Université de Montréal

# Progrès vers la synthèse totale de la calyciphylline B

par Vu Linh Ly

Département de chimie Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M. Sc.) en chimie

> Décembre 2013 © Vu Linh Ly, 2013

Université de Montréal Faculté des études supérieures et postdoctorales

> Ce mémoire intitulé : Progrès vers la synthèse totale de la calyciphylline B

> > présenté par : Vu Linh Ly

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. André B. Charette Président - rapporteur

Prof. Stephen Hanessian Directeur de recherche

> Prof. Hélène Lebel Membre du jury

### Résumé

Les alcaloïdes *Daphniphyllum* constituent une vaste famille de produits naturels isolés à partir de plantes à feuillage persistant couramment utilisés dans la médecine chinoise traditionnelle. Ils affichent une gamme impressionnante d'activités biologiques; antipyrétique, anti-inflammatoire, antioxydant et même anticancéreux. La calyciphylline B appartient à cette famille et possède un motif original comprenant sept stéréocentres adjacents, dont un stéréocentre quaternaire tout carbone, avec un échafaudage hexacyclique. Sa structure a été déterminée par données spectroscopiques, plus précisément par des techniques de RMN 2D. Malgré le peu d'information sur son activité biologique, sa synthèse représente sans le moindre doute un grand défi pour les chimistes organiciens. Le groupe de recherche du Prof. Hanessian a entrepris la synthèse totale de la calyciphylline B en 2010, laquelle est toujours en cours.

Une nouvelle approche a été développée pour la préparation d'un intermédiaire azabicyclo[3.3.0]octane avancé. Ce mémoire résume les travaux de recherche de l'auteur sur les progrès réalisés pour la voie alternative élaborée par le groupe du prof. Hanessian. Le travail effectué comprend la formation d'un stéréocentre quaternaire, l'alkylation d'un énolate sur un triflate d'alkyle secondaire, une réduction diastéréosélective, une cyclisation réductrice ainsi qu'une oxydation de Wacker régiosélective.

### **Mots-clés**

Calyciphylline B, synthèse totale, approche chiron, stéréocentre quaternaire, alkylation d'énolate, amination réductrice, déplacement  $S_N2$ , inversion de configuration, pyrrolidine bicyclique.

### Abstract

The *Daphniphyllum* alkaloids constitute a broad class of natural products isolated from a genus of evergreen plants extensively used in traditional Chinese medicine. These alkaloids display an impressive range of biological activities, including antipyretic, anti-inflammatory, antioxidant, and even anticancer properties. Calyciphylline B is a structurally unique member of this family containing seven contiguous stereocenters including an all-carbon quaternary stereocenter with a fused-hexacyclic ring scaffold. Its structure was determined by spectroscopic methods, especially 2D NMR techniques. Despite the sparse availability of information on its biological activity, its synthesis is undoubtedly a great challenge for synthetic chemists. The research group of Prof. Hanessian embarked on the total synthesis of calyciphylline B in 2010 and the project is still ongoing.

A new route was developed for the preparation of an advanced azabicyclo[3.3.0]octane intermediate. This thesis summarizes the research work of the author on the progress made for the synthetic route developed by the Hanessian group. The work done includes the formation of a quaternary stereocenter, alkylation of an enolate using a secondary alkyl triflate, diastereoselective reduction, reductive cyclization, and a regioselective Wacker oxidation.

### Keywords

Calyciphylline B, total synthesis, chiron approach, quaternary stereocenter, enolate alkylation, reductive amination,  $S_N 2$  displacement, inversion of configuration, bicyclic pyrrolidine.

### Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Liste des schémas	viii
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii
Remerciements	xvii
Chapitre 1 : Historique de la molécule cible et travaux préalables	1
1.1 Isolement et propriétés de la molécule cible	2
1.2 Alcaloïdes <i>Daphniphyllum</i> de la classe calyciphylline	3
1.3 Biosynthèse et synthèse partielle existante	5
1.4 Travaux antérieurs dans le groupe Hanessian	6
1.5 Travaux préliminaires sur la calyciphylline B	12
1.6 Objectifs du projet de recherche	14
Chapitre 2 : Synthèse d'un intermédiaire 2-azabicyclo[3.3.0]octane	16
2.1 Formation des stéréocentres quaternaires tout carbone	17
2.1.1 Méthodologie de Maruoka	19
2.1.2 Méthodologie de Jacobsen	21
2.1.3 Méthodologie de Trost	23
2.1.4 Méthodologie de Buono	23
2.1.5 Méthodologie de bioréduction	25
2.2 Déplacement S <sub>N</sub> 2 sur des triflates d'alkyles secondaires par des énolates de cétone	
2.2.1 Déplacement S <sub>N</sub> 2 en présence d'un ester	
2.2.2 Déplacement $S_N$ 2 en présence d'un éther silylé	34
2.3 Introduction de l'azote de la calyciphylline B	35
2.3.1 Amination réductrice sur un système encombré	

2.3.2 Déplacement $S_N 2$ en $\alpha$ du centre quaternaire	
2.3.3 Déplacement S <sub>N</sub> 2 <i>via</i> la chaîne lactate	
2.4 Cyclisation réductrice intramoléculaire	
2.5 Route synthétique avec un analogue butényle	54
2.6 Fonctionnalisation du groupement allyle	
2.7 Conclusions générales et perspectives	
Chapitre 3 : Partie expérimentale	66
3.1 Notes générales sur la partie expérimentale	67
3.1.1 Montage réactionnel	67
3.1.2 Chromatographie	67
3.1.3 Caractérisation des composés	
3.1.4 Notes	69
Références	70
Annexe	79
Annexe I - Partie expérimentale	80
Annexe II - Spectres RMN	
Annexe III - Rapports cristallographiques	

## Liste des figures

Figure 1.1. Structure moléculaire de la calyciphylline B.	2
Figure 1.2. Groupements présents dans la molécule cible	3
Figure 1.3. Comparaison des structures des calyciphyllines A et B.	3
Figure 1.4. Les différentes calyciphyllines formant les alcaloïdes Daphniphyllum.	1
Figure 1.5. Motif bicyclique azoté présent dans les produits naturels synthétisés par Hanessian et	
al	7
Figure 2.1. Sélection de produits naturels possédant au moins un stéréocentre quaternaire tout	
carbone17	7
Figure 2.2. Structure moléculaire du catalyseur de Maruoka pour la catalyse par transfert de	
phase19	)
Figure 2.3. CCM du substrat de départ (S), de la réaction (R) et du mélange (M) des deux39	)
Figure 2.4. Comparaison des effets nOe observés pour les lactones40	)
Figure 2.5. ORTEP du composé <b>2.50</b> avec des éllipsoïdes thermiques à 30%	L
Figure 2.6. ORTEP du sel de TFA du dérivé 2.67 avec des éllipsoïdes thermiques à 30%50	)

## Liste des schémas

Schéma 1.1. Route biomimétique suggérée pour la formation de la calyciphylline B par	
Kobayashi	5
Schéma 1.2. Voie synthétique vers la daphniyunnine B, développée par Dixon	6
Schéma 1.3. Rétrosynthèse de la calyciphylline B utilisant l'approche chiron.	8
Schéma 1.4. La calyciphylline B et la daphniglaucine C partageant le même chiron	9
Schéma 1.5. Route vers la calyciphylline B développée par le Dr. Helge Menz	11
Schéma 1.6. Neuf étapes de l'énaminone à la pyrrolidine 2,3,4-syn	12
Schéma 1.7. Réaction de type Vilsmeier-Haack dans la synthèse totale de la gelsemoxonine pa	ar
Fukuyama	12
Schéma 1.8. Mécanisme possible pour la formation du $\beta$ -chloro aldéhyde insaturé sur notre	
système	13
Schéma 1.9. Optimisation envisagée grâce à une réaction de type Vilsmeier-Haack	13
Schéma 1.10. Séquence Vilsmeier-Haack et isomérisation.	14
Schéma 1.11. Rétrosynthèse révisée utilisant un substrat de départ achiral.	15
Schéma 2.1. Synthon de la calyciphylline B.	18
Schéma 2.2. Additions asymétriques de Michael par transfert de phase catalytique	20
Schéma 2.3. Route menant au catalyseur de transfert de phase de Maruoka	21
Schéma 2.4. Réarrangement sigmatropique asymétrique de l'énol-éther O-allyle méthyl ester.	21
Schéma 2.5. Préparation du catalyseur guanidinium de Jacobsen.	22
Schéma 2.6. Alkylation allylique asymétrique de Trost sur des cyclohexanones	23
Schéma 2.7. Alkylation allylique asymétrique de Buono sur des cyclopentanones	24
Schéma 2.8. Préparation du catalyseur QUIPHOS à partir de (L)-acide glutamique	24
Schéma 2.9. Bioréduction sur un énantiomère d'un mélange racémique par la levure	26
Schéma 2.10. Alkylation allylique optimisée formant le centre quaternaire sous forme racémic	que.
	26
Schéma 2.11. Bioréduction par la levure de boulanger menant au cyclopentanol énantioenrich	i.27
Schéma 2.12. Règle empirique de Prelog pour prédire l'attaque de l'hydrure lors de la	
bioréduction	27
Schéma 2.13. Différentes oxydations essayées sur l'alcool secondaire.	28
Schéma 2.14. Comparaison des stratégies pour accéder au β-cétoester 1.68.	29

Schema 2.15. Installation de deux stereocentres par alkylation representee par les points rou	ges.
	30
Schéma 2.16. Déplacement $S_N 2$ par un énolate de cétone étudié par Vedejs <i>et al.</i>	30
Schéma 2.17. Épimérisation de la cétone en parachèvant avec différents électrophiles	33
Schéma 2.18. Alkylation d'énolate avec le triflate de <i>tert</i> -butyl lactate	33
Schéma 2.19. Possibilité de former des agrégats avec l'ester après que l'énolate est généré	34
Schéma 2.20. Préparation de l'éther silylé-cétone et son alkylation.	34
Schéma 2.21. Mécanisme d'amination réductrice pour la formation du lactame désiré	36
Schéma 2.22. Différentes conditions d'amination réductrice essayées.	37
Schéma 2.23. Amination réductrice réussite sur la cétone sans chaîne alkylique	37
Schéma 2.24. Rétrosynthèse et plan pour introduction de l'azote par $S_N 2$	38
Schéma 2.25. Produits attendus après réduction de la cétone	39
Schéma 2.26. Séparation observée sur silice des acétates après acétylation des alcools anti	40
Schéma 2.27. Séquence d'acétylation et déacétylation menant à l'alcool énantiopur.	41
Schéma 2.28. Attaque de l'hydrure sur la face inférieure sous les conditions de Luche	43
Schéma 2.29. Cyclisation menant à la formation de la lactone trans non observée.	43
Schéma 2.30. Formation du triflate non observée	44
Schéma 2.31. Activation de l'alcool en mésylate et déplacements $S_N 2$ essayés	45
Schéma 2.32. Révision de la stratégie pour l'introduction de l'azote.	46
Schéma 2.33. Réduction avec DIBAL-H dans différents solvants.	46
Schéma 2.34. Réaction de Mitsunobu essayée avec DPPA sur le diol 2.60.	47
Schéma 2.35. Insertion de l'azote par la chaîne lactate grâce à un intermédiaire mésylé	47
Schéma 2.36. Préparation de l'azido-mésylate <b>2.63</b> .	48
Schéma 2.37. Double activation et déplacement sélectif par l'azoture	48
Schéma 2.38. Séquence prévue vers la pyrrolidine bicylique	49
Schéma 2.39. Hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar.	49
Schéma 2.40. Cyclisation réductrice en présence de Zn et de NH <sub>4</sub> Cl.	51
Schéma 2.41. Réduction de Staudinger menant à l'iminophosphorane 2.69 et un bicycle ami	né
2.66	51
Schéma 2.42. Mécanisme de Staudinger	52
Schéma 2.43. Réduction de Staudinger en milieu basique.	53

Schéma 2.44. Protection de l'amine secondaire sous forme de carbamate	53
Schéma 2.45. Cyclisation réductrice et protection en version "one-pot"	53
Schéma 2.46. Comparaison des routes développées vers l'intermédiaire bicyclique	54
Schéma 2.47. Comparaison des routes d'allyle et butényle	55
Schéma 2.48. Homoallylation dans divers conditions	56
Schéma 2.49. Bioréduction sur l'analogue butényle.	56
Schéma 2.50. Oxydation et alkylation du dérivé butényle	57
Schéma 2.51. Fonctionnalisation prévue pour l'oléfine	57
Schéma 2.52. Hydroboration-oxydation essayées sur l'alcène terminal.	58
Schéma 2.53. Oxydation de Wacker sur le vinyle par le Dr. Menz.	58
Schéma 2.54. Oxydation de Wacker sur l'allyle menant à la méthyl cétone	59
Schéma 2.55. Mécanisme de l'oxydation catalytique de Wacker	60
Schéma 2.56. Oxydation de Wacker sélective aux aldéhydes par Grubbs et collaborateur	rs60
Schéma 2.57. Transfert d'oxygène proposé selon un mécanisme radicalaire par Grubbs $\epsilon$	et al61
Schéma 2.58. Oxydation de Wacker régiosélective sur l'allyle racémique	61
Schéma 2.59. Transformation de l'aldéhyde en méthyl ester	62
Schéma 2.60. Route optimisée vers l'intermédiaire pyrrolidine bicyclique de la calyciph	ylline B.
	63
Schéma 2.61. Transformations restantes vers les produits naturels	64
Schéma 2.62. Accès à plusieurs produits naturels à partir du bicycle 2.72.	65

### Liste des tableaux

Tableau 2.1. Optimisation pour le déplacement S <sub>N</sub> 2 par un énolate de cétone sur un triflate	
d'alkyle.	32
Tableau 2.2. Optimisation de la réduction de la céto-diester.	42

### Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique, raie D du sodium
°C	degré Celsius
2M2B	2-méthyl-2-butène
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Å	Ångström
AAA	alkylation allylique asymétrique
Ac	acétyle
aq.	aqueux
Ar	aromatique
atm	atmosphère
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
brsm	basé sur la quantité de substrat de départ récupéré
Bu	butyle
С	concentration en g/mL
CAM	ceric ammonium molybdate
cat.	catalytique
CBS	catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata
ССМ	chromatographie sur couche mince
CI <sub>50</sub>	concentration inhibitrice à 50%
COSY	spectroscopie de corrélation
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle

EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	
ee	excès énantiomérique	
eq.	équivalent	
ESI	ionisation par électronébuliseur	
Et	éthyle	
EtOAc	acétate d'éthyle	
g	gramme	
h	heure	
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance	
HRMS	spectre de masse haute résolution	
Hz	Hertz	
IBX	2-iodoxybenzoic acid	
Im	imidazole	
IR	infrarouge	
J	constante de couplage	
KHMDS	N,N-bis(triméthylsilyl)amidure de potassium	
L	litre	
LDA	diisopropylamidure de lithium	
LG	groupe partant	
LiHMDS	N,N-bis(triméthylsilyl)amidure de lithium	
LRMS	spectre de masse basse résolution	
М	molaire	
Me	méthyle	
mg	milligramme	
MHz	mégahertz	
min.	minute	
mL	millilitre	
mmol	millimole	
Ms	mésyle	
MS	tamis moléculaire	
Ν	normalité	

NaHMDS	<i>N</i> , <i>N</i> -bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nOe	effet nucléaire d'Overhauser
0	ortho
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
PCC	chlorochromate de pyridinium
PG	groupe protecteur
Ph	phényle
ppm	partie par million
pTSA	acide para-toluènesulfonique
ру	pyridine
quant.	quantitatif
QUIPHOS	(2R,5S)-3-phényl-2-(8-quinolinoxy)-1,3-diaza-2-phosphabicyclo-[3.3.0]-octane
R	alkyle
r.d.	ratio de diastéréoisomères
rdt	rendement
Rf	rapport frontale
RMN	résonance magnétique nucléaire
rt	"room temperature"
sat.	saturée
SD	substrat de départ
t	tert
Т	température
t.a.	température ambiante
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
TCCA	acide trichloroisocyanurique
TEA	triéthylamine
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyloxy
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane

TLC	"thin layer chromatography"
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMS	tétraméthylsilane
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
δ	déplacement chimique
μL	microlitre

À tous mes proches.

### Remerciements

J'aimerais avant tout remercier mon directeur de recherche le Professeur Stephen Hanessian de m'avoir accepté dans son groupe de recherche d'abord comme stagiaire durant l'été 2010 et ensuite comme étudiant gradué à la maîtrise. Je lui suis très reconnaissant pour la confiance qu'il m'a accordée dans mes projets de recherche. J'aimerais aussi souligner le support continuel de Michèle Ammouche, notre secrétaire du groupe. Michèle a su certainement rendre mon séjour dans l'équipe très agréable en organisant les nombreux dîners et évènements.

Je tiens à remercier mon amoureuse Linda qui a su me soutenir et me remonter le moral durant les innombrables moments difficiles. Je me souviendrai de toutes les fois qu'elle a cuisiné en m'attendant à la maison. Je garde en mémoire tous les petits voyages relaxants qu'on a fait durant cette période.

Je remercie ma soeur Alice et mes parents pour leur soutien moral. J'ai apprécié toutes les fois que ma soeur est allé m'acheter des plats à emporter.

Je dois certainement dire un gros merci à Philippe pour toutes les fois qu'il m'a assisté pour des problèmes d'informatique. Je garde un bon souvenir de nos discussions intéressantes durant les nombreux soupers. J'exprime ma gratitude à mon ami d'enfance Jim qui m'a soutenu avec toutes les séances d'exercice qu'on a fait les matins.

Je remercie chaleureusement mes collègues qui ont été directement impliqué dans ma maîtrise dont Pablo, Helge, Stéphane et Jérémie. Pablo était un mentor exceptionnel durant mon stage d'été et Helge était un excellent pédagogue au début de la maîtrise. Stéphane a été un instructeur exemplaire qui a pris le temps de répondre à toutes mes questions. Je me souviendrai longtemps des nombreuses fois qu'on a dessiné sur le tableau. Jérémie a été un très bon compagnon de soupe et a agrémenté mon fin de séjour dans le groupe Hanessian. Merci à Dominique et à Stéphane qui ont bien voulu prendre la peine de réviser mon mémoire. Je suis très reconnaissant envers l'équipe de la calyciphylline pour des connaissances et échanges enrichissants: Dr. Helge Menz, Dr. Shashidhar Jakkepally, Dr. Amit Chattopadhyay et Steven Cummings. Je remercie Robert Giacometti et Benoît Deschênes-Simard pour l'aide apportée pour la résolution des structures rayons-X du projet.

Je remercie Antoine Hamel, Cédric Malveau, Sylvie Bilodeau et Minh Tan Phan Viet du centre régional de résonance magnétique nucléaire pour le support apporté pour toutes les expériences RMN.

Merci à Marie-Christine Tang, Christophe Camy, Karine Venne et Alexandra Furtos du centre régional de spectrométrie de masse pour leur bonne aide pour les acquisitions de masse de haute résolution.

Je voudrais remercier le jury de ce mémoire qui a bien voulu l'évaluer et le lire au complet soit le Prof. André B. Charette et le Prof. Hélène Lebel.

Enfin, j'exprime mes sincères remerciements à tous mes collèges présents et passés du groupe Hanessian durant toutes ces années: Pablo Maianti, Dr. Stéphane Dorich, Jérémie Tessier, Dr. Helge Menz, Dr. Shashidhar Jakkepally, Dr. Ramkrishna Reddy Vakiti, Steven Cummings, Changwei Mu, Dr. Amit K. Chattopadhyay, Dr. Martin Büschleb, Dr. Delphine Karila, Emilie Cyran, Dr. Udaykumar Soma, Pauline Petiot, Alexandre Giguère, Salma Kassem, Dr. Miguel Vilchis, Dr. Oscar M. Saavedra, Dr. Dominique Brossard, Yehezkel Silva, Dr. Sylvain Petit, Dr. Thomas Jennequin, Dr. Eduardo Sanchez-Larios, Benoît Deschênes-Simard, Phoebe Yap, Dr. Penchal R. Nandaluru, Dr. Eli J. Stoffman, Juan C. Salinas, Bin Chen, Dr. Rebecca Fransson, Dr. Bradley L. Merner, Étienne Chenard, Robert D. Giacometti et Dr. Benjamin R. Schroeder.

Merci à tous!

"La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés." -Louis Pasteur Progrès vers la synthèse totale de la calyciphylline B Chapitre 1

Historique de la molécule cible et travaux préalables

### 1.1 Isolement et propriétés de la molécule cible

La calyciphylline B (1.1) est un alcaloïde *Daphniphyllum* qui a été isolé pour la première fois en 2003 par le groupe de recherche de Jun'ichi Kobayashi (Figure 1.1).<sup>1</sup> Le produit naturel est extrait des feuilles de la *Daphniphyllum calycinum* qui est un arbuste à feuillage persistant.<sup>2</sup> Il existe environ une trentaine de plantes du genre *Daphniphyllum* (Daphniphyllaceae) qu'on y retrouve dans le sud-est de l'Asie. Parmi ces 30 espèces, une dizaine poussent dans le sud de la Chine comme la *Daphniphyllum calycinum*, la *D. macropodum* et la *D. oldhami*.<sup>3</sup> Ces plantes affichent un remarquable éventail d'activités biologiques, notamment des propriétés anticancéreuses,<sup>4</sup> antioxydantes<sup>5</sup> et vasodilatatrices.<sup>6</sup> D'ailleurs, les feuilles et les graines du *D. calycinum* sont utilisées dans la médecine chinoise en tant qu'antipyrétique et anti-inflammatoire ou encore pour soigner la grippe.<sup>7</sup> Dans la littérature, la représentation de la calyciphylline B correspond à la molécule gauche sur la **Figure 1.1** (Kobayashi). Notre groupe dessine la molécule dans une autre perspective (Hanessian) qui permet de bien illustrer notre approche de synthèse.



Figure 1.1. Structure moléculaire de la calyciphylline B.

La structure de la molécule a été élucidée grâce à la spectroscopie RMN bidimensionnelle. Elle présente plusieurs caractéristiques telles qu'un échafaudage hexacyclique fusionné (trois cyles à 5 et trois cycles à 6), huit stéréocentres, dont sept adjacents incluant un centre quaternaire tout carbone. La calyciphylline B possède également une  $\delta$ -lactone, un octahydroindolizine et un hexahydroindène, respectivement mis en évidence dans la calyciphylline B (1.1), la désoxycalyciphylline B (1.2) et la désoxyisocalyciphylline B (1.3) (Figure 1.2). L'autre groupement fonctionnel présent est un *N*-oxyde. La désoxycalyciphylline B

est la version non oxydée de la molécule d'intérêt et la désoxyisocalyciphylline B est un diastéréoisomère avec la configuration absolue au carbone C5 opposée par rapport à la cible. Ces deux autres produits naturels sont également isolés des feuilles de la *Daphniphyllum calycinum*. La calyciphylline B possède aussi une certaine activité biologique contre les cellules murines lymphoma L1210 avec une  $CI_{50}$  de 4,2 µg/mL. L'équipe de Yue a pu déterminer la configuration absolue des stéréocentres grâce à une analyse par diffraction des rayons-X de la désoxycalyciphylline B.<sup>8</sup>



Figure 1.2. Groupements présents dans la molécule cible.

### 1.2 Alcaloïdes Daphniphyllum de la classe calyciphylline

La calyciphylline A (1.4) a été isolée en même temps que la calyciphylline B (1.1); cependant leurs structures sont très différentes (**Figure 1.3**).<sup>1</sup> À l'exception d'un système hexacyclique qu'elles ont en commun, la calyciphylline A possède un anneau heptacyclique (en rouge) et deux stéréocentres quaternaires vicinaux (jaune et orange) dont un est spirocyclique (jaune). Elle comporte également deux fonctions carbonyles différentes (cétone et ester).



Figure 1.3. Comparaison des structures des calyciphyllines A et B.

En plus de ces deux alcaloïdes *Daphniphyllum*, plus de 200 autres produits naturels ont été isolés du genre *Daphniphyllum* à ce jour. La **Figure 1.4** montre une sélection des alcaloïdes appartenant à la sous-famille des calyciphyllines. Un coup d'oeil rapide permet d'apprécier la structure polycyclique de ces molécules. La daphnilongeranine C (1.5), la daphniyunnine A (1.6) et la longistylumphylline A (1.7) ont toutes les trois le même motif carboné que la calyciphylline A (première ligne). Par conséquent, elles appartiennent au clan de type-A des calyciphyllines. Le même raisonnement s'applique pour les calyciphyllines B (deuxième ligne). La dernière ligne montre d'autres structures toujours de la même sous-famille.



calyciphylline A(1.4)



daphnilongeranine C (**1.5**), R = H daphniyunnine A (**1.6**), R = Me



```
longistylumphylline A (1.7)
```



calyciphylline B (1.1), *N*-oxyde désoxycalyciphylline B (1.2)



désoxyisocalyciphylline B (**1.3**), R = H oldhamiphylline A (**1.8**), R = OH



caldaphnidine R (1.9)



Me Me N-Me









Figure 1.4. Les différentes calyciphyllines formant les alcaloïdes Daphniphyllum.

### 1.3 Biosynthèse et synthèse partielle existante

Lors de l'isolement des calyciphyllines A et B, l'équipe de Kobayashi a proposé une synthèse biomimétique (**Schéma 1.1**).<sup>1</sup> La biosynthèse débuterait par le squalène dialdéhyde **1.15** qui serait transformé en un intermédiaire imine tétracyclique **1.16**. Après formation de l'amine secondaire pentacyclique **1.17**, il y aurait une fragmentation pour mener à l'iminium **1.18**. Enfin, la calyciphylline B (**1.1**) serait formée suite à une lactonisation.



Schéma 1.1. Route biomimétique suggérée pour la formation de la calyciphylline B par Kobayashi.

À ce jour, aucune synthèse totale de la calyciphylline B n'a été reportée dans la littérature. Toutefois, il existe quelques synthèses partielles pour la construction du noyau soit tricyclique<sup>9</sup> ou tétracyclique<sup>10</sup> des alcaloïdes de type calyciphylline A. Ainsi, Dixon *et al.* sont les pionniers dans le progrès vers le squelette carboné de ces cibles hexacycliques.<sup>9</sup> En 2011, ils ont rapporté la préparation rapide du noyau tricyclique [5-6-7] avancé **1.25** de la daphniyunnine B (**1.26**) en neuf étapes (**Schéma 1.2**). Leur route synthétique est basée sur une addition de Michael intramoléculaire diastéréosélective, un réarrangement de Claisen et une fermeture de cycle par métathèse pour la construction des quatre stéréocentres. Cette voie de synthèse élégante a inspiré bien des groupes de recherche. Notamment, l'équipe de Li qui a réussi la synthèse totale de la daphenylline récemment en se basant sur l'addition de Michael intramoléculaire.<sup>11</sup> Comme la

structure moléculaire de la calyciphylline A (**1.4**) présente très peu de similarités avec notre cible, cette approche n'a pas pu être appliquée à notre synthèse.



Schéma 1.2. Voie synthétique vers la daphniyunnine B, développée par Dixon.

### 1.4 Travaux antérieurs dans le groupe Hanessian

L'équipe du Prof. Hanessian a réussi la synthèse de plusieurs produits naturels tels que l'oscillarine (1.29),<sup>12</sup> la dysinosine A (1.27),<sup>13</sup> la chlorodysinosine A (1.28),<sup>14</sup> l'aeruginosine 205A  $(1.30)^{15}$  et l'énantiomère de la cyclizidine  $(1.31)^{16}$  (Figure 1.5). Toutes ces cibles ont un élément en commun, soit un bicycle azoté. Dans le cas des dysinosines, l'oscillarine et l'aeruginosine 205A, on peut noter la présence d'un octahydroindole (en rouge) contrairement à l'énantiomère de la cyclizidine (en bleu). La différence entre ces deux motifs

est la position de l'azote qui est en jonction de cycle pour l'octahydroindolizine. Avec toutes les connaissances et expériences acquises sur ces motifs azotés, le Prof. Hanessian a entrepris la synthèse totale de la calyciphylline B ayant également un octahydroindolize.



Figure 1.5. Motif bicyclique azoté présent dans les produits naturels synthétisés par Hanessian et al.

C'est en 2010 que le Dr. Helge Menz a débuté la synthèse totale de la calyciphylline B au sein du groupe Hanessian. Notre stratégie consistait en une approche convergente, c'est-à-dire la synthèse individuelle de deux fragments et leur couplage par la suite. Une analyse rapide permet d'identifier les défis de cette synthèse qui sont les sept stéréocentres voisins, le centre quaternaire tout carbone et le système *trans*-décaline (Schéma 1.3). En faisant l'analyse rétro-synthétique, l'hydroxy-ester 1.32 peut être considéré comme un précurseur direct de la calyciphylline B; une lactonisation *6-exo-trig* conduirait au produit désiré. Cet hydroxy-ester 1.32 pourrait être obtenu suite à l'addition d'un réactif de Grignard sur le céto-ester 1.33. Le pentacycle 1.33 serait formé par un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre les partenaires aldéhydo-ester 1.34 et l'iodo-vinyl 1.35 correspondant, dans lequel le stéréocentre quaternaire tout carbone serait formé par un réarrangement de type [3,3]-sigmatropique (Claisen, Johnson, Ireland, Eschenmoser) après

fonctionnalisation de la cétone bicyclique **1.36**. En examinant le système azabicyclo[3.3.0]octane **1.36**, l'hydroxyproline **1.37** est le substrat aisément repéré qui de plus est commercial. La route est donc basée par l'apport d'un stéréocentre d'un synthon chiral (chiron) et la chiralité de l'hydroxyproline **1.37** guidera la formation des autres stéréocentres dans la synthèse (**Schéma 1.3**).<sup>17-19</sup>



Schéma 1.3. Rétrosynthèse de la calyciphylline B utilisant l'approche chiron.

Plusieurs projets de synthèses totales progressent dans le groupe. Stéphane Dorich (candidat au Ph. D.) a travaillé tout au long de ses études graduées sur un autre alcaloïde *Daphniphyllum* qui est la daphniglaucine C (**1.38**).<sup>20</sup> Comme la calyciphylline B, la daphniglaucine C possède aussi un motif pyrrolidine (représenté en rouge). La pyrrolidine de la calyciphylline B est d'origine octahydroindolizine alors que celle de la daphniglaucine C est d'origine octahydroindole. Le groupe a donc décidé de débuter ces deux synthèses totales en utilisant le même substrat de départ qui est la (L)-hydroxyproline **1.37** (**Schéma 1.4**).



Schéma 1.4. La calyciphylline B et la daphniglaucine C partageant le même chiron.

La prochaine section résumera les travaux de recherche effectués par le Dr. Helge Menz au cours de son séjour dans le groupe Hanessian. Cette section est uniquement présentée afin de mieux situer le(s) lecteur(s) dans l'histoire concernant le projet. L'auteur de ce mémoire ne prend aucun crédit quant aux travaux réalisés par le Dr. Menz.

Les travaux du Dr. Menz débute avec la (L)-hydroxyproline **1.37** qui est transformée en la pyrrolidinone **1.39** doublement protégée avec l'acide carboxylique sous forme d'ester et l'amine sous forme de carbamate (**Schéma 1.5**). Dans un premier temps, l'oxydation a été accomplie en présence d'acide 2-iodobenzoïque (IBX).<sup>21</sup> Cependant, le rendement de la réaction a été optimisé grâce à l'utilisation de TEMPO et de l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) en tant que co-oxydant.<sup>22</sup> Bien que la préparation rapide des pyrrolidines 2,3-disubstituées à partir de la pyrrolidinone **1.39** a été reportée par l'équipe de Sardina, ces résultats n'ont malheureusement pu être reproduits dans notre laboratoire.<sup>23</sup>

Par conséquent, le Dr. Menz a préparé l'énaminone **1.40** avec le réactif de Bredereck.<sup>24</sup> Il est connu que ces énaminones réagissent en position 4 avec des nucléophiles.<sup>25</sup> Le réactif de Grignard du composé ((3-bromopropoxy)méthyl)benzène a été préparé et a été additionné en position 4 de l'énaminone **1.40**. Ensuite, l'attaque du bromure de méthylmagnésien sur le système conjugué **1.41** a donné exclusivement le produit d'addition 1,2 dans un ratio de diastéréoisomères 5:1 en faveur du produit voulu **1.42** en présence de sels de lanthanum.<sup>26</sup> Lorsque l'alcool allylique tertiaire **1.42** a été mis en présence du catalyseur de Pearlman, le produit d'hydrogénation attendu n'a pu être obtenu. Cependant, une transposition de l'alcène a été observée, conduisant à l'oléfine tétrasubstituée **1.43** avec déprotection concomitante du groupement benzyle. Cette nouvelle

transformation a été étudiée plus en profondeur par Salma Kassem et Stéphane Dorich (membres du groupe Hanessian) afin d'élucider les mécanismes mis en jeu.<sup>27-28</sup>

Ensuite, l'alcène **1.43** a été réduit de nouveau avec les conditions réductrices usuelles pour donner la pyrrolidine 2,3,4-*syn* **1.44** avec un r.d. de 20:1 en faveur du produit désiré. L'alcool primaire **1.44** est ensuite éliminé en passant par l'intermédiaire séléniure qui est oxydé avec du peroxyde pour mener à l'alcène terminal **1.45**.<sup>29</sup> Après clivage oxydatif de Lemieux-Johnson<sup>30</sup> sur l'oléfine terminale **1.45**, l'aldéhyde correpondant est oxydé en acide carboxylique sous les conditions de Pinnick.<sup>31</sup> L'acide est ensuite estérifié pour conduire au diester **1.46** lequel est cyclisé pour donner l'azabicyclo[3.3.0]octane **1.47** grâce à une condensation de Dieckmann suivie d'une décarboxylation.<sup>32</sup> La stéréochimie de cet intermédiaire avancé **1.47** a été confirmée grâce à une analyse par diffraction des rayons-X. Une réaction de Wittig sur la cétone **1.47** a conduit à l'ester **1.48** correspondant qui a ensuite été réduit en alcool allylique **1.49** par du DIBAL-H.<sup>33</sup> Un réarrangement sigmatropique de Johnson-Claisen a permis l'installation du stéréocentre quaternaire tout carbone de l'intermédiaire **1.50**.<sup>34-35</sup> De nouveau, la stéréochimie a été vérifiée par diffraction des rayons-X (**Schéma 1.5**).



Schéma 1.5. Route vers la calyciphylline B développée par le Dr. Helge Menz.

En résumé, le Dr. Menz a pu obtenir le composé bicyclique **1.50** comportant quatre stéréocentres, dont le centre quaternaire tout carbone, en 18 étapes avec un rendement global de 7.2%. Nous avons prévu dans un premier temps diminuer le nombre d'étapes de la synthèse développée par le Dr. Menz conduisant à la pyrrolidine 2,3,4-trisubstituée **1.46**. En effet, 9 étapes ont été nécessaires pour former la pyrrolidine **1.46** à partir de l'énaminone **1.40** (Schéma 1.6). Une autre stratégie a donc été envisagée.



Schéma 1.6. Neuf étapes de l'énaminone à la pyrrolidine 2,3,4-syn.

À partir de la prochaine section et jusqu'à la fin de ce mémoire seront présentés les travaux de l'auteur.

### 1.5 Travaux préliminaires sur la calyciphylline B

Une stratégie de synthèse a été considérée grâce aux travaux du groupe de Fukuyama sur la synthèse totale de la gelsemoxonine. En effet, Fukuyama *et al.* ont obtenu un  $\beta$ -chloro-aldéhyde insaturé **1.52** par action du réactif de Vilsmeier sur un amide vinylogue **1.51** (énaminone) avec un rendement de 80% (Schéma 1.7).<sup>36</sup>



Schéma 1.7. Réaction de type Vilsmeier-Haack dans la synthèse totale de la gelsemoxonine par Fukuyama.

La transformation de l'amide vinylogue **1.51** au  $\beta$ -chloro aldéhyde insaturé **1.52** est une transformation élégante car le produit de la réaction permet de nombreuses transformations (additions sur l'aldéhyde et couplage croisé avec le chlore). Cette stratégie pourrait être utilisé avec le composé **1.40**. Un mécanisme possible est présenté dans le **Schéma 1.8** avec ce dernier comme substrat de départ. Le mécanisme pourrait débuter par l'attaque de l'énaminone **1.40** sur le réactif de Vilsmeier pour donner l'éther de chloro-hémi-aminal **1.53**. Le doublet d'électrons libres de l'azote expulserait le chlore qui reviendrait pour faire une attaque conjuguée pour conduire à la formation de l'intermédiaire **1.55**. Le doublet d'électrons libres libre de l'énamine de l'espèce **1.55** 

libérerait du diméthylformamide et formerait le chlorure vinylique **1.56**. Le chloro-énal **1.57** serait obtenu après hydrolyse de l'iminium **1.56**.



Schéma 1.8. Mécanisme possible pour la formation du β-chloro aldéhyde insaturé sur notre système.

Une fois le chloro-énal **1.57** obtenu, ce dernier serait soumis à un couplage croisé au palladium, conduisant à l'énal **1.58**. Une réaction de Wittig permettrait alors d'obtenir le diester **1.59** puis la pyrrolidine **1.60** désirée, suite à une réduction. Cette stratégie de synthèse nous permettrait de réduire le nombre d'étapes de 9 à 4 (**Schéma 1.9**).



Schéma 1.9. Optimisation envisagée grâce à une réaction de type Vilsmeier-Haack.

Le premier essai pour la formation du chloro-énal **1.57** dans les conditions utilisées par Fukuyama a conduit à de la décomposition, même après variation de la température. En changeant le chlorure d'oxalyle pour le trichlorure de phosphoryle, la transformation s'est réalisée avec un rendement de 66%.<sup>37</sup> En caractérisant le produit obtenu, les RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont affiché un isomère du produit voulu. Les signaux observés en COSY ont montré qu'il y a eu isomérisation de l'oléfine passant du chloro-énal **1.57** au système conjugué linéaire **1.61**. La mesure du pouvoir rotatoire a été nulle ce qui laisserait penser que l'isomérisation n'a pas été énantiospécifique. La conjugaison de l'alcène **1.61** avec les fonctions carbonyles en fait probablement un produit thermodynamiquement plus stable, malgré la formation présumée de tension allylique avec le groupement protecteur Boc (**Schéma 1.10**).



Schéma 1.10. Séquence Vilsmeier-Haack et isomérisation.

#### 1.6 Objectifs du projet de recherche

À la lumière de ces informations et en raison du nombre d'étapes trop important de la route développée par le Dr. Menz, il a fallu réajuster les objectifs. Par ailleurs, la nouvelle voie synthétique à développer devait préconiser la construction précoce du centre quaternaire. Il m'a été attribué de travailler à l'élaboration d'une toute nouvelle route de synthèse plus courte et efficace.

Le diester **1.62**, intermédiaire clé vers la synthèse totale de la calyciphylline B, pourrait être obtenu à partir du bicycle **1.63** grâce à une oxydation régiosélective. À ce point, l'intermédiaire azabicycle **1.63** représenterait le précurseur avancé idéal car il permettrait, avec l'allyle, d'effectuer des transformations chimiosélectives et orthogonales. Cette pyrrolidine bicyclique **1.63** proviendrait du lactame **1.64** suite à une réduction sélective en présence de l'ester. Cette réaction pourrait être accomplie avec la méthodologie développée par Charette *et al.* impliquant un triflate d'iminium activé.<sup>38</sup> Le lactame **1.64** pourrait être obtenu par une cyclisation *5-exo-trig* suite à l'insertion de l'azote du produit naturel par amination réductrice de la cétone **1.66**. Le céto-diester **1.66** pourrait être formé selon une alkylation d'énolate avec inversion de configuration sur l'électrophile **1.67** dérivé de l'acide lactique. Enfin, le stéréocentre quaternaire serait construit dès le début de la synthèse (**Schéma 1.11**).



Schéma 1.11. Rétrosynthèse révisée utilisant un substrat de départ achiral.

Chapitre 2

Synthèse d'un intermédiaire 2-azabicyclo[3.3.0]octane
### 2.1 Formation des stéréocentres quaternaires tout carbone

La formation des centres quaternaires tout carbone représente un défi de taille en synthèse organique.<sup>39-40</sup> En effet, celle-ci est compliquée en raison de la répulsion stérique existant entre les substituants du carbone.<sup>41-44</sup> Lorsque le carbone possède des groupements différents, le défi devient encore plus grand. Le besoin de générer de tels liens C-C s'est fait ressentir depuis toujours avec les nombreux produits naturels biologiquement actifs comportant ce motif structural. La **Figure 2.1** présente quelques produits naturels synthétisés récemment ayant au moins un centre stéréogénique quaternaire (indiqué par le cercle rouge).



Figure 2.1. Sélection de produits naturels possédant au moins un stéréocentre quaternaire tout carbone.

Il est de grande importance de préparer des composés optiquement purs puisque deux énantiomères d'une même molécule affichent normalement des activités biologiques différentes. En effet, dans certains cas extrêmes, l'un des énantiomères peut guérir tandis que l'autre énantiomère s'avère être toxique. L'exemple classique est les énantiomères de la thalidomide.

L'énantiomère R était prescrit aux femmes enceintes pour les nausées matinales alors que l'énantiomère S a des effets tératogènes sur les nouveaux nés.<sup>45</sup>

Comme discuté précédemment (Chapitre 1), le  $\beta$ -céto-ester **1.68** serait le point de départ idéal avec la configuration absolue *S* au niveau du stéréocentre quaternaire (**Schéma 2.1**). En présence d'un allyle et d'un ester sur le squelette de la molécule, ce composé permettrait l'élaboration de plusieurs motifs structuraux différents.



Schéma 2.1. Synthon de la calyciphylline B.

Il a donc été envisagé d'accéder à ce genre de motif avec cette configuration absolue grâce aux méthodologies déjà rapportées dans la littérature. Les prochaines sections seront concentrées sur la construction des stéréocentres quaternaires sur ce genre de système cyclique. Évidemment, il existe énormément de méthodes pour former des centres quaternaires sur d'autres systèmes (addition conjuguée, Diels-Alder, réarrangement sigmatropique, cyclopropanation, etc) mais l'objectif est d'obtenir le motif ci-dessus. Dans la suite de ce mémoire, nous allons exposer différentes méthodes utilisées pour la formation de centres quaternaires tout carbone.

## 2.1.1 Méthodologie de Maruoka

Le groupe de Maruoka a rapporté la construction de stéréocentres quaternaires sur des  $\beta$ cétoesters par une réaction asymétrique de Michael par transfert de phase catalytique. Le catalyseur utilisé est un sel d'ammonium quaternaire chiral  $C_2$ -symmétrique *N*-spiro **2.1** (Figure **2.2**).<sup>46</sup>



Figure 2.2. Structure moléculaire du catalyseur de Maruoka pour la catalyse par transfert de phase.

Le céto *tert*-butyl ester **2.2** ou le céto 9-fluorenyl ester **2.3** agissent comme donneur de Michael avec l'acrylaldéhyde pour donner les adduits de Michael **2.4** et **2.5** avec un rendement de 84% (79% ee) et 92% (90% ee) respectivement. Il est à noter que lorsque l'accepteur de Michael est la méthyle vinyle cétone, l'excès énantiomérique et le rendement sont meilleurs pour le dérivé **2.6** (ee: 97%, rdt: quantitatif). Les réactions avec l'acroléine sont intéressantes du point de vue d'orthogonalité puisque les fonctions carbonyles des composés **2.4** et **2.5** sont de différentes natures (aldéhyde, cétone et ester) (**Schéma 2.2**).



Schéma 2.2. Additions asymétriques de Michael par transfert de phase catalytique.

Les additions de Michael développées par Maruoka sont efficaces sur plusieurs aspects tels que la construction d'un stéréocentre quaternaire et la quantité de catalyseur **2.1** nécessaire (2%) menant à des excès énantiomériques élévés (ee: 79-97%). Néanmoins, après de longues discussions, la stratégie de Maruoka n'a pas été employée pour la construction du centre quaternaire. En effet, le catalyseur **2.1** portant le bon substituant aromatique sur le naphtyle n'était pas commercial et sa préparation est fastidieuse (10 étapes, **Schéma 2.3**).<sup>47</sup> D'autres méthodes existent pour la formation énantiosélective de centre quaternaire sur les  $\beta$ -cétoesters. La prochaine section portera sur la construction de centre quaternaire par réarrangement sigmatropique.



Schéma 2.3. Route menant au catalyseur de transfert de phase de Maruoka.

# 2.1.2 Méthodologie de Jacobsen

En deuxième lieu, le Professeur Jacobsen à Harvard a développé une manière élégante pour installer un stéréocentre quaternaire sur le motif recherché. En effet dans sa stratégie, un réarrangement de Claisen catalysé par un sel de guanidinium chiral est utilisé (**Schéma 2.4**).<sup>48</sup>



Schéma 2.4. Réarrangement sigmatropique asymétrique de l'énol-éther O-allyle méthyl ester.

En présence de 20 mol% du catalyseur guanidinium **2.8**, le  $\beta$ -céto ester méthylique **2.9** est obtenu avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique de 84%. Cependant, le catalyseur **2.8** utilisé pour le réarrangement signatropique est synthétisé en 7 étapes à partir de l'acide 3-benzoylpropionique (**Schéma 2.5**).<sup>49</sup>



Schéma 2.5. Préparation du catalyseur guanidinium de Jacobsen.

De plus, l'excès énantiomérique observé lors de cette transformation n'étant que de 84% et le temps de réaction étant élevé (6 jours), nous avons décidé de ne pas utiliser cette stratégie. Il existe également des alkylations allyliques asymétriques par catalyse avec des complexes de palladium pour préparer le centre quaternaire.

### 2.1.3 Méthodologie de Trost

Trost a développé des méthodes pour construire des centres quaternaires grâce à la chimie des catalyseurs de palladium.<sup>50</sup> En effet, il est possible de construire des stéroécentres quaternaires sur des  $\beta$ -cétoesters cycliques en effectuant des alkylations allyliques asymétriques (AAA). Le catalyseur utilisé à cette fin est un dérivé du Pd avec le ligand chiral  $C_2$ -symétrique diphosphino diaminocyclohexane **2.11** (Schéma 2.6). Cependant, cette méthode élégante n'a pu être exploitée pour construire notre substrat de départ car elle est réservée à des systèmes cycliques à six chaînons. Néanmoins, il a été démontré par Buono *et al.* qu'en changeant le ligand, cette méthode permettait d'obtenir un bon excès énantiomérique pour les cycles à cinq chaînons.



Schéma 2.6. Alkylation allylique asymétrique de Trost sur des cyclohexanones.

## 2.1.4 Méthodologie de Buono

L'équipe de Buono rapporte des alkylations allyliques asymétriques (AAA) similaires aux travaux de Trost employant un catalyseur chiral de palladium (2*R*,5*S*)-3-phényl-2-(8-quinolinoxy)-1,3-diaza-2-phosphabicyclo-[3.3.0]-octane **2.14** (QUIPHOS).<sup>51</sup> Contrairement à Trost, la méthodologie de Buono permet de travailler avec des cyclopentanones pour former des stéréocentres avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 95%. En effet, une allylation du  $\beta$ -céto ester benzylique **2.13** en présence de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) et de palladium en quantité catalytique (0.5 mol%) conduit au dérivé souhaité **2.15** avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 95% (**Schéma 2.7**).



Schéma 2.7. Alkylation allylique asymétrique de Buono sur des cyclopentanones.

Les résultats reportés par l'équipe de Buono étant très encourageants, nous avons choisi d'utiliser cette méthode afin de construire le centre quaternaire. Pour cela, il fallait dans un premier temps préparer le ligand QUIPHOS à partir de l'acide glutamique naturel **2.16** commercial, peu cher et disponible en grande quantité.<sup>52</sup>



Schéma 2.8. Préparation du catalyseur QUIPHOS à partir de (L)-acide glutamique.

Tout d'abord, l'acide glutamique **2.16** a été chauffé au reflux de l'aniline (184 °C) afin de former le diamide **2.17** correspondant (poudre blanche) avec un rendement quantitatif. Ensuite, ce diamide **2.17** a été réduit avec du tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH<sub>4</sub>) conduisant ainsi à la diamine **2.18** (huile jaune). Enfin, le ligand **2.14** a été obtenu en faisant réagir la diamine **2.18** avec du tris(diméthylamino)phosphine au reflux du toluène. L'intermédiaire **2.19** ainsi obtenu a

réagit avec le 8-hydroxyquinoline pour libérer QUIPHOS qui a été recristallisé pour donner des cristaux blancs (stable à l'air et à l'humidité) (**Schéma 2.8**). Contrairement au ligand de Trost, le ligand QUIPHOS n'est pas  $C_2$ -symétrique et ce sont l'atome d'azote de la quinoline et le phosphore qui se coordinent au noyau métallique.<sup>51-52</sup> Le ligand **2.14** a été caractérisé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, par la mesure de son pouvoir rotatoire et de son point de fusion. Toutes les données spectroscopiques et physiques sont identiques à celles de la littérature.

Une fois le ligand **2.14** synthétisé, une réaction d'allylation asymétrique de Buono a pu être reproduite afin d'accéder au dérivé **2.15** souhaité avec un rendement de 87%. Cependant, l'excès énantiomérique mesuré s'est avéré nul. En effet, une analyse HPLC a montré le signal des deux énantiomères avec la même aire, la mesure du pouvoir rotatoire s'est également révélée nulle. Nous avons tout de même effectué la réaction à plusieurs reprises et sur différentes échelles, mais seul un mélange racémique a été obtenu.

# 2.1.5 Méthodologie de bioréduction

Afin d'accéder à la cyclopentanone énantioenrichie 1.68, notre attention s'est portée sur une bioréduction. En effet, il est connu que la réduction d'un groupement carbonyle par les enzymes est très spécifique. En 1898, il a été reporté que l'alcool furfuryle pouvait être obtenu à partir du furfural par une réduction de l'aldéhyde en présence de levure.<sup>53</sup> En raison de leur site actif chiral, les enzymes peuvent reconnaître un énantiomère ou l'autre d'un mélange racémique. Dans la situation présente, la levure de boulanger (Saccharomyces cerevisiae) est capable de distinguer uniquement un énantiomère du mélange racémique du 1-allyl-2oxocyclopentanecarboxylate 2.20. L'enzyme va donc délivrer l'hydrure de manière énantio- et chimiosélective pour conduire à la formation du cyclopentanol 2.21 énantioenrichi tandis que l'autre énantiomère 2.22 restera intact (Schéma 2.9).<sup>54</sup>



Schéma 2.9. Bioréduction sur un énantiomère d'un mélange racémique par la levure.

Afin de tester cette méthode, il a été nécessaire de préparer dans un premier temps, le mélange racémique **2.20**. Pour ce faire, Ding *et al.* ont rapporté qu'en traitant le  $\beta$ -céto ester éthylique **2.23** avec du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> au reflux de l'acétone, l'énolate de potassium est en mesure de déplacer le brome *via* une S<sub>N</sub>2 pour former le premier lien C-C avec un rendement quantitatif.<sup>55</sup> Lorsque nous avons appliqué ces conditions à notre substrat, nous n'avons pu obtenir que 28% de produit de *C*-allylation **2.20** ainsi que de nombreux sous-produits non identifiés. L'utilisation de NaH en tant que base et du THF en tant que solvant nous a permis d'optimiser le rendement à 94% tout en évitant la formation de sous-produits (**Schéma 2.10**).



Schéma 2.10. Alkylation allylique optimisée formant le centre quaternaire sous forme racémique.

Il nous a alors été possible de tenter la bioréduction de la cétone **2.20** en présence de *Saccharomyces cerevisiae*. Le mélange racémique **2.20** obtenu lors de la réaction d'alkylation allylique a donc été mis en présence de levure de boulanger (achetée au supermarché), de CuO dans une solution aqueuse de sucrose à 20%. La présence de l'oxyde de cuivre (II) dans le milieu réactionnel est importante puisque celui-ci joue le rôle de cofacteur enzymatique maximisant l'activité oxydo-reductase de la levure. Cette biotransformation a permis d'accéder au cyclopentanol **2.21** énantioenrichi souhaité avec un rendement de 20%. De plus, 11% de l'énantiomère **2.22** qui n'a pas réagi ont pu être récupérés. Nous avons pu optimiser le rendement de cette bioréduction jusqu'à 50% (théoriquement quantitatif) en modifiant légèrement le

traitement de la réaction (**Schéma 2.11**). Après avoir filtré le mélange réactionnel sur célite, le solide obtenu (levure, oxyde de cuivre et célite) a été solubilisé dans l'acétate d'éthyle et agité vigoureusement afin d'extraire un maximum de produit.



Schéma 2.11. Bioréduction par la levure de boulanger menant au cyclopentanol énantioenrichi.

La sélectivité de l'enzyme peut être rationalisée grâce à la règle empirique de Prelog.<sup>54</sup> En effet, cette règle stipule que l'attaque de l'hydrure se fait sur la face où le plus gros groupement  $R_L$  (centre quaternaire) est placé à droite de la cétone et le plus petit groupement  $R_P$  (hydrogènes) à gauche (**Schéma 2.12**). La configuration absolue de l'alcool issue de la réduction a été d'abord assignée par Fraga et collaborateurs,<sup>56</sup> puis révisée par le groupe de Keay.<sup>57</sup> En effet, en traitant l'alcool secondaire avec du chlorure de camphorsulfonyl, ces derniers ont obtenu le dérivé sulfoné cristallin. Par conséquent, ils ont pu affirmer sans aucun doute possible que la stéréochimie du  $\beta$ -hydroxy-ester était bien (*S*,*S*) et non (*R*,*R*) comme cela avait été discuté auparavant par le groupe de Fraga.<sup>56</sup>



Schéma 2.12. Règle empirique de Prelog pour prédire l'attaque de l'hydrure lors de la bioréduction.

En vue d'introduire une chaîne alkylique en  $\alpha$  de l'alcool secondaire **2.21** obtenu de la levure, il a fallu réoxyder celui-ci en cétone. Pour cela, plusieurs possibilités s'offraient à nous. En effet, un alcool peut être oxydé par du pyridinium chlorochromate (PCC),<sup>58</sup> avec le

périodinane de Dess-Martin (DMP)<sup>59</sup> ou encore dans les conditions de Swern.<sup>60</sup> Dans notre cas, une oxydation en présence de TEMPO et d'acide trichloroisocyanurique (TCCA) en tant que cooxydant n'a mené qu'à de la décomposition.<sup>61</sup> Sur petite échelle, nous avons préféré utiliser le PCC ou le DMP qui ont permis d'obtenir la cétone **2.24** avec un rendement de 80% et 90% respectivement. Cependant, lors des réactions sur grande échelle, l'utilisation du PCC a mené à une quantité non négligeable de déchets chromés. Quant au DMP, celui-ci étant onéreux, il n'était pas rentable financièrement d'utiliser ce réactif. L'oxydation de Swern a donc été préférée pour une oxydation à grande échelle. Cette méthode d'oxydation nous a permis d'obtenir la cétone **2.24** avec un très bon rendement de 96%, et elle a pu être réalisée sur 15 g sans aucun problème (**Schéma 2.13**).



Schéma 2.13. Différentes oxydations essayées sur l'alcool secondaire.

Le pouvoir rotatoire de la cétone **2.24** ainsi obtenu a été mesuré, et la valeur obtenue (+33.6°) correspondait tout à fait à celle décrite dans la littérature (+34.5°). Ces résultats prouvent donc que la levure de boulanger a permis la bioréduction d'une seule cétone du mélange racémique initial **2.20** en hydroxy-ester **2.21** énantioenrichi.

Le Schéma 2.14 résume les méthodes trouvées dans la littérature pouvant mener au motif désiré. Tout d'abord, la stratégie de Buono a été écartée car l'alkylation allylique a mené uniquement à un mélange racémique. La méthode de Maruoka quant à elle permettrait d'accéder à un composé intéressant avec un excellent excès énantiomérique en dépit des 10 étapes de synthèse pour la préparation du catalyseur 2.1. La méthodologie de Jacobsen pourrait permettre de former le dérivé souhaité avec un bon excès énantiomérique, cependant le catalyseur

guanidinium **2.8** utilisé nécessiterait 7 étapes de synthèse. Quant à la levure de boulanger, elle nous a permis d'accéder à notre produit cible énantioenrichi avec un rendement moyen de 50%. En comparant les résultats obtenus avec ces différentes méthodes, nous avons choisi d'utiliser la levure de boulanger pour construire le stéréocentre quaternaire puisque cette méthode a permis d'effectuer la synthèse sur très grande échelle à moindre coût.



Schéma 2.14. Comparaison des stratégies pour accéder au β-cétoester 1.68.

#### 2.2 Déplacement S<sub>N</sub>2 sur des triflates d'alkyles secondaires par des énolates de cétone

La prochaine étape consiste en la formation du deuxième lien C-C par une alkylation d'énolate. Nous avons envisagé d'introduire l'ester du L-(+)-acide lactique **2.26** en inversant la configuration absolue du carbone électrophile portant le groupement méthyle. En formant l'énolate **2.25** de la cétone **2.24** en présence d'une base forte, il serait ensuite envisageable que cet énolate **2.25** déplace le groupe partant de l'électrophile **2.26**. Ce déplacement permettrait de former deux nouveaux centres stéréogènes, d'une part par la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone et d'autre part par inversion en  $\alpha$  de l'ester méthylique (**Schéma 2.15**).



Schéma 2.15. Installation de deux stéréocentres par alkylation représentée par les points rouges.

## 2.2.1 Déplacement S<sub>N</sub>2 en présence d'un ester

Les déplacements  $S_N^2$  par des énolates avec inversion de configuration sont peu décrits dans la littérature. À notre connaissance, Vedejs *et al.* est le seul à avoir étudié ce genre de réactivité lors de la préparation de catalyseurs de phosphabicyclooctane pour la résolution cinétique des alcools benzyliques.<sup>62</sup> En présence de LDA, l'énolate de lithium de la cétone **2.28** portant un centre quaternaire en  $\alpha$  peut être généré, permettant par la suite la formation de la liaison C-C ainsi que l'inversion du centre (**Schéma 2.16**). Malgré leurs efforts, le groupe de Vedejs n'a pu obtenir qu'un rendement compris entre 30 et 40% du composé **2.30**.



Schéma 2.16. Déplacement S<sub>N</sub>2 par un énolate de cétone étudié par Vedejs *et al.* 

Nous avons tout de même prévu d'utiliser les conditions de Vedejs afin d'installer la chaîne alkyle. En utilisant le LDA et le dérivé triflate de l'ester méthylique de l'acide lactique **2.26**, la réaction n'a malheureusement pas eu lieu (**Tableau 2.1**, entrée 1). En remplaçant le LDA par du LiHMDS, nous avons observé le même résultat (entrée 2). En changeant la base pour NaHMDS, 25% du produit désiré **2.27** a pu être isolé pour la première fois. Cependant, 54% de réactif de départ **2.24** n'ayant pas réagi a été récupéré (entrée 3). En utilisant le KHMDS, nous avons pu isoler 20% de produit de *C*-alkylation **2.27**, 15% de produit de *O*-alkylation **2.31** et 40% de réactif de départ **2.24** (entrée 4). Nous avons donc considéré de garder NaHMDS en tant que base et d'étudier l'influence du solvant.

En utilisant un solvant plus polaire comme le THF, nous avons isolé majoritairement l'isomère d'*O*-alkylation (entrée 5). Lorsque les réactions ont été réalisées dans des solvants comme l'éther ou un mélange de THF:hexane (1:1), seulement 18% et 10% du produit de *C*-alkylation ont pu être isolés respectivement (entrées 6 et 7).

C'est donc en présence de NaHMDS dans le toluène que le meilleur rendement a été obtenu. Nous avons donc poursuivi notre optimisation en faisant varier les quantités d'électrophile et de base. Lorsqu'un excès d'électrophile **2.26** a été utilisé (5.0 éq.), 15% du produit de *C*-alkylation ont pu être isolés (entrée 8). Cependant, le substrat de départ ayant quasiment la même polarité que le triflate utilisé, celui-ci n'a pu être récupéré. Par contre, lorsqu'un excès de base a été utilisé (2.1 éq.), la réaction n'avait tout simplement pas lieu (entrée 9). Ceci pourrait s'expliquer par la formation des deux énolates en solution (substrat et électrophile). Les meilleures conditions réactionnelles sont celles dans lesquelles l'énolate est formé à -40 °C dans le toluène avec une quantité stoechiométrique de NaHMDS (entrée 10). L'énolate de sodium déplace le triflate pour donner le produit désiré avec 41% de rendement et 46% de substrat de départ est retrouvé. Le rendement basé sur la quantité de substrat de départ récupérée est de 75% et la cétone a pu être recyclée à plusieurs reprises. Ce travail d'optimisation a permis de conclure que l'effet de la base utilisée pour former l'énolate et le solvant de réaction ont un impact important sur la régiosélectivité et la conversion du substrat.

**Tableau 2.1.** Optimisation pour le déplacement  $S_N 2$  par un énolate de cétone sur un triflate d'alkyle.

EtO Jui O	i) <b>base</b> (1.05 éq.), <b>solvant</b> (0.2 M), -78 ° ii) Me TfO CO <sub>2</sub> Me (1.2 éq.)	$\stackrel{\text{PC}}{\longrightarrow} \qquad \underset{\text{EtO}}{\overset{\text{H}}{\longrightarrow}} \stackrel{\text{Me}}{\underset{\text{O}}{\longrightarrow}} \stackrel{\text{H}}{\underset{\text{CO}_2\text{Me}}{\longrightarrow}} \stackrel{\text{Me}}{\underset{\text{CO}_2\text{Me}}{\longrightarrow}}$	+ Eto
(2.24)	(2.26)	(2.27)	( <b>2.31</b> ) CO <sub>2</sub> Me

Entrée	Base	Solvant	C-alkylation (%)	<i>O</i> -alkylation (%)	SD récupéré (%)
1	LDA	PhMe	pas de réaction		
2	LiHMDS	PhMe	pas de réaction		
3	NaHMDS	PhMe	25	-	54
4	KHMDS	PhMe	20	15	40
5	NaHMDS	THF	15	39	4
6	NaHMDS	éther	18	-	44
7	NaHMDS	THF:hexane	10	-	58
$8^a$	NaHMDS	PhMe	15	-	-
$9^b$	NaHMDS	PhMe	pas de réaction		
$10^{c}$	NaHMDS	PhMe	41	-	46

<sup>a</sup>5.0 éq. d'électrophile ont été utilisés. <sup>b</sup>2.1 éq. de base ont été utilisés. <sup>c</sup>L'énolate a été formé à -40 °C.

Dans tous les cas, un mélange 1:1 des diastéréoisomères de **2.27** en  $\alpha$  de la cétone a été isolé. Ce mélange 1:1 signifie que l'approche de l'électrophile est aussi problable sur la face du dessus que sur la face du dessous de l'énolate. Malgré le rendement moyen de 41%, nous avons décidé de poursuivre la synthèse.

La stéréochimie voulue en  $\alpha$  de la céto-diester **2.27** correspond à l'hydrogène pointant vers le haut. Les cétones sont épimérisables en  $\alpha$  du carbonyle en présence d'une base forte. Lorsque le produit alkylé **2.27** a été soumis à une base forte comme NaHMDS dans le toluène à - 78 °C, il a été possible d'obtenir un diastéréoisomère majeur quand la réaction a été parachevée avec soit de l'acide acétique, du diméthyl malonate, du 2,6-di-*tert*-butylphénol ou encore de l'acide trifluoroacétique (**Schéma 2.17**).



Schéma 2.17. Épimérisation de la cétone en parachèvant avec différents électrophiles.

Quelle que soit la source d'hydrogène, un seul et même diastéréoisomère a été obtenu majoritairement. Toutefois, cette stratégie d'enrichissement de diastéréoisomères par épimérisation n'a pas vraiment permis d'établir un plan solide, puisque les résultats se sont avérés ne pas être reproductibles.

Toujours dans l'optique d'augmenter la sélectivité de l'alkylation, nous avons songé qu'un plus gros électrophile pourrait permettre l'obtention d'une quantité plus importante d'un des isomères. La réaction d'alkylation a donc été effectuée avec le dérivé triflé **2.32** du *tert*-butyl lactate. Ce nouveau électrophile a pu être préparé en quatre étapes à partir de l'acide lactique.<sup>63</sup> On s'attendait à obtenir un diastéréoisomère majoritaire, étant donné que le *tert*-butyle est stériquement plus encombré que le méthyle. Cependant lorsque nous avons effectué la réaction, le même mélange a été observé en RMN (**Schéma 2.18**).



Schéma 2.18. Alkylation d'énolate avec le triflate de *tert*-butyl lactate.

Suite à ce résultat, nous avons choisi de continuer la synthèse avec le triflate de méthyl lactate **2.26**. En effet, celui-ci a pu être préparé en une seule étape contrairement au triflate de *tert*-butyl lactate **2.32**. De plus, il a permis d'obtenir un meilleur rendement (41% *vs* 19%).

## 2.2.2 Déplacement S<sub>N</sub>2 en présence d'un éther silylé

Au vue des difficultés rencontrées lors de l'optimisation de la transformation, nous avons pensé que l'ester éthylique présent sur la molécule pouvait se chélater à l'énolate, empêchant ce dernier de réagir adéquatement (**Schéma 2.19**).



Schéma 2.19. Possibilité de former des agrégats avec l'ester après que l'énolate est généré.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'ester éthylique **2.21** a été réduit en présence de LiAlH<sub>4</sub> et l'alcool primaire **2.34**, a été protégé sous forme d'éther silylé **2.35**. L'alcool secondaire **2.35** a ensuite été oxydé en cétone **2.36**, puis la réaction d'alkylation a été réalisée dans les conditions définies précédemment pour fournir le composé **2.37** (**Schéma 2.20**). Dans ce cas, un diastéréoisomère majeur a pu être observé par RMN. Cependant, il s'est avéré que celui-ci ne correspondait pas au diastéréoisomère souhaité initialement.



Schéma 2.20. Préparation de l'éther silylé-cétone et son alkylation.

La stéréochimie relative de l'intermédiaire **2.37** a été établi en effectuant une comparaison avec le composé **2.27** après transformation avec une autre voie. Ce travail a été réalisé par le Dr. Shashidhar Jakkepally. Le Dr. Jakkepally a par ailleurs travaillé à la synthèse de méthyl oximes analogues à **2.24** et travaille présentement à utiliser celles-ci en vue d'optimiser la synthèse.

À la lumière de toutes ces informations, nous avons choisi de continuer la synthèse avec le mélange 1:1 des diastéréoisomères de **2.27**.

#### 2.3 Introduction de l'azote de la calyciphylline B

#### 2.3.1 Amination réductrice sur un système encombré

La prochaine étape consistait en l'introduction de l'azote du produit naturel. Pour cela, il était prévu d'effectuer une réaction d'amination réductrice. Une amine primaire NH<sub>2</sub>R mise en présence de la cétone **2.27** condenserait pour former l'imine **2.39**. L'imine **2.39** ainsi obtenue serait ensuite réduite en amine libre **2.40** grâce à un réducteur doux comme NaBH<sub>3</sub>CN. L'amine **2.40** réagirait avec l'ester éthylique *via* une cyclisation *5-exo-trig*, formant ainsi le lactame **2.38**. Il est à noter que seul le produit *cis* permettrait de former le bicycle **2.38**. Dans notre cas, la cétone alkylé **2.27** ayant été obtenue sous forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères, cette réaction pourrait conduire potentiellement à la formation de quatre produits. Sur le **Schéma 2.21**, seul le produit désiré **2.38** est illustré dans le mécanisme suggéré.



Schéma 2.21. Mécanisme d'amination réductrice pour la formation du lactame désiré.

Dans un premier temps, nous avons effectué la réaction d'amination réductrice en présence de benzylamine, de NaBH<sub>3</sub>CN et d'acide acétique. Au bout de deux jours de chauffage à reflux du méthanol, aucun produit n'a été détecté. Nous avons ensuite remplacé le réducteur NaBH<sub>3</sub>CN par le réactif de Gribble (NaBH(OAc)<sub>3</sub>).<sup>64</sup> Cependant, une fois encore, nous n'avons pas observé la formation du lactame **2.38**. En optant pour des nucléophiles plus petits comme l'allylamine et le formate d'ammonium, la réaction n'a malheureusement pas eu lieu (**Schéma 2.22**).



Schéma 2.22. Différentes conditions d'amination réductrice essayées.

Nous avons cherché à comprendre si c'était le centre quaternaire ou la chaîne alkylique qui empêchait la réaction d'avoir lieu. Pour cela, nous avons effectué une réaction d'amination réductrice sur la cétone non alkylée **2.24** en présence d'allylamine, de NaBH<sub>3</sub>CN et d'acide acétique. Le dérivé aminé **2.41** a alors été obtenu avec un rendement de 86% (**Schéma 2.23**).



Schéma 2.23. Amination réductrice réussite sur la cétone sans chaîne alkylique.

Ces résultats nous ont permis de conclure que la chaîne alkyle encombrait le système de manière significative. Nous avons donc été contraints de changer de stratégie pour l'incorporation de l'atome d'azote.

# 2.3.2 Déplacement $S_N 2$ en $\alpha$ du centre quaternaire

Nous avons donc envisagé d'installer cet azote par un déplacement  $S_N2$ . Pour cela, le cétodiester **2.27** devrait être réduite de façon diastéréosélective afin d'obtenir l'alcool *anti* **2.42**. Cet alcool pourrait ensuite être converti en bon groupe partant comme un triflate ou encore un mésylate **2.43**. Ce groupe partant pourrait enfin être déplacé par un azoture (**Schéma 2.24**).



Schéma 2.24. Rétrosynthèse et plan pour introduction de l'azote par S<sub>N</sub>2.

Le produit désiré était l'alcool *anti* **2.42** issu de l'attaque de l'hydrure par la face inférieure. Toutefois, la réduction du mélange de diastéréoisomères 1:1 pourrait mener à la formation de quatre composés. En effet, l'hydrure pourrait attaquer soit sur la face *Re* conduisant ainsi aux alcools *anti* **2.47** et *syn* **2.58**, soit sur la face *Si* permettant d'accéder aux alcools *anti* **2.42** et *syn* **2.49** désirés. Lors de la formation des alcools *syn* **2.48** et **2.49**, une lactonisation instantanée de type *5-exo-trig* pourrait avoir lieue et conduire ainsi à la formation des lactones **2.50** et **2.51** respectivement (**Schéma 2.25**).



Schéma 2.25. Produits attendus après réduction de la cétone.

Nous avons, dans un premier temps, étudié la réduction de la cétone **2.27** en présence de NaBH<sub>4</sub>. Cette réaction a été rapide et a mené à la formation des quatres alcools attendus. Toutefois, seule la lactone **2.51** a pu être isolée, les deux alcools *anti* **2.52** et la lactone **2.50** étaients inséparables sur gel de silice (même rapport frontal, **Figure 2.3**).



Figure 2.3. CCM du substrat de départ (S), de la réaction (R) et du mélange (M) des deux.

Afin de séparer ces trois composés, nous avons prévu d'acétyler le mélange en présence d'anhydride acétique dans la pyridine. Cette méthode s'est révélée efficace puisque les trois dérivés ont pu être séparés par chromatographie (**Schéma 2.26**).



Schéma 2.26. Séparation observée sur silice des acétates après acétylation des alcools anti.

Afin de caractériser correctement les deux lactones obtenues, des expériences nOe ont été effectuées. Nous avons pu observer un effet nOe entre les hydrogènes Ha et Hb ainsi que Ha et Hc pour la lactone **2.50** tandis qu'aucun effet nOe n'a été observé pour la lactone **2.51** (Figure **2.4**).



Figure 2.4. Comparaison des effets nOe observés pour les lactones.

Des cristaux de la lactone **2.50** ont pu être obtenus nous permettant ainsi d'effectuer une analyse par diffraction des rayons-X. Tel qu'illustré dans la **Figure 2.5**, il a été possible de confirmer que le centre quaternaire tout carbone a donc été bien installé par la levure et le déplacement  $S_N 2$  a également permis d'avoir le méthyle avec la configuration souhaitée.



Figure 2.5. ORTEP du composé 2.50 avec des éllipsoïdes thermiques à 30%.

Une fois les alcools acétylés en main, nous avons pu continuer la synthèse avec chacun d'entre eux, séparément. L'acétate majoritaire **2.53** a conduit à l'alcool énantiopur **2.42** souhaité par une réaction de déacétylation en présence de  $K_2CO_3$  avec un rendement de 85% (Schéma **2.27**).



Schéma 2.27. Séquence d'acétylation et déacétylation menant à l'alcool énantiopur.

Une étude méthodologique de la réduction de la cétone **2.27** a été effectuée afin d'optimiser le rendement de l'alcool *anti* **2.42** désiré. Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la température sur la sélectivité de la réaction avec NaBH<sub>4</sub> en tant que réducteur. Cependant, aucune différence notable n'a pu être observée (**Tableau 2.2**, entrées 1, 2 et 3).

Tableau 2.2. Optimisation de la réduction de la céto-diester.



Nous avons donc poursuivi notre étude méthodologique en faisant varier le réducteur. Le L-selectride® étant un hydrure stériquement encombré, nous avons pensé qu'il puisse favoriser l'attaque sur l'une des faces. Cependant, en effectuant la réaction de réduction en présence de celui-ci à -40 °C, un mélange complexe a été obtenu lequel ne correspondait pas aux produits attendus (entrée 4). Ensuite, la réduction de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) utilisant le (*S*)-oxazaborolidine et le BH<sub>3</sub>·THF a été testée.<sup>65</sup> Cependant, aucune réaction n'a été observée et uniquement le réactif de départ a été récupéré (le produit d'hydroboration de l'alcène n'a

également pas été observé). Ceci peut être expliqué par un ligand trop gros ne permettant pas la cétone de s'y coordiner ou encore un effet de *mismatch* (entrée 5). Enfin, les conditions de Luche (NaBH<sub>4</sub> et CeCl<sub>3</sub>) ont été appliquées à la cétone **2.27** et nous avons été très agréablement surpris d'obtenir uniquement l'alcool **2.42** désiré et la lactone **2.51** (entrée 6).<sup>66</sup> Ce résultat nous a permis d'émettre l'hypothèse que l'emploi de cérium conduit à l'attaque exclusive par la face inférieure. La formation de la lactone **2.51** est expliqué par le fait que le céto-diester **2.27** est sous forme de mélange 1:1 de diastéréoisomères (**Schéma 2.28**).



Schéma 2.28. Attaque de l'hydrure sur la face inférieure sous les conditions de Luche.

Cette étude méthodologique nous a donc permis d'optimiser la réaction de réduction de la cétone. En effet, dans les conditions de Luche, nous avons pu accéder rapidement à l'alcool énantiopur souhaité avec un bon rendement.

Afin de prouver que la cyclisation pour accéder à la lactone **2.55** *trans* est difficile, voire impossible, l'alcool *anti* **2.42** a été agité en milieu acide durant plus de 12 heures et nous avons pu noter qu'aucune réaction n'a eu lieu (**Schéma 2.29**). Seul le substrat de départ a été récupéré.



Schéma 2.29. Cyclisation menant à la formation de la lactone *trans* non observée.

Par la suite, il a été planifié de transformer l'alcool *anti* **2.42** en bon groupe partant afin d'effectuer une réaction de  $S_N2$  en présence d'un azoture. En effet, cette réaction de substitution

permettrait d'inverser la configuration absolue du stéréocentre en  $\alpha$  du centre quaternaire. L'azoture devrait ensuite cycliser sur l'ester méthylique et ainsi former le lactame *cis* en conditions réductrices.

Pour cela, nous avons tout d'abord essayé de transformer l'alcool **2.42** en triflate **2.56**. Cependant, cette réaction n'a pas menée au produit **2.56** désiré mais à un composé dont nous n'avons pas pu déterminer la structure. Le triflate généré était possiblement trop instable (**Schéma 2.30**).



Schéma 2.30. Formation du triflate non observée.

Nous avons donc décidé d'activer l'alcool sous forme de mésylate. Ce mésylate **2.57** a ensuite été traité avec de l'azoture de sodium, cependant aucune réaction n'a été observée. Nous avons également essayé de faire cette transformation en présence d'azoture de tétrabutylammonium, mais une fois encore sans succès. Nous avons donc supposé que l'effet néopentylique du centre quaternaire était trop important, ce qui a empêché le nucléophile d'atteindre le groupe partant (**Schéma 2.31**).



Schéma 2.31. Activation de l'alcool en mésylate et déplacements S<sub>N</sub>2 essayés.

Malgré tous les efforts, cette stratégie de synthèse impliquant un groupe partant en  $\alpha$  du centre quaternaire n'a pas aboutie.

# 2.3.3 Déplacement S<sub>N</sub>2 via la chaîne lactate

Suite à ces résultats non concluants, il a fallu réviser la stratégie pour introduire l'azote du produit naturel. Nous avons donc envisagé d'installer l'azoture *via* la chaîne lactate, celle-ci étant plus accessible. En effet, la chaîne alkyle se trouvant loin du centre quaternaire, les probabilités de fonctionnalisation sont beaucoup plus élevées. À ce point, notre défi était alors de discerner les deux groupements esters présents. Nous avons donc prévu d'effectuer des manipulations chimiosélectives des esters, l'ester éthylique subissant un effet néo-pentylique (**Schéma 2.32**).



Schéma 2.32. Révision de la stratégie pour l'introduction de l'azote.

Dans un premier temps, l'ester méthylique **2.42** a été réduit en présence de DIBAL-H et le diol **2.60** souhaité a pu être obtenu de façon minoritaire avec un rendement de 27%. Cependant, lors de cette transformation, il a été observé la formation de triol **2.61** majoritaire. La réduction avec DIBAL-H dans le THF n'a donc pas été sélective. En répétant cette réaction dans le dichlorométhane, la sélectivité observée était complètement différente. En effet, seul l'ester méthylique a été réduit en alcool primaire **2.60** avec un rendement de 69%. De plus, le triol **2.61** formé précédemment n'a pu être détecté (**Schéma 2.33**).



Schéma 2.33. Réduction avec DIBAL-H dans différents solvants.

Nous avons songé à effectuer une réaction de Mitsunobu sur l'alcool primaire **2.60** pour installer l'azote.<sup>67</sup> Cependant, après trois jours d'agitation, l'azoture **2.59** attendu n'a pas été formé et seulement le substrat de départ a été récupéré (**Schéma 2.34**).



Schéma 2.34. Réaction de Mitsunobu essayée avec DPPA sur le diol 2.60.

Une autre stratégie classique de substitution était d'activer l'alcool dans un premier temps et de le déplacer par la suite. Bien que cette méthode soit plus longue, elle est jugée plus sûre. L'alcool primaire **2.60** a tout d'abord été activé sous forme de mésylate **2.62** avec un rendement de 78%. Par la suite, un déplacement  $S_N^2$  en présence de  $Bu_4NN_3$  nous a permis d'accéder à l'azoture **2.59** avec un bon rendement de 83% (**Schéma 2.35**). L'incorporation de l'azote *via* la chaîne lactate s'est avérée finalement plus efficace qu'en  $\alpha$  du centre quaternaire.



Schéma 2.35. Insertion de l'azote par la chaîne lactate grâce à un intermédiaire mésylé.

L'alcool secondaire **2.59** a été ensuite aisément activé sous forme de mésylate **2.63** dans des conditions similaires précédemment employées pour l'alcool primaire (**Schéma 2.36**). Cette fois-ci, l'activation a été réalisée à température ambiante pendant deux jours en raison de l'effet néo-pentylique sur l'alcool secondaire.



Schéma 2.36. Préparation de l'azido-mésylate 2.63.

Nous avons également réussi à préparer l'intermédiaire azido-mésylate **2.63** à partir du diol **2.60** en faisant une double activation pour conduire à l'intermédiaire bis-mésylate **2.64**. Ensuite, le mésylate primaire a pu être déplacé sélectivement par rapport au mésylate secondaire par l'azoture. Cette légère optimisation a permis de sauver une étape de synthèse avec un rendement de 76% sur deux étapes (**Schéma 2.37**).



Schéma 2.37. Double activation et déplacement sélectif par l'azoture.

Avec cet intermédiaire **2.63** clé en main, nous avons considéré accéder au système bicyclique *via* une séquence réduction-cyclisation (dorénavant appelé cyclisation réductrice). La réduction de l'azoture en amine primaire devrait déplacer le mésylate intramoléculairement pour conduire au système azabicyclo[3.3.0]octane attendu.

## 2.4 Cyclisation réductrice intramoléculaire

Les azotures sont connus pour réagir avec des nucléophiles. Il existe de nombreuses réactions pour réduire les azotures en amines libres, comme par exemple, l'hydrogénation catalytique en présence de métaux de transition (Pd de Lindlar,<sup>68</sup> Ni de Raney<sup>69</sup>), la réduction par des métaux de transition seulement (SnCl<sub>2</sub>,<sup>70</sup> poussière de Zn avec NH<sub>4</sub>Cl<sup>71</sup>), par des sources d'hydrures métalliques (LiAlH<sub>4</sub>,<sup>72</sup> NaBH<sub>4</sub> cat. NiCl<sub>2</sub><sup>73</sup>) ou encore par des nucléophiles (Staudinger,<sup>74</sup> dithiol<sup>75</sup>).

Comme mentionné au préalable, la réaction clé permettant l'obtention de l'azabicyclo[3.3.0]octane consiste en une cyclisation réductrice. L'azoture **2.63** mis en présence de la source de réduction appropriée libérerait l'amine **2.65** et cet intermédiaire aminé devrait attaquer le mésylate intramoléculairement en inversant la configuration absolue du carbone portant l'électrophile menant ainsi à la *cis* pyrrolidine bicyclique **2.66** (Schéma 2.38).



Schéma 2.38. Séquence prévue vers la pyrrolidine bicylique.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'hydrogénation de Lindlar.<sup>68</sup> L'avantage du catalyseur de Lindlar est que celui-ci étant empoisonné avec du carbonate de calcium et traité avec de l'acétate de plomb, il n'est pas en mesure de réduire les alcènes. Nous avons donc effectué cette réaction mais en plus de permettre la réduction de l'azoture et la cyclisation, le catalyseur de Lindlar a également permis l'hydrogénation de l'oléfine terminale. Cette réaction nous a donc mené uniquement au dérivé hydrogéné **2.67** (Schéma 2.39).



Schéma 2.39. Hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar.

Nous avons essayé d'avoir un meilleur contrôle de la réactivité en faisant un suivi LRMS de la réaction. Toutefois, l'hydrogénation de l'oléfine se faisait très rapidement. Nous avons également tenté de rendre cette réaction chimiosélective en changeant le solvant pour l'acétate d'éthyle, mais aucun résultat concluant n'a pu être obtenu. Afin de vérifier si cette approche permettait de former les stéréocentres avec la configuration désirée, nous avons formé le sel de

TFA du dérivé hydrogéné **2.67**. Une analyse par diffraction des rayons-X nous a permis de conclure que l'amine libre formée par la réduction de l'azoture permettait de déplacer le mésylate intramoléculairement avec inversion de configuration menant au diastéréoisomère souhaité (**Figure 2.6**).



Figure 2.6. ORTEP du sel de TFA du dérivé 2.67 avec des éllipsoïdes thermiques à 30%.

Nous avons également tenté de réduire l'azoture en présence de chlorure d'étain mais en vain.<sup>70</sup> Cette réaction n'a mené qu'à de la décomposition.

Le chlorure de zinc (ZnCl<sub>2</sub>) en présence de NH<sub>4</sub>Cl est également connu comme étant une méthode douce et rapide pour la réduction des azotures.<sup>71</sup> En appliquant cette méthode sur notre système, nous n'avons pu observer dans un premier temps que la formation de l'amino-mésylate **2.65**. En effet, le milieu réactionnel étant légèrement acide en raison du chlorure d'ammonium, seule la forme protonnée de l'amine libre **2.68** était présente. Par conséquent, l'ammonium n'était pas en mesure d'attaquer le mésylate. En neutralisant le milieu réactionnel avec quelques gouttes d'hydroxyde d'ammonium, nous avons pu observer la formation du bicycle **2.66** (Schéma **2.40**).



Schéma 2.40. Cyclisation réductrice en présence de Zn et de NH<sub>4</sub>Cl.

Pour la première fois, la pyrrolidine bicyclique **2.66** a été isolée, bien qu'avec un rendement modeste (42%). En vue de former le bicycle avec un bon rendement, la réduction de Staudinger a été essayée.

La réduction de Staudinger semblait être la réaction la plus sécuritaire du point de vue de la sélectivité, la phosphine ne réagissant qu'avec l'azoture.<sup>74</sup> Lorsque cette réaction a été tentée, il a été possible d'observer la formation presque instantanée de l'iminophosphorane (aussi connu sous le nom d'ylure azote et de phosphinimine) **2.69**. Cependant, son hydrolyse s'est révélée difficile. Après plus de 12 heures d'agitation à 40 °C, très peu de pyrrolidine bicyclique **2.66** était formé. De plus, l'intermédiaire iminophosphorane majoritaire était difficilement séparable du bicycle souhaité (**Schéma 2.41**). Le ratio calculé par RMN était d'environ 1.5:1 en faveur de la phosphinimine.



Schéma 2.41. Réduction de Staudinger menant à l'iminophosphorane 2.69 et un bicycle aminé 2.66.

Il est bien connu que les ylures d'azote sont des espèces très stables pouvant être isolés et qui peuvent réagir avec des composés carbonylés (aldéhydes et cétones) menant à la formation des bases de Schiff dans des réactions d'aza-Wittig (**Schéma 2.42**).<sup>76</sup>



Schéma 2.42. Mécanisme de Staudinger.

Étant donné que l'hydrolyse en milieu aqueux de l'iminophosphorane **2.69** était limitée, nous avons pensé de saponifier cet intermédiaire avec de l'hydroxyde de sodium.<sup>77</sup> Dans ce cas, le bicycle **2.66** a pu être obtenu avec un rendement quantitatif (**Schéma 2.43**). De plus, sous ces conditions basiques, nous n'avons pas observé la saponification de l'ester éthylique ou le déplacement du mésylate par l'anion hydroxyde (bien que celui-ci soit un moins bon nucléophile que l'azoture), lesquelles auraient pu se produire. De plus, l'élimination de l'hydrogène en  $\alpha$  du mésylate n'a pu avoir lieu, puisque les deux substituents sont *syn*-périplanaire et que pour qu'il ait élimination, l'hydrogène et le groupe partant doivent être *anti*-périplanaire l'un par rapport à l'autre.


Schéma 2.43. Réduction de Staudinger en milieu basique.

Le dérivé bicyclique **2.66** a pu être purifié par chromatographie, et l'amine secondaire a été protégée sous forme de Boc avec un rendement de 93% (**Schéma 2.44**).



Schéma 2.44. Protection de l'amine secondaire sous forme de carbamate.

Afin de minimiser le nombre d'étapes de synthèse, nous avons effectué la réduction de Staudinger ainsi que la protection de l'amine sous forme de Boc dans un seul milieu réactionnel avec un rendement de 91% sur deux étapes (**Schéma 2.45**).



Schéma 2.45. Cyclisation réductrice et protection en version "one-pot".

Notre objectif initial qui était d'optimiser la voie de synthèse développée par le Dr. Helge Menz a été atteint. En effet, il suffit maintenant que de 9 étapes de synthèse pour atteindre l'intermédiaire 2.72 souhaité (précédemment 18 étapes étaient nécessaires pour former le dérivé 1.50, Schéma 2.46). Il existe quelques différences entre 1.50 et 2.72. Puisqu'il n'était pas encore clair quelle voie synthétique allait être préconisée pour terminer la synthèse de la calyciphylline B, cet intermédiaire a été légué au Dr. Amit K. Chattopadhyay qui travaille à la complétion de la synthèse totale du produit naturel.



Schéma 2.46. Comparaison des routes développées vers l'intermédiaire bicyclique.

# 2.5 Route synthétique avec un analogue butényle

Toujours dans l'objectif d'améliorer la route synthétique, nous avons songé à reprendre la synthèse à partir de l'analogue butényle **2.74**. En effet, en installant une chaîne homoallylique à la place de la chaîne allylique, nous aurions juste à faire un clivage oxydatif pour accéder au bon nombre de carbone (**Schéma 2.47**).



Schéma 2.47. Comparaison des routes d'allyle et butényle.

Plusieurs conditions ont été testées afin de préparer le composé homoallylique **2.74**. En présence de bromo butényle et de NaH dans le THF, aucune réaction n'a été observée. En changeant la base pour le *tert*-butoxyde de potassium et le solvant pour DMSO, nous avons pu obtenir le dérivé **2.74** souhaité avec un rendement de 38%. Nous avons également effectué cette réaction en présence de triflate de butényle et de NaHMDS dans le THF et avons obtenu le composé avec une rendement de 57%. Cependant, l'utilisation du triflate n'a pas été retenue, car celui-ci devait être synthétisé à partir de l'alcool correspondant tandis que le bromo butényle est commercial (**Schéma 2.48**).



Schéma 2.48. Homoallylation dans divers conditions.

La bioréduction du mélange racémique **2.74** par la levure de boulanger a conduit à l'alcool énantiopur **2.76** avec un faible rendement de 24% après 24 heures d'agitation. Malgré un temps de réaction prolongé (48 h), le rendement n'a été que de 28% (**Schéma 2.49**).



Schéma 2.49. Bioréduction sur l'analogue butényle.

Nous pouvons noter une différence significative de rendement pour cette réaction entre le dérivé allylique **2.21** et le dérivé homoallylique **2.76**. Ceci peut être expliqué par l'environnement chiral dans le site actif de la levure qui reconnaît seulement le composé allylique **2.21**. L'alcool **2.76** ainsi obtenu a ensuite été oxydé en cétone **2.77** avec le DMP et la cétone a été alkylée dans les conditions optimisées précédemment pour conduire à un mélange 1:1 de diastéréoisomères inséparables de **2.78** avec un rendement de 21% (**Schéma 2.50**).



Schéma 2.50. Oxydation et alkylation du dérivé butényle.

Les faibles rendements obtenus pour l'analogue butényle nous ont contraint d'abandonner cette voie. En comparaison, le rendement global pour les quatre premières étapes est 18% pour l'allyle et de 3% pour le butényle. Nous avons donc décidé de travailler avec la voie d'allyle.

#### 2.6 Fonctionnalisation du groupement allyle

Avec les bons stéréocentres installés sur le bicycle 2.72, nos efforts se sont ensuite concentrés sur la fonctionnalisation de l'alcène terminal (Schéma 2.51). De cette façon, il serait plus légitime et logique de comparer l'intermédiaire obtenu avec le dérivé 1.50. L'allyle installé à la première étape de la synthèse était en effet un ester masqué. La fonctionnalisation de l'alcène a été planifiée plus tard dans la voie de synthèse afin de manipuler chimiosélectivement les groupements fonctionnels de la molécule. En effet, si l'ester avait été installé dès le départ, il aurait été difficile de manipuler l'ester issu de l'oléfine et l'ester éthylique.



Schéma 2.51. Fonctionnalisation prévue pour l'oléfine.

Afin d'économiser l'intermédiaire azabicyclique avancé, les essais de fonctionnalisation ont été réalisés sur l'allyl racémique initial **2.20**. Dans un premier temps, nous avons essayé d'effectuer une réaction d'hydroboration - oxydation sur l'oléfine. Cette transformation consiste

formellement en un ajout d'une molécule d'eau sur une liaison  $\pi$  et dans ce cas précis, l'addition *cis* doit être de type anti-Markovnikov.<sup>78</sup> Cette réaction d'hydroboration a tout d'abord été tentée en présence de 9-BBN, toutefois aucune transformation n'a été observée. Par conséquent, BH<sub>3</sub>, le plus petit des boranes a été mis à l'épreuve. Étonamment, même le borane n'a pas pu fournir l'alcool primaire **2.73** désiré et seul, l'alcène a été récupéré. L'origine du problème pourrait être lié à l'effet néo-pentylique du centre quaternaire (**Schéma 2.52**).



Schéma 2.52. Hydroboration-oxydation essayées sur l'alcène terminal.

Il existe quelques méthodes d'oxydation de Wacker régiosélective menant à la formation des aldéhydes. Les chercheurs ont réussi à déjouer la sélectivité naturelle de la réaction en employant des alcènes fonctionnalisés.<sup>79-81</sup> Alors que les conditions classiques de Wacker permettent l'accès à une méthyl cétone en respectant la règle de Markovnikov,<sup>82-84</sup> le Dr. Menz avait obtenu dans les mêmes conditions mais sur le bicycle vinylique **1.50**, que l'aldéhyde **2.80** (produit anti-Markovnikov) (**Schéma 2.53**).



Schéma 2.53. Oxydation de Wacker sur le vinyle par le Dr. Menz.

Ce résultat peut encore une fois être rationalisé par l'effet néo-pentylique du stéréocentre quaternaire difficilement accessible et aussi, en raison du fait que c'est une amine homoallylique, amines pour lesquelles il est connu que la régiosélectivité de telles transformations peut varier.<sup>85</sup> Lorsque l'allyle **2.20** a été soumis aux mêmes conditions, c'est la méthyl cétone **2.82** (produit Markovnikov) qui a été obtenu alors que c'est l'aldéhyde qui était souhaité (**Schéma 2.54**). Encore une fois, nous avons été témoins de l'importance de l'effet néo-pentylique du système.



Schéma 2.54. Oxydation de Wacker sur l'allyle menant à la méthyl cétone.

La réaction de Wacker étant encore sous étude, nous avons pensé que son mécanisme méritait d'être bien compris. Le mécanisme débute avec l'espèce active c'est-à-dire le complexe de Pd (II). Il y a coordination du palladium avec l'alcène rendant ainsi le carbone électrophile. Ensuite, l'attaque nucléophile de l'eau sur l'un ou l'autre atome détermine si le produit suit la règle de Markovnikov ou non. Après transfert d'hydrure, la cétone est formée libérant ainsi le Pd (II) complexé. Enfin, une élimination réductrice permet la libération d'HCl et du Pd (0) qui est ensuite réoxydé en Pd (II) par le cuivre (**Schéma 2.55**).



Schéma 2.55. Mécanisme de l'oxydation catalytique de Wacker.

Récemment, le groupe de Grubbs a publié une nouvelle version de la réaction de Wacker pour former exclusivement des aldéhydes à partir d'oléfines non fonctionnalisés (**Schéma 2.56**).<sup>86</sup>



Schéma 2.56. Oxydation de Wacker sélective aux aldéhydes par Grubbs et collaborateurs.

Les substrats utilisés dans cette réaction sont des alcènes n'ayant aucune influence électronique (groupes aromatiques) importante. De plus, la liaison double est éloignée des groupements électro-attracteurs par un minimum de trois atomes de carbone. La réaction tolère les groupements tels que nitro, ester, acide carboxylique, bromure, benzyle, alkyle et aromatique. L'équipe de Grubbs a également entrepris des études mécanistiques afin de rationaliser le mécanisme mis en jeu. En effectuant des expériences de marquage à l'oxygène 18, ils ont pu conclure que l'origine de l'oxygène de l'aldéhyde obtenu provient du nitrite d'argent et ainsi émettre l'hypothèse que le mécanisme serait radicalaire (**Schéma 2.57**).



via mécanisme radicalaire

Schéma 2.57. Transfert d'oxygène proposé selon un mécanisme radicalaire par Grubbs et al.

Nous avons donc testé les conditions de Grubbs sur notre système. À notre grande satisfaction, cette réaction a mené au mélange de composés carbonylés en proportion 2:1 en faveur de l'aldéhyde **2.75** (**Schéma 2.58**) dans un rendement quantitatif. Il nous a été impossible d'effectuer cette réaction à une température inférieure à 25 °C en vue d'améliorer le ratio à cause du solvant utilisé (*tert*-butanol; température de solidification = 25 °C). Les conditions découvertes par le groupe de Grubbs sont beaucoup plus douces que celles de Wacker (12 h à t.a. *vs* 30 h à 65 °C).



Schéma 2.58. Oxydation de Wacker régiosélective sur l'allyle racémique.

L'aldéhyde **2.75** et la méthyl cétone **2.82** obtenus n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. En vue de contourner ce problème, nous avons songé à former le céto-diester **2.84**. Pour cela, le mélange a été soumis aux conditions d'oxydation de Pinnick conduisant à l'acide carboxylique **2.83** qui a été ensuite estérifié en méthyl ester **2.84** en présence de triméthylsilyldiazométhane (**Schéma 2.59**).



Schéma 2.59. Transformation de l'aldéhyde en méthyl ester.

Cette fois, le diester **2.84** et la méthyl cétone **2.82** ont pu être séparés. Il s'agit d'un résultat très important étant donné que c'est la première fois que nous avons trouvé une manière de transformer l'allyle en ester. Cette stratégie d'obtenir un produit anti-Markovnikov pourrait très certainement être utilisée dans notre synthèse totale. Le Dr. Amit K. Chattopadhyay travaille présentement à tester cette stratégie au niveau de l'intermédiaire **2.72** et sur d'autres intermédiaires semblables.

### 2.7 Conclusions générales et perspectives

L'objectif de cette maîtrise était de développer une nouvelle voie de synthèse plus courte et efficace pouvant mener à l'intermédiaire avancé de la calyciphylline B précédemment développé par le Dr. Helge Menz (18 étapes avec un rendement global de 7.2%). Ainsi, nous avons pu accéder à l'intermédiaire clé **2.72** en seulement 9 étapes avec un rendement global de 7.0% (**Schéma 2.60**). Les réactions avec la levure, l'inversion de configuration de la chaîne lactate, la réduction de Luche ainsi que la cyclisation réductrice sont les transformations clées de ces travaux de recherche. Une analyse par diffraction des rayons-X a pu montrer que les stéréocentres installés ont la configuration désirée. La fonctionnalisation de l'oléfine terminale a également été accomplie grâce aux travaux publiés récemment par le groupe de Grubbs.<sup>86</sup>



Schéma 2.60. Route optimisée vers l'intermédiaire pyrrolidine bicyclique de la calyciphylline B.

Afin de compléter la synthèse totale, plusieurs transformations restent à faire. En effet, nous pouvons envisager dans un premier temps de convertir l'ester éthylique **2.72** en méthyl cétone **2.85** (**Schéma 2.61**). Puis, nous pourrions fonctionnaliser l'allyle **2.85** en ester **2.86** grâce à la stratégie de Grubbs. Ensuite une déprotection de l'amine **2.87** permettrait à celle-ci de former l'énamine **2.89** en présence de l'énone **2.88**. Enfin, le scénario idéal serait que l'énamine **2.89** attaque la méthyl cétone, qui pourrait ensuite attaquer l'ester méthylique conduisant ainsi à l'adduit de polycyclisation **2.90**. L'iminium **2.90** ainsi obtenu pourrait enfin être réduit avec du NaBH<sub>3</sub>CN et conduire aux différents produits naturels. Évidemment, il s'agit d'une stratégie parmi tant d'autres vers les molécules cibles.



Schéma 2.61. Transformations restantes vers les produits naturels.

L'approche développée est systématique pouvant permettre l'accès à divers alcaloïdes *Daphniphyllum*. Le bicycle **2.72** est un intermédiaire clé étant donné que plusieurs produits naturels possèdent les mêmes centres stéréogéniques. Ainsi, l'oldhamiphylline A (**1.8**), la caldaphnidine R (**1.9**), la longistylumphylline C (**2.91**) et la daphnioldhanine J (**2.92**) pourraient être synthétisés par cette méthode en ajustant le partenaire pour la réaction de couplage (**Schéma 2.62**). Il serait également très intéressant de préparer des analogues non-naturels de la calyciphylline B afin d'évaluer leur activité biologique.



Schéma 2.62. Accès à plusieurs produits naturels à partir du bicycle 2.72.

Chapitre 3

Partie expérimentale

### 3.1 Notes générales sur la partie expérimentale

### 3.1.1 Montage réactionnel

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous une pression positive d'argon sauf indication contraire. Le montage réactionnel a été ensuite maintenu sous argon pour la durée de la réaction. Tous les produits chimiques ont été achetés à la qualité commerciale la plus élevée et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Ils proviennent tous des compagnies Sigma-Aldrich Corporation, Alfa Aesar, AK Scientific, A&C American Chemicals Ltd, Anachemia, CDN Isotopes Inc, EMD Millipore et TCI. Le tétrahydrofurane (THF), l'éther diéthylique (Et<sub>2</sub>O), le dichlorométhane (DCM) et le toluène (PhMe) anhydres ont été séchés sur des colonnes d'alumine activée avec un système SDS (Solvent Delivery System). Le méthanol a été distillé avec du magnésium activé par de l'iode sous argon. Les autres solvants anhydres proviennent de VWR International et de Sigma-Aldrich Corporation. Les expériences à basse température durant plus de 3 h ont eu besoin d'un appareil cryogénique et un bain d'acétone ou d'éthanol.

#### **3.1.2** Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice DC-plates SIL G-25 UV254 provenant de la compagnie Canadian Life Science. Après élution, les produits ont été détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>), solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de ninhydrine ou mélange de silice et d'iode. Le sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et le sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) ont été les agents de séchage utilisés après extraction. Les chromatographies éclaires sur gel de silice ont été réalisées en utilisant un gel de silice ZEOprep<sup>®</sup> 60 Eco, taille standard des particules 40-63 µm, provenant de Canadian Life Science et une pression d'air comprimé. Les solvants des chromatographies éclaires hexanes, acétate d'éthyle (EtOAc) et DCM ont été distillés. Les rendements rapportés sont des rendements isolés après purification par chromatographie éclaire sur gel de silice.

#### 3.1.3 Caractérisation des composés

L'acquisition des spectres de résonance magnétique nucléaire de protons (RMN <sup>1</sup>H) et de carbones (RMN <sup>13</sup>C) a été effectuée à l'aide des appareils Bruker ARX-400, AV-400 et AV-700 utilisant des sondes BBFO. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle  $\delta$  et ont été calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré. L'abréviation suivante a été employée pour rapporter la multiplicité des signaux: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet et bs = pic large. Les constantes de couplage sont, quant à elles, exprimées en Hertz (Hz).

La spectroscopie infrarouge (IR) a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorption importantes ont été rapportées en cm<sup>-1</sup>.

Les mesures de masses nominales (LRMS) ont été effectuées sur un instrument LC-LCQ (IonTrap, ThermoElectron) en mode d'ionisation positif par électronébuliseur. Les mesures de masses exactes (HRMS) ont été effectuées sur un instrument LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies en mode d'ionisation positif par électronébuliseur. Les ions moléculaires protonés  $(M + H)^+$  et/ou les adduits de sodium  $(M + Na)^+$  ont été utilisés pour la confirmation de formule empirique.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 343 à la longueur d'onde du sodium de 589 nm. Les mesures ont été faites à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,0 mL avec un parcours optique de 1,0 dm.

L'acquisition des données cristallographiques par diffraction des rayons-X a été effectuée sur un système APEX II avec un détecteur CCD au laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

# 3.1.4 Notes

Les produits synthétisés ont été ensuite gardés au congélateur à -25 °C. Les spectres RMN ont été traités en utilisant le programme MestReNova. Les moteurs de recherche utilisés sont Reaxys et SciFinder. Les molécules illustrées dans ce mémoire ont été dessinées avec ChemBioDraw 13.0 en utilisant les normes d'ACS Document 1996 et leur nom a aussi été généré à partir du même programme. Tel que permis par le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat*, la partie expérimentale a été rédigée en anglais et est présentée en annexe afin de permettre un lectorat scientifique élargi.

#### Références

1. Morita, H.; Kobayashi, J., Calyciphyllines A and B, Two Novel Hexacyclic Alkaloids from *Daphniphyllum calycinum*. *Org. Lett.* **2003**, *5* (16), 2895-2898.

2. Kobayashi, J.; Kubota, T., The *Daphniphyllum* alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2009, *26* (7), 936-962.

3. Zhen, M.; Min, T. L., *Chinese Flora (Zhongguo Zhiwu Zhi)*. Science Press: Beijing: 1980; Vol. 45.

 Kobayashi, J.; Inaba, Y.; Shiro, M.; Yoshida, N.; Morita, H., Daphnicyclidins A–H, Novel Hexa- or Pentacyclic Alkaloids from Two Species of *Daphniphyllum*. J. Am. Chem. Soc.
 2001, 123 (46), 11402-11408.

5. Mu, S.-Z.; Yang, X.-W.; Di, Y.-T.; He, H.-P.; Wang, Y.; Wang, Y.-H.; Li, L.; Hao, X.-J., Secophnane-Type Alkaloids from *Daphniphyllum oldhami*. *Chem. Biodivers*. **2007**, *4* (2), 129-138.

6. Matsuno, Y.; Okamoto, M.; Hirasawa, Y.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Shiro, M.; Morita, H., Pordamacrines A and B, Alkaloids from *Daphniphyllum macropodum*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (9), 1516-1518.

7. Zhan, Z.-J.; Rao, G.-W.; Hou, X.-R.; Li, C.-P.; Shan, W.-G., Alkaloids from the Leaves and Stems of *Daphniphyllum calycinum*. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92* (8), 1562-1567.

8. Yang, S.-P.; Yue, J.-M., Two Novel Alkaloids with a Unique Fused Hexacyclic Skeleton from *Daphniphyllum subverticillatum*. J. Org. Chem. **2003**, 68 (21), 7961-7966.

9. Sladojevich, F.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Ward, J. W.; Dixon, D. J., Expedient Route to the Functionalized Calyciphylline A-Type Skeleton *via* a Michael Addition–RCM Strategy. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5132-5135.

10. Xu, C.; Wang, L.; Hao, X.; Wang, D. Z., Tackling Reactivity and Selectivity within a Strained Architecture: Construction of the [6–6–5–7] Tetracyclic Core of *Calyciphylline* Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (14), 6307-6313.

11. Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A., Total Synthesis of the *Daphniphyllum* Alkaloid Daphenylline. *Nature Chem.* **2013**, *5* (8), 679-684.

12. Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W., The *N*-Acyloxyiminium Ion Aza-Prins Route to Octahydroindoles: Total Synthesis and Structural Confirmation of the Antithrombotic Marine Natural Product Oscillarin. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (19), 6064-6071.

13. Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; Johnstone, S.; Tremblay, M.; Parlanti, L., Total Synthesis and Structural Confirmation of the Marine Natural Product Dysinosin A: A Novel Inhibitor of Thrombin and Factor VIIa. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (45), 13342-13343.

14. Hanessian, S.; Del Valle, J. R.; Xue, Y.; Blomberg, N., Total Synthesis and Structural Confirmation of Chlorodysinosin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (32), 10491-10495.

15. Hanessian, S.; Wang, X.; Ersmark, K.; Del Valle, J. R.; Klegraf, E., Total Synthesis and Structural Revision of the Presumed Aeruginosins 205A and B. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4232-4235.

Hanessian, S.; Soma, U.; Dorich, S.; Deschênes-Simard, B., Total Synthesis of (+)-*ent*-Cyclizidine: Absolute Configurational Confirmation of Antibiotic M146791. *Org. Lett.* 2011, *13* (5), 1048-1051.

17. Hanessian, S.; Giroux, S.; Merner, B. L., *Design and Strategy in Organic Synthesis*. Wiley: 2013.

Hanessian, S., The Enterprise of Synthesis: From Concept to Practice. J. Org. Chem.
 2012, 77 (16), 6657-6688.

19. Hanessian, S., *Total Synthesis of Natural Products, the "Chiron" Approach.* Pergamon Press: 1983.

20. Hanessian, S.; Dorich, S.; Menz, H., Concise and Stereocontrolled Synthesis of the Tetracyclic Core of Daphniglaucin C. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4134-4137.

21. Frigerio, M.; Santagostino, M., A Mild Oxidizing Reagent for Alcohols and 1,2-diols: *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in DMSO. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (43), 8019-8022.

22. Kamal, A.; Rajender; Reddy, D. R.; Reddy, M. K.; Balakishan, G.; Shaik, T. B.; Chourasia, M.; Sastry, G. N., Remarkable Enhancement in the DNA-Binding Ability of C2-Fluoro Substituted Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]Benzodiazepines and their Anticancer Potential. *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (4), 1557-1572.

23. Blanco, M.-J.; Paleo, M. R.; Penide, C.; Sardina, F. J., Stereoselective Reactions of *N*-(9-Phenylfluoren-9-yl)-4-oxoproline Enolates. An Expedient Route for the Preparation of Conformationally Restricted Amino Acid Analogues. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (24), 8786-8793.

24. Chabaud, P.; Pèpe, G.; Courcambeck, J.; Camplo, M., Stereoselective Synthesis of (3*S*,4*S*)-*tert*-butyl-*N*-Boc-3-ethyl-4-hydroxy-L-prolinate and (3*S*,4*R*)-*tert*-butyl-*N*-Boc-3-ethyl-4-hydroxy-L-prolinate. *Tetrahedron* **2005**, *61* (15), 3725-3731.

25. Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R., A Convenient and Efficient Synthesis of (2*S*,4*R*)- and (2*S*,4*S*)-4-Methylglutamic Acid. *Synthesis* **1997**, 863-865.

26. Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P., Soluble Lanthanide Salts (LnCl<sub>3</sub>·2 LiCl) for the Improved Addition of Organomagnesium Reagents to Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (3), 497-500.

27. Hanessian, S.; Dorich, S.; Kassem, S.; Menz, H.; Chattopadhyay, A. K., Stereocontrolled Synthesis of All-*Syn* 3,4-Disubstituted L-Prolines: Studies of the Reductive Rearrangement of Unactivated Tertiary Allylic Alcohols. *Tetrahedron* **2014**, *70* (2), 439-449.

28. Dorich, S. Synthèse totale de la pactamycine et d'une sélection d'analogues, progrès vers la synthèse totale de la daphniglaucine C et brève étude d'une transposition allylique réductrice. Université de Montréal, 2013.

29. Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M., Organoselenium Chemistry. A Facile One-Step Synthesis of Alkyl Aryl Selenides from Alcohols. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (8), 1485-1486.

30. Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S., Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.* **1956**, *21* (4), 478-479.

31. Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W., Oxidation of  $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *Tetrahedron* **1981**, *37* (11), 2091-2096.

32. Dieckmann, W., Zur Kenntniss der Ringbildung aus Kohlenstoffketten. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **1894**, 27 (1), 102-103.

33. Wittig, G.; Schöllkopf, U., Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil. *Chem. Ber.* **1954**, *87* (9), 1318-1330.

34. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R., Simple Stereoselective Version of the Claisen Rearrangement Leading to *trans*-Trisubstituted Olefinic Bonds. Synthesis of Squalene. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (3), 741-743.

35. Selig, P.; Bach, T., Enantioselective Total Synthesis of the *Melodinus* Alkaloid (+)-Meloscine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (27), 5082-5084.

36. Shimokawa, J.; Harada, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T., Total Synthesis of Gelsemoxonine. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133 (44), 17634-17637.

37. Pfefferkorn, J. A.; Bowles, D. M.; Kissel, W.; Boyles, D. C.; Choi, C.; Larsen, S. D.; Song, Y.; Sun, K.-L.; Miller, S. R.; Trivedi, B. K., Development of a Practical Synthesis of Novel, Pyrrole-Based HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Tetrahedron* **2007**, *63* (34), 8124-8134.

38. Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B., Controlled and Chemoselective Reduction of Secondary Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (37), 12817-12819.

39. Christoffers, J.; Baro, A.; Ley, S. V., *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis.* Wiley: 2006.

40. Fuji, K., Asymmetric Creation of Quaternary Carbon Centers. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (6), 2037-2066.

41. Corey, E. J.; Guzman-Perez, A., The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (4), 388-401.

42. Denissova, I.; Barriault, L., Stereoselective Formation of Quaternary Carbon Centers and Related Functions. *Tetrahedron* **2003**, *59* (51), 10105-10146.

43. Douglas, C. J.; Overman, L. E., Catalytic Asymmetric Synthesis of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (15), 5363-5367.

44. Trost, B. M.; Jiang, C., Catalytic Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Synthesis* **2006**, 369-396.

45. Franks, M. E.; Macpherson, G. R.; Figg, W. D., Thalidomide. *Lancet* **2004**, *363*, 1802-1811.

46. Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K., Highly Enantioselective Construction of Quaternary Stereocenters on β-Keto Esters by Phase-Transfer Catalytic Asymmetric Alkylation and Michael Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (32), 3796-3798.

47. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K., Molecular Design of a  $C_2$ -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (27), 6519-6520.

48. Uyeda, C.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N., Catalytic Enantioselective Claisen Rearrangements of *O*-Allyl β-Ketoesters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (50), 9753-9756.

49. Uyeda, C.; Jacobsen, E. N., Enantioselective Claisen Rearrangements with a Hydrogen-Bond Donor Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (29), 9228-9229.

50. Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M., Asymmetric Alkylation of  $\beta$ -Ketoesters. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (33), 7879-7880.

51. Brunel, J. M.; Tenaglia, A.; Buono, G., Enantioselective Formation of Quaternary Centers on β-Ketoesters with Chiral Palladium QUIPHOS Catalyst. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, *11* (17), 3585-3590.

52. Brunel, J. M.; Constantieux, T.; Buono, G., A Practical Method for the Large-Scale Synthesis of Diastereomerically Pure (2R,5S)-3-Phenyl-2-(8-quinolinoxy)-1,3-diaza-2-phosphabicyclo-[3.3.0]-octane Ligand (QUIPHOS). Synthesis and X-ray Structure of Its Corresponding Chiral  $\pi$ -Allyl Palladium Complex. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (24), 8940-8942.

53. Csuk, R.; Glänzer, B. I., Baker's Yeast Mediated Transformations in Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (1), 49-97.

54. Sih, C. J.; Chen, C.-S., Microbial Asymmetric Catalysis—Enantioselective Reduction of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23* (8), 570-578.

55. Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K., A Practical Asymmetric Synthesis of Enantiopure Spiro[4,4]nonane-1,6-dione. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (9), 1584-1590.

56. Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J., Enantiofacial Selective Reduction of 2-Allyl-2carboethoxy-cyclopentanone Mediated by Baker's Yeast. *Chirality* **1996**, *8* (4), 305-310.

57. Allan, M. M.; Ramsden, P. D.; Burke, M. J.; Parvez, M.; Keay, B. A., Reassignment of the Absolute Configuration of the Baker's Yeast Reduction of (±)-Ethyl 1-allyl-2-oxocyclopentanecarboxylate. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (16), 3099-3101.

58. Corey, E. J.; Suggs, J. W., Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (31), 2647-2650.

59. Dess, D. B.; Martin, J. C., Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155-4156.

60. Omura, K.; Swern, D., Oxidation of Alcohols by "Activated" Dimethyl Sulfoxide. A Preparative, Steric and Mechanistic Study. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651-1660.

61. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A., A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3041-3043.

62. Vedejs, E.; Daugulis, O., A Highly Enantioselective Phosphabicyclooctane Catalyst for the Kinetic Resolution of Benzylic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (14), 4166-4173.

63. Studte, C.; Breit, B., Zinc-Catalyzed Enantiospecific  $sp^3-sp^3$  Cross-Coupling of  $\alpha$ -Hydroxy Ester Triflates with Grignard Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (29), 5451-5455.

64. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D., Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849-3862.

65. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S., Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5551-5553.

66. Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P., Reduction of Natural Enones in the Presence of Cerium Trichloride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978,** (14), 601-602.

67. Mitsunobu, O.; Yamada, M., Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid *via* Quaternary Phosphonium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (10), 2380-2382.

68. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Balanson, R. D.; Machida, Y., A Useful Method for the Conversion of Azides to Amines. *Synthesis* **1975**, 590-591.

69. Prisbe, E. J.; Verheyden, J. P. H.; Montgomery, W. W.; Strosberg, A. M., Digitoxigenin
3-O-β-D-Furanosides. J. Med. Chem. 1986, 29 (2), 239-244.

70. Maiti, S. N.; Singh, M. P.; Micetich, R. G., Facile Conversion of Azides to Amines. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (13), 1423-1424.

71. Lin, W.; Zhang, X.; He, Z.; Jin, Y.; Gong, L.; Mi, A., Reduction of Azides to Amines or Amides with Zinc and Ammonium Chloride as Reducing Agent. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (21), 3279-3284.

72. Boyer, J. H., Reduction of Organic Azides to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (12), 5865-5866.

73. Prakash Rao, H. S.; Reddy, K. S.; Turnbull, K.; Borchers, V., Reduction of Aroyl Azides with Sodium Borohydride/Nickel (II) Chloride. *Synth. Commun.* **1992**, *22* (9), 1339-1343.

74. Staudinger, H.; Meyer, J., Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 635-646.

75. Bayley, H.; Standring, D. N.; Knowles, J. R., Propane-1,3-dithiol: A Selective Reagent for the Efficient Reduction of Alkyl and Aryl Azides to Amines. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (39), 3633-3634.

76. Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M., The Aza-Wittig Reaction: An Efficient Tool for the Construction of Carbon–Nitrogen Double Bonds. *Tetrahedron* **2007**, *63* (3), 523-575.

77. Mungall, W. S.; Greene, G. L.; Heavner, G. A.; Letsinger, R. L., Use of the Azido Group in the Synthesis of 5'-Terminal Aminodeoxythymidine Oligonucleotides. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (11), 1659-1662.

78. Brown, H. C.; Zweifel, G., A Stereospecific *cis* Hydration of the Double Bond in Cyclic Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (1), 247-247.

79. Weiner, B.; Baeza, A.; Jerphagnon, T.; Feringa, B. L., Aldehyde Selective Wacker Oxidations of Phthalimide Protected Allylic Amines: A New Catalytic Route to  $\beta^3$ -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (27), 9473-9474.

80. Teo, P.; Wickens, Z. K.; Dong, G.; Grubbs, R. H., Efficient and Highly Aldehyde Selective Wacker Oxidation. *Org. Lett.* **2012**, *14* (13), 3237-3239.

81. Dong, J. J.; Fañanás-Mastral, M.; Alsters, P. L.; Browne, W. R.; Feringa, B. L., Palladium-Catalyzed Selective Anti-Markovnikov Oxidation of Allylic Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (21), 5561-5565.

82. Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H., Katalytische Umsetzungen von Olefinen an Platinmetall-Verbindungen Das Consortium-Verfahren zur Herstellung von Acetaldehyd. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, *71* (5), 176-182.

83. Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century. Wiley: 2006.

84. Jira, R., Acetaldehyde from Ethylene—A Retrospective on the Discovery of the Wacker Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (48), 9034-9037.

85. Lai, J.; Shi, X.; Dai, L., Reversal of Regiochemistry of Wacker-Type Reactions Oriented by Heteroatoms. *J. Org. Chem.* **1992,** *57* (12), 3485-3487.

86. Wickens, Z. K.; Morandi, B.; Grubbs, R. H., Aldehyde-Selective Wacker-Type Oxidation of Unbiased Alkenes Enabled by a Nitrite Co-Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (43), 11257-11260.

Annexe

Annexe I - Partie expérimentale



### 1-(tert-Butyl) 2-methyl 4-chloro-3-formyl-4,5-dihydro-1H-pyrrole-1,2-dicarboxylate (1.57)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of enaminone **1.40** (150 mg, 0.503 mmol, 1.0 eq.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). The solution was cooled to 0 °C and POCl<sub>3</sub> (95  $\mu$ L, 1.006 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The addition had to be very slow to avoid splashing on the walls of the flask. The orange solution turned quickly into a deep green solution after the addition was completed. The solution was stirred for 30 minutes at 0 °C and was then quenched with NH<sub>4</sub>Cl. The reaction was transferred to an extraction funnel and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The dark green residue was purified by silica gel chromatography (10% EtOAc in hexanes) to give the chloro-enal **1.57** (95 mg, 0.330 mmol) in 66% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.45 (30% EtOAc in hexanes, revealed with UV, KMnO<sub>4</sub> and CAM).

Chemical Formula : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub>

Molecular Weight : 289.71

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.78-3.76 (s, s, 3H), 1.46-1.43 (s, s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 184.1, 170.0, 152.6, 147.3, 132.4, 81.8, 64.2, 57.3, 52.8, 28.3.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2980, 1750, 1711, 1685, 1627, 1393, 1349, 1212, 1175, 1140, 1105 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{12}H_{16}CINaNO_5$ , M + Na<sup>+</sup> = 312.06092, found 312.06124.



# Ethyl 1-allyl-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.20)

A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with NaH 60% dispersion in mineral oil (3.0 g, 74.91 mmol, 1.17 eq.). Dry THF (90 mL) was then added and the solution was cooled to 0 °C. 2-oxocyclopentanecarboxylate **2.23** (10.0 g, 64.03 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry THF (20 mL) was carefully added dropwise *via* a seringe pump allowing a gentle bubbling (release of H<sub>2</sub>). The resulting yellow solution was stirred at 0 °C under argon atmosphere for 2 h. Allyl bromide (5.54 mL, 64.03 mmol, 1.0 eq.) was then added dropwise at 0 °C and the reaction was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was hydrolyzed (100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the  $\beta$ -keto ester **2.20** (11.76 g, 59.93 mmol) in 94% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.50 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical formula : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

Molecular weight : 196.24

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.73-5.63 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 214.8, 171.0, 133.2, 119.2, 61.6, 60.0, 38.2, 38.0, 32.3, 19.6, 14.2.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2986, 2924, 1753, 1726, 1645, 1451, 1410, 1370, 1319, 1285, 1227, 1159, 1098, 1031, 1008, 925, 863, 771, 667, 624, 615 cm<sup>-1</sup>.$ 

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{11}H_{17}O_3$ ,  $M + H^+ = 197.11722$ , found 197.11684.



# Ethyl (1S,2S)-1-allyl-2-hydroxycyclopentane-1-carboxylate (2.21)

A round-bottomed 1000 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with an aqueous solution of 20% sucrose (11.3 g) in water (565 mL) followed by Baker's yeast (36.5 g) and CuO (2.70 g, 33.84 mmol, 1.0 eq.). To this resulting greyish solution was added  $\beta$ -keto-ester **2.20** (6.64 g, 33.84 mmol, 1.0 eq.) dropwise. The reaction was vigorously stirred at rt under air for 24 h. The suspension was then filtered over Celite. The solids (Baker's yeast, CuO and Celite) were then stirred vigorously with EtOAc for 30 minutes to recover more material. The process was repeated until EtOAc showed no more compound by TLC. The aqueous layer was extracted with EtOAc four times. The organic layer was washed with brine. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily orange residue was purified on column chromatography (5-10-20% EtOAc in hexanes) to give the alcohol **2.21** (3.40 g, 17.15 mmol) in 50% yield, as a light yellow oil.

Baker's yeast (Fleischmann's active dry yeast) was purchased in a Métro grocery store.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.25 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical formula : C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Molecular weight : 198.26

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.79-5.69 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08-4.06 (m, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  175.9, 133.7, 118.1, 78.7, 60.8, 58.3, 40.5, 32.1, 31.1, 20.5, 14.4. **IR**  $v_{\text{max}} = 3437$ , 3082, 2959, 2945, 2251, 1720, 1645, 1451, 1372, 1306, 1278, 1221, 1181, 1139, 1097, 1032, 997, 918, 864, 633 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{11}H_{19}O_3$ ,  $M + H^+ = 199.13287$ , found 199.13284. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +25.2° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



### Ethyl (S)-1-allyl-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.24)

A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with oxalyl chloride (649  $\mu$ L, 7.56 mmol, 1.5 eq.) followed by dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and DMSO (1.15 mL, 16.1 mmol, 3.2 eq.) at -78 °C and the solution was stirred at that temperature for 15 minutes. The alcohol **2.21** (1 g, 5.04 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise under argon. The reaction was stirred at -78 °C for 30 minutes. Et<sub>3</sub>N (3.5 mL, 25.2 mmol, 5.0 eq.) was added and the solution was stirred for another 30 minutes. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with brine. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give compound **2.24** (951 mg, 4.84 mmol) in 96% yield, as a colorless oil.

The spectroscopic datas of ketone **2.24** were identical with all respect to ketone **2.20**.

 $[\alpha]_{\rm D}$ : +33.6° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

Note that this secondary alcohol could also be oxidized with DMP or PCC in DCM.



# Methyl (S)-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)propanoate (2.26)

A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with pyridine (1.7 mL, 21.13 mmol, 1.10 eq.) in anhydrous  $CH_2Cl_2$  (38 mL). Tf<sub>2</sub>O (3.4 mL, 20.17 mmol, 1.05 eq.) was added at 0 °C. The solution was stirred for 10 minutes at 0 °C under argon atmosphere. (*S*)-methyl-2-hydroxypropanoate (2 g, 19.21 mmol, 1.0 eq.) was then added dropwise. The reaction was allowed to warm up at rt and was stirred at this temperature for 1 hour under argon atmosphere. The reaction was hydrolyzed and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with ether. The

combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$  and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure at 25 °C to avoid decomposition of the triflate. The oily residue was purified on column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the triflate **2.26** (2.91 g, 12.36 mmol) in 64% yield, as a light yellow oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.85 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

 $\label{eq:chemical-Formula} \textbf{Chemical-Formula}: C_5H_7F_3O_5S$ 

Molecular Weight : 236.16

<sup>1</sup>**H** NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>**C** NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 168.0, 117.0, 80.0, 53.5, 18.2.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -41.1° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*)-1-allyl-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.27)

A flame-dried, round-bottomed 500 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with ketone **2.24** (3.13 g, 15.94 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry toluene (80 mL). NaHMDS in toluene 0.6 M (28 mL, 16.74 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at -78 °C. The reaction was warm up at -40 °C and was stirred for 2 hours. The yellowish solution was cooled down to -78 °C again and (*S*)-methyl lactate triflate (4.52 g, 19.13 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise. The reaction was warmed at -40 °C and stirred for 24 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl and the reaction was transferred into a separation funnel. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (3-4-5% EtOAc in hexanes) to give compound **2.27** (1.83 g, 6.48 mmol) in 41% yield and 75% brsm, as a colorless oil and 1:1 mixture of diastereoisomers by <sup>1</sup>H NMR. The starting material **2.24** was also recovered in 46% yield (1.43 g, 7.28 mmol). The starting material needed to be repurified again immediately before engaging in another reaction with 100% hexanes then 1-2-3% EtOAc in hexanes to eliminate remaining triflate.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.45 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

 $\label{eq:chemical-Formula} \textbf{Chemical-Formula}: C_{15}H_{22}O_5$ 

Molecular Weight : 282.33

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.75-5.57 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 4H), 4.25-4.10 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.89-1.57 (m, 3H), 1.28-1.23 (m, 9H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 213.0, 212.8, 175.7, 174.4, 171.0, 169.9, 133.0, 133.0, 119.4, 119.2, 61.7, 61.6, 60.9, 59.5, 52.2, 52.1, 51.9, 51.7, 39.9, 39.6, 38.6, 37.3, 30.1, 29.5, 24.0, 22.0, 14.8, 14.3, 14.2, 13.8.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2974, 1729, 1448, 1369, 1206, 1161, 1024, 915, 855 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{15}H_{23}O_5$ ,  $M + H^+ = 283.15400$ , found 283.15337.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +17.0° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (S)-1-allyl-2-(((R)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)cyclopent-2-ene-1-carboxylate (2.31)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.50 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.89-5.79 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 175.0, 172.6, 157.4, 134.7, 118.0, 98.2, 73.9, 60.8, 57.5, 52.2, 38.8, 31.8, 26.8, 18.4, 14.3.

Note that this enol ether 2.31 has exactly the same  $R_f$  as the starting material 2.24.



Ethyl (1*S*)-1-allyl-3-((*S*)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.33)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.60 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

**Molecular Weight** : 324.42

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.75-5.58 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 4H), 4.23-4.10 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.52-2.25 (m, 5H), 2.12-1.83 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.26-1.20 (m, 9H), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 213.4, 213.0, 174.4, 173.5, 171.1, 170.3, 133.2, 133.1, 119.3, 119.1, 80.7, 80.6, 61.7, 60.8, 61.5, 59.5, 52.0, 51.7, 41.0, 39.7, 39.6, 38.2, 38.0, 32.3, 30.2, 29.8, 29.5, 28.2, 28.1, 24.5, 21.7, 14.7, 14.2, 14.1, 13.6.

IR  $v_{\text{max}} = 2969, 2921, 2853, 1724, 1457, 1368, 1215, 1153, 1094, 1026, 920, 854, 802 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{18}H_{28}NaO_5$ ,  $M + H^+ = 347.18290$ , found 347.18141.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +11.7° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



# (1*S*,2*R*)-2-Allyl-2-(hydroxymethyl)cyclopentan-1-ol (2.34)

A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with alcohol **2.21** (1000 mg, 5.04 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry THF (25 mL). The solution was cooled to 0 °C and LiAlH<sub>4</sub> (574 mg, 15.13 mmol, 3.0 eq.) was carefully added in small portions. Release of gaseous hydrogen could be observed. The reaction was allowed to warm up to rt and after 15 minutes, TLC showed no more starting material. The solution was cooled to 0 °C again and was diluted with 10 mL of Et<sub>2</sub>O. 0.6 mL of

water was slowly added to the reaction with a syringe followed by 0.6 mL of 15% aqueous NaOH freshly prepared (1.5 g in 10 mL). 1.8 mL of water was added and the solution was warmed at rt. The biphasic solution was stirred at rt for 15 min. MgSO<sub>4</sub> was added and the reaction was stirred for another 15 min. The organic layer turned from gray to a colorless solution. The salts were filtered and the reaction was concentrated under reduced pressure to give a colorless thick oil in 97% (760 mg, 4.86 mmol). The crude <sup>1</sup>H NMR showed a very pure product so the diol **2.34** was carried further without extra purification.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (50% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

Molecular Weight : 156.22

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.88-5.77 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.08 (bs, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.77-1.38 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 135.0, 117.8, 80.9, 66.4, 48.8, 40.4, 34.5, 31.5, 21.1.

**IR**  $v_{\text{max}} = 3328, 2924, 2882, 1644, 1442, 1049, 997 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_9H_{16}NaO_2$ ,  $M + Na^+ = 179.10425$ , found 179.10474.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +39.6° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



## (1S,2R)-2-Allyl-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)cyclopentan-1-ol (2.35)

A round-bottomed 250 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with diol **2.34** (755 mg, 4.83 mmol, 1.0 eq.) dissolved in DMF (48 mL). The solution was cooled to 0 °C and imidazole (494 mg, 7.24 mmol, 1.5 eq.) was added followed by TBDMSCl (874 mg, 5.79 mmol, 1.2 eq.) The reaction was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched at 0 °C with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and the layers were separated. The reaction was diluted with more water and the aqueous layer was extracted four times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was

purified by silica chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the silylated product **2.35** (1110 mg, 4.10 mmol) in 85% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.90 (50% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si

Molecular Weight : 270.49

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.83-5.72 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.63 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.46 (bs, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.76-1.36 (m, 5H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 134.9, 117.7, 80.8, 66.6, 48.8, 40.3, 34.4, 31.5, 25.9, 21.3, 18.2, -5.5, -5.6.

IR  $v_{\text{max}} = 3460, 2952, 2928, 2858, 1465, 1253, 1074, 999, 912, 837, 775 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{15}H_{31}O_2Si$ ,  $M + H^+ = 271.20878$ , found 271.20750.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +21.4° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



### (R)-2-Allyl-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)cyclopentan-1-one (2.36)

A round-bottomed 25 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with alcohol **2.35** (58 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq.) dissolved in wet  $CH_2Cl_2$  (2 mL). The solution was cooled to 0 °C and DMP was added (109 mg, 0.257 mmol, 1.2 eq.). The solution was warmed at rt and was stirred for 2 h at this temperature. The reaction was quenched with  $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$  (7:1) and the layers were separated. The organic layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the ketone **2.36** (50 mg, 0.186 mmol) in 87% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.50 (10% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

Molecular Weight : 268.47
<sup>1</sup>**H** NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.70-5.60 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.19-1.75 (m, 8H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 222.5, 133.7, 118.3, 67.6, 53.9, 39.6, 38.1, 30.3, 25.9, 19.4, 18.3, -5.5, -5.6.

IR  $v_{\text{max}} = 2954, 2930, 2893, 2857, 1738, 1639, 1465, 1253, 1160, 1095, 1001, 917, 839, 776, 671$  cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{15}H_{29}O_2Si$ ,  $M + H^+ = 269.19313$ , found 269.19347.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +3.3° (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



# Methyl (2*S*)-2-((3*R*)-3-allyl-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2oxocyclopentyl)propanoate (2.37)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with ketone **2.36** (85 mg, 0.316 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry toluene (1.6 mL). The solution was cooled to -78 °C and NaHMDS in toluene 0.6 M (554  $\mu$ L, 0.332 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise. The reaction was warm up at -40 °C and was stirred for 2 hours. The yellowish solution was cooled down to -78 °C again and (*S*)-methyl lactate triflate (90 mg, 0.379 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise. The reaction was warmed at -40 °C and stirred for 24 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1-2-3% EtOAc in hexanes) to give compound **2.37** (46 mg, 0.129 mmol) in 41% yield, as a colorless oil. The starting material **2.36** was also recovered in 38% yield (32 mg, 0.119 mmol).

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (10% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si

Molecular Weight : 354.56

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.69-5.59 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (d, J = 2.6 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 220.0, 176.1, 133.4, 118.5, 67.2, 54.0, 53.2, 51.9, 38.5, 37.6, 29.9, 27.2, 26.0, 22.2, 18.3, 13.9, -5.5.

IR  $v_{\text{max}} = 2924, 2855, 1736, 1640, 1461, 1375, 1254, 1200, 1161, 1094, 914, 838, 775, 668 cm<sup>-1</sup>.$ HRMS (ESI) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si, M + H<sup>+</sup> = 355.22991, found 355.22890. $<math>[\alpha]_{\mathbf{p}}: -23.8^{\circ}$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



#### Ethyl (1S,2R)-1-allyl-2-(allylamino)cyclopentane-1-carboxylate (2.41)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of keto-ester **2.24** (50 mg, 0.254 mmol, 1.0 eq.) dissolved in 1,2-dichloroethane (2 mL). Allylamine (191  $\mu$ L, 2.54 mmol, 10 eq.) and AcOH (2 drops) were added at rt. The reaction was stirred at rt under argon for 15 hours and NaBH<sub>3</sub>CN (40 mg, 0.636 mmol, 2.5 eq.) was added at rt. The reaction was stirred overnight and was then quenched with HCl 1 M. The solution was basified again with NaOH 1 M. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on column chromatography (5-10-15% EtOAc in hexanes) to give the amine **2.41** (52 mg, 0.219 mmol) in 86% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.55 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

# Molecular Weight : 237.34

<sup>1</sup>**H** NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.91-5.69 (m, 2H), 5.17-5.10 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.74-1.50 (m, 3H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 177.0, 137.1, 135.2, 117.5, 115.8, 65.2, 60.6, 55.3, 51.3, 35.5, 32.4, 31.2, 20.6, 14.3.

IR  $v_{\text{max}} = 3086, 2962, 1725, 1644, 1465, 1370, 1302, 1216, 1180, 1145, 1040, 997, 917, 865 \text{ cm}^{-1}$ 

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{14}H_{24}NO_2$ ,  $M + H^+ = 238.18016$ , found 238.18128.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -28.2° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



A round-bottomed 50 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with ketone 2.27 (300 mg, 1.062 mmol, 1.0 eq.) dissolved in wet MeOH (11 mL). The solution was cooled to 0 °C and NaBH<sub>4</sub> (48 mg, 1.275 mmol, 1.2 eq.) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (3-9% EtOAc in hexanes) to give lactone 2.51 (85 mg, 0.336 mmol) in 32% yield, as a colorless oil and a mixture of 2.42, 2.47 and 2.50 (190 mg) as a colorless oil.

#### Ethyl (3S,3aS,6S,6aR)-6-allyl-3-methyl-2-oxohexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-6-

# carboxylate (2.51)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.40 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight : 252.31

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.80-5.69 (m, 1H), 5.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41-2.35 (qd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 180.5, 173.9, 133.5, 118.3, 85.2, 61.1, 59.2, 46.0, 43.2, 37.7, 33.3, 30.8, 17.8, 14.3.

IR  $v_{\text{max}} = 3076, 2973, 2876, 1773, 1723, 1453, 1370, 1311, 1216, 1158, 1012, 921 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>, M + H<sup>+</sup> = 253.14344, found 252.14393. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -132.0° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



A round-bottomed 25 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with the mixture of **2.42**, **2.47** and **2.50** dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). Acetic anhydride (332  $\mu$ L, 3.52 mmol, 5 eq.), pyridine (567  $\mu$ L, 7.03 mmol, 10 eq.) and DMAP (8 mg, 0.0703, 0.1 eq.) were added subsequently at 0 °C. The reaction was allowed to warm up at rt and stirred overnight. The reaction was hydrolyzed with HCl 1 M and was transferred into an extraction funnel. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1-5% EtOAc in hexanes) to give acetate **2.53** (113 mg, 0.346 mmol) in 49% yield, as a colorless oil, acetate **2.54** (61 mg, 0.186 mmol) in 27% yield, as a colorless oil and lactone **2.50** (30 mg, 0.119 mmol) in 17%, as a colorless solid.

# Ethyl (3S,3aR,6S,6aS)-6-allyl-3-methyl-2-oxohexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-6-

#### carboxylate (2.50)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.30 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight : 252.31

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.71-5.61 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H,), 4.25-4.13 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 178.5, 172.2, 132.4, 119.1, 88.8, 61.1, 58.3, 42.5, 38.3, 38.1, 29.1, 22.5, 14.4, 11.2.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2920, 1772, 1731, 1455, 1368, 1345, 1324, 1217, 1162, 1022 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{14}H_{20}NaO_4$ , M + Na<sup>+</sup> = 275.12538, found 275.12576.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +88.6° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-2-acetoxy-1-allyl-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)cyclopentane-1carboxylate (2.53)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.40 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

Molecular Weight : 326.38

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.72-5.62 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.0, 174.9, 170.0, 134.2, 118.1, 79.8, 61.0, 55.8, 51.7, 47.6, 42.6, 36.7, 31.9, 26.3, 21.1, 15.5, 14.2.

IR  $v_{\text{max}} = 3075, 2947, 1733, 1641, 1445, 1370, 1233, 1032, 916, 860 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{17}H_{27}O_6$ , M + H<sup>+</sup> = 327.18022, found 327.17893.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +20.6° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



(2.54)

Ethyl (1*S*,2*S*,3*S*)-2-acetoxy-1-allyl-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)cyclopentane-1carboxylate (2.54)

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.35 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

Molecular Weight : 326.38

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.69-5.59 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.19-

2.13 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 175.9, 170.0, 133.7, 118.7, 81.8, 60.9, 56.9, 51.8, 47.3, 42.1, 40.1, 30.1, 25.2, 21.1, 14.6, 14.4.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2920, 2851, 1734, 1641, 1457, 1369, 1232, 631 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{17}H_{26}NaO_6$ , M + Na<sup>+</sup> = 349.16216, found 349.16283.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -6.1° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-2-hydroxy-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)cyclopentane-1carboxylate (2.42)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with acetate **2.53** (31 mg, 0.0949 mmol, 1.0 eq.) dissolved in wet MeOH (1 mL).  $K_2CO_3$  (20 mg, 0.142 mmol, 1.5 eq.) was added at rt. The reaction was stirred at rt and was followed by TLC. Once the acetate was totally consumed, the reaction was immediately quenched with NH<sub>4</sub>Cl. No transesterification of the ethyl ester was detected. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (5-10-15% EtOAc in hexanes) to give the alcohol **2.42** (23 mg, 0.0808 mmol) in 85% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Molecular Weight : 284.35

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.79-5.69 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.6, 176.4, 134.5, 118.0, 79.3, 60.9, 56.1, 51.7, 47.1, 42.5, 36.2, 29.5, 24.5, 15.2, 14.4.

IR  $v_{\text{max}} = 3501, 2934, 1720, 1640, 1456, 1436, 1267, 1205, 1167 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd. for  $C_{15}H_{25}O_5$ , M + H<sup>+</sup> = 285.16965, found 285.16922. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +19.2° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



A round-bottomed 50 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with keto-diester **2.27** (500 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.) dissolved in wet MeOH (9 mL). CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (792 mg, 2.12 mmol, 1.2 eq.) was added at 0 °C and the solution was stirred at this temperature for 5 minutes. NaBH<sub>4</sub> (80 mg, 2.12 mmol, 1.2 eq.) was then slowly added in portions and hydrogen gas release could be observed. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and MeOH was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved in EtOAc and water. HCl 1 M was added to the biphasic solution to break down emulsion. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (5-7-10-15-20% EtOAc in hexanes) to give the alcohol **2.42** (218 mg, 0.766 mmol) in 43% yield and the lactone **2.51** (170 mg, 0.673 mmol) in 38% yield.



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-2-((methylsulfonyl)oxy)cyclopentane-1-carboxylate (2.57)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of hydroxy-diester **2.42** (30 mg, 0.105 mmol, 1.0 eq.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pyridine (85  $\mu$ L, 1.055 mmol, 10 eq.), MsCl (41  $\mu$ L, 0.527 mmol, 5.0 eq.) and DMAP (2 mg, 0.0105 mmol, 0.1 eq.) were added at 0 °C. The reaction was warmed up at rt and stirred for 2 days. The reaction couldn't be follow by TLC because the product has the same R<sub>f</sub> as the starting material. Although, it could be follow by LRMS. The reaction was quenched with HCl 1 M and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (10-20% EtOAc in hexanes) to give compound **2.57** (38 mg, 0.105 mmol) in 99% yield as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S

#### Molecular Weight : 362.44

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.81-5.70 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 175.2, 174.4, 133.7, 118.7, 87.9, 61.4, 56.2, 51.8, 48.6, 40.6, 38.9, 37.4, 31.9, 24.8, 16.3, 14.3.

IR  $v_{\text{max}} = 2922, 2854, 1733, 1456, 1360, 1215, 1176, 934 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{16}H_{26}NaO_7S$ ,  $M + Na^+ = 385.12914$ , found 385.12930. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +19.7° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



# Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-2-hydroxy-3-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)cyclopentane-1carboxylate (2.60)

A flame-dried, round-bottomed 25 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with alcohol **2.42** (129 mg, 0.453 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry  $CH_2Cl_2$  (4.5 mL). DIBAL-H (1.05 mL, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in toluene 1.5 M was added dropwise at -78 °C. The reaction was stirred at -78 °C under argon for 1 hour and the reaction was carefully quenched with MeOH. The suspension was warm up at rt and a saturated solution of Rochelle was added. The biphasic solution was vigorously stirred at rt for 1 hour. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified over silica gel chromatography (5-10-20-40% EtOAc in hexanes) to give diol **2.60** (80 mg, 0.312 mmol) in 69% yield, as a thick colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.30 (70% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight : 256.34

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.79-5.68 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.8, 134.4, 118.1, 67.5, 60.9, 55.8, 46.1, 37.1, 36.1, 29.8, 29.5, 24.7, 14.4, 11.6.

**IR**  $v_{\text{max}} = 3361, 3076, 2922, 2877, 1711, 1641, 1452, 1212, 1029, 915 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{14}H_{25}O_4$ , M + H<sup>+</sup> = 257.17474, found 257.17426.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -12.9° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



(2.61)

(1R,2R,5R)-2-Allyl-2-(hydroxymethyl)-5-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)cyclopentan-1-ol (2.61)  $\mathbf{R}_f: 0.10 (70\% \text{ EtOAc in hexanes, revealed with KMnO}_4).$ 

**Chemical Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight : 214.31

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.93-5.82 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H) 3.66-3.59 (m, 3H), 3.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 135.4, 117.8, 79.1, 69.7, 67.8, 48.3, 47.1, 36.8, 33.4, 28.9, 25.1, 11.2.

IR  $v_{\text{max}} = 3322, 3075, 2928, 2875, 1638, 1465, 1465, 1039, 911, 760, 631 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{12}H_{22}O_3$ ,  $M + H^+ = 215.16417$ , found 215.16389.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +17.3° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-2-hydroxy-3-((*S*)-1-((methylsulfonyl)oxy)propan-2yl)cyclopentane-1-carboxylate (2.62)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with diol **2.60** (49 mg, 0.191 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry  $CH_2Cl_2$  (2 mL). To this solution were added pyridine (62 µL, 0.764 mmol, 4 eq.), MsCl (30 µL, 0.382 mmol, 2 eq.) and DMAP (2 mg, 0.0191 mmol, 0.1 eq.) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C overnight and was quenched with HCl 1 M. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (5-10-20-30% EtOAc in hexanes) to give diol **2.62** (50 mg, 0.149 mmol) in 78% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.60 (70% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S

Molecular Weight : 334.43

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.77-5.67 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.5, 134.3, 118.2, 78.6, 73.8, 60.9, 56.1, 45.3, 37.3, 36.3, 36.1, 29.7, 24.6, 14.4, 13.8.

IR  $v_{\text{max}} = 3395, 3075, 2926, 1712, 1455, 1344, 1213, 1171, 950, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{15}H_{26}NaO_6S$ ,  $M + Na^+ = 357.13423$ , found 357.13376.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -3.8° (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-3-((*S*)-1-azidopropan-2-yl)-2-hydroxycyclopentane-1-carboxylate (2.59)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of mesylate **2.62** (20 mg, 0.0598 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry toluene (1 mL). Bu<sub>4</sub>NN<sub>3</sub> (34 mg, 0.119 mmol, 2.0 eq.) was added at rt under argon. The reaction was stirred at rt for 24 h. The solution was diluted with water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5-10% EtOAc in hexanes) to give azide **2.59** (14 mg, 0.0497 mmol) in 83% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.55 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

 $\label{eq:chemical-Formula} \textbf{Chemical-Formula}: C_{14}H_{23}N_3O_3$ 

# Molecular Weight : 281.36

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.79-5.68 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.04-1.69 (m, 5H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.5, 134.4, 118.1, 78.9, 60.9, 56.7, 56.3, 46.8, 36.8, 36.3, 29.8, 24.8, 15.4, 14.4.

IR  $v_{\text{max}} = 3492, 2925, 2095, 1713, 1452, 1277, 1213, 1142, 1083, 1030, 917 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, M + H<sup>+</sup> = 282.18122, found 282.18120. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +7.0° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-2-((methylsulfonyl)oxy)-3-((*S*)-1-((methylsulfonyl)oxy)propan-2yl)cyclopentane-1-carboxylate (2.64)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with diol **2.60** (40 mg, 0.156 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). To this solution were added pyridine (251  $\mu$ L, 3.12 mmol, 20 eq.), MsCl (120  $\mu$ L, 1.56 mmol, 10 eq.) and DMAP (10 mg, 0.078 mmol, 0.5 eq.) at 0 °C. The reaction was warmed up at rt and stirred for 2 days at this temperature under argon. The reaction was quenched with HCl 1 M. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (10-20-40% EtOAc in hexanes) to give dimesylate **2.64** (59 mg, 0.143 mmol) in 92% yield, as a colorless oil. Note that the mono-mesylate **2.62** and the bis-mesylate **2.64** have exactly the same R<sub>f</sub>.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.60 (70% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula :  $C_{16}H_{28}O_8S_2$ 

Molecular Weight : 412.51

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.80-5.70 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.65- 2.60 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 174.6, 133.6, 118.8, 86.9, 72.2, 61.6, 56.1, 47.6, 39.1, 37.6, 37.3, 34.3, 32.2, 24.8, 15.3, 14.3.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2929, 1729, 1467, 1357, 1222, 1178, 945, 845, 635 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{16}H_{28}NaO_8S_2$ , M + Na<sup>+</sup> = 435.11178, found 435.11192.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -3.2° (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*S*,2*R*,3*R*)-1-allyl-3-((*S*)-1-azidopropan-2-yl)-2-((methylsulfonyl)oxy)cyclopentane-1carboxylate (2.63)

A flame-dried, round-bottomed 25 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of bis-mesylate **2.64** (139 mg, 0.336 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry toluene (4 mL). Bu<sub>4</sub>NN<sub>3</sub> (288 mg, 1.01 mmol, 3.0 eq.) was added at rt. The reaction was stirred at rt for 24 h. The solution was diluted with water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the azido-mesylate **2.63** (100 mg, 0.278 mmol) in 83% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.45 (30% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

 $\label{eq:chemical-Formula} \textbf{Chemical-Formula}: C_{15}H_{25}N_3O_5S$ 

# Molecular Weight : 359.44

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.81-5.71 (m, 1H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 12.2, 7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 174.4, 133.7, 118.7, 87.3, 61.5, 56.6, 55.3, 48.5, 39.2, 37.7, 35.2, 32.3, 25.3, 16.5, 14.3.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2106, 1730, 1470, 1349, 1265, 1222, 1178, 1100, 1026, 936 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{15}H_{25}N_3NaO_5S$ ,  $M + H^+ = 382.14071$ , found 382.14026.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -2.9° (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (3*S*,3a*R*,6*R*,6a*S*)-3-methyl-6-propyloctahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-6-carboxylate (2.67)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of azido-mesylate **2.63** (15 mg, 0.0417 mmol, 1.0 eq.) in wet MeOH (1 mL). Lindlar's catalyst (5 mg) was added at rt. The flask was connected with a balloon of hydrogen (1 atm). The reaction was stirred under hydrogen atmosphere at rt overnight. The progression of the reaction could be follow by TLC and LRMS. The palladium was then filtered and the reaction was concentrated under reduced pressure to give the bicyclic pyrrolidine **2.67** (8 mg, 0.0334 mmol) in 80% yield, as a colorless solid.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (10% MeOH in CHCl<sub>3</sub>, revealed with ninhydrin and iodine).

**Chemical Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

# Molecular Weight : 239.36

<sup>1</sup>**H NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 4.30-4.17 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.41-1.23 (m, 5H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ 175.3, 71.9, 62.5, 58.8, 51.6, 47.3, 41.1, 36.5, 34.3, 22.2, 19.3, 14.5, 14.4, 12.7.

IR  $v_{\text{max}} = 3124, 2962, 2921, 2850, 1720, 1663, 1202, 1176, 1152, 1134, 1036 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>, M + H<sup>+</sup> = 240.19581, found 240.19586. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +28.5° (c = 0.8, MeOH).



#### Ethyl (3S,3aR,6S,6aS)-6-allyl-3-methyloctahydrocyclopenta[b]pyrrole-6-carboxylate (2.66)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of azido-mesylate **2.63** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq.) in THF:NaOH 1 M (10:1, 2 mL). The solution of NaOH 1 M was freshly prepared. Triphenylphosphine (73 mg, 0.278 mmol, 2.0 eq.) was added at rt. The reaction was stirred at rt overnight. The progression of the reaction could be follow by TLC and LRMS. When LRMS showed no more iminophosphorane (593.72), the reaction was diluted with brine and transferred into a separation funnel. The aqueous layer was extracted three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (3% MeOH in CHCl<sub>3</sub> with 1% MeNH<sub>2</sub> in absolute ethanol) to give the bicyclic pyrrolidine **2.66** (32 mg, 0.134 mmol) in 97% yield, as a light yellow oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.20 (10% MeOH in CHCl<sub>3</sub>, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Molecular Weight: 237.34

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.72-5.61 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 10.4, 7.1 Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.39 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.74 (bs, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 175.2, 134.3, 117.6, 72.8, 60.4, 60.2, 53.9, 46.2, 40.3, 38.4, 30.7, 22.3, 14.5, 13.6.

**IR**  $v_{\text{max}} = 3365, 3085, 2983, 2621, 2375, 2102, 1738, 1650, 1215, 1140, 916 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{14}H_{24}NO_2$ ,  $M + H^+ = 238.18016$ , found 238.18034.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +43.5° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



# 1-(*tert*-Butyl) 6-ethyl (3*S*,3a*R*,6*S*,6a*S*)-6-allyl-3-methylhexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1,6(2*H*)-dicarboxylate (2.72)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of bicyclic pyrrolidine **2.66** (31 mg, 0.130 mmol, 1.0 eq.) in dioxane:water (2:1, 1.3 mL). Et<sub>3</sub>N (27  $\mu$ L, 0.195 mmol, 1.5 eq.) and Boc<sub>2</sub>O (57 mg, 0.261 mmol, 2.0 eq.) were added at 0 °C. The reaction was warmed up at rt and was followed by TLC. The reaction was quenched with HCl 1 M and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the carbamate **2.72** (41 mg, 0.121 mmol) in 93% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.50 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>

Molecular Weight: 337.46

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 10H), 1.25-1.20 (m, 3H), 0.94-0.93 (m, 3H).

**Major rotamer** <sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz) δ 174.2, 154.2, 135.1, 117.8, 79.9, 71.8, 60.5, 58.3, 51.1, 49.0, 42.6, 36.5, 34.4, 28.5, 26.2, 14.4, 12.4.

**Minor rotamer** <sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz) δ 174.2, 154.5, 135.1, 117.7, 79.2, 71.8, 60.5, 58.5, 52.4, 47.1, 41.1, 35.2, 34.8, 28.5, 24.7, 14.2, 12.6.

IR  $v_{\text{max}} = 2977, 1729, 1702, 1480, 1456, 1402, 1368, 1256, 1222, 1167, 1117 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{19}H_{32}NO_4$ ,  $M + H^+ = 338.23258$ , found 338.23204.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : -28.7° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



1-(*tert*-Butyl) 6-ethyl (3*S*,3a*R*,6*S*,6a*S*)-6-allyl-3-methylhexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1,6(2*H*)-dicarboxylate (2.72)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of azido-mesylate **2.63** (48 mg, 0.133 mmol, 1.0 eq.) dissolved in THF:NaOH 1 M (10:1, 1.3 mL). Triphenylphosphine (70 mg, 0.267 mmol, 2.0 eq.) was added at rt. When no UV active iminophosphorane was observed on TLC or by LRMS, the solution was chilled to 0 °C and Boc<sub>2</sub>O (58 mg, 0.267 mmol, 2.0 eq.) was added. After 5 min, the reaction was completed and was diluted with brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the carbamate **2.72** (41 mg, 0.121 mmol) in 91% yield, as a colorless oil.



#### Ethyl 1-(but-3-en-1-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.74)

A flame-dried, round-bottomed 25 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of keto-ester **2.23** (150 mg, 0.960 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry THF (5 mL). NaHMDS in PhMe 0.6 M (1.76 mL, 1.056 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise at -78 °C. The colorless solution was stirred at this temperature for 30 minutes. But-3-en-1-yl triflate (400 mg, 1.920 mmol, 2.0 eq.) in 0.5 mL of THF was then added dropwise. After the addition, the solution turned slightly yellow. The reaction was gently warmed up at rt and the color changed to green lime. The solution was stirred under argon overnight at rt. The reaction was hydrolyzed and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent

was evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography (1-5% EtOAc in hexanes) to give the ketone **2.74** (115 mg, 0.546 mmol) in 57% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.50 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight : 210.27

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.82-5.72 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 2H), 4.16 (qd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.14-1.86 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 214.9, 171.0, 137.8, 115.2, 61.5, 60.4, 38.1, 33.1, 33.0, 29.3, 19.8, 14.2.

IR  $v_{max} = 3075, 2970, 2921, 1719, 1641, 1449, 1403, 1368, 1259, 1217, 1150, 1026, 913 cm<sup>-1</sup>.$ HRMS (ESI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>, M + H<sup>+</sup> = 211.13287, found 211.13308.



# Ethyl (1S,2S)-1-(but-3-en-1-yl)-2-hydroxycyclopentane-1-carboxylate (2.76)

A round-bottomed 250 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with an aqueous solution of 20% sucrose (1.23 g) in water (62 mL), Baker's yeast (4.09 g) and CuO (303 mg, 3.80 mmol, 1.0 eq.). To this resulting greyish solution was added  $\beta$ -keto-ester **2.74** (800 g, 3.80 mmol, 1.0 eq.) dropwise. The reaction was stirred at rt under air for 48 h. The suspension was then filtered over Celite. The solids were then stirred with EtOAc for 30 minutes to recover more compounds. The combined aqueous layers were extracted with EtOAc four times. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily orange residue was purified on column chromatography (5-10-20% EtOAc in hexanes) to give the alcohol **2.76** (229 mg, 1.07 mmol) in 28% yield, as a light yellow oil.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.25 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

Chemical Formula : C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight : 212.29

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.81-5.71 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.88-1.49 (m, 7H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.3, 138.2, 114.9, 79.3, 60.8, 58.1, 35.8, 32.4, 31.6, 29.6, 20.5, 14.4.

IR  $v_{max} = 3475$ , 2929, 2858, 2014, 1967, 1716, 1641, 1451, 1370, 1201, 1098, 1030, 911 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calcd. for  $C_{12}H_{21}O_3$ , M + H<sup>+</sup> = 213.14852, found 213.14852.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +28.3° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



#### Ethyl (S)-1-(but-3-en-1-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.77)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of alcohol **2.76** (69 mg, 0.325 mmol, 1.0 eq.) dissolved in wet  $CH_2Cl_2$  (1.6 mL). DMP (152 mg, 0.357 mmol, 1.1 eq.) was added at 0 °C. The reaction was warmed up at rt and was followed by TLC. The reaction was then quenched with  $Na_2S_2O_3$ :NaHCO<sub>3</sub> (7:1) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The white residue was purified on column chromatography (5% EtOAc in hexanes) to give the ketone **2.77** (61 mg, 0.290 mmol) in 89% yield, as a colorless oil.

The spectroscopic datas of ketone **2.77** were identical with all respect to ketone **2.74**.  $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +23.7° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



Ethyl (1*R*)-1-(but-3-en-1-yl)-3-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-2-oxocyclopentane-1carboxylate (2.78)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with a solution of ketone **2.77** (50 mg, 0.237 mmol, 1.0 eq.) dissolved in dry toluene (1.2 mL). NaHMDS in toluene 0.6 M (416  $\mu$ L, 0.249 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at -78 °C. The reaction was warm up at -40 °C and was stirred for 2 hours. The solution was cooled down to -78 °C again and (*S*)-methyl lactate triflate (67 mg, 0.285 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise. The reaction was warmed at -40 °C and stirred for 24 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (3-4-5% EtOAc in hexanes) to give compound **2.78** (15 mg, 0.0506 mmol) in 21% yield as a colorless oil and 1:1 mixture of diastereoisomers by <sup>1</sup>H NMR.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.45 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

# Molecular Weight: 296.36

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.81-5.71 (m, 2H), 5.03-4.94 (m, 4H), 4.25-4.08 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.24-1.77 (m, 10 H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 9H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 213.2, 213.1, 175.7, 174.4, 171.1, 169.9, 137.7, 137.7, 115.3, 115.3, 74.2, 61.6, 61.6, 61.3, 59.8, 52.1, 51.8, 51.5, 39.6, 38.8, 35.2, 32.2, 30.8, 30.2, 29.8, 29.4, 29.0, 24.0, 22.1, 14.8, 14.3, 13.8.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2918, 2850, 1725, 1642, 1455, 1247, 1200, 1158, 1033 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{16}H_{25}O_5$ ,  $M + H^+ = 297.16965$ , found 297.16947.

 $[\alpha]_{\mathbf{D}}$ : +20.0° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



#### Ethyl 2-oxo-1-(2-oxopropyl)cyclopentane-1-carboxylate (2.82)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a solution of olefin **2.20** (40 mg, 0.203 mmol, 1.0 eq.) dissolved in DMF:water (7:1, 1.3 mL). To this solution were added PdCl<sub>2</sub> (3.6 mg, 0.0203 mmol, 0.1 eq.) and Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (8.1 mg, 0.0407 mmol, 0.2 eq.) at rt. The flask was equipped with a balloon of O<sub>2</sub> (1 atm) and the reaction was heated at 65 °C for 30 h. The solution was diluted with brine and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (5-10-20% EtOAc in hexanes) to give the methyl ketone **2.82** (21 mg, 0.0989 mmol) in 49% yield, as a colorless oil.

 $\mathbf{R}_{f}$ : 0.10 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

# Chemical Formula : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

# Molecular Weight : 212.24

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 215.0, 205.5, 170.7, 61.8, 57.5, 47.6, 37.8, 33.4, 30.1, 19.9, 14.1. **IR**  $v_{max} = 2965$ , 2933, 2859, 1756, 1722, 1408, 1367, 1230, 1170, 1150, 1115, 1030 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI)** calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>, M + H<sup>+</sup> = 213.11214, found 213.11157.





A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with  $PdCl_2(PhCN)_2$  (7 mg, 0.0183 mmol, 0.12 eq.), anhydrous  $CuCl_2$  (3 mg, 0.0183 mmol, 0.12 eq.) and  $AgNO_2$  (2 mg, 0.00917 mmol, 0.06 eq.). The flask was sparged with  $O_2$  (1 atm, balloon) for 1 minute. The olefin **2.20** (30 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.) dissolved in *t*BuOH (2.3 mL) and MeNO<sub>2</sub> (0.15 mL) was added to the yellowish solution. The deep purple solution was stirred under  $O_2$  atmosphere overnight at rt. The reaction was dilute with water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica chromatography (5-10-20-30% EtOAc in hexanes) to give a mixture of aldehyde **2.75** and methyl ketone **2.82** (33 mg, 0.152 mmol) in 99% yield, as a colorless oil. The mixture couldn't be separated by column chromatography and the ratio 2:1 (aldehyde:methyl ketone) was determined by <sup>1</sup>H NMR.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 214.7, 201.2, 171.3, 59.0, 39.6, 38.1, 34.2, 29.8, 25.5, 19.7, 14.2.



Ethyl 1-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (2.84)

A round-bottomed 10 mL flask with a magnetic stirring bar was charged with a mixture of aldehyde **2.75** and methyl ketone **2.82** (125 mg, 0.588 mol, 1.0 eq.) dissolved in *t*BuOH (12 mL) and 2-methyl-2-butene (3 mL). The solution was cooled to 0 °C and NaClO<sub>2</sub> (400 mg, 4.41 mmol, 7.5 eq.) in 3 mL of water was added followed by NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (530 mg, 4.41 mmol, 7.5 eq.) in 3 mL of water. The reaction was warmed up at rt and was stirred opened flask under air overnight. The reaction was then diluted with EtOAc and water. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent gave the analytically pure carboxylic acid and methyl ketone. This crude mixture was then dissolved in benzene:MeOH (3:1, 3.2 mL). TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M solution in hexanes was added dropwise at rt until the disappearance of the yellow color was not observed anymore. The reaction was diluted with water and the aqueous layer was extracted three times

with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (5-10-15% EtOAc in hexanes) to give the methyl ester **2.84** (90 mg, 0.371 mmol) in 95% yield over two steps, as a colorless oil. This yield was calculated with respect to the aldehyde.

 $\mathbf{R}_f$ : 0.15 (20% EtOAc in hexanes, revealed with KMnO<sub>4</sub>).

**Chemical Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

Molecular Weight : 242.27

<sup>1</sup>**H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.56-2.14 (m, 6H), 2.08-1.84 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 214.5, 173.6, 171.1, 61.7, 59.4, 51.8, 38.0, 33.8, 29.7, 28.5, 19.7, 14.2.

**IR**  $v_{\text{max}} = 2953, 1726, 1674, 1443, 1368, 1169, 1108, 1027 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)** calcd. for  $C_{12}H_{18}NaO_5$ , M + Na<sup>+</sup> = 265.10464, found 265.10420.





Cl

Annexe II - Spectres RMN



 $\overbrace{-1.46}^{1.46}$ 

-18000 -17000 -16000 -15000 -14000 -13000 -12000 -11000 -10000 -9000 -8000 -7000









210

116














































-12000

-11000

-10000

-9000









15.214.4

-25000

-20000

-15000







8.0

































**Annexe III - Rapports cristallographiques** 



## CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C14 H20 O4 COMPOUND (robe10)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Robert D. Giacometti.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C14 H20 O4. Identification code robe10 Empirical formula С14 Н20 О4 Formula weight 252.30 Temperature 100K Wavelength 1.54178 Å Crystal system Triclinic Space group Ρ1  $a = 7.8212(1) \text{ Å} \quad \alpha = 91.379(1)^{\circ}$ Unit cell dimensions b = 9.2111(1) Å  $\beta$  = 110.414(1)°  $c = 9.8815(1) \text{ Å} \gamma = 95.277(1)^{\circ}$ 663.142(13)Å<sup>3</sup> Volume Ζ 2 Density (calculated) 1.264 g/cm<sup>3</sup> Absorption coefficient 0.750 mm<sup>-1</sup> F(000) 272 Crystal size 0.06 x 0.04 x 0.02 mm Theta range for data collection 4.78 to  $70.65^{\circ}$  $-9 \le h \le 9$ ,  $-11 \le k \le 10$ ,  $-12 \le \ell \le 12$ Index ranges Reflections collected 16914  $4186 [R_{int} = 0.022]$ Independent reflections Semi-empirical from equivalents Absorption correction Max. and min. transmission 0.9851 and 0.8538 Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup> Refinement method Data / restraints / parameters 4186 / 3 / 329 Goodness-of-fit on  $F^2$ 1.041 Final R indices [I>2sigma(I)] R<sub>1</sub> = 0.0299, wR<sub>2</sub> = 0.0788 R indices (all data)  $R_1 = 0.0313$ ,  $wR_2 = 0.0802$ Absolute structure parameter 0.16(12) 0.210 and  $-0.188 \text{ e/Å}^3$ Largest diff. peak and hole 154

**Table 2.** Atomic coordinates (x  $10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x  $10^3$ ) for C14 H20 O4.

	х	У	Z	Ueq
0(11)	6063(1)	9114(1)	8400(1)	26(1)
0(12)	4768(2)	8887(2)	10080(2)	35(1)
0(14)	5841(2)	6446(1)	5889(1)	25(1)
0(15)	6050(1)	8773(1)	5280(1)	24(1)
C(11)	6119(2)	9209(2)	9785(2)	25(1)
C(12)	8037(2)	9780(2)	10784(2)	26(1)
C(13)	9242(2)	9437(2)	9894(2)	22(1)
C(14)	9931(2)	7904(2)	10004(2)	26(1)
C(15)	8763(2)	7034(2)	8579(2)	23(1)
C(16)	8265(2)	8190(2)	7465(2)	21(1)
C(17)	7892(2)	9462(2)	8324(2)	21(1)
C(18)	8521(3)	9257(3)	12303(2)	35(1)
C(19)	6581(2)	7674(2)	6140(2)	21(1)
C(110)	4529(2)	8391(2)	3927(2)	26(1)
C(111)	3910(2)	9793(2)	3284(2)	30(1)
C(112)	9890(2)	8710(2)	6968(2)	22(1)
C(113)	10274(2)	7573(2)	6031(2)	24(1)
C(114)	11866(2)	7012(2)	6352(2)	30(1)
0(21)	6648(1)	4256(1)	-94(1)	24(1)
0(22)	7818(2)	3019(2)	-1465(1)	30(1)
0(23)	6879(2)	5802(1)	2838(1)	27(1)
0(24)	6544(1)	3454(1)	3353(1)	23(1)
C(21)	6525(2)	3552(2)	-1343(2)	23(1)
C(22)	4624(2)	3585(2)	-2456(2)	24(1)
C(23)	3466(2)	3835(2)	-1511(2)	21(1)
C(24)	2764(2)	2466(2)	-896(2)	24(1)
C(25)	3902(2)	2541(2)	736(2)	22(1)
C(26)	4461(2)	4173(2)	1137(2)	20(1)
C(27)	4871(2)	4715(2)	-178(2)	21(1)
C(28)	4032(2)	2301(2)	-3572(2)	33(1)
C(29)	6108(2)	4584(2)	2518(2)	20(1)
C(210)	7968(2)	3795(2)	4772(2)	24(1)
C(211)	8600(2)	2370(2)	5362(2)	25(1)
C(212)	2855(2)	4963(2)	1280(2)	24(1)
C(213)	2383(2)	4516(2)	2569(2)	31(1)
C(214)	838(3)	3757(3)	2476(2)	47(1)

 ${\rm U}_{\mbox{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

**Table 3.** Hydrogen coordinates (x  $10^4$ ) and isotropic displacement parameters (Å $^2$  x  $10^3$ ) for C14 H20 O4.

	X	У	Z	Ueq
H(12)	8077	10868	10871	31
H(13)	10290	10216	10091	26
H(14A)	11247	7983	10124	31
H(14B)	9769	7418	10841	31
H(15A)	9474	6316	8309	28
H(15B)	7646	6510	8666	28
H(17)	8020	10422	7898	26
H(18A)	7693	9618	12753	53
H(18B)	9790	9629	12879	53
H(18C)	8392	8187	12260	53
H(11A)	3512	7806	4108	31
H(11B)	4930	7809	3258	31
H(11C)	3417	10318	3916	44
H(11D)	2955	9580	2328	44
H(11E)	4955	10398	3187	44
H(11F)	9605	9599	6425	27
H(11G)	11006	8971	7832	27
H(113)	9319	7231	5152	29
H(11H)	12849	7330	7223	36
H(11I)	12020	6293	5711	36
Н(22)	4656	4488	-2991	29
Н(23)	2434	4418	-2016	26
H(24A)	1443	2468	-1052	29
H(24B)	2936	1565	-1377	29
H(25A)	3157	2122	1290	26
Н(25В)	4996	2005	926	26
Н(27)	4835	5793	-254	25
H(28A)	4857	2323	-4126	49
H(28B)	2774	2365	-4229	49
H(28C)	4084	1386	-3080	49
H(21A)	7472	4303	5425	29
H(21B)	9006	4437	4683	29
H(21C)	7556	1738	5425	37
H(21D)	9542	2556	6327	37
H(21E)	9114	1890	4718	37
H(21F)	3200	6032	1369	29
H(21G)	1760	4736	393	29
H(213)	3252	4798	3505	37
H(21H)	-57	3459	1555	56
H(21I)	615	3505	3331	56

Table 4. Anisotropic parameters (Å  $^2$  x 10  $^3)$  for C14 H20 04.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
0(11)	18(1)	30(1)	27(1)	-1(1)	5(1)	4(1)
0(12)	24(1)	39(1)	42(1)	-5(1)	15(1)	0(1)
0(14)	23(1)	21(1)	28(1)	0(1)	8(1)	0(1)
0(15)	22(1)	20(1)	23(1)	4(1)	0(1)	1(1)
C(11)	23(1)	22(1)	31(1)	-2(1)	9(1)	6(1)
C(12)	23(1)	25(1)	29(1)	-2(1)	9(1)	0(1)
C(13)	19(1)	22(1)	23(1)	2(1)	5(1)	2(1)
C(14)	26(1)	26(1)	24(1)	4(1)	5(1)	7(1)
C(15)	23(1)	20(1)	26(1)	3(1)	7(1)	4(1)
C(16)	19(1)	20(1)	23(1)	4(1)	6(1)	4(1)
C(17)	18(1)	20(1)	24(1)	2(1)	5(1)	3(1)
C(18)	31(1)	45(1)	31(1)	0(1)	12(1)	0(1)
C(19)	18(1)	22(1)	23(1)	1(1)	9(1)	3(1)
C(110)	22(1)	26(1)	24(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(111)	26(1)	28(1)	26(1)	2(1)	-2(1)	3(1)
C(112)	19(1)	22(1)	24(1)	4(1)	5(1)	1(1)
C(113)	22(1)	25(1)	25(1)	3(1)	9(1)	0(1)
C(114)	24(1)	30(1)	38(1)	0(1)	13(1)	3(1)
0(21)	18(1)	27(1)	26(1)	1(1)	8(1)	1(1)
0(22)	24(1)	31(1)	39(1)	-1(1)	14(1)	6(1)
0(23)	27(1)	21(1)	28(1)	1(1)	4(1)	0(1)
0(24)	22(1)	21(1)	22(1)	3(1)	2(1)	3(1)
C(21)	24(1)	20(1)	27(1)	4(1)	10(1)	2(1)
C(22)	24(1)	28(1)	24(1)	4(1)	10(1)	5(1)
C(23)	20(1)	22(1)	22(1)	4(1)	7(1)	5(1)
C(24)	21(1)	24(1)	24(1)	2(1)	6(1)	1(1)
C(25)	21(1)	20(1)	22(1)	3(1)	5(1)	2(1)
C(26)	18(1)	21(1)	22(1)	4(1)	7(1)	4(1)
C(27)	19(1)	20(1)	25(1)	4(1)	8(1)	5(1)
C(28)	27(1)	42(1)	29(1)	-6(1)	10(1)	3(1)
C(29)	17(1)	22(1)	23(1)	2(1)	7(1)	5(1)
C(210)	22(1)	26(1)	20(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(211)	22(1)	26(1)	24(1)	5(1)	5(1)	5(1)
C(212)	20(1)	27(1)	24(1)	2(1)	7(1)	8(1)
C(213)	25(1)	42(1)	28(1)	4(1)	10(1)	13(1)
C(214)	27(1)	76(2)	43(1)	15(1)	16(1)	10(1)

-2 
$$\pi^2$$
 [  $h^2 a^{\star 2} U_{11} + \ldots + 2 h k a^{\star} b^{\star} U_{12}$  ]

O(11)-C(11)	1.354(2)	C(12)-C(13)-C(14)	117.32(14)
O(11)-C(17)	1.4651(17)	C(17)-C(13)-C(14)	105.26(13)
O(12)-C(11)	1.205(2)	C(15)-C(14)-C(13)	106.06(13)
O(14)-C(19)	1.201(2)	C(16)-C(15)-C(14)	104.40(13)
O(15)-C(19)	1.338(2)	C(19)-C(16)-C(15)	112.66(13)
O(15)-C(110)	1.4550(18)	C(19)-C(16)-C(17)	111.27(12)
C(11)-C(12)	1.516(2)	C(15) - C(16) - C(17)	102.56(13)
C(12)-C(18)	1.516(2)	C(19)-C(16)-C(112)	109.18(12)
C(12)-C(13)	1.543(2)	C(15) -C(16) -C(112)	112.13(13)
C(13)-C(17)	1.545(2)	C(17) -C(16) -C(112)	108.87(13)
C(13) -C(14)	1.550(2)	O(11) - C(17) - C(16)	107.74(12)
C(14) - C(15)	1.541(2)	O(11) - C(17) - C(13)	105.38(12)
C(15) - C(16)	1.527(2)	C(16) - C(17) - C(13)	106.36(12)
C(16) - C(19)	1.526(2)	O(14) - C(19) - O(15)	124.38(15)
C(16) - C(17)	1.538(2)	O(14) - C(19) - C(16)	124.78(15)
C(16) - C(112)	1.556(2)	O(15) - C(19) - C(16)	110.83(13)
C(110) - C(111)	1,498(3)	O(15) - C(110) - C(111)	107.17(13)
C(112) - C(113)	1,499(2)	C(113) - C(112) - C(16)	112.82(14)
C(113) - C(114)	1.330(2)	C(114) - C(113) - C(112)	124.20(16)
O(21) - C(21)	1.350(2)	C(21) = O(21) = C(27)	110.93(11)
O(21) - C(27)	1,4648(17)	C(29) - O(24) - C(210)	115.73(13)
O(22) - C(21)	1.205(2)	O(22) - C(21) - O(21)	121.12(14)
O(23) - C(29)	1.204(2)	O(22) - C(21) - C(22)	128.86(15)
O(24) - C(29)	1.338(2)	O(21) - C(21) - C(22)	110.01(13)
O(24) - C(210)	1.4593(18)	C(21) - C(22) - C(28)	113.70(15)
C(21) - C(22)	1.513(2)	C(21) - C(22) - C(23)	102.52(13)
C(22) - C(28)	1.520(2)	C(28) - C(22) - C(23)	119.12(14)
C(22) - C(23)	1.537(2)	C(22) - C(23) - C(27)	102.12(12)
C(23) - C(27)	1.541(2)	C(22) - C(23) - C(24)	116.84(14)
C(23) –C(24)	1.551(2)	C(27) - C(23) - C(24)	104.77(12)
		C(25) - C(24) - C(23)	106.50(12)
C(24)-C(25)	1.542(2)	C(26) - C(25) - C(24)	104.21(13)
C(25) - C(26)	1.529(2)	C(29) - C(26) - C(27)	110.49(12)
C(26) - C(29)	1.524(2)	C(29) - C(26) - C(25)	116.53(13)
C(26) - C(27)	1.528(2)	C(27) - C(26) - C(25)	102.53(13)
C(26) - C(212)	1.555(2)	C(29) - C(26) - C(212)	106.74(12)
C(210) - C(211)	1.503(2)	C(27) - C(26) - C(212)	108.44(13)
C(212) -C(213)	1.501(2)	C(25) - C(26) - C(212)	111.89(13)
C(213) - C(214)	1.312(3)	O(21) - C(27) - C(26)	107.73(12)
		O(21) - C(27) - C(23)	104.78(12)
C(11)-O(11)-C(17)	111.16(12)	C(26) - C(27) - C(23)	106.50(12)
C(19) - O(15) - C(110)	115.93(13)	O(23) - C(29) - O(24)	124.18(15)
O(12) - C(11) - O(11)	121.23(15)	O(23) - C(29) - C(26)	123.41(15)
O(12) - C(11) - C(12)	128.86(16)	O(24) - C(29) - C(26)	112.36(14)
O(11) - C(11) - C(12)	109.91(14)	O(24) - C(210) - C(211)	107.18(13)
C(11) - C(12) - C(18)	113.62(15)	C(213) - C(212) - C(26)	112.06(14)
C(11) - C(12) - C(13)	103.10(13)	C(214) - C(213) - C(212)	123.74(18)
C(18) - C(12) - C(13)	119.01(14)		(10)
C(12) - C(13) - C(17)	102.23(12)		
	()		



ORTEP view of asymmetric unit of the C14 H20 O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.


ORTEP view of "Molecule 1" in the asymmetric unit of the C14 H20 O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.



ORTEP view of "Molecule 2" in the asymmetric unit of the C14 H20 O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

### REFERENCES

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008 ). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2008) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdMX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.



CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF C16 H26 F3 N O4 COMPOUND (ROBE21)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Robert D. Giacometti.

Identification code ROBE21 Empirical formula C16 H26 F3 N O4 Formula weight 353.38 Temperature 150K Wavelength 1.54178 Å Crystal system Monoclinic Space group P21  $a = 8.0083(4) \text{ Å} \quad \alpha = 90^{\circ}$ Unit cell dimensions  $b = 9.8716(4) \text{ Å} \qquad \beta = 92.414(3)^{\circ}$  $c = 11.7616(6) \text{ Å} \quad \gamma = 90^{\circ}$ 928.99(8)Å<sup>3</sup> Volume 2 Ζ Density (calculated) 1.263 g/cm<sup>3</sup>  $0.934 \text{ mm}^{-1}$ Absorption coefficient F(000) 376 0.20 x 0.07 x 0.03 mm Crystal size Theta range for data collection 3.761 to 71.004° Index ranges  $-9 \le h \le 9$ ,  $-12 \le k \le 11$ ,  $-14 \le \ell \le 14$ Reflections collected 12291 Independent reflections  $3268 [R_{int} = 0.051]$ Absorption correction Semi-empirical from equivalents Max. and min. transmission 0.7534 and 0.5956 Full-matrix least-squares on  $F^2$ Refinement method Data / restraints / parameters 3268 / 394 / 364 Goodness-of-fit on  $F^2$ 1.051 Final R indices [I>2sigma(I)] R<sub>1</sub> = 0.0700, wR<sub>2</sub> = 0.2029 R indices (all data)  $R_1 = 0.0775, wR_2 = 0.2155$ 0.04(13) Absolute structure parameter

Table 1. Crystal data and structure refinement for C16 H26 F3 N 04.

165

Largest diff. peak and hole  $$0.465$ and $-0.256$ e/Å^3$$ 

166

Table 2. Atomic coordinates (x  $10\,^4)$  and equivalent isotropic displacement parameters (Å  $^2$  x  $10\,^3)$  for C16 H26 F3 N 04.

	0cc.	Х	У	Z	Ueq
0(3)	1	9185(6)	-945(4)	1460(3)	72(1)
0(4)	1	9103(7)	1284(5)	1429(4)	79(1)
N(1)	1	-739(5)	3907(5)	508(3)	56(1)
C(1)	1	-2532(7)	3923(6)	85(5)	67(1)
C(2)	1	-3023(6)	5386(6)	192(5)	66(1)
C(3)	1	-2152(5)	5801(5)	1313(4)	54(1)
C(4)	1	-2886(6)	5223(7)	2414(4)	67(1)
C(5)	1	-1549(7)	4272(6)	2962(4)	66(1)
C(6)	1	91(6)	4772(5)	2488(4)	59(1)
C(7)	1	-426(5)	5141(5)	1265(3)	49(1)
C(8)	1	-4913(9)	5602(11)	110(9)	105(2)
C(12)	1	688(6)	6038(6)	3164(5)	64(1)
C(13)	1	2413(8)	6605(8)	2859(6)	78(2)
C(14)	1	2782(9)	7911(10)	3475(9)	106(3)
C(15)	1	8833(4)	164(5)	1830(3)	47(1)
C(16)	1	7946(5)	109(5)	2961(4)	68(1)
F(1A)	0.28	7350(20)	1240(11)	3346(13)	104(5)
F(2A)	0.28	8922(15)	-437(18)	3804(7)	90(4)
F(3A)	0.28	6629(14)	-763(14)	2867(11)	85(4)
0(1A)	0.28	2097(17)	3143(13)	1808(11)	61(5)
0(2A)	0.28	1322(17)	2988(11)	3579(9)	70(4)
C(9A)	0.28	1278(9)	3553(7)	2574(9)	59(4)
C(10A)	0.28	2600(20)	1880(16)	3720(13)	79(5)
C(11A)	0.28	2630(20)	1437(19)	4737(13)	113(9)
F(1B)	0.54	6631(8)	991(9)	2900(7)	86(2)
F(2B)	0.54	8936(10)	605(12)	3792(5)	102(3)
F(3B)	0.54	7349(14)	-1060(7)	3213(8)	101(3)
O(1B)	0.54	2336(10)	3510(9)	1637(8)	62(3)
O(2B)	0.54	1891(9)	3210(7)	3454(7)	68(2)
C(9B)	0.54	1563(7)	3765(5)	2468(7)	63(3)
C(10B)	0.54	3234(13)	2154(11)	3489(10)	71(3)
C(11B)	0.54	3260(15)	1573(14)	4477(10)	86(3)
F(1C)	0.18	6292(10)	120(30)	2821(14)	103(5)
F(2C)	0.18	8330(30)	-1007(16)	3565(13)	91(5)
F(3C)	0.18	8350(30)	1138(16)	3658(11)	87(5)
O(1C)	0.18	2626(16)	3597(18)	1981(12)	59(6)
O(2C)	0.18	2015(17)	3711(16)	3788(9)	68(4)
C(9C)	0.18	1715(11)	3965(7)	2712(9)	61(5)
C(10C)	0.18	3270(20)	2600(20)	4025(13)	73(5)
C(11C)	0.18	3401(16)	2391(19)	5096(9)	135(11)

 ${\rm U}_{\mbox{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Table 3.	Hydrog	en coo	ordin	ates	(x	10 <sup>4</sup> )	and	isotropic	displacement	ī
parameter	rs (Å <sup>2</sup> :	x 10 <sup>3</sup> )	for	C16	H26	F3	N 04.			

	Occ.	X	У	Z	Ueq
н (ЛЪ)	1		3033		67
H(4A)	⊥ 1	-500	3067	9/5	67
П(ЧD) Н(1Д)	1	-3225	3337	559	81
H(1R)	1 1	-2644	3616	-716	81
H(2)	1	-2514	5906	-436	79
н(3)	1	-2017	6809	1361	65
н (ЛС)	1	-31/3	5967	29/3	81
H(4C)	1	-3928	1715	2243	81
H(5A)	1	-1522	4715	3802	79
II (JA) U (5D)	1	_1768	3318	2744	79
II (JB) II (7)	1	300	5771	031	59
H(8A)	⊥ 1	-5378	5177	-586	157
H(8B)	1	-5156	6575	92	157
H(8C)	1	-5/18	5193	773	157
П(0С) Ц(12Л)	1	728	5811	3985	76
II (12A) U (12D)	1	-155	6763	3042	76
II (12D) II (13D)	1	-100	5933	3067	9.4
H(13B)	⊥ 1	2428	6760	2028	94
$\Pi(IJD)$ $\Pi(IJD)$	⊥ 1	2420	7757	12020	150
II (14A) U (14D)	1	1930	8587	3253	150
$\Pi(14D)$	1	3885	8244	3275	150
$\Pi(14C)$	1 28	2222	1132	31.97	100
H(10R)	0.20	3718	2234	3542	95
П(10D) П(11Л)	0.20	1846	1956	5191	170
II (11A) U (11D)	0.28	3764	1537	5080	170
н(11C)	0.20	2317	179	1731	170
H(10C)	0.20	3007	1475	2882	86
П(10С)	0.54	1331	2579	2002	86
П(10D) Ц(11D)	0.54	4331	1013	1656	120
II (エエレ) ロ (11 戸)	0.54	2118	830	4050	129
н(11E) н(11E)	0.54	2971	2235	5057	129
н (10в)	0.12	2903	1765	3627	88
н (10в) н (10 <b>г</b> )	0.10	4367	2872	37/1	88
н (11с)	0.10	4586	2012	53/1	202
н (11ч)	0.10	2879	1500	5271	202
н (11т)	0.18	2841	3120	5497	202
	0.10	2011	0120	5151	202

# Table 4. Anisotropic parameters (Å $^2$ x 10 $^3)$ for C16 H26 F3 N 04.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
0(3)	109(3)	35(2)	77(2)	4(2)	39(2)	4(2)
0(4)	122(3)	31(2)	86(2)	7(2)	32(2)	2(2)
N(1)	74(2)	32(2)	62(2)	2(2)	14(2)	1(2)
C(1)	74(3)	57(3)	72(3)	-10(2)	10(2)	-16(2)
C(2)	57(2)	60(3)	80(3)	11(2)	-3(2)	-3(2)
C(3)	55(2)	32(2)	76(3)	0(2)	5(2)	0(2)
C(4)	65(2)	60(3)	78(3)	-9(3)	19(2)	1(2)
C(5)	88(3)	45(3)	67(3)	1(2)	23(2)	3(2)
C(6)	73(3)	39(2)	64(2)	4(2)	6(2)	16(2)
C(7)	55(2)	32(2)	61(2)	3(2)	6(2)	4(2)
C(8)	64(3)	122(7)	126(6)	7(5)	-20(3)	5(4)
C(12)	62(2)	65(3)	64(3)	-1(2)	1(2)	7(2)
C(13)	70(3)	84(4)	80(3)	-1(3)	1(3)	4(3)
C(14)	72(4)	103(6)	140(7)	-22(5)	-18(4)	-17(3)
C(15)	51(2)	32(2)	58(2)	2(2)	6(2)	-3(2)
C(16)	72(3)	55(3)	77(3)	-1(3)	22(2)	5(3)
F(1A)	109(9)	83(8)	124(10)	-18(8)	54(8)	27(8)
F(2A)	127(9)	91(9)	54(5)	6(6)	19(6)	9(8)
F(3A)	83(7)	60(7)	114(8)	34(7)	36(6)	-3(6)
O(1A)	57(7)	23(7)	105(9)	6(6)	13(6)	14(6)
O(2A)	80(7)	48(6)	79(6)	26(5)	-20(5)	5(6)
C(9A)	69(8)	29(7)	78(8)	3(7)	-1(7)	17(7)
C(10A)	70(10)	81(10)	85(10)	-2(9)	-19(9)	3(9)
C(11A)	126(14)	106(13)	108(12)	1(10)	4(11)	25(11)
F(1B)	66(3)	73(5)	123(5)	-8(4)	38(3)	16(3)
F(2B)	125(6)	124(7)	57(3)	-4(4)	-1(3)	10(6)
F(3B)	129(7)	55(4)	124(6)	26(4)	69(5)	10(5)
O(1B)	63(4)	35(5)	90(5)	5(4)	7(4)	4 (4)
O(2B)	66(4)	49(4)	88(4)	16(3)	2(3)	4(4)
C(9B)	72(5)	38(5)	78(5)	16(4)	2(5)	6(4)
C(10B)	64(6)	67(7)	85(7)	13(5)	29(5)	20(5)
C(11B)	72(6)	85(7)	103(7)	18(6)	24(5)	38(5)
F(1C)	89(9)	88(10)	136(10)	0(11)	51(8)	9(10)
F(2C)	121(11)	66(9)	89(9)	22(8)	46(9)	4(10)
F(3C)	121(11)	70(9)	69(8)	13(8)	3(9)	15(10)
O(1C)	53(10)	37(10)	85(11)	-15(8)	-10(9)	13(8)
O(2C)	73(7)	55(7)	77(7)	11(6)	-5(6)	8(6)
C(9C)	70(9)	33(9)	82(10)	10(9)	10(9)	6(9)
C(10C)	82(10)	61(11)	78(11)	1(9)	23(10)	20(9)
C(11C)	113(19)	130(20)	160(20)	12(19)	-27(18)	36(18)

-2 
$$\pi^2$$
 [  $h^2 a^{*2} U_{11} + \ldots + 2 h k a^{*} b^{*} U_{12}$  ]

O(3)-C(15)	1.216(6)	C(5)-C(6)-C(9A)	105.2(5)
O(4) - C(15)	1.224(6)	C(7) - C(6) - C(9C)	118.6(5)
N(1)-C(1)	1.500(7)	C(5)-C(6)-C(9C)	120.2(5)
N(1)-C(7)	1.524(6)	C(7)-C(6)-C(9B)	108.5(5)
C(1) - C(2)	1.504(8)	C(5) - C(6) - C(9B)	117.8(4)
C(2) - C(3)	1.521(7)	C(7) - C(6) - C(12)	111.0(4)
C(2) - C(8)	1.528(8)	C(5) - C(6) - C(12)	108.9(4)
C(3) - C(7)	1.532(6)	C(9A) - C(6) - C(12)	115.0(5)
C(3) - C(4)	1.553(7)	C(9C) - C(6) - C(12)	95.1(5)
C(4) - C(5)	1.545(8)	C(9B)-C(6)-C(12)	108.0(4)
C(5)-C(6)	1.529(8)	N(1)-C(7)-C(6)	113.1(4)
C(6) - C(7)	1.524(6)	N(1) - C(7) - C(3)	103.6(3)
C(6)-C(9a)	1.534(8)	C(6) - C(7) - C(3)	106.1(4)
C(6) - C(9c)	1.539(8)	C(6) - C(12) - C(13)	115.7(5)
C(6)-C(9b)	1.543(7)	C(14)-C(13)-C(12)	111.0(6)
C(6)-C(12)	1.546(7)	O(3)-C(15)-O(4)	129.0(4)
C(12)-C(13)	1.547(8)	O(3) - C(15) - C(16)	113.6(4)
C(13)-C(14)	1.502(11)	O(4)-C(15)-C(16)	117.4(4)
C(15)-C(16)	1.535(6)	F(3B)-C(16)-F(2B)	112.1(6)
C(16)-F(3b)	1.289(7)	F(1C)-C(16)-F(3C)	106.6(8)
C(16)-F(1a)	1.302(8)	F(1C)-C(16)-F(2C)	106.2(8)
C(16)-F(2b)	1.326(7)	F(3C)-C(16)-F(2C)	104.8(8)
C(16)-F(1c)	1.329(9)	F(1A)-C(16)-F(2A)	107.2(7)
C(16)-F(3c)	1.337(9)	F(1A)-C(16)-F(3A)	106.1(7)
C(16)-F(2c)	1.340(9)	F(2A)-C(16)-F(3A)	103.3(7)
C(16)-F(2a)	1.349(8)	F(3B)-C(16)-F(1B)	106.8(5)
C(16)-F(3a)	1.363(8)	F(2B)-C(16)-F(1B)	103.9(6)
C(16)-F(1b)	1.366(6)	F(3B)-C(16)-C(15)	114.9(5)
O(1a)-C(9a)	1.206(10)	F(1A)-C(16)-C(15)	117.4(7)
O(2a)-C(9a)	1.306(10)	F(2B)-C(16)-C(15)	110.0(5)
O(2a)-C(10a)	1.503(11)	F(1C)-C(16)-C(15)	112.8(7)
C(10a)-C(11a)	1.273(13)	F(3C)-C(16)-C(15)	113.2(7)
O(1b)-C(9b)	1.206(9)	F(2C)-C(16)-C(15)	112.6(7)
O(2b)-C(9b)	1.298(9)	F(2A)-C(16)-C(15)	112.1(6)
O(2b)-C(10b)	1.497(10)	F(3A)-C(16)-C(15)	109.7(6)
C(10b)-C(11b)	1.295(13)	F(1B)-C(16)-C(15)	108.4(5)
O(1c)-C(9c)	1.206(10)	C(9A)-O(2A)-C(10A)	113.8(8)
O(2c) - C(9c)	1.303(10)	O(1A)-C(9A)-O(2A)	122.5(7)
O(2c) - C(10c)	1.502(12)	O(1A) - C(9A) - C(6)	124.7(8)
C(10c)-C(11c)	1.277(13)	O(2A)-C(9A)-C(6)	112.8(7)
		C(11A)-C(10A)-O(2A)	109.9(11)
C(1) - N(1) - C(7)	108.5(4)	C(9B)-O(2B)-C(10B)	115.9(7)
N(1) - C(1) - C(2)	103.5(4)	O(1B)-C(9B)-O(2B)	123.0(7)
C(1) - C(2) - C(3)	102.6(4)	O(1B)-C(9B)-C(6)	124.4(7)
C(1) - C(2) - C(8)	113.0(6)	O(2B)-C(9B)-C(6)	112.6(6)
C(3) - C(2) - C(8)	115.7(6)	C(11B)-C(10B)-O(2B)	108.5(9)
C(2) - C(3) - C(7)	103.6(4)	C(9C) = O(2C) = C(10C)	114.5(9)
C(2) - C(3) - C(4)	104 2(4)	O(1C) - C(9C) - O(2C)	122.8(8)
C(7) - C(3) - C(4)	107.0(4)	U(1C) - C(9C) - C(6)	124.5(8)
C(5) - C(4) - C(3)	$\downarrow \cup / . \cup (4)$	U(2C) - C(9C) - C(6)	112.7(7)
C(6) = C(5) = C(4)	104.0(4)	C(IIC)-C(IUC)-O(2C)	TNA'3(TT)
C(7) = C(6) = C(5)	112.0(4)		
C(7) - C(6) - C(9A)	113.1(3)		

		O(3)-C(15)-C(16)-F(2C) 26.6(13)
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	22.3(5)	O(4)-C(15)-C(16)-F(2C) -152.8(13)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-39.5(5)	O(3)-C(15)-C(16)-F(2A) 63.1(9)
N(1)-C(1)-C(2)-C(8)	-164.8(5)	O(4)-C(15)-C(16)-F(2A) -116.3(9)
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	42.1(5)	O(3)-C(15)-C(16)-F(3A) -51.0(9)
C(8)-C(2)-C(3)-C(7)	165.7(6)	O(4)-C(15)-C(16)-F(3A) 129.6(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-71.8(5)	O(3)-C(15)-C(16)-F(1B) -135.4(6)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	51.7(7)	O(4)-C(15)-C(16)-F(1B) 45.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	114.3(5)	C(10A)-O(2A)-C(9A)-O(1A) 5.7(13)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	0.8(5)	C(10A)-O(2A)-C(9A)-C(6) -174.2(13)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	23.1(5)	C(7)-C(6)-C(9A)-O(1A) 19.4(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-37.8(5)	C(5)-C(6)-C(9A)-O(1A) 130.6(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(9A)	-156.3(5)	C(9C)-C(6)-C(9A)-O(1A) -90.7(13)
C(4)-C(5)-C(6)-C(9C)	-172.1(6)	C(9B)-C(6)-C(9A)-O(1A) -51(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(9B)	-156.8(5)	C(12)-C(6)-C(9A)-O(1A) -109.5(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(12)	79.9(5)	C(7)-C(6)-C(9A)-O(2A) -160.7(7)
C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	117.9(4)	C(5)-C(6)-C(9A)-O(2A) -49.5(7)
C(1)-N(1)-C(7)-C(3)	3.6(5)	C(9C)-C(6)-C(9A)-O(2A) 89.2(13)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-73.7(4)	C(9B)-C(6)-C(9A)-O(2A) 129(2)
C(9A)-C(6)-C(7)-N(1)	39.2(6)	C(12) - C(6) - C(9A) - O(2A) 70.4(8)
C(9C)-C(6)-C(7)-N(1)	61.5(6)	C(9A)-O(2A)-C(10A)-C(11A) 176.2(10)
C(9B)-C(6)-C(7)-N(1)	51.6(5)	C(10B) - O(2B) - C(9B) - O(1B) - 3.8(8)
C(12) - C(6) - C(7) - N(1)	170.1(4)	C(10B) - O(2B) - C(9B) - C(6) 176.3(8)
C(5) - C(6) - C(7) - C(3)	39.2(4)	C(7) - C(6) - C(9B) - O(1B) 11.5(5)
C(9A) - C(6) - C(7) - C(3)	152.0(5)	C(5) - C(6) - C(9B) - O(1B) 127.4(6)
C(9C) - C(6) - C(7) - C(3)	174.4(5)	C(9A) - C(6) - C(9B) - O(1B) 125(2)
C(9B) - C(6) - C(7) - C(3)	164.5(4)	C(9C) - C(6) - C(9B) - O(1B) - 128.6(18)
C(12) - C(6) - C(7) - C(3)	-77.0(5)	C(12) - C(6) - C(9B) - O(1B) - 108.8(5)
C(2) - C(3) - C(7) - N(1)	-2/.8(4)	C(7) - C(6) - C(9B) - O(2B) - 168.5(5)
C(4) - C(3) - C(7) - N(1)	94.7(4)	C(5) - C(6) - C(9B) - O(2B) - 52.7(6)
C(2) - C(3) - C(7) - C(6)	-14/.2(4)	C(9A) - C(6) - C(9B) - O(2B) - 55(2)
C(4) - C(3) - C(7) - C(6)	-24.6(5)	C(9C) = C(6) = C(9B) = O(2B) 51.4(18)
C(7) = C(6) = C(12) = C(13)	-72.7(6)	C(12) - C(0) - C(9B) - O(2B) = 71.2(5)
C(3) = C(6) = C(12) = C(13)	1/3.1(3)	C(9B) = O(2B) = C(10B) = C(11B) = 171.5(10) C(10C) = O(2C) = C(9C) = O(1C) = -17.1(17)
C(9A) = C(6) = C(12) = C(13)	57.5(7)	C(100) = O(20) = C(90) = O(10) = 17.1(17) C(100) = O(20) = C(90) = C(6) = 162.8(17)
C(9C) = C(6) = C(12) = C(13)	50.7(7)	C(100) - O(20) - C(90) - C(6) = 162.8(17)
C(9B) = C(0) = C(12) = C(13)	40.1(0) 174 0(6)	C(5) = C(6) = C(9C) = O(1C) 0.1(9)
C(0) = C(12) = C(13) = C(14) O(3) = C(15) = C(16) = E(3B)	-159(8)	$C(9\lambda) = C(6) = C(9C) = O(1C)$ 127.3(9) $C(9\lambda) = C(6) = C(9C) = O(1C)$ 79.8(13)
O(3) = C(15) = C(16) = F(3B)	-13.9(0) 164.7(7)	C(9R) = C(6) = C(9C) = O(1C) (44.(2)
O(4) = C(15) = C(16) = F(13)	-172 1 (11)	C(12) - C(6) - C(9C) - O(1C) - 117 - 2(8)
O(4) - C(15) - C(16) - F(1A)	8 5 (11)	C(7) - C(6) - C(9C) - O(2C) - 179 - 9(9)
O(3) - C(15) - C(16) - F(2R)	111.7(7)	C(5) - C(6) - C(9C) - O(2C) - 52 - 6(9)
O(4) - C(15) - C(16) - F(2B)	-67.7(7)	C(9A) - C(6) - C(9C) - O(2C) - 100 + 1(13)
O(3) - C(15) - C(16) - F(1C)	-93.6(14)	C(9B) - C(6) - C(9C) - O(2C) - 136(2)
O(4) - C(15) - C(16) - F(1C)	87.0(14)	C(12) - C(6) - C(9C) - O(2C) = 62 - 8(8)
O(3) - C(15) - C(16) - F(3C)	145.2(12)	C(9C) - O(2C) - C(10C) - C(11C) - 176.5(10)
O(4)-C(15)-C(16)-F(3C)	-34.2(13)	



ORTEP view of the C16 H26 F3 N O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

### REFERENCES

Flack, H. D. & Bernardinelli, G. (2000). J. Appl. Cryst. 33, 1143-1148.
Parsons, S. & Flack, H. D. (2004). Acta Cryst. A60, s61.
APEX2 (2008), Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
SAINT (2008) V7.60A, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
Sheldrick, G. M. (2008). SADABS-2008/1, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.
Spek, A.L. (2009). Acta Cryst. D65, 148.
Maris, T. (2004). UdMX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.
XP (1998) Version 5.1, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
XPREP (2013); X-ray data Preparation and Reciprocal space
Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

# checkCIF/PLATON (standard)

Structure factors have been supplied for datablock(s) robe10

No syntax errors found.	CIF dictionary
Please wait while processing	Interpreting this report

Structure factor report

# Datablock: robe10

Bond precisi	.on:	C-C =	0.0022	A		W	avelength	=1.54178
Cell:	a=7.8212(	1)	b=9.2	111(1)		c=9.8815(	1)	
	alpha=91.	379(1)	beta=	110.414	(1)	gamma=95.	277(1)	
Temperature:	100 K							
	(	Calculat	ed				Reported	
Volume		663.142(	14)				663.142(1	3)
Space group	1	P 1					P1	
Hall group	1	P 1					P 1	
Moiety formu	ila (	C14 H20	04				С14 Н20 С	04
Sum formula	(	C14 H20	04				С14 Н20 С	04
Mr	:	252.30					252.30	
Dx,g cm-3	:	1.264					1.264	
Z	:	2					2	
Mu (mm-1)	(	0.750					0.750	
F000	:	272.0					272.0	
F000'	:	272.87						
h,k,lmax	9	9,11,12					9,11,12	
Nref	:	2547[ 50	94]				4186	
Tmin,Tmax	(	0.965,0.	985				0.854,0.9	985
Tmin'	(	0.956						
Correction m	nethod= MUI	LTI-SCAN	1					
Data complet	eness= 1.6	64/0.82		Theta(m	nax)=	70.650		
R(reflection	ns)= 0.0299	9(4040)		wR2	(refl	ections)=	0.0802(	4186)
S = 1.041		Npar=	= 329					

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level. Click on the hyperlinks for more details of the test.

## Alert level C

PLAT029\_ALERT\_3\_C \_diffrn\_measured\_fraction\_theta\_full Low ...... 0.965

Author Response: Due to geometrical constraints of the instrument and the use of copper radiation, we consistently obtain a data completeness lower than 100% depending on the crystal system and the orientation of the mounted crystal, even with appropriate data collection routines. Typical values for data completeness range from 83-92% for triclinic, 85-97% for monoclinic and 85-98% for all other crystal systems.

PLAT911\_ALERT\_3\_C Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600 66

Author Response: Geometrical constraints of the instrument limit the number of azimuthal reflections observed. Refer to the explanation provided for PLAT029 ALERT 3 C.

Author Response: Flack parameter was determined to be: Flack x parameter = 0.1628 with esd 0.1178 This is sufficiently accurate to confirm the absolute structure, which was further confirmed by chemical means.

## Alert level G

 PLAT005\_ALERT\_5\_G No \_iucr\_refine\_instructions\_details in the CIF
 ?

 PLAT154\_ALERT\_1\_G The su's on the Cell Angles are Equal ......
 0.00100 Deg.

PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C12 (Verify)	S
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C13 (Verify)	R
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C16 (Verify)	S
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C17 (Verify)	S
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C22 (Verify)	S
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C23 (Verify)	R
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C26 (Verify)	S
PLAT791_ALERT_4_G Note: The Model has Chirality at C27 (Verify)	S
PLAT912_ALERT_4_G Missing # of FCF Reflections Above STh/L= 0.600	24

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain 0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully 3 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight 11 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data

- 0 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
- 3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
- 9 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
- 1 ALERT type 5 Informative message, check

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

### Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica, Journal of Applied Crystallography, Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

#### Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

# PLATON version of 05/11/2012; check.def file version of 05/11/2012 Datablock robe10 - ellipsoid plot



Download CIF editor (publCIF) from the IUCr Download CIF editor (enCIFer) from the CCDC Test a new CIF entry

# checkCIF/PLATON (standard)

Structure factors have been supplied for datablock(s) ROBE21

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. Please wait while processing .... CIF dictionary Interpreting this report

Structure factor report

# Datablock: ROBE21

Bond precision:       C-C = 0.0077 A       Wavelength=1.54178         Cell:       a=8.0083(4)       b=9.8716(4)       c=11.7616(6)         alpha=90       beta=92.414(3)       gamma=90         Temperature:       150 K       Calculated       Reported         Volume       928.99(8)       928.99(8)       Space group       P 21         Hall group       P 2yb       P 2yb       P 2yb	
Cell:       a=8.0083(4)       b=9.8716(4)       c=11.7616(6)         alpha=90       beta=92.414(3)       gamma=90         Temperature:       150 K       Calculated       Reported         Volume       928.99(8)       928.99(8)       928.99(8)         Space group       P 21       P 21       P 21         Hall group       P 2yb       P 2yb       P 2yb	
alpha=90     beta=92.414(3)     gamma=90       Temperature:150 K     Calculated     Reported       Volume     928.99(8)     928.99(8)       Space group     P 21     P 21       Hall group     P 2yb     P 2yb	
Temperature:150 K         Calculated         Reported           Volume         928.99(8)         928.99(8)           Space group         P 21         P 21           Hall group         P 2yb         P 2yb	
Calculated         Reported           Volume         928.99(8)         928.99(8)           Space group         P 21         P 21           Hall group         P 2yb         P 2yb	
Volume         928.99(8)         928.99(8)           Space group         P 21         P 21           Hall group         P 2yb         P 2yb	
Space group         P 21         P 21           Hall group         P 2yb         P 2yb           Naiotu formula         014 U26 N 02 02 02 02 02 02 02 02 02 02 02 02 02	
Hall group P 2yb P 2yb	
Majahu farmula (14 U26 N 02 C2 E2 02 (14 U26 N 02 C2 E2	
Morecy formula $C14 H26 N O2$ , $C2 F3 O2$ $C14 H26 N O2$ , $C2 F3$	02
Sum formula C16 H26 F3 N 04 C16 H26 F3 N 04	
Mr 353.38 353.38	
Dx,g cm-3 1.263 1.263	
Z 2 2	
Mu (mm-1) 0.934 0.934	
F000 376.0 376.0	
F000' 377.42	
h,k,lmax 9,12,14 9,12,14	
Nref 3584[ 1902] 3268	
Tmin,Tmax 0.925,0.972 0.596,0.753	
Tmin' 0.830	
Correction method= MULTI-SCAN	
Data completeness= 1.72/0.91 Theta(max)= 71.004	
R(reflections) = 0.0700( 2808) wR2(reflections) = 0.2155( 3268)	
S = 1.051 Npar= 364	

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level. Click on the hyperlinks for more details of the test.

# **Alert level B**

Crystal system given = monoclinic PLAT089\_ALERT\_3\_B Poor Data / Parameter Ratio (Zmax < 18) ...... 5.19

Author Response: X-ray measurements were acquired at 150 K with optimized radiation exposure time and intensity. The final structure was satisfactory for confirming the desired chemical information with R1 = 0.070, wR2 = 0.2155, and a data completeness of 99%. The diffraction at high angles was non-ideal, which coupled with the lower symmetry of the system resulted in less redundancy The best crystal was selected. Refinement of the disorder increased the number of parameters.

## Alert level C

PLAT244\_ALERT\_4\_C Low 'Solvent' Ueq as Compared to Neighbors of C15 Check

Author Response: Due to minor rotational disorder around the C15-C16 axis of the trifluoroacetate counterion.

PLAT340\_ALERT\_3\_C Low Bond Precision on C-C Bonds ...... 0.0077 Ang.

Author Response: The final structure was satisfactory for confirming the desired chemical information. See response for PLAT089. PLAT911\_ALERT\_3\_C Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600 2 Author Response: Geometrical constraints of the instrument limit the number of azimuthal reflections observed. PLAT915\_ALERT\_3\_C Low Friedel Pair Coverage ..... 82 % Author Response: See response to PLAT089. Alert level G PLAT002\_ALERT\_2\_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 33 Note PLAT003\_ALERT\_2\_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 24 PLAT007\_ALERT\_5\_G Number of Unrefined Donor-H Atoms ..... 2 Why ? PLAT072\_ALERT\_2\_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.15 PLAT244\_ALERT\_4\_G Low 'Solvent' Ueq as Compared to Neighbors of C16 Check Author Response: Due to minor rotational disorder around the C15-C16 axis of the trifluoroacetate counterion. PLAT301\_ALERT\_3\_G Main Residue Disorder ..... Percentage = 29 Note PLAT302\_ALERT\_4\_G Anion/Solvent Disorder ...... Percentage = PLAT791\_ALERT\_4\_G The Model has Chirality at C2 (Verify) 43 Note S And 2 other PLAT791 Alerts More PLAT811\_ALERT\_5\_G No ADDSYM Analysis: Too Many Excluded Atoms .... PLAT816\_ALERT\_3\_G Number of Least-Squares Restraints ..... ! Info 394 Note PLAT912\_ALERT\_4\_G Missing # of FCF Reflections Above STh/L= 0.600 13 0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain 1 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully 4 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight 13 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected 0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data 3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient 6 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low 7 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion 2 ALERT type 5 Informative message, check

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

### Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica, Journal of Applied Crystallography, Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

#### Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

### PLATON version of 18/09/2013; check.def file version of 12/09/2013

# Datablock ROBE21 - ellipsoid plot



Download CIF editor (publCIF) from the IUCr Download CIF editor (enCIFer) from the CCDC Test a new CIF entry