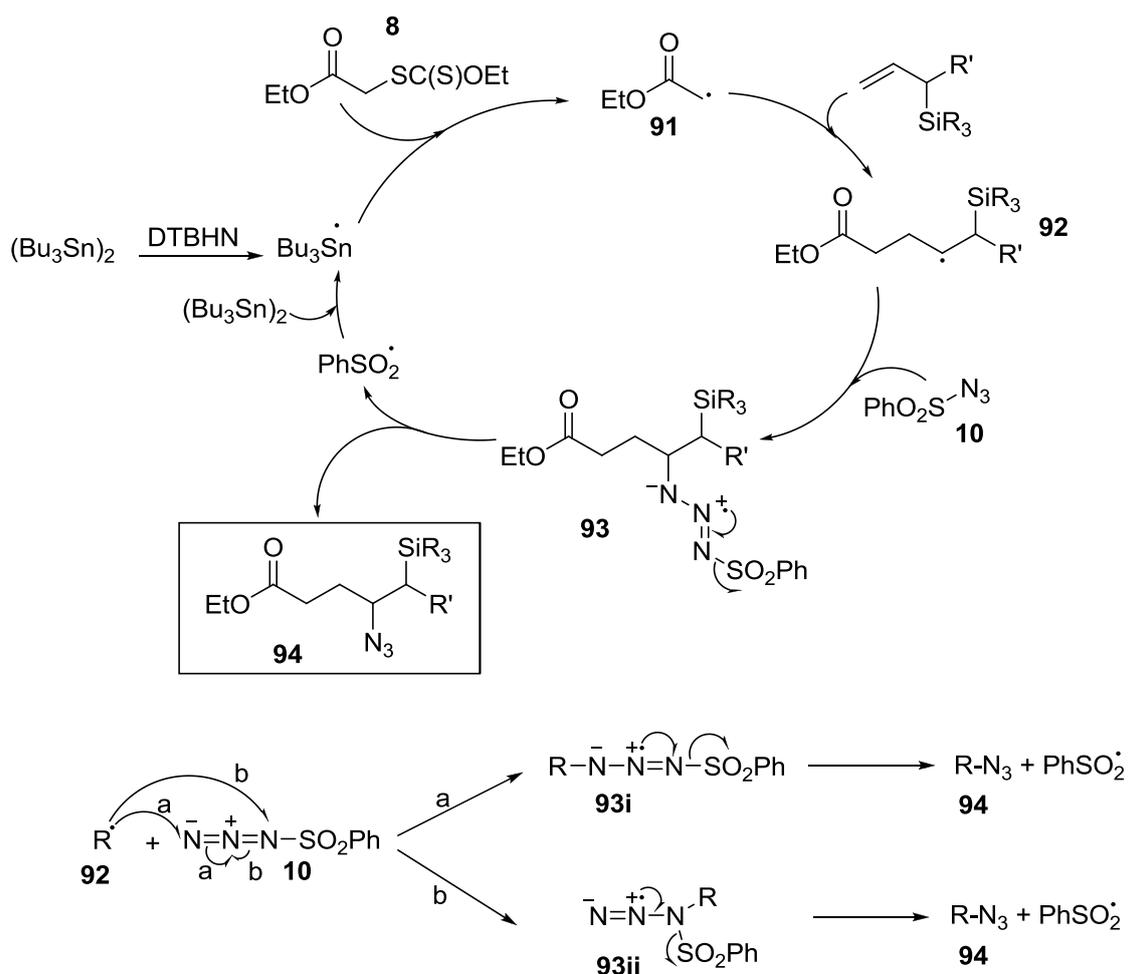
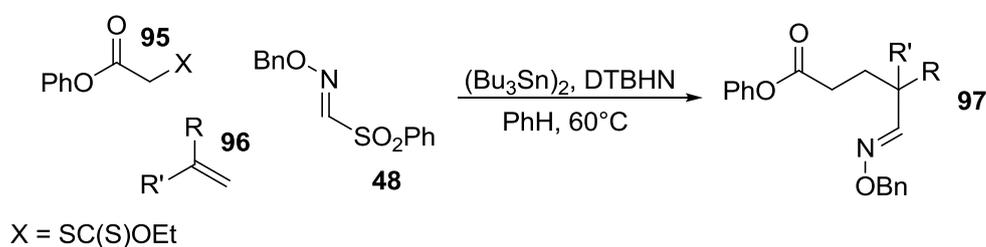


Schéma 35: Mécanisme de la réaction de carboazidation radicalaire

Le système radicalaire a ensuite été étudié en présence d'un autre accepteur: l'oxime sulfonyle **48**.<sup>70</sup> Plusieurs paramètres doivent être adaptés pour permettre d'obtenir des rendements allant d'acceptables à excellents. Tout d'abord, la température de la réaction peut être abaissée à 60°C ce qui permet de toujours utiliser le DTBHN en tant qu'amorceur ( $t_{1/2}(60^\circ\text{C}) = 45\text{min.}$ ). Ensuite, la stœchiométrie doit être adaptée: lorsque l'oléfine utilisée est riche en électrons, un rapport xanthate/oléfine/oxime de 1.2/5/1 peut être utilisé mais lorsque l'oléfine est moins riche, un rapport 2/5/1 doit être employé. Ceci est dû à la vitesse d'addition du radical **108** sur l'oxime **48**: pour que cette étape ne soit pas limitante, la concentration en accepteur doit être augmentée pour maintenir une addition efficace.

Un criblage de différentes oléfines a été réalisé. Les meilleurs résultats sont observés lorsque des oléfines riches sont employées (Schéma 36).



Entrée	Oléfine		Rapport 95/96/48	Produit	Rendement
1	<b>98</b>		1.2/5/1	<b>103</b>	81%
2	<b>99</b>		1.2/5/1	<b>104</b>	83%
3	<b>100</b>		1/5/2	<b>105</b>	64%
4	<b>101</b>		1/5/2	<b>106</b>	63%
5	<b>102</b>		1.2/5/1	<b>107</b>	32%

Schéma 36: Criblage de différentes oléfines lors de la réaction radicalaire multicomposante

De la même manière que la réaction de carboazidation, la chaîne radicalaire est la suivante (Schéma 37):

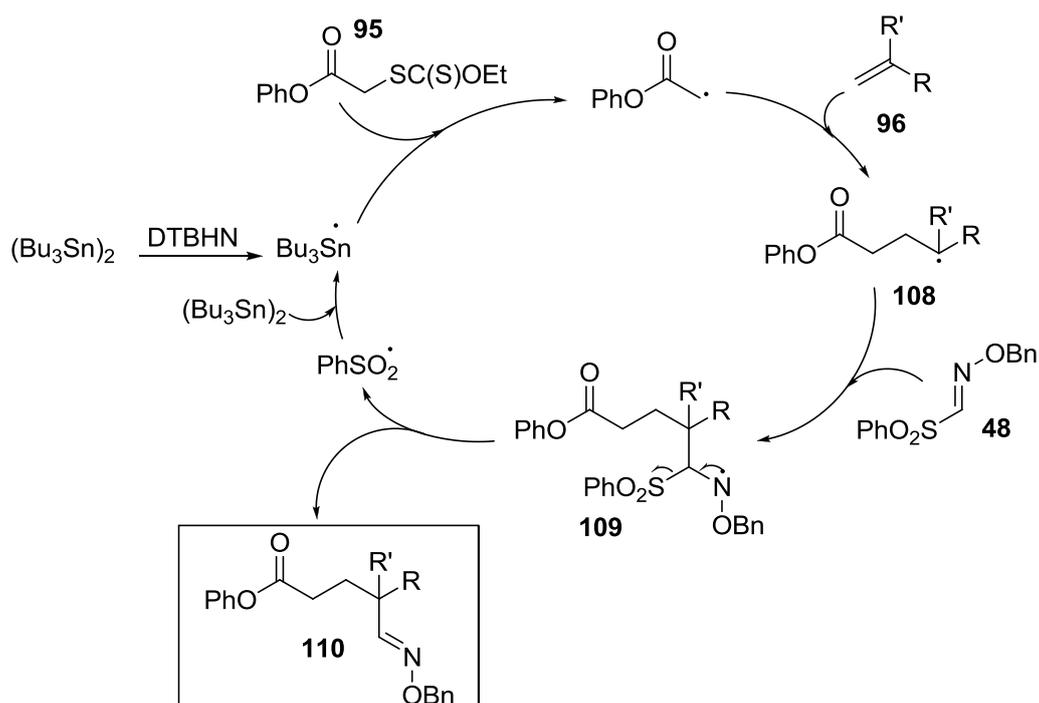


Schéma 37: Mécanisme de la réaction radicalaire à 3 composant développée dans notre groupe

L'aldoxime intermédiaire de structure **110** peut ensuite subir une addition d'un quatrième composant pour fournir les pipéridinones de structure **112** ou **113**. Cette addition peut s'effectuer en un seul pot de manière radicalaire ou ionique. Dans le cas de la voie radicalaire, lorsque l'aldoxime non activée **110** est mis en réaction avec un iodure d'alkyle et un acide de Lewis, la pipéridinone attendue se forme après amorçage de la réaction avec le système  $\text{Et}_3\text{B} / \text{O}_2$ . En effet, après addition du radical alkyle sur l'oxime, l'hydroxylamine borylée **111** lactamise à partir de l'ester phénolique pour conduire au composé **112** avec de bons rendements. Cette alkylation nécessite un fort excès d'iodure pour être efficace. Concernant la voie ionique, lorsque le bromure d'allylzinc est ajouté à une solution d'aldoxime **110** dans le THF, la lactamisation a aussi lieu pour aboutir au composé **113**. L'aldoxime **110** s'est révélée inerte à toute autre tentative d'alkylation par des composés organométalliques (lithiens, magnésiens, cuprates, organocériums).

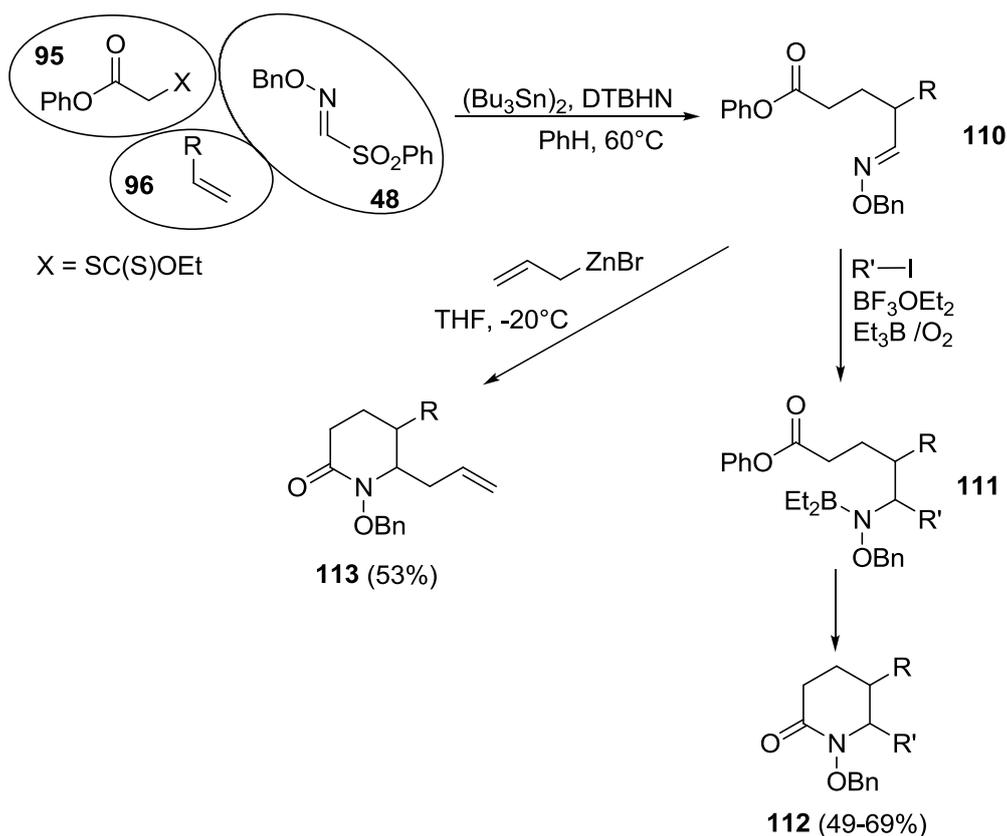


Schéma 38: Introduction d'un quatrième composant dans la synthèse de pipéridinones substituées

Devant l'efficacité de l'assemblage radicalaire 3-composants développé sur l'oxime sulfonylée **48**, nous avons voulu poursuivre la valorisation de l'aldoxime intermédiaire **110**. En effet, ce substrat peut conduire rapidement, après quelques aménagements fonctionnels, à des alcaloïdes d'origine naturelle ou à des analogues de structure proche. La découverte d'une nouvelle méthodologie d'accès à des motifs pipéridiniques alliant chimie ionique et radicalaire constitue ainsi la base de nos travaux présentés dans ce manuscrit.

Cependant, la réactivité particulière dont l'aldoxime **110** a fait preuve durant les tentatives d'insertion d'un quatrième composant nous a incité à envisager différentes stratégies de valorisation.

Tout d'abord, nos travaux sur la cyclisation d'oximes activées seront présentés. Ceux-ci regroupent les différentes voies explorées pour aboutir à des pipéridinones hautement substituées à partir de structures très proches de **110** (cétoxime activée, ester activé)

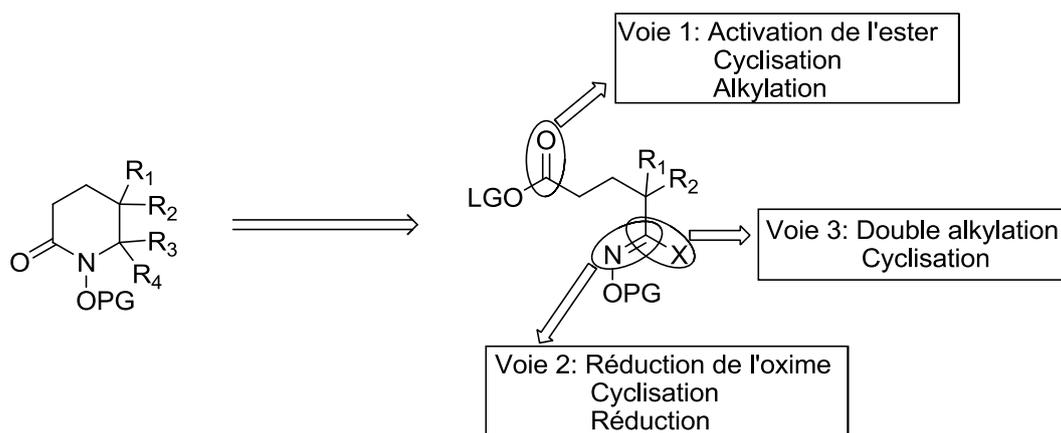


Schéma 39: Cyclisation d'oximes activées

Ensuite, nos recherches sur un nouvel accepteur C=N (les hydrazones), plus réactif que les oximes, seront présentées.

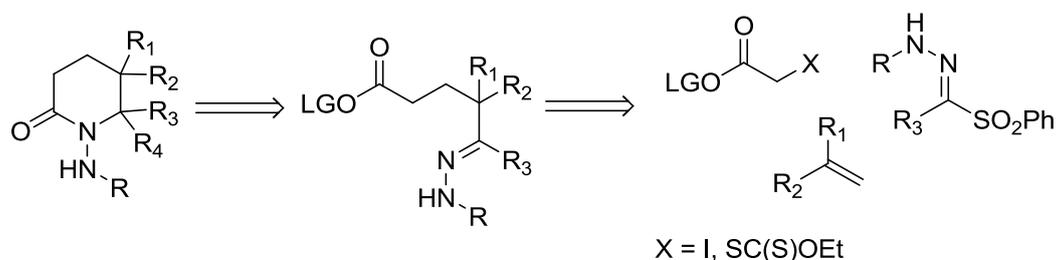


Schéma 40: Emploi d'hydrazones sulfonylées dans un processus radicalaire multicomposant

Les différentes tentatives de cycloaddition sur la fonction oxime issue de l'assemblage radicalaire seront par la suite développées.

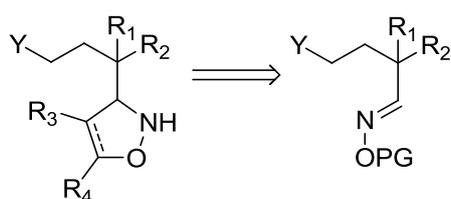


Schéma 41: Réaction de cycloaddition sur des aldoximes

Enfin, la construction de pipéridinones et de lactones hautement substituées reposant sur l'hydrolyse d'oximes SEM-protégées sera exposée.

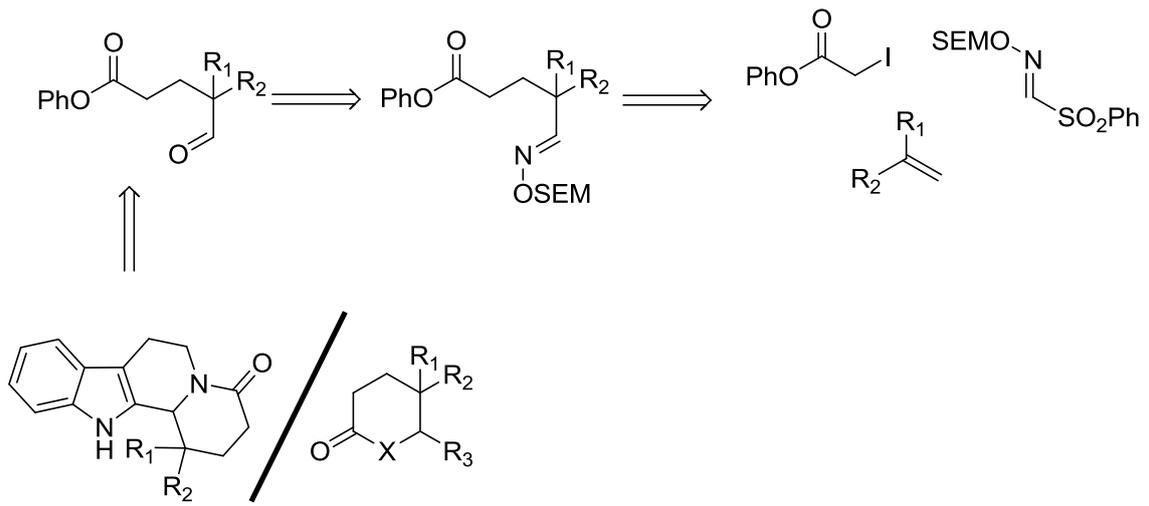


Schéma 42: Synthèse de pipéridinones et lactones substituées

Sources Bibliographiques

33. (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727; (b) Panchaud, P.; Chabaud, L.; Landais, Y.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3606-3614; (c) Panchaud, P.; Renaud, P. *Chimia* **2004**, *58*, 232-233.
34. (a) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3460-3462; (b) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755-2759; (c) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590; (d) Schar, P.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1569-1571.
70. Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663.
71. (a) Godineau, E.; Schäfer, C.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4871-4874; (b) Godineau, E.; Schenk, K.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6983-6993.
72. Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257-4260.
73. Masterson, D. S.; Shackleford, J. P. *Synlett* **2007**, 1302-1304.

## 2.2 Réactivité des oximes issues d'assemblages radicalaires à 3 composants

### 2.2.1 La fonction oxime: une fonction à forte valeur synthétique en chimie ionique et radicalaire.

Bien que la fonction oxime soit peu présente dans les produits naturels, elle présente un énorme potentiel synthétique.

Lors de l'assemblage radicalaire à 4 composants étudié par notre groupe, l'aldoxime intermédiaire **110** (Schéma 43) peut être isolée par chromatographie sur gel de silice avec de bons rendements (39-83%). Il nous a paru alors intéressant de mettre à profit la réactivité de cette fonction aldoxime pour synthétiser de nouveaux hétérocycles polysubstitués, précurseurs avancés de produits biologiquement actifs.

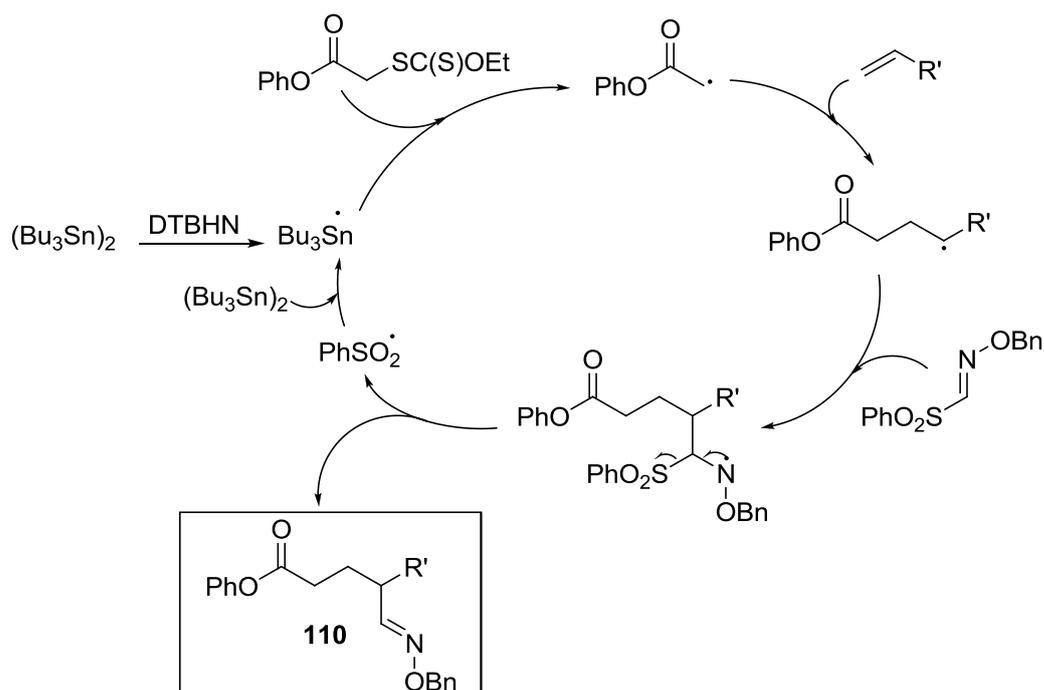


Schéma 43: Assemblage radicalaire menant à l'aldoxime **110**

Dans ce chapitre, un rappel de la réactivité et de l'utilité synthétique des oximes en conditions ioniques et radicalaires sera tout d'abord présenté. Puis les différentes approches employées pour accéder au motif pipéridinone à partir d'oximes issues de réactions multicomposant radicalaires seront détaillées.

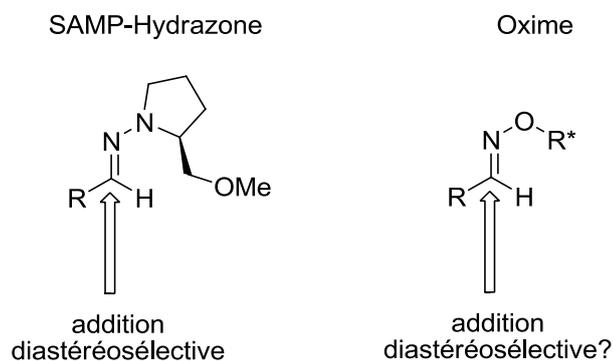
### 2.2.1.1 Principales applications de la fonction oxime en chimie ionique

La principale application de la fonction oxime a été et reste la protection de cétones ou d'aldéhydes.<sup>74</sup> Les oximes sont en effet des composés stables dans des conditions d'hydrolyse douces. Elles sont toutefois généralement plus stables que les imines - facilement dégradables si les conditions deviennent plus dures (milieu acide à chaud par exemple).

De part leur facilité d'accès, les oximes ont vite trouvé de nouvelles applications. Nous présenterons par la suite les plus récentes.

#### 2.2.1.1.i Alkylation d'oximes - Caractère électrophile

Suivant les modèles de copules chirales à base d'hydrazones développées par Enders<sup>75</sup> dans le domaine de la synthèse asymétrique, Moody a construit des analogues à base d'oximes et étudié leur réactivité et induction asymétrique.<sup>76</sup>



Ces analogues sont des oximes O-alkylées, aisément accessibles à partir de l'alcool chiral commercial correspondant et dénommées ROPHy et SOPHy (Schéma 44).

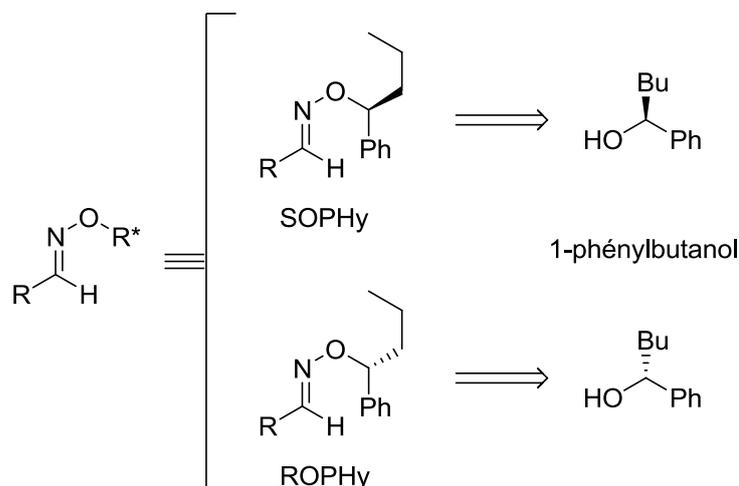


Schéma 44: Modèles d'oximes développés par le groupe de Moody

Le groupe de Moody est ainsi parvenu à synthétiser des amines énantiopures en deux étapes à partir de l'oxime correspondante. L'addition d'un organométallique (Grignard ou lithien) sur l'oxime **114** en présence d'un acide de Lewis fournit l'hydroxylamine **115** avec un bon rapport diastéréomérique, laquelle après déprotection livre l'amine, reprotégée *in situ* en carbamate **116**, afin de faciliter la purification et l'analyse HPLC (Schéma 45).

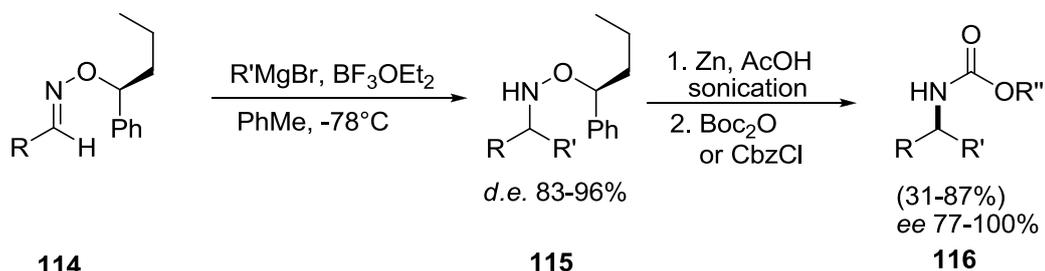


Schéma 45: Synthèse d'amines énantiopures développée par le groupe de Moody

Cette méthodologie a ensuite été étendue aux  $\alpha$ - et  $\beta$ -amino acides ainsi qu'à des hétérocycles azotés.<sup>76b</sup>

De même, une méthodologie d'allylation régio-et diastéréosélective d'oximes avec le couple de métaux Pd/In a été rapportée par le groupe de Takemoto. En présence d'un catalyseur de palladium **119**, le composé allylique **117** forme le complexe  $\pi$ -allyl **118** qui subit une transmétallation avec l'iodure d'indium présent dans le milieu pour former l'espèce active **120**. Cette dernière va réagir sur l'oxime **121** pour conduire au composé attendu avec de très bons rendements.<sup>77</sup>

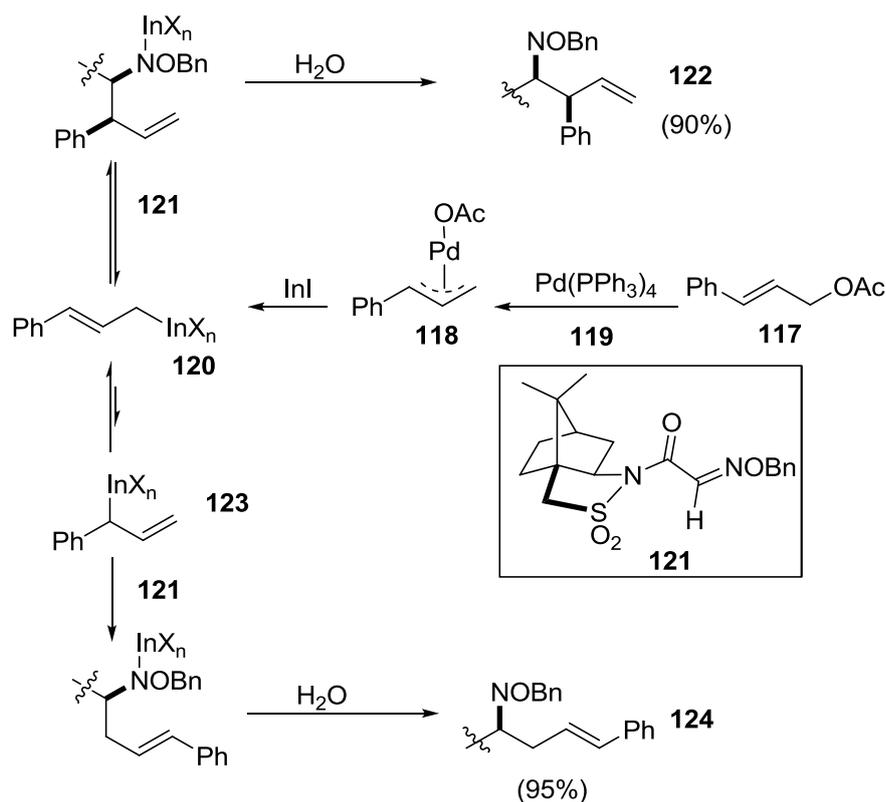


Schéma 46: Alkylation régio- et diastéréosélective d'oximes

Il faut cependant noter que cette réaction ne fonctionne qu'avec des oximes activées et nécessite la présence d'un acide de Lewis. En modifiant le solvant (THF  $\rightarrow$   $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$  1:1), la régiosélectivité est inversée à cause de l'équilibre entre **120** et **123** et le composé **124** est formé majoritairement. La réaction de propargylation publiée peu après se base sur le même processus.<sup>78</sup>

#### 2.2.1.1.ii Fonctionnalisation C-H dirigée par une oxime - Caractère chélatant

Les oximes ont été aussi employées avec succès dans le cadre de fonctionnalisation de liaisons C-H. Le groupe de Sanford a ainsi développé une méthodologie basée sur le traitement d'une cétooxime avec de l'iode hypervalent et un catalyseur au palladium qui débouche sur l'élaboration de  $\beta$ -hydroxy cétones (Schéma 47).<sup>79</sup>

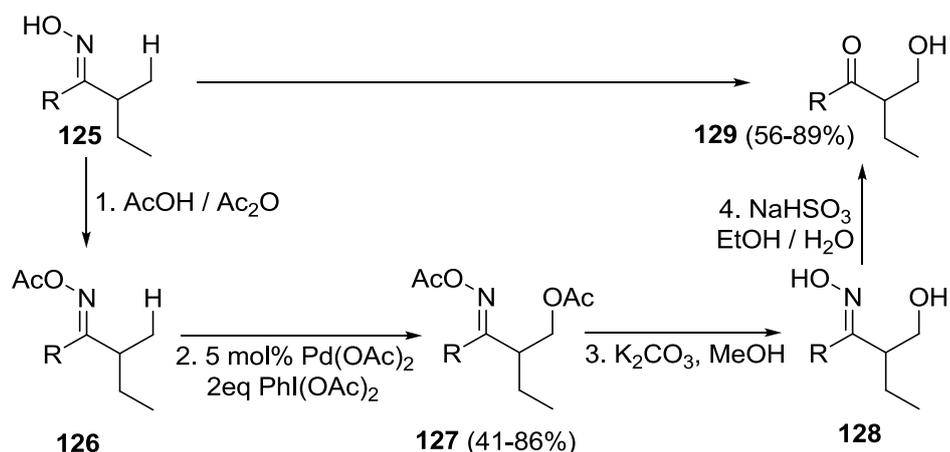


Schéma 47: Fonctionnalisation de liaison C-H dirigée par une oxime

La procédure simple et rapide à mettre en œuvre requiert d'abord la protection *in situ* de l'oxime libre **125** par un groupement acyle. Ensuite, l'acétoxylation de la liaison C-H, dirigée par ce groupe protecteur, par l'iode hypervalent en présence du complexe métallique de palladium conduit au produit **127** dans des rendements modestes à bons. La déprotection en un seul pot réalisée par la suite à l'aide d'une base et de NaHSO<sub>3</sub> conduit à la β-hydroxy cétones désirée **129**. Il convient de noter que cette réaction est remarquable car les conditions employées pour l'oxydation de la liaison C-H sont connues pour hydrolyser la fonction oxime en cétone. Le cycle catalytique est représenté dans le schéma 48. Le complexe de palladium (II) s'insère dans la liaison C-H en β du groupement oxime pour fournir le complexe **126i**. Le phényliodoacétate provoque ensuite un échange de ligand et fournit l'espèce **126ii** qui subit une élimination réductrice pour donner l'acétate **126iii**. La décomplexation finale du catalyseur au palladium permet d'obtenir le produit désiré **127**.

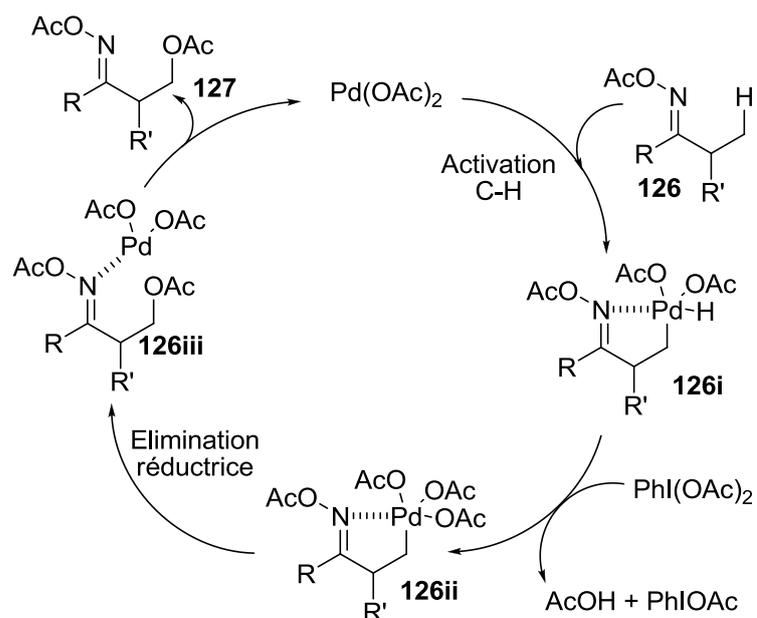


Schéma 48: Mécanisme de la fonctionnalisation de la liaison C-H à l'aide d'un catalyseur palladié

Une procédure très similaire permettant de réaliser une acylation C-H en  $\alpha$  d'une aryloxime vient d'être publiée par le groupe de Yu.<sup>80</sup>

### 2.2.1.1.iii Les oximes et leur utilisation dans les cycloaddition - Caractère ionique

Les oximes sont aussi des précurseurs largement employées dans les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires.<sup>81</sup> Elles permettent l'accès à des hétérocycles qui sont des motifs possédant un fort potentiel synthétique.

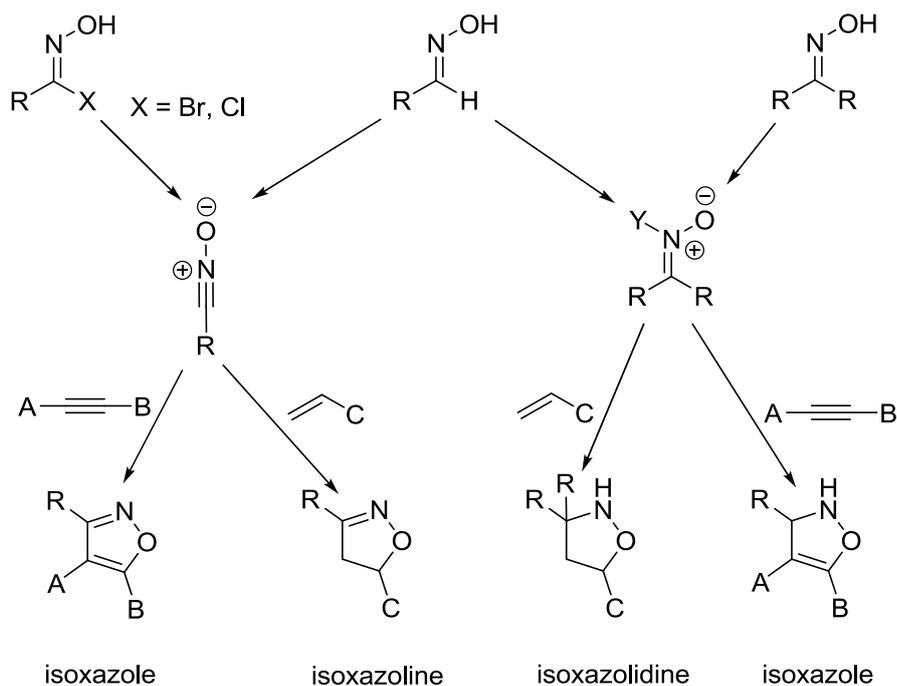


Schéma 49: Motifs accessibles par réaction 1,3-dipolaires

Plusieurs stratégies à partir d'oximes diversement substitués ont été développées pour accéder rapidement à la nitrone correspondante (voie de droite). Ainsi, le groupe de Grigg a développé plusieurs cycloadditions inter- et intramoléculaires impliquant des nitrones obtenues après prototropie 1,2,<sup>82</sup> cyclisation intramoléculaire,<sup>83</sup> addition de Michael<sup>84</sup> ou ajout d'un métal.<sup>85</sup> Pour parvenir au nitrile oxyde (voie de gauche), il est nécessaire de partir de l'aldoxime ou de l'oxime halogénée correspondante. Plusieurs types de réactions (oxydation,<sup>86</sup> traitement basique,<sup>87</sup> irradiation par micro-ondes<sup>88</sup>) ont été mises au point pour synthétiser le dipôle 1,3 *in situ* de manière très efficace. Ici aussi, la cycloaddition suivante peut s'effectuer de manière inter- et intramoléculaire.

Ainsi, le groupe de Sorensen a utilisé une cyclisation intramoléculaire mettant en jeu le nitrile oxyde **130i** dans la synthèse du noyau de la Cortistatine. Le dipôle est ici généré par traitement de l'aldoxime **130** par de l'iode hypervalent qui vient ensuite s'additionner sur le dipolarophile généré par déaromatation oxydante du phénol.<sup>89</sup>

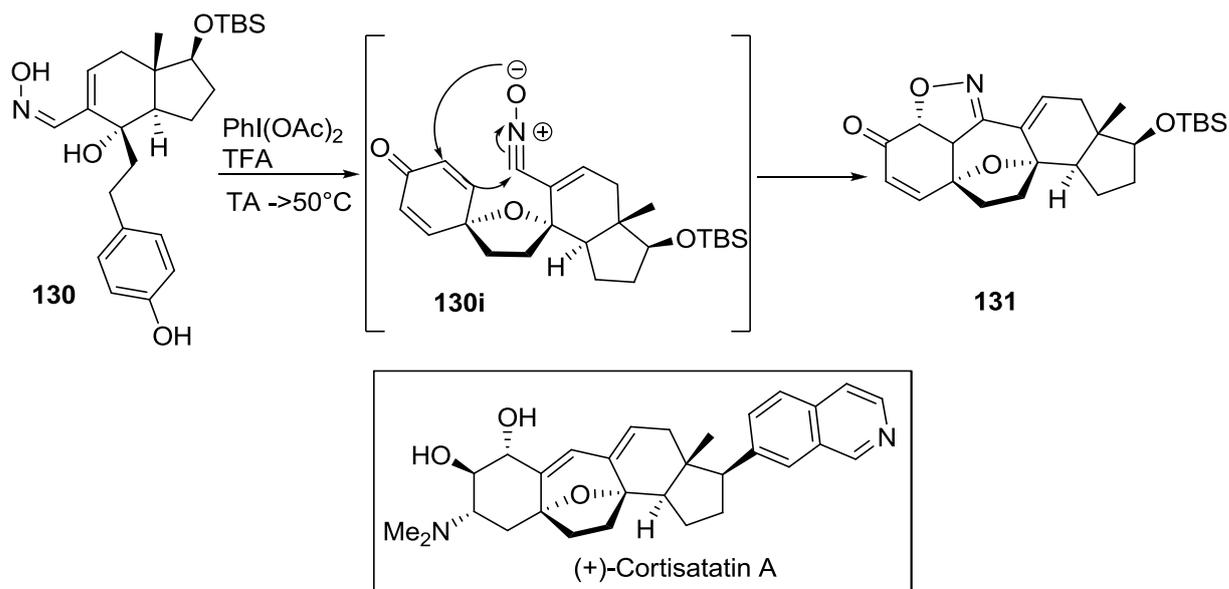


Schéma 50: Synthèse de la Cortistatine A par le groupe de Sorensen

### 2.2.1.2 Principales applications de la fonction oxime en chimie radicalaire.

La fonction oxime possède une électrophilie comparable du point de vue radicalaire à celle observée dans des processus ioniques.<sup>90</sup> En effet, l'addition de radicaux alkyles est efficace lorsque la fonction oxime est activée par un groupement électroattracteur en  $\alpha$  ou en présence d'un acide de Lewis dans le milieu.<sup>91</sup>

Dans le cas des oximes non activées, leur inertie a été exploitée par le groupe de Naito afin d'offrir un accès stéréosélectif aux acides  $\beta$ -aminés. L'oxime chirale **132** est alkylée diastéréosélectivement dans des conditions ioniques puis ensuite est soumise à l'addition d'un second substituant dans des conditions radicalaires. Au final, le composé **133** est obtenu avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités.<sup>92</sup>

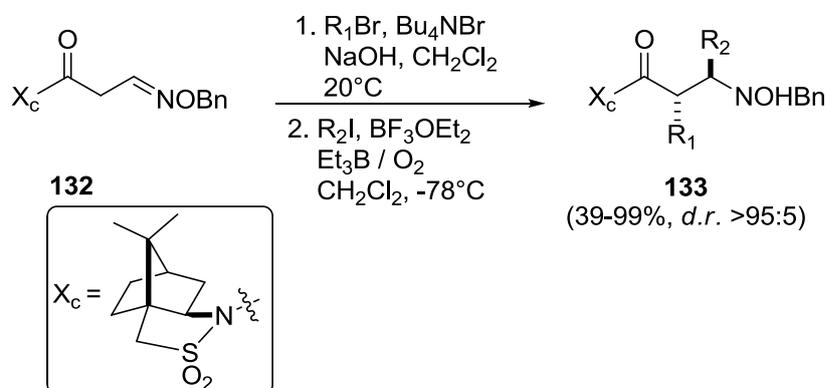


Schéma 51: Additions séquentielles dirigées sur une oxime

Concernant les oximes activées, leur grande réactivité a été beaucoup utilisée afin d'établir des méthodologies très efficaces et sélectives.<sup>90-91, 93</sup> Ainsi, dans ce cas l'addition radicalaire sur l'oxime ne nécessite pas l'ajout d'un acide de Lewis (Schéma 52).

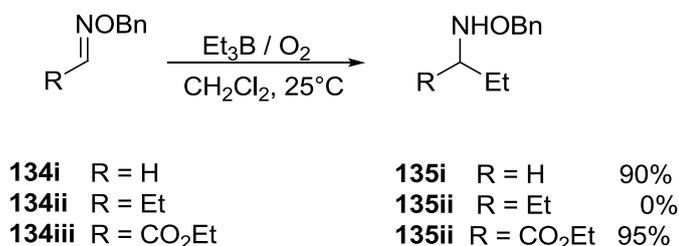


Schéma 52: Addition radicalaire sur différentes oximes à l'aide d'acide de Lewis

Il convient également de noter que certaines oximes ne sont pas stables dans des conditions radicalaires particulières. En effet, le groupe de Narasaka a montré que si l'on irradie l'oxime **136** en présence de 1,5-diméthoxynaphthalène (DMN) et de 1,4-cyclohexadiène (CHD), le composé **137** est obtenu avec un très bon rendement.<sup>94</sup> Ce résultat provient du fait que la liaison N-O de l'oxime **136** se rompt homolytiquement par transfert monoélectronique du DMN excité. Le radical alkyle engendré après cyclisation **136ii** est réduit par le cyclohexadiène pour aboutir au produit attendu **137**. Le même groupe a appliqué cette méthodologie à la synthèse totale de la Peduncularine.<sup>95</sup>

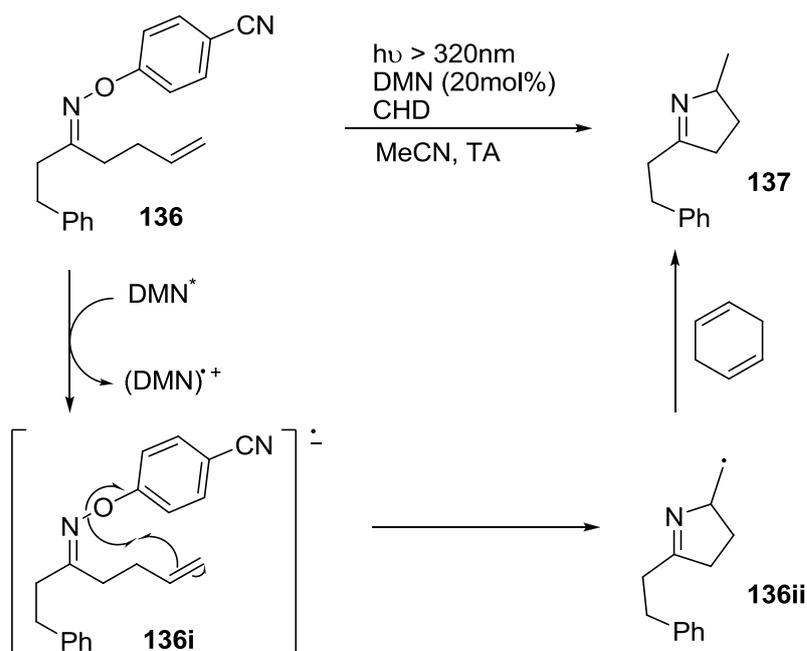
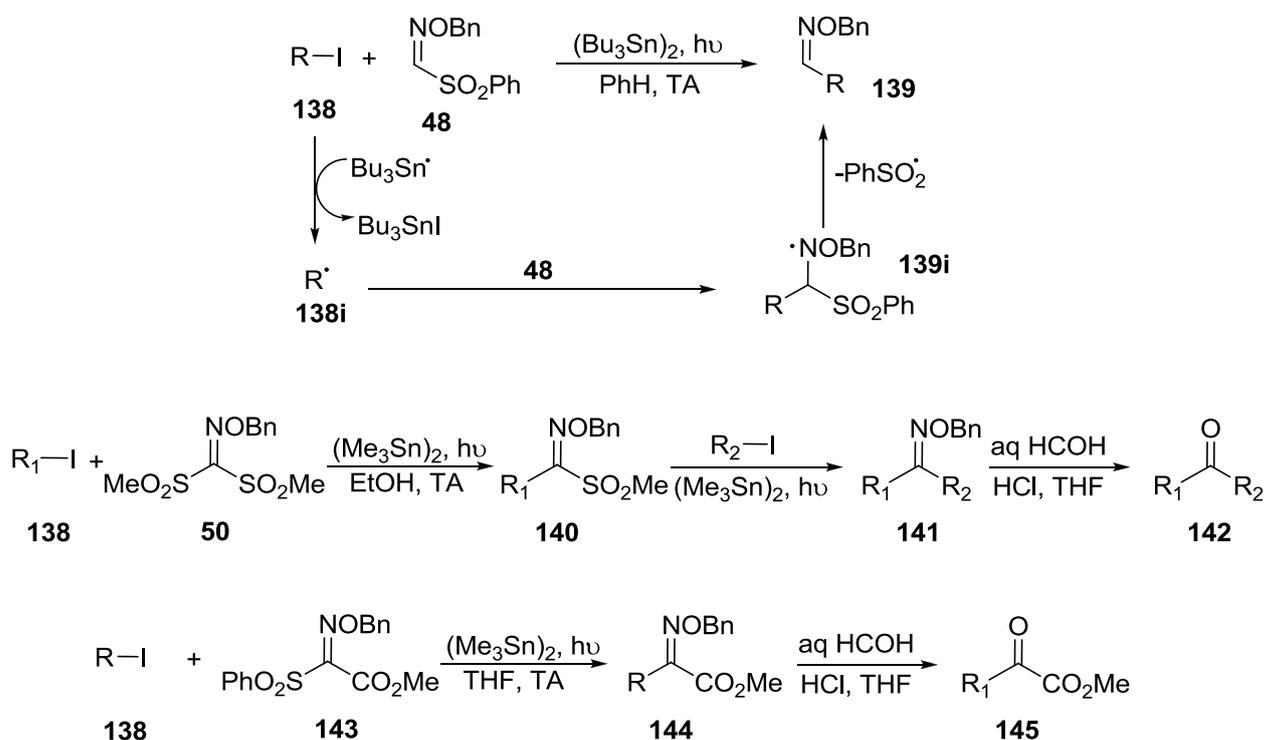


Schéma 53: Synthèse de la Peduncularine par le groupe de Narasaka

Les cas des oximes sulfonylées tiennent aussi une place importante dans la chimie radicalaire des oximes. Comme cela a été montré dans le chapitre 1, les oximes sulfonylées sont des substrats très utiles dans des processus radicalaires multicomposant.

Le groupe de Kim a intensément développé la chimie radicalaire s'y rapportant.<sup>96</sup> C'est en 1996 que la première alkylation et par la même occasion, le premier assemblage radicalaire multicomposant impliquant une oxime sulfonylée (**48**) est rapporté.<sup>97</sup> Dès lors, les premières dialkylations à l'aide de l'oxime bissulfonylée (**50**)<sup>98</sup> et les premières alkylations de la cétoxime activée sulfonylée (**143**) apparaissent.<sup>99</sup> Toutes ces alkylations délivrent l'alkyloxime correspondante avec de bons rendements, que ce soit à partir de radicaux primaires, secondaires ou tertiaires.



Le même groupe a ensuite développé des séquences radicalaires sans étain en modifiant la structure de la sulfonyloxime initiale. En effet, en s'aidant des observations pionnières de Zard sur la fragmentation du radical  $\text{EtSO}_2^\bullet$ ,<sup>100</sup> il synthétisa l'oxime **146** qui expulse lors de la  $\beta$ -fragmentation après addition du radical  $\text{R}^\bullet$  le radical  $\text{MeSO}_2^\bullet$ . Ce dernier évolue à son tour et fragmente à haute température pour donner  $\text{Me}^\bullet$  qui sert ensuite de médiateur de chaîne afin de délivrer l'oxime désirée (**148**) avec un bon

rendement. Dans le cas de l'addition des dérivés iodés primaires, l'addition compétitive du radical méthyle a lieu dans des proportions significatives (25%) ce qui conduit au produit **147**. L'emploi d'accepteurs plus performants comme les alkyltellures permet d'éviter cette addition compétitive.<sup>101</sup>

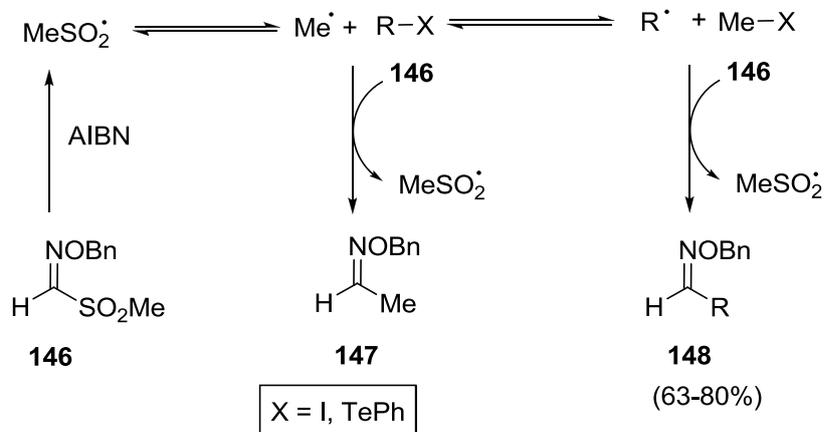


Schéma 55: Alkylation d'oximes sans étain

D'autre part, une autre séquence sans étain a été développée qui met en jeu une alkylation sulfone.<sup>102</sup>

D'autres groupes se sont évidemment intéressés à cette sulfonyloxime en tant que piège de radicaux. Le groupe de Renaud a ainsi publié une méthode de méthanimination d'alkylcatécholboranes,<sup>103</sup> et le groupe de Carreira a montré que l'addition sur l'oléfine **149** d'une sulfonyloxime (**48** ou **150**) en présence du complexe au cobalt **151** s'effectuait avec de très bon rendements (Schéma 56). La réaction fonctionne aussi très bien avec des oléfines fonctionnalisées di- ou trisubstituées.<sup>104</sup> L'hydrocobaltation régiosélective d'alcènes non activés grâce au complexe **151** avait déjà été étudiée par le même groupe qui avait ensuite piégé le radical formé par d'autres accepteurs sulfonylés (TsCN ou TsCl).<sup>105</sup>

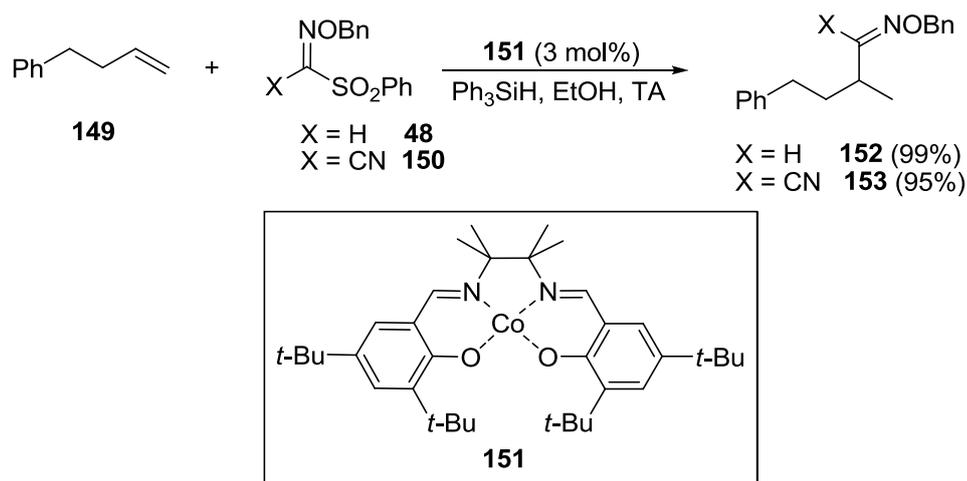


Schéma 56: Addition d'oléfines non activées sur des sulfonyloximes promue par un complexe au cobalt

## 2.2.2 Approche vers de nouvelles pipéridinones fonctionnalisées: tentatives de lactamisation

### 2.2.2.1 Elaboration de la stratégie

Notre groupe a déjà réussi, lors de travaux antérieurs, à synthétiser des pipéridinones disubstituées à partir d'aldoximes avec un bon stéréocontrôle. Deux voies d'accès à ces substrats ont été explorées: l'une purement radicalaire et l'autre alliant chimie radicalaire et ionique.<sup>70</sup>

Nous avons alors cherché à savoir si d'autres cascades addition/lactamisation, qui conduiraient elles aussi à des pipéridinones substituées, étaient réalisables. Devant la réactivité particulière de la fonction aldoxime entrevue par le travail de thèse précédent, nous avons défini trois voies à explorer (Schéma 57).

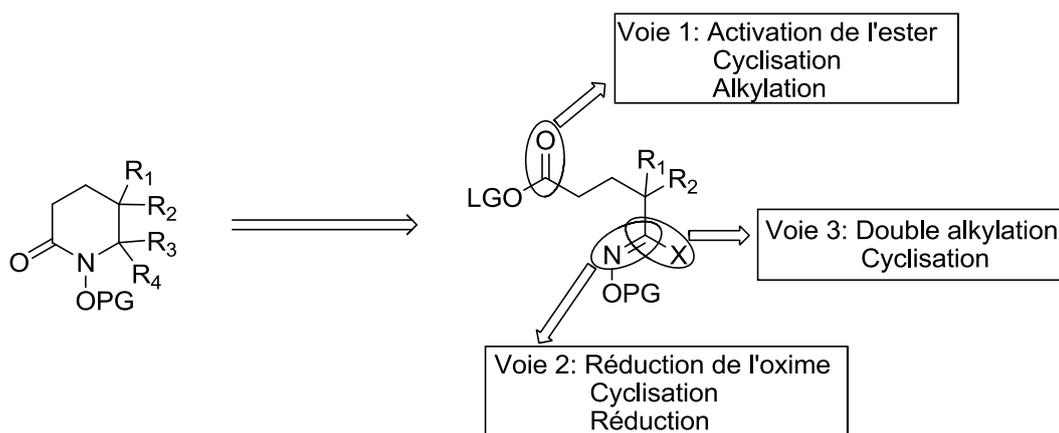


Schéma 57: Voies sélectionnées pour obtenir la pipéridinone substituée

Voie 1: La première approche envisagée est l'activation de la fonction carbonyle du groupement ester par un acide de Lewis. L'azote de l'oxime **154** pourrait alors attaquer cette position pour conduire à l'acyliminium cyclique **155**. Celui-ci serait ensuite piégé *in situ* par un nucléophile présent dans le milieu ou lors du work-up. Ainsi, un quatrième composant serait ajouté à l'oxime dans le même pot de manière simple pour conduire à **156** (Schéma 58).

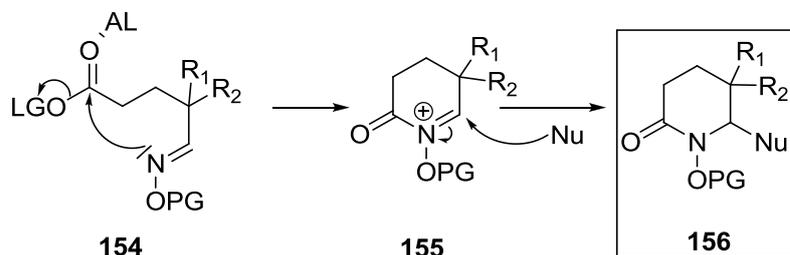


Schéma 58: Principe de la voie 1

Des travaux publiés par le groupe d'Aubé nous ont fourni les premiers systèmes à tester. La condensation intramoléculaire de l'imine **157** sur un carbamate activé par du chlorure de titane fonctionne très bien. L'acyliminium résultant **157i** est ensuite piégé intramoléculairement aboutissant à l'urée désirée **158**. La cascade est effectuée avec de bons rendements (Schéma 59).<sup>106</sup>

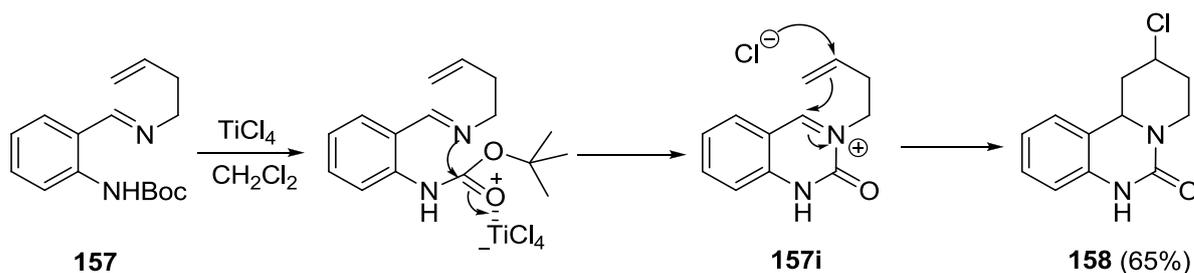


Schéma 59: Cyclisation développée par le groupe d'Aubé

Bien que dans notre cas l'oxime et l'ester soient moins réactifs que l'imine et le carbamate, nous avons quand même essayé de transposer cette cyclisation à notre système.

Voie 2: La deuxième piste à explorer consiste à modifier la densité électronique au niveau de la fonction oxime. Grâce à l'incorporation d'un bon groupement partant X, la réduction de l'oxime **159** issue de l'assemblage radicalaire multicomposant fournirait l'hydroxylamine **160**. Ce composé non stable formerait directement l'oxime **161** *in situ* qui devrait, de manière analogue à la voie 1, conduire à l'acyliminium **162**. Ainsi, la pipéridinone **163** serait issue d'un processus à 4 composants (Schéma 60).

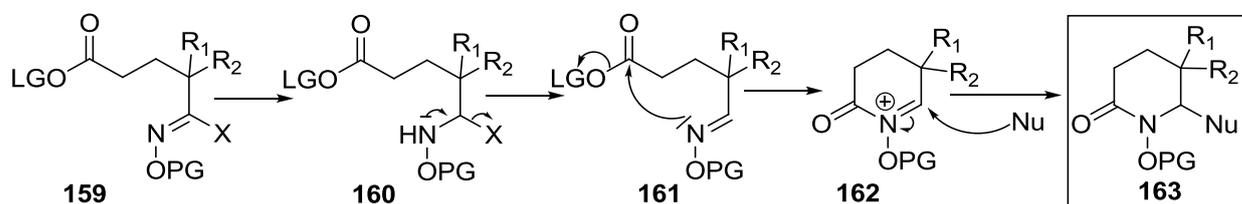


Schéma 60: Principe de la voie 2

Le groupement X doit être choisi avec soin. Il doit être un bon groupement partant et être stable dans les conditions de l'assemblage radicalaire. Lorsque nous avons démarré cette étude, seul le groupe de Kim avait déjà synthétisé puis utilisé en conditions radicalaires deux sulfonyloximes activées.<sup>99, 107</sup> Ce même groupe a remarqué que les cétoximes substituées par de forts groupements électroattracteurs sont assez inertes dans de nombreuses conditions (acides, réductrices, oxydantes).<sup>51, 107</sup> Ainsi, l'oxime **164** ne se réduit qu'en présence d'un fort excès de LiAlH<sub>4</sub> (Schéma 61)

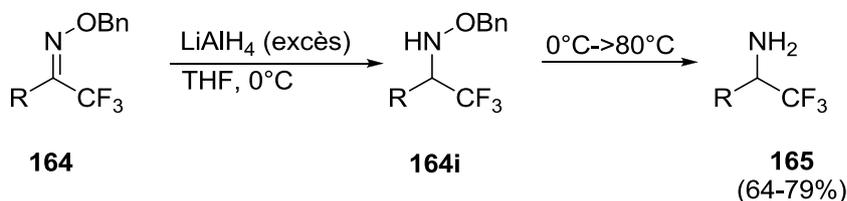


Schéma 61: Réduction d'oxime activée

Voie 3: Enfin, si nous arrivons à synthétiser la sulfonyloxime **166**, une addition radicalaire sur cette fonction nous permettrait d'aboutir à la cétoxime **167**. Soit celle-ci est réduite pour donner le composé **168i** issu d'un assemblage à 4 composants, soit un

cinquième composant est additionné dessus (de manière radicalaire ou ionique) afin de former la pipéridinone **168ii** (Schéma 62)

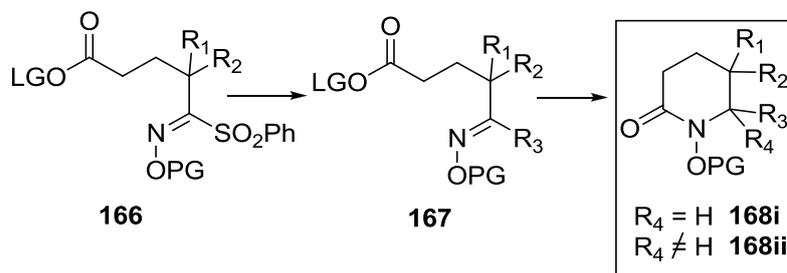
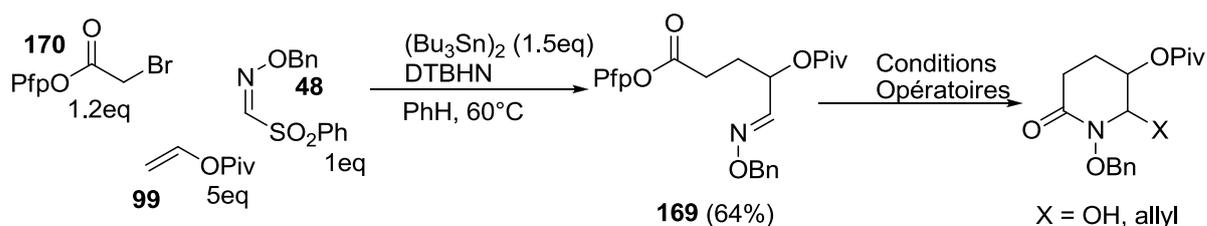


Schéma 62: Principe de la voie 3

### 2.2.2.2 Voie 1: Activation de l'ester par un acide de Lewis

Nous avons étudié la première approche en mettant en réaction l'oxime **169** en présence de différents acides de Lewis plus ou moins oxophiles.<sup>108</sup> Afin de maximiser les chances de cyclisation, l'ester de phénol a été remplacé par l'ester de pentafluorophénol. Le groupement pentafluorophénolate est connu pour être un très bon groupe partant ce qui devrait accélérer la réaction intramoléculaire désirée.<sup>109</sup>

Ainsi, l'oxime **169** a été synthétisée avec un rendement correct de 64% à partir du bromoacétate correspondant<sup>110</sup> **170** puis mis en présence d'acides de Lewis ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  et  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ). Malheureusement, aucune évolution du milieu réactionnel n'a pu être détectée (entrée 2, schéma 63).



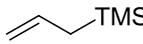
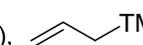
Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	PhMe, RF, 48h	Pas de réaction
2	Lewis Acid (1eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	Pas de réaction
3	TiCl <sub>4</sub> (10eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-→RT	dégradation
4	TiCl <sub>4</sub> (10eq),  (5eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-→RT	dégradation
5	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> (1eq),  (5eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-→RT	dégradation

Schéma 63: Tentatives de cyclisation d'aldoximes à l'aide d'acides de Lewis

Les conditions décrites par Aubé ont ensuite été testées. Du TiCl<sub>4</sub> a été ajouté à l'oxime **169** en solution dans le dichlorométhane. Malheureusement, cette expérience a conduit à une rapide dégradation du mélange réactionnel. (entrée 3, Schéma 63). Nous avons donc ajouté un allylsilane au mélange réactionnel afin de piéger l'hypothétique intermédiaire acyliminium *in situ*. Cependant, dans ce cas également, la dégradation totale du mélange réactionnel est observée (entrée 4, Schéma 63). Nous avons enfin testé des conditions d'activation plus douces (Entrée 5, Schéma 63) mais le mélange se dégrade là aussi rapidement et aucun produit significatif n'est identifiable. La fragilité de la fonction ester aux acides de Lewis ou l'instabilité de l'acyliminium formé *in situ* peuvent expliquer ces échecs.

### 2.2.2.3 Voie 2: Réduction de la fonction oxime

Nous nous sommes alors tournés vers la deuxième voie exploratoire. Pour que cette dernière fonctionne, il faut en premier lieu réduire une fonction oxime. Ce type de réaction est largement documenté dans la littérature et ne devrait pas poser de problème. Ensuite, une fois la réduction effectuée, l'élimination du groupement X doit conduire à l'aldoxime correspondante **161**.

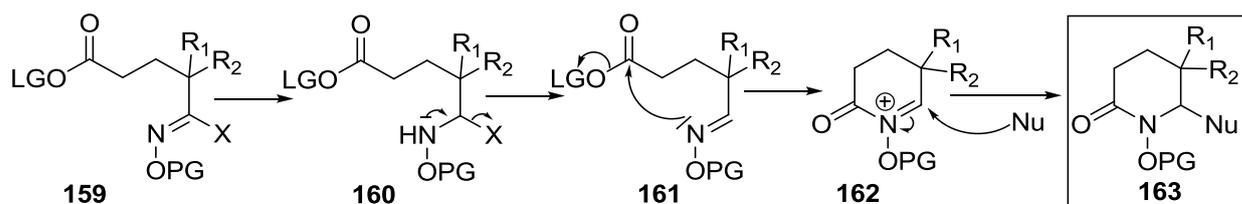
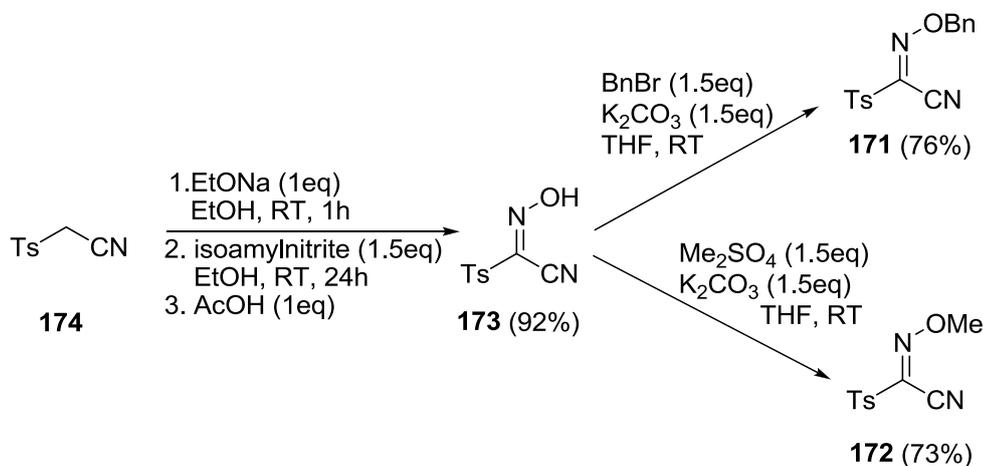


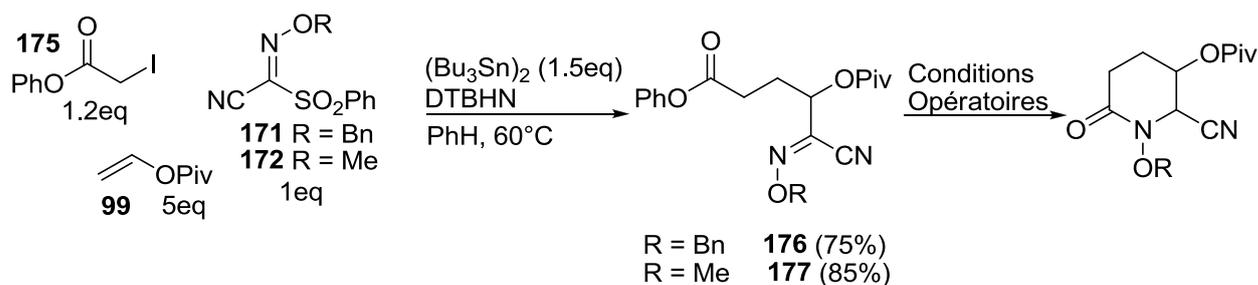
Schéma 64: Principe de la voie 2

Nous avons alors envisagé d'introduire un groupement cyano au pied de la sulfonyloxime. Celui-ci est très électroattracteur, peut se cliver facilement et sa stabilité en condition radicalaire ne devrait pas poser de problème. Nous espérons aussi ne pas rencontrer les mêmes problèmes que le groupe de Kim lors de nos tentatives de réduction.

Après adaptation d'anciens protocoles,<sup>111</sup> l'oxime libre **173** a été obtenue à partir du tosylacétonitrile commercial **174** en une seule étape après recristallisation avec un rendement de 92%. La protection de ce composé fournit les oximes **171** et **172** en deux étapes et une seule purification sur colonne avec des rendements de 76% et 73% respectivement (Schéma 65). Le groupe de Carreira a publié après nos travaux la synthèse de l'oxime **150** selon une voie similaire.<sup>104</sup>

Schéma 65: Synthèses des cétoximes activées **151** et **152**

Les oximes **171** et **172** ont alors été placées dans les conditions radicalaires de l'assemblage multicomposant et ont conduit aux produits attendus avec de bons rendements. Les expériences de réduction ont ensuite été testées sur ces cétoximes (Schéma 66).



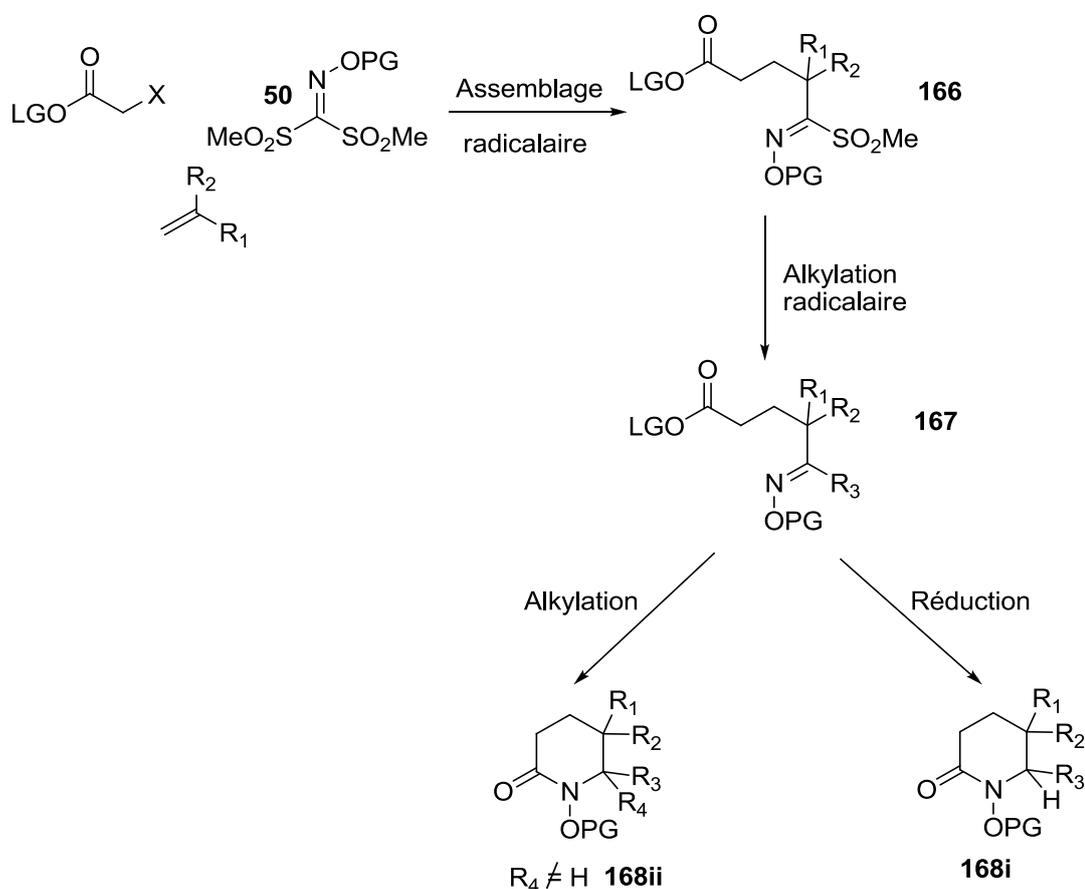
Entrée	Oxime	Conditions Opératoires	Résultat
1	<b>176</b>	NaBH <sub>3</sub> CN, AcOH 1,2 DCE, 0°C- $\rightarrow$ RF	No reaction
2	<b>177</b>	NaBH <sub>3</sub> CN, TFA THF, RT- $\rightarrow$ RF	RSM (62%)
3	<b>176</b>	NaBH <sub>4</sub> AcOH, 0°C- $\rightarrow$ RT	No reaction
4	<b>176</b>	BH <sub>3</sub> THF THF, 0°C- $\rightarrow$ RT	No reaction
5	<b>176</b>	Zn / NH <sub>4</sub> Cl <sub>sat</sub> MeOH, 0°C- $\rightarrow$ RT	No reaction

Schéma 66: Tentatives de réduction d'oximes activées

La cétoxime **176** se révèle particulièrement peu réactive dans les conditions de réduction. En effet, même en présence d'acide (qui active la fonction oxime) ou avec un réducteur puissant, la réaction n'évolue pas et le substrat de départ demeure inchangé (Entrées 1, 3-5, Schéma 66). Nous avons alors envisagé la possibilité que la densité électronique particulière de la liaison C=N ou que la gêne stérique puissent être à l'origine de ces échecs. Nous avons alors engagé l'oxime **177** dans des conditions réductrices très proches de celles testées avant. (Entrée 2, Schéma 66). Ainsi, de part le changement du groupement protecteur de l'oxime, nous espérons modifier la gêne stérique autour de la fonction C=N. Malheureusement, l'oxime **177** s'est aussi révélée inerte. Nos résultats corroborent ainsi ceux de Kim.<sup>107</sup> Le groupement cyano doit être responsable de cette absence de réactivité: un phénomène de push-pull des électrons entre le cyano et l'oxygène de l'oxime empêche peut être le bon déroulement de la réaction. Nous avons donc conclu que les cétoximes possédant un groupement fortement électroattracteur en position  $\alpha$  étaient très peu réactives dans des conditions réductrices.

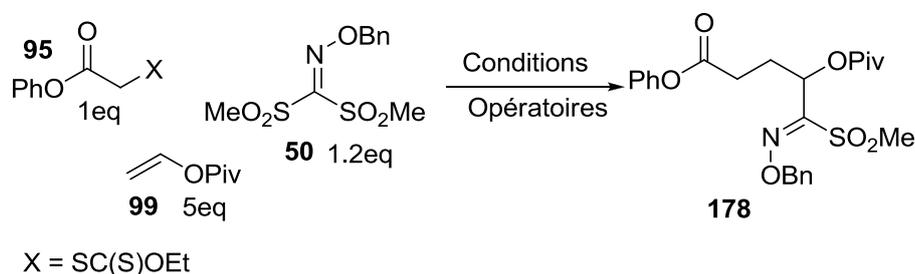
### 2.2.2.4 Voie 3: Alkylation de sulfonyloxime

Nous avons alors décidé de nous tourner vers une troisième approche avec beaucoup d'espoir car cette stratégie fait intervenir une alkyloxime qui devrait être beaucoup plus facile à réduire selon la littérature. En effet, si les deux étapes d'assemblage multicomposant et alkylation radicalaire fonctionnent comme prévu, la cétoxime **167** serait peut-être plus facile à réduire que **176** et **177** car elle ne possède aucun groupement électroattracteur au pied de la fonction oxime. On peut aussi envisager une seconde alkylation de cette fonction ce qui aboutirait *in fine* à la construction d'une pipéridinone avec 5 composants **168ii** (Schéma 67).



Mais avant tout, cette voie nécessite la mise en œuvre de l'assemblage radicalaire à 3 composants avec l'oxime bis-sulfonylée **50** donnant accès à l'oxime intermédiaire **166**. Le composé de départ a donc été synthétisé selon le protocole existant dans la littérature<sup>98</sup> puis mis en réaction dans les conditions classiques de la séquence multicomposant radicalaire. Les conditions opératoires ont été adaptées en modifiant la stœchiométrie des substrats de départ. L'oxime **50** est ajoutée en excès par rapport au

xanthate afin d'éviter tout risque de dialkylation. On remarquera aussi l'absence de dialkylétain dans le protocole expérimental. Comme l'a montré notre groupe, l'assemblage radicalaire multicomposant fonctionne aussi dans ces conditions.<sup>70</sup>



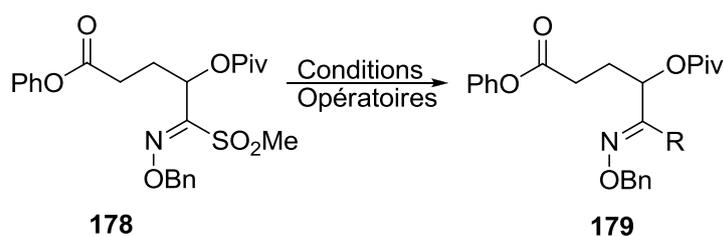
Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	DLP (0.5eq), PhH, 80°C	<b>178</b> (40%) + 20% mélange
2	AIBN (0.8eq), PhH, 80°C	<b>178</b> (12%) + <b>50</b> (89%)
3	DTBO <sub>2</sub> (0.8eq), PhCl, 140°C	<b>178</b> (20%) + dégradation

Schéma 68: Réaction multicomposant radicalaire impliquant la bis-sulfonyloxime

## 50

Lorsque la réaction est amorcée au DLP, le produit attendu se forme mais sa purification nécessite plusieurs chromatographies sur gel de silice car un sous-produit élue en même temps que le composé désiré. (Entrée 1, Schéma 68) D'après la RMN du mélange, il s'agirait de l'addition d'une molécule d'amorceur sur la bis-sulfonyloxime. Pour s'affranchir de ces problèmes de purification, nous avons testé deux autres amorceurs. (Entrées 2-3, Schéma 68) Les meilleurs résultats sont ainsi obtenus avec le di-tertbutyle peroxyde, bien que la température élevée de la réaction entraîne l'apparition de produit de dégradation.

Une fois l'oxime **178** obtenue pure, la seconde réaction d'alkylation radicalaire a été mise en place. Nous avons repris les conditions expérimentales utilisées par Kim lors de dialkylation de la même bis-sulfonyloxime. Cependant, aucune réaction n'est observée et le produit de départ est réisolé avec un rendement de 51% (Entrée 1, Schéma 69). Nous avons supposé que le iodure d'éthyle est trop volatil et nous avons alors employé le iodure de décyle. Mais le même résultat est observé (Entrée 2, Schéma 69). Nous avons alors employé nos propres conditions mais le milieu réactionnel se dégrade rapidement (Entrée 3, Schéma 69).



Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	Et-I (5eq), (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> , hν, EtOH, 5h, 24°C	<b>178</b> (51%)
2	Dec-I (5eq), (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> , hν, EtOH, 5h, 24°C	<b>178</b> (44%)
3	Et-I, (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> , DTBHN, PhH, 1.5h, 60°C	<b>178</b> (28%) + dégradation

Schéma 69: Tentatives d'alkylation radicalaire sur la sulfonyloxime **156**

Aucune tentative d'alkylation sur l'oxime sulfonylée **178** n'a fonctionné. Cette oxime paraît complètement inerte aux conditions réactionnelles pourtant employées avec succès dans l'alkylation de substrats très similaires. La gêne stérique occasionnée par l'ester de pivalate ou un autre groupement est peut-être une explication à ces échecs.

### 2.2.3 Conclusion

Malgré les différentes stratégies étudiées, aucune des cibles envisagées n'a été synthétisée. Les aldoximes et cétoximes activées se sont révélées inertes aux multiples conditions de cyclisation testées. Nous n'avons donc pas pu obtenir l'intermédiaire possédant une structure de type N-acyliminium permettant d'ajouter un quatrième composant sur le squelette pipéridinone. De même, les tentatives d'alkylation d'oximes sulfonylées issues d'assemblages radicalaires ont elles aussi échouées.

Cependant, la réaction d'assemblage radicalaire à trois composants a démontré sa très grande robustesse et sa tolérance envers des accepteurs inédits. Nous avons donc pensé à changer la nature de ce composant et d'employer à la place un accepteur C=N plus réactif tant du point de vue radicalaire que ionique: les hydrazones.

Sources Bibliographiques

51. Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J. Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.
70. Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663.
74. (a) Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistara, V. *Synthesis-Stuttgart* **2001**, 1903-1931; (b) Corsaro, A.; Chiacchio, M. A.; Pistara, V. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 482-501.
75. (a) Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549-551; (b) Enders, D., In *Asymmetric Synthesis*, Morrisson, J. D., Ed. Academic Press: Orlando, 1984; Vol. 3, pp 275-339; (c) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
76. (a) Hunt, J. C. A.; Lloyd, C.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Takle, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3443-3454; (b) Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1341-1351.
77. Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Naito, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6745-6751.
78. Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Naito, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1415-1418.
79. (a) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543; (b) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285-13293; (c) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 532-535.
80. Chan, C.-W.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3926-3929.
81. (a) Namboothiri, I. N. N.; Hassner, A., Stereoselective intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions. In *Stereoselective Heterocyclic Synthesis Iii*, 2001; Vol. 216, pp 1-49; (b) Rai, K., Heterocycles via Oxime Cycloadditions. In *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II*, Hassner, A., Ed. Springer Berlin / Heidelberg: 2008; Vol. 13, pp 1-69.
82. (a) Grigg, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 593-603; (b) Grigg, R.; Thianpantangul, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 653-656.
83. Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 559-562.
84. (a) Donegan, G.; Grigg, R.; Heaney, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 609-612; (b) Barr, D. A.; Donegan, G.; Grigg, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 1550-1551; (c) Grigg, R.; Jordan, M.; Tangthongkum, A.; Einstein, F. W. B.; Jones, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 47-57.
85. (a) Frederickson, M.; Grigg, R.; Markandu, J.; Redpath, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2225-2226; (b) Lathbury, D. C.; Shaw, R. W.; Bates, P. A.; Hursthouse, M. B.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 2415-2424; (c) Kinsman, R.; Lathbury, D.; Vernon, P.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 243-244.
86. (a) Radhakrishna, A. S.; Sivaprakash, K.; Singh, B. B. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1625-1629; (b) Wang, K. W.; Fu, X. L.; Liu, J. Y.; Liang, Y. J.; Dong, D. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1015-1018.
87. Grundman, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 476-8.

88. DiazOrtiz, A.; DiezBarra, E.; delaHoz, A.; Moreno, A.; GomezEscalonilla, M. J.; Loupy, A. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1021-1030.
89. Frie, J. L.; Jeffrey, C. S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397.
90. Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett* **2004**, 1140-1157.
91. (a) Miyabe, H.; Shibata, R.; Sangawa, M.; Ushiro, C.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11431-11444; (b) Miyabe, H.; Shibata, R.; Ushiro, C.; Naito, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 631-634.
92. (a) Miyabe, H.; Fujii, K.; Naito, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 569-572; (b) Miyabe, H.; Fujii, K.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 381-390.
93. (a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189-9193; (b) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 1148-1150; (c) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5043-5047.
94. Kitamura, M.; Mori, Y.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2373-2376.
95. Kitamura, M.; Ihara, Y.; Uera, K.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1552-1560.
96. Kim, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 809-822.
97. Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
98. Kim, S.; Yoon, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982-5983.
99. Kim, S.; Yoon, J. Y.; Lee, I. Y. *Synlett* **1997**, 475-476.
100. QuicletSire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209-1210.
101. Kim, S.; Song, H. J.; Choi, T. L.; Yoon, J. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2524-+.
102. Kim, S.; Lim, C. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1219-1222.
103. Schaffner, A. P.; Darmency, V.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847-5849.
104. Gaspar, B.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13214-13215.
105. (a) Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758-5760; (b) Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4519-4522.
106. (a) Frank, K. E.; Aube, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7239-7242; (b) Frank, K. E.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 655-666; (c) Judd, W. R.; Ban, S.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13736-13741.
107. Kim, S.; Kavali, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7189-7191.
108. Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491-3494.
109. Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16854-+.
110. Heine, N.; Ast, T.; Schneider-Mergener, J.; Reineke, U.; Germeroth, L.; Wenschuh, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9919-9930.
111. (a) van Schoor, A.; Schumann, W.; Lust, S.; Flemming, H. Fungicidal phenylsulfonyl imino nitriles. 1141487, 19600423., 1962; (b) Bayer, H.; Sauter, H.; Benoit, R.; Mueller, R.; Ammermann, E.; Lorenz, G. Preparation of 2-[2-(iminooxymethyl)phenyl]-2-(methoximino)thioacetimidates as pesticides and agrochemical fungicides. 94-118383 656352, 19941123., 1995.



## 2.3 Les hydrazones en chimie radicalaire

Les hydrazones sont reconnues comme des substrats plus stables dans des conditions d'hydrolyse et aussi comme des accepteurs plus réactifs dans des conditions radicalaires que les imines.<sup>42, 112</sup> C'est pourquoi la fonction hydrazone a reçu une attention particulière dans le domaine de la chimie radicalaire. Les différentes additions radicalaires sur les hydrazones seront tout d'abord présentées puis les résultats impliquant l'emploi de N-acylhydrazones dans des processus radicalaires multicomposant seront développés.

### 2.3.1 Les hydrazones en chimie radicalaire

Les propriétés d'accepteurs de radicaux des hydrazones ont fait l'objet d'importants travaux. Les hydrazones sont généralement considérées comme des composés plus réactifs envers une addition radicalaire que d'autres substrats incorporant une liaison C=N<sup>112</sup> (imine, oxime, nitro). Bien que le groupe de Naito ait montré que l'addition radicalaire sur une N,N-dialkylhydrazone est possible uniquement si celle-ci est activée,<sup>91</sup> plusieurs protocoles d'addition radicalaire sur ce type de substrats ont été développés par la suite (Schéma 70).

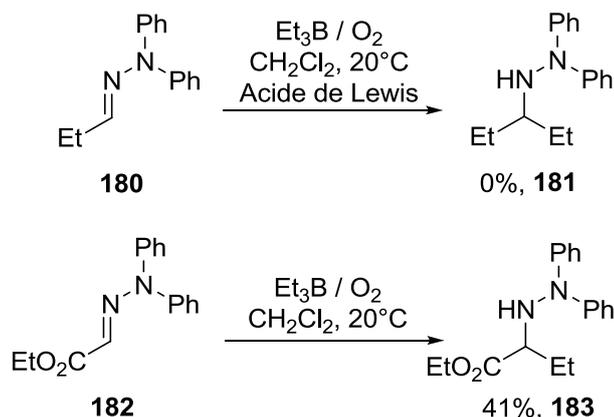
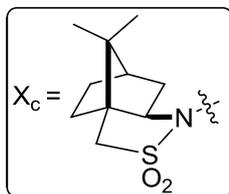
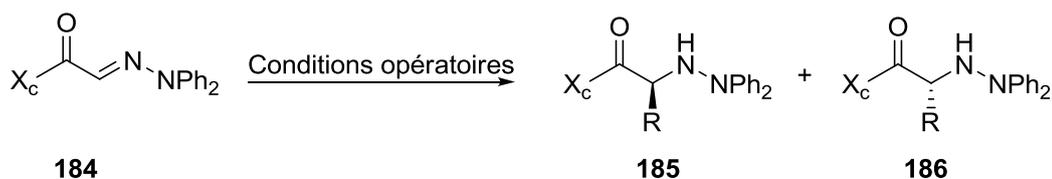


Schéma 70: Réactions radicalaires sur différentes hydrazones

Ainsi, le groupe de Naito a réalisé une addition diastéréosélective sur une N,N-diphénylhydrazone comportant l'auxiliaire chiral d'Oppolzer. Quelque soit le système d'initiation choisi, les résultats sont excellents (Schéma 71).<sup>113</sup>

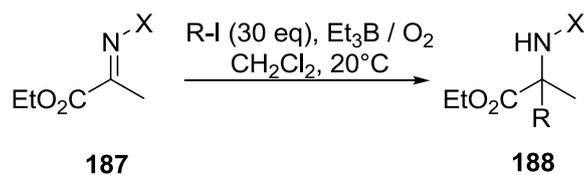


Conditions opératoires A:  
 R-I, Zn, NH<sub>4</sub>Cl sat, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1)  
 Conditions opératoires B:  
 R-I, In, H<sub>2</sub>O, 20°C

Entrée	Conditions opératoires	R-I	Rdt	d.r. ( <b>185:186</b> )
1	A	<sup>i</sup> Pr	80%	93 : 7
2	A	<sup>t</sup> Bu	84%	98 : 2
3	B	<sup>i</sup> Pr	53%	92 : 8
4	B	<sup>t</sup> Bu	79%	99 : 1

Schéma 71: Alkylation asymétrique d'hydrazones

Cependant, dès que l'électrophilie du carbone de la fonction hydrazone diminue et que l'encombrement stérique augmente, les additions radicalaires développées ci-dessus ne sont plus efficaces comme le montre le schéma 72 (entrées 3-4). Seules les N-acylhydrazones, plus réactives que les N,N-dialkylhydrazones conduisent à des résultats satisfaisants. (Schéma 72, entrées 4-7).<sup>114</sup>

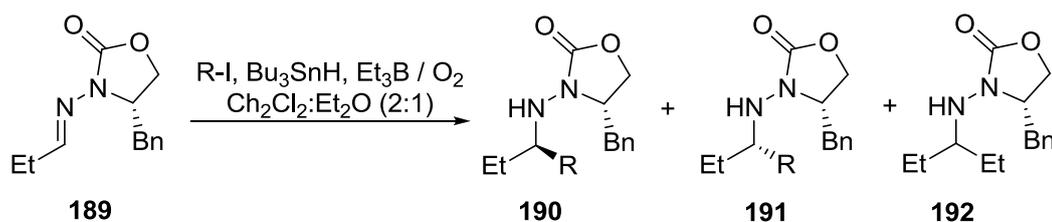


Entrée	X	R-I	Acide de Lewis	Rdt
1	OBn	Et	-	0%
2	OBn	Et	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	0%
3	NPh <sub>2</sub>	Et	-	0%
4	NPh <sub>2</sub>	Et	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	0%
5	NHBz	Et	-	84%
6	NHBz	<sup>i</sup> Pr	-	53%
7	NHBz	<sup>t</sup> Bu	-	79%

Schéma 72: Etude d'alkylation comparée entre des oximes, diphenylhydrazones et acylhydrazones

Cette classe d'hydrazones a été employée plus tard dans des réactions radicalaires. Le groupe de Friestad a intensément développé plusieurs additions radicalaires sur ce type de substrat.<sup>112</sup> Nous ne présenterons ici qu'une partie de ces travaux.

Des radicaux secondaires et tertiaires ont été additionnés efficacement sur la N-acylhydrazone non activée **189**. Ici aussi, l'auxiliaire chiral (oxazolidinone d'Evans) placée sur l'atome d'azote terminal de l'hydrazone permet d'obtenir un diastéréocontrôle excellent. Un sous-produit issu de l'attaque d'un radical Et<sup>•</sup> (**192**) peut dans certains cas être isolé (Schéma 73).<sup>115</sup>



Entrée	Acide de Lewis	R-I	Rdt	d.r. (190:191)	190:192
1	-	iPr	0%	N/A	N/A
2	ZnCl <sub>2</sub>	iPr	60%	99 : 1	91 : 9
3	ZnCl <sub>2</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	59%	96 : 4	-
4	ZnCl <sub>2</sub>	<sup>t</sup> Bu	54%	95 : 5	-

Schéma 73: Réactions radicalaires sur des acylles hydrazones

D'autres alkylations faisant intervenir des systèmes sans étain ont aussi été développées.

Enfin, les travaux les plus récents sur ce type de substrats concernent l'addition radicalaire énantiosélective. Le groupe de Friestad a été le premier à publier une version impliquant un acide de Lewis en présence de ligands chiraux.<sup>116</sup> Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le triflate de cuivre et le ligand **195**. Il est à noter que cette addition ne s'effectue de manière énantiosélective qu'avec l'hydrazone **194** dérivée du valérolactame. Lorsque l'hydrazone **193** est mise en réaction, aucune induction énantiosélective n'est détectée (Schéma 74)

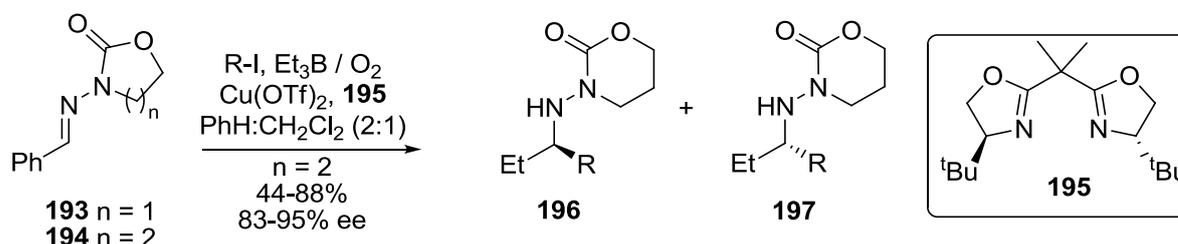
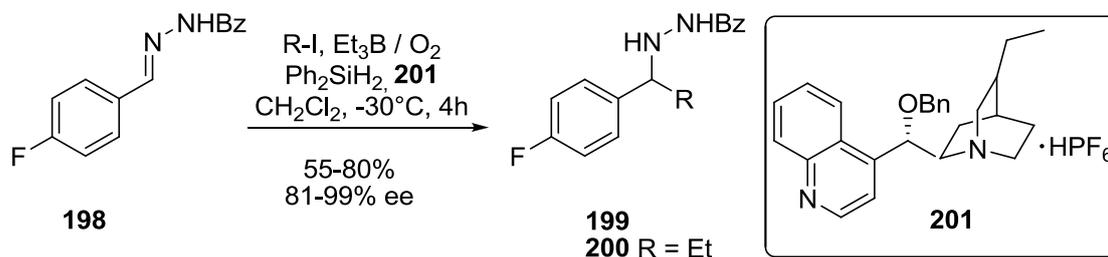


Schéma 74: Alkylations énantiosélectives d'hydrazones développées par Friestad

Plus récemment, le groupe de Jang a publié une addition radicalaire énantiosélective sur la benzoylhydrazone **198** sans étain en présence d'inducteurs de type alcaloïdes de cinchona. Le silane présent dans le milieu agit comme donneur d'hydrogène et médiateur de chaîne. Ici aussi, la présence de sous-produits issus de l'attaque de

l'hydrazone par un radical  $\text{Et}^\bullet$  ne peut être empêchée et le composé **200** est ainsi isolé avec un rendement d'environ 10%.<sup>117</sup>



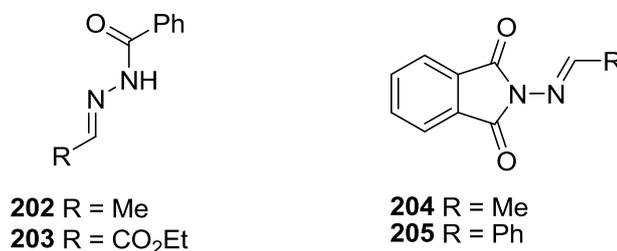
Les N-acylhydrazones sont donc des composés particulièrement réactifs lors d'une addition radicalaire. La facilité d'accès à cette famille de substrats ainsi que les conditions d'alkylation douces ont permis un large développement de réactions débouchant *in fine* sur la synthèse d'amines hautement fonctionnalisées ou énantiomériquement enrichies.<sup>112, 118</sup>

Devant le potentiel de cette fonction, nous avons voulu tester ce type de substrat en lieu et place de l'oxime dans une réaction multicomposant radicalaire.

### 2.3.2 Alkylations radicalaires de N-acylhydrazones

Avant de remplacer directement l'oxime par une acylhydrazone dans une réaction multicomposant, la réactivité radicalaire de différentes N-acylhydrazones a tout d'abord été éprouvée.

Nous avons synthétisé 2 types d'acylhydrazones:



Les hydrazones de type **202-203** sont acycliques et très proches du modèle utilisé par Jang. La nature du groupement sur le carbone de l'hydrazone permettra de contrôler sa réactivité.

Les hydrazones de type **204-205** portent un cycle sur l'azote terminal de l'hydrazone. Ce modèle s'apparente à celui développé par Friestad et est doublement activé en raison de la présence du groupement phtalimide.

Suivant les protocoles décrits par Friestad, les benzoylhydrazones **202** et **203** ont été alkylées très efficacement en moins de 2 heures (Schéma 77)

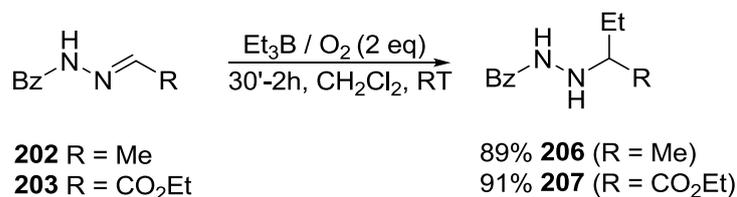


Schéma 77: Alkylation de benzoylhydrazones

Dans le cas de la deuxième classe d'hydrazone testée, l'addition radicalaire s'effectue proprement sur le composé **204** mais avec un rendement modeste (Schéma 78).

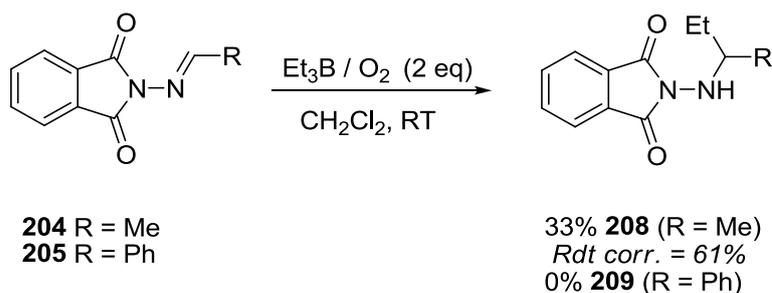
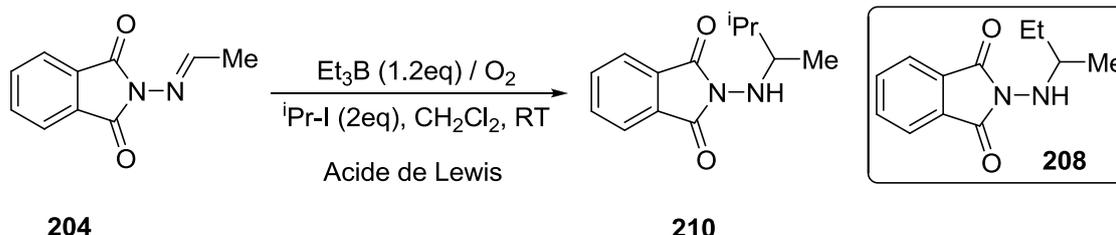


Schéma 78: Alkylation de phtalhydrazones

L'hydrazone **204** étant réactive dans des conditions radicalaires, nous avons ensuite voulu améliorer la conversion de cette réaction en activant l'hydrazone par l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel. D'autre part, nous avons voulu savoir si l'ajout d'un autre type de radical qu'Et• était possible, nous avons donc employé de l'iodure d'isopropyle comme source de radicaux carbonés. Les résultats obtenus sont consignés dans le schéma 79.



Entrée	Acide de Lewis	Rdt	Rdt corr.
1	none	27%	43%
2	ZnCl <sub>2</sub>	27%	37%
3	InCl <sub>3</sub>	2%	4%
4	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	dégradation	
5	Cu(OTf) <sub>2</sub>	dégradation	
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	dégradation	

Schéma 79: Alkylation de **204** assistée par des acides de Lewis

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'aucun acide de Lewis n'est présent dans le milieu réactionnel (entrée 1, schéma 79). Seuls ZnCl<sub>2</sub> et InCl<sub>3</sub> sont compatibles avec le substrat de départ mais n'améliore pas la conversion de la réaction. Les autres acides de Lewis testés ont dégradé rapidement l'hydrazone **204**. Il faut aussi noter que le sous-produit **208** n'a pas été détecté lors de cette réaction.

Il a alors été décidé de n'utiliser qu'uniquement les hydrazones "acycliques" de structure de type **202-203** pour la suite de l'étude sur les processus radicalaires multicomposant. Celles-ci sont suffisamment réactives envers une addition radicalaire comparativement aux hydrazones **204-205**.

### 2.3.3 Comportement des N-acylhydrazones dans un processus radicalaire multicomposant

Dans le but de trouver une solution de substitution à l'emploi d'oximes dans des processus multicomposant, pour des raisons développées dans le chapitre précédent, les N-acylhydrazones représentent de bons candidats au vu de leur réactivité.

Aucune réaction multicomposant radicalaire n'a été publiée à ce jour avec une hydrazone en tant qu'accepteur de radicaux. Nous avons décidé de reprendre des conditions similaires à celles employées lors de processus impliquant des oximes. Nous avons donc réalisé la réaction suivante (Schéma 80).

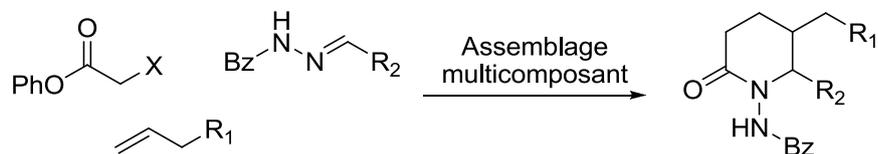
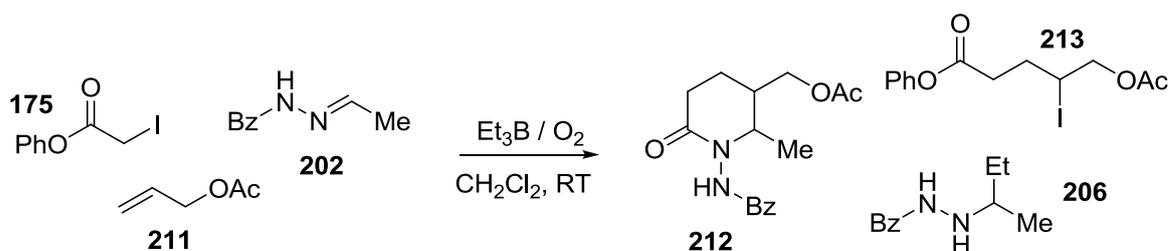


Schéma 80: Assemblage radicalaire multicomposant impliquant une hydrazone

La première réaction radicalaire multicomposant a été effectuée en un seul pot en présence de l'iodure **175**, de l'acétate allylique **211** et de l'hydrazone **202**. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la quantité de iodure **175** est amenée à 2 équivalents (Schéma 81).



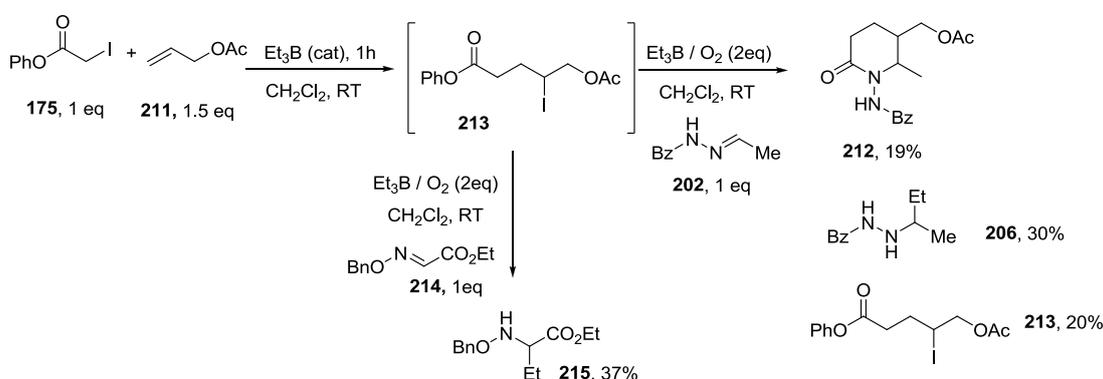
Entrée	<b>175</b>	<b>211</b>	<b>202</b>	Et <sub>3</sub> B	<b>212</b>	<b>213</b>	<b>206</b>
1	1.5 eq	5 eq	1 eq	1.5 eq	Traces	43%	36%
2	1.5 eq	5 eq	1 eq	2 eq	16%	14%	11%
3	2 eq	5 eq	1 eq	2 eq	<b>18%</b>	non isolé	10%

Schéma 81: Assemblage multicomposant one pot de **212**

Lorsque 1.5 équivalents de triéthylborane et de iodure **175** sont utilisés le produit issu du transfert d'atome d'iode entre l'iodure **175** et l'acétate allylique **211** est formé majoritairement (43%). Un autre sous-produit isolé est l'hydrazine **206** issue de l'attaque de l'hydrazone **202** par un radical Et<sup>•</sup> provenant de la décomposition du triéthylborane. Le produit désiré est uniquement détecté sous formes de traces sur le spectre RMN du mélange brut (entrée 1, schéma 81). La quantité de triéthylborane a ensuite été augmentée pour favoriser la formation du radical issu de l'abstraction de l'iode de **213**.

Le produit de transfert d'atome est isolé avec un rendement moindre (14%) et la quantité du sous-produit **206** formé diminue même (alors que la quantité de triéthylborane a augmenté dans le milieu). L'hydrazine attendue est obtenue avec un rendement de 16% (entrée 2, schéma 81). L'augmentation de la quantité de iodure dans le milieu censé favoriser la formation du radical issu de **213** n'apporte qu'une légère amélioration du rendement de la réaction envers le produit désiré (entrée 3, schéma 81). Ces résultats montrent la faible réactivité de l'hydrazone **202** vis-à-vis des radicaux nucléophiles.

Afin d'éviter la formation du produit de transfert **213** au détriment de **212**, un processus radicalaire séquentiel a été testé (Schéma 82).

Schéma 82: Assemblage multicomposant séquentiel de **212**

Le iodure secondaire **213** est formé avec un rendement quasi quantitatif selon le protocole de Oshima et est utilisé directement dans l'étape suivante sans purification après simple évaporation du mélange brut réactionnel. Le produit désiré est alors isolé avec un rendement de 19% ainsi que l'hydrazine **206** (30%). Cependant, cette addition est loin d'être efficace car le iodure de départ est réisolé à hauteur de 20%. Afin de comparer la réactivité entre une acylhydrazone et une oxime activée, le iodure **213** a été placé en présence de l'oxime **214** dans les conditions réactionnelles utilisées précédemment. Seul le produit d'addition du radical  $\text{Et}^\bullet$  sur l'oxime (**215**) est isolé à l'issue de la réaction.

Bien que les acylhydrazones constituent des accepteurs normalement plus réactifs que les oximes, la présence de sous-produits inhérents aux conditions d'amorçage rend ces substrats peu attractifs. Nous avons donc décidé d'utiliser l'étain en tant que médiateur de chaîne afin d'éviter toute formation de sous-produits.

### 2.3.4 Synthèse de sulfonyles hydrazones

Dans le but d'établir un processus radicalaire multicomposant en présence d'étain, similaire à celui utilisé avec les sulfonyloximes,<sup>97</sup> nous avons décidé de synthétiser la sulfonylhydrazone **216** (Schéma 83).

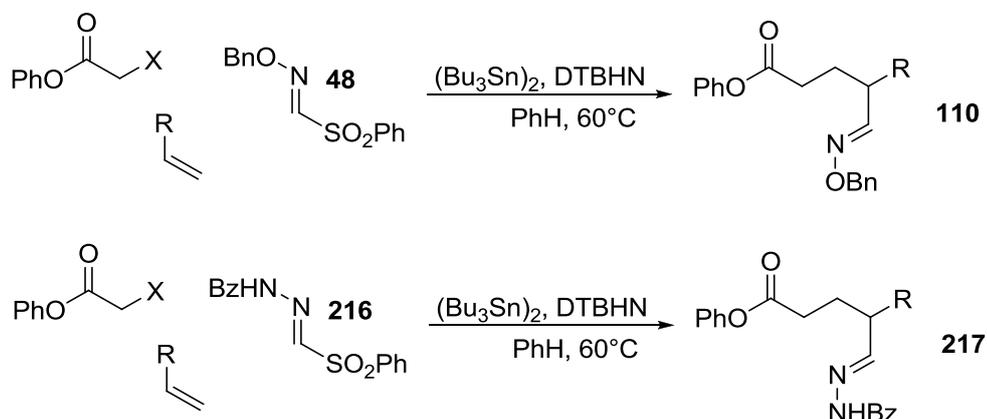


Schéma 83: Approche multicomposant impliquant l'hydrazone **386**

De cette façon, l'hydrazone **217** devait être plus réactive envers des réactions d'addition ou de cyclisation que l'aldoxime **110** que nous n'avons pas réussi à valoriser.

La première approche vers le substrat **216** a été réalisée selon la voie de synthèse développée pour les sulfonyloximes (Schéma 84).

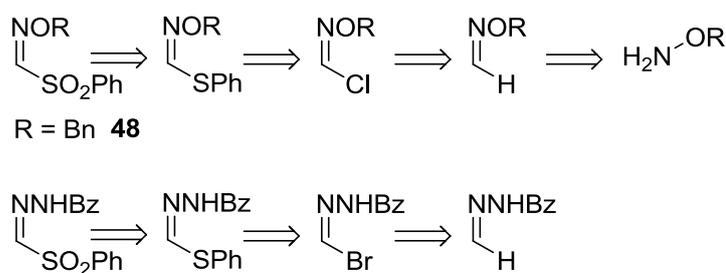
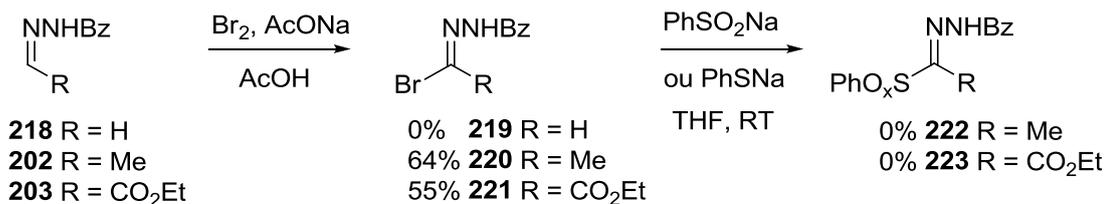


Schéma 84: Rétrosynthèse de première génération

Ainsi, en partant de l'hydrazone issue du formaldéhyde, une bromation (plus facile à réaliser que la chloration) fournirait la bromohydrazone correspondante. Puis la sulfuration et l'oxydation finale devrait permettre d'atteindre la sulfonylhydrazone désirée. Nous avons donc engagé 3 hydrazones de structure différente (**203-204** et **218**) dans cette séquence réactionnelle pour aboutir à un panel de sulfonylhydrazones utilisables lors d'un processus radicalaire.


 Schéma 85: Formation de bromohydrates **222** et **223**

Seules les deux bromo-acylhydrazones substituées ont pu être caractérisées et isolées avec des rendements satisfaisants. L'hydrazone issue du formaldéhyde n'est pas stable dans ces conditions (Schéma 85). L'étape suivante s'est révélée plus problématique: en effet, la sulfuration des bromohydrates a conduit à leur dégradation complète et rapide. Nous avons alors abandonné cette voie d'accès pour étudier une autre approche.

Notre deuxième approche repose sur une construction "de bas en haut" de la sulfonylhydrazone **216**. Le groupement sulfonyle sera présent dès le début de la synthèse et c'est la fonction hydrazone qui va être construite à partir d'un diazo (Schéma 86).

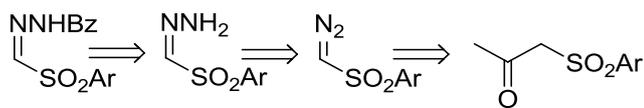
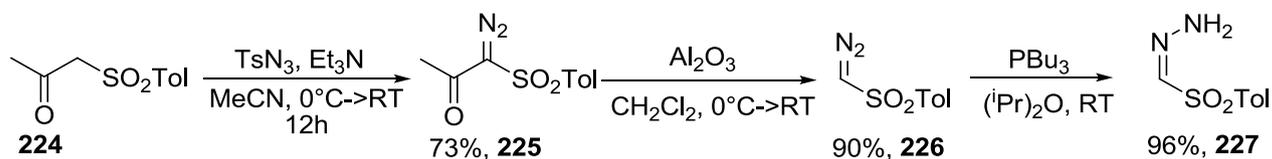


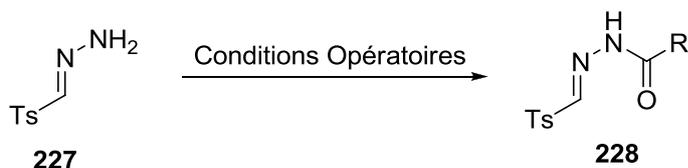
Schéma 86: Rétrosynthèse de deuxième génération

A partir de la sulfone commerciale **224**, la diazotation fournit le composé **225** avec un rendement satisfaisant.<sup>119</sup> La fragmentation du composé **225** en présence d'alumine neutre fournit le diazo attendu **226** dans des rendements similaires à ceux décrits dans la littérature.<sup>119b, 120</sup> Enfin, la réduction de la fonction diazo en hydrazine se déroule correctement en présence de phosphine de tributyle pour livrer le composé<sup>121</sup> attendu **227** avec un rendement de 63% à partir de **224** et ce à l'échelle de plusieurs grammes (Schéma 87)


 Schéma 87: Séquence de synthèse de la sulfonylhydrazine **227**

Les différentes tentatives d'acylation de l'hydrazine **227** se sont toutes révélées infructueuses.<sup>121</sup> Bien que les produits de la réaction soient clairement identifiés par RMN du mélange brut réactionnel, aucun d'entre eux n'a pu être isolé. Les

acylhydrazones semblent être très enclins à l'hydrolyse et sont très instables à l'air libre (Schéma 88).



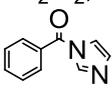
Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	BzCl (1.1eq), pyr (3eq) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 2h	Pas de réaction
2	BzCl (<1.5eq), pyr (3eq) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 2h	Mélange complexe
3	 THF, RT	RSM (76%)
4	AcCl (4eq), Amberlyst-A21 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	Rdt brut 81% mais hydrolyse très rapide

Schéma 88: Tentatives d'acylation de l'hydrazine **227**

Le substrat s'est révélé inerte aux tentatives de benzoylation ou s'est dégradé rapidement. Un groupement acétyle a également été introduit par réaction avec le chlorure d'acide correspondant, mais le produit n'a pas été isolé et caractérisé rigoureusement du fait de son instabilité.

### 2.3.5 Conclusion

Bien que les N-acyles hydrazones soient des accepteurs prometteurs, leur réactivité face aux conditions d'amorçage radicalaire a empêché leur utilisation dans des processus multicomposant sans étain. Les sulfonylhydrazones requises pour une transposition de la réaction radicalaire multicomposant employant des oximes n'ont pu être synthétisées. Ce substrat a alors été abandonné et nous nous sommes ensuite tournés vers une valorisation des aldoximes issues de montage radicalaires par réaction de cycloaddition.

Sources Bibliographiques

42. (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543-17594; (b) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461-5496.
91. (a) Miyabe, H.; Shibata, R.; Sangawa, M.; Ushiro, C.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11431-11444; (b) Miyabe, H.; Shibata, R.; Ushiro, C.; Naito, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 631-634.
97. Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
112. Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157-3172.
113. Ueda, M.; Miyabe, H.; Nishimura, A.; Sugino, H.; Naito, T. *Tet. Asym.* **2003**, *14*, 2857-2859.
114. Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324-3327.
115. (a) Friestad, G. K.; Draghici, C.; Soukri, M.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6330-6338; (b) Friestad, G. K.; Marie, J. C.; Suh, Y. S.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7016-7027; (c) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329-8330; (d) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922-9923.
116. Friestad, G. K.; Shen, Y. H.; Ruggles, E. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5061-5063.
117. Jang, D. O.; Kim, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16152-16153.
118. Kim, S. Y.; Kim, S. J.; Jang, D. O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13046-13048.
119. (a) Davies, H. M. L.; Houser, J. H.; Thornley, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7529-7534; (b) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042-5043.
120. Weatherhead-Kloster, R. A.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 171-174.
121. Yasui, E.; Wada, M.; Takamura, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1652-1654.



## 2.4 Vers la formation d'hétérocycles via une séquence tandem assemblage multicomposant radicalaire / cycloaddition.

### 2.4.1 Introduction et stratégie

Suite aux échecs de post-fonctionnalisation des oximes et à l'impossibilité de conduire l'assemblage radicalaire multicomposant avec une hydrazone sulfonylee, nous avons décidé de modifier entièrement notre stratégie et de nous tourner vers la synthèse d'hétérocycles par cycloaddition sur des oximes.

Les cycloadditions à partir d'oximes sont des réactions très documentées. Comme cela a été présenté en 2.1.3, une grande variété d'hétérocycles peut être accessible à partir de substrats simples et dans des conditions relativement douces. Le groupe de Grigg a été pionnier dans ce domaine en étudiant la formation de nitrones à partir d'oximes libres. Trois des méthodologies développées par son équipe<sup>82a, 122</sup> sont présentées schéma 89.

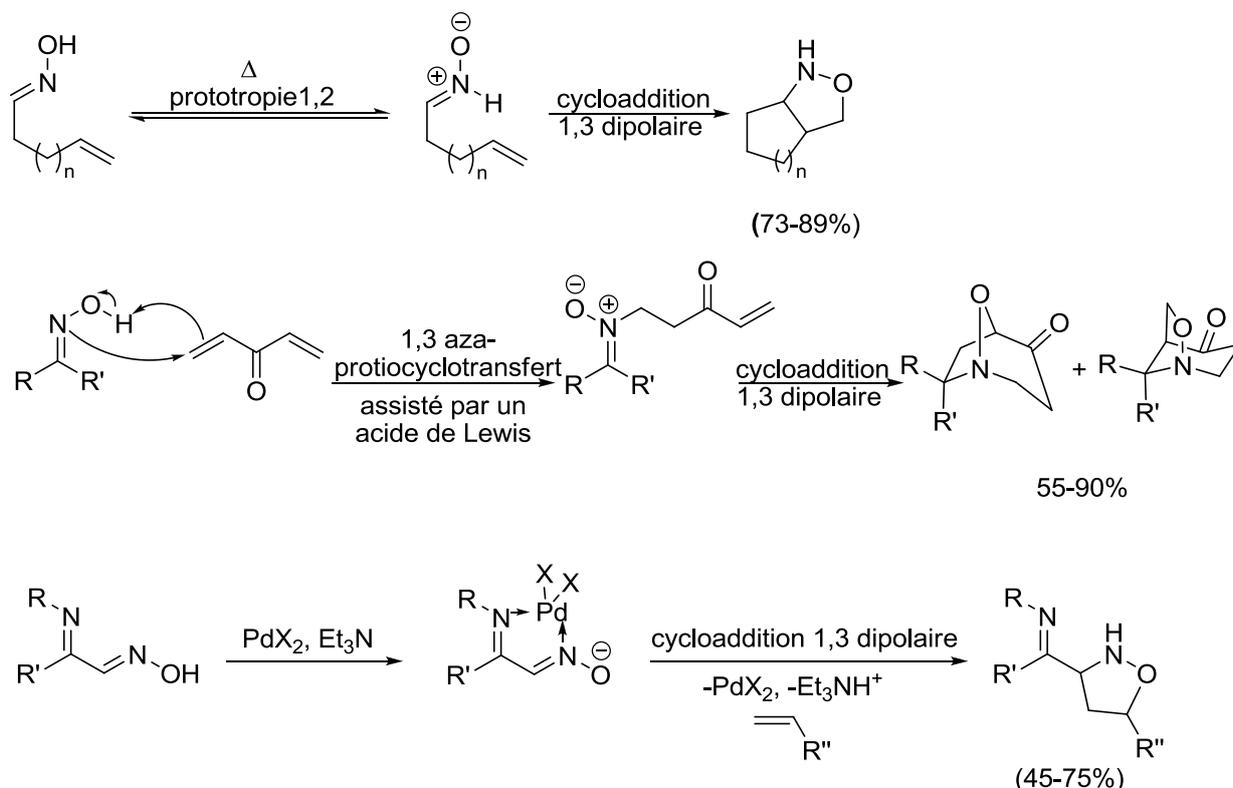


Schéma 89: Cycloadditions développées dans le groupe de Grigg

Le groupe de Grigg a aussi élaboré un type de cycloaddition où la nitronne est générée intramoléculairement. La cyclisation 1,3-dipolaire peut ensuite se faire intermoléculairement ou bien intramoléculairement. Voici deux exemples illustrant ces deux voies:

Un protocole one-pot a été développé dans lequel l'oxime libre **229** vient déplacer le chlore pour former la nitronne cyclique stable à 5 chaînons **229i**. Celle-ci effectue ensuite une cycloaddition sur un dipolarophile activé présent dans le milieu pour conduire au composé tricyclique **230** avec de bons rendements (Schéma 90).<sup>123</sup>

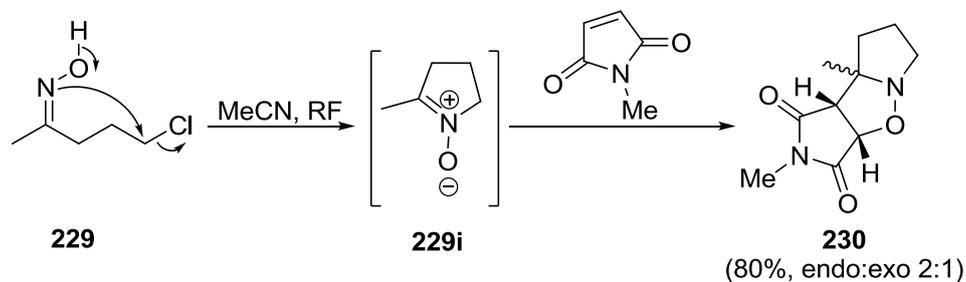


Schéma 90: Formation intramoléculaire de nitronne cyclique

Une variante entièrement intramoléculaire a été étudiée par le groupe de Coldham qui a abouti à l'élaboration de précurseurs avancés d'alcaloïdes marins (Schéma 91)<sup>124</sup>

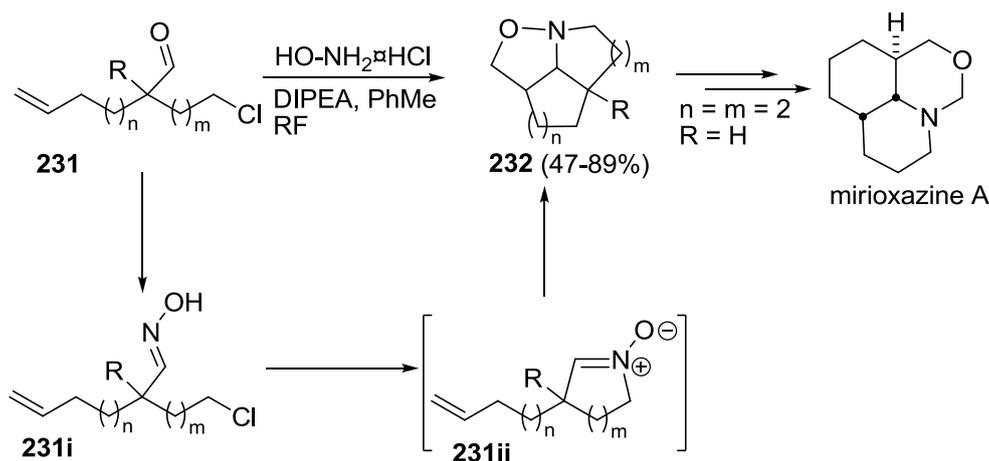
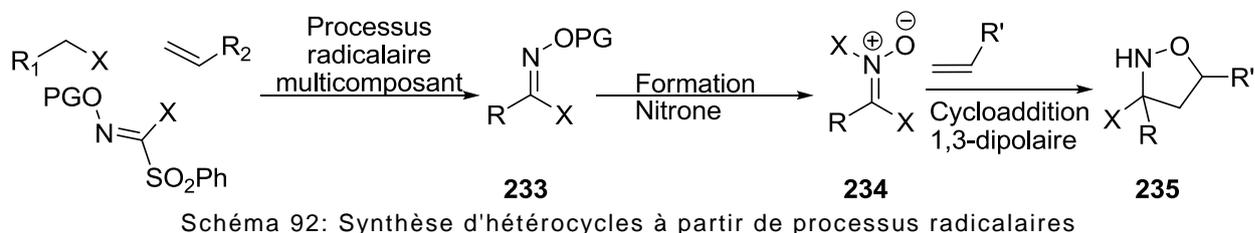


Schéma 91: Synthèse de la Mirioxazine A par le groupe de Colham

Cependant, dans la plupart des cas, les oximes mises en jeu sont synthétisées à partir de l'aldéhyde correspondant; ce qui implique de réaliser la synthèse d'un composé polyfonctionné (pour ainsi accéder à un hétérocycle le plus fonctionné possible) souvent peu stable. Notre approche directe et facile à mettre en œuvre possède l'avantage de fournir directement une oxime polysubstituée.

Nous avons donc décidé de d'abord former une nitronne activée de façon intermoléculaire. En effet, la génération intramoléculaire nécessite l'emploi de substrats jusqu'à présent inutilisés en conditions radicalaires.

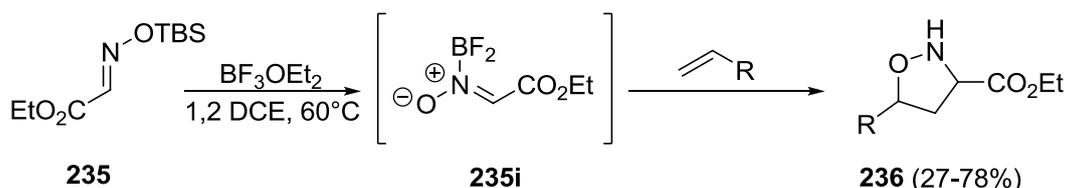
Ce premier axe de recherche permet d'obtenir une voie d'accès rapide à des isoxazolidines multifonctionnalisées. Si l'on arrive à trouver des conditions opératoires pour générer *in situ* la nitrone **234** issue de l'oxime **233** par assemblage radicalaire, il y a alors de bonnes chances pour réaliser la synthèse de tels hétérocycles selon un processus 4 composants en un seul pot (Schéma 92).



Nous avons donc cherché un groupe protecteur de l'oxime **233** qui soit stable en conditions radicalaires et facilement clivable pour aboutir rapidement à la nitrone **234**.

#### 2.4.2. A la recherche du groupement protecteur adéquat

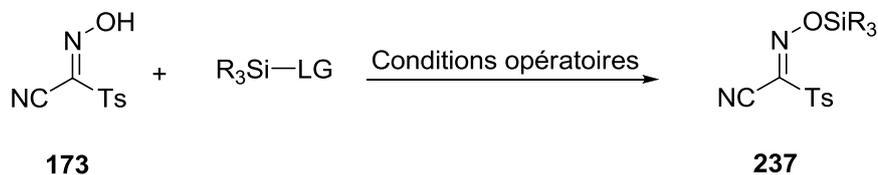
Après une recherche bibliographique, nous avons envisagé de synthétiser l'oxime O-silylée **235**. En effet, le groupe de Tamura a développé une méthodologie très intéressante et particulièrement adaptée à notre stratégie.<sup>125</sup> Lorsque l'oxime activée **235** est mise en présence de  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  et d'un dipolarophile dans le dichloroéthane, le cycloadduit **236** est formé avec de bons rendements et avec un bon diastéréocontrôle. Le groupement silylé est très labile en présence d'un acide de Lewis, ce qui fournit la nitrone activée **235i**. Celle-ci peut ensuite réagir *in situ* avec l'alcène et aboutir dans une procédure one-pot aux cycloadduits désirés (Schéma 93).



Il convient cependant de noter que la réaction fonctionne beaucoup moins bien si une oxime non activée est utilisée. Les rendements ne dépassent alors pas 40%. De plus, le groupement silylé doit être assez gros afin de garantir la stabilité de l'oxime.

Ainsi, nous avons décidé de synthétiser l'oxime **237**. Tous les pré-requis au bon fonctionnement de la phase déprotection/cycloaddition sont respectés: cette oxime est

activée par la présence d'un groupement électroattracteur et sa déprotection peut d'effectuer dans les conditions décrites par Tamura.<sup>125</sup> De plus, le produit de départ a déjà été synthétisé précédemment. Nous avons donc testé différentes méthodes de protection avec plusieurs groupements silylés (Schéma 94).



Entrée	Conditions opératoires	Résultat
1	TBDMS-Cl (1.2eq), Pyr. (1.2eq), DMF	Pas de réaction
2	TBDMS-OTf (1.2eq), Et <sub>3</sub> N (1.2eq), THF	Pas de réaction
3	TIPS-Cl (1.2eq), Pyr. (1.2eq), DMF	Pas de réaction
4	TIPS-OTf (1.2eq), Et <sub>3</sub> N (1.2eq), THF	Pas de réaction

Schéma 94: Protection d'oximes à l'aide de groupement silylés

Aucune des conditions opératoires testées n'a abouti à l'oxime visée. Celle-ci reste totalement inerte même en présence de groupements silylants puissants.

Nous avons alors envisagé d'introduire sur l'oxime un autre groupement protecteur, lui aussi facilement clivable en présence d'un acide de Lewis (AL) ou d'un nucléophile. Notre choix s'est porté sur le groupement (2-triméthylsilyl) éthyle.<sup>126</sup>

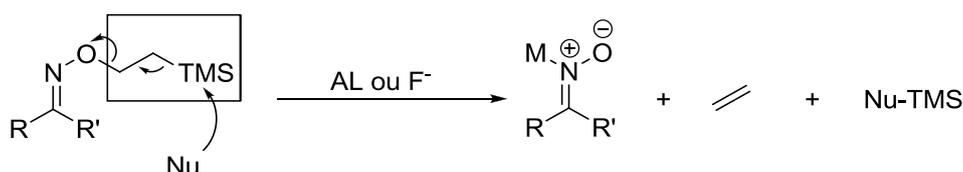
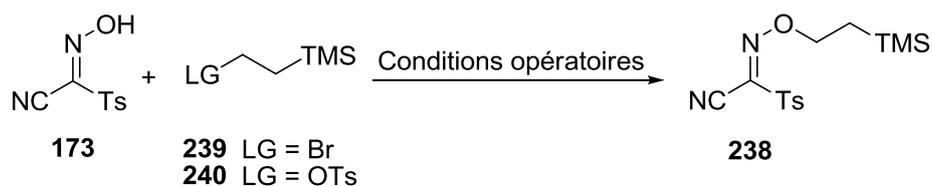


Schéma 95: Déprotection du groupement (2-triméthylsilyl) éthyle

Nous avons donc entrepris de synthétiser l'oxime **238**. Mais ici encore, la réactivité de l'oxime **173** est nulle et sa stabilité n'est pas très bonne en présence de l'agent alkylant **239**. Même en augmentant la nucléophilie de l'oxygène de l'oxime par déprotonation, l'alkylation n'a pas lieu (entrées 3 et 4, schéma 96).



Entrée	Conditions opératoires	Résultat
1	<b>239</b> (1.2eq), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, RT→RF	<b>173</b> (37%) + dégradation
2	<b>239</b> (1.2eq), TBAI (cat.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, RT→RF	<b>173</b> (16%) + dégradation
3	<b>239</b> (1.2eq), KOH (1.1eq) THF, RT	<b>173</b> (42%) + dégradation
4	<b>239</b> (1.2eq), NaH (1.1eq) THF, RT	<b>173</b>
5	<b>240</b> (1.2eq), DIPEA, DMF, RT	<b>173</b>

Schéma 96: Tentatives de protection de l'oxime **173**

Nous avons alors conclu que les agents alkylants **239** et **240** n'étaient pas assez réactifs envers l'oxime **173** et nous avons cherché un autre agent alkylant d'une réactivité proche et qui pourrait se cliver dans les conditions requises.

Nous avons sélectionné le groupement SEM<sup>127</sup> car l'agent alkylant SEM-Cl, commercial, possède une réactivité supérieure aux précédents (**238** et **240**) et se clive selon un mécanisme analogue (Schéma 97).<sup>128</sup>

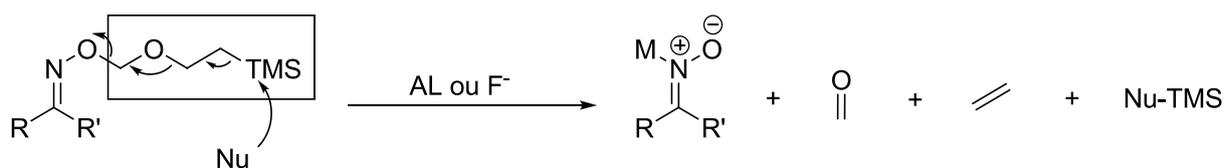


Schéma 97: Déprotection du groupement SEM

Avec ce réactif, la protection des sulfonyloximes activées **173** et **241**<sup>99</sup> est réalisée dans les conditions décrites dans la littérature<sup>129</sup> avec de bons rendements (Schéma 98). Ces composés sont légèrement sensibles aux conditions acides (présence d'une fonction acétal et de groupements très électroattracteurs sur le carbone de l'oxime) et leur purification doit être réalisée rapidement sur silice désactivée.

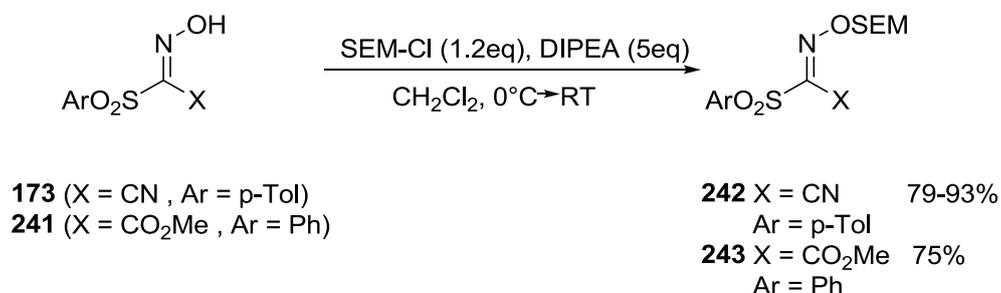


Schéma 98: Protection d'oximes libres à l'aide du groupement SEM

Les deux substrats protégés ont ensuite été testés dans des conditions radicalaires analogues à celles utilisées lors de l'assemblage multicomposant. La réaction se déroule plus rapidement qu'avec les oximes O-benzylées (1h vs 3-6h) pour fournir les produits attendus avec d'excellents rendements (Schéma 99). La réaction fonctionne également sur une grande échelle (7mmol, Rdt = 77%).

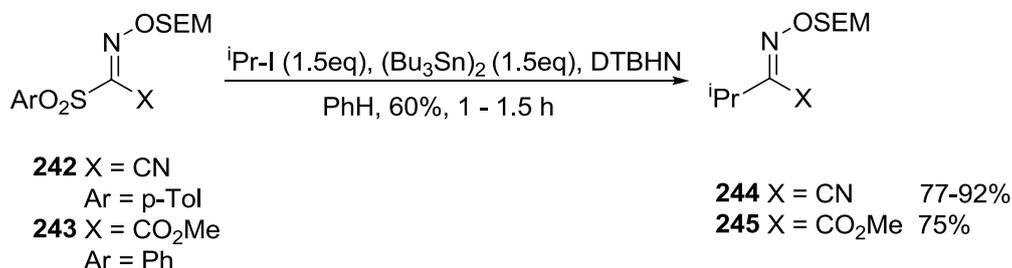


Schéma 99: Réactivité des oximes SEM-protégées en conditions radicalaires

Nous avons donc identifié un groupement protecteur d'oxime stable dans les conditions radicalaires et susceptible de se déprotéger dans les conditions requises pour la séquence assemblage radicalaire 3 composants / cycloaddition. De plus, les oximes SEM-protégées sont plus réactives que celles protégées par un groupement benzyle.

### 2.4.3. Essai de formation de nitrones activées

L'étape suivante consiste à développer la séquence déprotection-formation de l'oxime-cycloaddition en présence d'un dipolarophile quelconque (Schéma 100).

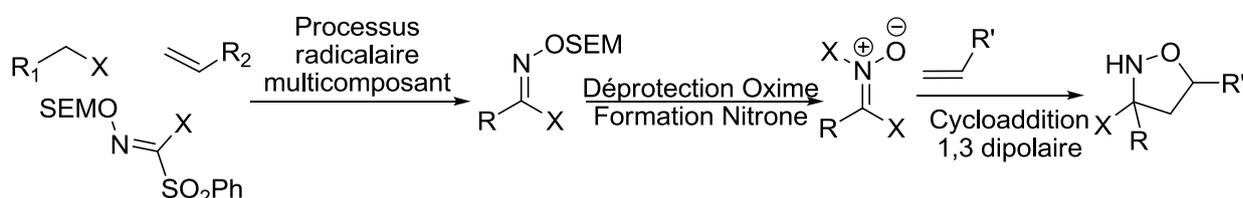


Schéma 100: Stratégie de cycloaddition avec l'oxime SEM-protégée

Pour ce faire, nous avons mis les alkyloximes **245**, **246** et **247** en présence de divers alcènes dans les conditions décrites par Tamura. Aucun produit identifiable ne se forme au cours de la réaction et seules les oximes libres correspondantes sont isolées dans des rendements allant de faibles à quasi quantitatifs (Schéma 101).

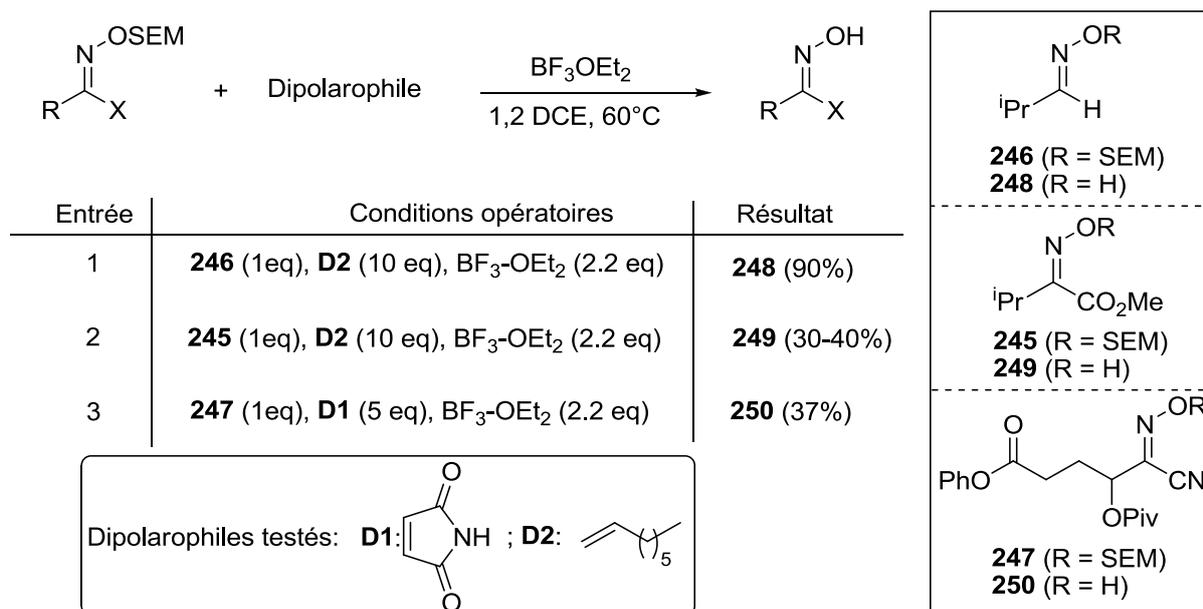


Schéma 101: Déprotection d'oximes SEM-protégées

Seule la déprotection du groupement SEM a été effectuée. A priori, la boranitrone **235i** ne s'est pas formée au cours de la réaction. D'autre part, lors de la réaction entre l'oxime **245** et le 1-octène, l'alcool homoallylique **251** a été isolé avec un rendement de 15%. Ce produit provient selon toute vraisemblance d'une réaction de type ène entre l'oléfine présente dans le milieu et le formaldéhyde dégagé lors de la déprotection du SEM (Schéma 102).

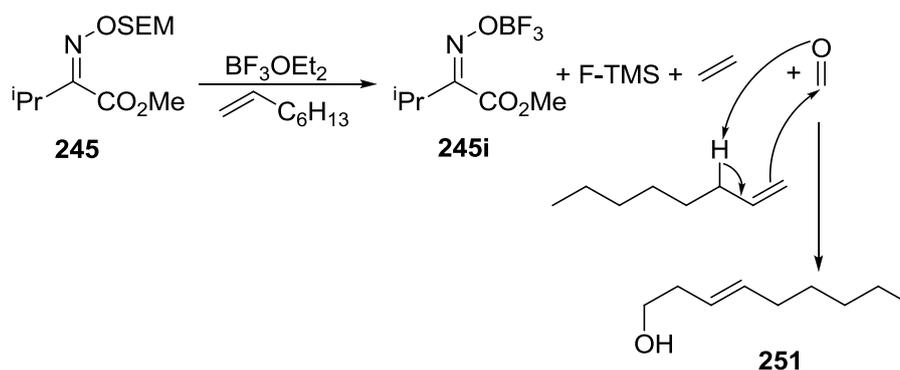


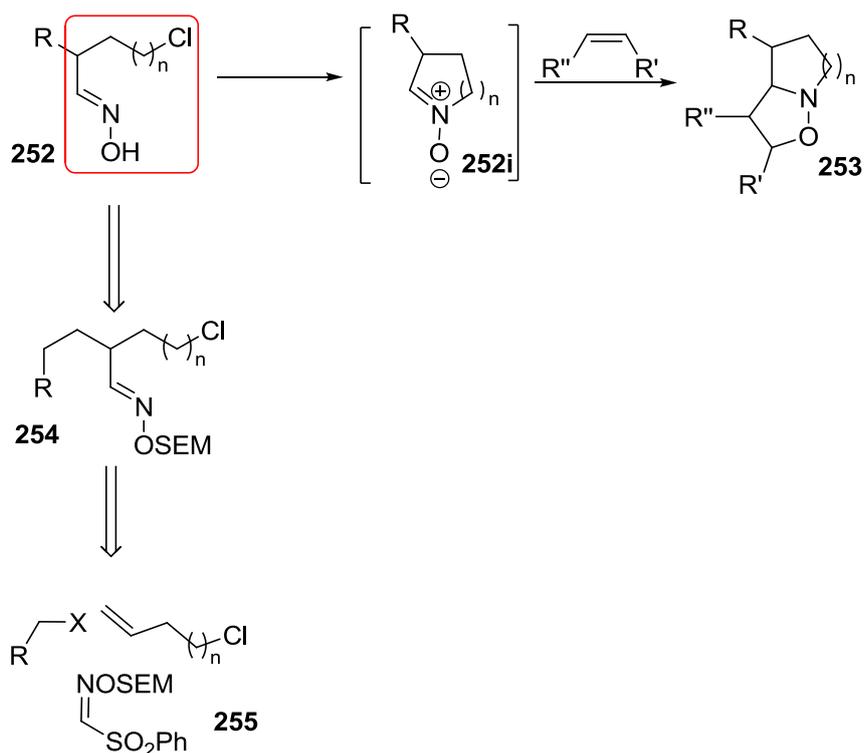
Schéma 102: Formation de l'alcool homoallylique **251**

Il se peut que la nitrone activée ne soit pas assez stable dans le milieu réactionnel pour avoir le temps de réagir avec un dipolarophile ou bien qu'elle ne se forme tout simplement pas. Ces résultats présentent cependant un intérêt: nous sommes arrivés à déprotéger sélectivement l'oxime SEM-protégée pour aboutir à l'oxime libre. Ainsi, après un examen approfondi de la littérature, nous avons envisagé une nouvelle approche: générer intramoléculairement la nitrone désirée à partir de l'oxime libre. Cette option nous conduirait alors à des cycloadduits polycycliques.

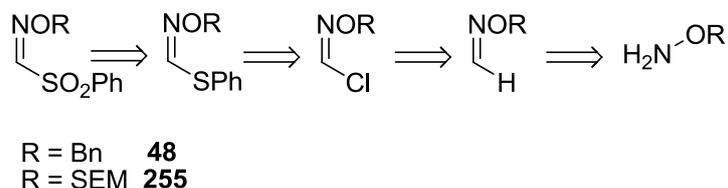
#### 2.4.4. Formation intramoléculaire de nitrones à partir d'oximes issues d'assemblage radicalaire multicomposant

Ainsi, d'après la littérature présentée en 2.4.1, un précurseur de type **231** devrait conduire à la nitrone **231ii** qui peut ensuite réagir intramoléculairement avec un alcène pour conduire au cycloadduit **232**. Nous l'avons vu lors des essais précédents, l'oxime libre **252** peut provenir de la déprotection de l'aldoxime **254**. Ainsi, si nous arrivons à accéder à **254** de manière simple et rapide, nous devrions pouvoir mener à bien la cascade déprotection-formation de la nitrone-cycloaddition de manière one pot.

A l'aide de notre méthodologie d'assemblage radicalaire à 3 composants, nous pouvons synthétiser une structure telle que **254** en un seul pot. Il nous suffit de mettre en jeu dans la réaction multicomposant, l'iode **175**, l'alcène chloré ainsi que l'aldoxime sulfonylee **255**. Ainsi, l'aldoxime **254** serait accessible très simplement (Schéma 103).

Schéma 103: Stratégie de formation intramoléculaire de la nitronne **252i**

Nous nous sommes donc lancés dans la synthèse d'adduits de type **254**. Cependant, la séquence multicomposant impose que le chloroalcène ne réagisse que par sa fonction alcène. Ainsi, les radicaux stannylés présents doivent réagir uniquement sur le groupement X et ne pas abstraire le chlore du chloroalcène. Nous avons donc choisi d'utiliser le xanthate **256**<sup>130</sup>, car son abstraction est très sélective par rapport à celle d'un atome de chlore. Nous avons enfin décidé de nous appuyer sur la séquence de synthèse de l'analogue benzylé **48** mise au point par Kim<sup>97</sup> afin d'accéder à la sulfonyloxime **255** (Schéma 104).

Schéma 104: Rétrosynthèse des oximes **48** et **255**

Celle-ci nécessite 4 étapes à partir de l'hydroxylamine commerciale et ne fait pas intervenir d'étapes impliquant de fortes conditions acides, préjudiciables à la stabilité du groupement SEM. Dans le cas de l'oxime SEM-sulfonyle, l'hydroxylamine de départ (**259**) n'est pas commerciale et doit être synthétisée selon la synthèse de Gabriel.<sup>131</sup> Nous avons ensuite choisi de reprendre le protocole développé par Kim afin d'aboutir au produit désiré. Les

quatre étapes finales sont compatibles avec la présence du groupement SEM. Ainsi, la sulfonyloxime désirée est obtenue en 6 étapes avec un rendement de 35% (Schéma 105).

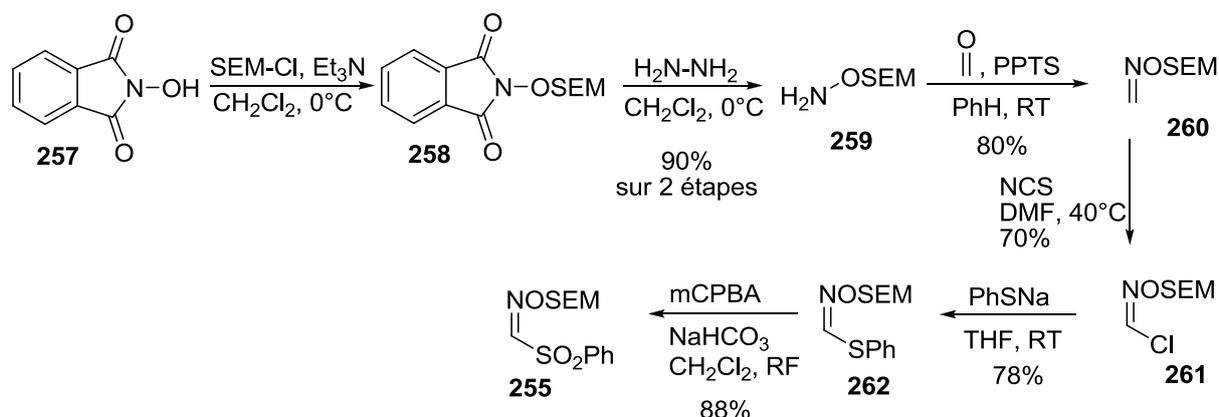


Schéma 105: Synthèse de la sulfonyloxime **203**

Les adduits **263** et **264** ont pu être synthétisés avec des rendements satisfaisants pour être ensuite testés dans la séquence déprotection-formation de la nitrone-cycloaddition (Schéma 106).

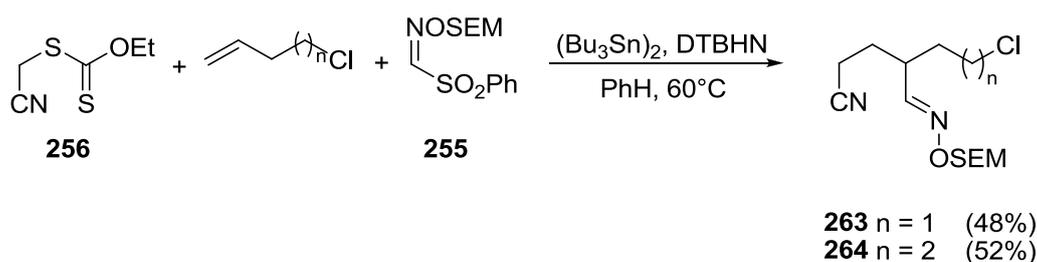


Schéma 106: Synthèse des aldoximes **263** et **264** par réaction multicomposant

Ainsi, les aldoximes **263** et **264** ont été mises dans les conditions développées précédemment afin d'aboutir aux cycloadduits de type **253**. Malheureusement, ces oximes se dégradent rapidement en présence de  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (Schéma 107).

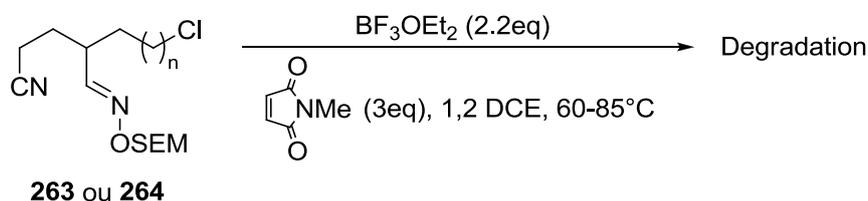
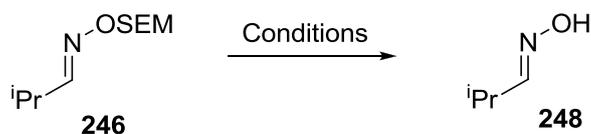


Schéma 107: Tentatives de cycloaddition à partir des aldoximes **263** et **264**

Nous avons donc testé d'autres conditions de déprotection à partir de l'aldoxime modèle **246**.<sup>132</sup> Le groupement SEM est connu pour être parfois difficile à déprotéger.<sup>133</sup> Même en présence de nucléophiles forts et dans des milieux polaires, le groupe protecteur reste

inchangé. Finalement, nous avons remarqué que le groupement SEM se déprotège rapidement et sélectivement dans un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Entrée 5, Schéma 108).



Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	CsF, DMF, 130°C	SM
2	TBAT, THF, RF	SM
3	CsF, TBAF (cat.) THF, RF	SM
4	Br <sub>2</sub> , hv, PhMe, RT	SM
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /TFA (1:1), RT, 30'	<b>248</b> (60%)

Schéma 108: Déprotection du groupement SEM sur l'oxime **246**

Ainsi, l'aldoxime **264** a été mise en réaction dans les conditions identifiées ci-dessus. Au lieu d'observer l'apparition de l'oxime libre correspondante dans le mélange, la RMN du brut après 30' indique que l'aldéhyde **265** s'est formé proprement. Nous avons donc testé d'autres conditions acides connues<sup>134</sup> et ici aussi, le même produit est observé (Schéma 109).

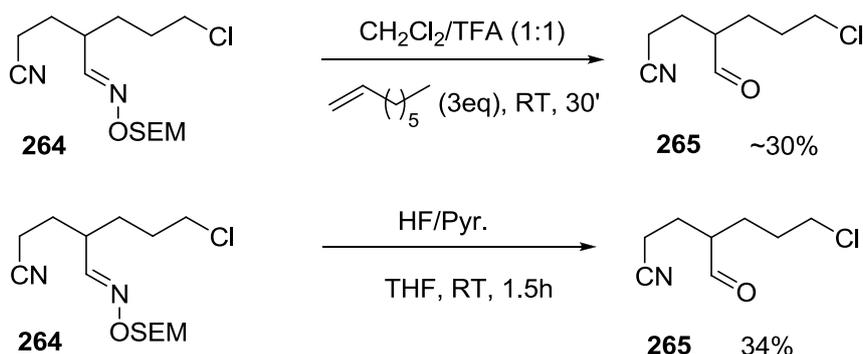


Schéma 109: Formation de l'aldéhyde **265**

La RMN du mélange brut est très propre dans les deux cas indiquant que seul l'aldéhyde s'est formé (Rendement brut ≈ 70%). Celui-ci se révèle néanmoins instable lors de la purification sur gel de silice ce qui explique les rendements faibles en produits isolés.

Ce résultat inédit peut s'expliquer par une réaction de transoximation. Le formaldéhyde généré lors de la déprotection du groupement SEM piège l'hydroxylamine pour conduire à

une oxime stable déplaçant ainsi l'équilibre vers la formation de l'aldéhyde. Le formaldéhyde réagit préférentiellement avec l'hydroxylamine car il est plus réactif que l'aldéhyde formé (Schéma 110).

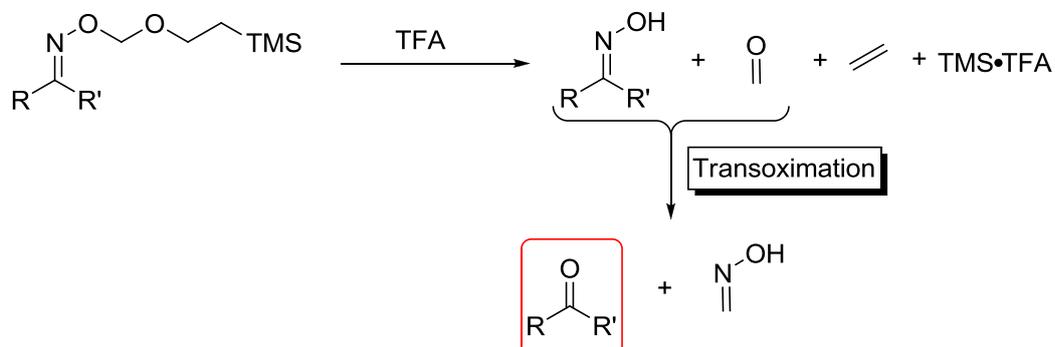


Schéma 110: Réaction de transoximation à partir de l'oxime SEM-protégée

### 2.4.5. Conclusion

Bien que nous ayons identifié un groupement protecteur de la fonction oxime stable en conditions radicalaires et dont la déprotection s'effectue dans des conditions compatibles avec une séquence one-pot, les sous-produits engendrés lors de cette dernière étape viennent réagir avec le produit désiré. Nous n'avons donc pas réussi à former une nitrosonamine à partir d'une oxime soit de manière intermoléculaire ou de manière intramoléculaire. Les études sur les cycloadditions utilisant cette stratégie ont donc été stoppées. Nous nous sommes concentrés sur la valorisation de la réaction d'hydrolyse du groupement SEM afin d'obtenir des composés à haute valeur ajoutée à partir de l'aldéhyde issu de la fonction oxime.

## Sources Bibliographiques

82. (a) Grigg, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 593-603; (b) Grigg, R.; Thianpantangul, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 653-656.
97. Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
99. Kim, S.; Yoon, J. Y.; Lee, I. Y. *Synlett* **1997**, 475-476.
122. (a) Frederickson, M.; Grigg, R.; ThorntonPett, M.; Redpath, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7777-7780; (b) Saba, I. S.; Frederickson, M.; Grigg, R.; Dunn, P. J.; Levett, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6099-6102.
123. Grigg, R.; Markandu, J.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1191-1194.
124. (a) Coldham, I.; Burrell, A. J. M.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6159-6162; (b) Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Oram, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1515-1518; (c) Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Watson, L.; Oram, N.; Pilgram, C. D.; Martin, N. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2290-2300.
125. Morita, N.; Fukui, K.; Irikuchi, J.; Sato, H.; Takano, Y.; Okamoto, I.; Ishibashi, H.; Tamura, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7164-7174.
126. (a) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 445-448; (b) Fürstner, A.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906-1907.
127. (a) Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343-3346; (b) Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J.; Morey, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4603-4606.
128. (a) Kan, T.; Hashimoto, M.; Yanagiya, M.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5417-5418; (b) Lipshutz, B. H.; Miller, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7149-7152.
129. (a) Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 594-597; (b) Kolb, H. C.; Hoffmann, H. M. R. *Tet. Asym.* **1990**, *1*, 237-250.
130. Dinizo, S. E.; Freerksen, R. W.; Pabst, W. E.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2846-2849.
131. Dress, K. R.; Johnson, T. W.; Plewe, M. B.; Tanis, S. P.; Zhu, H.  
Tetrahydropyrrolonaphthyridinones and related compounds as inhibitors of the HIV integrase enzyme and their preparation. 2006-IB2735  
2007042883, 20060925., 2007.
132. (a) Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3112-3114; (b) Suzuki, K.; Matsumoto, T.; Tomooka, K.; Matsumoto, K.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.* **1987**, 113-116; (c) Karim, S.; Parmee, E. R.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2269-2272; (d) Cirakovic, J.; Driver, T. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4007-4012; (e) Helliwell, M.; Karim, S.; Parmee, E. R.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3636-3653; (f) Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337-7345.
133. (a) Zeng, Q.; Bailey, S.; Wang, T.-Z.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 137-143; (b) Frebault, F.; Simpkins, N. S.; Fenwick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4214-4215.
134. Sugita, K.; Shigeno, K.; Neville, C. F.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Synlett* **1994**, 325-329.



## 2.5 Transoximation d'oximes: Vers une synthèse de lactones et pipéridinones fonctionnalisées

### 3.1 Généralités et état de l'art sur les réactions de transoximation:

La fonction imine est particulièrement importante en chimie organique et a suscité beaucoup d'intérêt. Certaines méthodes d'accès à la fonction C=N ont été développées autour du principe de l'économie d'atome<sup>135</sup>; c'est le cas des processus d'échanges d'amines impliquant une fonction imine. Nous pouvons distinguer trois catégories de processus (Schéma 111):

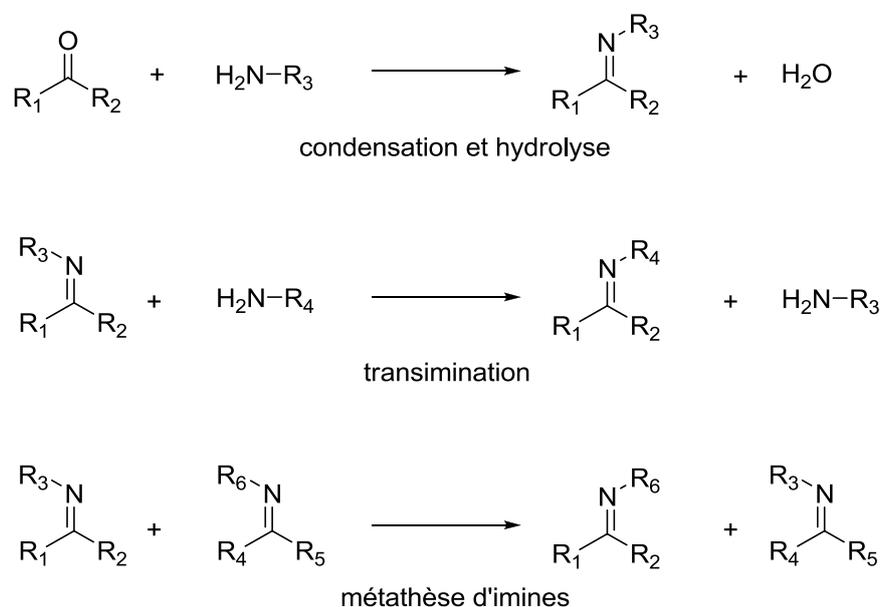


Schéma 111: Principales voies de synthèses d'imines

Ces réactions équilibrées reposent sur la vitesse d'échange entre les différents réactifs. Ainsi, la nature de la fonction comportant la liaison C=N est cruciale pour la réussite du processus d'échange. Dans le cas de la fonction imine, ces transferts sont facilités par la réactivité élevée de la liaison C=N; dans d'autres cas, la stabilité des composés incorporant cette liaison (oxime, hydrazone) rend le transfert beaucoup plus difficile.<sup>136</sup>

Dans le cadre de notre étude sur les réactions multicomposant, nous avons montré dans le chapitre précédent que la déprotection en milieu acide d'une oxime SEM-protégée aboutissait à l'aldéhyde correspondant. Afin de montrer que cette réaction peut s'apparenter à une réaction de transoximation, définissons tout d'abord ce terme.

La transoximation est une réaction bimoléculaire mettant en jeu une oxime A et une hydroxylamine B qui aboutit à l'oxime C et à l'hydroxylamine D. Celle-ci a été établie par analogie avec la définition de la transimination.<sup>137</sup>

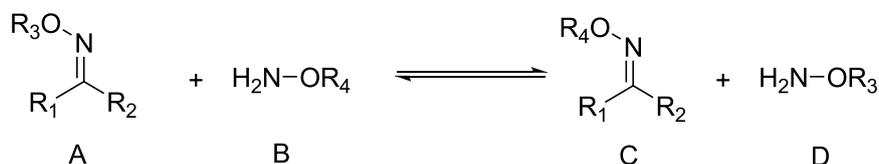


Schéma 112: Réaction de transoximation

Cependant, de nombreux articles mentionnent le terme de transoximation sans respecter les critères établis ci-dessus. Ainsi, si A est une imine<sup>138</sup> ou si B est une cétone<sup>139</sup>, la réaction de transfert est selon les auteurs une transoximation. Il est donc utile d'étendre la définition précédente:

La réaction de transoximation est donc une réaction mettant en jeu une oxime qui se transforme en une autre oxime plus stable par rupture de liaison C=N (Schéma 113).

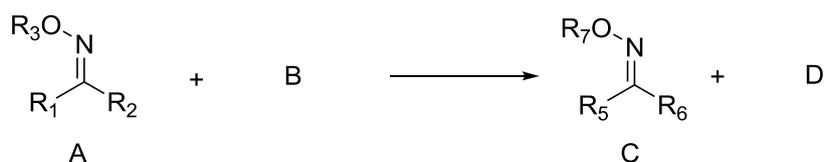


Schéma 113: Réaction de transoximation

Ainsi, l'étude bibliographique de cette réaction sera élargie à la définition étendue de la transoximation. Nous aborderons en premier lieu les réactions conservant la liaison C=N lors du processus d'échange puis nous présenterons les réactions conduisant à la génération de carbonyles à partir d'une oxime.

### 2.5.1 Processus d'échanges conservant la fonction C=N.

Les premières recherches sur la transimination<sup>140</sup> ont naturellement ouvert la voie aux études sur des composés semblables aux imines telles que les oximes<sup>141</sup> ou les hydrazones. Ainsi, les premières publications mentionnant des échanges entre oximes ou hydrazones remontent au milieu du siècle dernier.<sup>141-142</sup>

Cependant, ce type d'échange de liaison C=N est beaucoup moins efficace dès lors que la fonction incorporant ce motif n'est pas une imine. En effet, les oximes sont beaucoup plus stables chimiquement que les imines ce qui influence fortement les équilibres en jeu lors de ce type de réaction.<sup>136</sup> Ceux-ci ont été particulièrement étudiés par le groupe de Lehn à partir

de 2004 qui a développé un système catalytique à base d'acide de Lewis de lanthanides pour des réactions de transamination.<sup>137, 143</sup> Lors d'expériences entre imines, oximes et hydrazones, les résultats suivant sont obtenus (Schéma 114):

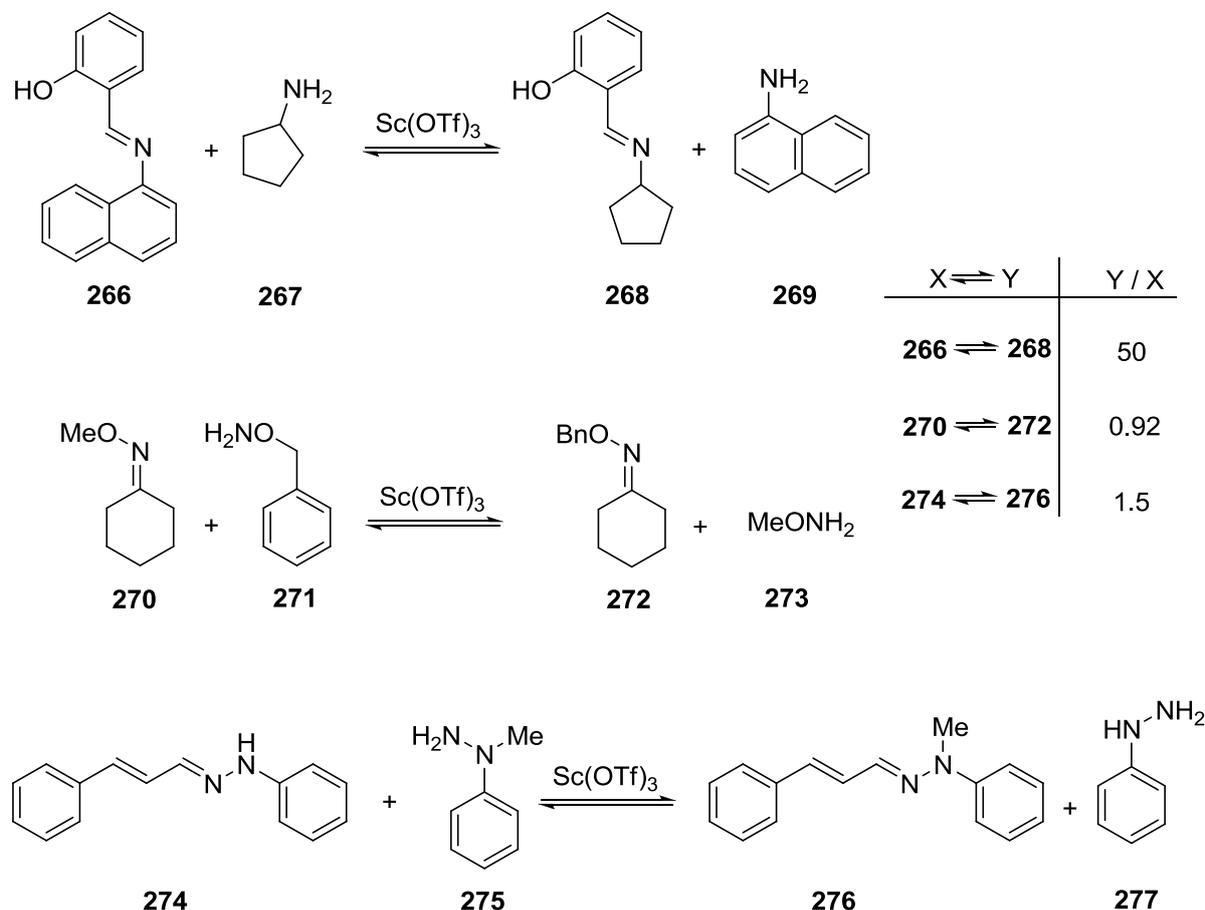


Schéma 114: Réaction de transamination développées par Lehn

Il est à noter que selon les auteurs, les expériences "croisées" entre une oxime (ou une hydrazone) et une amine ont toutes échouées. D'après les résultats présentés dans le schéma 96 les imines sont de très bons substrats pour des réactions de transamination. L'équilibre entre imines est régi par la nucléophilie respective (réactivité) des amines en jeu, l'amine la plus nucléophile conduisant à l'imine la plus stable thermodynamiquement. Par contre, en ce qui concerne les oximes et hydrazones, la nucléophilie des espèces en jeu (hydroxylamines ou hydrazines) est trop proche pour avoir une influence sur l'équilibre de la réaction.

D'un point de vue synthétique, le groupe de Tomioka a réalisé la synthèse énantiosélective de l'aspidospermidine **278** en faisant appel à une réaction de transoximation.<sup>144</sup> Le composé clé **280** dans le schéma rétrosynthétique subit la séquence N-chloration/déchloration/transoximation décrite dans le schéma 115.

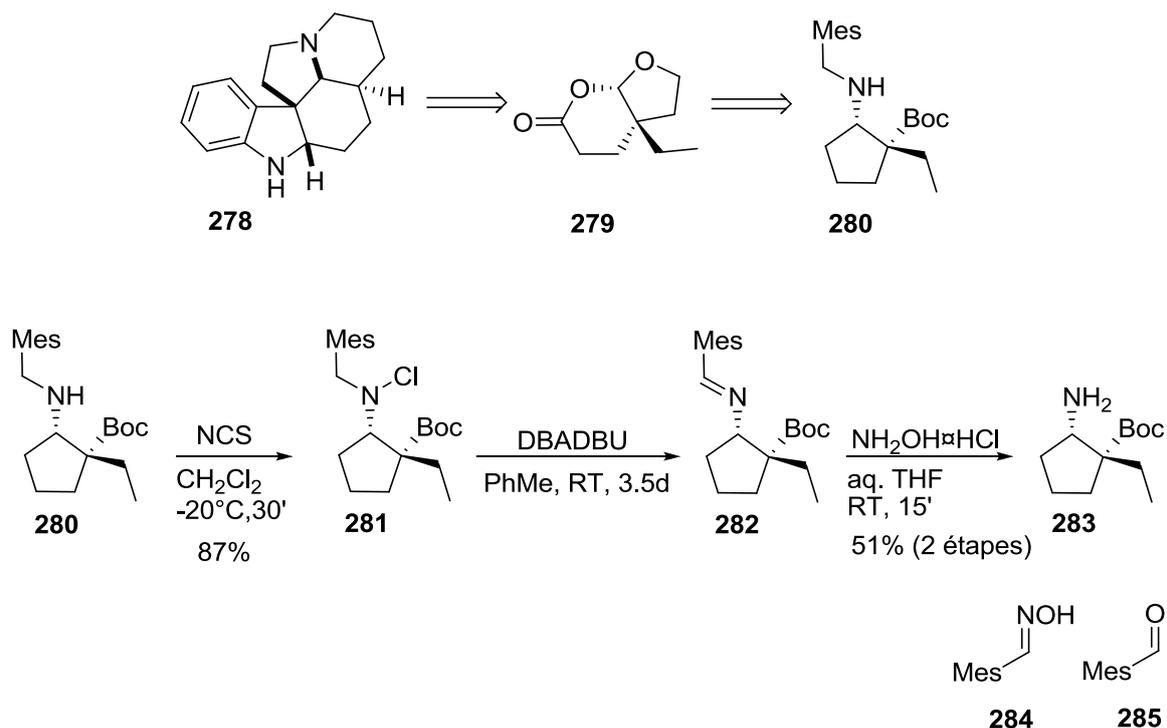


Schéma 115: Synthèse de l'aspidospermidine par le groupe de Tomioka

Ici, lors de la dernière étape, on peut envisager deux mécanismes. Le premier (et certainement le plus majoritaire) débute par l'attaque de l'hydroxylamine présente dans le milieu sur l'imine **282** pour conduire ainsi à l'amine désirée **283** et à l'oxime **284**. L'amine **283** ne risque pas de s'échanger avec l'oxime **284** présente dans le mélange réactionnel car Lehn a montré qu'aucune réaction n'avait lieu lorsque ces deux espèces étaient présentes en milieu acide. Le deuxième mécanisme est simplement l'hydrolyse de l'imine **282** en milieu aqueux acide pour conduire à l'amine **283** et à l'aldéhyde benzyle **285** qui sera ensuite piégé sous forme d'oxime **284** par condensation avec l'hydroxylamine.

Précédemment, lors du développement de cette méthodologie,<sup>138, 145</sup> l'oxime **284** a pu être isolée à hauteur de 73% avec un substrat très similaire à celui employé ci-dessus.<sup>138</sup>

## 2.5.2 Processus d'échanges impliquant une molécule l'eau

Ces processus impliquent l'hydrolyse de la liaison C=N par une molécule d'eau pour fournir le carbonyle correspondant.<sup>74</sup> L'hydroxylamine (ou autre dérivé d'amine) libérée est ensuite piégée par un composé présentant un motif carbonyle plus réactif que celui engendré précédemment ou présent en plus grande quantité dans le milieu. Ces procédés sont presque exclusivement conduits en milieu acide. Les premières expériences menées suivant cette technique remontent au milieu du siècle précédent<sup>146</sup> et se concentrent sur l'hydrolyse d'oximes libres, d'hydrazones<sup>147</sup> ou de semi-carbazones<sup>146a</sup> à l'aide de composés tels que l'acide pyruvique **292**<sup>146a</sup> ou lévulinique **293**.<sup>146b</sup> Le principal inconvénient de ces méthodes est qu'elles requièrent de hautes températures ce qui entraîne une baisse de rendement pour certains substrats sensibles (Schéma 116).

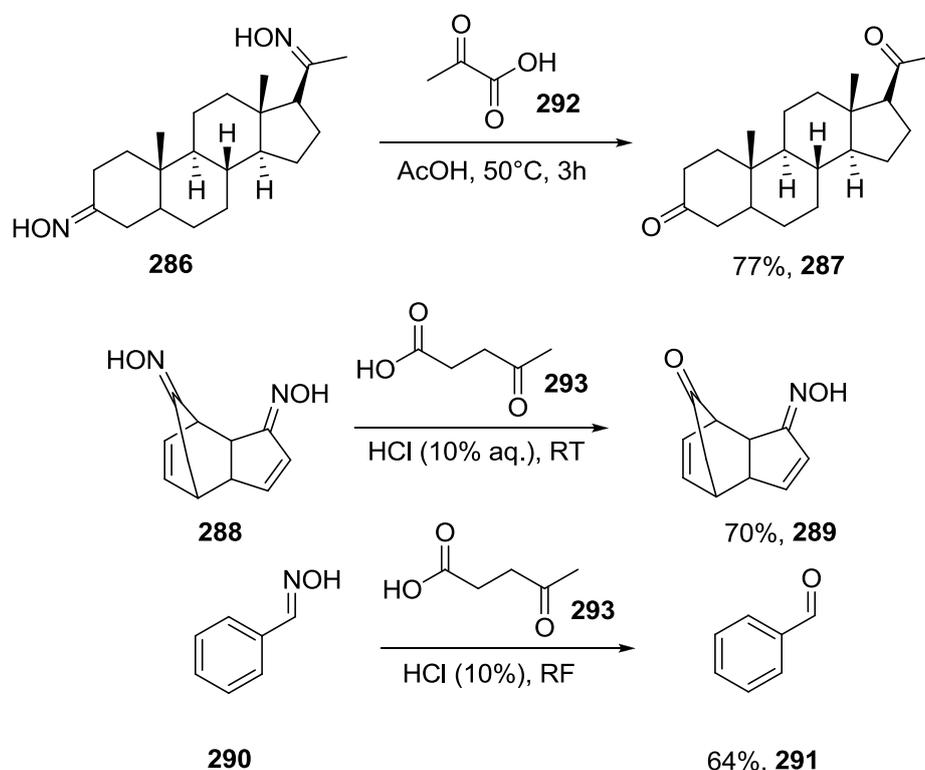


Schéma 116: Différentes réactions de transoximation présentes dans la littérature

Il a fallu attendre plus de 50 ans avant que de nouvelles méthodes plus efficaces employant des substrats tel que l'acide glyoxylique **294** soient publiées.<sup>139</sup> Cette méthode plus tolérante est capable de régénérer aussi bien les cétones que les aldéhydes dans des rendements quasi-quantitatifs (Schéma 117).

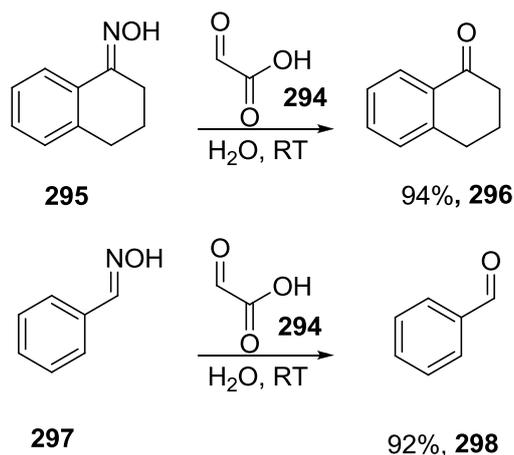


Schéma 117: Réaction de transoximation de dernière génération

Enfin, il est à noter que les groupes de Kim<sup>97</sup> et de Carreira<sup>104</sup> ont réussi à hydrolyser des oximes pour obtenir les carbonyles correspondants avec de très bons rendements, par simple utilisation de formaldéhyde en milieu acide (Schéma 118).

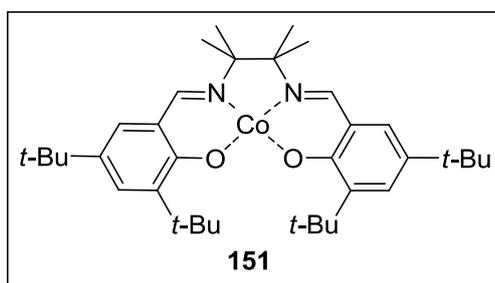
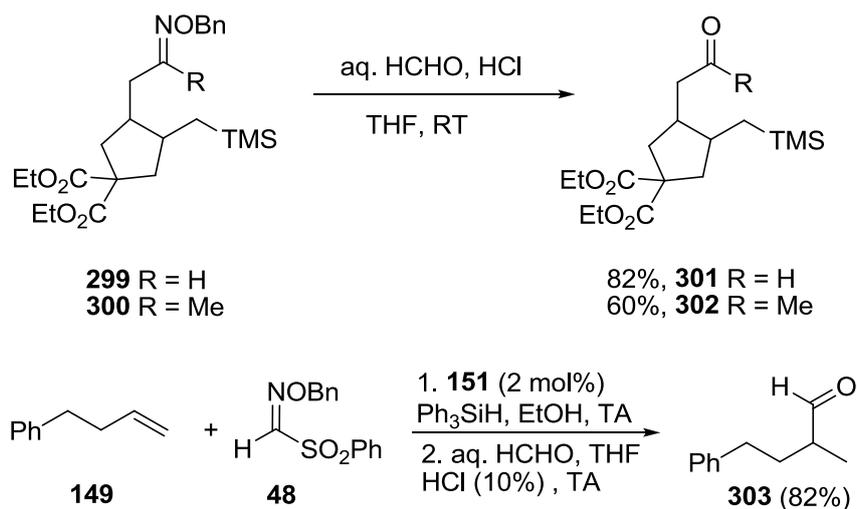


Schéma 118: Réactions de transoximation sur des oximes issues de réactions radicalaires

Le mécanisme procède comme suit (Schéma 119). L'oxime **303** subit l'addition d'une molécule d'eau en milieu acide et forme après éjection de l'hydroxylamine libre le carbonyl désiré **304**. L'hydroxylamine libre est piégée par le carbonyle le plus réactif qui est le

formaldéhyde présent dans le milieu réactionnel pour livrer la formaldoxime **305** (Schéma 119).

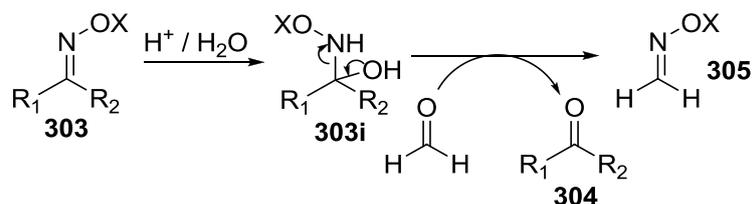


Schéma 119: Mécanisme de la réaction de transoximation

## 2.5.3 Exploitation de la réaction de transoximation: valorisation de l'aldéhyde

### 2.5.3.1 Valorisation de l'aldéhyde

L'aldéhyde obtenu précédemment (**265**) n'étant pas très fonctionnalisable, nous avons cherché à mener la réaction sur des substrats plus riches fonctionnellement qui pourraient nous permettre, une fois l'aldéhyde engendré, d'augmenter rapidement la complexité moléculaire. Nous avons donc pensé que les substrats de type **306** (analogues aux substrats synthétisés précédemment (**110**)), facilement accessibles par assemblage radicalaire, constitueraient de bons candidats. En effet, ceux-ci, une fois déprotégés, produiraient un aldéhyde de structure **307** qui après réaction avec un panel très variés de nucléophiles nous conduirait aux composés cycliques de type **308** (Schéma 120).

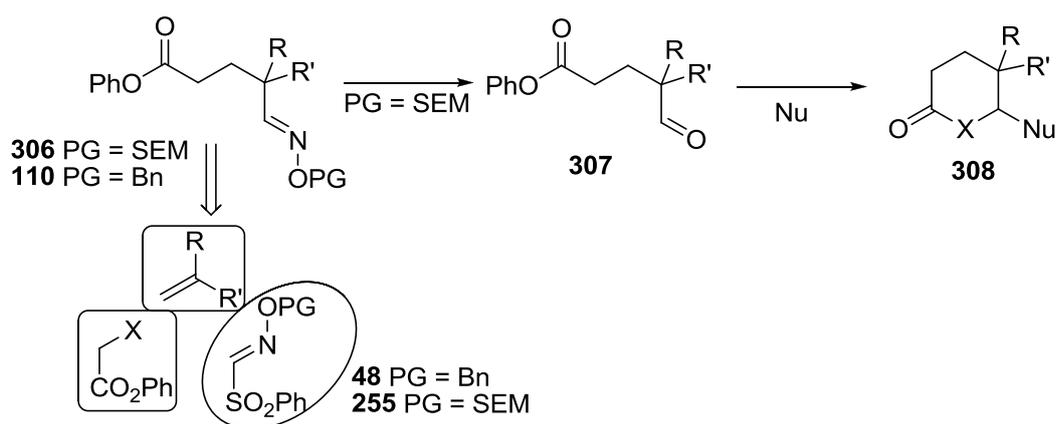
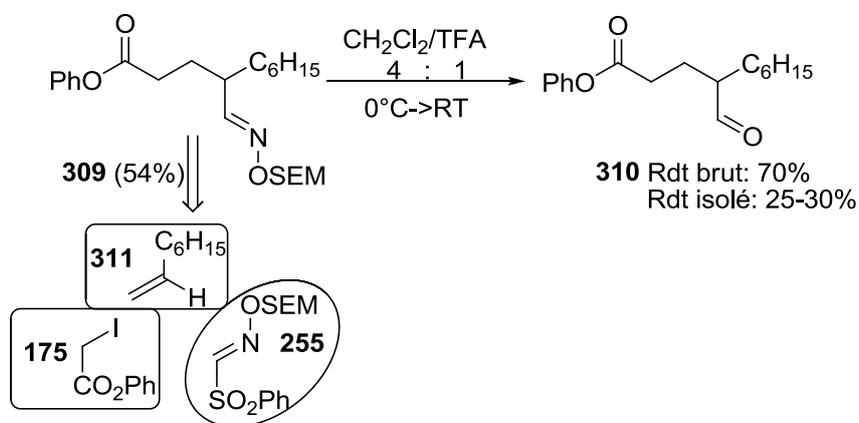


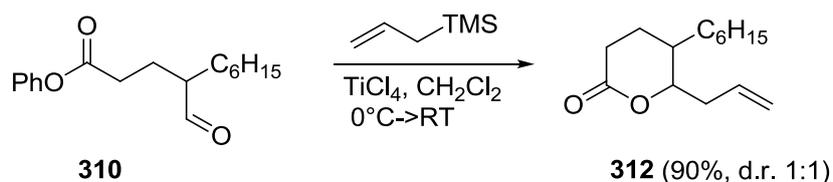
Schéma 120: Stratégie envisagée pour synthétiser les composés de structure **240**

### 2.5.3.2 Premier essai de transoximation / réaction sur l'aldéhyde

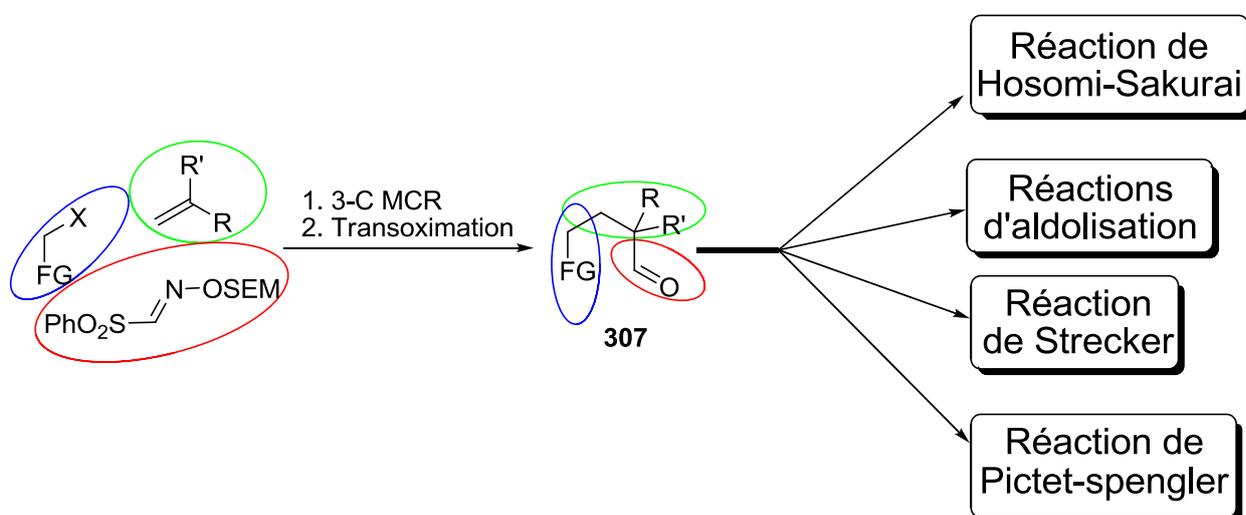
Nous avons choisi dans un premier temps d'étudier un composé ne comportant que les fonctionnalités nécessaires au déroulement de la séquence transoximation/réaction sur l'aldéhyde/cyclisation aboutissant à une structure cyclique telle que **308**. L'oléfine **311** a ainsi été sélectionnée pour son inertie dans les conditions utilisées. Le processus radicalaire multicomposant s'effectue normalement pour fournir l'aldoxime **309** ne comportant que les groupements fonctionnels adéquats. Cette molécule a ensuite été mise en présence de TFA dans le dichlorométhane. Après 30 minutes, l'aldéhyde **310** est nettement présent sur la RMN du mélange brut réactionnel et la réaction se révèle être très propre. A ce stade, nous avons décidé de purifier le mélange réactionnel pour pouvoir mener une réaction sur l'aldéhyde **310** propre. La purification sur silice du brut réactionnel fournit le composé attendu avec un rendement d'environ 25-30% dépendant de l'échelle et de la quantité de silice utilisée. Le faible rendement de la réaction a déjà été observé dans le cas de la purification de l'aldéhyde **265** et est imputable à la fragilité de l'aldéhyde engendré sur silice (Schéma 121).

Schéma 121: Synthèse de l'aldéhyde **310**

Il a été ensuite décidé d'effectuer une allylation d'Hosomi-Sakurai sur ce substrat. Lorsque l'aldéhyde **310** est mis en réaction avec de l'allyltriméthylsilane et du chlorure de titane, la lactone **312** est isolée avec un rendement quasi quantitatif en absence de tout diastéréocontrôle (Schéma 122).


 Schéma 122: Synthèse de la lactone **245**

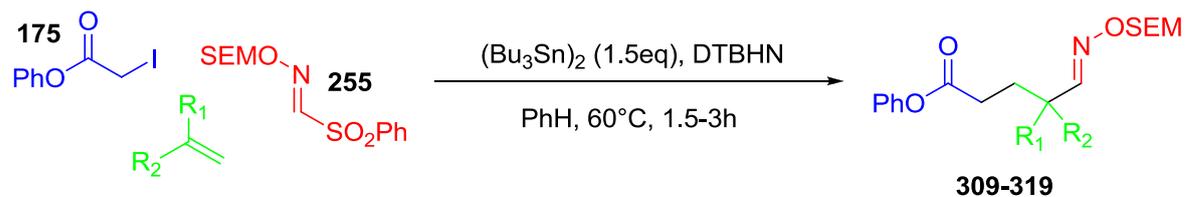
La synthèse de ce composé à haute valeur ajoutée en peu d'étapes démontre la validité de notre approche. Encouragés par ce résultat prometteur, nous avons établi une liste de 4 réactions type à tester sur les aldéhyde de structure **307**. Ces réactions permettent d'accéder à des structures très diverses telles que des lactones diversement substituées, des pipéridinones ou encore des  $\beta$ -carbolines (Schéma 123).


 Schéma 123: Panel des réactions envisagées sur l'aldéhyde **307**

Dans le but d'élargir le panel des cibles envisagées, différents alcènes substitués ont été considérés lors du processus radicalaire multicomposant. Les alcènes gem-disubstitués sont intéressants pour plusieurs raisons: d'une part, les aldéhydes de type **307**, non énolisables, peuvent se révéler être plus stables lors de la purification et des réactions ultérieures et d'autre part, ils peuvent dans certains cas conduire à un meilleur diastéréocontrôle lors de l'étape finale, et enfin à une vitesse de cyclisation accrue en raison de l'effet gem-diméthyle.

### 2.5.3.3 Etude de l'étendue de l'assemblage radicalaire multicomposant

Les alcènes rassemblés dans le schéma 124 ont été mis en jeu dans la réaction radicalaire à 3 composants décrite précédemment. Les aldoximes ont été obtenues avec des rendements très satisfaisants (Schéma 124).


 Méthode A: 1.2eq **175** / 5eq Oléfine / 1eq **255**

 Méthode B: 1eq **175** / 5eq Oléfine / 2eq **255**

Entrée	Olefine	Méthode	Rendement	Entrée	Olefine	Méthode	Rendement
1		A B	<b>313</b> 76% 73%	7		A	Pas de réaction
2		A B	<b>309</b> 54% 69%	8		A	Pas de réaction
3		B	<b>314</b> 82%	9		A	Mélange complexe
4		A B	<b>315</b> 62% 77%	10		A B	<b>318</b> 49% 61%
5		A B	<b>316</b> 48% 69%	11		B	Pas de réaction
6		B	R = H Pas de réaction R = SiTBDPS 76% <b>317</b>	12		A B	<b>319</b> 56% 68%

 Schéma 124: Etendue de la réaction multicomposant radicalaire avec la sulfonyloxime **255**

Il est à noter que la stœchiométrie des réactifs permet d'augmenter significativement le rendement. Lorsqu'un rapport 1.2/5/2 (iodure/alcène/sulfonyloxime) est employé, les rendements sont améliorés d'environ 10-20%. Ce changement permet au radical secondaire de type **108** issu de l'attaque de l'iodure sur l'alcène d'être piégé plus efficacement par la sulfonyloxime. La concentration en iodure est également importante, elle doit être comprise entre 0.4 et 0.5 M pour conserver des rendements équivalents sur des échelles importantes (jusqu'à 1.7 mmol)

D'autre part, la réaction ne fonctionne pas quand certains types de radicaux sont créés. En effet, les alcènes tels que l' $\alpha$ -méthyl styrène (entrée 8) génèrent des radicaux de type benzyliques. Ces espèces, relativement stables, sont peu réactives vis-à-vis de la sulfonyl

oxime. Ce comportement de ce type de radical a déjà été observé par le groupe de Kim qui lors d'une addition d'un radical benzylique sur la sulfonyloxime **48** observe un rendement moindre ainsi que des produits de dimérisation.<sup>97</sup> Dans le cas de l'éther vinylique (entrée 9), un mélange complexe est obtenu. Ce résultat surprenant peut s'expliquer par la forte réactivité du radical intermédiaire engendré (très grande richesse électronique apporté par le groupement éther). L'absence de réactivité de l'acétate allylique (entrée 7) s'explique par la faible réactivité nucléophile du radical en raison du fort caractère électroattracteur du substituant OAc en  $\beta$ .

D'autre part, lorsqu'un groupement protecteur potentiellement réactif en conditions radicalaires (entrée 11) est mis en jeu, la réaction n'a pas lieu. De même, les composés possédant des protons facilement échangeables inhibent totalement la réaction (entrée 6). Ce résultat est assez étrange car le groupe de Kim a montré qu'une addition radicalaire sur une oxime d'un bromure primaire possédant une fonction hydroxyle est possible.<sup>97</sup>

Les aldoximes issues des oléfines exocycliques (entrées 4,5,10 et 12) sont aussi remarquables car une fois la séquence hydrolyse/attaque nucléophile/cyclisation effectuée, des composés bicycliques de type spiro peuvent potentiellement être obtenus.

Enfin les allylsilanes sont d'excellents accepteurs électrophiles de radicaux. (entrée 3)

#### 2.5.3.4 Etude de la réaction de transoximation

Plusieurs expériences d'hydrolyse d'aldoximes protégées ont ensuite été mise en place. Les principaux systèmes décrits dans la littérature ont été testés sur différentes oximes.

La méthode employée initialement reste la meilleure. Le TFA est un acide commercial bon marché et facile d'emploi qui s'élimine facilement du mélange réactionnel. La déprotection avec le HF est aussi efficace mais l'analyse du brut réactionnel montre la présence de sels de pyridine qui peuvent se révéler gênants lors des réactions ultérieures. (cf schéma 109 Partie 2.4.4.)

Plusieurs tentatives d'hydrolyse d'oximes protégées par un groupement Bn ont aussi été réalisées. En effet, si cette réaction fonctionne, nous pourrions nous affranchir de la SEM sulfonyl oxime **255** qui est plus longue à synthétiser que la sulfonyloxime **48** (2 étapes supplémentaires). Comme exposé dans les rappels bibliographiques, les groupes de Kim<sup>97</sup> et Carreira<sup>104</sup> ont réussi à hydrolyser des aldoximes protégées avec ce même groupement. (schéma 118). Malheureusement, l'oxime **320** reste insensible aux conditions décrites par Kim. Enfin, la présence du groupement SEM est cruciale quant à l'issue de la réaction.

Lorsque l'oxime **320** est placée dans les conditions de déprotection établies précédemment, celle-ci demeure aussi inerte. Ceci s'explique par le fait qu'en absence de formaldéhyde, rien n'est présent dans le milieu pour piéger la benzylhydroxylamine potentiellement formée et donc cette dernière peut réagir une nouvelle fois sur le carbonyle. En absence de formaldéhyde, l'équilibre ne peut être déplacé (Schéma 125).

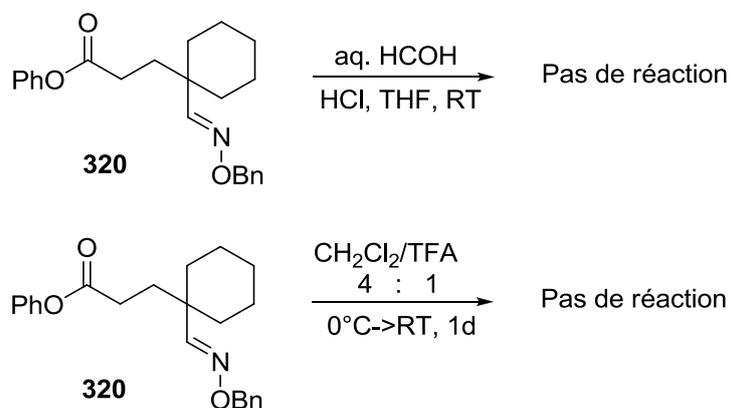


Schéma 125: Expériences de transoximation sur l'oxime **320**

Les paramètres de la purification sur silice ont finalement été analysés. Les premières purifications non optimisées ont été réalisées sur silice. Le rendement chute très largement une fois le mélange purifié; ceci peut s'expliquer par la fragilité de tels aldéhydes sur silice. La silice a été désactivée à l'aide de triéthylamine et la quantité de silice employée a été réduite jusqu'au stade d'une simple filtration. Ainsi, les rendements passent de 30 à 70% pour une pureté quasi parfaite.

Pour finir, nous avons étudié la portée de la réaction de transoximation à partir de différentes aldoximes en appliquant les conditions optimisées ci-dessus (Schéma 126). Les rendements bruts sont très corrects et les rendements isolés de l'étape d'hydrolyse peuvent atteindre 50%. Seule l'aldoxime **313** n'engendre pas le produit souhaité. L'absence de taches sur CCM ainsi que de pics caractéristiques sur la RMN du brut indique que l'aldéhyde généré **324** n'est probablement pas stable.

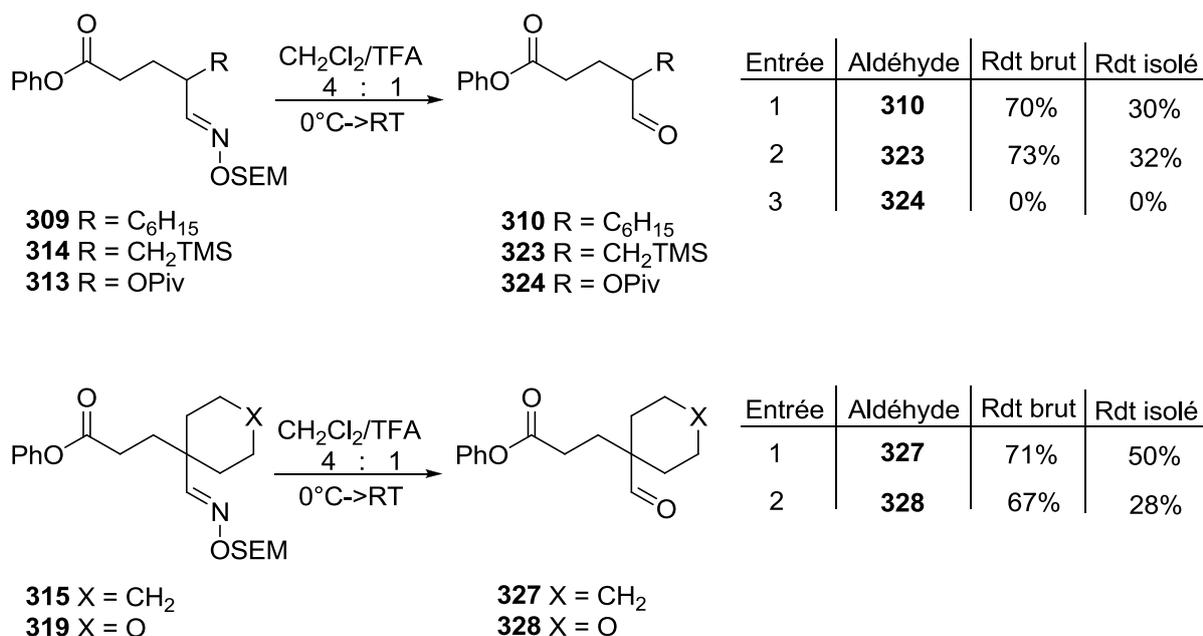


Schéma 126: Réaction de transoximation sur un panel d'oximes

En conclusion, 4 aldéhydes variés facilement accessibles après une séquence réaction radicalaire/hydrolyse ont été sélectionnés: les aldéhydes **310** et **323** (énolisables) et les aldéhydes **327** et **328** (non énalisables) qui produiront des composés de type spiro.

### 2.5.3.5 Synthèse de lactones par réactions d'Hosomi-Sakurai.

Selon les quatre réactions sélectionnées pour la valorisation de l'aldéhyde, deux d'entre elles fournissent des lactones diversement substituées.

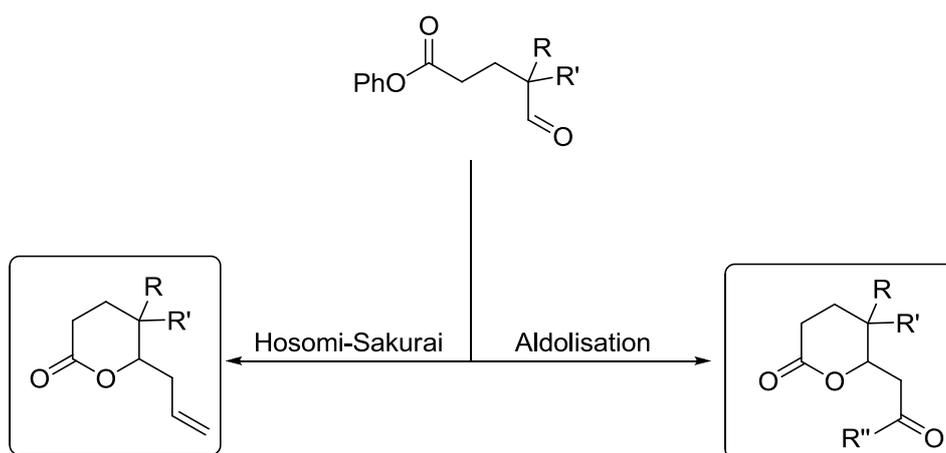
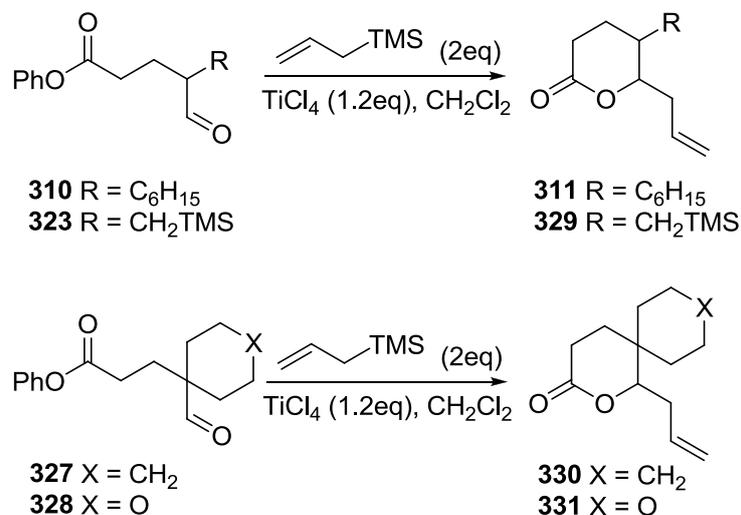


Schéma 127: Synthèse de lactones selon la réaction d'Hosomi-Sakurai

L'allylation de d'aldéhyde de structure de type **239** selon la méthode développée par Hosomi et Sakurai fournit les lactones désirées avec des rendements excellents.



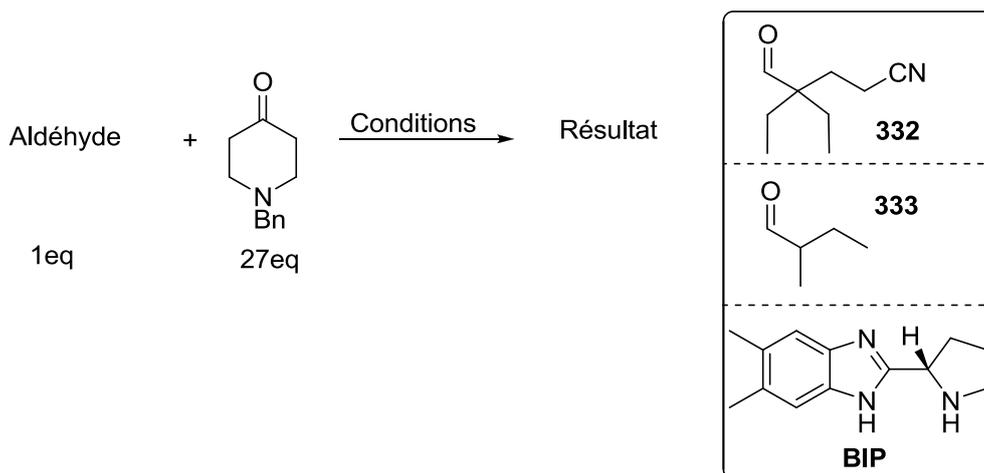
Entrée	Aldéhyde	Conditions	Résultat
1	<b>310</b>	-78°C->RT, 24h	80% , d.r. 1:1
2	<b>310</b>	0°C->RT, 12h	90%, d.r. 1:1
3	<b>323</b>	0°C->RT, 12h	83%, d.r. 1:1
4	<b>327</b>	0°C->RT, 12h	92%
5	<b>328</b>	0°C->RT, 12h	87%

Schéma 128: Synthèse de lactones substituées à partir des aldéhydes sélectionnés

Le stéréocontrôle induit par une chaîne linéaire aliphatique est identique à celui induit par un groupement CH<sub>2</sub>TMS, c'est à dire nul. La température de la réaction n'a que peu d'influence sur celui-ci. Les lactones possédant un carbone spiro peuvent se révéler être des précurseurs avancés de nombreux produits naturels.<sup>148</sup>

### 2.5.3.6 Synthèse de lactones par réaction d'aldolisation

En ce qui concerne la synthèse de lactones par réaction d'aldolisation, la voie organocatalytique a été envisagée en premier. Des aldéhydes commerciaux (**332** et **333**) mimant les deux types d'aldéhydes obtenus jusqu'à présent ont été utilisés pour tester diverses conditions réactionnelles (Schéma 129).



Entrée	Aldéhyde	Conditions opératoires	Résultat
1	<b>332</b>	L-Proline (30 mol-%), DMSO, RT, 6 j	Pas de réaction
2	<b>332</b>	BIP / TFA (30 mol-%), THF, RT, 6 j	Pas de réaction
3	<b>332</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 mol-%), H <sub>2</sub> O, RT, 6 j aldéhyde / cétone 1 : 2	Pas de réaction
4	<b>333</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 mol-%), H <sub>2</sub> O, RT, 6 j aldéhyde / cétone 1 : 2	Pas de réaction

Schéma 129: Aldolisations organocatalysées sur des aldéhydes tests

Malheureusement, aucune des aldolisations organocatalysées n'a fonctionné quel que soit l'aldéhyde utilisé. Avec un système classique<sup>149</sup> (entrée 1, schéma 129), aucune évolution du milieu réactionnel n'est détectée. Avec un système organocatalytique développé par notre groupe<sup>150</sup> (entrée 2, schéma 129), un résultat identique est obtenu; de même qu'en présence d'une base minérale (entrée 3 et 4, schéma 129).<sup>151</sup> Devant ces observations, une nouvelle cétone a été employée: l'acétophénone.

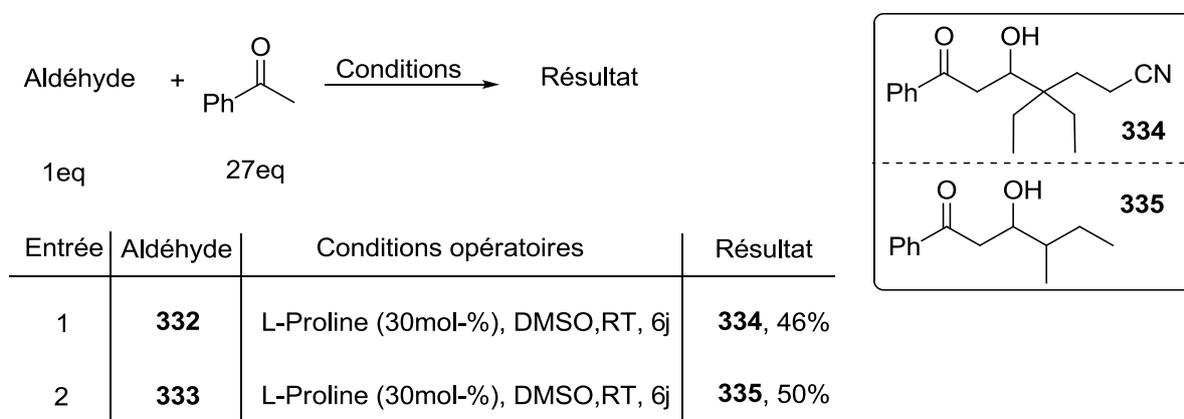
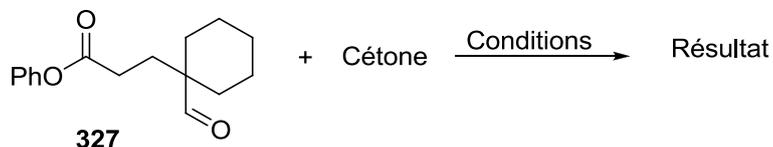


Schéma 130: Nouvelles tentatives d'aldolisation

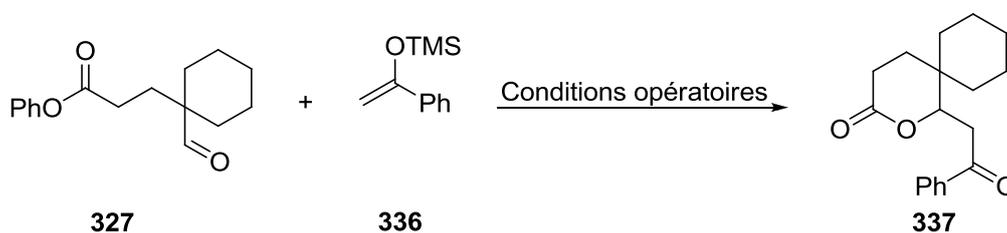
Pour les deux types d'aldéhydes, une aldolisation dans des conditions classiques d'organocatalyse fournit l'adduit désiré avec des rendements modestes.<sup>152</sup> L'aldéhyde **327** a donc été placé en réaction dans les conditions décrites ci-dessus.



Entrée	Cétone	Conditions opératoires	Résultat
1	Acétophénone	L-Proline (30 mol-%), DMSO, RT, 6 j	Pas de réaction
2	Acétone	BIP / TFA (30 mol-%), THF/Acétone (1:1), RT, 3 j	Pas de réaction

Schéma 131: Aldolisation organocatalysée de l'aldéhyde **327**

Les deux systèmes expérimentés se sont révélés inefficaces. Devant ces échecs, la voie de l'aldolisation organocatalysée a été abandonnée et nous nous sommes tournés vers l'aldolisation de Mukaiyama.<sup>153</sup> Nous avons opté pour des conditions proches de celles publiées dans la version originelle de la méthodologie.<sup>153-154</sup>



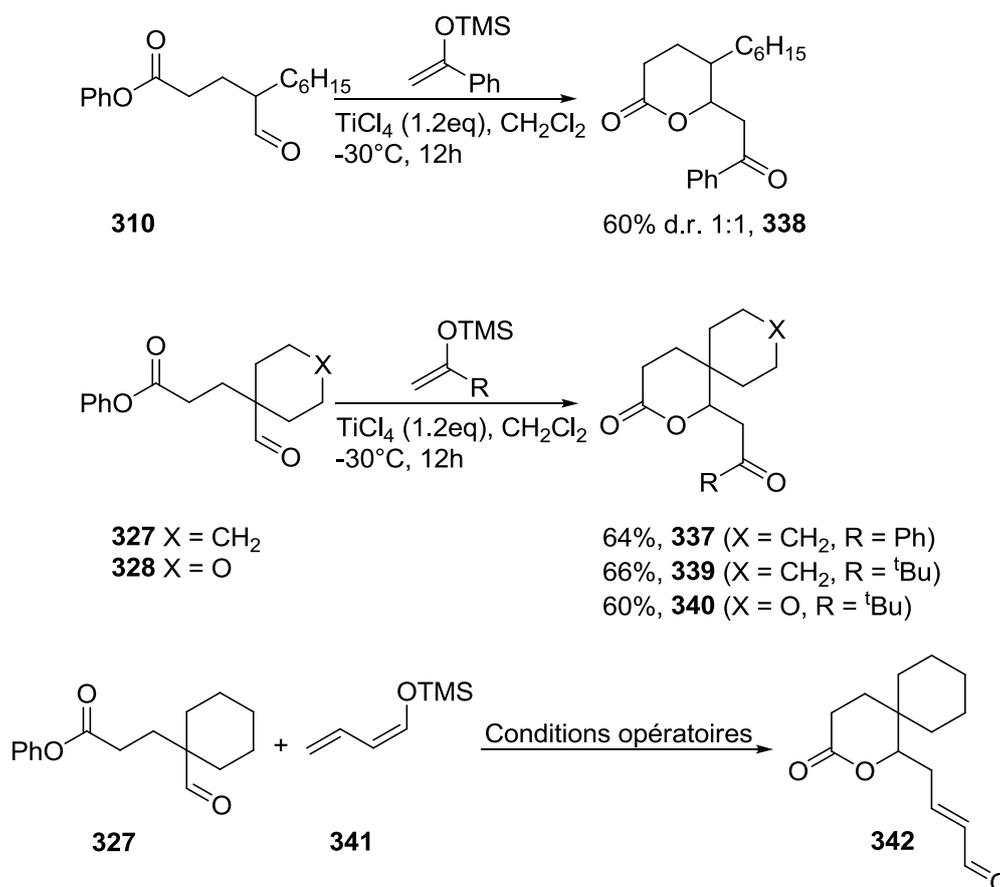
Entrée	Conditions opératoires	Résultat
1	TiCl <sub>4</sub> (1.2 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C	55%
2	TiCl <sub>4</sub> (1.2 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C	64%
3	Bi(OTf) <sub>3</sub> (1.2 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C	32%
4	In(OTf) <sub>3</sub> (1.2 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C	Pas de réaction
5	Zn(OTf) <sub>3</sub> (1.2 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C	Pas de réaction

Schéma 132: Synthèse de la lactone 264 par aldolisation de Mukaiyama

Plusieurs acides de Lewis ont été testés (Schéma 132). Les meilleurs résultats sont obtenus avec le chlorure de titane. Bien que TiCl<sub>4</sub> soit un acide de Lewis réputé "fort", son oxophilie accrue permet de minimiser la silylation de l'aldol formé et ainsi favoriser la lactonisation. La

température de la réaction influe aussi sur les rendements. Lorsque celle-ci est trop basse, la présence de produit ouvert est majoritaire dans le mélange brut réactionnel mais *seul le produit cyclisé est isolé après purification sur silice*.

La portée de la réaction a ensuite été élargie à plusieurs aldéhydes ainsi qu'à un autre éther d'énol silylé (Schéma 133). Les résultats obtenus avec les conditions optimisées ci-dessus ( $\text{TiCl}_4$ ,  $-30^\circ\text{C}$  pendant 12h) permettent d'obtenir une conversion totale de l'aldéhyde de départ en lactone désirée. Les rendements sont corrects et de diastéréocontrôle est nul, ce qui est probablement dû à la faible gêne stérique provoquée par la chaîne alkyle.



Entrée	Conditions opératoires	Résultat
1	$\text{TiCl}_4$ (1.2eq), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-30^\circ\text{C}$	Pas de réaction
2	$\text{ZnBr}_2$ (1.2eq), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-30^\circ\text{C}$	Pas de réaction

Schéma 133: Etendue de la réaction de Mukaiyama

La réaction ne fonctionne pas lorsqu'un éther d'énol silylé plus complexe est utilisé (**341**), même avec un acide de Lewis plus doux que le  $\text{TiCl}_4$ .

### 2.5.3.7 Synthèses de pipéridinones par réactions de Strecker

Nous avons aussi tenté de synthétiser des pipéridinones à l'aide de la réaction de Strecker. Plusieurs versions asymétriques et énantiosélective ont été développées récemment à l'aide de catalyseurs ou d'auxiliaires chiraux et diverses sources d'ions cyanures ont elles aussi été employées.

Dans l'optique du développement d'une réaction la plus simple possible à l'aide de réactifs les moins toxiques, le cyanure de triméthylsilyle et la benzylamine ont été sélectionnés respectivement comme source d'ions cyanure et d'amine. Le TMSCN possède de nombreux avantages. Tout d'abord, il est considéré comme moins toxique que d'autres sources de cyanure plus conventionnelles telles que le cyanure de sodium (ou de potassium) et surtout plus facilement manipulable que le HCN. Le TMSCN permet aussi de générer facilement des ions cyanures dans un panel de conditions étendu.<sup>155</sup>

Pour ce qui est du choix de l'amine, l'identification simple de la structure de la benzylamine sur un spectre RMN a facilité sa sélection.

Les premiers essais ont été réalisés sur des aldéhydes modèles tels que **343** et **347**. Le protocole choisi implique que l'amine **345** et le TMSCN sont ajoutés en même temps à la solution d'aldéhyde dans le dichlorométhane. La réaction de Strecker se déroule parfaitement ce qui valide le choix des réactifs et du protocole.

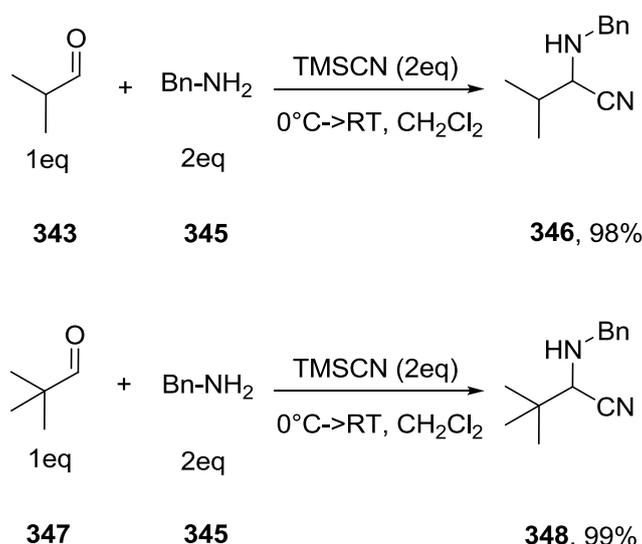


Schéma 134: Réactions de Strecker effectuées sur des substrats tests

La réaction a alors été appliquée à l'aldéhyde **327**. Malheureusement, la pipéridinone désirée **349** n'est pas formée à l'issue de la réaction. Nous avons alors modifié le protocole en

ajoutant séquentiellement l'amine **345** puis le TMSCN. La benzylamine a été distillée avant utilisation et le TMSCN a été prélevé à partir d'une bouteille neuve. Lorsque ces nouvelles conditions ont été appliquées aux aldéhydes précédemment sélectionnés, les pipéridinones **349**, **350**, **351** et **352** sont formées (Schéma 135). Les conditions retenues sont assez douces: il suffit de 2 équivalents d'amine et de TMSCN pour arriver à une conversion totale et des rendements convenables. De façon identique aux réactions précédentes, le diastéréocontrôle est nul lorsqu'une chaîne alkyle ou un groupement  $\text{CH}_2\text{TMS}$  est situé en  $\alpha$  de l'aldéhyde pour des raisons stériques.

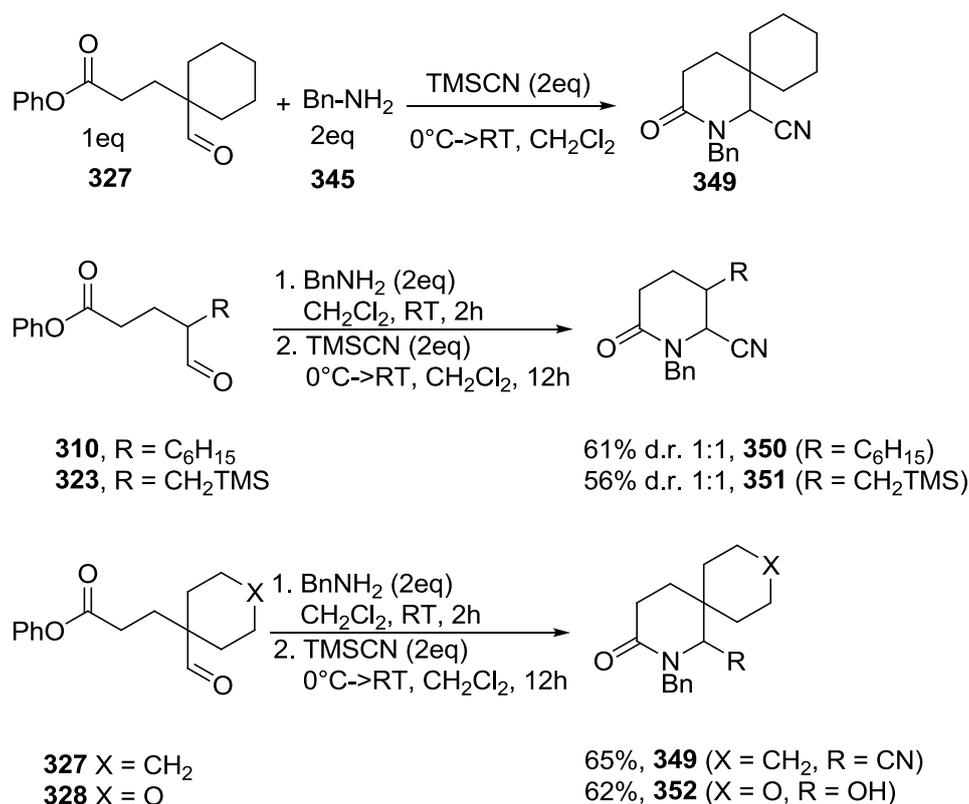


Schéma 135: Etendue de la réaction de Strecker sur différents aldéhydes

La formation de la pipéridinone **352** est plus surprenante. On peut penser que celle-ci résulte d'une hydrolyse du motif  $\alpha$ -aminonitrile du substrat désiré pendant le work-up. L'adduit attendu ne serait donc pas stable alors que toutes les autres pipéridinones le seraient.

### 2.5.3.8 Synthèse de $\beta$ -carbolines substituées par réaction de Pictet-Spengler

La quatrième et dernière réaction ciblée concerne la valorisation de nos aldéhydes par la réaction de Pictet-Spengler. La réaction de Pictet-Spengler a connu de nombreuses améliorations et continue d'être l'objet de beaucoup d'études. Elle met en jeu un aldéhyde et une amine possédant un noyau (hétéro)aromatique riche (Schéma 136). Les modifications

notoires telles que la présence d'une quantité catalytique d'acide,<sup>156</sup> l'emploi de solvants compatibles avec l'environnement<sup>157</sup> ou encore la mise au point de versions diastéréosélectives<sup>158</sup> et énantiosélectives<sup>159</sup> ont permis à cette réaction de rester une méthode de choix pour accéder à des précurseurs d'alcaloïdes naturels.

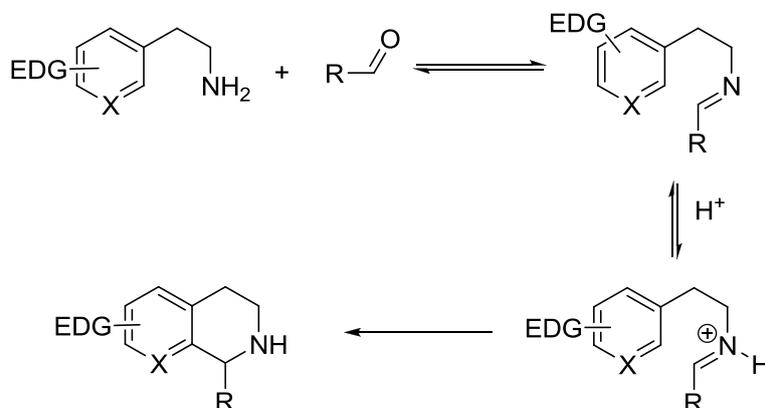


Schéma 136: Réaction de Pictet-Spengler

En nous inspirant d'un protocole de la littérature,<sup>158b</sup> nous avons établi un protocole séquentiel impliquant la présence de TFA comme acide et de tamis moléculaire. Ce type de réaction est connu en présence de TFA<sup>158b, 160</sup> lequel est un acide organique assez fort et facile à éliminer en fin de réaction (Schéma 137).

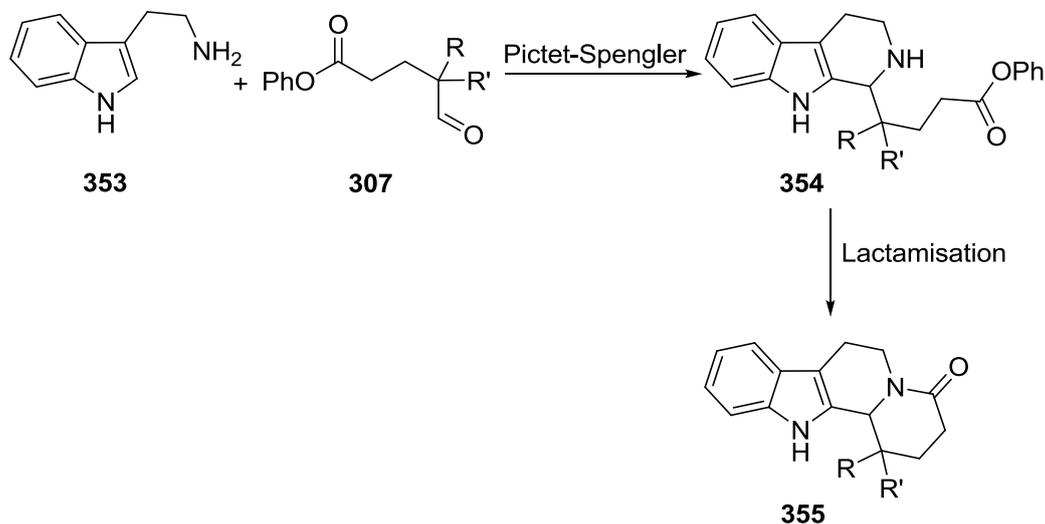


Schéma 137: Réaction de Pictet-Spengler sur l'aldéhyde type **239**

Dans notre cas, la structure **354**, produit de la réaction de Pictet-Spengler (Schéma 118) devrait spontanément évoluer vers une autre structure tricyclique de type **355** comme l'a montré très récemment le groupe de Cao et Zhao (Schéma 138).<sup>161</sup> Dans leur étude, l'aldéhyde **356** (obtenu par une addition 1,4 organocatalysée) est mis en réaction avec une tryptamine pour fournir diastéréosélectivement un composé de type **358**. La réaction se

déroule au reflux du dichlorométhane en présence de TFA; c'est à dire dans des conditions très proches des nôtres.

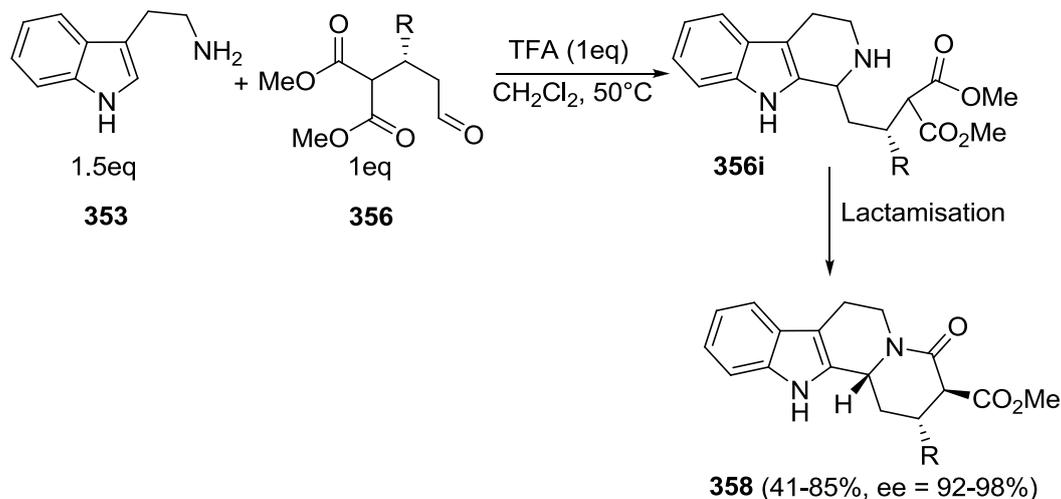


Schéma 138: Synthèse de  $\beta$ -carbolines développée par le groupe de Cao et Zhao

Le groupe de Dixon a lui aussi obtenu des structures très semblables par réaction de Pictet-Spengler sur l'acyliminium **359i**.<sup>162</sup> Le motif  $\beta$ -carboline est construit après cyclisation de Pictet-Spengler à partir d'un acyliminium cyclique. De manière analogue à la méthodologie développée par le groupe de Jacobsen, la stéréochimie lors de la cyclisation est contrôlée par le contre-ion chiral de l'acyliminium. (Schéma 139)

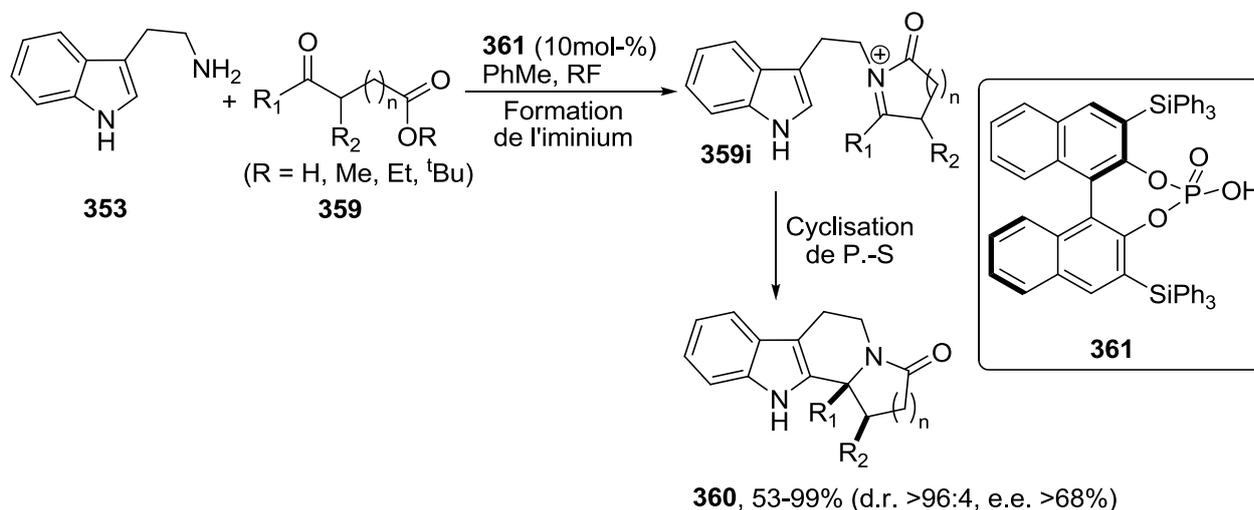
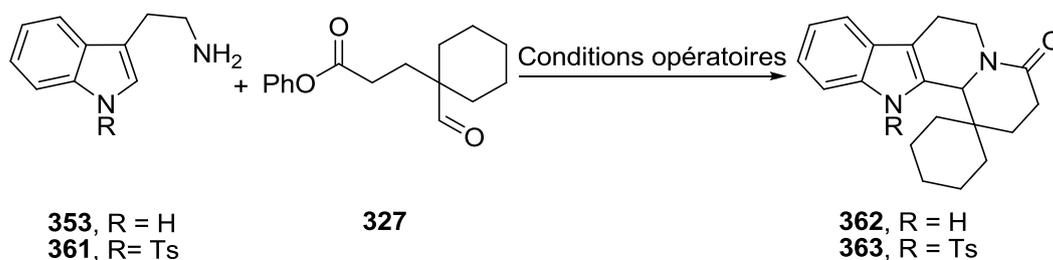


Schéma 139: Synthèse de  $\beta$ -carbolines développée par le groupe de Dixon

Nous avons donc réalisé nos premiers essais sur l'aldéhyde **327** (Schéma 140). On peut remarquer que seule une addition séquentielle des réactifs permet d'obtenir le produit attendu (entrée 1 et 2). Les rendements peuvent être sensiblement augmentés après diminution de la quantité d'amine (entrée 3). La présence de celle-ci en milieu acide peut éventuellement

induire une réaction de type Bischler-Napieralski ou une cyclisation de Pictet-Spengler sur le noyau indole. Enfin, au vu de la propreté des bruts réactionnels et des rendements bruts, nous avons protégé l'azote du noyau indolique avec un groupement tosyle afin d'accéder à des substrats moins polaires. Malheureusement, la mise en place de ce groupe protecteur inhibe totalement la réaction de Pictet-Spengler (phénomène qui avait été déjà observé auparavant). (entrée 4)



Entrée	Conditions opératoires	Résultat
1	<b>353</b> (2eq), <b>327</b> (1eq), TFA (2eq) 3A MS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C→RT, 12h	Pas de réaction
2	1. <b>353</b> (2eq), <b>327</b> (1eq), 3A MS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2h 2. TFA (2eq), 0°C→RT, 12h	47%
3	1. <b>353</b> (1.1eq), <b>327</b> (1eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2h 2. TFA (2eq), 0°C→RT, 6h	63%
4	1. <b>361</b> (1.1eq), <b>327</b> (1eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2h 2. TFA (2eq), 0°C→RT, 12h	Pas de réaction

Schéma 140: Optimisation des conditions de la réaction de Pictet-Spengler

A l'aide de ces conditions optimisées, un criblage de plusieurs aldéhydes a été réalisé. Les différentes β-carbolines sont obtenues avec des rendements satisfaisants (Schéma 141).

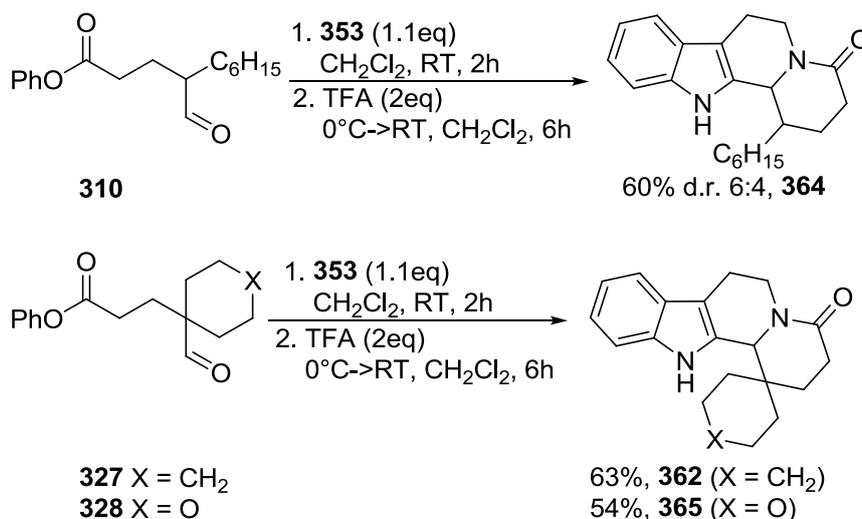


Schéma 141: Criblage de la réaction de Pictet-Spengler sur 3 aldéhydes

### 2.5.3.9 Procédure séquentielle en deux étapes

Nous avons ensuite tenté de mettre au point une procédure permettant de réaliser la synthèse des composés finaux décrits précédemment en un seul pot à partir des quatre réactifs.

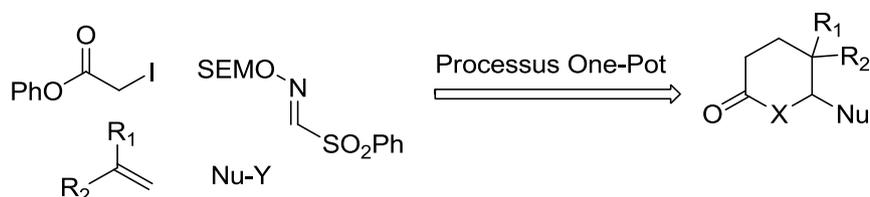


Schéma 142: Synthèse en un seul pot de structure cyclique à haute valeur ajoutée

Tout d'abord, nous avons ciblé deux structures aisément identifiables par RMN et dont les réactions d'assemblage final sont très propres et efficaces. Ces deux structures sont les lactones de type **330** et les  $\beta$ -carbolines de type **362**. Confiants dans nos systèmes réactionnels, nous avons appliqué les procédures successivement dans un seul pot (Schéma 143).

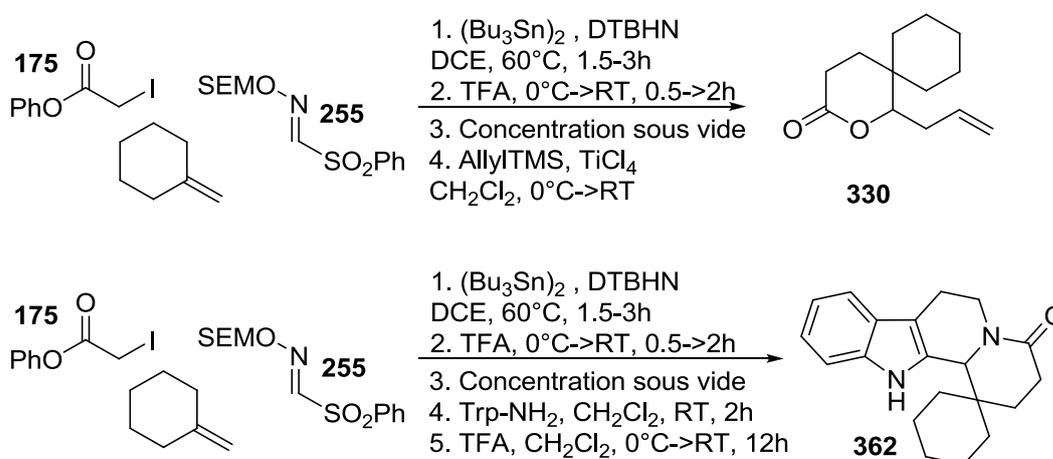


Schéma 143: Premières tentatives de synthèse de **330** et **362** en un seul pot

Malheureusement, les deux réactions n'ont pas fonctionné. Aucune trace des produits attendus et des aldéhydes correspondants n'est détectée sur les bruts réactionnels. Le suivi CCM du processus indique que c'est la dernière réaction qui pose problème. Nous avons alors émis l'hypothèse que ce sont les sous-produits de la réaction d'hydrolyse (formaldéhyde, hydroxylamine, formaldoxime) qui viennent perturber le bon déroulement des processus réactionnels suivants.

Malgré ce résultat décevant, nous avons entrepris la synthèse des mêmes cibles selon un processus en deux étapes avec une purification intermédiaire à la fin de l'étape de transoxygenation. En effet, un protocole de purification efficace a été développé lors de l'optimisation de la réaction de transoxygenation (voir paragraphe 2.5.3.4.) permettant d'obtenir les aldéhydes quasi-purs après une filtration sur une très courte colonne de silice désactivée avec un rendement d'environ 70%.

Un nouvel essai a été réalisé avec pour cible la lactone **330**. Mais ici encore, cette expérience s'est révélée être un échec total. En effet, aucune trace du produit attendu n'a été observée et une très faible quantité d'aldéhyde était présente. (Schéma 144)

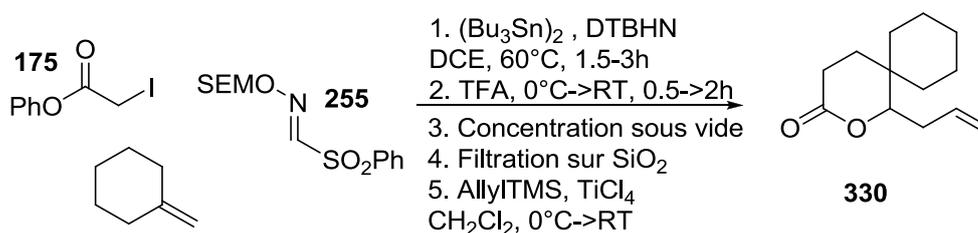


Schéma 144: Tentative de formation de la lactone **330** en un seul pot

Pourtant, la RMN de l'aldéhyde obtenu à l'issue de la filtration sur silice (étape 4) s'était révélée être conforme aux attentes. Cependant, une rapide analyse du spectre montrait la présence de composés stannylés. Afin de s'affranchir de ces résidus d'étain qui pourraient perturber le processus séquentiel, nous avons ajouté du KF à la courte colonne de silice. Le nouveau protocole a finalement été mis en place et a abouti à la lactone désirée **330** avec un rendement de 60% à partir du iodure de départ **175** (Schéma 145).

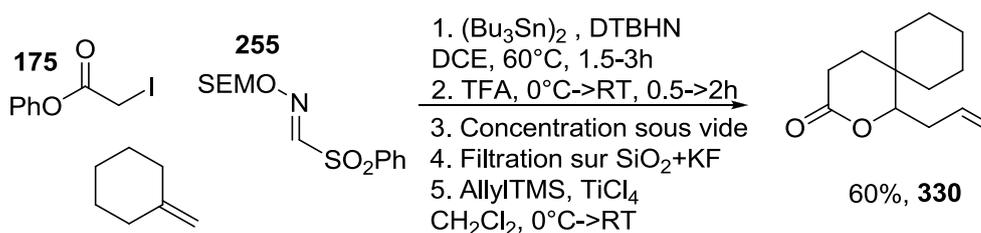


Schéma 145: Synthèse de la lactone **330** par un processus séquentiel

Nous avons donc trouvé un protocole permettant, en deux étapes et une seule filtration sur une courte colonne de silice dopée au KF,<sup>163</sup> d'accéder à une structure relativement complexe.

Les différents substrats synthétisés auparavant ont ensuite été obtenus selon le nouveau protocole (Schéma 146). Les rendements indiqués à gauche sont les rendements sur les

deux étapes calculés à partir de **175** et sont comparables à ceux décrits lors des processus étape par étape.

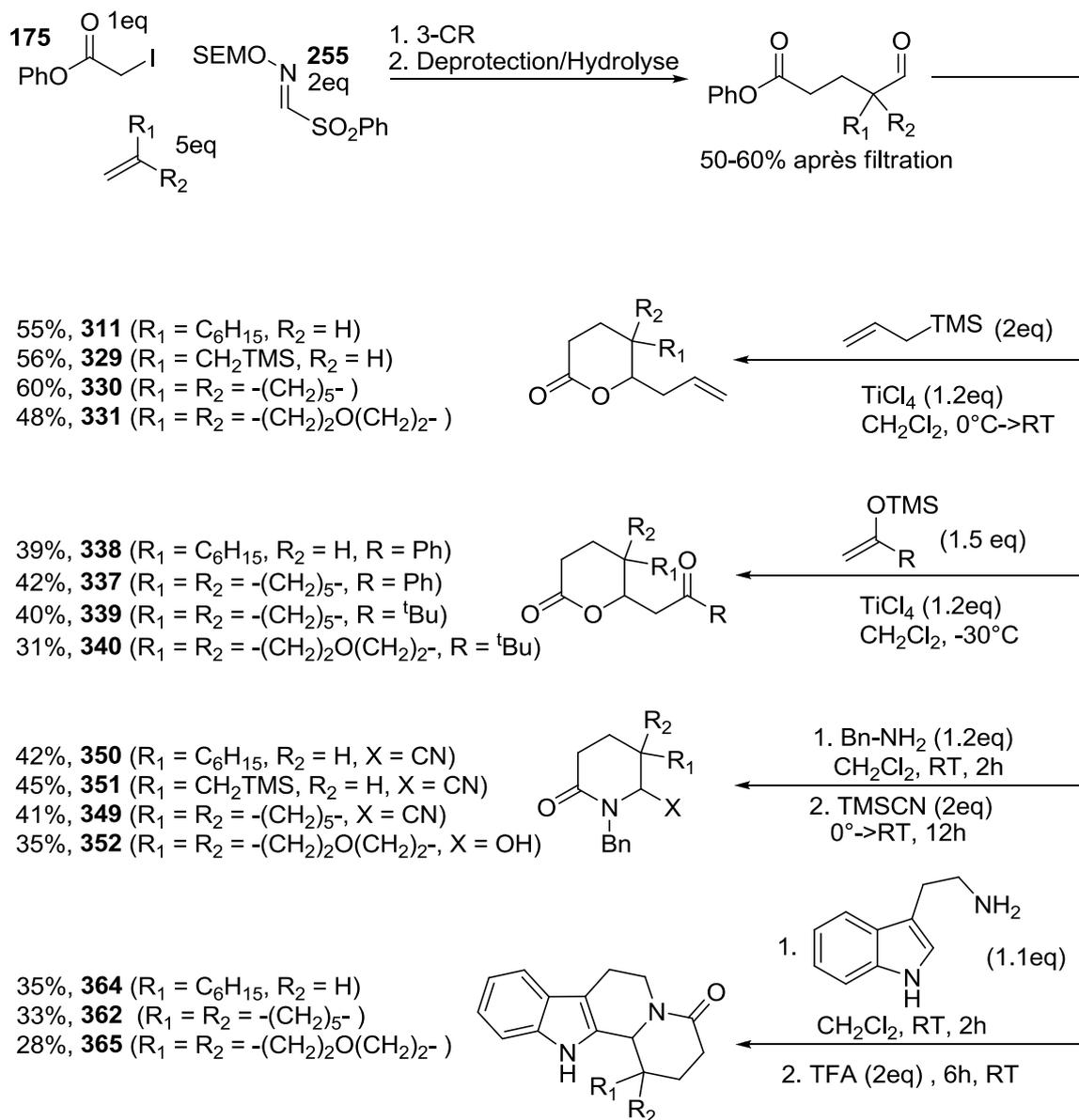


Schéma 146: Approche en deux étapes de substrats fonctionnalisés

### 2.5.4 Tentatives de formation d'acyliminiums *in situ*

Bien que notre tentative de synthétiser des β-carbolines en un seul pot ait échoué, nous avons cherché une autre approche. Conscient du fait que les sous-produits issus de l'hydrolyse viennent perturber la réactivité des autres espèces en jeu (aldéhydes, nucléophiles, acides de Lewis), nous avons alors envisagé de faire appel à d'autres intermédiaires plus réactifs.

Nous avons alors pensé faire intervenir dans notre séquence un intermédiaire de type N-acyliminium cyclique.<sup>164</sup> Parmi les différentes méthodologies existantes permettant d'accéder à des  $\beta$ -carbolines, la cyclisation de Pictet-Spengler sur des iminiums reste une des méthodes les plus utilisées. Comme nous l'avons présenté auparavant, de nombreuses cyclisations mettant en jeu des N-acyliminiums ont été employées soit dans un but purement méthodologique soit pour accéder rapidement à des produits naturels ou à des analogues.<sup>165</sup> En effet, la chimie de ces espèces est très riche et permet d'atteindre rapidement des structures très fonctionnalisées.<sup>166</sup> Nous ne citerons ici que 2 exemples qui ont fortement influencé notre nouvelle approche.

Le groupe de Schulz a publié une synthèse de la (-)-Eburnamonine **368** faisant intervenir un N-acyliminium endocyclique.<sup>167</sup> L'aldéhyde **366**, est refroidi à  $-55^{\circ}\text{C}$  dans le dichlorométhane, puis 5 équivalents de TFA sont ajoutés et la  $\beta$ -carboline **367** est alors obtenue avec un rendement de 88% (Schéma 147).

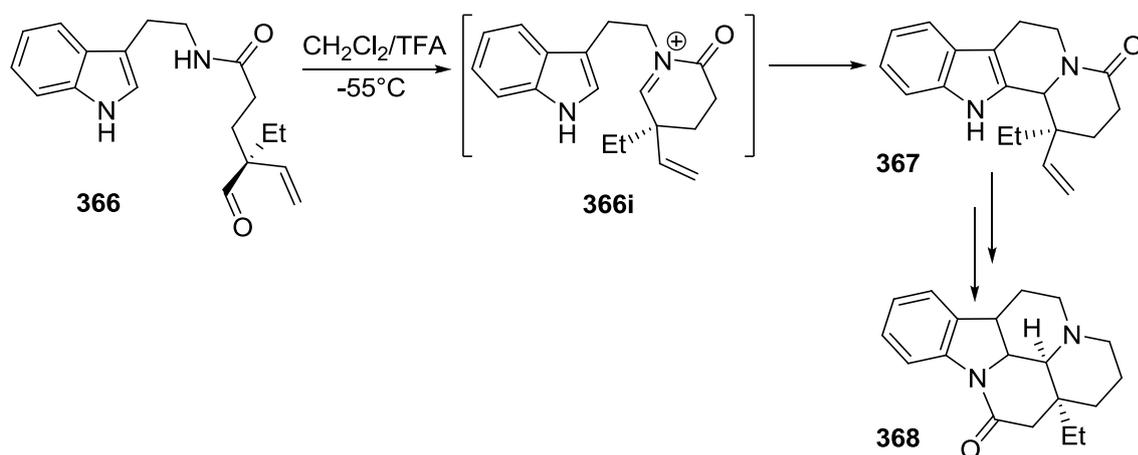


Schéma 147: Synthèse de la (-)-Eburnamonine par le groupe de Schulz

De même, le groupe de Wardrop a récemment publié la synthèse totale de la Schulzeine A **372**, dans laquelle l'hémiaminal **370** a pu être isolé.<sup>168</sup>

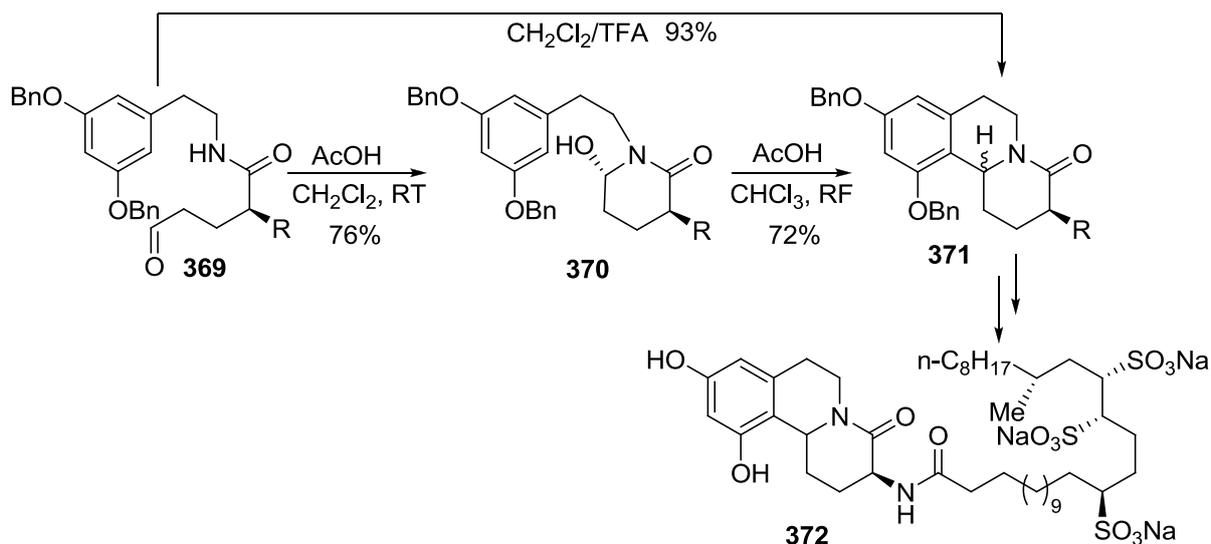
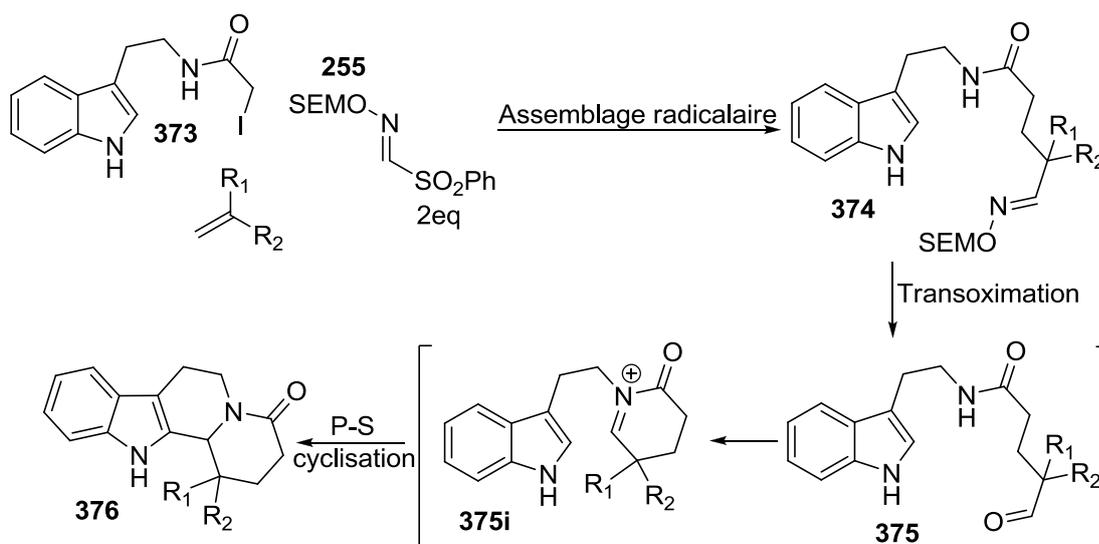


Schéma 148: Synthèse de la Schulzeine A par le groupe de Wardrop

Sur la base de ces travaux, nous avons alors établi une stratégie impliquant le processus radicalaire multicomposant suivi d'une réaction de transoximation engendrant l'aldéhyde **375** de structure très proche de **366**. Cette espèce devrait donc former *in situ* le N-acyliminium **375i** pour *in fine* donner **376**. (Schéma 149)


 Schéma 149: Nouvelle stratégie pour synthétiser **376** en un seul pot

Cette séquence, bien que très attrayante sur le papier, souffre de deux inconvénients: L'assemblage doit se faire à partir de l'amide **373** et le formaldéhyde libéré lors de la réaction de transoximation en milieu acide devra uniquement réagir avec l'hydroxylamine libre. Afin de résoudre ces deux problèmes, nous avons décidé d'optimiser ces deux réactions séparément.

### 2.5.4.1 Réactions d'amidation

D'après notre expérience lors de l'assemblage radicalaire à 3 composants, nous savions que cette réaction ne s'effectuait pas lorsqu'un amide (**377**, **378** ou **379**) était mis en jeu.

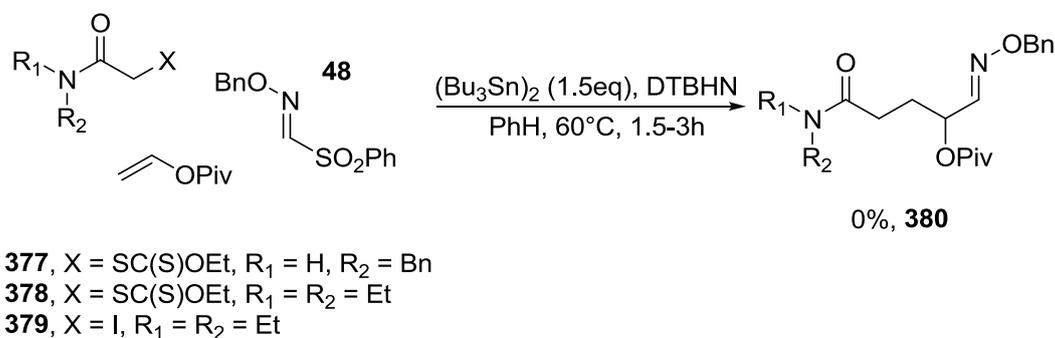
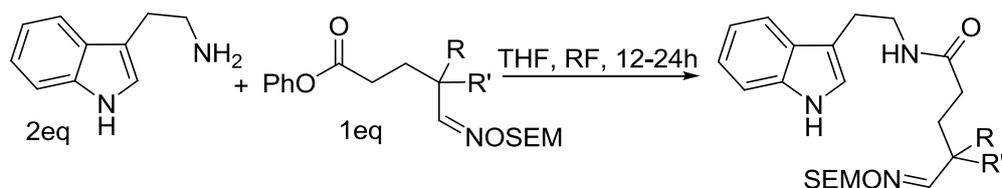
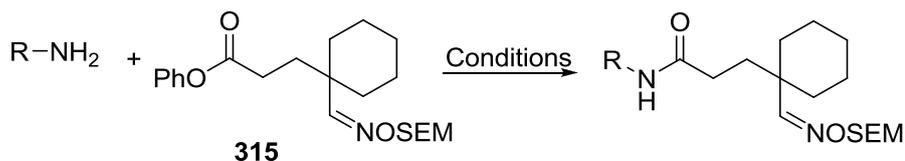


Schéma 150: Réaction multicomposant impliquant des amides

Nous avons alors cherché à former l'amide une fois la réaction à 3 composants effectuée. Plusieurs méthodologies d'amidation d'ester sont connues dans la littérature.<sup>169</sup> Nous avons donc repris certains protocoles existants pour essayer de former notre amide à partir du substrat issu du processus multicomposant. Nous avons ainsi testé plusieurs oximes et amines. Les résultats sont consignés dans le schéma 151.



**353**      **381** R = Me, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS      85% **383** R = Me, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS  
          **382** R = Me, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPiv      49% **384** R = Me, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPiv  
          **309** R = R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-      70% **385** R = R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-



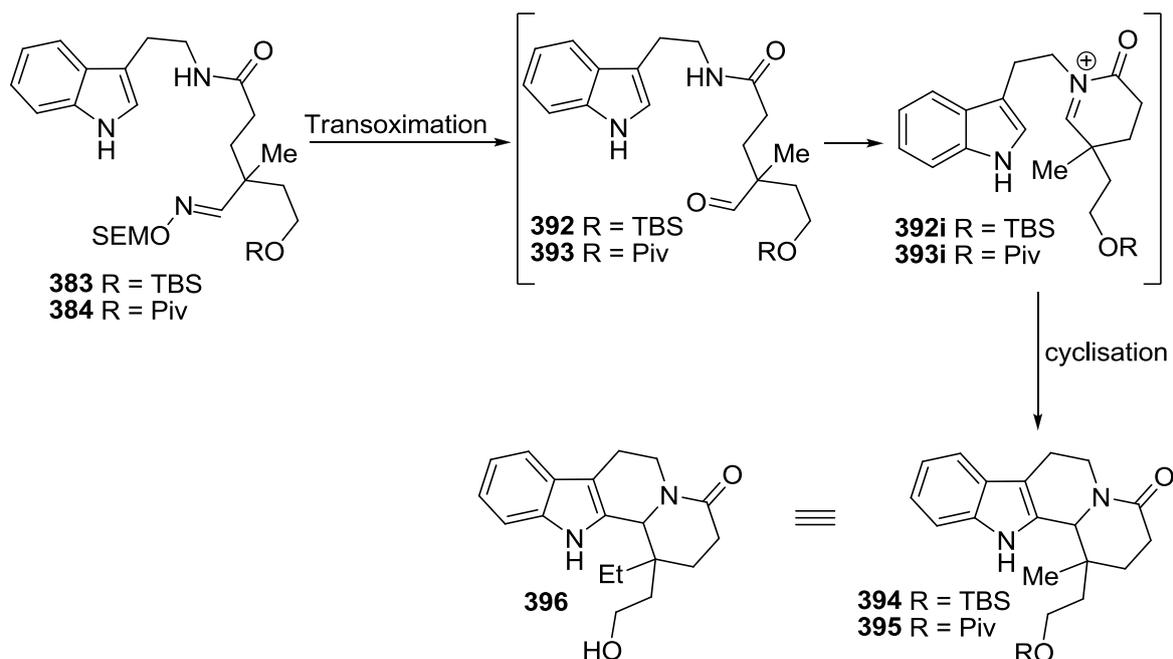
Entrée	Amine	Conditions opératoires	Résultat
1	<b>386</b>	<b>386</b> (2eq), <b>315</b> (1eq), 1,2,4 Triazole (10mol-%) THF, RF, 12h	<b>389</b> , 88%
2	BnNH <sub>2</sub> <b>387</b>	<b>387</b> (2eq), <b>315</b> (1eq), 1,2,4 Triazole (10mol-%) THF, RF, 12h	<b>390</b> , 98%
3	<b>388</b>	<b>388</b> (2eq), <b>315</b> (1eq), THF, RF, 12h	<b>391</b> , 90%

Schéma 151: Réactions d'amidation

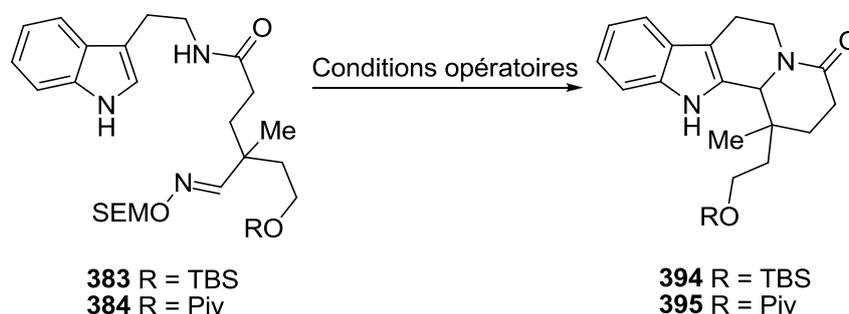
Le protocole le plus simple fonctionne très bien. Les amides sont obtenues avec de très bons rendements.

#### 2.5.4.2 Hydrolyses des oximes SEM-protégées obtenues

Une fois les différents amides en main, la deuxième étape sensible a été abordée: l'étude de leur hydrolyse dans les conditions décrites précédemment. Cette réaction est cruciale car elle permettrait d'obtenir des structures très proches de produits naturels. La réaction d'hydrolyse de **383** et **384** devrait conduire à **394** et **395**, analogues d'un intermédiaire avancé de la synthèse de l'aspidospermidine **396**.<sup>167, 170</sup>


 Schéma 152: Voie d'accès à **394** et **395**, analogue de **396**

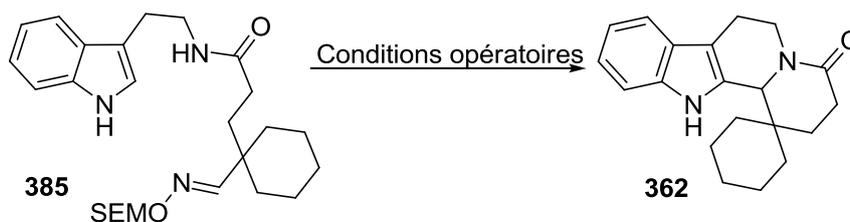
Malheureusement, les réactions d'hydrolyses des aldoximes possédant une unité tryptamine ont aboutit à chaque fois à un mélange complexe de produits (Schéma 153).



Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 0°C->RT	Dégradation
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) -20°C->RT	Dégradation
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1), TFAA 0°C->RT	Dégradation

Schéma 153: Tentatives de cyclisation en milieu acide

Même dans le cas de l'aldexime **385** ne comportant aucun substituant hormis les groupements fonctionnels nécessaires à la réussite de la réaction, le résultat reste identique et ce après plusieurs essais suivant les différents protocoles décrits au début du chapitre (Schéma 154).

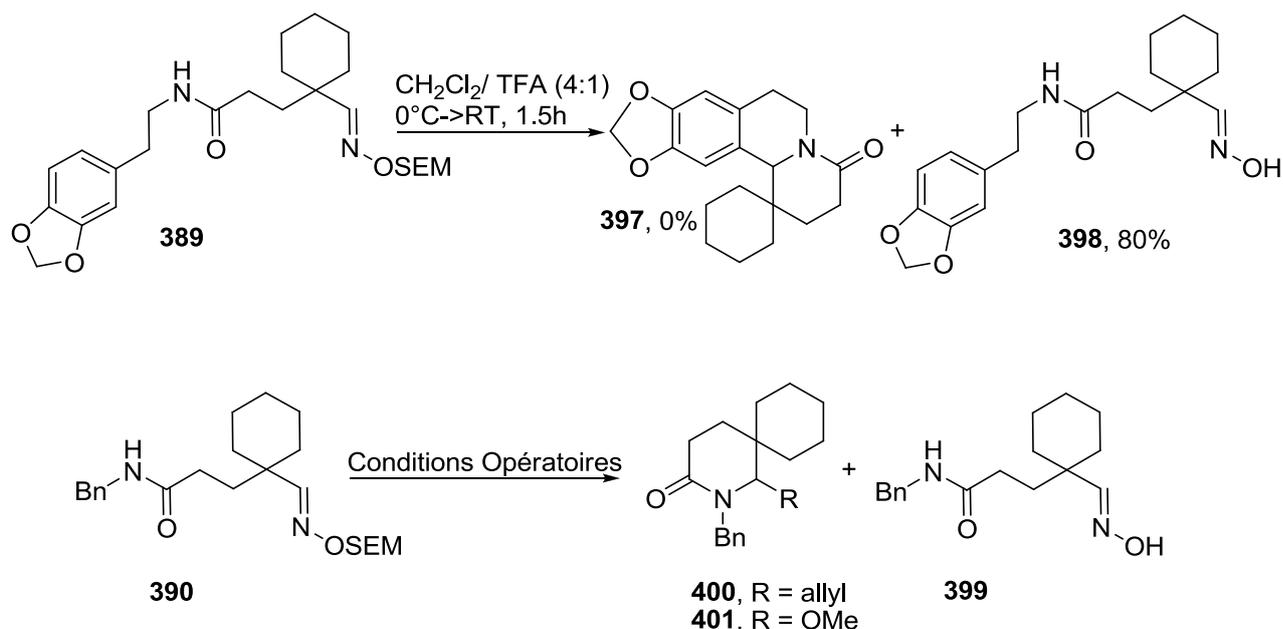


Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 0°C->RT	Dégradation
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (3eq) 0°C	Dégradation
3	HCl (10%), O THF, RT	Dégradation
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 0°C->RT	Dégradation
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 4A MS, 0°C->RT	Dégradation
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) -55°C	Dégradation

 Schéma 154: Tentatives de déprotection de **385**

Nous avons pensé que la dégradation totale et rapide du milieu réactionnel était dû à la présence de réactions compétitives du type Bischler-Napieralski étant donné la richesse du noyau indolique et le pH du milieu.

Les autres amides synthétisés auparavant ont ensuite été testés. En particulier l'amide **389** pouvait se révéler prometteur car celui-ci ne présente pas de noyau aromatique aussi riche que l'indole. Les réactions parasites devraient donc être minimisées.



Entrée	Conditions Opératoires	Résultat
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) AllylTMS, TiCl <sub>4</sub> , 0°C→RT	<b>400</b> , 0% <b>399</b> , 86%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) MeOH (3eq), 0°C→RT	<b>401</b> , 0% <b>399</b> , 70%
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1), levulinic acid AllylTMS, TiCl <sub>4</sub> , 0°C→RT	<b>399</b>
4	HCl (3N), levulinic acid (30eq) MeOH (5eq), 30°C, 2j	Pas de réaction
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 0°C→RT	<b>399</b>

 Schéma 155: Déprotection des amides **389** et **390**

L'amide **390**, peu nucléophile, a été mis en présence de différents nucléophiles afin de piéger l'hypothétique acyliminium intermédiaire et l'hydrolyse du groupement SEM a été tentée avec différentes conditions exposées au début du chapitre.

Aucune des hydrolyses tentées ne s'est déroulée comme prévu. Le processus de transoximation ne semble pas s'effectuer sur ce type de substrat. Seul le groupement protecteur de l'oxime a pu être éliminé conduisant à l'oxime **399** avec un bon rendement.

Enfin, l'amide **391** a lui aussi été placé dans les mêmes conditions réactionnelles. Ce composé est intéressant car l'acyliminium qui se formerait pourrait être piégé intramoléculairement par la fonction hydroxyle du motif glycinol, pour conduire à l'oxazolidine correspondante.

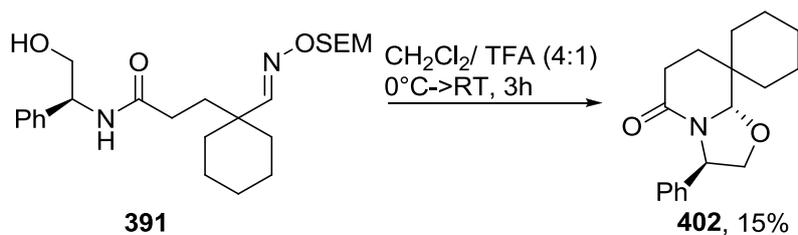


Schéma 156: Hydrolyse de l'amide **391**

Comme attendu, le composé **337** se forme mais avec un rendement faible dans les conditions classiques de transoximation de la SEM-oxime (Schéma 156).

Bien que tous les substrats testés ne se soient pas révélés des précurseurs viables pour la formation de N-acyliminiums cycliques, cette dernière réaction montre qu'une réaction intramoléculaire est possible. Ainsi, nous avons voulu optimiser cette réaction et valoriser le produit obtenu.

### 2.5.4.3 Formation d'oxazolopipéridinones

Le composé **402** appartient à la famille des lactames bicycliques très étudiée par les groupes de Meyers<sup>171</sup> puis de Bosch et Amat<sup>172</sup>. Ce dernier groupe a bâti plusieurs voies d'accès vers des alcaloïdes complexes reposant sur ce type de substrat.

Trois générations d'oxazolopipéridinones chirales autorisant l'accès à de très nombreux motifs pipéridines polysubstituées énantio-pures ont été développés au cours de leurs recherches (Schéma 157).

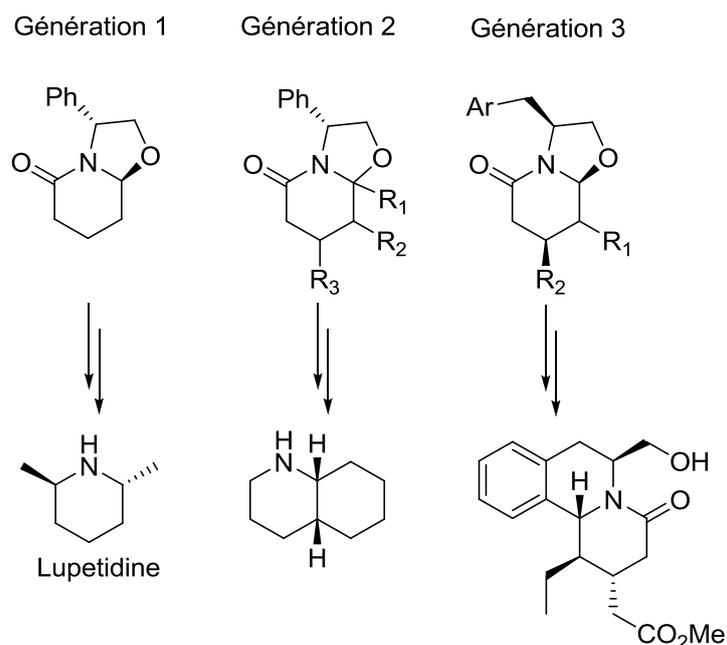


Schéma 157: Générations d'oxazolopipéridinones développées par le groupe de Bosch et Amat

Ces lactames sont obtenus après cyclocondensation entre une amine chirale **403** et un  $\delta$ -oxo-acide ou ester **404** avec de très bon rendements. (Schéma 158) La palette des réactions réalisables sur ce substrat permet d'accéder à de nombreux squelettes avec un très bon stéréocontrôle.<sup>173</sup>

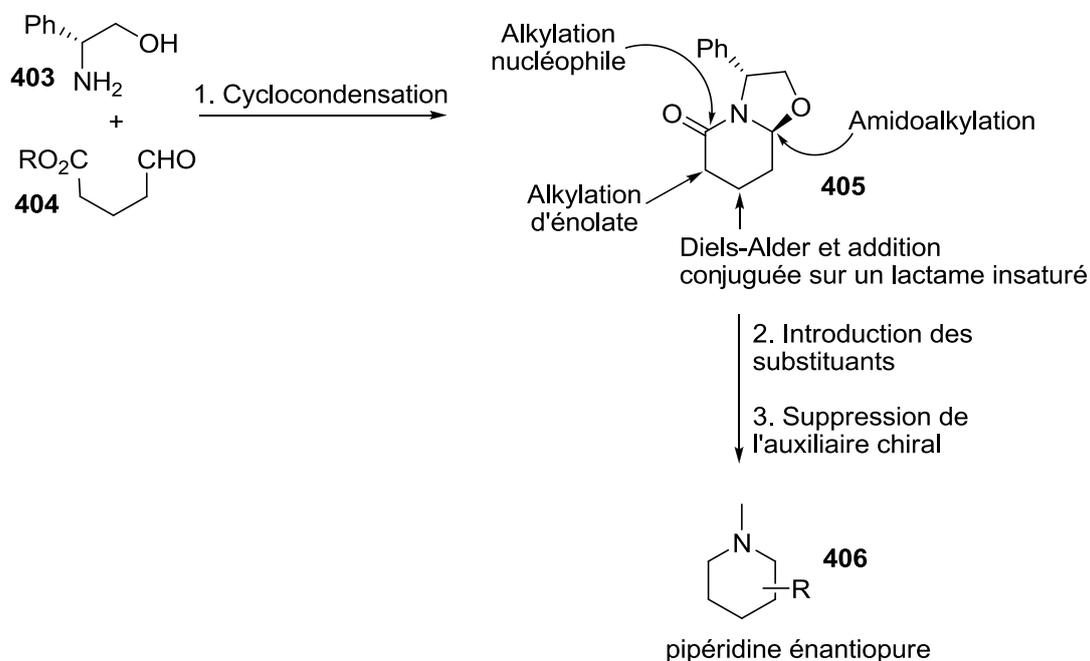
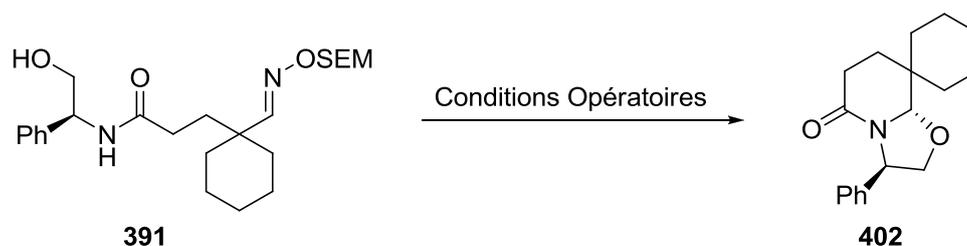


Schéma 158: Stratégies appliquées sur une oxazolopipéridinone

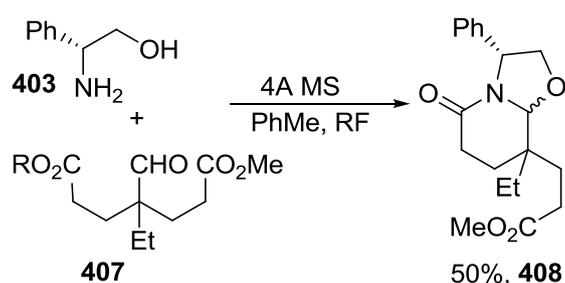
Grâce à la chimie très intéressante développée à partir de ce composé, nous avons donc voulu optimiser la réaction d'hydrolyse du produit **391**.



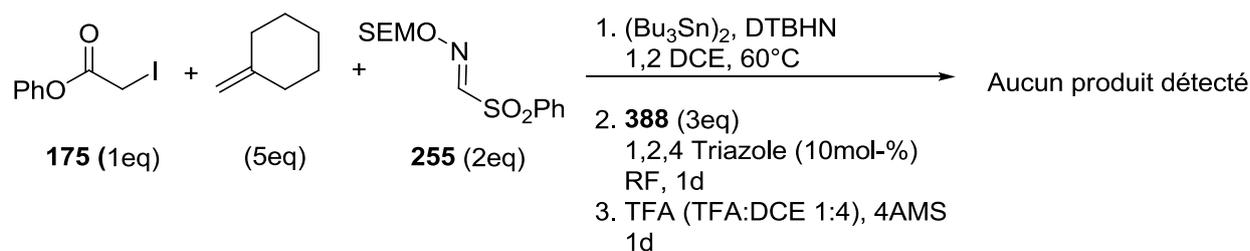
Entrée	Conditions Opératoires	Rendement
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1) 0°C->RT, 3h	15%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1), 4A MS 0°C->RT, 5h	37%
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1), 4A MS 0°C->RT, 1.5j	57%
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TFA (4:1), 4A MS 0°C->RT, TMSOTf (cat)	traces de produit + dégradation

Schéma 159: Optimisation de la séquence d'hydrolyse/cyclisation

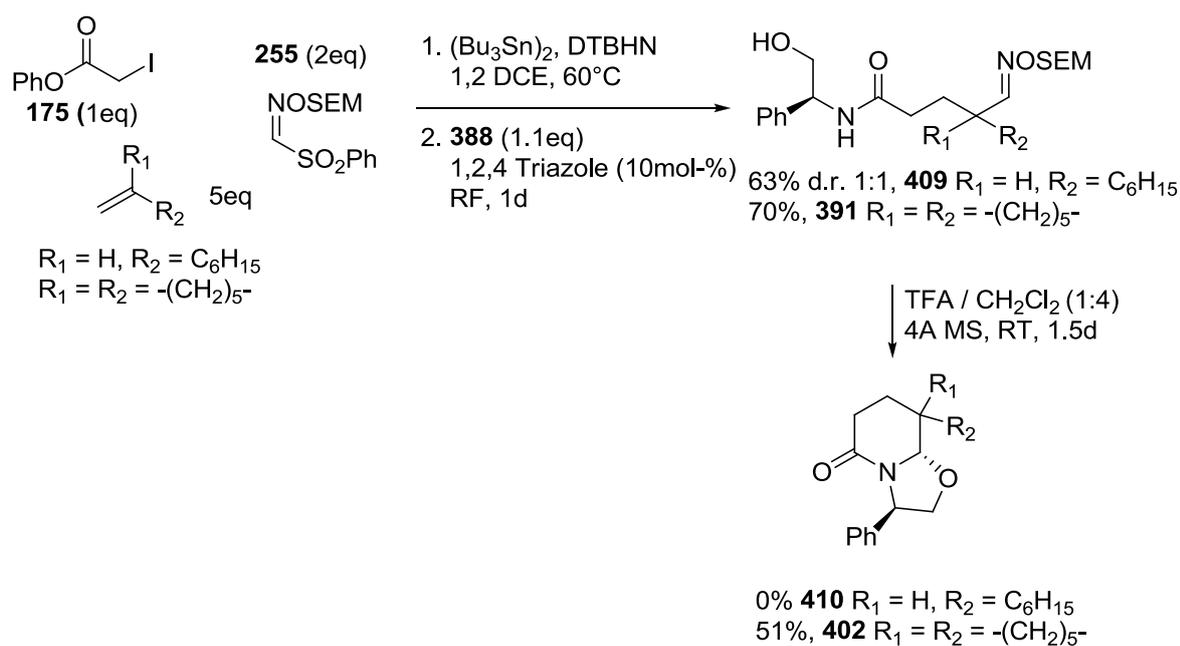
Le piégeage de l'eau du milieu réactionnel permet d'augmenter significativement le rendement mais aussi la propreté de la réaction. L'allongement de la durée de réaction ne s'effectue pas au détriment de son rendement. L'utilisation d'un acide plus fort (entrée 4, schéma 159) provoque la dégradation du mélange réactionnel. Le rendement de la réaction avec les conditions optimisées atteint 57% (entrée 3, schéma 159). Ce chiffre est en accord avec la réaction de cyclocondensation du groupe de Bosch. En effet, le seul lactame bicyclique possédant un centre quaternaire en  $\alpha$  de l'hémiaminal obtenu par le groupe de Bosch (**408**) est synthétisé avec un rendement de 50% (Schéma 160).<sup>173</sup>


 Schéma 160: Synthèse du lactame **408**

Nous nous sommes ensuite attachés à produire le composé **337** dans un processus en un seul pot à partir des substrats requis pour l'assemblage multicomposant. En effet, les deux étapes les plus problématiques étant résolues, il nous fallait mettre en place cette séquence.


 Schéma 161: Synthèse de l'oxazolopipéridionone **402** en un seul pot

Une nouvelle fois le processus en un seul pot n'est pas efficace. Il a alors été supposé que l'échec était dû à l'étain présent dans le milieu réactionnel. Nous avons alors adapté le protocole séquentiel utilisé précédemment à cette synthèse. Une simple chromatographie sur un mélange de silice et de fluorure de potassium avant l'étape de transoximation permet d'obtenir l'oxazolopipéridionone attendue **402** avec un rendement global de 35%. D'autre part, nous avons testé la séquence avec un autre amide ne possédant pas de centre quaternaire en  $\alpha$  de l'hémi-aminal (**410**, Schéma 162). Celle-ci se dégrade rapidement dans les conditions réactionnelles pour former un mélange de plusieurs produits contenant une insaturation.


 Schéma 162: Approche en un seul pot des lactames **391** et **409**

Enfin, nous avons voulu effectuer une addition sur l'oxazolopipéridionone **402**, réaction jamais réalisée par le groupe de Bosch. Lorsque le composé **402** est mis en présence d'un réactif de Grignard,<sup>174</sup> aucune réaction n'est observée. Nous avons alors supposé que l'encombrement stérique imposé par le groupement cyclohexyle empêchait toute attaque nucléophile sur le centre en question (Schéma 163).

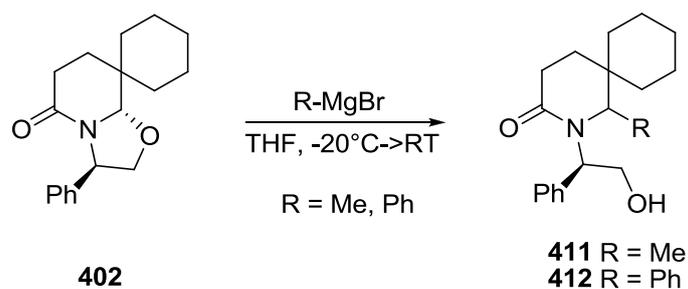


Schéma 163: Tentatives de fonctionnalisation du lactame **402**

## 2.5.5 Conclusion

La réaction d'hydrolyse d'oximes SEM-protégée a pu être valorisée à travers la synthèse séquentielle de lactones et pipéridinones substituées. L'étape clé d'hydrolyse se révèle être très efficace et simple d'un point de vue pratique après optimisation. Bien qu'une approche en un seul pot ait été tentée, le meilleur protocole reste une approche séquentielle comprenant une filtration intermédiaire. Par ailleurs, nous n'avons pas réussi à étendre cette méthodologie à la synthèse d'un précurseur avancé de l'aspido-permidine.

Plusieurs améliorations peuvent être apportées qui permettraient d'étendre le panel des produits accessibles ou de conduire la séquence entière en un seul pot. Le choix d'un autre groupement protecteur de l'oxime ou bien d'autres conditions de déprotection devraient permettre d'atteindre ces deux buts.

Sources Bibliographiques

74. (a) Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistara, V. *Synthesis-Stuttgart* **2001**, 1903-1931; (b) Corsaro, A.; Chiacchio, M. A.; Pistara, V. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 482-501.
97. Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
104. Gaspar, B.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13214-13215.
135. Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
136. Kalia, J.; Raines, R. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523-7526.
137. Giuseppone, N.; Schmitt, J. L.; Schwartz, E.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5528-5539.
138. Sakai, T.; Doi, H.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8351-8359.
139. Chavan, S. P.; Soni, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3161-3162.
140. Reddelien, G. *Chem. Ber.* **1920**, *53*, 355-358.
141. Hauser, C. R.; Hoffenberg, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4885-4887.
142. Lopatin, W.; Young, P. R.; Owen, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 960-969.
143. Giuseppone, N.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11448-11449.
144. Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 653-655.
145. (a) Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4706-4709; (b) Katoh, T.; Watanabe, T.; Nishitani, M.; Ozeki, M.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 598-600.
146. (a) Hershberg, E. B. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 542-546; (b) Depuy, C. H.; Ponder, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4629-4631.
147. Maynez, S. R.; Pelavin, L.; Erker, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3302-3303.
148. (a) Chung, H.-M.; Chen, Y.-H.; Hwang, T.-L.; Chuang, L.-F.; Wang, W.-H.; Sung, P.-J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2734-2736; (b) Harayama, T.; Takatani, M.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2394-2402.
149. List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
150. Lacoste, E.; Vaique, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J. M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 167-177.
151. Wang, G.-W.; Zhang, Z.; Dong, Y.-W. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *8*, 18-21.
152. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Gilardi, A.; Cardani, S.; Poli, G.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 255-259.
153. Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
154. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014.
155. Wang, W. T.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4751-4769.
156. Saito, A.; Numaguchi, J.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 835-839.
157. Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1379-1383.
158. (a) Stoit, A. R.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 849-854; (b) Alberch, L.; Bailey, P. D.; Clingan, P. D.; Mills, T. J.; Price, R. A.; Pritchard, R. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1887-1890.

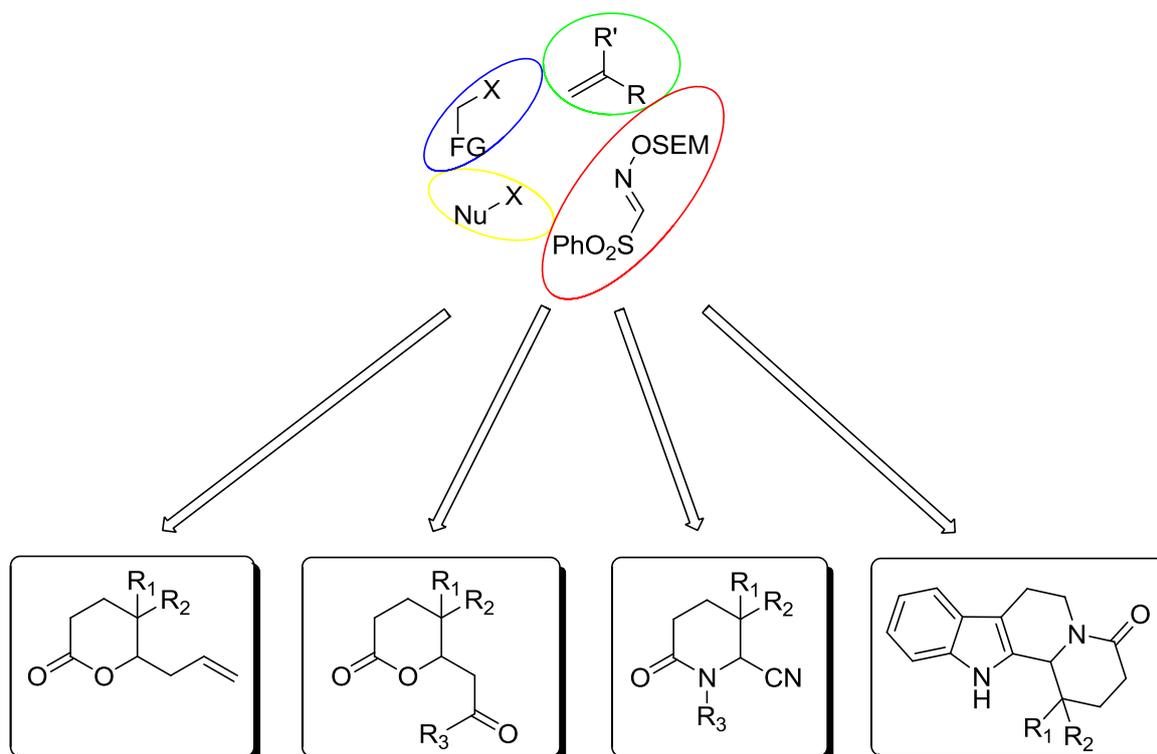
159. Wanner, M. J.; van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485-7487.
160. (a) Bailey, P. D.; Moore, M. H.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3587-3588; (b) Yang, L. H.; Guo, L. Q. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5041-5044; (c) Poitout, L.; Roubert, P.; Contour-Galcera, M.-O.; Moinet, C.; Lannoy, J.; Pommier, J.; Plas, P.; Bigg, D.; Thurieau, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2990-3000.
161. Fang, H. H.; Wu, X. Y.; Nie, L. L.; Dai, X. Y.; Chen, J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5366-5369.
162. (a) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796-10797; (b) Holloway, C. A.; Muratore, M. E.; Storer, R. I.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4720-4723.
163. Harrowven, D. C.; Guy, I. L. *Chem. Commun.* **2004**, 1968-1969.
164. Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
165. (a) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352; (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.
166. (a) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T.; McClure, M. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6778-6779; (b) Tietze, L. F.; Tölle, N.; Kratzert, D.; Stalke, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5230-5233.
167. Schultz, A. G.; Pettus, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855-6861.
168. Bowen, E. G.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6062-6063.
169. (a) Chen, C. H. T.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1015-1017; (b) Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D. P.; Manley, J. M.; Lapekas, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2565-2568; (c) Kiesewetter, M. K.; Scholten, M. D.; Kirn, N.; Weber, R. L.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9490-9496; (d) Yang, X.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1499-1502; (e) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813-1823; (f) Larrivee-Aboussafy, C.; Jones, B. P.; Price, K. E.; Hardink, M. A.; McLaughlin, R. W.; Lillie, B. M.; Hawkins, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 324-327.
170. (a) Fuji, K.; Node, M.; Nagasawa, H.; Naniwa, Y.; Terada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3855-3856; (b) Harley-Mason, J.; Kaplan, M. *Chem. Commun.* **1967**, 915-916; (c) Node, M.; Nagasawa, H.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 517-521.
171. (a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503-9569; (b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1-8; (c) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843-9873; (d) Hughes, R. C.; Dvorak, C. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545-5551.
172. Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207.
173. Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Canto, M.; Perez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872-7881.
174. Amat, M.; Escolano, C.; Gomez-Esque, A.; Lozano, O.; Llor, N.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Tet. Asym.* **2006**, *17*, 1581-1588.



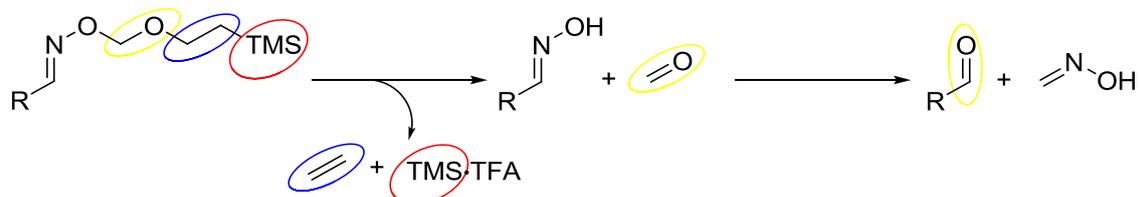
## 2.6 Conclusion générale et perspectives

Au cours de ces travaux, nous avons développé de nouvelles voies d'accès aux motifs pipéridinones, lactones et  $\beta$ -carbolines.

La synthèse de ces composés a d'abord été développée séquentiellement dans le but d'optimiser chaque réaction puis la mise en place d'un processus en 2 étapes a permis d'atteindre les cibles désignées. Ce processus réalisé à partir de composants peu complexes s'est révélé très efficace et assez générale.

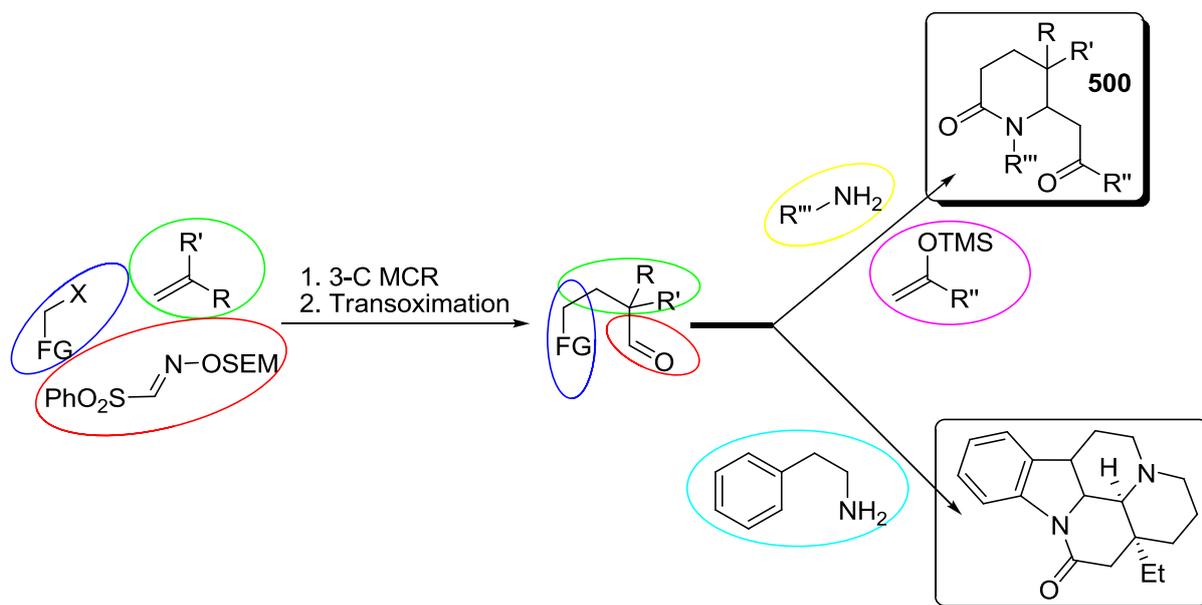


L'incorporation d'un groupement SEM sur l'oxime permet lors de la déprotection de celui-ci une réaction de transoximation inédite. En effet, la fragmentation du groupe protecteur libère du formaldéhyde qui réagit avec l'hydroxylamine elle aussi sous-produit de la déprotection afin de déplacer l'équilibre vers la formation de l'aldéhyde désiré. Cette séquence peut être réalisée directement à la suite de réaction multicomposant radicalaire impliquant une SEM-oxime dans le même pot.



Les réactions appliquées sur ce substrat ont parfaitement mis en valeur cette séquence inédite. Une grande diversité de squelettes ont pu être rapidement engendrés à partir de composés issus d'assemblages radicalaires multicomposant.

Bien entendu, d'autres réactions sur des aldéhydes permettraient d'augmenter encore plus la diversité des motifs possibles. La réaction de Mannich permettrait de synthétiser des pipéridinones de type **500** et la réaction de Pictet-Spengler entre un aldéhyde correctement substitué et la tryptamine engendrerait un précurseur avancé de l'eburnamone.



Du point de vue pratique, il est dommage qu'aucun des protocoles de synthèse des structures finales en un seul pot n'ait réussi. Ainsi, l'obligation de réaliser une filtration sur silice dopée au KF modère l'innovation de la séquence développée. La haute réactivité des sous-produits engendrés lors de la réaction est certainement la principale cause de l'échec du protocole one-pot. C'est pourquoi l'utilisation d'un autre groupe protecteur, plus labile que le SEM avec l'emploi de conditions d'hydrolyses plus douces devraient permettre d'obtenir l'aldéhyde désiré dans de bons rendements ainsi que de diminuer la réactivité des sous-produits ou de les extraire plus facilement du milieu réactionnel.

# Experimental Part



# Experimental Part

Experimental Part.....	145
Oxime 169 .....	149
Sulfonyloxime 171 .....	149
Sulfonyloxime 172 .....	150
Oxime 176 .....	151
Oxime 177 .....	152
Oxime 178 .....	153
Hydrazine 206.....	154
Hydrazine 207.....	154
Hydrazine 208.....	155
Hydrazine 210.....	156
Hydrazine 212.....	157
Iodoester 213 .....	157
Hydrazone 220 .....	158
Hydrazone 221 .....	159
Hydrazine 227.....	160
Oxime 242 .....	160
Oxime 243 .....	161
Oxime 244 .....	162
Oxime 245 .....	162
Oxime 246 .....	163
Oxime 247 .....	164
Oxime 249 .....	165
Oxime 250 .....	166
Oxime 260 .....	166
Oxime 261 .....	167
Oxime 262 .....	168
Oxime 255 .....	169
Oxime 263 .....	170
Oxime 264 .....	170
	145

## Experimental Part

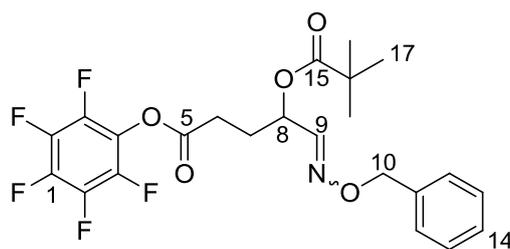
Aldehyde 265.....	171
Oxime 309 .....	172
Aldehyde 310.....	173
Lactone 312 .....	173
Oxime 313 .....	175
Oxime 314 .....	175
Oxime 315 .....	176
Oxime 316 .....	177
Oxime 317 .....	177
Oxime 318 .....	178
Oxime 319 .....	179
Aldehyde 323.....	180
Aldehyde 327.....	180
Aldehyde 328.....	181
Lactone 329 .....	182
Lactone 330 .....	183
Lactone 331 .....	183
Aldol 334.....	184
Lactone 337 .....	185
Lactone 338 .....	186
Lactone 339 .....	186
Lactone 340 .....	187
Piperidinone 350 .....	188
Piperidinone 351 .....	189
Piperidinone 349 .....	189
Piperidinone 352 .....	190
$\beta$ -carboline 362 .....	191
$\beta$ -carboline 364 .....	192
$\beta$ -carboline 365 .....	193
Oxime 381 .....	194
Oxime 382 .....	195
Amide 383 .....	196
Amide 384 .....	197
Amide 385 .....	198

Amide 389 .....	199
Amide 390 .....	199
Amide 391 .....	200
Amide 398 .....	201
Amide 399 .....	202
Lactame 402 .....	203
Amide 409 .....	204

## GENERAL EXPERIMENTAL

All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. Commercial reagents were used without further purification, unless otherwise stated.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$ -NMR were recorded on a Bruker AC-250 FT ( $^1\text{H}$ : 250 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 62.9 MHz), Bruker AC-300 FT and ( $^1\text{H}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75.46 MHz), Bruker DRX-400 FT ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100.6 MHz), Bruker AC-600 FT ( $^1\text{H}$ : 600 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 150.13 MHz) using  $\text{CDCl}_3$  as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts ( $\delta$ ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad. Gas chromatography was run on a Fisons Instruments, GC 8000 series. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 1710 spectrophotometer or on a Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR spectrophotometer. Mass spectra were recorded on a Nermag R10-10C. High resolution mass spectra were recorded on a Micromass ZABSpec TOF, on a Q-ToF Applied Biosystems and on Waters Q-ToF 2 apparatus. Microanalysis were determined by using a Flash EA1112 microanalysis apparatus. Melting points were not corrected and determined by using a Büchi Totolli apparatus. Merk silica gel 60 (70-230 mesh), (230-400 mesh ASTM) and Baker silica gel (0.063-0.200 mm) were used for flash chromatography.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$  and DCE were distilled from  $\text{CaH}_2$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF and  $\text{Et}_2\text{O}$  were dried on dried on a MB SPS-800. PhH was distilled from sodium and benzophenone.

## Oxime 169



$C_{23}H_{22}F_5NO_5$   
Molecular Weight: 487,4165

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added sulfonyloxime **48** (120 mg, 0.43 mmol), perfluorophenyl 2-bromoacetate **170**<sup>1</sup> (158 mg, 0.52 mmol) and vinyl pivalate (0.28 mL, 2.15 mmol) in dry benzene (3 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min.  $(Bu_3Sn)_2$  (0.32 mL, 0.64 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min, DTBHN (5 mol%) was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 98:2→90:10) to yield the desired product (134 mg, 64%) as a colorless oil.

perfluorophenyl 5-(benzyloxyimino)-4-(pivaloyloxy)pentanoate

R<sub>f</sub> = 0.5 PE/EtOAc 75:25

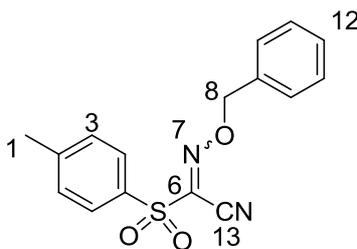
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3034, 2975, 2669, 2460, 1793, 1736, 1503, 1480

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 0.8 H, H<sub>9</sub>), 7.35 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 0.2 H, H<sub>9</sub>), 5.91-5.85 (m, 0.2 H, H<sub>8</sub>), 5.45-5.32 (m, 0.8 H, H<sub>8</sub>), 5.14-5.10 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 2.76-2.64 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.28-1.96 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.21 (s, 9 H, H<sub>17</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 177.3 (C<sub>15</sub>), 168.4 (C<sub>5</sub>), 149.4 (C<sub>9</sub>), 147.3 (C<sub>14</sub>), 137.1 (C<sub>11</sub>), 128.3 (C<sub>12/13</sub>), 127.9 (C<sub>12/13</sub>), 76.4 (C<sub>10</sub>), 69.7 (C<sub>8</sub>), 38.8 (C<sub>16</sub>), 28.6 (C<sub>6</sub>), 27.0 (C<sub>17</sub>), 26.7 (C<sub>7</sub>)

HRMS (ESI) calcd for for  $C_{23}H_{22}F_5NO_5Na$  [M+Na<sup>+</sup>] 510.1321, found 510.1322

## Sulfonyloxime 171



$C_{16}H_{14}N_2O_3S$   
Molecular Weight: 314,3590

## Experimental Part

In an oven-dried round-bottom flask was dissolved oxime **173** (134 mg, 0.59 mmol) in THF (5 mL).  $K_2CO_3$  (124 mg, 0.89 mmol) and benzyl bromide (0.1 mL, 0.89 mmol) were successively added. After 2h stirring, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  and extracted with EtOAc. The organic phases were gathered and back-extracted with a saturated aqueous solution of  $NaCl$  and dried over anhydrous  $MgSO_4$ . After concentration under *vacuo*, the dark brown oil was chromatographically purified (PE/EtOAc 90/10 -> 80/20) to afford the desired compound (140 mg, 76%) as a white solid.

N-(benzyloxy)-1-tosylmethanimidoyl cyanide

Rf = 0.4 PE/EtOAc 80:20

Mp ( $^{\circ}C$ ) = 183 (EtOH)

IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3441, 2360, 1640, 1451, 1346, 1166, 1013

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.66 (d,  $J$  = 8.28 Hz, 2 H,  $CH_{ar}$ ), 7.41-7.31 (m, 7 H,  $H_{ar}$ ), 5.42 (s, 2 H,  $H_8$ ), 2.47 (s, 3 H,  $H_1$ )

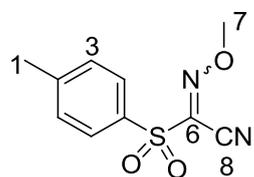
$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 147.0 ( $C_6$ ), 134.7 ( $C_{2/5/9}$ ), 133.6 ( $C_{2/5/9}$ ), 133.2 ( $C_{2/5/9}$ ), 130.4 ( $C_{3/4/10/11}$ ), 129.2 ( $C_{12}$ ), 129.1 ( $C_{3/4/10/11}$ ), 129.0 ( $C_{3/4/10/11}$ ), 128.6 ( $C_{3/4/10/11}$ ), 105.5 ( $C_{13}$ ), 81.3 ( $C_8$ ), 21.7 ( $C_1$ )

HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{14}N_2O_3SNa$  [ $M+Na^+$ ] 337.0620, found 337.0617

### Elemental Analysis

	% C	% H	% N	% Si	% O	% S
Calculated	61.23	4.49	8.91		15.27	10.20
Found	60.98	4.37	8.61			10.12

## Sulfonyloxime 172



$C_{10}H_{10}N_2O_3S$   
Molecular Weight: 238,2630

In an oven-dried one-necked round-bottom flask was dissolved oxime **173** (134 mg, 0.59 mmol) in THF (5 mL).  $K_2CO_3$  (124 mg, 0.89 mmol) and  $Me_2SO_4$  (85  $\mu$ L, 0.89 mmol) were successively added and the resulting reaction mixture was stirred at RT for 3h. After total consumption of the starting material, the solution was quenched with saturated  $NH_4Cl$  and extracted with EtOAc. The organic layers were dried over anhydrous  $MgSO_4$  and

concentrated to dryness. Purification by silica gel chromatography (PE/EtOAc 100/0 -> 80/20) afforded the titled compound (102 mg, 73%) as a white solid.

N-methoxy-1-tosylmethanimidoyl cyanide

R<sub>f</sub> = 0.4 PE/EtOAc 75:25

Mp (°C) = 145 (EtOH)

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3067, 2951, 2827, 1953, 1594, 1547, 1352, 1166

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.89 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.43 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 4.27 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 2.48 (s, 3 H, H<sub>1</sub>)

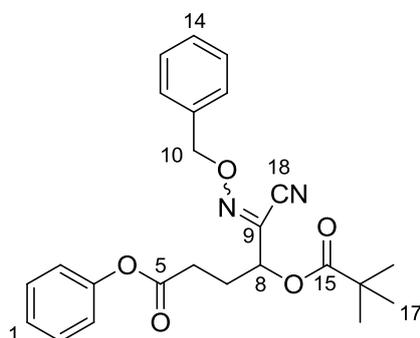
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 147.0 (C<sub>6</sub>), 133.6 (C<sub>2/5</sub>), 133.2 (C<sub>2/5</sub>), 130.4 (C<sub>3/4</sub>), 129.0 (C<sub>3/4</sub>), 105.6 (C<sub>8</sub>), 81.3 (C<sub>7</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>] 261.0302, found 261.0304

#### Elemental Analysis

	% C	% H	% N	% Si	% O	% S
Calculated	50.41	4.23	11.76		20.15	13.46
Found	50.18	4.15	11.58			13.67

## Oxime 176



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molecular Weight: 422.4736

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added sulfonyloxime **171** (120 mg, 0.38 mmol), iodoester **175** (120 mg, 0.45 mmol), vinyl pivalate (0.25 mL, 1.9 mmol) in dry benzene (3 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (0.29 mL, 0.57 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min, DTBHN (5 mol%) was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5 -> 90:10) to yield the desired product (121 mg, 75%) as a yellowish oil.

## Experimental Part

phenyl 5-(benzyloxyimino)-5-cyano-4-(pivaloyloxy)pentanoate

R<sub>f</sub> = 0.58 PE/EtOAc 75:25

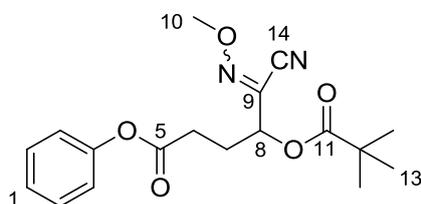
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3648, 2975, 2340, 1737, 1592, 1480, 1277, 1195, 1127, 1006

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.37-7.09 (m, 10 H, CH<sub>ar</sub>), 5.64-5.59 (m, 1 H, H<sub>8</sub>), 5.31 (s, 2 H, H<sub>10</sub>), 2.66-2.62 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.59-2.26 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.27 (s, 9 H, H<sub>17</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.5 (C<sub>5/15</sub>), 170.9 (C<sub>5/15</sub>), 150.4 (C<sub>9</sub>), 135.1-121.3 (C<sub>ar</sub>), 108.2 (C<sub>18</sub>), 78.6 (C<sub>10</sub>), 69.3 (C<sub>8</sub>), 38.7 (C<sub>16</sub>), 29.2 (C<sub>6/7</sub>), 27.0 (C<sub>6/7</sub>), 26.8 (C<sub>17</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 445.1746, found 445.1733

## Oxime 177



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molecular Weight: 346,3777

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added sulfonyloxime **172** (120 mg, 0.51 mmol), iodoester **175** (162 mg, 0.61 mmol) and vinyl pivalate (0.33 mL, 2.58 mmol) in dry benzene (3 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (0.39 mL, 0.77 mmol) was the injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min, DTBHN (5 mol%) was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5->90:10) to yield the desired product (185 mg, 85%) as a colorless oil.

phenyl 5-cyano-5-(methoxyimino)-4-(pivaloyloxy)pentanoate

R<sub>f</sub> = 0.63 PE/EtOAc 75:25

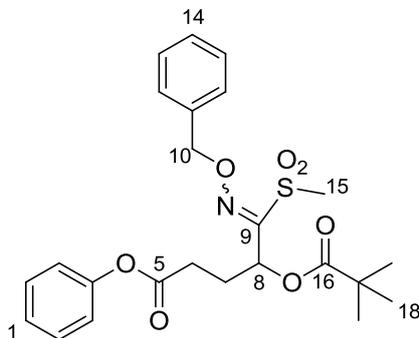
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 2976, 2258, 1971, 1741, 1593, 1481, 1136

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.42-7.35 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.28-7.26 (m, 1 H, CH<sub>ar</sub>), 7.2-7.07 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 5.82 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.2 H, H<sub>8</sub>), 5.59 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.8 H, H<sub>8</sub>), 4.10-4.08 (m, 3 H, H<sub>10</sub>), 2.74-2.57 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.42-2.06 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.29-1.27 (m, 9 H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.0 (C<sub>5/11</sub>), 170.3 (C<sub>5/11</sub>), 150.4 (C<sub>9</sub>), 130.7 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>2/3</sub>), 125.9 (C<sub>1</sub>), 121.3 (C<sub>2/3</sub>), 108.2 (C<sub>14</sub>), 69.4 (C<sub>8</sub>), 64.3 (C<sub>10</sub>), 38.9 (C<sub>12</sub>), 29.4 (C<sub>6/7</sub>), 27.2 (C<sub>6/7</sub>), 26.9 (C<sub>13</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 369.1436, found 369.1431

## Oxime 178



Chemical Formula:  $C_{24}H_{29}NO_7S$   
Molecular Weight: 475,5546

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added sulfonyloxime **50**<sup>2</sup> (105 mg, 0.36 mmol), xanthate **95** (72 mg, 0.30 mmol) and vinyl pivalate (0.22 mL, 1.50 mmol) in dry benzene (4 mL). The flask was heated to 80°C. After 5 min, AIBN (40 mg, 0.24 mmol) was added in 4 portions every 1.5h. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5->90:10) to yield the desired product (20 mg, 12%) as a colorless oil.

phenyl 5-(benzyloxyimino)-5-(methylsulfonyl)-4-(pivaloyloxy)pentanoate

**R<sub>f</sub>** = 0.7 PE/EtOAc 75:25

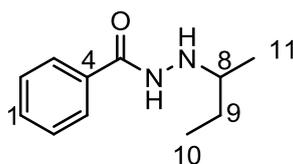
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3652, 2926, 1756, 1738, 1545, 1421, 1209, 1114

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.33-7.25 (m, 7 H,  $CH_{ar}$ ), 7.17-7.14 (m, 1 H,  $CH_{ar}$ ), 6.99-6.96 (m, 2 H,  $CH_{ar}$ ), 5.91-5.86 (m, 1 H,  $H_8$ ), 5.16 (s, 2 H,  $H_{10}$ ), 3.01 (s, 3 H,  $H_{15}$ ), 2.59-2.29 (m, 4 H,  $H_{6+7}$ ), 1.15 (s, 9 H,  $H_{21}$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.5 ( $C_{5/16}$ ), 170.3 ( $C_{5/16}$ ), 157.2 ( $C_9$ ), 150.4 ( $C_4$ ), 135.4 ( $C_{11}$ ), 129.3 ( $C_{ar}$ ), 128.6 ( $C_{ar}$ ), 128.6 ( $C_{ar}$ ), 128.4 ( $C_{ar}$ ), 125.8 ( $C_{ar}$ ), 121.4 ( $C_{ar}$ ), 78.8 ( $C_{10}$ ), 67.3 ( $C_8$ ), 41.4 ( $C_{15}$ ), 38.8 ( $C_{17}$ ), 30.0 ( $C_6$ ), 27.0 ( $C_{18}$ ), 26.5 ( $C_7$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{24}H_{29}N_2O_7SNa$  [ $M+Na^+$ ] = 498.1562 found 498.1564

## Hydrazine 206



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 192,2575

In an oven-dried two-necked flask was suspended under nitrogen atmosphere hydrazone **202** (120 mg, 0.74 mmol) in distilled CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Et<sub>3</sub>B (1.48 mL, 1.48 mmol) and Air (6 mL) were slowly added to the mixture by the mean of a syringe pump over 30 min. The course of the reaction was followed by T.L.C.; when no starting material left, the crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (DCM / MeOH 99:1->95:5) to afford the desired product (126 mg, 89%) as a white solid matching all previously described physical properties. The solid was further recrystallized for analytical purposes.

N'-sec-butylbenzohydrazide

R<sub>f</sub> = 0.78 DCM/MeOH 95:5

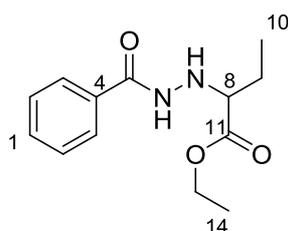
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3280, 3074, 2937, 1603, 1579, 1462, 1205

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.73-7.35 (m, 3 H, CH<sub>ar</sub>), 2.99-2.92 (m, 1 H, H<sub>8</sub>), 1.61-1.50 (m, 1 H, H<sub>9a</sub>), 1.40-1.30 (m, 1 H, H<sub>9b</sub>), 1.03 (d, *J* = 6.33 Hz, 3 H, H<sub>11</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.33 Hz, 3 H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.5 (C<sub>5</sub>), 133.0 (C<sub>4</sub>), 131.8 (C<sub>1</sub>), 128.6 (C<sub>3</sub>), 127.0 (C<sub>2</sub>), 57.3 (C<sub>8</sub>), 27.7 (C<sub>9</sub>), 18.0 (C<sub>11</sub>), 10.3 (C<sub>10</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 193.1329, found 193.1335

## Hydrazine 207



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 250,2936

In an oven-dried two-necked round-bottom flask was suspended hydrazone **203** (82 mg, 0.5 mmol) in distilled  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). After 2 min. of slow stirring,  $\text{Et}_3\text{B}$  (1 mL, 1.01 mmol) and Air (5 mL) were slowly added to the mixture by the mean of a syringe pump over 30 min. The course of the reaction was followed by T.L.C. When no starting material left, the crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1->95:5) to afford the desired product (74 mg, 91%) as a colorless oil matching all previously described physical properties.

ethyl 2-(2-benzoylhydrazinyl)butanoate

Rf = 0.7 DCM/MeOH 95:5

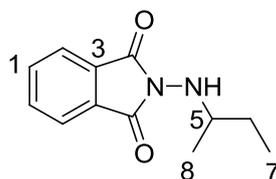
IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3272, 2977, 2359, 1731, 1643, 1309, 1205

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.51 (br s, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 7.75-7.71 (m, 2 H,  $\text{CH}_{ar}$ ), 7.48-7.33 (m, 3 H,  $\text{CH}_{ar}$ ), 5.10 (br s, 1 H,  $\text{H}_7$ ), 4.18-4.11 (m, 2 H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.67 (t,  $J = 6.14$  Hz, 1 H,  $\text{H}_8$ ), 1.79-1.72 (m, 2 H,  $\text{H}_9$ ), 1.21 (t,  $J = 7.13$  Hz, 3 H,  $\text{H}_{14}$ ), 0.97 (t,  $J = 7.53$  Hz, 3 H,  $\text{H}_{10}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 166.9 ( $\text{C}_5$ ), 132.4 ( $\text{C}_4$ ), 131.6 ( $\text{C}_1$ ), 128.4 ( $\text{C}_{2/3}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{2/3}$ ), 64.2 ( $\text{C}_8$ ), 60.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 23.8 ( $\text{C}_9$ ), 14.0 ( $\text{C}_{14}$ ), 9.8 ( $\text{C}_{10}$ )

LRMS (EI)  $m/z$  (%) = 249 (43), 177 (100), 130 (15), 122 (30), 105 (100)

## Hydrazine 208



Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$   
Molecular Weight: 218,2518

In an oven-dried two-necked flask was suspended under nitrogen atmosphere hydrazone **204** (134 mg, 0.71 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL).  $\text{Et}_3\text{B}$  (1.42 mL, 1.42 mmol) and Air (6 mL) were slowly added to the mixture by the mean of a syringe pump over 30 min. After 2 hours, the crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (PE/EtOAc 90:10 -> 75:25) to afford the desired product (51 mg, 33%) as a white gum.

2-(sec-butylamino)isoindoline-1,3-dione

Rf = 0.5 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3606, 3296, 2966, 1906, 1784, 1723, 1614, 1504, 1466, 1384

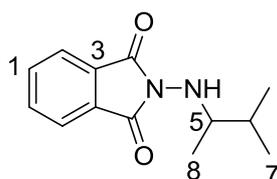
## Experimental Part

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.82-7.79 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.71-7.68 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 4.39 (br s, 1 H, NH), 3.23-3.13 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 1.62-1.48 (m, 1 H, H<sub>6a</sub>), 1.44-1.30 (m, 1 H, H<sub>6b</sub>), 1.06 (d, *J* = 6.21 Hz, 3 H, H<sub>8</sub>), 0.92 (t, *J* = 8.79 Hz, 3 H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 167.0 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>1/2</sub>), 130.1 (C<sub>3</sub>), 123.2 (C<sub>1/2</sub>), 56.8 (C<sub>5</sub>), 27.5 (C<sub>6</sub>), 17.8 (C<sub>8</sub>), 9.9 (C<sub>7</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 241.0953, found 241.095

## Hydrazine 210



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 232,2783

In an oven-dried two-necked flask was suspended under nitrogen atmosphere hydrazone **204** (156 mg, 0.82 mmol) and isopropyl iodide (0.16 mL, 1.65 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Et<sub>3</sub>B (1 mL, 1 mmol) and Air (6 mL) were slowly added to the mixture by the mean of a syringe pump over 30 min. After 2 hours, the crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (PE/EtOAc 90:10->75:25) to afford the desired product (52 mg, 27%) as a white gum.

2-(3-methylbutan-2-ylamino)isoindoline-1,3-dione

**R<sub>f</sub>** = 0.61 PE/EtOAc 75:25

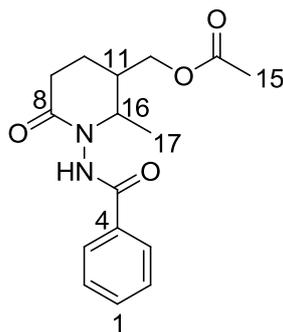
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3646, 3292, 2961, 1870, 1786, 1732, 1614, 1505, 1378

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.81-7.78 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.70-7.67 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 4.41 (br s, 1 H, NH), 3.13-3.09 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 1.78-1.67 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 0.98-0.91 (m, 9 H, H<sub>8+7</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 166.9 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>1/2</sub>), 130.1 (C<sub>3</sub>), 123.2 (C<sub>1/2</sub>), 60.2 (C<sub>5</sub>), 30.5 (C<sub>6</sub>), 19.2 (C<sub>7/8</sub>), 16.5 (C<sub>7/8</sub>), 13.8 (C<sub>7/8</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 255.11095, found 255.1109

## Hydrazine 212



Chemical Formula:  $C_{16}H_{20}N_2O_4$   
Molecular Weight: 304,3410

In an oven-dried two-necked flask was suspended under nitrogen atmosphere hydrazone **202** (234 mg, 1.44 mmol), iodoester **xxx** (756 mg, 2.88 mmol) and allylacetate (0.78 mL, 7.21 mmol) in distilled  $CH_2Cl_2$  (4 mL).  $Et_3B$  (2 mL, 2 mmol) and Air (10 mL) were slowly added to the mixture by the mean of a syringe pump over 30 min. The course of the reaction was followed by TLC. When no starting material left, the crude reaction mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (DCM/MeOH 99:1 -> 90:10) to afford the desired product (79 mg, 18%) as a colorless oil.

(1-benzamido-2-methyl-6-oxopiperidin-3-yl)methyl acetate

R<sub>f</sub> = 0.76 DCM/MeOH 95:5

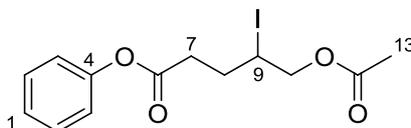
IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2958, 2928, 1731, 1466, 1378, 1249, 1100, 1019

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.42 (br s, 0.5 H, H<sub>6</sub>), 9.26 (br s, 0.5 H, H<sub>6</sub>), 7.76-7.73 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.46-7.28 (m, 3 H, CH<sub>ar</sub>), 4.33-4.26 (m, 0.5 H, H<sub>11</sub>), 4.22-4.14 (m, 0.5 H, H<sub>11</sub>), 4.09-3.95 (m, 2 H, H<sub>12</sub>), 3.83-3.78 (m, 0.5 H, H<sub>16</sub>), 3.63-3.62 (m, 0.5 H, H<sub>16</sub>), 2.69-2.49 (m, 2 H, H<sub>9</sub>), 2.18-2.17 (m, 3 H, H<sub>15</sub>), 1.89-1.77 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 1.35 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1.5 H, H<sub>17</sub>), 1.20 (m, 1.5 H, H<sub>17</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 169.8 (C<sub>5/8/14</sub>), 168.5 (C<sub>5/8/14</sub>), 165.4 (C<sub>5/8/14</sub>), 131.0 (C<sub>1</sub>), 130.0 (C<sub>4</sub>), 127.4 (C<sub>2/3</sub>), 126.3 (C<sub>2/3</sub>), 63.8 (C<sub>12</sub>), 56.9 (C<sub>16</sub>), 38.9 (C<sub>15</sub>), 29.9 (C<sub>11</sub>), 29.1 (C<sub>9</sub>), 20.0 (C<sub>17</sub>) 12.6 (C<sub>10</sub>)

HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{20}N_2O_4Na$  [M+Na<sup>+</sup>] 327.1321, found 327.1322

## Iodoester 213



Chemical Formula:  $C_{13}H_{15}IO_4$   
Molecular Weight: 362,1603

## Experimental Part

In an oven-dried round-bottom flask was dissolved under nitrogen atmosphere phenyliodoester **175** (258 mg, 0.98 mmol) in distilled  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). After 2 min. of slow stirring, allylacetate (0.16 mL, 1.47 mmol) was added in the reaction mixture.  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.098 mL, 0.09 mmol) was then added in one portion and directly thereafter, air was bubbled into the solution. The course of the reaction was followed by T.L.C. When no starting material left, the crude mixture was concentrated in vacuo. The resulting oil was of sufficient purity to be used directly in the subsequent step. For analytical purposes, a purification over a short pat of silica gel afforded a colorless oil (198 mg, 56%)

phenyl 5-acetoxy-4-iodopentanoate

**Rf** = 0.88 DCM/EtOAc 66:33

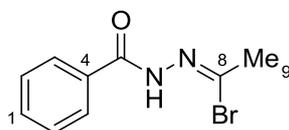
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1767, 1690, 1521, 1347, 1215, 1078, 998

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.45-7.07 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.45-4.31 (m, 1 H,  $\text{H}_9$ ), 4.29-4.26 (m, 2 H,  $\text{H}_{10}$ ), 2.93-2.66 (m, 2 H,  $\text{H}_7$ ), 2.35-2.22 (m, 2 H,  $\text{H}_8$ ), 2.2 (s, 3 H,  $\text{H}_{13}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.8 ( $\text{C}_{6/12}$ ), 170.3 ( $\text{C}_{6/12}$ ), 150.5 ( $\text{C}_4$ ), 129.6 ( $\text{C}_{2/3}$ ), 126.3 ( $\text{C}_1$ ), 120.0 ( $\text{C}_{2/3}$ ), 68.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 34.1 ( $\text{C}_8$ ), 31.4 ( $\text{C}_7$ ), 28.9 ( $\text{C}_9$ ), 20.8 ( $\text{C}_{13}$ )

**LRMS** (EI)  $m/z$  (%) = 362 (12), 227 (60), 136 (38), 99 (45), 94 (100), 43 (75)

## Hydrazone 220



Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$   
Molecular Weight: 241,0846

In a dried two-necked flask was dissolved under nitrogen atmosphere hydrazone **202** (310 mg, 1.91 mmol) and sodium acetate (627 mg, 7.65 mmol) in glacial AcOH. Bromine (0.098 mL, 1.91 mmol) in AcOH (0.5 M) was then dropwise added under strong stirring by the mean of a pressure equalizer funnel. The course of the reaction was followed by T.L.C. When no starting material left, the crude mixture was extracted with a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  and  $\text{Et}_2\text{O}$  twice. The combined organic phases were concentrated in vacuo and crystallized under reduced pressure. A rapid wash with diethylether afforded a yellow solid which was of a sufficient purity for the following stage. For analytical purposes, a rapid purification by flash chromatography afforded the desired product as a white solid (294 mg, 64%).

N'-benzoylaceto-hydrazoneyl bromide

**Rf** = 0.76 DCM/MeOH 95:5

Mp (°C) = 52 (destruction)

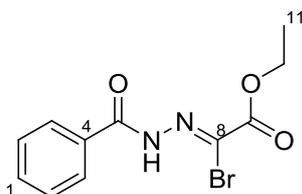
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3045, 2876, 1912, 1741, 1634, 1372, 1291, 1178

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.09-8.00 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.60-7.26 (m, 3 H, CH<sub>ar</sub>), 2.62 (s, 3 H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.2 (C<sub>5</sub>), 132.92 (C<sub>4/8</sub>), 130.69 (C<sub>4/8</sub>), 129.25 (C<sub>2/3</sub>), 127.55 (C<sub>1</sub>), 125.84 (C<sub>2/3</sub>), 11.41 (C<sub>9</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br sN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 262.9796, found 262.9791

## Hydrazone 221



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight: 299,1206

In a dried two-necked flask was dissolved under nitrogen atmosphere hydrazone **203** (272 mg, 1.23 mmol) and sodium acetate (405 mg, 4.94 mmol) in glacial AcOH. Bromine (0.031 mL, 1.23 mmol) in AcOH (0.5 M) was then dropwise added under strong stirring by the mean of a pressure equalizer funnel. The reaction mixture was the heated at reflux for 5h. The crude mixture was extracted with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and Et<sub>2</sub>O twice. The combined organic phases were concentrated in vacuo and cristallized under reduced pressure. A rapid wash with diethylether afforded a white solid sufficently pure for the following stage. For analitical purposes, a rapid purification by flash chromatography afforded the desired product as a white solid (202 mg, 55%).

ethyl 2-(2-benzoylhydrazono)-2-bromoacetate

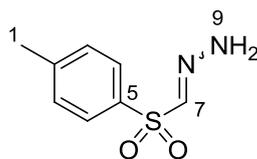
R<sub>f</sub> = 0.54 DCM/MeOH 95:5

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3127, 2932, 2844, 1734, 1721, 1649, 1230

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.12-8.03 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub>), 7.54-7.36 (m, 3 H, CH<sub>ar</sub>), 4.23-4.14 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.14 Hz, 3 H, H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.2 (C<sub>9</sub>), 166.5 (C<sub>5</sub>), 141.5 (C<sub>8</sub>), 134.2 (C<sub>4</sub>), 131.5 (C<sub>1</sub>), 128.9 (C<sub>2/3</sub>), 127.0 (C<sub>2/3</sub>), 23.7 (C<sub>10</sub>), 9.7 (C<sub>11</sub>)

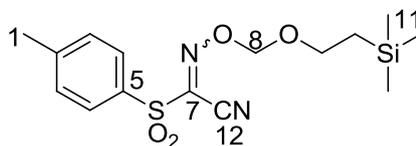
HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Br sN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 320,9851, found 320.9856

**Hydrazine 227**Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Molecular Weight: 198,2422

In an oven-dried round-bottom flask was dissolved 1-(diazomethylsulfonyl)-4-methylbenzene **226**<sup>3</sup> (356 mg, 1.81 mmol) in dry (<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>O. Tributyl phosphine (1.36 mL, 5.44 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred at RT until complete consumption of starting material. The resulting solution was diluted in EtOAc and stirred for another 10 min. The crude reaction mixture was then washed with NaHCO<sub>3</sub> (2x 15 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc 80:20 -> 0:100) afforded the desired product as a white solid (347 mg, 96%).

(tosylmethylene)hydrazine

**R<sub>f</sub>** = 0.4 PE/EtOAc 80:20**Mp** (°C) = 98°C**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3446, 3226, 2928, 1626, 1534, 1446, 1298, 1134**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77-7.74 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 7.74 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.32-7.30 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>), 6.67 (s, 2 H, H<sub>9</sub>), 2.42 (s, 3 H, H<sub>1</sub>)**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 144.5 (C<sub>5</sub>), 136.6 (C<sub>2</sub>), 135.3 (C<sub>7</sub>), 129.8 (C<sub>3/4</sub>), 127.9 (C<sub>3/4</sub>), 21.5 (C<sub>1</sub>)**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>] 221.0355, found 221.0356**Oxime 242**Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

Molecular Weight: 354,4967

In a 50 mL flame-dried two-neck flask was dissolved oxime **173** (774 mg, 3.45 mmol) in dry dichloromethane (6 mL). The reaction flask was then cooled down in an ice-bath. SEM-Cl (0.73 mL, 4.14 mmol) and DIPEA (3.01 mL, 17.35 mmol) were then dropwise added. The ice bath was removed and the resulting brown reaction mixture gradually warmed to room temperature. Once all starting material has been consumed, the reaction is diluted in

NaHCO<sub>3</sub> and extracted with dichloromethane. Drying over anhydrous MgSO<sub>4</sub> followed by concentration under *vacuo* afforded a red br sown gel. Purification over deactivated silica gel (PE/EtOAc 95:5->90:10) yielded the desired compound as a yellowish gel (1.16 g, 93%)

1-tosyl-N-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)methanimidoyl cyanide

R<sub>f</sub> = 0.7 PE/EtOAc 75:25

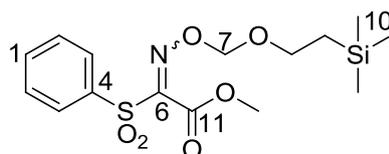
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3673, 2951, 1923, 1750, 1651, 1594, 1533, 1351

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.87 (d, *J* = 8.38 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 7.41 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>), 5.41 (s, 2 H, H<sub>8</sub>), 3.70 (t, *J* = 8.31 Hz, 2 H, H<sub>9</sub>), 2.46 (s, 3 H, H<sub>1</sub>), 0.90 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>10</sub>), -0.03 (s, 9 H, H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 147.1 (C<sub>7</sub>), 135.8 (C<sub>5</sub>), 133.1 (C<sub>2</sub>), 130.4 (C<sub>3/4</sub>), 129.1 (C<sub>3/4</sub>), 105.5 (C<sub>12</sub>), 101.4 (C<sub>8</sub>), 68.3 (C<sub>9</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>), 17.8 (C<sub>10</sub>), -1.5(C<sub>11</sub>).

HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSiNa [M+Na<sup>+</sup>] 377.0958, found 377.0961

## Oxime 243



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>SSi  
Molecular Weight: 373,4967

In a 50 mL flame-dried two-neck flask was dissolved oxime **241**<sup>4</sup> (735 mg, 3.02 mmol) in dry dichloromethane (6 mL). The reaction flask was then cooled down in an ice-bath. SEM-Cl (0.64 mL, 3.62 mmol) and DIPEA (3.17 mL, 18.14 mmol) were then dropwise added. The ice bath was removed and the resulting brown reaction mixture gradually warmed to room temperature. Once all starting material has been consumed, the reaction is diluted in NaHCO<sub>3</sub> and extracted with dichloromethane. Drying over anhydrous MgSO<sub>4</sub> followed by concentration in *vacuo* afforded a brownish gel. Purification over deactivated silica gel (PE/EtOAc 95:5->90:10) yielded the desired compound as a yellowish gel (847 mg, 75%);

methyl 2,2-dimethyl-9-(phenylsulfonyl)-5,7-dioxa-8-aza-2-siladec-8-en-10-oate

R<sub>f</sub> = 0.62 PE/EtOAc 75:25

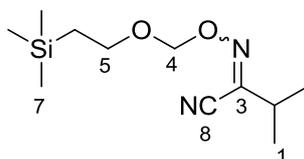
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2895, 1746, 1593, 1453, 1350, 1251, 1169

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.11-8.08 (m, 0.4 H, H<sub>ar</sub>), 8.00-7.98 (m, 1.6 H, H<sub>ar</sub>), 7.73-7.67 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 5.25 (s, 1.6 H, H<sub>7</sub>), 5.20 (s, 0.4 H, H<sub>7</sub>), 3.93-3.92 (s, 3 H, H<sub>12</sub>), 3.63 (t, *J* = 8.12 Hz, 1.6 H, H<sub>8</sub>), 3.42 (t, *J* = 8.22 Hz, 0.4 H, H<sub>8</sub>), 0.87 (m, 2 H, H<sub>9</sub>), -0.03 (s, 9 H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 157.7 (C<sub>11</sub>), 152.3 (C<sub>6</sub>), 137.8 (C<sub>4</sub>), 134.6 (C<sub>1</sub>), 129.1 (C<sub>2/3</sub>), 128.94 (C<sub>2/3</sub>), 99.7 (C<sub>7</sub>), 67.3 (C<sub>8</sub>), 53.6 (C<sub>12</sub>), 17.7 (C<sub>9</sub>), -1.6 (C<sub>10</sub>).

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{15}H_{23}NO_6SiNa$   $[M+Na^+]$  396.09131, found 396.0907

## Oxime 244



Chemical Formula:  $C_{11}H_{22}N_2O_2Si$   
Molecular Weight: 242,3901

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **242** (991 mg, 2.79 mmol) and isopropyl iodide (0.56 mL, 5.59 mmol) in benzene (10 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min.  $(Bu_3Sn)_2$  (2.82 mL, 2.79 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5min., DTBHN (20 mol-%) was finally added. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE / EtOAc 100:00 -> 98:02) to afford a colorless oil as the desired product (540 mg, 79%).

N-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)isobutyrimidoyl cyanide

**R<sub>f</sub>** = 0.64 PE/EtOAc 75:25

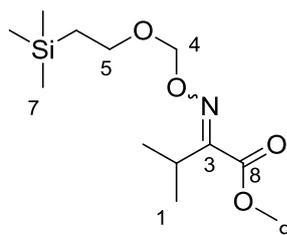
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2954, 2879, 2227, 1746, 1467, 1392, 1379, 1248, 1140

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 5.22 (s, 2 H,  $H_4$ ), 3.72 (t,  $J$  = 8.28 Hz, 2 H,  $H_5$ ), 2.84-2.74 (m, 1 H,  $H_2$ ), 1.22 (d,  $J$  = 6.78 Hz, 6 H,  $H_1$ ), 0.94 (t,  $J$  = 8.28 Hz, 2 H,  $H_6$ ), 0.00 (s, 9 H,  $H_7$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 139.3 ( $C_3$ ), 109.3 ( $C_8$ ), 98.1 ( $C_4$ ), 67.0 ( $C_5$ ), 31.8 ( $C_2$ ), 19.5 ( $C_1$ ), 17.9 ( $C_6$ ), -1.4 ( $C_7$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{11}H_{22}N_2O_2SiNa$   $[M+Na^+]$  265.1336 found 265.1342

## Oxime 245



Chemical Formula:  $C_{12}H_{25}NO_4Si$   
Molecular Weight: 275,4167

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **243** (282 mg, 0.75 mmol) and isopropyl iodide (0.15 mL, 1.51 mmol) in benzene (7 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min.  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$  (0.38 mL, 0.75 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min., DTBHN (20 mol-%) was finally added. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in *vacuo* and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 100:00->98:02) to afford a colorless oil as the desired product (156 mg, 75%)

methyl 2,2,10-trimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silaundec-8-ene-9-carboxylate

**R<sub>f</sub>** = 0.73 PE/EtOAc 75:25

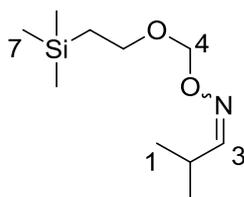
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2957, 2883, 1737, 1441, 1251, 1111, 987, 835

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 5.22 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.77 (s, 3 H, H<sub>9</sub>), 3.68-3.61 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 3.44-3.35 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 6.78 Hz, 6 H, H<sub>1</sub>), 0.96-0.88 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>7</sub>); (minor isomer) 5.07 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.78 (s, 3 H, H<sub>9</sub>), 3.68-3.61 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 2.75-2.66 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.12 (d,  $J$  = 6.78 Hz, 6 H, H<sub>1</sub>), 0.96-0.88 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 163.6 (C<sub>8</sub>), 157.9 (C<sub>3</sub>), 97.7 (C<sub>4</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>), 52.2 (C<sub>9</sub>), 30.9 (C<sub>2</sub>), 19.3 (C<sub>1</sub>), 17.9 (C<sub>6</sub>), -1.5 (C<sub>7</sub>); (minor isomer) 164.1 (C<sub>8</sub>), 157.8 (C<sub>3</sub>), 96.8 (C<sub>4</sub>), 66.0 (C<sub>5</sub>), 52.2 (C<sub>9</sub>), 26.5 (C<sub>2</sub>), 18.4 (C<sub>1</sub>), 17.8 (C<sub>6</sub>), -1.5 (C<sub>7</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 298.1445 found 298.1457

## Oxime 246



Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$   
Molecular Weight: 217,3806

In a 100 mL oven-dried two-neck flask was dissolved isobutyraldehyde oxime (1.25 g, 14.35 mmol) in dry dichloromethane (25 mL). The reaction flask was then cooled down in an ice-bath. SEMCI (3.05 mL, 1.72 mmol) and DIPEA (12.53 mL, 71.78 mmol) were then dropwise added. The ice bath was removed and the resulting yellow reaction mixture gradually warmed to room temperature. Once all starting material has been consumed, the reaction is diluted in  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with dichloromethane. Drying over  $\text{MgSO}_4$  followed by concentration in *vacuo* afforded a brown gel. Purification over deactivated silica gel

## Experimental Part

(PE/EtOAc 95:5->90:10) yielded the desired compound (2.12 g, 68%) as a yellowish gel as a mixture of isomers (80:20)

isobutyraldehyde O-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl oxime

**R<sub>f</sub>** = 0.87 PE/EtOAc 75:25

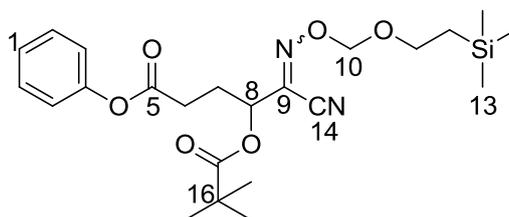
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 2871, 1569, 1427, 1205, 954

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 7.31 (d, *J* = 6.43 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 5.04 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.68-3.63 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 2.51 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.06-1.00 (m, 6 H, H<sub>1</sub>), 0.95-0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>); (minor isomer) 6.31 (d, *J* = 7.26 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 5.09 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.68-3.63 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 3.11 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.06-1.00 (m, 6 H, H<sub>1</sub>), 0.95-0.88 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9 H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 157.0 (C<sub>3</sub>), 96.4 (C<sub>4</sub>), 66.0 (C<sub>5</sub>), 29.2 (C<sub>2</sub>), 19.9 (C<sub>1</sub>), 17.9 (C<sub>6</sub>), -1.5 (C<sub>7</sub>); (minor isomer) 164.1 (C<sub>8</sub>), 157.8 (C<sub>3</sub>), 96.8 (C<sub>4</sub>), 65.8 (C<sub>5</sub>), 27.6 (C<sub>2</sub>), 19.6 (C<sub>1</sub>), 17.9 (C<sub>6</sub>), -1.5 (C<sub>7</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 240.1395 found 240.1395

## Oxime 247



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si

Molecular Weight: 462,6114

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added sulfonyloxime **242** (164 mg, 0.46 mmol), iodoester **175** (146 mg, 0.55 mmol), vinyl pivalate (0.34 mL, 2.32 mmol) in dry benzene (5 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (0.35 mL, 0.69 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min, DTBHN (5 mol%) was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 98:2->95:05) to yield the desired product (169 mg, 78%) as a colorless oil.

phenyl 9-cyano-2,2-dimethyl-10-(pivaloyloxy)-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-oate

**R<sub>f</sub>** = 0.8 PE/EtOAc 75:25

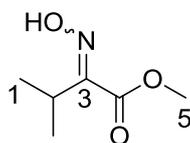
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3463, 2957, 2929, 1738, 1595, 1479, 1249, 1125, 972

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.41-36 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.26-7.21 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.08-7.10 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.87 (t, *J* = 6.82 Hz, 0.2 H, H<sub>8</sub>), 5.64 (t, *J* = 6.84 Hz, 0.8 H, H<sub>8</sub>), 5.3 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.74 (t, *J* = 7.98 Hz, 2 H, H<sub>11</sub>), 2.62-2.56 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.38-2.08 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.27 (s, 9 H, H<sub>17</sub>), 0.96 (t, *J* = 8.27 Hz, 2 H, H<sub>12</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>13</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 176.9 (C<sub>5/15</sub>), 170.2 (C<sub>5/15</sub>), 150.4 (C<sub>9</sub>), 132.6 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>2/3</sub>), 125.9 (C<sub>1</sub>), 121.3 (C<sub>2/3</sub>), 108.0 (C<sub>14</sub>), 99.1 (C<sub>10</sub>), 69.4 (C<sub>8</sub>), 67.5 (C<sub>11</sub>), 38.9 (C<sub>16</sub>), 29.4 (C<sub>6</sub>), 27.2 (C<sub>7</sub>), 26.9 (C<sub>17</sub>), 17.9 (C<sub>12</sub>), -1.4(C<sub>13</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 485.2076 found 485.2078

## Oxime 249



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

Molecular Weight: 145,1564

In an 25-mL oven-dried two-neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was introduced oxime **245** in 1,2 dichloroethane (74 mg, 0.26 mmol). Then, 1-octene (0.42 mL, 2.6 mmol) and BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (74 μL, 0.59 mmol) were successively injected and the resulting clear reaction mixture was heated at 60°C. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was diluted in saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, extracted with dichloromethane and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. Concentration under *vacuo* afforded a yellow oil which was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 90:10->80:20) to yield the desired product (35 mg, 89%) as a colorless oil.

methyl 2-(hydroxyimino)-3-methylbutanoate

**R<sub>f</sub>** = 0.4 PE/EtOAc 75:25

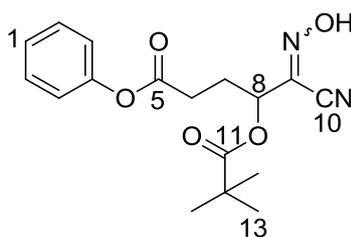
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 2937, 2862, 1733, 1259, 1090, 1020, 802

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 9.75 (br s, 1 H, OH), 3.82 (s, 3 H, H<sub>5</sub>), 3.49 (sept., *J* = 7.05 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.24 (d, *J* = 7.05 Hz, 6 H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163.3 (C<sub>4</sub>), 156.4 (C<sub>3</sub>), 52.3 (C<sub>5</sub>), 25.4 (C<sub>2</sub>), 18.3 (C<sub>1</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 168.0636 found 168.0638

## Oxime 250



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 332,3511

In an oven-dried two-neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was introduced oxime **247** in 1,2 dichloroethane (75 mg, 0.16 mmol). Then, maleimide (78 mg, 0.81 mmol) and BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (61 μL, 0.48 mmol) were successively injected and the resulting yellowish reaction mixture was heated at 60°C. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was diluted in saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, extracted with dichloromethane and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. Concentration under *vacuo* afforded a yellow oil which was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 90:10->80:20) to yield the desired product (19 mg, 37%) as a colorless oil.

phenyl 5-cyano-5-(hydroxyimino)-4-(pivaloyloxy)pentanoate

R<sub>f</sub> = 0.5 PE/EtOAc 75:25

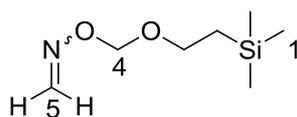
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3652, 3317, 2909, 1737, 1493, 1393, 1311, 1277, 1145

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 10.21 (br s, 1 H, OH), 7.41-36 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.27-7.24 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.62 (t, *J* = 6.97 Hz, 1 H, H<sub>8</sub>), 2.72-2.57 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.36-2.21 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.27 (s, 9 H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.7 (C<sub>5/11</sub>), 170.9 (C<sub>5/11</sub>), 150.3 (C<sub>9</sub>), 132.3 (C<sub>4</sub>), 129.5 (C<sub>2/3</sub>), 126.1 (C<sub>1</sub>), 121.4 (C<sub>2/3</sub>), 107.9 (C<sub>10</sub>), 69.7 (C<sub>8</sub>), 38.9 (C<sub>12</sub>), 29.4 (C<sub>6</sub>), 27.1 (C<sub>7</sub>), 26.9 (C<sub>13</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 355.1620 found 355.1624

## Oxime 260



Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 175,3009

In an oven-dried two-neck round-bottom flask filled with activated molecular sieves was injected hydroxylamine **259**<sup>5</sup> (144 mg, 0.86 mmol) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The resulting reaction mixture was strongly stirred for 5 min. and formaldehyde (0.11 mL, 1.29 mmol, 33% in water)

was slowly added. PPTA (7.4 mg, 4 mol-%) was finally added. The mixture was stirred at RT overnight.

The final mixture was filtered over Celite, diluted in saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x10mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 100:00->90:10) to afford the desired product (120 mg, 80%) as a colorless oil.

formaldehyde O-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl oxime

R<sub>f</sub> = 0.8 PE/EtOAc 75:25

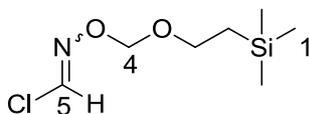
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955; 2926, 1761, 1646, 1593, 1493, 1457, 1378

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.10 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 6.52 (d, *J* = 8.12 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 5.14 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.71-3.65 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 0.99-0.92 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9 H, H<sub>1</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 138.6 (C<sub>5</sub>), 97.0 (C<sub>4</sub>), 66.2 (C<sub>3</sub>), 18.0 (C<sub>2</sub>), -1.4 (C<sub>1</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 403.2060 found 403.2061

## Oxime 261



Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>Si

Molecular Weight: 209,7459

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser was dissolved oxime **260** (37 mg, 0.21 mmol) in anhydrous DMF (3 mL). NCS (42 mg, 0.31 mmol) was then added and the resulting mixture was heated to 45°C. After total consumption of the starting material, the final yellow mixture was portioned between water (10 mL) and diethylether (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3x10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 100:00 -> 95:05) to afford a yellowish oil as the desired product. (31 mg, 70%) as a yellowish oil.

N-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)formimidoyl chloride

R<sub>f</sub> = 0.72 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3083, 2954, 2896, 1725, 1595, 1249

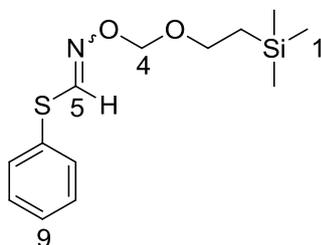
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.99 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 5.13 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.66 (t, *J* = 8.58 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>), 0.89 (t, *J* = 8.56 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>), -0.03 (s, 9 H, H<sub>1</sub>)

## Experimental Part

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 125.2 ( $\text{C}_5$ ), 97.2 ( $\text{C}_4$ ), 66.0 ( $\text{C}_3$ ), 17.5 ( $\text{C}_2$ ), -1.8 ( $\text{C}_1$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 403.2060 found 403.2061

## Oxime 262



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SSi}$

Molecular Weight: 283,4618

In a flame-dried 25 mL two-neck flask equipped with a magnetic stirrer was added PhSH (0.16 mL, 1.56 mmol) to a slurry mixture of NaH (37 mg, 1.56 mmol) in dry THF (5 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . After 1h, oxime **261** (189 mg, 0.9 mmol) was dropwise added to the white, heterogeneous reaction mixture. The reaction mixture became gradually yellow. After total consumption of the starting oxime, saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) was carefully added and the mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo to give a yellow oil which was then subjected to silica gel chromatography (PE/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 95:5) to yield the desired product (198 mg, 78%) as a colorless oil.

phenyl N-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxymethanimidothioate

**Rf** = 0.65 PE/EtOAc 90:10

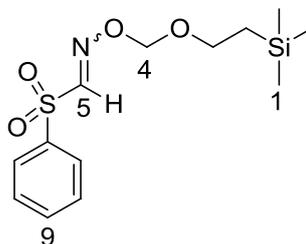
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2953, 2879, 1568, 1486, 1247, 1107, 1004

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.19 (m, 6 H,  $\text{H}_{5+\text{ar}}$ ), 5.14 (s, 2 H,  $\text{H}_5$ ), 3.70 (t,  $J$  = 8.23 Hz, 2 H,  $\text{H}_3$ ), 0.91 (t,  $J$  = 8.21 Hz, 2 H,  $\text{H}_2$ ), -0.03 (s, 9 H,  $\text{H}_1$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 146.4 ( $\text{C}_5$ ), 131.8 ( $\text{C}_{7/8}$ ), 131.1 ( $\text{C}_6$ ), 128.9 ( $\text{C}_{7/8}$ ), 128.1 ( $\text{C}_9$ ), 96.8 ( $\text{C}_4$ ), 66.6 ( $\text{C}_3$ ), 17.4 ( $\text{C}_2$ ), -1.8 ( $\text{C}_1$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SSiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 306.0963 found 306.0954

## Oxime 255

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>SSi

Molecular Weight: 315,4606

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser was dissolved oxime **262** (80 mg, 0.28 mmol) in dry dichloromethane (5 mL). NaHCO<sub>3</sub> (59 mg, 0.70 mmol) and m-CPBA (195 mg, 1.12 mmol) were carefully added to the strongly stirred solution. The resulting heterogeneous reaction mixture was heated to reflux overnight. The final white and heterogeneous mixture was partitioned between NaOH 10% and dichloromethane. After the mixture had become clear, it was poured into a funnel and the layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with dichloromethane (3x10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5 → 90:10) to afford a colorless oil as the desired product (78 mg, 88%) as a colorless oil.

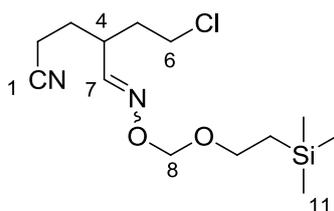
phenylsulfonylmethanal O-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl oxime

**R<sub>f</sub>** = 0.34 PE/EtOAc 90:10**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3614, 3060, 2962, 1699, 1446, 1306

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 8.10 (s, 1 H, H<sub>9</sub>), 7.94-7.52 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>+H<sub>5</sub>), 5.17 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.60 (t, *J* = 7.89 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.90 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>), -0.05 (s, 9 H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 149.7 (C<sub>5</sub>), 137.67 (C<sub>6</sub>), 134.4 (C<sub>9</sub>), 129.3 (C<sub>7/8</sub>), 128.1 (C<sub>7/8</sub>), 99.1 (C<sub>4</sub>), 67.3 (C<sub>3</sub>), 17.8 (C<sub>2</sub>), -1.5 (C<sub>1</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>SSiNa [M+Na<sup>+</sup>] 338.0865 found 338.0852

**Oxime 263**Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

Molecular Weight: 304,8883

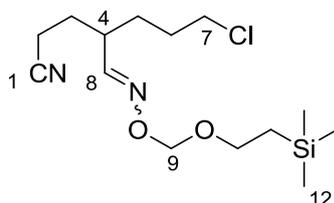
In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (121 mg, 0.38 mmol), xanthate **256** (74 mg, 0.46 mmol) and the desired chloroalkene (173 mg, 1.91 mmol) in benzene (5 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (0.29 mL, 0.57 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5min., DTBHN was added. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 90-10->80:20) to afford the desired product (55 mg, 48%) as a yellow oil.

10-(2-chloroethyl)-2,2-dimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-ene-13-nitrile

R<sub>f</sub> = 0.27 PE/EtOAc 90:10IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2247, 1719, 1449, 1378, 1248, 1146, 1100, 1003, 859

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.30 (d, *J* = 6.78 Hz, 1 H, H<sub>7</sub>), 5.06 (s, 2 H, H<sub>8</sub>), 3.65 (t, *J* = 7.91 Hz, 2 H, H<sub>9</sub>), 3.57-3.48 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.68-2.64 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 2.38 (t, *J* = 7.16 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.05-1.78 (m, 4 H, H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub>), 0.94-0.89 (t, *J* = 7.91 Hz, 2 H, H<sub>10</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 151.6 (C<sub>7</sub>), 118.9 (C<sub>1</sub>), 96.8 (C<sub>8</sub>), 66.2 (C<sub>9</sub>), 41.5 (C<sub>6</sub>), 36.5 (C<sub>4</sub>), 35.0 (C<sub>3/5</sub>), 27.9 (C<sub>3/5</sub>), 17.9 (C<sub>10</sub>), 14.8 (C<sub>2</sub>), -1.5 (C<sub>11</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 327.1266 found 327.1272**Oxime 264**Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

Molecular Weight: 318,9149

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (122 mg, 0.38 mmol), xanthate **256** (75 mg, 0.46

mmol) and the desired chloroalkene (202 mg, 1.93 mmol) in benzene (5 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min.  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$  (0.3 mL, 0.58 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min., DTBHN was added. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 90-10->80:20) to afford the desired product (63 mg, 52%) as a yellow oil.

10-(3-chloropropyl)-2,2-dimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatrdec-8-ene-13-nitrile

R<sub>f</sub> = 0.32 PE/EtOAc 90:10

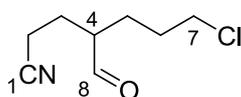
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2247, 1453, 1378, 1248, 1144, 1089, 1004, 837

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.23 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H, H<sub>8</sub>), 5.04 (s, 2 H, H<sub>9</sub>), 3.63 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.50 (t, *J* = 6.42 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.47-2.27 (m, 3 H, H<sub>4+2</sub>), 1.87-1.49 (m, 6 H, H<sub>3+5+6</sub>), 0.90 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>11</sub>), -0.02 (s, 9 H, H<sub>12</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 152.6 (C<sub>8</sub>), 119.0 (C<sub>1</sub>), 96.7 (C<sub>9</sub>), 66.0 (C<sub>10</sub>), 44.9 (C<sub>7</sub>), 38.6 (C<sub>4</sub>), 29.6 (C<sub>3/5/6</sub>), 29.5 (C<sub>3/5/6</sub>), 28.1 (C<sub>3/5/6</sub>), 17.9 (C<sub>11</sub>), 14.9 (C<sub>2</sub>), -1.5 (C<sub>12</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 341.1422 found 341.1431

## Aldehyde 265



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNO  
Molecular Weight: 173,6400

In a 25 mL round-bottom flask was dissolved oxime **264** (52 mg, 0.16 mmol) in dry dichloromethane (1 mL). 1-octene (75  $\mu$ L, 0.48 mmol) was then added followed by the dropwise addition of TFA (1 mL). After 30 min. TLC indicates total consumption of the starting oxime. Concentration under *vacuo* furnished a brown-yellow gel which was purified by silica gel chromatography to afford the desired compound (9 mg, 31%) as a yellow oil.

7-chloro-4-formylheptanenitrile

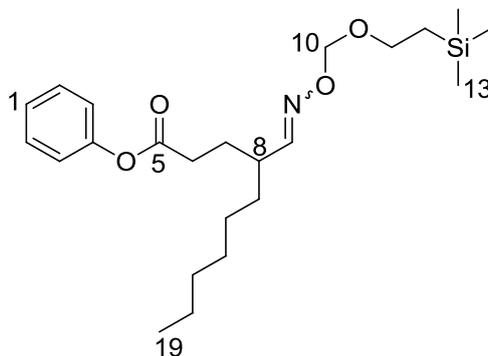
R<sub>f</sub> = 0.23 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3417, 2895, 2852, 2246, 1720, 1638, 1446, 1365, 1207

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.67 (d, *J* = 1.14 Hz, 1 H, H<sub>8</sub>), 3.57 (t, *J* = 6.03 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.55-2.41 (m, 3 H, H<sub>4+2</sub>), 2.12-1.68 (m, 6 H, H<sub>3+5+6</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 202.2 (C<sub>8</sub>), 118.8 (C<sub>1</sub>), 49.4 (C<sub>4</sub>), 44.2 (C<sub>7</sub>), 29.3 (C<sub>3/5/6</sub>), 25.6 (C<sub>3/5/6</sub>), 23.8 (C<sub>3/5/6</sub>), 15.1 (C<sub>2</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNONa [M+Na<sup>+</sup>] 196,0505 found 196,0506

**Oxime 309**

Chemical Formula:  $C_{23}H_{39}NO_4Si$   
Molecular Weight: 421,6456

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (192 mg, 0.61 mmol), iodoester **175** (191 mg, 0.73 mmol) and 1-octene (0.48 mL, 3.04 mmol) in benzene (5 mL). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min.  $(Bu_3Sn)_2$  (0.46 mL, 0.91 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5min., DTBHN was added. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc 98:2->90:10) to afford the desired product (138 mg, 54%) as a yellow oil.

phenyl 10-hexyl-2,2-dimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-oate

**R<sub>f</sub>** = 0.68 PE/EtOAc 75:25

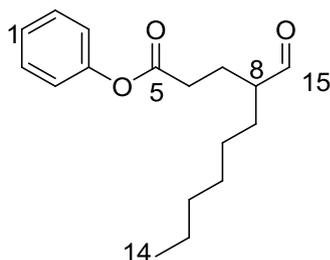
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2953, 2928, 2862, 1762, 1601, 1498, 1457, 1255

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.41-7.23 (m, 4 H,  $H_{ar+9}$ ), 7.10-7.07 (m, 2 H,  $H_{ar}$ ), 5.13-5.12 (m, 2 H,  $H_{10}$ ), 3.73 (t,  $J = 7.38$  Hz, 2 H,  $H_{11}$ ), 2.64-2.36 (m, 3 H,  $H_{8+6}$ ), 1.99-1.82 (m, 2 H,  $H_7$ ), 1.50-1.29 (m, 10 H,  $H_{14->18}$ ), 0.98 (t,  $J = 8.49$  Hz, 2 H,  $H_{12}$ ), 0.89 (m, 3 H,  $H_{19}$ ), -0.03 (s, 9 H,  $H_{13}$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.2 ( $C_5$ ), 156.4 ( $C_9$ ), 150.0 ( $C_4$ ), 130.8 ( $C_{ar}$ ), 127.2 ( $C_{ar}$ ), 122.9 ( $C_{ar}$ ), 98.1 ( $C_{10}$ ), 67.5 ( $C_{11}$ ), 40.9 ( $C_8$ ), 36.9 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 34.5 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 31.7 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 30.6 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 29.2 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 28.3 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 24.0 ( $C_{6/7/14->18}$ ), 19.5 ( $C_{12}$ ), 15.4 ( $C_{19}$ ), -1.5 ( $C_{13}$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{23}H_{39}NO_4SiNa$  [ $M+Na^+$ ] 444.2546 found = 444.2543

## Aldehyde 310



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 276,3707

In an oven-dried 25 mL round bottom flask was dissolved oxime **309** (153 mg, 3.62 mmol) in dry dichloromethane (4 mL). The colorless solution was cooled to 0-5°C in an ice bath and TFA (1 mL) was dropwise added under strong stirring. The course of the reaction was monitored by T.L.C. After total consumption of the starting oxime, the slightly pink solution was directly concentrated under high-vacuum to afford an oily yellow residue. The crude yield at this stage was estimated to be around 70%. Purification over deactivated silica gel with (PE/EtOAc 90:10) yielded the titled compound as a colorless oil (28 mg, 28%) as a colorless oil.

phenyl 4-formyldecanoate

R<sub>f</sub> = 0.57 PE/EtOAc 90:10

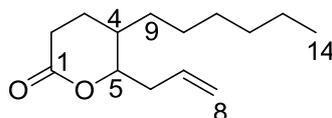
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3683, 2928, 2857, 1761, 1726, 1593, 1493, 1456, 1197

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.65 (d, *J* = 2.52 Hz, 1 H, H<sub>15</sub>), 7.38 (t, *J* = 8.13 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.38 (t, *J* = 8.13 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.10-7.03 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 2.64-2.57 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.44-2.37 (m, 1 H, H<sub>8</sub>), 2.13-2.03 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 1.95-1.86 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 1.77-1.68 (m, 1 H, H<sub>9</sub>), 1.55-1.47 (m, 1 H, H<sub>9</sub>), 1.38-1.26 (m, 8 H, H<sub>10-13</sub>), 0.88 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, H<sub>14</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 204.3 (C<sub>15</sub>), 171.5 (C<sub>5</sub>), 150.5 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 125.85 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 51.0 (C<sub>8</sub>), 31.7 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 31.5 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 29.3 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 28.8 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 26.8 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 23.4 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 22.5 (C<sub>6/7/9-13</sub>), 14.0 (C<sub>14</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 299.1619 found = 299.1617

## Lactone 312



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 224,3392

## Experimental Part

To a solution of aldehyde **310** (96 mg, 0.34 mmol) and allyltrimethylsilane (0.11 mL, 0.69 mmol) in dry dichloromethane (4 mL) at 0°C was dropwise added TiCl<sub>4</sub> (1M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (0.41 mL, 0.41 mmol). The colorless solution became gradually red. The ice bath was removed and the course of the reaction was followed by T.L.C. monitoring. After all the aldehyde has been consumed, water (10 mL) was added to the reaction mixture and the resulting yellowish heterogeneous mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to afford a yellow oil. Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->75:25) furnished the desired compound (70 mg, 90%) as a yellowish oil as a mixture of isomers (1:1).

6-allyl-5-hexyltetrahydro-2H-pyran-2-one

R<sub>f</sub> = 0.3 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3466, 2927, 2857, 1739, 1642, 1462, 1378, 1354, 1247, 1206

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.92-5.75 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 5.17-5.09 (m, 2 H, H<sub>8</sub>), 4.40-4.34 (m, 0.5 H, H<sub>5</sub>), 4.12-4.06 (m, 0.5 H, H<sub>5</sub>), 2.58-2.25 (m, 4 H, H<sub>2+6</sub>), 2.01-1.73 (m, 2 H, H<sub>3</sub>), 1.66-1.16 (m, 11 H, H<sub>4+9->13</sub>), 0.87 (t, *J* = 6.87 Hz, 3 H, H<sub>14</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.6 (C<sub>1</sub>), 171.5 (C<sub>1</sub>), 133.2 (C<sub>8</sub>), 132.7 (C<sub>8</sub>), 118.2 (C<sub>7</sub>), 117.9 (C<sub>7</sub>), 83.7 (C<sub>5</sub>), 82.4 (C<sub>5</sub>), 37.5 (C<sub>2</sub>), 35.9 (C<sub>2</sub>), 35.8 (C<sub>4</sub>), 34.3 (C<sub>4</sub>), 31.6 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 31.0 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 29.2 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 29.2 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 29.0 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 27.1 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 26.7 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 26.4 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 26.1 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 23.9 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 22.5 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 22.5 (C<sub>3/6/9->13</sub>), 13.9 (C<sub>14</sub>)

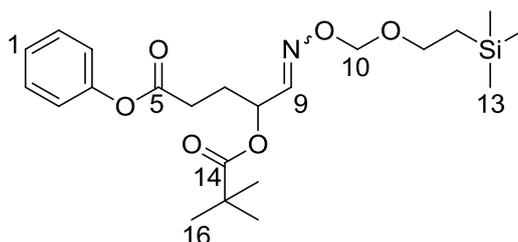
HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 247.1674 found = 247.1673

### General Procedure 1 for the screening Chart 124-Method A

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (1eq), iodoester **175** (1.2eq) and the desired alkene partner (5eq) in benzene (0.4 M). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (1.5eq) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5min., DTBHN was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc) to afford the desired product.

The method B follows exactly the same protocole expect that the ratio between oxime/iodoester/alkene partner is 2/1/5.

## Oxime 313



Chemical Formula:  $C_{22}H_{35}NO_6Si$   
Molecular Weight: 437,6019

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method A from oxime (152 mg, 0.48 mmol), iodoester (151 mg, 0.57 mmol) and vinyl pivalate (0.36 mL, 2.41 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2→90:10) afforded the desired compound (159 mg, 76%) as a colorless oil.

phenyl 2,2-dimethyl-10-(pivaloyloxy)-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-oate

R<sub>f</sub> = 0.76 PE/EtOAc 75:25

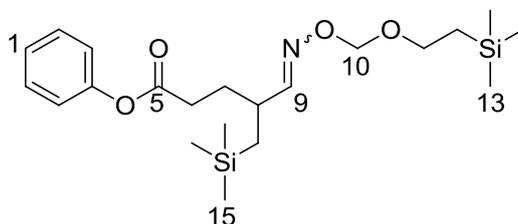
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 2862, 2734, 1720, 1654, 1487, 1233, 996

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 7.45-7.35 (m, 3 H, H<sub>ar+9</sub>), 7.26-7.20 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.47-5.45 (m, 1 H, H<sub>8</sub>), 5.16-5.11 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.70 (t, *J* = 8.51 Hz, 2 H, H<sub>11</sub>), 2.73-2.56 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.32-2.95 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.23 (s, 9 H, H<sub>16</sub>), 0.95 (t, *J* = 8.29 Hz, 2 H, H<sub>12</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 177.3 (C<sub>5/14</sub>), 170.9 (C<sub>5/14</sub>), 150.5 (C<sub>4</sub>), 148.8 (C<sub>9</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 97.3 (C<sub>10</sub>), 69.5 (C<sub>8</sub>), 66.5 (C<sub>11</sub>), 38.8 (C<sub>15</sub>), 29.7 (C<sub>6+7</sub>), 27.0 (C<sub>16</sub>), 18.0 (C<sub>12</sub>), -1.4 (C<sub>13</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 460.2131 found = 460.2130

## Oxime 314



Chemical Formula:  $C_{21}H_{37}NO_4Si_2$   
Molecular Weight: 423,6938

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method B from oxime (194 mg, 0.61 mmol), iodoester (80 mg, 0.30 mmol) and allyltrimethylsilane (0.24 mL, 1.53 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2→90:10) afforded the desired compound (107 mg, 82%) as a colorless oil.

## Experimental Part

phenyl 2,2-dimethyl-10-((trimethylsilyl)methyl)-5,7-dioxa-8-aza-2-silatrisc-8-en-13-olate

R<sub>f</sub> = 0.83 PE/EtOAc 75:25

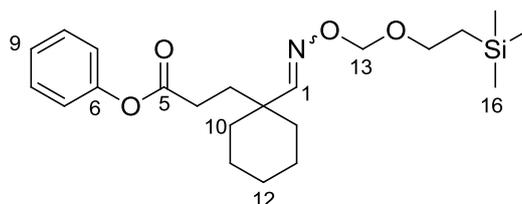
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2957, 2855, 2711, 1732, 1690, 1513, 1278, 939

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.36 (t, *J* = 8.09 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.26-7.17 (m, 2 H, H<sub>ar+9</sub>), 7.10-7.03 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.10 (dd, *J* = 8.18 Hz, *J* = 7.65 Hz, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.69 (m, 2 H, H<sub>11</sub>), 2.64-2.47 (m, 3 H, H<sub>6+8</sub>), 2.05-1.85 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 0.97 (t, *J* = 8.44 Hz, 2 H, H<sub>12</sub>), 0.78 (d, *J* = 7.38 Hz, 2 H, H<sub>14</sub>), 0.12 (s, 9 H, H<sub>13/15</sub>), 0.09 (s, 9 H, H<sub>13/15</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.5 (C<sub>5</sub>), 155.7 (C<sub>9</sub>), 150.6 (C<sub>4</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 96.5 (C<sub>10</sub>), 65.8 (C<sub>11</sub>), 35.8 (C<sub>8</sub>), 31.8 (C<sub>6/7/14</sub>), 31.0 (C<sub>6/7/14</sub>), 21.1 (C<sub>6/7/14</sub>), 18.0 (C<sub>12</sub>), -0.9 (C<sub>13/15</sub>), -1.4 (C<sub>13/15</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 446.2158 found = 446.2159

## Oxime 315



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Si  
Molecular Weight: 405,6031

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method A from oxime (193 mg, 0.61 mmol), iodoester (192 mg, 0.73 mmol) and methylene cyclohexane (0.37 mL, 3.05 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->90:10) afforded the desired compound (153 mg, 62%) as a colorless oil.

phenyl 3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclohexyl)propanoate

R<sub>f</sub> = 0.7 PE/EtOAc 75:25

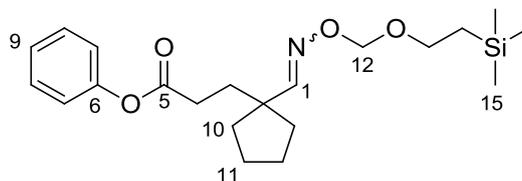
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2915, 2831, 2801, 1740, 1628, 1490, 1386, 1145, 877

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.33 (m, 2 H, H<sub>ar+1</sub>), 7.25-7.20 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.07-7.04 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.13 (s, 2 H, H<sub>13</sub>), 3.74-3.69 (t, *J* = 7.92 Hz, 2 H, H<sub>14</sub>), 2.56-2.51 (t, *J* = 8.10 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.89-1.81 (m, 4 H, H<sub>3+12</sub>), 1.58-1.26 (m, 8 H, H<sub>10+11</sub>), 0.99-0.93 (t, *J* = 8.64 Hz, 2 H, H<sub>15</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>16</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.1 (C<sub>5</sub>), 156.6 (C<sub>1</sub>), 150.6 (C<sub>6</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 96.7 (C<sub>13</sub>), 66.2 (C<sub>14</sub>), 39.7 (C<sub>2</sub>), 34.2 (C<sub>3/4/10/11/12</sub>), 28.8 (C<sub>3/4/10/11/12</sub>), 25.9 (C<sub>3/4/10/11/12</sub>), 22.0 (C<sub>3/4/10/11/12</sub>), 18.1 (C<sub>15</sub>), -1.5 (C<sub>16</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 428.5978 found = 428.5975

## Oxime 316



Chemical Formula:  $C_{21}H_{33}NO_4Si$

Molecular Weight: 391,5765

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method A from oxime (115 mg, 0.36 mmol), iodoester (115 mg, 0.43 mmol) and methylene cyclopentane (0.20 mL, 1.82 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2→90:10) afforded the desired compound (67 mg, 48%) as a colorless oil.

phenyl 3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclopentyl)propanoate

R<sub>f</sub> = 0.74 PE/EtOAc 75:25

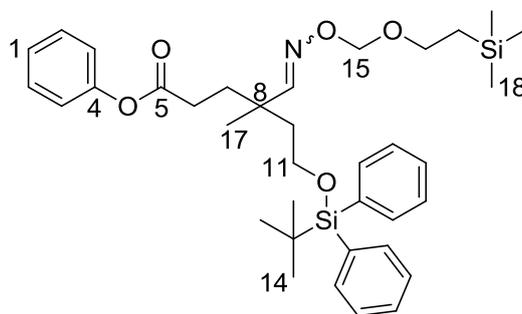
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2899, 2827, 2761, 1745, 1672, 1586, 1437, 1121, 1005

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.34 (m, 3 H, H<sub>ar+1</sub>), 7.26-7.19 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.08-7.05 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.12 (s, 2 H, H<sub>12</sub>), 3.71 (t, *J* = 8.67 Hz, 2 H, H<sub>13</sub>), 2.58 (t, *J* = 7.92 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 2.00-1.41 (m, 10 H, H<sub>3+10+11</sub>), 0.95 (t, *J* = 8.67 Hz, 2 H, H<sub>14</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>15</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.0 (C<sub>5</sub>), 156.5 (C<sub>1</sub>), 150.6 (C<sub>6</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 125.7 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 96.8 (C<sub>12</sub>), 66.3 (C<sub>13</sub>), 48.1 (C<sub>2</sub>), 35.6 (C<sub>3/4/10/11</sub>), 33.1 (C<sub>3/4/10/11</sub>), 30.8 (C<sub>3/4/10/11</sub>), 24.0 (C<sub>3/4/10/11</sub>), 18.1 (C<sub>14</sub>), -1.4 (C<sub>15</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 414.2076 found = 414.2080

## Oxime 317



Chemical Formula:  $C_{36}H_{51}NO_5Si_2$

Molecular Weight: 633,9648

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method B from oxime (309 mg, 0.98 mmol), iodoester (129 mg, 0.49 mmol) and the desired alkene (794 mg, 2.46 mmol). Purification

## Experimental Part

over silica gel with PE/EtOAc (98:2->90:10) afforded the desired compound (230 mg, 76%) as a colorless thick gum.

phenyl 10-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)-2,2,10-trimethyl-5,7-dioxo-8-aza-2-silatrinedec-8-en-13-oate

R<sub>f</sub> = 0.8 PE/EtOAc 75:25

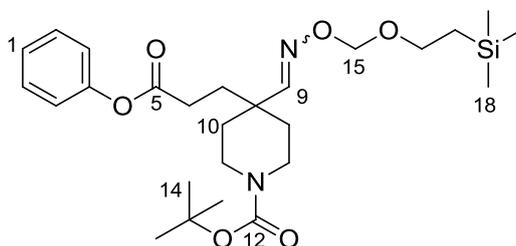
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 3171, 2958, 1760, 1592; 1493, 1427, 1262, 1195

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.73-7.70 (m, 4 H, H<sub>ar</sub>), 7.44-7.37 (m, 9 H, H<sub>ar+9</sub>), 7.27-7.24 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.11-7.08 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.13 (s, 2 H, H<sub>15</sub>), 3.81-3.71 (m, 4 H, H<sub>11+16</sub>), 2.59-2.53 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.02-1.91 (m, 4 H, H<sub>7+10</sub>), 1.15 (s, 3 H, H<sub>17</sub>), 1.10 (s, 9 H, H<sub>14</sub>), 0.99 (m, 2 H, H<sub>17</sub>), 0.05 (s, 9 H, H<sub>18</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.9 (C<sub>5</sub>), 157.0 (C<sub>9</sub>), 150.6 (C<sub>4</sub>), 135.4 (C<sub>ar</sub>), 133.4 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 96.7 (C<sub>15</sub>), 66.2 (C<sub>16</sub>), 66.0 (C<sub>11</sub>), 41.4 (C<sub>6</sub>), 38.4 (C<sub>8</sub>), 33.5 (C<sub>7/10</sub>), 29.4 (C<sub>7/10</sub>), 26.7 (C<sub>14</sub>), 21.8 (C<sub>17</sub>), 18.9 (C<sub>13</sub>), 18.0 (C<sub>17</sub>), -1.4 (C<sub>18</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 656.3203 found = 656.3196

## Oxime 318



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si

Molecular Weight: 506,7070

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method A from oxime (108 mg, 0.34 mmol), iodoester (107 mg, 0.41 mmol) and the desired alkene (337 mg, 1.71 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->80:20) afforded the desired compound (85 mg, 49%) as a colorless oil.

tert-butyl 4-(8,8-dimethyl-3,5-dioxo-2-aza-8-silanon-1-enyl)-4-(3-oxo-3- phenoxypropyl) piperidine-1-carboxylate

R<sub>f</sub> = 0.5 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3435, 2928, 2858, 2450, 1494, 1457, 1040

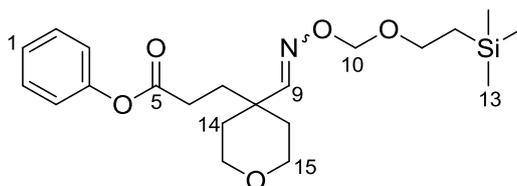
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.35-7.33 (m, 3 H, H<sub>ar+9</sub>), 7.26-7.18 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.06-7.03 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.12 (s, 2 H, H<sub>15</sub>), 4.09 (br s, 0.6 H, H<sub>11</sub>), 3.83 (br s, 1.4 H, H<sub>11</sub>), 3.69 (t, J =

7.17 Hz, 2 H, H<sub>16</sub>), 3.30 (br s, 2 H, H<sub>11</sub>), 2.67-2.51 (m, 3 H, H<sub>10</sub>), 1.89-1.84 (m, 3 H, H<sub>6+10</sub>), 1.71-1.68 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.44 (s, 9 H, H<sub>14</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.35$  Hz, 2 H, H<sub>17</sub>), 0.00 (s, 9 H, H<sub>18</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.8 (C<sub>5/12</sub>), 171.6 (C<sub>5/12</sub>), 154.8 (C<sub>9</sub>), 150.5 (C<sub>4</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 125.7 (C<sub>ar</sub>), 121.3 (C<sub>ar</sub>), 96.9 (C<sub>15</sub>), 79.3 (C<sub>13</sub>), 66.3 (C<sub>16</sub>), 38.6 (C<sub>8</sub>), 35.3 (C<sub>6/10/11</sub>), 34.6 (C<sub>6/10/11</sub>), 33.3 (C<sub>6/10/11</sub>), 28.6 (C<sub>7</sub>), 28.3 (C<sub>14</sub>), 18.1 (C<sub>17</sub>), -1.4 (C<sub>18</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 529.2709 found = 529.2706

## Oxime 319



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Si

Molecular Weight: 407,5759

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method B from oxime (215 mg, 0.68 mmol), iodoester (89 mg, 0.34 mmol) and the desired alkene (167 mg, 1.70 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->80:20) afforded the desired compound (94 mg, 68%) as a yellow oil.

phenyl 3-(4-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl) tetrahydro-2H-pyran-4-yl) propanoate

R<sub>f</sub> = 0.53 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3474, 3060, 2927, 2858, 1943, 1759, 1594, 1493, 1248, 1020

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.39-7.33 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.29 (s, 1 H, H<sub>9</sub>), 7.23-7.19 (m, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.08-7.03 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.13 (s, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.80 (dt,  $J = 3.93$  Hz,  $J = 11.39$  Hz, 2 H, H<sub>15</sub>), 3.71 (t,  $J = 8.32$  Hz, 2 H, H<sub>12</sub>), 3.59 (td,  $J = 2.24$  Hz,  $J = 11.41$  Hz, 2 H, H<sub>15</sub>), 2.60-2.49 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 1.93-1.79 (m, 4 H, H<sub>14</sub>), 1.68-1.58 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 0.96 (t,  $J = 8.43$  Hz, 2 H, H<sub>11</sub>), 0.01 (s, 9 H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.6 (C<sub>5</sub>), 154.9 (C<sub>9</sub>), 150.4 (C<sub>4</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 121.3 (C<sub>ar</sub>), 96.8 (C<sub>10</sub>), 66.2 (C<sub>11</sub>), 64.1 (C<sub>15</sub>), 37.7 (C<sub>8</sub>), 35.0 (C<sub>6</sub>), 34.0 (C<sub>14</sub>), 28.3 (C<sub>7</sub>), 18.0 (C<sub>12</sub>), -1.5 (C<sub>13</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 430.2025 found = 430.2028

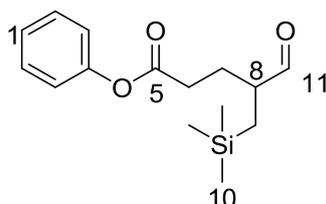
### General Procedure 2 for hydrolysis Chart 126

In an oven-dried round bottom flask was dissolved the desired oxime in dry dichloromethane (1 M). The colorless solution was cooled to 0-5°C in an ice bath and TFA (TFA: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:4)

## Experimental Part

was dropwise added under strong stirring. The ice-bath was removed and the course of the reaction was monitored by T.L.C. After total consumption of the starting oxime, the slightly colored solution was directly concentrated under high-vacuum to afford an oily residue. Purification over deactivated silica gel yielded the titled compounds.

### Aldehyde 323



Chemical Formula:  $C_{15}H_{22}O_3Si$   
Molecular Weight: 278,4189

Synthesized accordingly to General Procedure 2 from oxime **314** (162 mg, 0.38 mmol) Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2→90:10) afforded the desired compound (34 mg, 32%) as a colorless oil.

phenyl 4-formyl-5-(trimethylsilyl)pentanoate

R<sub>f</sub> = 0.67 PE/EtOAc 90:10

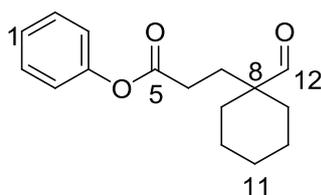
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3423, 2953, 2715, 1759, 1723, 1594, 1493, 1416, 1250, 1196, 841

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.57 (d,  $J$  = 2.56 Hz, 1 H, H<sub>11</sub>), 7.38 (t,  $J$  = 7.38 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.23 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.09-7.05 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 2.67-2.44 (m, 3 H, H<sub>6+8</sub>), 2.12-1.88 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 0.94 (dd,  $J$  = 7.14 Hz,  $J$  = 14.85 Hz, 1 H, H<sub>9a</sub>), 0.63 (dd,  $J$  = 7.17 Hz,  $J$  = 14.86 Hz, 1 H, H<sub>9b</sub>), 0.07 (s, 9 H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 203.7 (C<sub>11</sub>), 171.4 (C<sub>5</sub>), 150.5 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 47.3 (C<sub>8</sub>), 31.6 (C<sub>6/7</sub>), 26.3 (C<sub>6/7</sub>), 16.1 (C<sub>9</sub>), -0.8 (C<sub>10</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 301.1241 found = 301.1230

### Aldehyde 327



Chemical Formula:  $C_{16}H_{20}O_3$   
Molecular Weight: 260,3282

Synthesized accordingly to General Procedure 2 from oxime **315** (121 mg, 0.29 mmol) Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->90:10) afforded the desired compound (38 mg, 50%) as a colorless oil.

phenyl 3-(1-formylcyclohexyl)propanoate

R<sub>f</sub> = 0.58 PE/EtOAc 90:10

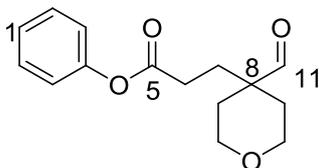
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3456, 2976, 2821, 1739, 1455, 1359, 1267, 1113

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.47 (s, 1 H, H<sub>12</sub>), 7.37 (t, *J* = 7.63 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.22 (t, *J* = 7.42 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.10-7.06 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 2.46 (t, *J* = 8.03 Hz, 2 H, H<sub>6</sub>), 1.98-1.87 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 1.65-1.25 (m, 10 H, H<sub>9->11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 206.2 (C<sub>12</sub>), 171.8 (C<sub>5</sub>), 150.6 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 49.1 (C<sub>8</sub>), 30.8 (C<sub>6/7/9->11</sub>), 30.4 (C<sub>6/7/9->11</sub>), 28.7 (C<sub>6/7/9->11</sub>), 25.6 (C<sub>6/7/9->11</sub>), 22.3 (C<sub>6/7/9->11</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 283.1316 found = 283.1315

## Aldehyde 328



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 262,3010

Synthesized accordingly to General Procedure 2 from oxime **319** (140 mg, 0.34 mmol) Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->90:10) afforded the desired compound (25 mg, 28%) as a colorless oil.

phenyl 3-(4-formyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanoate

R<sub>f</sub> = 0.37 PE/EtOAc 90:10

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3297, 2954, 2853, 2730, 1748, 1716, 1593, 1246, 1190, 841

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.59 (s, 1 H, H<sub>11</sub>), 7.49-7.11 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 3.95-3.45 (m, 4 H, H<sub>10</sub>), 2.55 (t, *J* = 7.43 Hz, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.09-2.01 (m, 4 H, H<sub>7+9</sub>), 1.76-1.63 (m, 2 H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 204.6 (C<sub>11</sub>), 171.2 (C<sub>5</sub>), 150.3 (C<sub>4</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 121.2 (C<sub>ar</sub>), 64.4 (C<sub>10</sub>), 47.0 (C<sub>8</sub>), 30.7 (C<sub>6+9</sub>), 28.1 (C<sub>7</sub>)

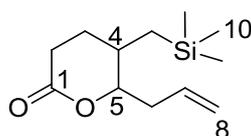
HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 285.1106 found = 285.1097

**General Procedure 3** for lactones formation Chart 128

## Experimental Part

To a solution of the desired aldehyde (1 eq) and allyltrimethylsilane (2 eq) in dry dichloromethane (1 M) at 0°C was dropwise added TiCl<sub>4</sub> (1M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.2 eq) The colorless solution became gradually red. The ice bath was removed and the course of the reaction was followed by T.L.C. monitoring. After all the aldehyde has been consumed, water (10 mL) was added to the reaction mixture and the resulting yellowish heterogeneous mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to afford a yellow oil. Purification over silica gel yielded the desired compound

## Lactone 329



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 226,3874

Synthesized accordingly to General Procedure 3 from aldehyde **323** (113 mg, 0.63 mmol), allyltrimethylsilane (0.2 mL, 1.26 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.76 mL, 0.76 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->70:30) provided the desired compound (119 mg, 83%) as a colorless oil as a mixture of isomers (1:1).

6-allyl-5-((trimethylsilyl)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one

R<sub>f</sub> = 0.42 PE/EtOAc 75:25

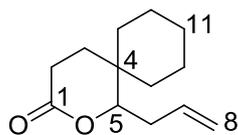
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3453, 3041, 2912, 2859, 1742, 1622, 1459, 1201, 1043

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.87-5.73 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 5.19-5.06 (m, 2 H, H<sub>8</sub>), 4.06-3.94 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 2.58-2.25 (m, 4 H, H<sub>2+6</sub>), 1.89-1.65 (m, 3 H, H<sub>3+4</sub>), 0.73-0.51 (m, 2 H, H<sub>9</sub>), 0.04 (s, 9 H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 178.86 (C<sub>1</sub>), 178.67 (C<sub>1</sub>), 134.60 (C<sub>7</sub>), 117.83 (C<sub>8</sub>), 117.73 (C<sub>8</sub>), 67.46 (C<sub>5</sub>), 65.99 (C<sub>5</sub>), 39.97 (C<sub>2</sub>), 39.87 (C<sub>2</sub>), 39.13 (C<sub>4</sub>), 31.40 (C<sub>3/6</sub>), 31.27 (C<sub>3/6</sub>), 29.69 (C<sub>3/6</sub>), 28.42 (C<sub>3/6</sub>), 18.32 (C<sub>9</sub>), 16.46 (C<sub>9</sub>), -0.73 (C<sub>10</sub>), -0.85 (C<sub>10</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 249.1286 found = 249.1290

## Lactone 330



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 208,2967

Synthesized accordingly to General Procedure 3 from aldehyde **327** (145 mg, 0.55 mmol), allyltrimethylsilane (0.17 mL, 1.11 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.67 mL, 0.67 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->70:30) furnished the desired compound (106 mg, 92%) as a colorless oil.

1-allyl-2-oxaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.35 PE/EtOAc 75:25

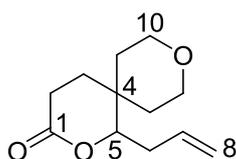
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3445, 3077, 2934, 2857, 2669, 1738, 1642, 1456, 1205

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.99-5.85 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 5.15-5.08 (m, 2 H, H<sub>8</sub>), 4.03 (dd, *J* = 3.03 Hz, *J* = 9.79 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 2.57-2.26 (m, 4 H, H<sub>2+6</sub>), 1.94-1.86 (m, 1 H, H<sub>3/9/10/11</sub>), 1.71-1.22 (m, 11 H, H<sub>3/9/10/11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.9 (C1), 134.6 (C7), 117.4 (C8), 87.2 (C5), 35.0 (C4), 34.1 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 33.2 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 29.5 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 26.8 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 26.7 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 25.9 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 21.2 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>), 20.9 (C<sub>2/3/6/9->11</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 231.1361 found = 231.1360

## Lactone 331



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 210,2695

Synthesized accordingly to General Procedure 3 from aldehyde **328** (94 mg, 0.35 mmol), allyltrimethylsilane (0.11 mL, 0.71 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.43 mL, 0.43 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->60:40) furnished the desired compound (65 mg, 87%) as a slightly yellow oil.

1-allyl-2,9-dioxaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.25 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3463, 2948, 2871, 2012, 1740, 1625, 1347, 1212

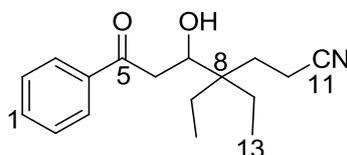
## Experimental Part

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 5.98-5.84 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 5.18-5.07 (m, 2 H, H<sub>8</sub>), 4.05 (dd, *J* = 3.26 Hz, *J* = 9.59 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.89-3.79 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.65-3.48 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 2.65-2.49 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.48-2.25 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.04-1.84 (m, 2 H, H<sub>3</sub>), 1.80-1.66 (m, 2 H, H<sub>9</sub>), 1.38-1.27 (m, 2 H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.4 (C<sub>1</sub>), 133.9 (C<sub>7</sub>), 117.8 (C<sub>8</sub>), 86.3 (C<sub>5</sub>), 63.1 (C<sub>10</sub>), 62.9 (C<sub>10</sub>), 34.0 (C<sub>2</sub>), 33.3 (C<sub>4</sub>), 33.1 (C<sub>6</sub>), 30.4 (C<sub>3</sub>), 26.4 (C<sub>9</sub>), 26.1 (C<sub>9</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 233.1153 found = 233.1155

## Aldol 334



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 273,3700

In a 10 mL round-bottom flask was suspended L-proline (4 mg, 30mol%) in a solution of dry DMSO (0.5 M in aldehyde) and acetophenone (0.37 mL, 3.24 mmol). The white heterogeneous mixture was strongly stirred for 1.75 h at RT and then aldehyde **332** (18 mg, 0.12 mmol) was added. The resulting heterogeneous reaction mixture was stirred at RT for 6 days and eventually became clear. Once the aldehyde disappeared, a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture and the heterogeneous system was extracted with dichloromethane. The resulting organic phase was dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to afford a yellow oil. Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->75:25) afforded the titled compound as a yellow oil (16.4 mg, 50%)

4,4-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7-phenylheptanenitrile

R<sub>f</sub> = 0.4 PE/EtOAc 75:25

**IR** (neat, NaCl) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3521, 2966, 2881, 2246, 1682, 1597, 1580, 1448, 1215

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.97-7.93 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.59-7.44 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 4.12-4.21 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 3.28-3.14 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 3.05-3.01 (br s, 1 H, OH), 2.71-2.56 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), ), 2.5-2.36 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 1.78-1.76 (m, 2 H, H<sub>9</sub>), 1.52-1.26 (m, 4 H, H<sub>12</sub>), 0.85-0.83 (m, 6 H, H<sub>13</sub>)

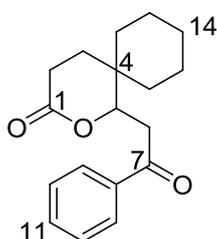
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 200.9 (C<sub>5</sub>), 136.5 (C<sub>4</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 120.9 (C<sub>11</sub>), 71.7 (C<sub>7</sub>), 40.7 (C<sub>8</sub>), 39.5 (C<sub>6</sub>), 30.3 (C<sub>10</sub>), 26.3 (C<sub>12</sub>), 24.4 (C<sub>12</sub>), 12.6 (C<sub>9</sub>), 7.8 (C<sub>13</sub>), 7.4 (C<sub>13</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 296.1626 found = 296.1628

**General Procedure 4** for lactones formation Chart 133

To a solution of the desired aldehyde (1 eq) and the desired silylated enol ether (1.2 eq) in dry dichloromethane (1 M) at  $-30^{\circ}\text{C}$  was dropwise added  $\text{TiCl}_4$  (1M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.2 eq) The colorless solution became gradually red. The reaction was left at this temperature for 12h. Subsequently, the mixture was warmed to RT and water (10 mL) was added to the reaction mixture and the resulting yellowish heterogeneous mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organic phase was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo to afford a brown oil. Purification over silica gel yielded the desired compound.

## Lactone 337



Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$   
Molecular Weight: 286,3655

Synthesized accordingly to General Procedure 4 from aldehyde **327** (102 mg, 0.39 mmol), silylated enol ether **321** (97  $\mu\text{L}$ , 0.47 mmol) and  $\text{TiCl}_4$  (0.47 mL, 0.47 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 80:20->60:40) afforded the desired compound (72 mg, 64%) as a slightly yellow oil.

1-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-oxaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.3 PE/EtOAc 75:25

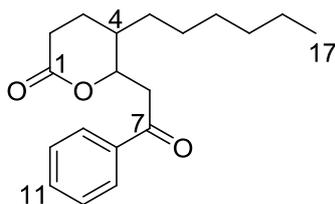
IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3059, 2936, 2856, 2666, 1707, 1669, 1614, 1448, 1226, 1017

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.97-7.94 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.60-7.44 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.90 (dd,  $J = 2.70$  Hz,  $J = 8.58$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.43 (dd,  $J = 8.59$  Hz,  $J = 16.49$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.05 (dd,  $J = 2.74$  Hz,  $J = 16.96$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 2.68-2.44 (m, 2 H,  $\text{H}_2$ ), 2.05-1.95 (m, 1 H,  $\text{H}_{3/12/13/14}$ ), 1.81-1.15 (m, 11 H,  $\text{H}_{3/12/13/14}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 196.6 ( $\text{C}_7$ ), 171.6 ( $\text{C}_1$ ), 136.8 ( $\text{C}_8$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_5$ ), 38.3 ( $\text{C}_6$ ), 35.0 ( $\text{C}_4$ ), 33.4 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 28.7 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 27.0 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 26.9 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 21.1 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ ), 20.7 ( $\text{C}_{2/3/12/13/14}$ )

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] = 309.1466 found = 309.1467

## Lactone 338



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 302,4079

Synthesized accordingly to General Procedure 4 from aldehyde **310** (110 mg, 0.40 mmol), silylated enol ether **321** (98  $\mu$ L, 0.47 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.47 mL, 0.47 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 80:20->60:40) furnished the desired compound (72 mg, 60%) as a slightly yellow oil as a mixture of isomers (8:2)

5-hexyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one

R<sub>f</sub> = 0.41 PE/EtOAc 75:25

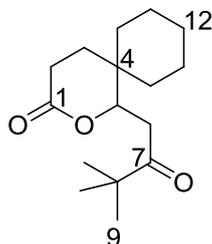
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3067, 2989, 2832, 1735, 1643, 1608, 1412, 1328, 998

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 7.97-7.94 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 7.61-7.45 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 5.17-5.11 (m, 0.2 H, H<sub>5</sub>), 4.84-4.80 (m, 0.8 H, H<sub>5</sub>), 3.49-3.40 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 3.24-3.17 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.70-2.44 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.07-2.01 (m, 1 H, H<sub>3a</sub>), 1.86-1.74 (m, 1 H, H<sub>3b</sub>), 1.69-1.57 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 1.47-1.14 (m, 10 H, H<sub>12->16</sub>), 0.89-0.83 (m, 3 H, H<sub>17</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 196.5 (C<sub>7</sub>), 171.2 (C<sub>1</sub>), 136.8 (C<sub>8</sub>), 133.4 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 80.1 (C<sub>5</sub>), 42.3 (C<sub>6</sub>), 37.0 (C<sub>4</sub>), 31.6 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 31.4 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 29.3 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 28.9 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 26.3 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 23.9 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 22.5 (C<sub>2/3/12->16</sub>), 14.0 (C<sub>17</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 325.1779 found = 325.1778

## Lactone 339



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 266,3758

Synthesized accordingly to General Procedure 4 from aldehyde **327** (91 mg, 0.34 mmol), silylated enol ether **322** (73 mg, 0.42 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.42 mL, 0.42 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 80:20->60:40) furnished the desired compound (56 mg, 66%) as a colorless oil.

1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2-oxaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.37 PE/EtOAc 75:25

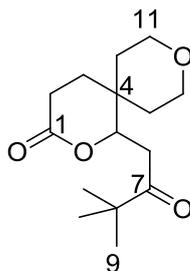
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3615, 3454, 2933, 2863, 2249, 1732, 1478, 1450, 1383, 1250

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.66 (dd, *J* = 2.05 Hz, *J* = 9.07 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 2.93 (dd, *J* = 9.07 Hz, *J* = 16.72 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.57-2.49 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.44-2.39 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 1.91-1.86 (m, 1 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.70-1.64 (m, 2 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.59-1.55 (m, 2 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.47-1.37 (m, 2 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.34-1.26 (m, 2 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.22-1.14 (m, 3 H, H<sub>3/10/11/12</sub>), 1.12 (s, 9 H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 212.0 (C<sub>7</sub>), 171.6 (C<sub>1</sub>), 82.8 (C<sub>5</sub>), 44.3 (C<sub>8</sub>), 36.1 (C<sub>6</sub>), 34.7 (C<sub>4</sub>), 33.2 (C<sub>2</sub>), 28.9 (C<sub>3/10/11/12</sub>), 26.9 (C<sub>3/10/11/12</sub>), 26.8 (C<sub>3/10/11/12</sub>), 25.9 (C<sub>9</sub>), 25.8 (C<sub>3/10/11/12</sub>), 21.0 (C<sub>3/10/11/12</sub>), 20.6 (C<sub>3/10/11/12</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 289.1779 found = 289.1781

## Lactone 340



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 268,3487

Synthesized accordingly to General Procedure 4 from aldehyde **327** (90 mg, 0.34 mmol), silylated enol ether **322** (73 mg, 0.42 mmol) and TiCl<sub>4</sub> (0.42 mL, 0.42 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 80:20->60:40) furnished the desired compound (55 mg, 60%) as a colorless oil.

1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2,9-dioxaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.21 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3479, 2857, 2766, 1733, 1478, 1367, 1207, 1037, 838

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.72 (dd, *J* = 2.51 Hz, *J* = 8.70 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.89-3.83 (m, 2 H, H<sub>11</sub>), 3.62-3.47 (m, 2 H, H<sub>11</sub>), 2.99 (dd, *J* = 8.70 Hz, *J* = 17.10 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.70-2.45 (m, 3 H, H<sub>2+6</sub>), 2.07-1.84 (m, 2 H, H<sub>3</sub>), 1.69-1.53 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 1.38-1.23 (m, 2 H, H<sub>10</sub>), 1.16 (s, 9 H, H<sub>9</sub>)

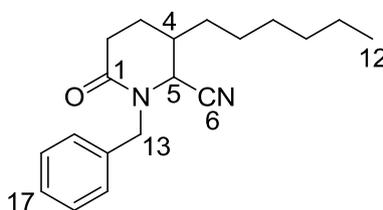
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 211.7 (C<sub>7</sub>), 171.3 (C<sub>1</sub>), 81.6 (C<sub>5</sub>), 63.1 (C<sub>11</sub>), 62.9 (C<sub>11</sub>), 44.4 (C<sub>8</sub>), 36.1 (C<sub>6</sub>), 33.2 (C<sub>10</sub>), 29.7 (C<sub>4+10</sub>), 26.9 (C<sub>2+3</sub>), 26.7 (C<sub>2+3</sub>), 26.0 (C<sub>9</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 291.1572 found = 291.1570

**General Procedure 5** for Strecker reaction Chart 135

To a solution of the desired aldehyde (1 eq) and in dry dichloromethane (1 M) was added at RT benzylamine (2 eq). The resulting colorless mixture was stirred at RT for 2 hours. The reaction vessel was the placed in an ice-bath and TMSCN (2 eq) was slowly injected. The solution became yellowish and the ice bath was removed allowing the reaction to warm to RT. After 12h, water (10 mL) was added to the reaction mixture and the resulting yellowish heterogeneous mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to afford a dark oil. Purification over silica gel yielded the desired compound.

**Piperidinone 350**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 298,4225

Synthesized accordingly to General Procedure 5 from aldehyde **310** (124 mg, 0.44 mmol), benzylamine (98 µL, 0.89 mmol) and TMSCN (0.11 mL, 0.89 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 80:20->75:25) afforded the desired compound (81 mg, 61%) as a colorless oil .

1-benzyl-3-hexyl-6-oxopiperidine-2-carbonitrile

**R<sub>f</sub>** = 0.31 PE/EtOAc 75:25

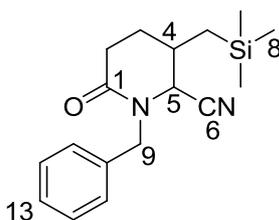
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3031, 2954, 2928, 2857, 2237, 1661, 1453, 1252

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.24 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 5.73-5.56 (m, 1 H, H<sub>13</sub>), 4.07-3.77 (m, 2 H, H<sub>5+13</sub>), 2.71-2.45 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.29-2.06 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 1.98-1.66 (m, 2 H, H<sub>3</sub>), 1.47-1.45 (m, 1 H, H<sub>7->11</sub>), 1.34-1.06 (m, 9 H, H<sub>7->11</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = (major isomer) 169.0 (C<sub>1</sub>), 135.3 (C<sub>14</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 116.1 (C<sub>6</sub>), 52.4 (C<sub>5</sub>), 48.5 (C<sub>13</sub>), 36.76 (C<sub>4</sub>), 31.4 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 29.9 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 29.3 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 29.8 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 26.4 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 24.5 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 22.4 (C<sub>2/3/7->11</sub>), 13.9 (C<sub>12</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>ONa [M+Na<sup>+</sup>] = 321.1942 found = 321.1945

## Piperidinone 351



Chemical Formula:  $C_{17}H_{24}N_2OSi$

Molecular Weight: 300,4708

Synthesized accordingly to General Procedure 5 from aldehyde **323** (168 mg, 0.60 mmol), benzylamine (0.14 mL, 1.20 mmol) and TMSCN (0.15 mL, 1.20 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10→75:25) furnished the desired compound (101 mg, 56%) as a colorless oil.

1-benzyl-6-oxo-3-((trimethylsilyl)methyl)piperidine-2-carbonitrile

R<sub>f</sub> = 0.4 PE/EtOAc 75:25

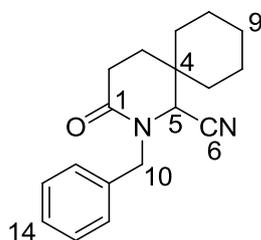
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3494, 3312, 3032, 2954, 2237, 1952, 1667, 1496, 1454, 1250

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.24 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 5.72-5.59 (m, 1 H, H<sub>9a</sub>), 3.96-3.74 (m, 2 H, H<sub>5+9b</sub>), 2.70-2.44 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.34-2.16 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 2.02-1.79 (m, 1.6 H, H<sub>3</sub>), 1.68-1.59 (m, 0.4 H, H<sub>3</sub>), 0.87-0.5 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), -0.06--0.08 (m, , 9 H, H<sub>8</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.6 (C<sub>1</sub>), 168.6 (C<sub>1</sub>), 135.2 (C<sub>10</sub>), 135.2 (C<sub>10</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 117.7 (C<sub>6</sub>), 116.2 (C<sub>6</sub>), 54.7 (C<sub>5</sub>), 54.1 (C<sub>5</sub>), 48.3 (C<sub>9</sub>), 48.1 (C<sub>9</sub>), 33.8 (C<sub>4</sub>), 33.4 (C<sub>4</sub>), 31.5 (C<sub>2/3</sub>), 28.7 (C<sub>2/3</sub>), 27.2 (C<sub>2/3</sub>), 25.6 (C<sub>2/3</sub>), 20.7 (C<sub>7</sub>), 20.7 (C<sub>7</sub>), -1.3 (C<sub>8</sub>), -1.3 (C<sub>8</sub>)

HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{24}N_2OSiNa$  [M+Na<sup>+</sup>] = 323.1555 found = 323.1558

## Piperidinone 349



Chemical Formula:  $C_{18}H_{22}N_2O$

Molecular Weight: 282,3801

Synthesized accordingly to General Procedure 5 from aldehyde **327** (112 mg, 0.43 mmol), benzylamine (94  $\mu$ L, 0.86 mmol) and TMSCN (0.11 mL, 0.86 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10→75:25) furnished the desired compound (78 mg, 65%) as a colorless oil.

## Experimental Part

### 2-benzyl-3-oxo-2-azaspiro[5.5]undecane-1-carbonitrile

R<sub>f</sub> = 0.42 PE/EtOAc 75:25

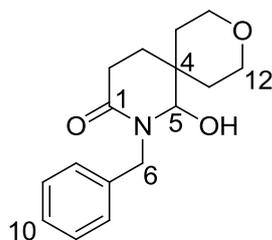
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3521, 3334, 2976, 2857, 2215, 1923, 1647, 1461, 1233

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.28-7.17 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 5.69 (d, *J* = 14.70 Hz, 1 H, H<sub>10</sub>), 3.90 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.75 (d, *J* = 14.70 Hz, 1 H, H<sub>10</sub>), 2.57-2.49 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 1.98-1.74 (m, 2 H, H<sub>3</sub>), 1.53-1.02 (m, 10 H, H<sub>7+8+9</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.4 (C<sub>1</sub>), 138.3 (C<sub>11</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 119.5 (C<sub>6</sub>), 56.3 (C<sub>5</sub>), 51.8 (C<sub>10</sub>), 43.5 (C<sub>2</sub>), 35.4 (C<sub>4</sub>), 31.8 (C<sub>3/7/8/9</sub>), 31.6 (C<sub>3/7/8/9</sub>), 30.0 (C<sub>3/7/8/9</sub>), 28.0 (C<sub>3/7/8/9</sub>), 25.4 (C<sub>3/7/8/9</sub>), 20.9 (C<sub>3/7/8/9</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 305.1629 found = 305.1624

## Piperidinone 352



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 275,3428

Synthesized accordingly to General Procedure 5 from aldehyde **328** (119 mg, 0.45 mmol), benzylamine (0.1 mL, 0.90 mmol) and TMSCN (0.11 mL, 0.90 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 90:10->75:25) furnished the desired compound (78 mg, 62%) as a yellow oil.

### 2-benzyl-1-hydroxy-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-3-one

R<sub>f</sub> = 0.22 PE/EtOAc 75:25

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3283, 3062, 2950, 2851, 2834, 1760, 1619, 1455, 122, 1105, 736

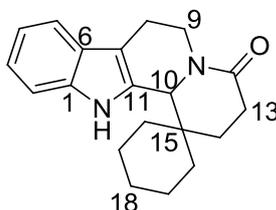
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.34-7.21 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 5.23 (d, *J* = 14.53 Hz, 1 H, H<sub>6a</sub>), 4.49 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 4.15 (d, *J* = 14.53 Hz, 1 H, H<sub>6b</sub>), 3.67-3.32 (m, 4 H, H<sub>12</sub>), 2.55-2.36 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.05-1.94 (m, 1 H, H<sub>3</sub>), 1.85-1.71 (m, 1 H, H<sub>3</sub>), 1.70-1.55 (m, 1 H, H<sub>11</sub>), 1.50-1.35 (m, 2 H, H<sub>11</sub>), 1.26-1.11 (m, 1 H, H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.3 (C<sub>1</sub>), 137.2 (C<sub>7</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 84.7 (C<sub>5</sub>), 63.3 (C<sub>12</sub>), 62.8 (C<sub>12</sub>), 47.9 (C<sub>6</sub>), 34.3 (C<sub>4</sub>), 34.2 (C<sub>2</sub>), 30.6 (C<sub>11</sub>), 27.9 (C<sub>11</sub>), 23.1 (C<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 298.1419 found = 298.1418

**General Procedure 6** for Pictet-Spengler reaction Chart 141

To a solution of the desired aldehyde (1 eq) and in dry dichloromethane (1 M) was added at RT tryptamine (1.1 eq). The resulting yellowish mixture was stirred at RT for 2 hours. The reaction vessel was placed in an ice-bath and TFA (2 eq) was slowly injected. The solution became rapidly deep blue and opaque. The ice bath was subsequently removed allowing the reaction to warm to RT. After 6h, sat  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL) was added to the reaction mixture and the resulting biphasic mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organic phase was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo to afford a brown oil. Purification over deactivated silica gel yielded the desired compound.

 **$\beta$ -carboline 362**

Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$   
Molecular Weight: 308,4174

Synthesized accordingly to General Procedure 6 from aldehyde **327** (139 mg, 0.53 mmol), tryptamine (94 mg, 0.58 mmol) and TFA (81  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 75:25->40:60) furnished the desired compound (104 mg, 63%) as a brown foam.

6',7',12',12b'-tetrahydro-2'H-spiro[cyclohexane-1,1'-indolo[2,3-a]quinolizin]-4'(3'H)-one

R<sub>f</sub> = 0.3 PE/EtOAc 1:1

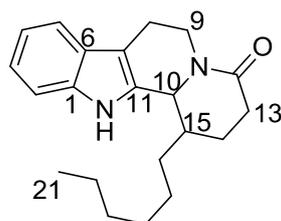
IR (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3267, 2976, 2754, 1641, 1438, 1256, 1170, 750

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.36 (br s, 1 H, NH), 7.53 (d,  $J$  = 7.62 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.40 (d,  $J$  = 7.73 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.24-7.10 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.05-4.96 (m, 1 H, H<sub>9a</sub>), 4.53 (s, 1 H, H<sub>10</sub>), 2.80-2.71 (m, 3 H, H<sub>8+9b</sub>), 2.52-2.45 (m, 2 H, H<sub>13</sub>), 2.13-2.00 (m, 1 H, H<sub>14a</sub>), 1.93-1.78 (m, 1 H, H<sub>14b</sub>), 1.72-1.20 (m, 10 H, H<sub>16->18</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.3 (C<sub>12</sub>), 136.0 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 126.3 (C<sub>ar</sub>), 121.9 (C<sub>ar</sub>), 119.5 (C<sub>ar</sub>), 118.0 (C<sub>ar</sub>), 113.2 (C<sub>ar</sub>), 110.9 (C<sub>ar</sub>), 63.9 (C<sub>10</sub>), 40.8 (C<sub>9</sub>), 38.5 (C<sub>15</sub>), 35.1 (C<sub>13</sub>), 28.9 (C<sub>8</sub>), 27.6 (C<sub>14/16->18</sub>), 27.0 (C<sub>14/16->18</sub>), 25.7 (C<sub>14/16->18</sub>), 21.5 (C<sub>14/16->18</sub>), 20.9 (C<sub>14/16->18</sub>), 20.7 (C<sub>14/16->18</sub>)

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] = 331.1786 found = 331.1785

## $\beta$ -carboline 364



Chemical Formula:  $C_{21}H_{28}N_2O$   
Molecular Weight: 324,4598

Synthesized accordingly to General Procedure 6 from aldehyde **310** (157 mg, 0.56 mmol), tryptamine (101 mg, 0.62 mmol) and TFA (0.87  $\mu$ L, 1.13 mmol). Purification over silica gel (PE/EtOAc 75:25- $\rightarrow$ 40:60) afforded the desired compound as a mixture of diastereomers (7:3) which could be separated by FC ( $m_1$  = 67 mg,  $m_2$  = 32 mg, 60%tot) and fully characterized.

1-hexyl-1,2,3,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizin-4(12H)-one (less polar isomer)

**Physical appearance:** yellow gum

**R<sub>f</sub>** = 0.4 PE/EtOAc 50:50

**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3267, 3222, 2955, 1723, 1621, 1471, 1265, 1027, 731

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.62 (br s, 1 H, NH), 7.49 (d,  $J$  = 7.35 Hz, 1 H,  $H_{ar}$ ), 7.35 (d,  $J$  = 7.82 Hz, 1 H,  $H_{ar}$ ), 7.20-7.09 (m, 2 H,  $H_{ar}$ ), 5.06 (dd,  $J$  = 4.95 Hz,  $J$  = 12.29 Hz, 1 H,  $H_{9a}$ ), 4.68-4.59 (m, 1 H,  $H_{10}$ ), 3.11-2.99 (m, 1 H,  $H_{8a}$ ), 2.89 (td,  $J$  = 3.74 Hz,  $J$  = 12.12 Hz, 1 H,  $H_{9b}$ ), 2.73-2.67 (m, 1 H,  $H_{8b}$ ), 2.55-2.44 (m, 1 H,  $H_{13a}$ ), 2.33-2.23 (m, 2 H,  $H_{13b+15}$ ), 1.90-1.63 (m, 4 H,  $H_{14/16\rightarrow 20}$ ), 1.90-1.63 (m, 8 H,  $H_{16\rightarrow 20}$ ), 0.93 (t,  $J$  = 6.54 Hz, 3 H,  $H_{21}$ )

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.0 ( $C_{12}$ ), 135.8 ( $C_{ar}$ ), 133.8 ( $C_{ar}$ ), 127.0 ( $C_{ar}$ ), 121.9 ( $C_{ar}$ ), 119.6 ( $C_{ar}$ ), 118.1 ( $C_{ar}$ ), 111.0 ( $C_{ar}$ ), 110.5 ( $C_{ar}$ ), 59.8 ( $C_{10}$ ), 42.7 ( $C_9$ ), 36.0 ( $C_{15}$ ), 32.8 ( $C_{16\rightarrow 20}$ ), 31.7 ( $C_{16\rightarrow 20}$ ), 29.5 ( $C_2$ ), 29.4 ( $C_{16\rightarrow 20}$ ), 27.2 ( $C_{16\rightarrow 20}$ ), 23.0 ( $C_{14}$ ), 22.5 ( $C_{16\rightarrow 20}$ ), 20.9 ( $C_8$ ), 14.0 ( $C_{21}$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{21}H_{28}N_2ONa$  [ $M+Na^+$ ] = 347.2099 found = 347.2091

1-hexyl-1,2,3,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizin-4(12H)-one (more polar isomer)

**Physical appearance:** yellow gum

**R<sub>f</sub>** = 0.2 PE/EtOAc 50:50

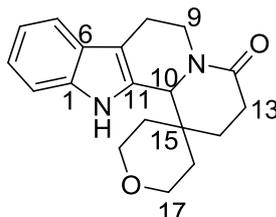
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3258, 3054, 2927, 1674, 1607, 1440, 1265, 704

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.18 (br s, 1 H, NH), 7.52 (d,  $J$  = 7.46 Hz, 1 H,  $H_{ar}$ ), 7.36 (d,  $J$  = 7.49 Hz, 1 H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.11 (m, 2 H,  $H_{ar}$ ), 5.21-5.15 (m, 1 H,  $H_{9a}$ ), 4.92 (d,  $J$  = 2.78 Hz, 1 H,  $H_{10}$ ), 2.88-2.72 (m, 3 H,  $H_{8+9b}$ ), 2.56-2.46 (m, 2 H,  $H_{13}$ ), 2.38-2.26 (m, 1 H,  $H_{15}$ ), 2.09-1.87 (m, 2 H,  $H_{14}$ ), 1.34-1.11 (m, 10 H,  $H_{16\rightarrow 20}$ ), 0.81 (t,  $J$  = 6.57 Hz, 3 H,  $H_{21}$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.6 (C<sub>12</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 131.5 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 121.9 (C<sub>ar</sub>), 119.6 (C<sub>ar</sub>), 118.2 (C<sub>ar</sub>), 111.1 (C<sub>ar</sub>), 110.9 (C<sub>ar</sub>), 58.3 (C<sub>10</sub>), 39.5 (C<sub>9</sub>), 36.0 (C<sub>15</sub>), 31.7 (C<sub>16->20</sub>), 29.2 (C<sub>16->20</sub>), 27.8 (C<sub>16->20</sub>), 26.8 (C<sub>2</sub>), 24.0 (C<sub>16->20</sub>), 22.5 (C<sub>14/16->20</sub>), 22.3 (C<sub>14/16->20</sub>), 20.7 (C<sub>8</sub>), 13.9 (C<sub>21</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 347.2099 found = 347.2101

## β-carboline 365



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 310,3902

Synthesized accordingly to General Procedure 6 from aldehyde **328** (95 mg, 0.36 mmol), tryptamine (65 mg, 0.40 mmol) and TFA (0.55 μL, 0.72 mmol). Purification over silica gel (DCM/MeOH 100:0->94:06) furnished the desired compound (61 mg, 54%).

2',3',5',6,6',7,12,12b-octahydro-2H-spiro[indolo[2,3-a]quinolizine-1,4'-pyran]-4(3H)-one

R<sub>f</sub> = 0.35 DCM/MeOH 96:4

**IR** (neat, NaCl) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3283, 3053, 2957, 2855, 1633, 1429, 1264, 1102, 736

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.42 (br s, 1 H, NH), 7.53 (d, *J* = 6.89 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.37 (d, *J* = 7.56 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.23-7.10 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.00-4.93 (m, 1 H, H<sub>9a</sub>), 4.57 (s, 1 H, H<sub>10</sub>), 3.90 (dd, *J* = 4.28 Hz, *J* = 12.07 Hz, 1 H, H<sub>17</sub>), 3.78-3.65 (m, 2 H, H<sub>17</sub>), 3.48 (dd, *J* = 3.17 Hz, *J* = 11.17 Hz, 1 H, H<sub>17</sub>), 2.90-2.68 (m, 3 H, H<sub>8+9b</sub>), 2.62-2.43 (m, 2 H, H<sub>13</sub>), 2.30-2.09 (m, 2 H, H<sub>14+16</sub>), 1.88-1.72 (m, 1 H, H<sub>14</sub>), 1.56-1.26 (m, 3 H, H<sub>16</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.2 (C<sub>12</sub>), 136.2 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 126.2 (C<sub>ar</sub>), 122.3 (C<sub>ar</sub>), 119.7 (C<sub>ar</sub>), 118.1 (C<sub>ar</sub>), 113.5 (C<sub>ar</sub>), 111.0 (C<sub>ar</sub>), 63.2 (C<sub>17</sub>), 63.0 (C<sub>10</sub>), 40.7 (C<sub>9</sub>), 36.7 (C<sub>15</sub>), 34.9 (C<sub>16</sub>), 28.9 (C<sub>13/16</sub>), 28.7 (C<sub>13/16</sub>), 26.9 (C<sub>14</sub>), 20.7 (C<sub>8</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 333.1579 found = 333.1576

**General Procedure 7** for 2-step procedure multicomponent radical reaction/hydrolysis/reaction onto the aldehyde Chart 145&146

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (2 eq), iodoester **175** (1 eq) and the desired alkene partner (5 eq) in 1,2 DCE (0.4 M). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (1.5 eq) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5min.,

## Experimental Part

DTBHN was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was cooled to RT and TFA was added (such as TFA/DCE = 1:4 %vol.). The reaction was monitored by TLC and after completion of the hydrolysis, the reaction mixture was concentrated under high vacuum for at least 4h to yield a dark-br sown thick oil. This mixture was purified through a short path of deactivated silica gel doped with KF (5% -wt) with PE/EtOAc (90:10 or 80:20) and the resulting oil was subjected to further reaction

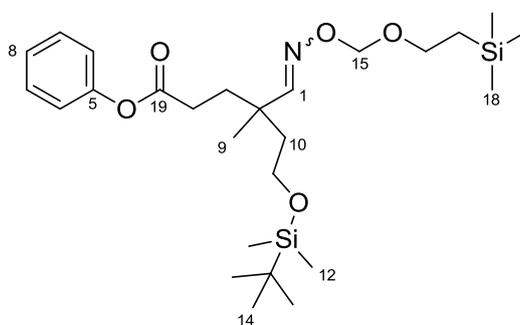
for Hosomi-Sakurai allylation see General Procedure 3

for Mukaiyama aldolisation see General Procedure 4

for Strecker reaction see General Procedure 5

for Pictet-Spengler reaction see General Procedure 6

## Oxime 381



Chemical Formula:  $C_{26}H_{47}NO_5Si_2$   
Molecular Weight: 509,8261

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method B from oxime **255** (341 mg, 1.08 mmol), iodoester **175** (139 mg, 0.54 mmol) and the desired alkene (541 mg, 2.7 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2->80:20) afforded the desired compound (198 mg, 72%) as a thick colorless oil.

phenyl 10-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,2,10-trimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-oate

R<sub>f</sub> = 0.83 PE/EtOAc 75:25

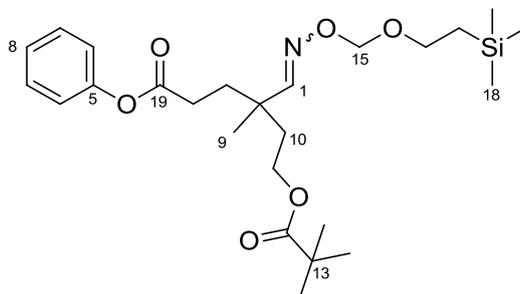
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2929, 1762, 1594, 1493, 1380, 1250, 1099, 836

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.34 (m, 3 H, H<sub>ar+1</sub>), 7.23-7.18 (m, 1 H, H<sub>8</sub>), 7.07-7.05 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>), 5.11 (s, 2 H, H<sub>15</sub>), 3.74-3.68 (m, 4 H, H<sub>16+11</sub>), 2.57 (t, *J* = 7.71 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.99-1.71 (m, 4 H, H<sub>3+10</sub>), 1.16 (s, 3 H, H<sub>9</sub>), 0.96 (t, *J* = 8.67 Hz, 2 H, H<sub>17</sub>), 0.89 (s, 9 H, H<sub>14</sub>), 0.05-0.02 (m, 15 H, H<sub>12+18</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.0 (C<sub>19</sub>), 157.1 (C<sub>1</sub>), 150.6 (C<sub>5</sub>), 129.3 (C<sub>6</sub>), 125.6 (C<sub>8</sub>), 121.4 (C<sub>7</sub>), 96.7 (C<sub>15</sub>), 66.2 (C<sub>16</sub>), 59.2 (C<sub>11</sub>), 41.5 (C<sub>3/4/10</sub>), 38.5 (C<sub>13</sub>), 33.7 (C<sub>3/4/10</sub>), 29.4 (C<sub>3/4/10</sub>), 25.8 (C<sub>14</sub>), 21.9 (C<sub>9</sub>), 18.1 (C<sub>2</sub>), 18.0 (C<sub>17</sub>), -1.4 (C<sub>18</sub>), -5.4 (C<sub>12</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{26}H_{47}NO_5Si_2Na$   $[M+Na^+] = 532.2890$  found = 532.2889

## Oxime 382



Chemical Formula:  $C_{25}H_{41}NO_6Si$   
Molecular Weight: 479,6816

Synthesized accordingly to General Procedure 1-Method B from oxime **255** (440 mg, 1.40 mmol), iodoester **175** (183 mg, 0.70 mmol) and the desired alkene (594 mg, 3.49 mmol). Purification over silica gel with PE/EtOAc (98:2→80:20) afforded the desired compound (134 mg, 40%) as a thick orange oil.

phenyl 2,2,10-trimethyl-10-(2-(pivaloyloxy)ethyl)-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-oate

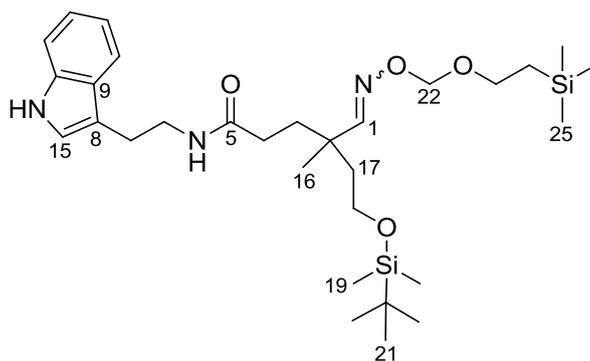
**Rf** = 0.73 PE/EtOAc 75:25

**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3241, 2956, 1762, 1739, 1471, 1336, 1224, 971

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.29 (m, 3 H,  $H_{ar+1}$ ), 7.25-7.19 (m, 1 H,  $H_8$ ), 7.07-7.04 (m, 2 H,  $H_{ar}$ ), 5.10 (s, 2 H,  $H_{15}$ ), 4.15-4.09 (m, 2 H,  $H_{11}$ ), 3.70 (t,  $J = 8.28$  Hz, 2 H,  $H_{16}$ ), 2.57 (t,  $J = 8.28$  Hz, 2 H,  $H_4$ ), 1.96-1.79 (m, 4 H,  $H_{3+10}$ ), 1.18 (s, 12 H,  $H_{9+14}$ ), 0.95 (t,  $J = 7.53$  Hz, 2 H,  $H_{17}$ ), 0.00 (s, 9 H,  $H_{18}$ )

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 178.4 ( $C_{12}$ ), 171.7 ( $C_{19}$ ), 156.3 ( $C_1$ ), 150.6 ( $C_5$ ), 129.3 ( $C_6$ ), 125.7 ( $C_8$ ), 121.4 ( $C_7$ ), 96.9 ( $C_{15}$ ), 66.4 ( $C_{16}$ ), 60.7 ( $C_{11}$ ), 38.5 ( $C_{2/13}$ ), 38.5 ( $C_{2/13}$ ), 37.2 ( $C_{3/4/10}$ ), 33.7 ( $C_{3/4/10}$ ), 29.4 ( $C_{3/4/10}$ ), 27.1 ( $C_{14}$ ), 21.8 ( $C_9$ ), 18.1 ( $C_{17}$ ), -1.4 ( $C_{18}$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $C_{25}H_{41}NO_6SiNa$   $[M+Na^+] = 502.2600$  found = 502.2609

**Amide 383**Chemical Formula: C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>

Molecular Weight: 575,9305

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was dissolved oxime **381** (91 mg, 0.17 mmol) in dry THF (2 mL). To this colorless solution was added tryptamine (54 mg, 0.34 mmol) in one portion. The resulting mixture was heated at reflux for 12h and gradually became yellow-orange. Once no starting oxime left, the reaction mixture was concentrated in vacuo and directly loaded onto silica gel. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10->50:50) afforded the desired product as a thick orange oil (83 mg, 85%)

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-10-(2-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)ethyl)-2,2,10-trimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-amide

R<sub>f</sub> = 0.3 PE/EtOAc 50:50

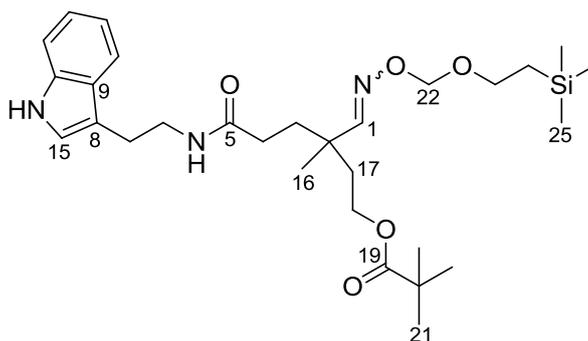
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3306, 2948, 2823, 1659, 1467, 1289, 1081

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.56 (s, 1 H, NH), 7.53 (d, *J* = 7.92 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.31 (d, *J* = 7.92 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.20-6.96 (m, 4 H, H<sub>ar+1</sub>), 5.67 (m, 1 H, NH), 5.00 (s, 2 H, H<sub>22</sub>), 3.66-3.46 (m, 6 H, H<sub>23+18+6</sub>), 2.89 (t, *J* = 6.78 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.04-1.99 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.76-1.52 (m, 4 H, H<sub>3+17</sub>), 0.99 (s, 3 H, H<sub>16</sub>), 0.90 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>24</sub>), 0.82 (s, 9 H, H<sub>21</sub>), -0.02--0.03 (m, 15 H, H<sub>25+19</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.8 (C<sub>5</sub>), 157.7 (C<sub>1</sub>), 136.3 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 122.3 (C<sub>ar</sub>), 121.9 (C<sub>ar</sub>), 119.2 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 112.5 (C<sub>ar</sub>), 111.2 (C<sub>ar</sub>), 96.4 (C<sub>22</sub>), 66.0 (C<sub>23</sub>), 59.2 (C<sub>18</sub>), 41.7 (C<sub>3/4/6/7/17</sub>), 39.5 (C<sub>3/4/6/7/17</sub>), 38.6 (C<sub>20</sub>), 34.4 (C<sub>3/4/6/7/17</sub>), 31.6 (C<sub>3/4/6/7/17</sub>), 25.8 (C<sub>21</sub>), 25.1 (C<sub>3/4/6/7/17</sub>), 21.9 (C<sub>16</sub>), 18.1 (C<sub>2</sub>), 18.0 (C<sub>24</sub>), -1.4 (C<sub>25</sub>), -5.x (C<sub>19</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 598.3472 found = 598.3473

## Amide 384

Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si

Molecular Weight: 545,7861

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was dissolved oxime **382** (44 mg, 0.09 mmol) in dry THF (1.5 mL). To this colorless solution was added tryptamine (28 mg, 0.18 mmol) in one portion. The resulting mixture was heated at reflux for 12h and gradually became yellow-orange. Once no starting oxime left, the reaction mixture was concentrated in vacuo and directly loaded onto silica gel. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10->50:50) afforded the desired product as a thick orange oil (24 mg, 49%).

10-(3-(2-(1H-indol-3-yl)ethylamino)-3-oxopropyl)-2,2,10-trimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-siladodec-8-en-12-yl pivalate

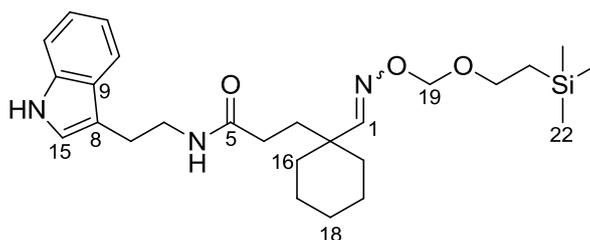
R<sub>f</sub> = 0.21 PE/EtOAc 50:50

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3312, 2967, 2801, 1638, 1512, 1434, 1257, 1172

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.50 (s, 1 H, NH), 7.59 (d, *J* = 7.89 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.36 (d, *J* = 7.89 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.21-7.04 (m, 4 H, H<sub>ar+1</sub>), 5.75 (m, 1 H, NH), 5.02-4.94 (m, 2 H, H<sub>22</sub>), 4.07-4.02 (t, *J* = 7.14 Hz, 2 H, H<sub>18</sub>), 3.69-3.54 (m, 4 H, H<sub>6+23</sub>), 2.99-2.95 (t, *J* = 6.78 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.07-2.04 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.57-1.32 (m, 4 H, H<sub>3+17</sub>), 1.17 (s, 9 H, H<sub>21</sub>), 1.07 (s, 3 H, H<sub>16</sub>), 0.97-0.91 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>24</sub>), 0.00 (s, 9 H, H<sub>25</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 178.5 (C<sub>19</sub>), 172.6 (C<sub>5</sub>), 156.7 (C<sub>1</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 122.3 (C<sub>ar</sub>), 122.0 (C<sub>ar</sub>), 119.2 (C<sub>ar</sub>), 118.6 (C<sub>ar</sub>), 112.6 (C<sub>ar</sub>), 111.2 (C<sub>ar</sub>), 96.6 (C<sub>22</sub>), 66.1 (C<sub>23</sub>), 60.7 (C<sub>18</sub>), 39.4 (C<sub>6</sub>), 38.6 (C<sub>2/20</sub>), 37.2 (C<sub>3/4/7/17</sub>), 34.2 (C<sub>3/4/7/17</sub>), 31.6 (C<sub>3/4/7/17</sub>), 27.1 (C<sub>21</sub>), 25.1 (C<sub>3/4/7/17</sub>), 22.1 (C<sub>16</sub>), 18.0 (C<sub>24</sub>), -1.4 (C<sub>25</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 568.3182 found = 568.3184

**Amide 385**

Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si  
Molecular Weight: 471,7075

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was dissolved oxime **315** (146 mg, 0.36 mmol) in dry THF (3.5 mL). To this colorless solution was added tryptamine (115 mg, 0.72 mmol) in one portion. the resulting mixture was heated at reflux for 12h and gradually became yellow-orange. Once no starting oxime left, the reaction mixture was concentrated in vacuo and directly loaded onto silica gel. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10->50:50) afforded the desired product as a thick brown oil (120 mg, 70%).

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclohexyl)propanamide

R<sub>f</sub> = 0.36 PE/EtOAc 50:50

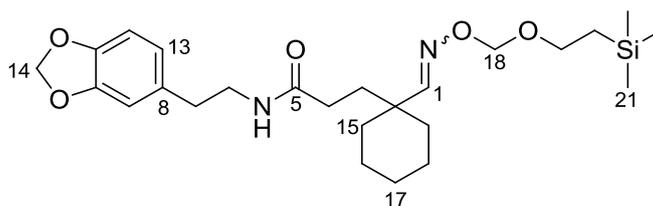
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3295, 2932, 2858, 1651, 1435, 1272, 1095

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.56 (s, 1 H, NH), 7.59 (d, *J* = 7.71 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.36 (d, *J* = 8.10 Hz, 1 H, H<sub>ar</sub>), 7.21-7.08 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 7.00 (s, 1 H, H<sub>1</sub>), 5.74 (m, 1 H, NH), 5.07 (s, 2 H, H<sub>19</sub>), 3.72-3.66 (t, *J* = 6.99 Hz, 2 H, H<sub>20</sub>), 3.58-3.52 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.97-2.92 (t, *J* = 6.96 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.08-2.02 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.77-1.67 (m, 4 H, H<sub>3+18</sub>), 1.48-1.26 (m, 8 H, H<sub>16+17</sub>), 0.98-0.92 (t, *J* = 7.14 Hz, 2 H, H<sub>21</sub>), 0.01 (s, 9 H, H<sub>22</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.1 (C<sub>5</sub>), 157.4 (C<sub>1</sub>), 136.3 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 122.1 (C<sub>ar</sub>), 121.9 (C<sub>ar</sub>), 119.2 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 112.7 (C<sub>ar</sub>), 111.2 (C<sub>ar</sub>), 96.5 (C<sub>19</sub>), 66.1 (C<sub>20</sub>), 39.9 (C<sub>2</sub>), 39.7 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 34.1 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 31.1 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 25.8 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 25.2 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 21.9 (C<sub>3/4/6/7/16/17/18</sub>), 18.1 (C<sub>21</sub>), -1.5 (C<sub>22</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 494.2814 found = 494.2817

## Amide 389



Chemical Formula:  $C_{25}H_{40}N_2O_5Si$

Molecular Weight: 476,6810

In an oven-dried two-neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was canulated oxime **315** (71 mg, 0.17 mmol) in dry THF (2 mL). Amine **386** (58 mg, 0.35 mmol) and 1,2,4-triazole (1.1 mg, 10 mol%) were successively added. The resulting mixture was then heated to reflux. The reaction mixture was the concentrated under vacuuo and directly loaded onto silica gel. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 90/10->50/50) afforded the desired product as a colorless gum (70 mg, 88%)

N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclohexyl)propanamide

R<sub>f</sub> = 0.45 PE/EtOAc 1:1

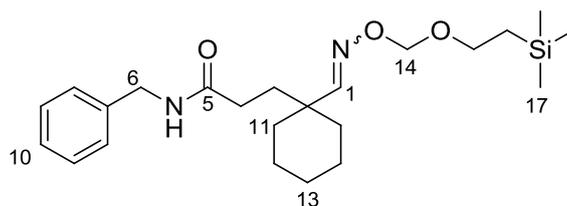
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3245, 2967, 2743, 1645, 1511, 1329, 1098, 859

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.18 (s, 1 H, H<sub>1</sub>), 6.72-6.59 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 5.90 (s, 2 H, H<sub>14</sub>), 5.75 (s, 1 H, NH), 5.04 (s, 2 H, H<sub>18</sub>), 3.65 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>19</sub>), 3.41-3.39 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.269 (t, *J* = 6.96 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.07-2.02 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.76-1.67 (m, 4 H, H<sub>3+17</sub>), 1.47-1.23 (m, 8 H, H<sub>15+16</sub>), 0.94-0.88 (t, *J* = 8.28 Hz, 2 H, H<sub>20</sub>), -0.01 (s, 9 H, H<sub>21</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.0 (C<sub>5</sub>), 157.4 (C<sub>1</sub>), 147.6 (C<sub>ar</sub>), 146.0 (C<sub>ar</sub>), 132.6 (C<sub>ar</sub>), 121.5 (C<sub>ar</sub>), 108.9 (C<sub>ar</sub>), 108.2 (C<sub>ar</sub>), 100.7 (C<sub>14</sub>), 96.5 (C<sub>18</sub>), 66.0 (C<sub>19</sub>), 40.7 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 39.9 (C<sub>2</sub>), 35.2 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 34.1 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 31.1 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 25.8 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 21.9 (C<sub>3/4/6/7/15/16/17</sub>), 18.1 (C<sub>20</sub>), -1.5 (C<sub>21</sub>)

HRMS (ESI) calcd for  $C_{25}H_{40}N_2O_5SiNa$  [M+Na<sup>+</sup>] = 499.2604 found = 499.2602

## Amide 390



Chemical Formula:  $C_{23}H_{38}N_2O_3Si$

Molecular Weight: 418,6449

## Experimental Part

In an oven-dried two-neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was canulated oxime **315** (52 mg, 0.13 mmol) in dry THF (2 mL). Amine **387** (0.28  $\mu$ L, 0.25 mmol) and 1,2,4-triazole (1 mg, 10 mol-%) were successively added. The resulting mixture was then heated to reflux. The reaction mixture was the concentrated under vacuo and directly loaded onto silica gel. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 90/10->50/50) afforded the desired product as a colorless gum (54 mg, 98%)

N-benzyl-3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclohexyl)propanamide

R<sub>f</sub> = 0.4 PE/EtOAc 50:50

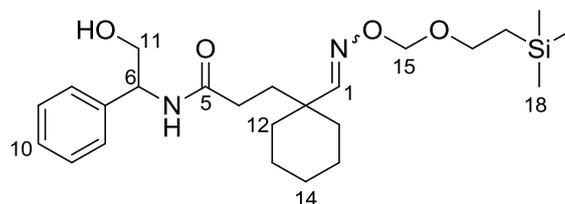
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3290, 3065, 2926, 1739, 1645, 1548, 1247, 1100

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.32-7.23 (m, 6 H, H<sub>ar+1</sub>), 6.12 (s, 1 H, NH), 5.05 (s, 2 H, H<sub>14</sub>), 4.41 (d, *J* = 5.82 Hz, 2 H, H<sub>6</sub>), 3.66 (t, *J* = 8.67 Hz, 2 H, H<sub>15</sub>), 2.19-2.14 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.84-1.67 (m, 4 H, H<sub>3+13</sub>), 1.51-1.26 (m, 8 H, H<sub>11+12</sub>), 0.91 (t, *J* = 8.85 Hz, 2 H, H<sub>16</sub>), 0.00 (s, 9 H, H<sub>17</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.9 (C<sub>5</sub>), 157.4 (C<sub>1</sub>), 138.3 (C<sub>7</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 96.5 (C<sub>14</sub>), 66.0 (C<sub>15</sub>), 43.4 (C<sub>6</sub>), 40.0 (C<sub>2</sub>), 34.2 (C<sub>3/4/11/12/13</sub>), 31.2 (C<sub>3/4/11/12/13</sub>), 25.8 (C<sub>3/4/11/12/13</sub>), 21.9 (C<sub>3/4/11/12/13</sub>), 18.0 (C<sub>16</sub>), -1.5 (C<sub>17</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 441.2549 found = 441.2547

## Amide 391



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

Molecular Weight: 448,6709

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer was dissolved oxime **315** (56 mg, 0.13 mmol) in dry THF (2 mL). To this colorless solution was added amine **388** (38 mg, 0.27 mmol) in one portion. the resulting mixture was heated at reflux for 12h and gradually became yellow. Once no starting oxime left, the reaction mixture was concentrated in vacuo and directly loaded onto silica gel. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10->50:50) afforded the desired product as a colorless oil (58 mg, 90%).

3-(1-(8,8-dimethyl-3,5-dioxa-2-aza-8-silanon-1-enyl)cyclohexyl)-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide

R<sub>f</sub> = 0.2 PE/EtOAc 50:50

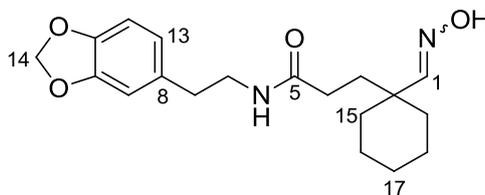
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3347, 3129, 2872, 1631, 1595, 1291, 1132, 1036

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.26 (m, 6 H, H<sub>ar+1</sub>), 6.61-6.59 (m, 1 H, NH), 5.13-5.04 (m, 3 H, H<sub>6+15</sub>), 3.85 (d, *J* = 5.23 Hz, 2 H, H<sub>11</sub>), 3.71 (t, *J* = 8.58 Hz, 2 H, H<sub>16</sub>), 2.20 (t, *J* = 7.95 Hz, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.91-1.66 (m, 4 H, H<sub>3+14</sub>), 1.62-1.28 (m, 8 H, H<sub>12+13</sub>), 0.96 (t, *J* = 8.68 Hz, 2 H, H<sub>17</sub>), -0.00 (s, 9 H, H<sub>18</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.6 (C<sub>5</sub>), 157.8 (C<sub>1</sub>), 139.1 (C<sub>7</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 96.4 (C<sub>15</sub>), 66.2 (C<sub>11</sub>), 66.1 (C<sub>16</sub>), 55.8 (C<sub>6</sub>), 40.1 (C<sub>2</sub>), 34.4 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 34.2 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 31.3 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 25.8 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 22.0 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 21.9 (C<sub>3/4/12->14</sub>), 18.1 (C<sub>17</sub>), -1.5 (C<sub>18</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 471.2655 found = 471.2645

## Amide 398



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 346,4207

In an oven-dried two-neck flask equipped with a magnetic stirrer was cannulated oxime **389** (33 mg, 0.07 mmol) in dry DCM (2 mL). The flask was immersed in an ice-bath and TFA (0.5 mL) was dropwise added. The reaction mixture gradually became colorless and after 15' stirring, the ice-bath was removed and the mixture was subsequently stirred at RT for 1.5h. The crude mixture was neutralized with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with DCM. The organic layers were then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 50:50) of the residue afforded a colorless oil (19 mg, 80%)

N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(1-((hydroxyimino)methyl)cyclohexyl)propanamide

R<sub>f</sub> = 0.23 PE/EtOAc 50:50

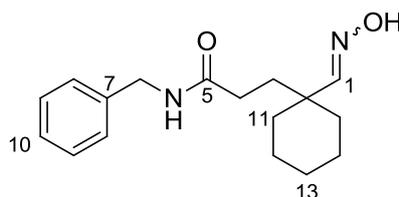
IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3597, 3219, 2634, 1687, 1623, 1549, 1213, 1028

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.16 (s, 1 H, OH), 7.16 (s, 1 H, H<sub>1</sub>), 6.75-6.61 (m, 3 H, H<sub>ar</sub>), 5.92 (s, 2 H, H<sub>14</sub>), 5.58 (s, 1 H, NH), 3.46-3.39 (m, 2 H, H<sub>6</sub>), 2.72-2.68 (t, *J* = 6.96 Hz, 2 H, H<sub>7</sub>), 2.09-2.04 (m, 2 H, H<sub>4</sub>), 1.77-1.71 (m, 4 H, H<sub>3+17</sub>), 1.48-1.22 (m, 8 H, H<sub>15+16</sub>)

## Experimental Part

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.0 ( $\text{C}_5$ ), 157.2 ( $\text{C}_1$ ), 147.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 146.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 132.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 109.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 108.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 108.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 40.7 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ ), 39.6 ( $\text{C}_2$ ), 35.3 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ ), 34.2 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ ), 31.0 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ ), 21.9 ( $\text{C}_{3/4/6/7/15/16/17}$ )  
**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] = 369.1790 found = 369.1791

## Amide 399



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$   
Molecular Weight: 288,3847

In an oven-dried two-neck flask equipped with a magnetic stirrer was cannulated oxime **390** (32 mg, 0.07 mmol) in dry DCM (2 mL). To the colorless solution cooled to  $0^\circ\text{C}$  by the mean of an ice-bath were successively added allyltrimethylsilane (28  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) and TFA (0.5 mL).  $\text{TiCl}_4$  (3.8  $\mu\text{L}$ , 0,038 mmol) was then added dropwise to the yellowish solution. The reaction mixture became red and after 15' stirring, the ice-bath was removed and the mixture was subsequently stirred at RT for 1h. The crude mixture was then neutralized with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with DCM. The organic layers were then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 50:50) of the residue afforded a colorless oil (19 mg, 86%)

N-benzyl-3-(1-((hydroxyimino)methyl)cyclohexyl)propanamide

**Rf** = 0.3 PE/EtOAc 1:1

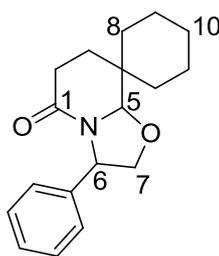
**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3586, 2871, 2821, 1634, 1598, 1487, 1201, 1139

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.40 (s, 1 H, OH), 7.27-7.21 (m, 5 H,  $\text{H}_{ar}$ ), 7.15 (s, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.96 (s, 1 H, NH), 4.39-4.37 (m, 2 H,  $\text{H}_6$ ), 2.16-2.11 (m, 2 H,  $\text{H}_4$ ), 1.80-1.70 (m, 4 H,  $\text{H}_{3+13}$ ), 1.66-1.25 (m, 8 H,  $\text{H}_{11+12}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.1 ( $\text{C}_5$ ), 157.3 ( $\text{C}_1$ ), 138.7 ( $\text{C}_7$ ), 129.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 41.5 ( $\text{C}_6$ ), 39.5 ( $\text{C}_2$ ), 35.4 ( $\text{C}_{3/4/11/12/13}$ ), 34.6 ( $\text{C}_{3/4/11/12/13}$ ), 32.1 ( $\text{C}_{3/4/11/12/13}$ ), 25.6 ( $\text{C}_{3/4/11/12/13}$ ), 21.3 ( $\text{C}_{3/4/11/12/13}$ )

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] = 311.1735 found = 311.1733

## Lactame 402



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Molecular Weight: 285,3807

In a 25 mL round-bottom flask was injected oxime **391** (106 mg, 0.23 mmol) dissolved in dry dichloromethane (3 mL). The resulting pale yellow solution was cooled to 0°C by the mean of an ice-bath and TFA (0.75 mL) was slowly injected. Stirring was continued for 15 min. at this temperature and then the ice-bath was removed and the resulting mixture was allowed to warm to RT. After 3h, saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) was added to the reaction mixture and the biphasic solution was extracted with dichloromethane (3x5 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The yellow oil was the purified over silica gel with PE/EtOAc (90:10->75:25) to afford the desired product as a colorless oil (10 mg, 15%)

3'-phenyltetrahydrospiro[cyclohexane-1,8'-oxazolo[3,2-a]pyridin]-5'(8a'H)-one

R<sub>f</sub> = 0.5 PE/EtOAc 50:50

IR (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3268, 3033, 2928, 2245, 1765, 1634, 1440, 1302, 1102

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.30-7.22 (m, 5 H, H<sub>ar</sub>), 5.19 (t, *J* = 7.03 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 4.66 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 4.34-4.30 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 3.79-3.76 (m, 1 H, H<sub>7</sub>), 2.43-2.25 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.15-2.10 (m, 1 H, H<sub>3a</sub>), 1.75-1.20 (m, 11 H, H<sub>3b+8->10</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.3 (C<sub>1</sub>), 139.5 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 126.1 (C<sub>ar</sub>), 95.1 (C<sub>5</sub>), 72.2 (C<sub>7</sub>), 58.5 (C<sub>6</sub>), 36.2 (C<sub>4</sub>), 34.5 (C<sub>8/9/10</sub>), 28.0 (C<sub>2</sub>), 26.20 (C<sub>8/9/10</sub>), 24.8 (C<sub>3</sub>), 23.8 (C<sub>8/9/10</sub>), 21.4 (C<sub>8/9/10</sub>), 20.8 (C<sub>8/9/10</sub>)

HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 308.1626 found = 308.1622

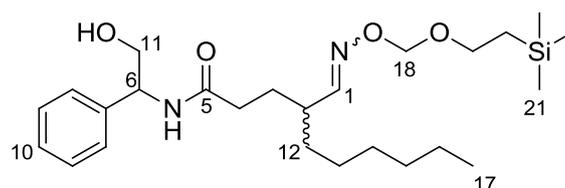
**General Procedure 8** for 2-step procedure multicomponent radical reaction /hydrolysis /formation of the oxazolopiperidinone

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (2 eq), iodoester **175** (1 eq) and the desired alkene partner (5 eq) in 1,2 DCE (0.4 M). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (1.5 eq) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min., DTBHN was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the

## Experimental Part

resulting mixture was cooled to RT and the desired amine (1.1 eq) and 1,2,4-Triazole (10 mol%) dissolved in THF (such as THF:DCE = 1:3) were injected. The resulting reaction mixture was subsequently brought to reflux. After total consumption of the intermediate aldoxime, the reaction mixture cooled to RT and concentrated in vacuo to afford a thick brownish oil. This mixture was rapidly purified through a short path of deactivated silica gel doped with KF (5% -wt) with PE/EtOAc (1:1) and the resulting oil was taken up in dry dichloromethane and the cannulated into an oven-dried 25 mL round bottom flask filled with 4Å MS under strong stirring. TFA (TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:4) was then added at RT to this mixture and the solution was stirred for 1.5 days. The final mixture was filtered over celite, neutralized with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with dichloromethane. Drying of the organic phase over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtration, concentration in vacuo and purification over silica gel (PE/EtOAc 8:2->1:1) afforded the desired compound.

## Amide 409



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si  
Molecular Weight: 464,7134

In an oven-dried two-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a magnetic stirrer were successively added oxime **255** (430 mg, 1.36 mmol), iodoester **175** (179 mg, 0.68 mmol) and 1-octene (0.58 mL, 3.4 mmol) in 1,2 DCE (0.4 M). Argon was then bubbled directly into the flask for 30 min. (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (0.51 mL, 1.02 mmol) was then injected and the flask was heated to 60°C. After 5 min., DTBHN was added every 90 min. After total consumption of the starting material, the resulting mixture was cooled to RT and amine **388** (102.61 mg, 0.75 mmol) and 1,2,4-Triazole (1.5 mg, 10 mol%) dissolved in THF (such as THF:DCE = 1:3) were injected. The resulting reaction mixture was subsequently brought to reflux. After total consumption of the intermediate aldoxime, the reaction mixture cooled to RT and concentrated in vacuo to afford a thick brownish oil. This mixture was rapidly purified through a short path of deactivated silica gel doped with KF (5% -wt) with PE/EtOAc (1:1) to afford the expected amide as a mixture of diastereomers (1:1) which could be separated by FC (m<sub>1</sub> = 102 mg, m<sub>2</sub> = 97 mg, 63%tot.) and fully characterized

10-hexyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2,2-dimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-amide (less polar isomer)

**Physical appearance:** yellowish oil

**R<sub>f</sub>** = 0.26 PE/EtOAc 50:50

**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3356, 3075, 2967, 1629, 1376, 1256, 1032, 916

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.27-7.17 (m, 6 H, H<sub>ar+1</sub>), 6.61-6.58 (m, 1 H, NH), 5.23-4.88 (m, 3 H, H<sub>6+18</sub>), 3.81-3.50 (m, 4 H, H<sub>11+19</sub>), 2.39-1.89 (m, 3 H, H<sub>2+4</sub>), 1.52-1.08 (m, 12 H, H<sub>3+12->16</sub>), 1.02-0.79 (m, 5 H, H<sub>17+20</sub>), -0.03 (s, 9 H, H<sub>21</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.0 (C<sub>5</sub>), 157.4 (C<sub>1</sub>), 139.2 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 96.0 (C<sub>18</sub>), 65.9 (C<sub>11</sub>), 65.8 (C<sub>19</sub>), 55.7 (C<sub>6</sub>), 38.8 (C<sub>2</sub>), 34.4 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 33.1 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 31.5 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 29.0 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 28.6 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 27.2 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 22.5 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 18.3 (C<sub>20</sub>), 14.0 (C<sub>17</sub>), -1.5 (C<sub>21</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 487.2968 found = 487.2964

10-hexyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2,2-dimethyl-5,7-dioxa-8-aza-2-silatridec-8-en-13-amide (more polar isomer)

**Physical appearance:** yellowish oil

**R<sub>f</sub>** = 0.23 PE/EtOAc 50:50

**IR** (neat, NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3481, 3327, 2942, 1634, 1479, 1341, 1177, 1023

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.36-7.19 (m, 6 H, H<sub>ar+1</sub>), 6.87-6.85 (m, 1 H, NH), 5.13-4.99 (m, 3 H, H<sub>6+18</sub>), 3.86-3.57 (m, 4 H, H<sub>11+19</sub>), 2.34-2.11 (m, 3 H, H<sub>2+4</sub>), 1.95-1.84 (m, 1 H, H<sub>3</sub>), 1.67-1.53 (m, 1 H, H<sub>3</sub>), 1.39-1.23 (m, 10 H, H<sub>12->16</sub>), 0.99-0.84 (m, 5 H, H<sub>17+20</sub>), 0.02 (s, 9 H, H<sub>21</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.8 (C<sub>5</sub>), 157.1 (C<sub>1</sub>), 139.3 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 96.3 (C<sub>18</sub>), 66.3 (C<sub>11</sub>), 65.9 (C<sub>19</sub>), 56.1 (C<sub>6</sub>), 39.0 (C<sub>2</sub>), 34.1 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 33.1 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 31.6 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 29.0 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 28.7 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 27.0 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 22.5 (C<sub>3/4/12->16</sub>), 18.1 (C<sub>20</sub>), 14.0 (C<sub>17</sub>), -1.5 (C<sub>21</sub>)

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] = 487.2968 found = 487.2969

Sources Bibliographiques

1. Heine, N.; Ast, T.; Schneider-Mergener, J.; Reineke, U.; Germeroth, L.; Wenschuh, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9919-9930.
2. Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J. Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.
3. (a) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042-5043; (b) Weatherhead-Kloster, R. A.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 171-174.
4. Kim, S.; Yoon, J. Y.; Lee, I. Y. *Synlett* **1997**, 475-&.
5. Dress, K. R.; Johnson, T. W.; Plewe, M. B.; Tanis, S. P.; Zhu, H. Tetrahydropyrrolonaphthyridinones and related compounds as inhibitors of the HIV integrase enzyme and their preparation. 2006-IB2735 2007042883, 20060925., 2007.