



HAL
open science

Réactivité des noyaux indoliques vis à vis des nitrones alpha-chirales: Application à la synthèse multi-étapes de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine

Julie C. Routier

► **To cite this version:**

Julie C. Routier. Réactivité des noyaux indoliques vis à vis des nitrones alpha-chirales: Application à la synthèse multi-étapes de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00426625

HAL Id: tel-00426625

<https://theses.hal.science/tel-00426625v1>

Submitted on 27 Oct 2009

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

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



THESE

présentée par

Julie ROUTIER

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

GRENOBLE I

Spécialité Chimie Organique

REACTIVITE DES NOYAUX INDOLIQUES VIS-A-VIS DES NITRONES α -CHIRALES : APPLICATION A LA SYNTHESE MULTI-ETAPES DE DERIVES 11-AMINES DE L'AZAELLIPTOXINE

Soutenue le 09 octobre 2009 devant la commission d'examen composée de :

Pr Janos SAPI
Dr Philippe BELMONT
Dr Yung-Sing WONG
Dr Jean-Noël DENIS

Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne
Chargé de Recherche, Université Lyon I
Chargé de Recherche, Grenoble I
Directeur de Recherche, Grenoble I

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de Thèse

Thèse préparée au sein du **D**épartement de **C**himie **M**oléculaire (DCM)



THESE

présentée par

Julie ROUTIER

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

GRENOBLE I

Spécialité Chimie Organique

REACTIVITE DES NOYAUX INDOLIQUES VIS-A-VIS DES NITRONES α -CHIRALES : APPLICATION A LA SYNTHESE MULTI-ETAPES DE DERIVES 11-AMINES DE L'AZAELLIPTOXINE

Soutenu le 09 octobre 2009 devant la commission d'examen composée de :

Pr Janos SAPI
Dr Philippe BELMONT
Dr Yung-Sing WONG
Dr Jean-Noël DENIS

Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne
Chargé de Recherche, Université Lyon I
Chargé de Recherche, Grenoble I
Directeur de Recherche, Grenoble I

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de Thèse

Thèse préparée au sein du **D**épartement de **C**himie **M**oléculaire (DCM)

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de Synthèse et Réactivité en Chimie Organique du Département de Chimie Moléculaire de Grenoble, dirigé par le professeur Pascal Dumy.

Je remercie chaleureusement le Dr. Jean-Noël Denis, directeur de recherche au CNRS, pour avoir encadré ce travail de thèse, ainsi que pour sa générosité et sa disponibilité. Je le remercie en particulier pour l'autonomie qu'il m'a permis d'acquérir, et la confiance dont il m'a fait preuve en me laissant libre de développer de ce travail.

Je remercie le Pr. Sapi, et le Dr. Wong pour avoir accepté de juger ce travail. Je remercie chaleureusement le Dr. Philippe Belmont, qui, après m'avoir fait découvrir le monde de la recherche au sein de son équipe en IUT, m'a permis de trouver ma voie. Sa participation au sein de ce jury fut une évidence et un plaisir, et a « bouclé la boucle » de cette formation universitaire.

Je tiens à remercier tous les services communs du laboratoire, toujours disponibles, pour les analyses et leurs bons conseils. Particulièrement, pour le service de RMN, mes remerciements vont à Mesdames Sylvette Beyne et Béatrice Gennaro. Pour le service de masse, je remercie mademoiselle Laure Jullien et Monsieur Bernard Brasmes, et enfin pour la cristallographie messieurs Christian Philouze et André Durif.

Merci à tous les membres du SERCO pour leur sympathie et les conseils avisés. Un merci particulier à Fred et Nadia, pour les conseils bien sûr mais aussi tous les services rendus (corrections interminables et répétitions), pour les blagues de Fred, toujours très classes, et les bottes de Nadia, maintenant immortalisées... Merci à Bernard et Jeff d'avoir brillamment relevé le niveau, lors des discussions sérieuses autour du café du midi et pour leur disponibilité quand il fallait parler chimie. Merci à Sandrine entre autres pour les pauses à l'espace fumeur et les échanges constructifs sur les Umpolung de nitrones, le SmI_2 , les iminosucres etc..... Merci à Pascale sans qui les tea-times n'auraient jamais eu lieu et qui a essayé de nous mettre au sport sans jamais baisser les bras mais sans jamais y réussir...Merci à Mamie Jeanne qui a toujours essayé de nous arranger lors de nos déplacements. Et un merci tout particulier aux nombreux

thésards avec qui nous avons partagé les soirées déprime, détente, potins, et soutenances. Merci à Marie pour sa gentillesse, à Bibi pour ses coups d'éclat et à Dr. Seb, de s'occuper de Bibi. Merci à Olga d'avoir partagé bien plus que de la chimie avec nous. Un merci tout particulier à Jérôme, Christophe, Pierre, Tat et Emilie sans qui ces trois ans auraient été beaucoup plus difficiles. Je leur souhaite tout le meilleur pour la suite. Le monde de la chimie est si petit, à bientôt ! Merci à Tatiana qui nous a montré qu'on pouvait tout supporter, même les tatianades à répétitions... Merci à Jérôme d'avoir appris, au bout de trois ans, à débarrasser sa bière quand il quitte l'appartement. Merci à Christophe de suivre mes conseils de lendemains difficiles, même à l'autre bout du monde. Merci à Pierre d'avoir su arriver à point nommé pour renouveler nos vieilles habitudes, et d'avoir remplacé Berini avec brio au sein de ce petit groupe. Et merci à Emilie... pour tout.

Merci enfin à tous mes amis et à ma famille en qui j'ai pu trouver un soutien constant. Et merci à Alan, qui a choisi de m'accompagner à Grenoble et de me supporter pendant ces trois années.

Merci à tous.

SOMMAIRE

<i>Introduction Générale</i>	13
<i>Introduction bibliographique</i>	19
I- Des lignanes à l'azaelliptitoxine	19
I-1- Les lignanes	19
I-2- La podophyllotoxine et ses dérivés biologiquement actifs	21
I-3- L'azaelliptitoxine : élaboration d'un nouveau composé bioactif	26
➤ Modélisation moléculaire	26
➤ Observations et études SAR	27
➤ Synthèses précédentes	29
II- Les nitrones	33
II-1- Généralités	33
II-2- Synthèses	34
➤ Oxydations	35
⇒ Oxydation d'amines	35
⇒ Oxydation de N-hydroxylamines	37
⇒ Oxydation d'imines	39
➤ Condensation de N-hydroxylamines et de composés carbonylés	40
➤ Alkylation d'oximes	42
II-3- Réactivité	43
➤ Cycloadditions 1,3-dipolaires	44
⇒ Généralités	44
⇒ Nitrones chirales	46
⇒ Chiralité du dipolarophile	48
⇒ Chiralité portée par un acide de Lewis	48
➤ Additions électrophiles	49
➤ Additions nucléophiles	50
⇒ Nitrones α -chirales	51
⇒ Chiralité portée par l'azote	52
III- L'indole	55
III-1- Généralités	55
III-2- Synthèses	57
➤ Par réarrangement sigmatropique : les réactions de Fischer et Julia	57
⇒ La synthèse de Fischer	57
⇒ La synthèse de Julia	58
⇒ La synthèse de Bartholi	59
➤ Par cyclisation réductrice : la synthèse de Reissert	60
➤ Par cyclisation nucléophile : les synthèses de Madelung et Nenitzescu	61
⇒ La synthèse de Madelung	61
⇒ La synthèse de Nenitzescu	61
➤ Par cyclisation électrophile : la réaction de Bischler	62
⇒ La réaction de Bischler	62
➤ Par cyclisation radicalaire: la réaction de Murphy	63
➤ Par cyclisation catalysée par les métaux : les réactions de Hegedus-Mori-Heck et Larock	63
⇒ Les réactions intramoléculaires de Hegedus-Mori-Heck	63
⇒ La réaction intermoléculaire de Larock	64
➤ Par cycloadditions : réaction de Diels-Alder	65
III-3- Réactivité	65
➤ Réaction vis-à-vis des électrophiles	66

⇒	Protonation	66
⇒	Nitration	67
⇒	Sulfonation	68
⇒	Halogénéation	69
⇒	Alkylation	73
⇒	Acylation	79
⇒	Réaction avec les aldéhydes et cétones	81
➤	Réaction vis-à-vis des nucléophiles	81
III-4-	Réaction des indoles avec les doubles liaisons C=N	82

Chapitre I : Synthèse de l'oxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde et de la nitrone correspondante 87

I-	Introduction	87
I-1-	Situation du projet	87
I-2-	Rappels bibliographiques : les α -aminoaldéhydes	88
➤	L'aldéhyde de Garner	89
➤	Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes	92
⇒	Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes isolés	92
⇒	Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes non isolés	93
I-3-	Travaux antérieurs réalisés au laboratoire	100
II-	Préparation de l'aldéhyde précurseur de la nitrone α-chirale	103
II-1-	Synthèse de l'alcool précurseur de l'aldéhyde à partir de la L-sérine	103
➤	Utilisation de la méthodologie de Nicolaou et coll.	104
➤	Utilisation de la méthode de Hassner et coll.	106
II-2-	Préparation à partir des glycidols énantio-purs	107
II-3-	Obtention de l'aldéhyde (<i>R</i>)-13 à partir de l'alcool (<i>S</i>)-35	108
III-	Synthèse de la nitrone α-chirale	110
III-1-	Synthèse de la nitrone (<i>S</i>)-11	110
III-2-	Vérification de la pureté optique	111
IV-	Conclusion	112

Chapitre II : Synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine via la formation du motif 3-indolylméthanamine 115

I-	Introduction: Synthèse du motif 3-indolylméthanamine	115
I-1-	Généralités	115
I-2-	Réactions de l'indole avec les imines et les sels d'iminiums	116
➤	Les imines et les sels d'iminiums	117
⇒	Les réactions de Mannich	117
➤	Réactions de Friedel-Crafts asymétriques	119
⇒	Auxiliaire chiral porté par l'imine	119
⇒	Chiralité apportée par le catalyseur	120
⇒	Utilisation d'organométalliques	124
I-3-	Réaction des noyaux indoliques avec les oximes et éthers d'oxime	125
I-4-	Réaction des indoles vis-à-vis des hydrazones	126
➤	Les hydrazones	126
➤	Cyclisation intramoléculaire	127
➤	Induction asymétrique	127
I-5-	Réaction des noyaux indoliques avec les nitrones	128
➤	Les nitrones	128
➤	Utilisation d'organométalliques	128
➤	Activation acide	129

II- Stratégie de synthèse envisagée	131
II-1- Travaux préliminaires	131
II-2- Rétrosynthèse envisagée	131
III- Présentation des résultats	133
III-1- Addition de l'indole sur la nitrone (S)- 11 en milieu acide	133
➤ Screening de conditions expérimentales	134
➤ Diastéréosélectivité observée	136
III-2- Obtention des dérivés <i>N</i> -pivaloylés de l'azaelliptitoxine	138
➤ A partir des diastéréoisomères optiquement purs	138
➤ Modification de la voie de synthèse	143
III-3- Essais de dépivaloylation des produits finaux	145
IV- Conclusions	147

Chapitre III : Mise au point d'une méthode de dépivaloylation des noyaux indoliques **151**

I- Les <i>N</i>-protections des noyaux indoliques	151
I-1- Protection par les groupements arylsulfonylés	152
I-2- Protection par les carbamates	153
I-3- Protection par les groupements silylés	155
I-4- Protection par formation d'amides : le groupement pivaloyle	156
II- Présentation des résultats	160
II-1- Protection / déprotection des noyaux indoliques simples	160
➤ Détection des indoles pivaloylés en RMN	160
➤ Etude des noyaux indoliques simples, 3-, 5- et 6-substitués	160
II-2- Etude de la chimiosélectivité de la méthode	162
➤ Protection par le groupement pivaloyle	162
➤ Déprotection du groupement pivaloyle	166
➤ Essais de lithiation en position 2 des noyaux indoliques <i>N</i> -pivaloylés	167
III- Conclusions	168

Chapitre IV : Etude préliminaire d'une voie de synthèse via le motif 2-indolylméthanamine **171**

I- Introduction bibliographique	171
I-1 Métallation régiosélective des noyaux indoliques	172
I-2 Réaction des 2-lithioindoles avec les composés à double liaison C=N	174
➤ Addition de 2-lithioindoles aux imines	174
➤ Addition de 2-métalloindoles aux sels d'iminiums	175
➤ Addition de 2-métalloindoles aux hydrazones	175
➤ Addition de 2-lithioindoles aux nitrones	176
II- Stratégie de synthèse envisagée	178
III- Résultats préliminaires	179
III-1 Préparation de la nitrone 8 à partir de la <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -sérine	179
➤ Synthèse de la nitrone	184
➤ Tests d'addition nucléophile de la position 2 de l'indole sur la nitrone 19c	185
⇒ Utilisation de l'indole <i>N</i> -carboxylate de lithium	185
⇒ Utilisation du <i>N</i> -Boc-lithioindole	187
⇒ Utilisation du 4,7-dihydroindole	189
⇒ Utilisation du <i>N</i> -phénylsulfonylindole	190
III-2- Etude de la formation des oxazolindines 24-26 et des adduits clés correspondants	192
➤ Synthèse et stabilité des oxazolindines : rappels	192
➤ Etude préliminaire de la formation des oxazolindines 24-26	195

IV-	Conclusions	198
 <i>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</i>		 201
I-	Conclusions	201
II-	Perspectives	205
 <i>EXPERIMENTAL PART</i>		 209
I-	Chapter I	213
II-	Chapter II	218
III-	Chapter III	231
IV-	Chapter IV	239
 <i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>		 245
 <i>ANNEXES</i>		 255
I-	Liste des molécules	257
II-	Spectres des esters de Mosher	261
	➤ Spectres des esters de Mosher à partir de l'alcool (R)- 35 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Nicolaou et al.	261
	➤ Spectres des esters de Mosher à partir de l'alcool (R)- 35 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Hassner et al.	262
	➤ Spectres des esters de Mosher à partir de l'aldéhyde (R)- 13 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Katsumura et al.	263

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

« Une mauvaise herbe est une plante dont on n'a pas encore trouvé les vertus. »

Ralph Waldo Emerson

Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments, le règne végétal demeure la source d'inspiration la plus importante pour les chimistes. Utilisées depuis des milliers d'années, les plantes, et les substances actives qu'elles contiennent, sont toujours étudiées et testées afin de trouver de nouveaux traitements de plus en plus efficaces contre les pathologies existantes.

Ces molécules sont de structures très variées. Parmi elles, on peut retrouver de grandes familles de composés comme les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes ou encore les lignanes. Cependant, la quantité isolable de ces composés biologiquement actifs provenant de la biomasse est généralement faible. La synthèse des molécules bioactives en laboratoire permet un accès plus facile et des rendements plus élevés de certains composés. Le taxol en est un exemple : isolé de l'écorce de l'if du Pacifique avec un rendement de 0,02%,¹ six arbres centenaires seraient nécessaires pour traiter le cancer d'une seule personne. La synthèse de ce produit permet donc de préserver la biomasse et d'en utiliser les vertus.

De plus, l'activité biologique peut parfois être améliorée ou modifiée par des transformations structurales. Ainsi, la détermination des structures chimiques des substances actives et la connaissance de leur mode d'action, permet de concevoir *in silico* de nouvelles molécules non naturelles. Ces nouvelles substances devront ensuite être préparées en laboratoire puis testées. Parmi elles se trouve l'azaelliptoxine (Figure 1). Conçue par modélisation moléculaire puis synthétisée en laboratoire, elle offre des propriétés inhibitrices de la topoisomérase II à partir d'une concentration de 10µM.² Elle présente aussi une activité d'inhibition de la polymérisation de la tubuline intéressante (IC_{50} ³ = 3,3 µM; GI_{50} ⁴ = 0,16 µM).⁵

¹ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

² Strumberg, D.; Nitiss, J. L.; Dong, J.; Kohn, K. W.; Pommier, Y. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28246-28255.

³ IC_{50} : Inhibitory Concentration. Concentration conduisant à l'inhibition de 50% du phénomène biologique étudié.

⁴ GI_{50} : Growth Inhibition. Concentration conduisant à la diminution de 50% de la croissance cellulaire.

⁵ Leteurre, F.; Sackett, D. F.; Madalengoita, J.; Kohlagen, G.; MacDonald, T.; Hamel, E.; Paull, K. D.; Pommier, Y. *Biochem. Pharm.* **1995**, *49*, 1283-1290.

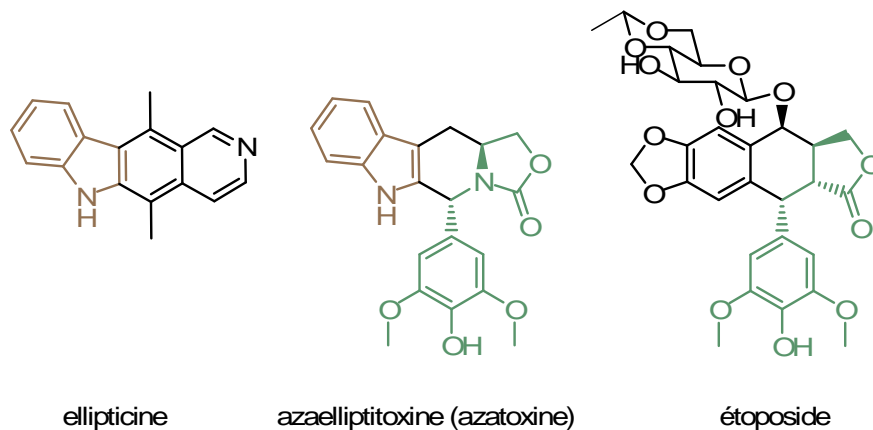


Figure 1

Sa structure est un hybride de deux squelettes d'inhibiteurs connus de la topoisomérase II, l'ellipticine et l'étoposide.⁶ La première molécule est extraite des plantes *Apocyanaceae*, la seconde est une substance synthétique, issue de la transformation de la podophyllotoxine naturelle.

Les travaux de recherche effectués dans notre équipe, concernant l'étude méthodologique et la valorisation de la réactivité d'hétéroaromatiques vis-à-vis des nitrones, nous ont amené à nous intéresser à la synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine. Le travail de thèse présenté ici porte sur la synthèse de tels composés *via* la formation de motifs 2-ou 3-indolylméthanamines (Figure 2).

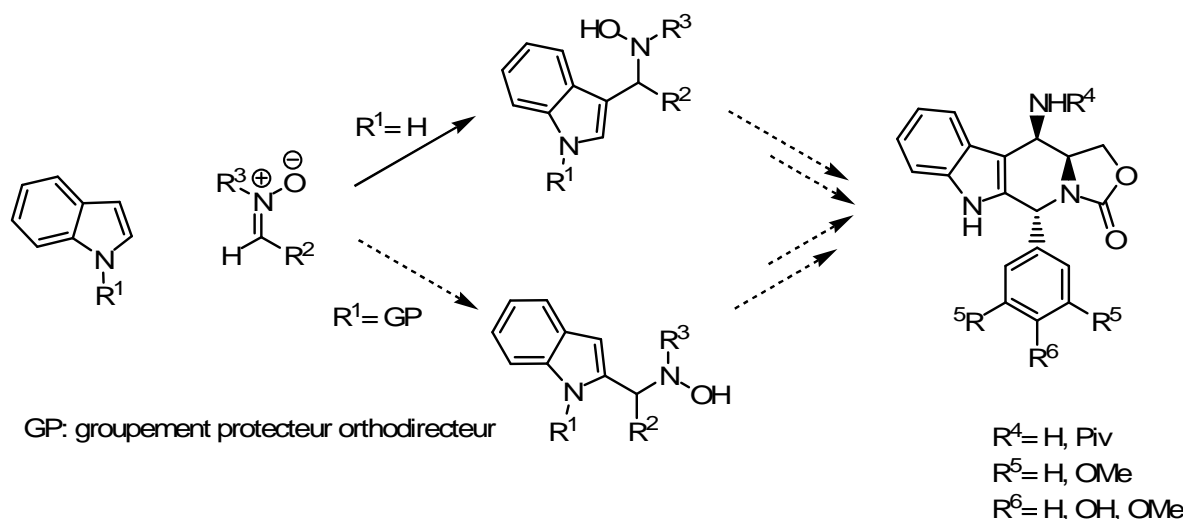


Figure 2

Les stratégies de synthèse étudiées mettent en évidence la possibilité de synthétiser en priorité, soit le motif 3-indolylméthanamine soit celui en position 2 de l'indole (Figure 2).

⁶ Leteurre, F.; Madalengoitia, J.; Orr, A.; Cuzi, T. J.; Lehnert, E.; MacDonald, T.; Pomier, Y. *Cancer Res.* **1992**, 52, 4478-4483.

La présentation du travail de recherche sera précédée d'un exposé bibliographique traitant de la famille des lignanes dont nos cibles font partie, ainsi que d'un court rappel sur les nitrones puis sur les indoles, substrats de départ mis en jeu dans ce travail.

Le premier chapitre présentera la synthèse énantiosélective de la nitronne α -chirale étudiée *via* un oxazolidinone carbaldéhyde **4b**. Le second chapitre sera consacré au développement de la première stratégie de synthèse *via* un motif 3-indolylméthanamine dont la rétrosynthèse est présentée dans la Figure 3.

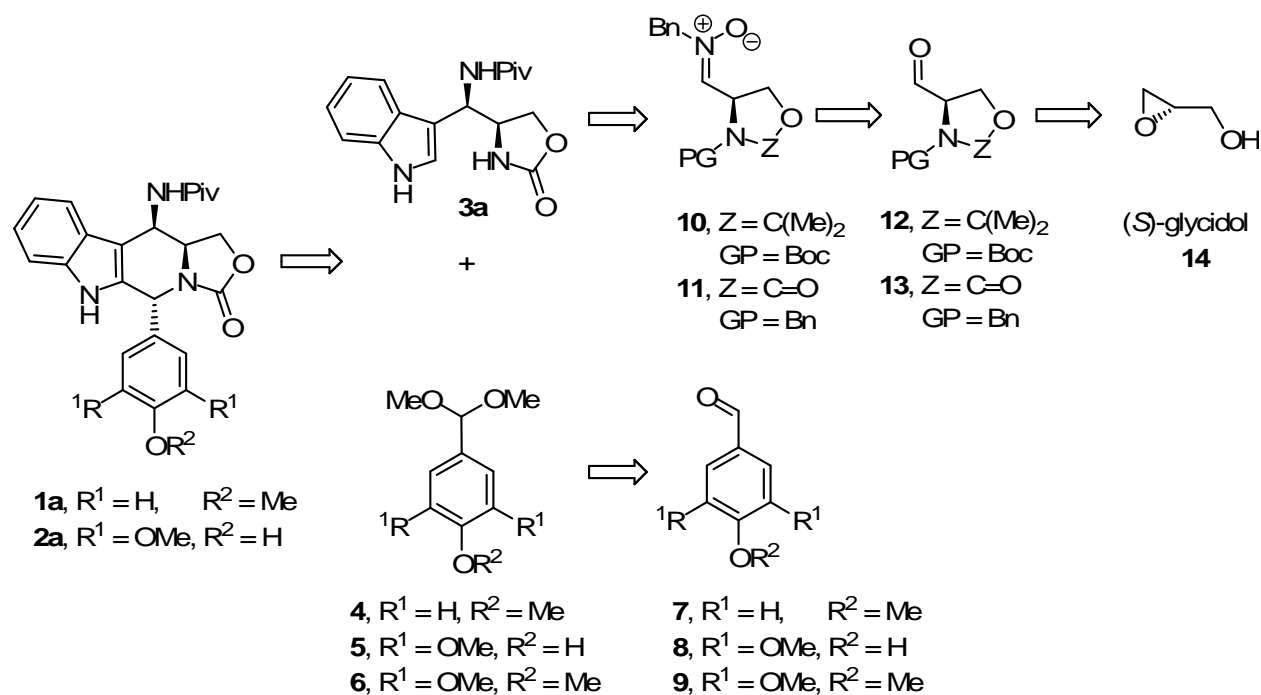
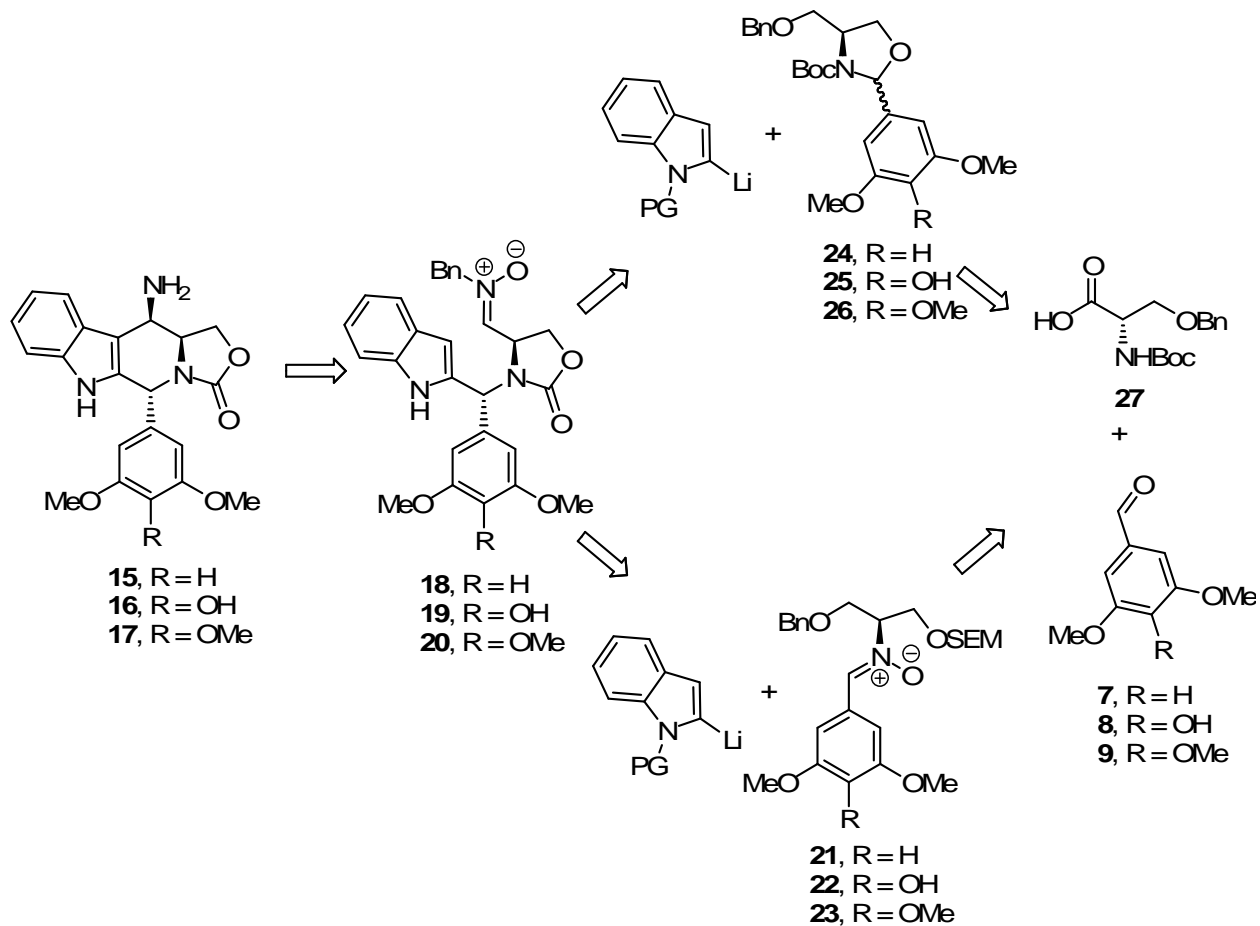


Figure 3 : première analyse rétrosynthétique des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine

Le troisième chapitre traitera d'une méthode de dépyraloylation des indoles mise au point au laboratoire dans le cadre de cette stratégie de synthèse. Le dernier chapitre rapportera les résultats préliminaires obtenus lors de l'élaboration d'une nouvelle stratégie de synthèse *via* un motif 2-indolylméthanamine dont la rétrosynthèse est présentée dans la Figure 4.



GP = groupement protecteur orthodirecteur

Figure 4 : analyse rétrosynthétique *via* le motif 2-indolylméthanamine

Ce dernier chapitre conduira à la présentation des conclusions et des perspectives à ce travail.

INTRODUCTION

BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction bibliographique

I- Des lignanes à l'azaelliptitoxine

I-1- Les lignanes

Les lignanes représentent une famille de molécules naturelles issues des plantes, et possèdent de nombreuses activités biologiques. Ils sont depuis longtemps utilisés en médecine traditionnelle chinoise, indienne ou américaine en tant que diurétiques, antiviraux, analgésiques et dans le traitement des hépatites.^{7,8} Cette famille réunit un grand nombre de structures différentes, construites autour de deux squelettes d'acide cinnamique liés en positions 8 et 8' (Figure 5).

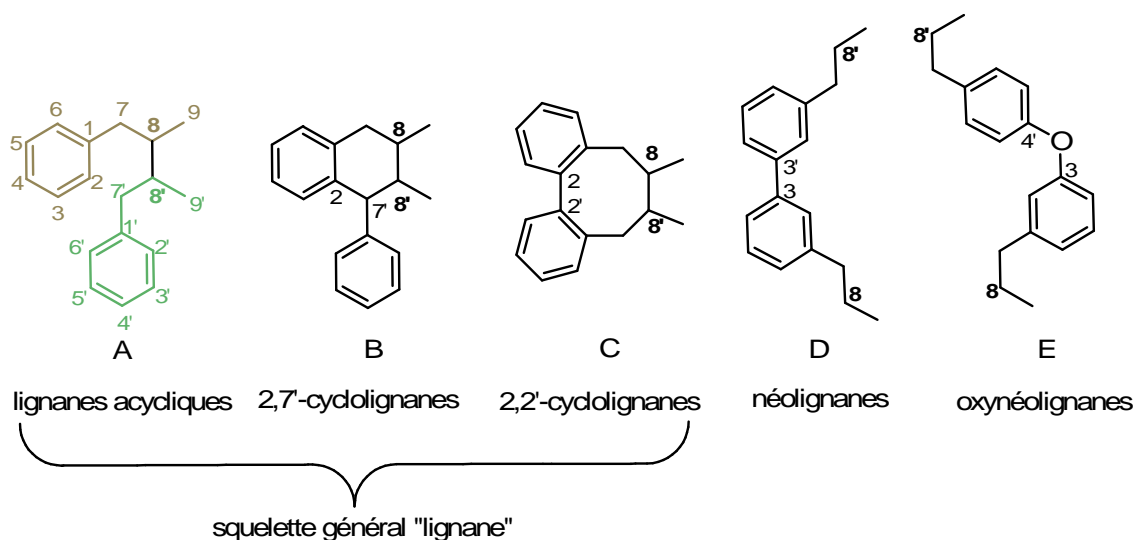


Figure 5 : squelettes généraux des lignanes

Les nombreuses variations fonctionnelles possibles sur ce squelette se sont concrètement traduites par l'existence d'une grande variété de structures dans la nature. Elles ont été classées en groupes et sous-groupes selon la position de la liaison C-C liant les deux unités phénylpropanes,^{7,9} à savoir :

⁷ Moss, J. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1493-1523.

⁸ Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel Del Corral, J. M.; San Feliciano, A. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, 6, 1811-1839.

⁹ Ramos, A. C.; Pelaez-Lamamié de Clairac, R.; Medarde, M. *Heterocycles* **1999**, 51, 1443-1470.

- les lignanes qui présentent le squelette bisphénylpropane lié en 8 et 8' réunissant trois principaux sous-groupes:¹⁰
 - les lignanes acycliques présentant une seule liaison en 8,8' (Figure 5, structure A).
 - les 2,7'-cyclo-lignanes construits autour d'un cyclohexane formé par une liaison additionnelle en 2,7' (Figure 5, structure B).
 - les 2,2'-cyclo-lignanes dérivés du dibenzylcyclooctadiène dont le cyclooctane est formé par une liaison additionnelle en 2,2' (Figure 5, structure C).
- les néolignanes pour lesquels la liaison entre les deux sous-unités s'effectue entre deux autres positions que 8 et 8' (Figure 5 D).
- les oxynéolignanes construits autour de deux sous-unités phénylpropanes liées par un atome d'oxygène, entre deux positions autres que 8 et 8' (Figure 5 E).

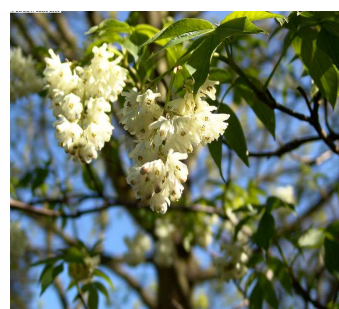
De nombreuses molécules naturelles de cette famille sont encore étudiées aujourd'hui pour leurs activités biologiques. Les plantes comme les *podophylla* (Figure 6)¹¹ sont utilisées depuis plus de 1000 ans par les peuples primitifs d'Amérique du Nord et d'Asie. Ces connaissances ont été transmises aux colons d'Amérique qui se mirent à les cultiver pour en utiliser les propriétés curatives.¹²



1- *Podophyllum peltatum*
(Amérique)



Podophyllum peltatum
American Mandrake



2- *Podophyllum emodi*
(Asie)

Figure 6 : *Podophyllum peltatum* et *Podophyllum emodi*

La podophyllotoxine et ses dérivés (Figure 8) sont extraits en grande quantité des *podophylla*. *Podophyllum emodi* de l'Himalaya et *Podophyllum peltatum* d'Amérique du Nord, qui contiennent respectivement 10 et 40% de podophyllotoxine dans leur écorce,¹³ sont utilisées

¹⁰ Chang, J.; Reiner, J.; Xie, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581-4609.

¹¹ Apers, S.; Vietinck, A.; Pieters, L. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 201-207.

¹² Small, E.; Catling, P. M. *Les cultures médicinales canadiennes*, National Research Council Canada, NRC Research Press **2000**, 142-148.

¹³ Bohlin, L.; Rosén, B. *Drug Discov. Tod.* **1996**, *1*, 343-351.

depuis près de 1000 ans pour leurs propriétés médicinales et leurs usages variés : expectorant, antidote de venin de serpent ou encore poison mortel.⁸⁻¹¹ Parmi les différentes substances extraites des *podophylla*, la podophyllotoxine reste la plus active vis-à-vis des cellules cancéreuses.¹⁴ Il a été observé que les amérindiens l'utilisaient depuis longtemps contre les tumeurs malignes de la peau.¹²

Elle fut isolée pour la première fois en 1881 par Podwyssotzki¹⁵ de la podophylline, extrait alcoolique de *Podophylla*.¹⁶

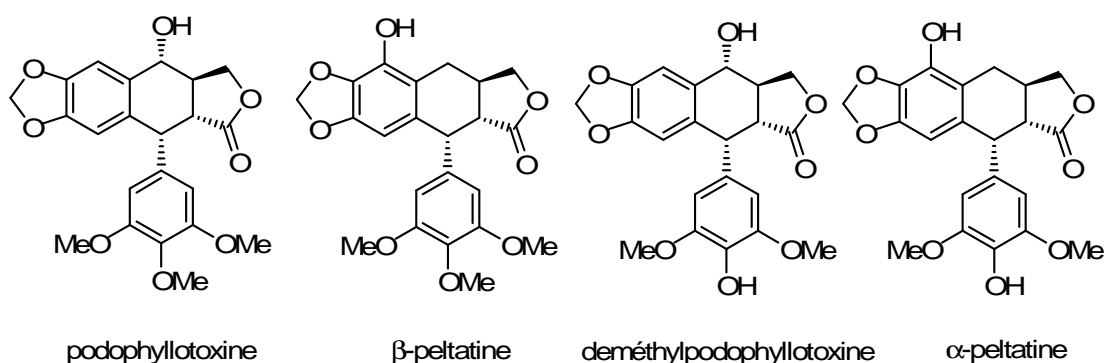


Figure 7 : La podophyllotoxine et certains de ses dérivés

Caractérisée par Hartwell et Schrecker en 1951,¹⁷ la diversité de ses activités biologiques a ouvert la voie aux études de relations structure-activité et à la recherche d'analogues structuraux naturels et synthétiques. Bien que de nombreuses équipes de chimistes se penchent encore sur la synthèse totale de cette molécule,^{17,18} la voie la plus économique d'obtention de la podophyllotoxine reste l'extraction du milieu naturel.¹⁹

I-2- La podophyllotoxine et ses dérivés biologiquement actifs

La structure de la podophyllotoxine a été élucidée par Hartwell et Schrecker en 1951.¹⁷ Afin d'améliorer ses caractéristiques pharmacologiques, de nombreuses équipes se sont penchées sur des études de relations structure-activité,¹⁵ notamment celles de Brewer et Loike.²⁰ Après

¹⁴ Hartwell, J. L.; Johnson, J. M.; Fitzgerald, D. B.; Belkin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 235-236.

¹⁵ Damayanthi, Y.; Lown, J. W. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205-252.

¹⁶ Imbert, T. F. *Biochimie* **1998**, *80*, 207-222.

¹⁷ (a) Schrecker, A. W.; Hartwell, J. L. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 381-382. (b) Hartwell, J. L.; Schrecker, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2909-2916.

¹⁸ Wu, Y.; Zhao, J.; Chen, J.; Pan, C.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 597-600.

¹⁹ Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 257-288.

²⁰ Brewer, C. F.; Loike, J. D.; Horwitz, S. B.; Sternlicht, H.; Gensler, W. J. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 215-221.

avoir révélé l'activité biologique de la colchicine (Figure 8),^{9,21,22} ils ont remarqué que la podophyllotoxine avait le même effet d'inhibition vis-à-vis de la polymérisation de la tubuline.^{8-15,11,23} Cette protéine, qui forme des fuseaux mitotiques lors de la division cellulaire, est une cible biologique intéressante dans la recherche de nouveaux traitements contre le cancer.

L'inhibition de sa polymérisation ou la stabilisation des fuseaux formés bloquent la mitose cellulaire et engendrent l'apoptose des cellules. De nombreux traitements contre le cancer ciblent la polymérisation de la tubuline, soit en l'inhibant (comme la vinblastine ou la colchicine), soit en stabilisant les fuseaux mitotiques formés (comme le taxol) (Figure 8).^{24,25}

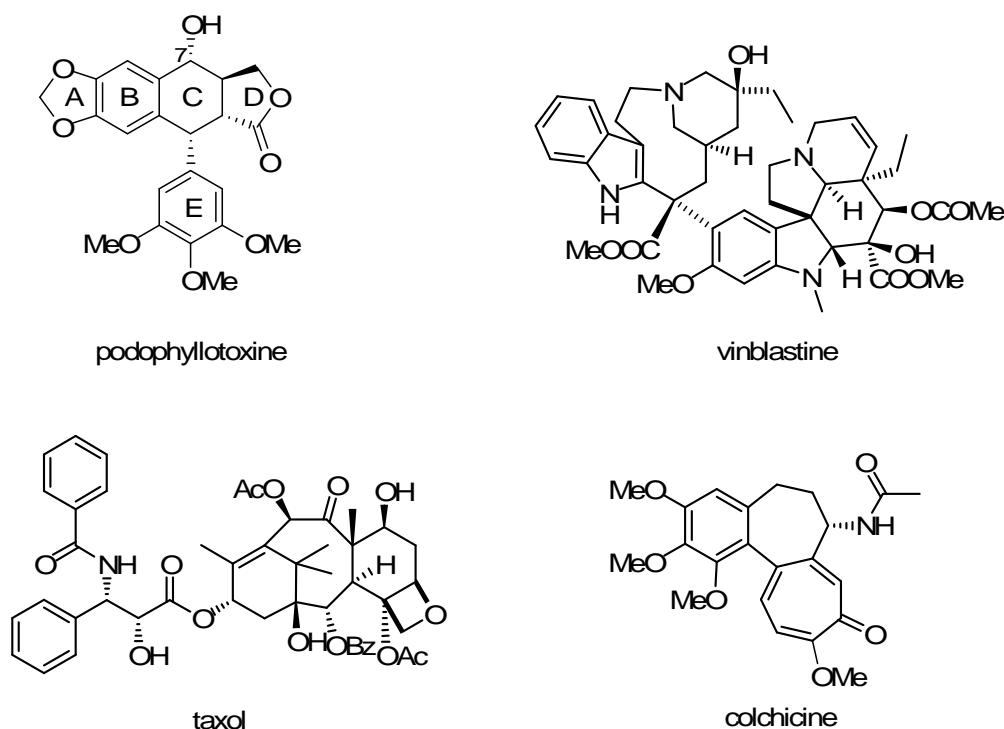


Figure 8 : exemples d'inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline

L'évaluation de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline par les dérivés naturels de la podophyllotoxine a montré que ce composé et l'un de ses dérivés, la déoxypodophyllotoxine, sont les plus actifs. Cette étude, qui implique également des dérivés synthétiques, a permis de montrer que (Figure 9 : podophyllotoxine):^{16,20}

²¹ Griffiths, A. J. F.; Miler, J. H.; Suzuki, D. T.; Sanlaville, C.; Lewontin, R. C.; Gelbart, W. M. *Introduction à l'analyse génétique*, Edition: 3, De Boeck Université, **2002**, 556-558.

²² Wilson, L.; Friedkin, M. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3126-3135.

²³ Brewer, C. F.; Loike, J. D.; Horwitz, S. B.; Sternlicht, H.; Gensler, W. J. *Cancer Res.* **1978**, *38*, 2688-2693.

²⁴ Paik, Y.; Yang, C.; Metaferia, B.; Tang, S.; Bane, S.; Ravindra, R.; Shanker, N.; Alcaraz, A. A.; Johnson, S. A.; Schaefer, J.; O'Connor, R. D.; Cegelski, L.; Snyder, J. P.; Kingston, D. G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 361-370.

²⁵ Zefirova, O. N.; Nurieva, E. V.; Ryzhov, A. N.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. *Russ. J. Org. Chem* **2005**, *41*, 315-351.

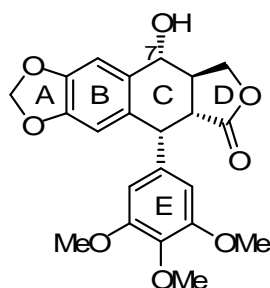


Figure 9 : podophyllotoxine

- L'aromatisation du cycle C engendre une perte d'activité
- La configuration *trans* de la lactone est indispensable. Cette configuration, moins stable que la *cis*, lui confère une structure pseudoplatine. Elle est facilement épimérisée en milieu alcoolique.
- La partie aromatique (B) plane est nécessaire.
- La présence des trois groupements oxygénés du cycle E augmente l'activité de la molécule.⁸
- L'arrangement pseudoaxial du cycle E, engendré par la gêne stérique du carbonyle de la lactone, est indispensable à l'activité biologique.
- La présence du groupement hydroxyle en position 7 n'est pas indispensable à l'activité mais l'épimérisation de ce centre la diminue.

Grâce à ces recherches, il a été possible de synthétiser de nouveaux analogues de la podophyllotoxine comme l'étoposide ou le téniposide (Figure 10). Ces deux dérivés glycosylés de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine présentent tous deux d'excellentes activités antitumorales.

Cependant, ces analogues n'inhibent pas la polymérisation de la tubuline.^{5,8-13,15,22,26} La cible biologique concernée par ces lignanes hémisynthétiques est la topoisomérase II.^{27,28} Cette enzyme modifie la double hélice et permet notamment à l'ADN double brin de se dérouler *via* une séquence coupure-ligation entretenue par l'enzyme lors de phénomènes cellulaires tels que la ségrégation chromosomique et l'assemblage du chromosome mitotique. C'est une cible

²⁶ Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P. A.; San Feliciano, A. *Phytochem. Rev.* **2003**, 2, 219-233.

²⁷ Baldwin, E. L.; Osheroff, N. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2005**, 4, 363-372.

²⁸ Chen, G. L.; Yang, L.; Rows, T. C.; Halligan, B. D.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 13560-13566.

intéressante puisque, sans ces étapes préparant à la mitose, la cellule ne peut se diviser et meurt.²⁹

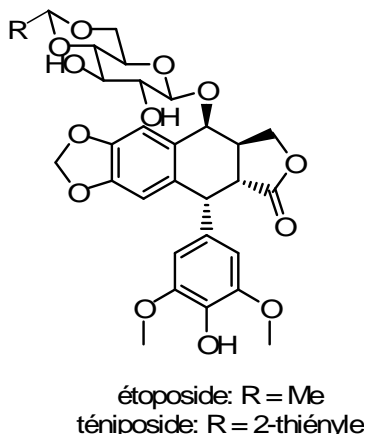


Figure 10 : dérivés hémisynthétiques actifs: étoposide et téniposide

L'étoposide et le téniposide (Figure 10), aujourd'hui utilisés dans le traitement de nombreux cancers (myélome, maladie de Hodgkin, cancer du poumon, du sein, de l'œsophage, de l'ovaire, du foie, du testicule, *etc.*...), inhibent l'activité de la topoisomérase II en stabilisant le complexe de coupure enzyme-ADN.³⁰ Il y a formation d'un complexe ternaire stable DROGUE-TOPO II-ADN,³¹ qui, en bloquant la religation de l'ADN par l'enzyme après coupure, empêche la division cellulaire.^{32,33} Récemment, les équipes de Osheroff, Bender et Graves ont pu déterminer les liaisons mises en jeu dans la formation de ce complexe par étude RMN (Figure 11).³⁴

Les différentes expériences effectuées ont permis de montrer que :

- le groupement glycosyle et la lactone n'interviennent pas dans la formation du complexe binaire enzyme-étoposide
- la substitution des hydrogènes des cycles A, B et E diminue fortement la formation de ce complexe binaire.

²⁹ Champoux, J. J. *Annu. Rev. Biochem.* **2001**, 70, 369-413 et références citées ; Gellert, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 879-910.

³⁰ Gantchev, T. G.; Hunting, D. J. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1997**, 237, 24-27.

³¹ Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowitch, J.; Liu, L. *Cancer Res.* **1984**, 44, 5857-5860.

³² Liu, L. F. *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, 58, 351-357.

³³ Willmore, E.; Franck, A. J.; Padget, K.; Tilby, M. J.; Austin, C. A. *Mol. Pharm.* **1998**, 53, 78-85.

³⁴ (a) Bender, R. P.; Jablonksy, M.; J.; Shadid, M.; Romaine, I.; Dunlap, N.; Anklin, C.; Graves, D. E.; Osheroff, N. *Biochemistry* **2008**, 47, 4501-4509. (b) Wilstermann, A. M.; Bender, R. P.; Godfrey, M.; Choi, S.; Anklin, C.; Berkowitz, D. B.; Osheroff, N.; Graves, D. O. *Biochemistry* **2007**, 46, 8217-8225. (c) Leroy, D.; Kajava, A. V.; Frei, C.; Gasser, S. M. *Biochemistry* **2001**, 40, 1624-1634. (d) Kingma, P. S.; Burden, D. A.; Osheroff, N. *Biochemistry* **1999**, 38, 3457-3461.

- la substitution de l'hydrogène phénolique par un méthyle intervient peu dans les interactions drogue-enzyme mais diminue fortement l'activité de coupure de l'enzyme vis-à-vis de l'ADN.
- il est supposé que les interactions entre le cycle E et l'enzyme s'effectuent par « π -stacking ».
- le remplacement de la chaîne glycosylée ne diminue pas l'action de la drogue mais modifie le mode de coupure de l'ADN.

Un schéma réunissant les différentes conclusions des études SAR (structure activity relationships) a été proposé par Osheroff *et al.* (Figure 11).^{34a} Sur celui-ci, on identifie les différentes zones d'interactions étoposide-ADN et étoposide-topoisomérase II qui forment le complexe ternaire. Les hydrogènes impliqués dans ces liaisons ont été identifiés par expériences RMN (en gras). Une étude concernant les interactions entre la lactone, la chaîne glycosylée et l'ADN au sein du complexe ternaire est en cours.

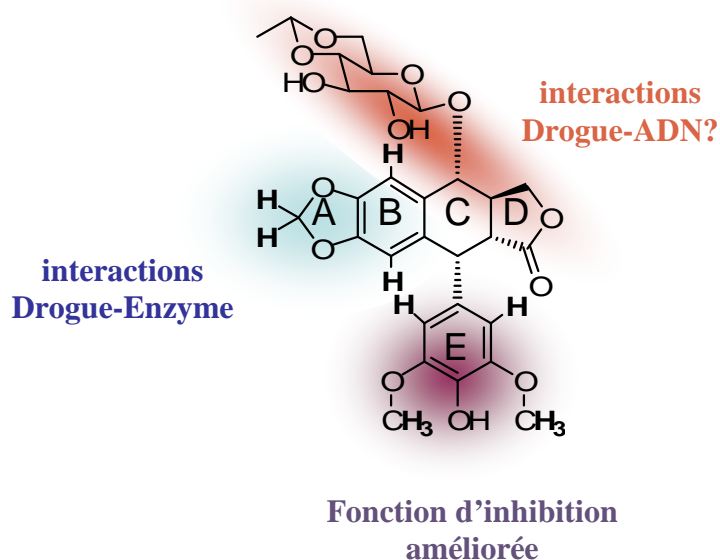


Figure 11 : sites d'interactions étoposide/TOPOII et étoposide/ADN

Une possibilité de modification structurale de l'étoposide ou de la podophyllotoxine consiste à stabiliser le cycle D vis-à-vis d'une éventuelle épimérisation, en remplaçant la lactone par une oxazolidinone. Le carbone 8' du squelette du cyclolignane est donc occupé par un azote. Le cycle benzénique B peut être aussi remplacé par un hétérocycle. Ces nouveaux squelettes sont classés dans la famille des hétérolignanes.⁹ En effet, la présence d'hétéroatomes peut modifier

les activités biologiques des composés. Ainsi, des dérivés tels que la 8'-azapodophyllotoxine et l'azaelliptitoxine ont été étudiés pour leurs activités antitumorales (Figure 12).

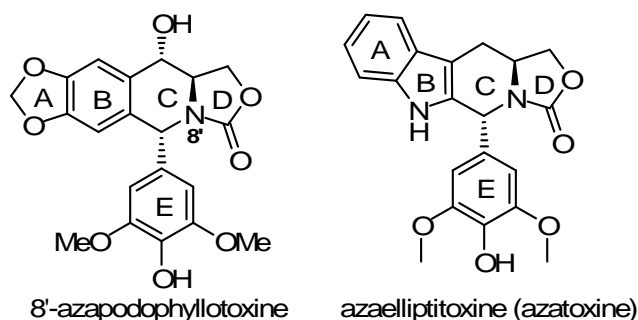


Figure 12 : hétérolignanes bioactifs

I-3- L'azaelliptitoxine : élaboration d'un nouveau composé bioactif

➤ Modélisation moléculaire

Dans le cadre de la recherche de nouveaux composés inhibiteurs de la topoisomérase II, l'équipe de Pommier et MacDonald a conçu par modélisation moléculaire une nouvelle structure, hybride entre l'étoposide et l'ellipticine, connues pour leurs propriétés inhibitrices de la topoisomérase II (Figure 13).^{6,35}

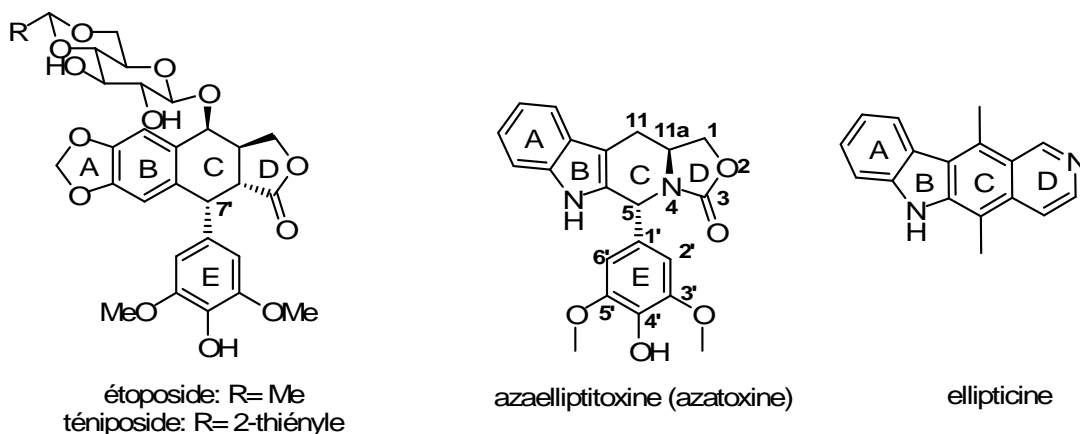


Figure 13 : structure hybride de l'azaelliptitoxine

Cette molécule, appelée azaelliptitoxine ou azatoxine,^{6,36} ainsi que certains de ses analogues,^{5,37,38} ont pu être synthétisés en laboratoire et testés *in vitro*.³⁹ La structure

³⁵ Cline, S. D.; Macdonald, T. L.; Osheroff, N. *Biochemistry* **1997**, *36*, 13095-13101.

³⁶ Tomioka, K.; Kubota, Y.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2953-2954.

tétracyclique de l'étoposide est conservée, ainsi que le groupement aromatique trisoxygéné en position pseudo-axiale, la configuration absolue du centre C-7' de l'étoposide (qui devient C-5 dans l'azatoxine) et le cycle à 5 chaînons. Le remplacement de la lactone de l'étoposide par une oxazolidinone rend par ailleurs le cycle D plus stable vis-à-vis d'une éventuelle épimérisation. Un noyau indolique provenant de la structure de l'ellipticine remplace les cycles A et B.

La numérotation initiale des lignanes a été abandonnée par l'équipe de Pommier concernant l'azaelliptitoxine. La numérotation de Pommier (basée sur la nomenclature IUPAC des noyaux 5,4,11,11a-tétrahydrooxazolo(3',4':1,6)pyrido-(3,4-b)indole) sera conservée dans la suite de ce manuscrit.

➤ *Observations et études SAR*

Les différentes observations effectuées lors des études de relations structure-activité ont montré que l'azatoxine était un inhibiteur de la topoisomérase II aussi puissant que l'étoposide, et qu'elle ne s'intercale pas dans l'ADN.⁶ Il a été supposé que son noyau indolique était indispensable pour s'introduire dans le site actif de l'enzyme et que le phénol stabilisait le complexe enzyme-drogue-ADN. L'absence de groupement glycosylé dans l'azatoxine, (ainsi que dans l'ellipticine)⁴⁰ montre que ce groupement n'a pas d'effet significatif sur l'activité de la molécule vis-à-vis du complexe formé. Cependant, la configuration absolue en position benzylique est nécessairement la même que dans la partie aglycone de l'étoposide, le diastéréoisomère 5*S* de l'azatoxine étant inactif.

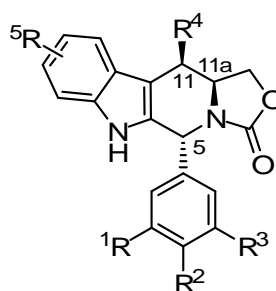
La synthèse d'analogues de l'azaelliptitoxine, en particulier 11-oxygénés et 11-aminés, a permis d'identifier les dérivés les plus intéressants. Les études effectuées sont résumées dans le Tableau 1.^{5,37-39} Il apparaît que la présence d'un groupement aminé en position 11 de la molécule augmente son activité vis-à-vis de la topoisomérase II. De plus, certains analogues ont également été testés en tant qu'inhibiteurs de la polymérisation de tubuline.

³⁷ Tepe, J. J.; Madalengoitia, J. S.; Slunt, K. M.; Werbovetz, K. W.; Spoons, P. G.; MacDonald, T. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2188-2196.

³⁸ Madalengoitia, J. S.; Tepe, J. J.; Werbovetz, K. A.; Lehnert, E. K.; MacDonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1807-1815.

³⁹ Hotha, S.; Yarrow, J. C.; Yang, J. G.; Garrett, S.; Renduchintala, K. V.; Mayer, T. U.; Kapoor, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379-2382.

⁴⁰ Stiborova, M.; Sejbal, J.; Borek-Dohalska, L.; Aimova, D.; Poljakova, J.; Forsterova, K.; Rupertova, M.; Wiesner, J.; Hudecek, J.; Wiessler, M.; Frei, E. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 8374-8380.



Molécules [§]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ [‡]	R ⁵	Activité* sur topo II
Azatoxine	OMe	OH	OMe	H	H	1
Etoposide	OMe	OH	OMe	glycosyl	H	0,84
	H	OH	OMe	H	H	0,2
	H	OH	H	H	H	0
Méthylazatoxine	OMe	OMe	OMe	H	H	0
	OMe	OH	OMe	OH	H	0,09
9-fluoroazatoxine	OMe	OH	OMe	H	9-F	1 (20 µM) 0,125 (200 µM)
9-hydroxylazatoxine	OMe	OH	OMe	H	9-OH	n.c.
11β-(hydroxyléthyléther)azatoxine	OMe	OH	OMe	-O(CH ₂) ₂ OH	H	< 0,04
11β-(N,N-diméthylaminoéthyl)amino azatoxine	OMe	OH	OMe	-N(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	0,5
11β-(4'-fluoroanilino)azatoxine	OMe	OH	OMe	4-F(C ₆ H ₄)N-	H	4
11β-(4'-cyanoanilino)azatoxine	OMe	OH	OMe	4-NC(C ₆ H ₄)N-	H	9
11β-(4'-nitroanilino)azatoxine	OMe	OH	OMe	4-O ₂ N(C ₆ H ₄)N-	H	6

[§] Noms donnés par MacDonald *et al.*⁶

[‡] Bien qu'analysés, les diastéréoisomères (11*R*,11*aS*) sont inactifs et ne sont pas répertoriés dans ce tableau.

* Calculée relativement par rapport à l'activité de l'azatoxine vis-à-vis de la coupure de l'ADN (c = 100µM).

Tableau 1

L'azaelliptitoxine ($IC_{50} = 3,3 \mu M$; $GI_{50} = 0,16 \mu M$) ainsi que la méthylazatoxine ($IC_{50}^3 = 2,4 \mu M$; $GI_{50}^4 = 11 \mu M$) présentent une activité sur la polymérisation de la tubuline intéressante.⁵ D'autre part, une étude *in silico* a montré qu'en-dessous d'une concentration de $10 \mu M$ l'azaelliptitoxine agissait sur la tubuline et que son activité sur la topoisomérase II n'apparaissait qu'à une concentration supérieure.^{2,5}

A la lumière de ces résultats prometteurs, il est donc intéressant de proposer de nouvelles synthèses pouvant conduire à une large gamme de dérivés 11-substitués de l'azatoxine dans le but d'en améliorer les caractéristiques pharmacologiques. Cependant, l'unique voie de synthèse existante n'offre que peu de liberté quant au choix de l'hétéroaromatique étant donné que le produit de départ est le tryptophanol.³⁶⁻³⁸

➤ Synthèses précédentes

En 1992, les premiers dérivés de l'azaelliptitoxine ont été synthétisés par Pommier *et al.*⁶ (Schéma 2) selon une méthode publiée par Tomioka *et al.* dans le cadre de la synthèse de dérivés azotés de la podophyllotoxine (Schéma 1).³⁶

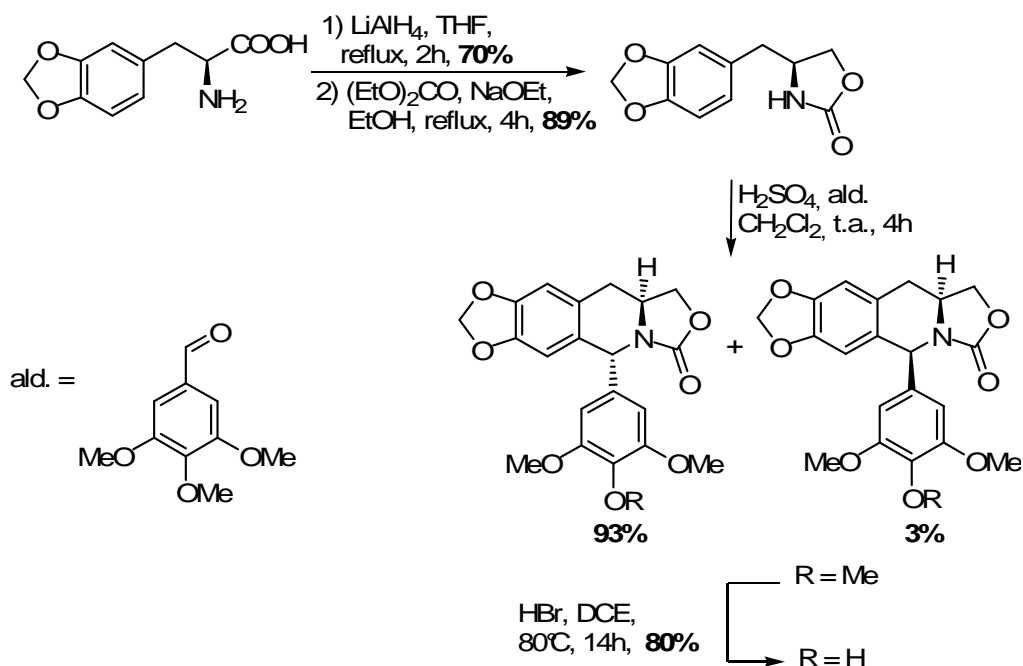


Schéma 1

En 1996, l'équipe de MacDonald présente la synthèse de l'azaelliptitoxine (**30**) à partir du L-tryptophanol **28** ainsi que la synthèse du dérivé **33** (Schéma 2), intermédiaire de synthèse commun aux composés 11-hydroxylés (**35**), 11-hydroxyéthyléther (**36**), 11-(*N,N*-diméthylaminoéthyl)amino (**37**), et 11-anilino (**38-40**) (Schéma 3).³⁷

Le composé **33** a été obtenu *via* la préparation de deux diastéréoisomères **31a,b** présents en proportion 2:3 et séparables, synthétisés par oxydation benzylique du précurseur **29**. La réaction de Pictet-Spengler qui suit permet d'obtenir stéréosélectivement la 11 β -méthoxyazatoxine **32** (inactive sur topoisomérase II) avec 47% de rendement. Une protection du phénol par transformation en carbonate de méthyle a conduit à la formation du composé **33**. Ce dernier a ensuite été utilisé comme intermédiaire pour préparer les analogues **35-40** avec de bons rendements.

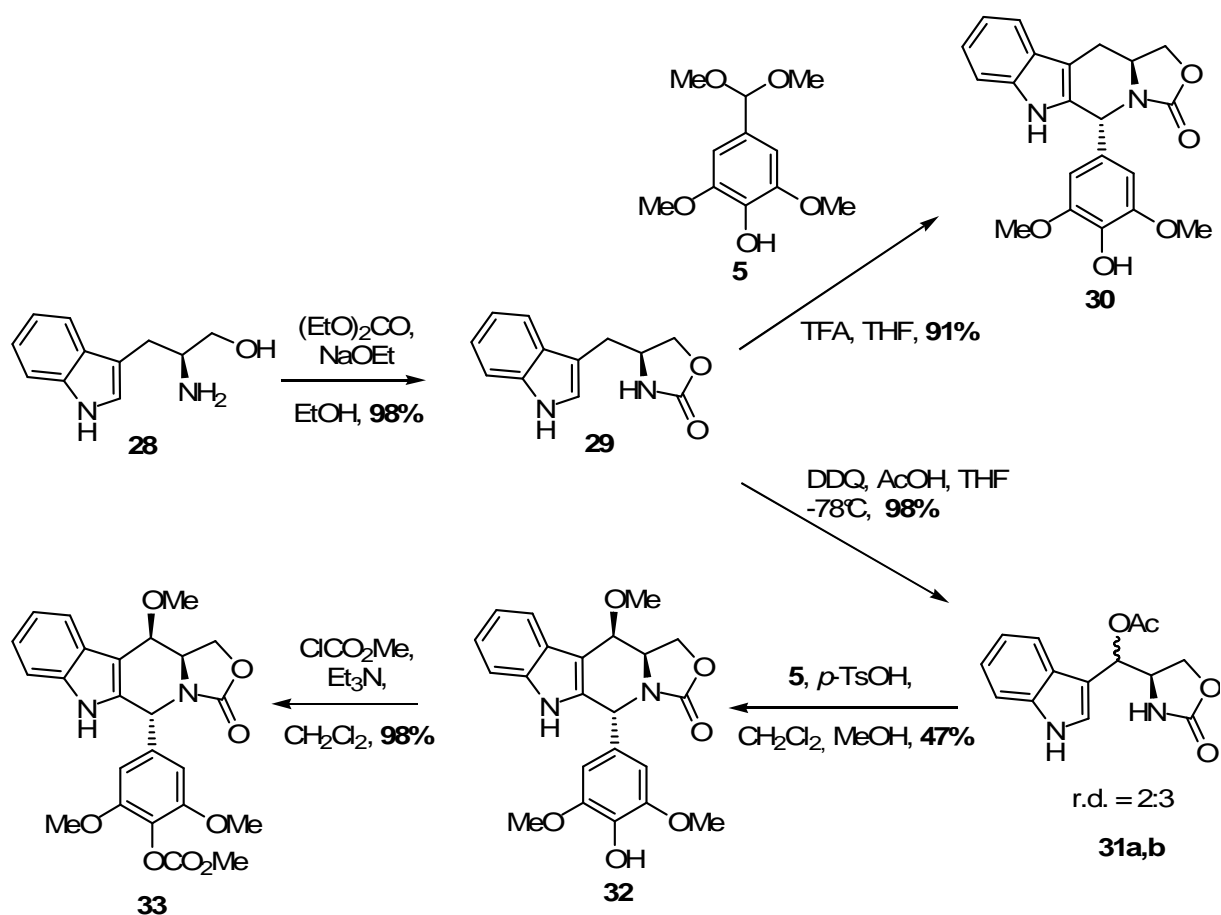


Schéma 2

Les dérivés 11-oxygénés **35**, **36** et **37** sont obtenus par déméthylation puis fonctionnalisation de l'alcool en position 11. Cette méthode a conduit aux composés **38-40** avec des rendements moyens. Ainsi, une autre méthode, basée sur une substitution nucléophile du groupement méthoxy par des anilines, catalysée par de l'éthérate de trifluorure de bore, a été mise au point pour conduire à ces composés (Schéma 3).

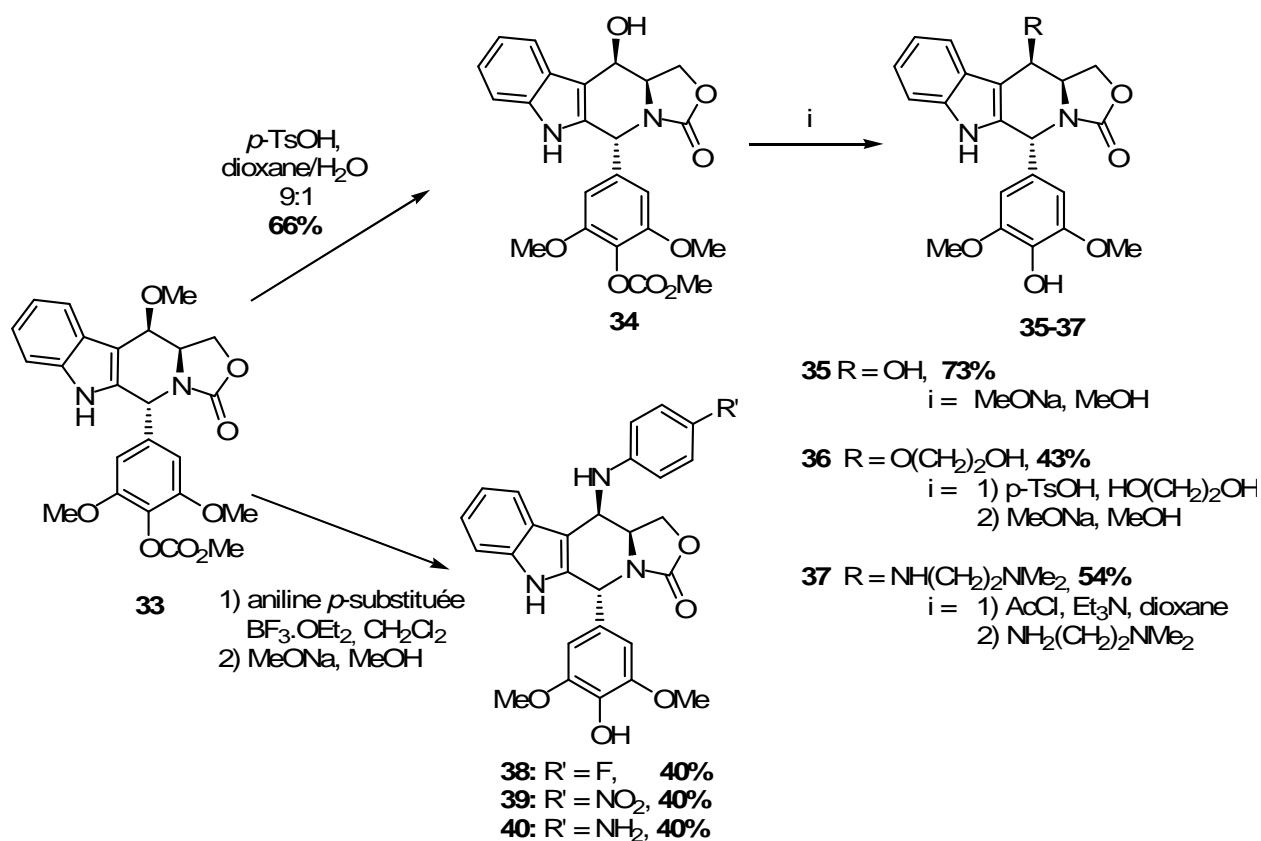


Schéma 3

Cette voie de synthèse efficace d'aza-analogues de la podophyllotoxine est basée sur une réaction de Pictet-Spengler conduisant aux deux diastéréoisomères (r.d.= 94 : 6) en séries racémique et énantiopure. Le groupement triméthoxybenzylidène introduit adopte une position pseudo-axiale qui peut être expliquée par les interactions stériques impliquant le carbonyle de l'oxazolidinone (Figure 14). Cette gêne stérique orienterait la réaction vers la formation du produit le plus stable.

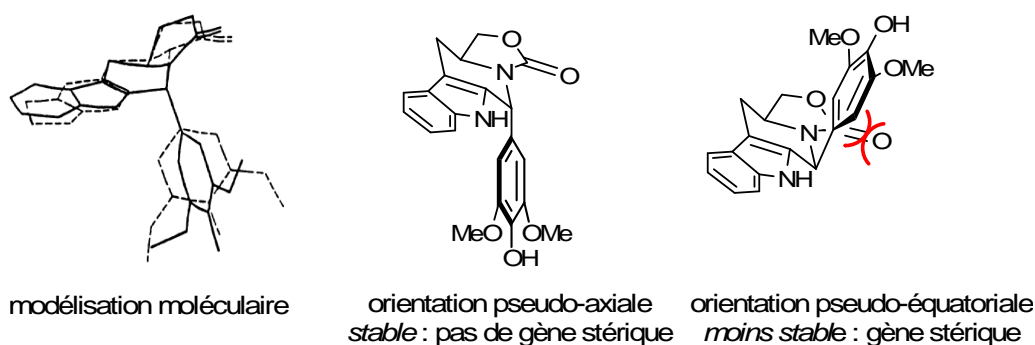


Figure 14 : configurations de l'azaelliptitoxine

Les différentes synthèses existantes de dérivés de l'azaelliptitoxine ne sont donc pas générales. De plus, les configurations relatives des centres stéréogènes n'ont été déduites que de l'étude des constantes de couplages des protons concernés. Ainsi, il est nécessaire de développer une voie de synthèse permettant d'apporter des modifications structurales variées pour envisager la synthèse d'une large gamme d'analogues dont les configurations absolues pourront être confirmées par nOe et/ou diffraction des rayons X.

Les analogues 11-aminés étant les plus actifs, notre équipe s'est donc intéressée à l'élaboration d'une voie de synthèse qui permettrait de les obtenir au sein d'une large gamme d'analogues structuraux. Ainsi, nous avons choisi de développer une version asymétrique d'addition de noyaux indoliques sur les nitrones qui conduise à la synthèse de cette gamme d'analogues.

II- Les nitrones

La chimie des composés à double liaison C=N représente actuellement une méthode de choix pour la synthèse de composés aminés. Parmi ces substrats, les nitrones offrent de nombreux avantages. Elles sont souvent stables et cristallines, et sont plus réactives que les autres composés à double liaison C=N. De nombreuses méthodes de synthèse ont été décrites.⁴¹ Leur structure dipolaire en fait des partenaires de choix dans le cadre de la formation d'isoxazolidines par additions 1,3-dipolaires. Plus récemment, elles ont été étudiées en tant que nucléophiles dans des réactions d'addition sur des composés carbonylés. Leur caractère électrophile permet de les engager dans des additions nucléophiles d'organométalliques ou d'hétérocycles.

II-1- Généralités

Les nitrones sont des composés présentant une double liaison carbone-azote et une liaison de coordinance azote-oxygène qui leur confèrent une structure de type anion allylique. Ce sont des composés stabilisés par résonance, qui ont un fort caractère 1,3-dipolaire (Schéma 4).⁴¹ Au début du 20^{ème} siècle, la structure envisagée pour ce type de composé était une structure cyclique à trois chaînons de type oxaziridine (Schéma 4), où l'atome d'oxygène était relié au carbone électrophile. Cependant, en 1937, Smith, qui compile alors les informations sur cette famille de composés (qu'il appelle les *N*-éthers d'oximes) indique que les calculs énergétiques et les données spectrochimiques de l'époque, ainsi « *que la couleur des nitrones* » contredisaient ces affirmations.⁴²

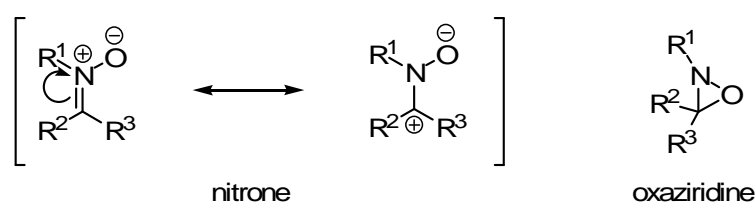


Schéma 4

La présence simultanée d'un atome d'oxygène chargé négativement et d'une liaison C=N polarisée donne un caractère à la fois nucléophile et électrophile à ces structures. Ainsi, elles peuvent être engagées dans des réactions de cycloadditions 1,3 dipolaires.

⁴¹ Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z. Ed. Wiley : Chichester, **1989**, Chap. 3, 245-312.

⁴² Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193-285.

D'autre part, il existe de nombreuses ressemblances entre les nitrones et les composés carbonylés : par exemple, l'acidité des protons en α , le caractère électrophile du carbone de la double liaison ou leur réduction par les hydrures métalliques.⁴³

Par analogie avec les aldéhydes et cétones, on différencie deux types de nitrones : les aldonitrones et les cétonitrones (Figure 15). La présence de la double liaison C=N implique des relations d'isomérisation *Z/E* dans ces structures. Les premières relations d'isomérisation dans les nitrones ont été mises en évidence par mesure de moments dipolaires sur des α -phényl- α -cyano-*N*-arylnitrones.^{42,43} Les aldonitrones acycliques sont de configuration *Z*, stabilisée par hyperconjugaison, généralement cristallines et stables.⁴⁴ Les cétonitrones peuvent présenter les deux géométries (la *E* possédant un moment dipolaire plus élevé),⁴² et les nitrones cycliques sont de géométrie *E*.

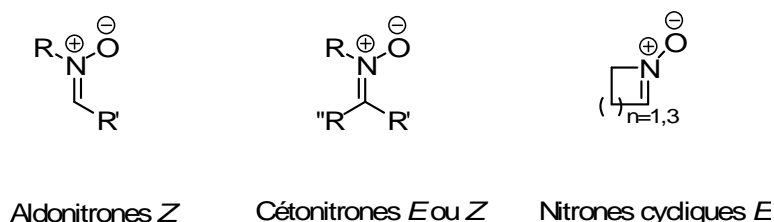


Figure 15 : les nitrones

Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons plus particulièrement aux aldonitrones acycliques qui nous concerneront dans la suite de ce manuscrit.

II-2- Synthèses

Plusieurs méthodes sont décrites pour la synthèse de nitrones : oxydation de composés aminés, addition de *N*-hydroxylamines sur les composés carbonylés ou encore *N*-alkylation d'oximes.⁴¹ La disponibilité des composés précurseurs est l'argument principal pour le choix de l'une d'entre elles. Ainsi, les oxydations d'amines et d'imines ainsi que les condensations d'hydroxylamines peu fonctionnalisées sur des composés carbonylés sont les méthodes de synthèse les plus utilisées.

⁴³ Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473-495.

⁴⁴ Thesing, J.; Sirremberg, W. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1978-1980.

➤ Oxydations

⇒ Oxydation d'amines

L'oxydation des amines secondaires conduit à la formation de nitrones en présence d'un catalyseur métallique et d'un agent oxydant (Schéma 5). La méthode générale consiste à utiliser comme agent oxydant une solution de peroxyde d'hydrogène à 30% ou son complexe urée- H_2O_2 (UHP), solide.⁴⁵

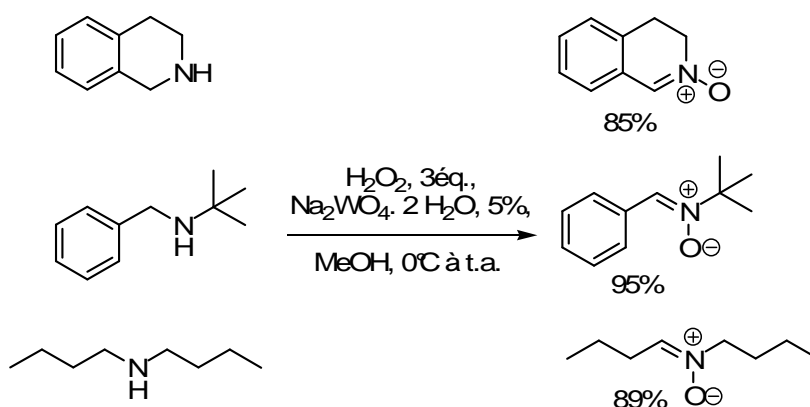


Schéma 5

Les catalyseurs les plus utilisés pour ces transformations sont le tungstate de sodium dihydraté,⁴⁶ le dioxyde de sélénium⁴⁷ et le méthyltrioxorhénium (MTO).⁴⁸ Dans ce dernier cas, l'utilisation d'UHP permet de diminuer les quantités de catalyseur et d'oxydant nécessaires par rapport à l'utilisation d'eau oxygénée et conduit à une réaction plus propre (Schéma 6, Tableau 2).

Notons que les oxydations d'amines passent par la formation intermédiaire des *N*-hydroxylamines correspondantes, parfois présentes en tant que sous-produits dans ces réactions (Schéma 6, Tableau 2).⁴⁸ Nous verrons donc plus loin qu'il est possible d'oxyder les *N*-hydroxylamines en nitrones.

⁴⁵ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett* **1995**, 36, 3561-3562.

⁴⁶ (a) Mitsui, H.; Zenki, S.-I.; Shiota, T.; Murahashi, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874-875. (b) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736-1744.

⁴⁷ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383-2386.

⁴⁸ Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6025-6028.

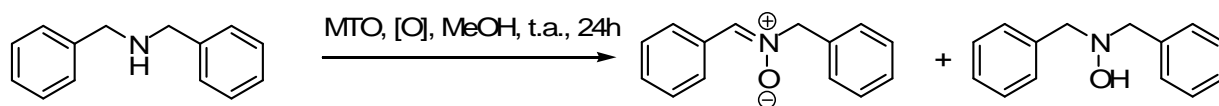


Schéma 6

entrée	oxydant	MTO (%)	Taux de conversion (%)	Rapport nitrosonium/ <i>N</i> -hydroxylamine
1	H ₂ O ₂ 4 éq.	3	98	2,45
2	H ₂ O ₂ 4 éq.	5	100	>50
3	UHP 3 éq.	2	100	>50

Tableau 2

L'oxydation d'amines secondaires non symétriques conduit généralement à un mélange de régioisomères. Cependant, il se forme préférentiellement la nitrosonium conjuguée (Tableau 3)⁵¹ ou la cétonitrosonium vis-à-vis de l'aldonitrosonium, qui sont les régioisomères les plus stables.⁴⁶

entrée	amine	Nitrosonium conjuguée et/ou cétonitrosonium ^a	Nitrosonium non conjuguée et/ou aldonitrosonium ^a
1			
1		82%	0%
2			
2		70%	0%
3			
3		65%	0%
4			
4		60%	10% ^b

a : conditions opératoires : MTO, 2 éq. %, UHP 3 éq, MeOH, 0°C, 24h.

b : calculé par RMN ¹H du produit brut.

Tableau 3

Ces transformations s'effectuent également en conditions de transfert de phase.⁴⁹ Dans ce cas, l'utilisation d'un acide aminé comme substrat de départ permet d'orienter la formation de la

⁴⁹ Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Othake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170-6172.

double liaison régiosélectivement entre l'azote et le carbone porteur de la fonction acide. Le substrat acide est décarboxylé pouvant conduire régiosélectivement à la nitrone qui serait obtenue de façon minoritaire dans les autres conditions d'oxydation d'amines. Ainsi, il est possible d'inverser la régiosélectivité de la synthèse de la nitrone en utilisant un acide carboxylique α -aminé comme produit de départ. Il est à noter que cette décarboxylation est évitée en protégeant l'acide en ester. (Schéma 7).

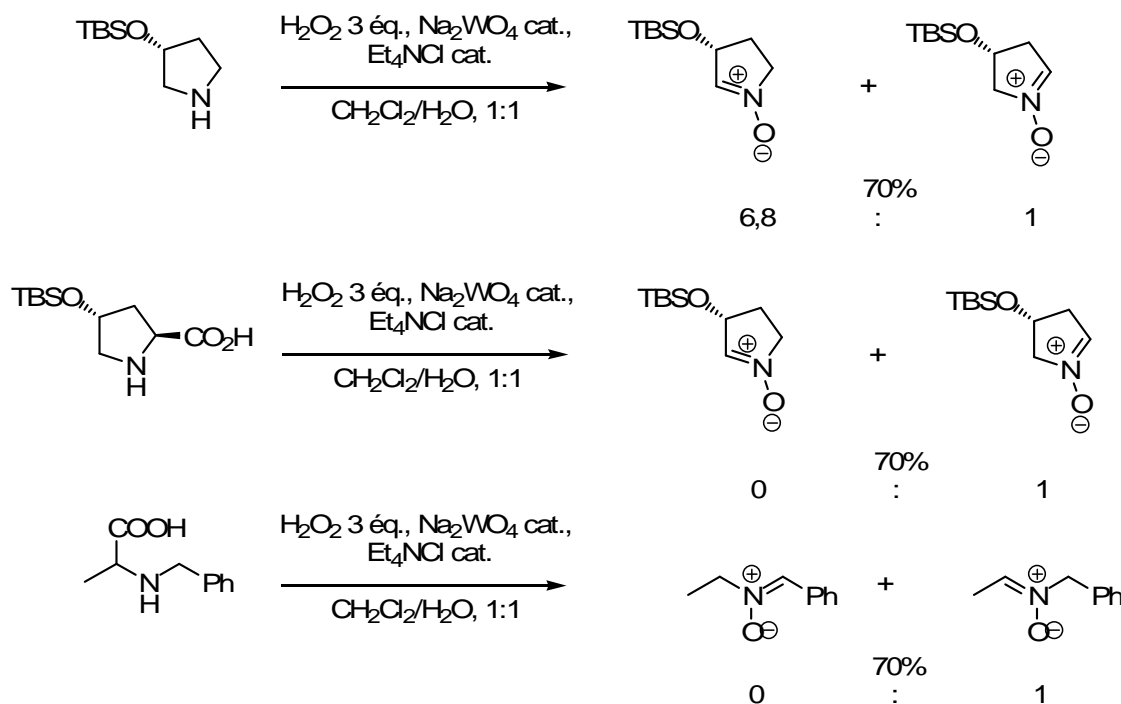


Schéma 7

⇒ Oxydation de *N*-hydroxylamines

Les *N*-hydroxylamines sont les intermédiaires non isolés des réactions d'oxydation d'amines en nitrones. Il est donc possible de les oxyder pour conduire à la formation des nitrones correspondantes. Les agents métalliques d'oxydation de *N*-hydroxylamines conduisant aux nitrones sont variés (cuivre, plomb, argent). Parmi les agents d'oxydation connus, le meilleur est l'oxyde de mercure (II) qui permet d'obtenir des nitrones avec de très bons rendements (>95%) mais des régiosélectivités faibles dans le cas de nitrones acycliques (Schéma 8, Tableau 4).⁵⁰

⁵⁰ (a) Ali, S. A.; Azhar Hashmi, S. M.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14917-14928. (b) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743-4748. (c) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2853-2856.

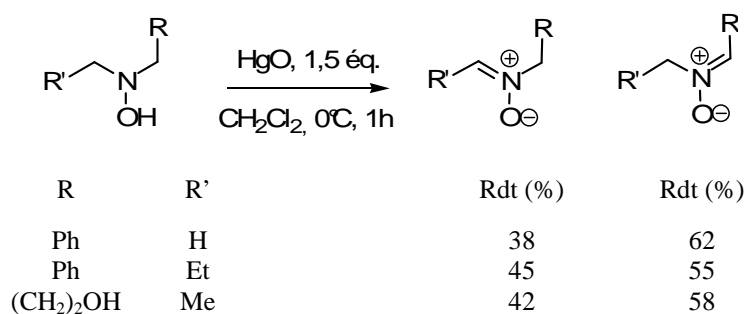


Schéma 8, Tableau 4

L'équipe de Goti a montré que dans le cas de nitrones cycliques cette méthode était régiosélective (Schéma 9).^{50c}

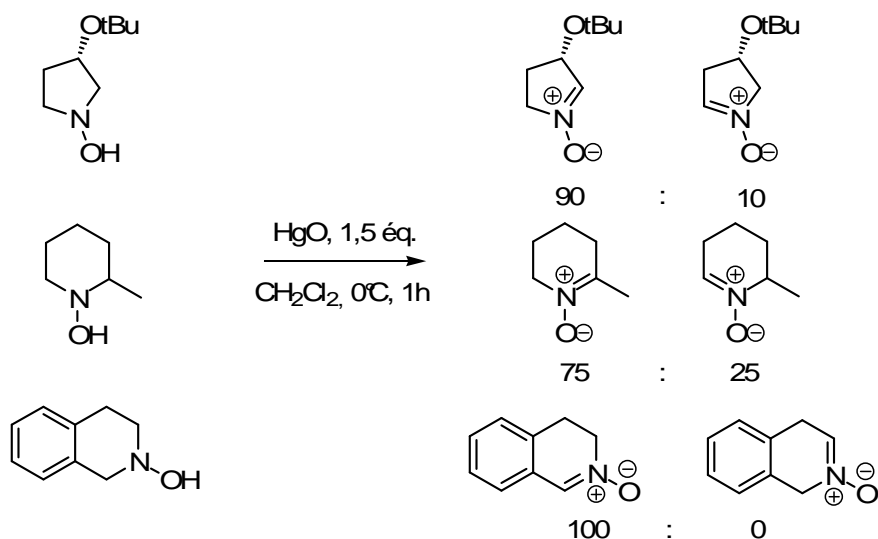


Schéma 9

L'oxyde de mercure utilisé est de plus en plus remplacé par le dioxyde de manganèse moins toxique.⁵¹ C'est une méthode régiosélective efficace pour la synthèse de nitrones cycliques et acycliques (Schéma 10).

⁵¹ Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6503-6505.

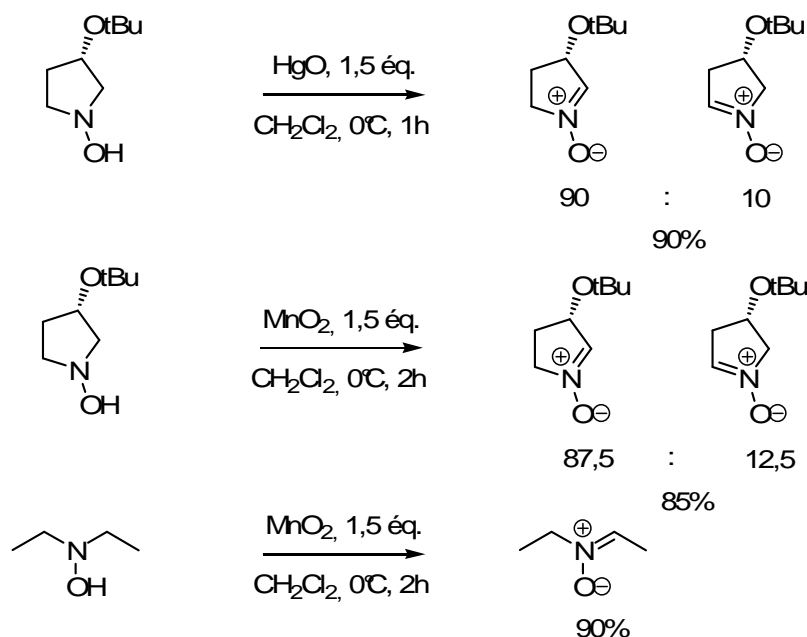


Schéma 10

La principale limitation de cette méthode est l'accès aux *N*-hydroxylamines de départ.

⇒ Oxydation d'imines

L'oxydation d'imines peut conduire à la formation de nitrones. Cependant, leur utilisation présente deux inconvénients majeurs : les imines nécessaires ne sont pas toujours stables et leur oxydation conduit à un mélange de nitronne et d'oxaziridine. Ainsi, certains agents d'oxydation énoncés précédemment (peroxyde d'hydrogène, UHP),^{52,53} ainsi que l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans certains cas,⁵⁴ conduisent principalement, voire complètement, aux oxaziridines.⁵⁵

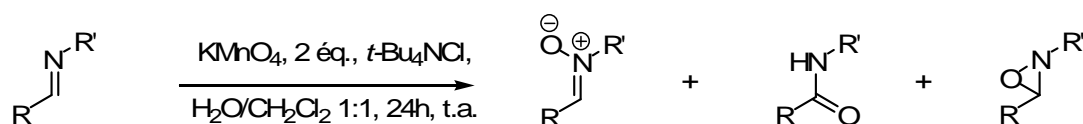
En 1989, l'équipe de Jørgensen a montré que le permanganate de potassium permet d'oxyder les *N*-*t*-butylimines en nitrones dans des conditions de transfert de phase.⁵⁴ Les imines sont oxydées avec des faibles rendements et les nitrones sont obtenues conjointement avec l'amide et parfois l'oxaziridine correspondants.

⁵² Shailaja, M.; Manjula, A.; Vittal Rao, B. *Synlett* **2005**, 1176-1178.

⁵³ Leung, C. H.; Voutchkova, A. M.; Crabtree, R. H.; Balcells, D.; Eisenstein, O. *Green Chem.* **2007**, 9, 976-979.

⁵⁴ Christensen, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126-131.

⁵⁵ Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Ed. Wiley: New York, **1970**.



R	R'	Rdt (%)	Rdt (%)	Rdt (%)
Ph	<i>t</i> -Bu	89	11	0
Ph	Ph	36	15	0
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	<i>t</i> -Bu	81	19	0
<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ -	<i>t</i> -Bu	66	15	3
<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	76	24	0
<i>t</i> -Bu	Ph	16	4	0

Sch\u00e9ma 11, Tableau 5

En raison de ces limitations cette m\u00e9thode n'est pas la plus utilis\u00e9e. Ainsi, la condensation de *N*-hydroxylamines sur les compos\u00e9s carbonyl\u00e9s a \u00e9t\u00e9 largement d\u00e9velopp\u00e9e.

➤ *Condensation de N-hydroxylamines et de compos\u00e9s carbonyl\u00e9s*

Particuli\u00e8rement utilis\u00e9e pour la synth\u00e8se d'aldonitrones, cette m\u00e9thode n\u00e9cessite la pr\u00e9sence d'un dess\u00e9chant dans le milieu tel que du sulfate de magn\u00e9sium ou du tamis mol\u00e9culaire 4\u00c5 (Sch\u00e9ma 12).



Sch\u00e9ma 12

Cette m\u00e9thode a \u00e9t\u00e9 principalement utilis\u00e9e pour pr\u00e9parer les *N*-benzylnitrones (Sch\u00e9ma 13). En effet, la r\u00e9action de compos\u00e9s carbonyl\u00e9s avec la *N*-benzylhydroxylamine en pr\u00e9sence de dess\u00e9chant (principalement le sulfate de magn\u00e9sium) conduit \u00e0 la formation des nitrones correspondantes avec de tr\u00e8s bons rendements.^{56,57}

⁵⁶ Aschwanden, P. Kv\u00e6rn\u00f8, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741-5742.

⁵⁷ Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6492-6494.

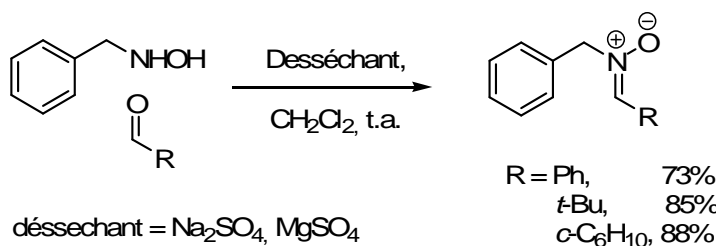


Schéma 13

De plus, l'utilisation de ces nitrones dans le cadre de synthèses multi-étapes est très développée car le groupement benzyle peut être éliminé ultérieurement par hydrogénolyse pour conduire à des composés aminés fonctionnalisés.⁵⁸

En ce qui concerne les cétones, la réaction est plus lente et nécessite l'activation du carbonyle par un acide de Lewis comme le chlorure de zinc qui est le plus performant.⁵⁹

En 2008, Goti *et al.* ont reporté la synthèse monotopée de nitronne par catalyse au MTO en présence d'UHP.⁶⁰ Deux mécanismes possibles ont été proposés par les auteurs (Schéma 14). En effet, l'imine, produit d'addition de l'amine sur le composé carbonyle peut se former en premier lieu puis être oxydée en nitronne. L'amine peut aussi commencer par s'oxyder, conduisant à la formation d'une hydroxylamine. L'addition de cette N-hydroxylamine sur le composé carbonyle va conduire à la formation de la nitronne correspondante.

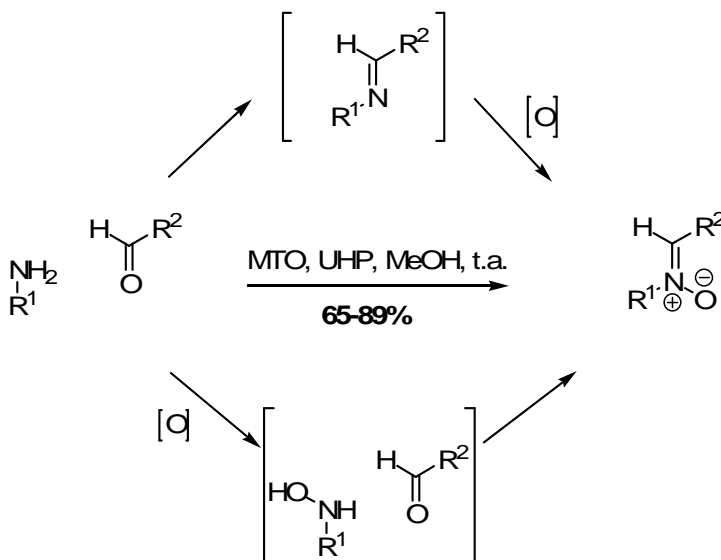


Schéma 14

⁵⁸ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

⁵⁹ Franco, S.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.

⁶⁰ Cardona, F.; Bonanni, M.; Soldaini, G.; Goti, A. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 327-332.

Notons que cette méthode de synthèse n'est rapportée qu'avec des aldéhydes aromatiques.

➤ Alkylation d'oximes

L'alkylation d'oximes a été étudiée afin de conduire à la formation sélective des nitrones correspondantes. La formation de nitrone ne peut s'effectuer qu'à partir d'une oxime de configuration particulière, selon que l'alkylation se fasse en mode intermoléculaire ou intramoléculaire.⁶¹

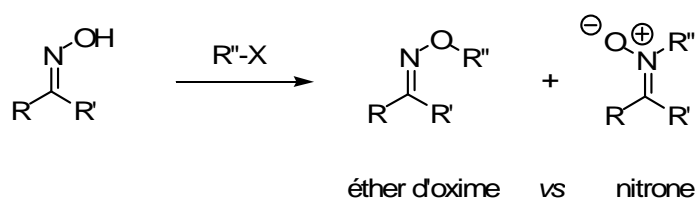


Schéma 15

Dans les conditions intermoléculaires (l'alkylant est indépendant de l'oxime), une aldoxime *Z* conduira majoritairement à une nitrone, alors que l'isomère *E* conduira à l'éther d'oxime (Schéma 16).

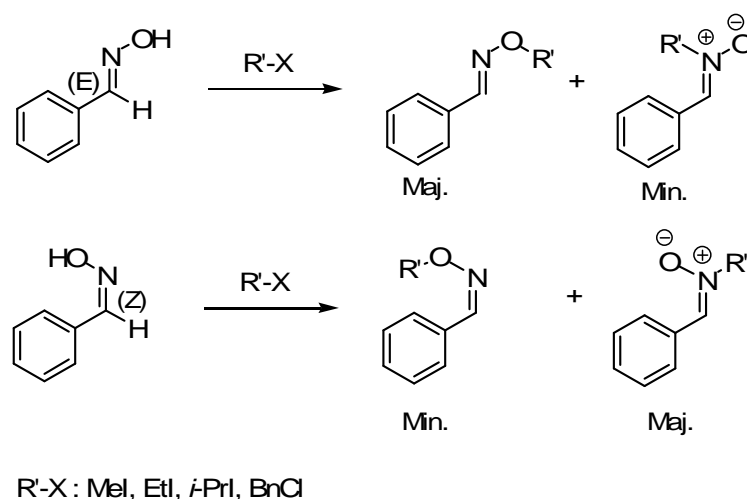


Schéma 16

Ceci s'explique par la disponibilité et l'encombrement stérique des doublets des hétéroatomes qui vont réagir avec l'agent alkylant. Or, dans les aldoximes *Z*, les doublets libres

⁶¹ (a) Clayden, J. Greeves, N. Warren, S. Wothers, P. *Organic Chemistry* 2000, Oxford University Press, p. 348. (b) March, J.; Smith, M. B. *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. 2007, Wiley interscience ed., p.564.

de l'oxygène sont encombrés et le doublet de l'azote est le plus disponible, conduisant alors formation majoritaire des nitrones. Dans le cas d'une oxime *E*, c'est le doublet de l'azote qui est encombré et ceux de l'oxygène qui sont les plus disponibles pour former majoritairement les éthers d'oximes.⁶²

L'application de cette méthode dans le cadre de la synthèse de cétonitrones cycliques à six chaînons a mis en évidence cette compétition en version intramoléculaire.⁶³ La formation de la nitrone dérivée du fructose a été envisagée par déprotection d'un éther d'oxime silylé. L'azote de l'oxime résultante est alors engagé dans la substitution nucléophile intramoléculaire d'un mésylate en bout de chaîne. Racine *et al.* ont obtenu ainsi la nitrone issue de la *N*-alkylation de l'oxime *E*, contaminée par l'oxime *Z*. Cet oxime provient de la déprotection de l'éther d'oxime *Z* qui ne s'est pas alkylé.

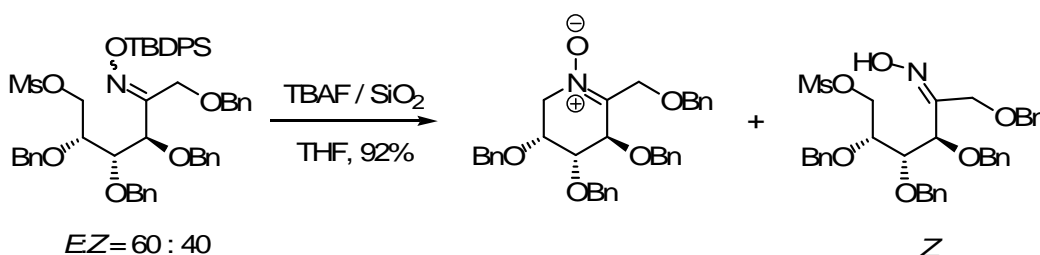


Schéma 17

II-3- Réactivité

La nature dipolarophile des nitrones permet de les utiliser dans des cycloadditions 1,3-dipolaires. Cependant, les nitrones énolisables ont aussi la capacité de se dimériser (Schéma 18), ce qui a été observé depuis longtemps.^{43,64}

⁶² Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261.

⁶³ Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1766-1769.

⁶⁴ Resmer, R. A.; Sletzing, M.; Shikai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3447-3450.

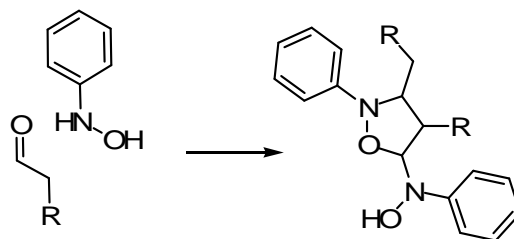


Schéma 18

Récemment, les nitrones ont été utilisées comme partenaires nucléophiles via un phénomène d'Umpolung, mettant en jeu SmI_2 .

Le caractère électrophile des nitrones en fait aussi de bons partenaires dans le cadre d'addition de nucléophiles. Les additions nucléophiles sur les doubles liaisons $\text{C}=\text{N}$ sont très utilisées pour la synthèse de composés aminés. Ces réactions d'additions nucléophiles permettent un accès faciles aux *N*-hydroxylamines fonctionnalisées.⁶⁵

➤ *Cycloadditions 1,3-dipolaires*

⇒ Généralités

Les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires des nitrones ont été largement décrites. Les nitrones sont le plus souvent mises en réaction avec des alcènes et conduisent à la formation d'isoxazolines substituées. Ces substrats sont d'un grand intérêt car la coupure de la liaison N-O par hydrogénolyse (en présence de Nickel de Raney par exemple) conduit à la formation de β -aminoalcools. De plus, les isoxazolidines formées comportent trois centres stéréogènes contigus en positions 3, 4 et 5 dont la configuration peut être contrôlée.⁶⁶

⁶⁵ Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

⁶⁶ Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, **1988**.

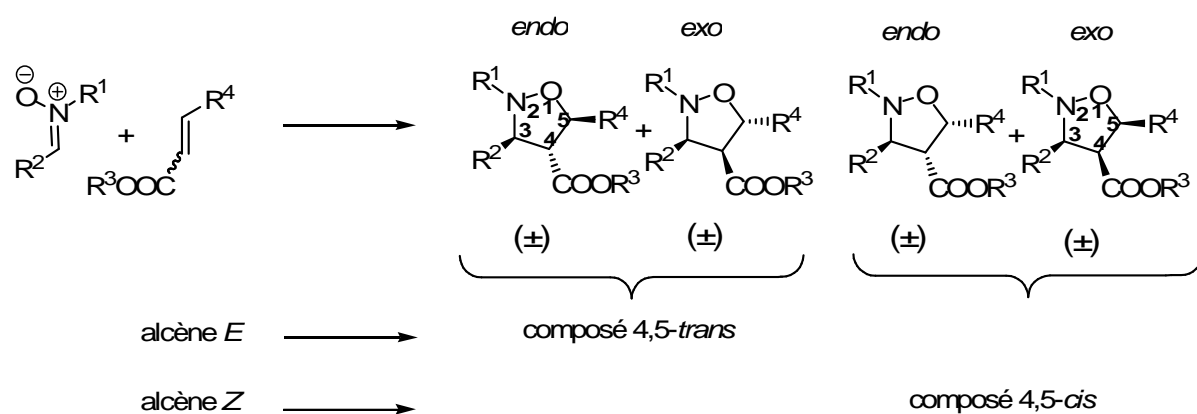


Schéma 19

La régiosélectivité de la réaction est due à l'addition de l'atome d'oxygène sur le carbone le plus substitué.

La stéréochimie relative des centres stéréogènes créés par cette réaction $[4\pi+2\pi]$ est gouvernée par les facteurs orbitaux des composés de départ que nous ne développerons pas dans ce manuscrit. L'utilisation d'un acide de Lewis permet d'abaisser le niveau énergétique des orbitales de la nitronne, et donc d'augmenter la réactivité du système.⁶⁷

La relation *cis/trans* entre les centres 4 et 5 est gouvernée par la stéréochimie de l'alcène de départ. Un alcène *Z* conduit à une relation *cis*, alors que l'alcène *E* conduit à une relation *trans* (Schéma 19).

La relation *cis/trans* entre les centres 3 et 4 est gouvernée par l'approche orbitale et la stabilisation des orbitales par une interaction π secondaire (stabilisation = approche *endo*; pas de stabilisation = approche *exo*) (Figure 16). Le formalisme *endo-exo* utilisé pour les réactions de Diels-Alder est le même que pour ces additions 1,3 dipolaires.⁶⁷ Dans le cas des aldonitrones, l'approche *endo* (stabilisation par les orbitales libres de l'azote) conduit à une relation *trans* entre les centres 3 et 4 alors que l'approche *exo* conduit à la relation *cis*.

⁶⁷ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-910.

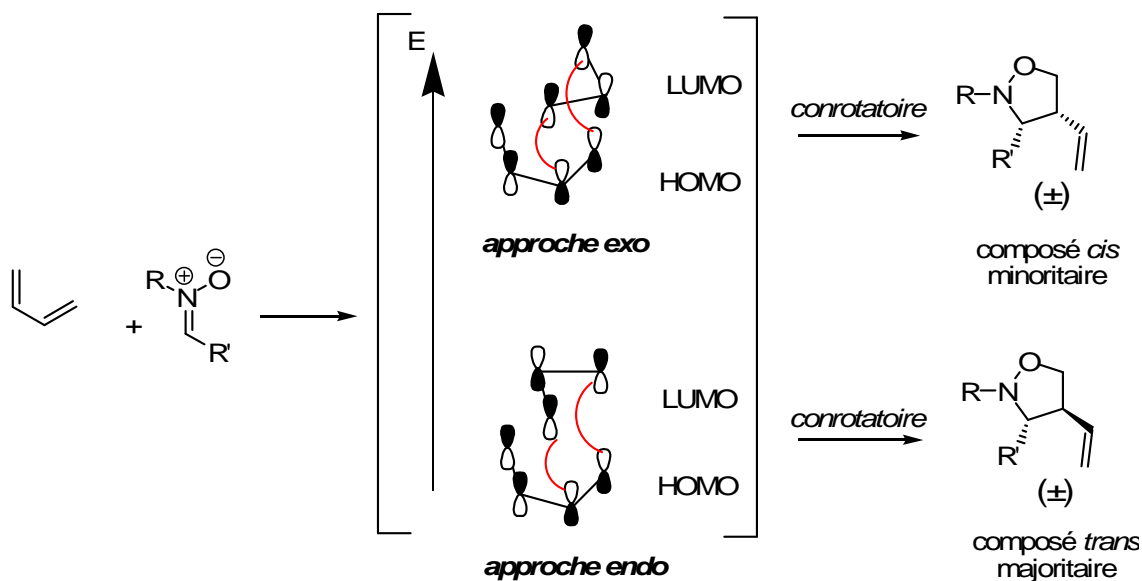


Figure 16 : Approches *endo* et *exo* lors des additions 1,3-dipolaires

Des versions asymétriques de ces réactions ont été effectuées.⁶⁷ La discrimination faciale nécessaire est induite par la présence d'un groupement chiral porté par la nitronne (soit sur sa chaîne latérale, soit par une copule portée par l'atome d'azote), par l'alcène ou bien par la présence d'un acide de Lewis chiral dans le milieu réactionnel.

⇒ Nitrones chirales

Une nitronne peut porter la chiralité soit sur le groupement lié à l'azote (copule chirale), soit sur celui lié au carbone électrophile. Dans le cas de la chiralité portée par l'atome d'azote, le groupement le plus utilisé est de type 1-aryléthyle, le plus simple étant le 1-phényléthyle (Schéma 20). En effet, le centre stéréogène est proche de l'azote et cet inducteur peut facilement être éliminé par hydrogénolyse.⁶⁸

⁶⁸ Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212-1218.

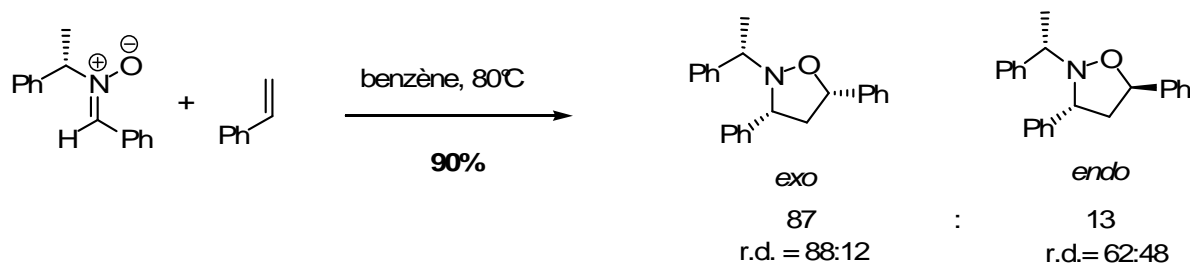


Schéma 20

L'équipe de Vasella et coll. a développé des copules chirales dérivées de sucres par réaction des oximes correspondantes avec les composés carbonylés.⁶⁹ L'auxiliaire chiral peut être éliminé par hydrolyse acide après cycloaddition (Schéma 21).

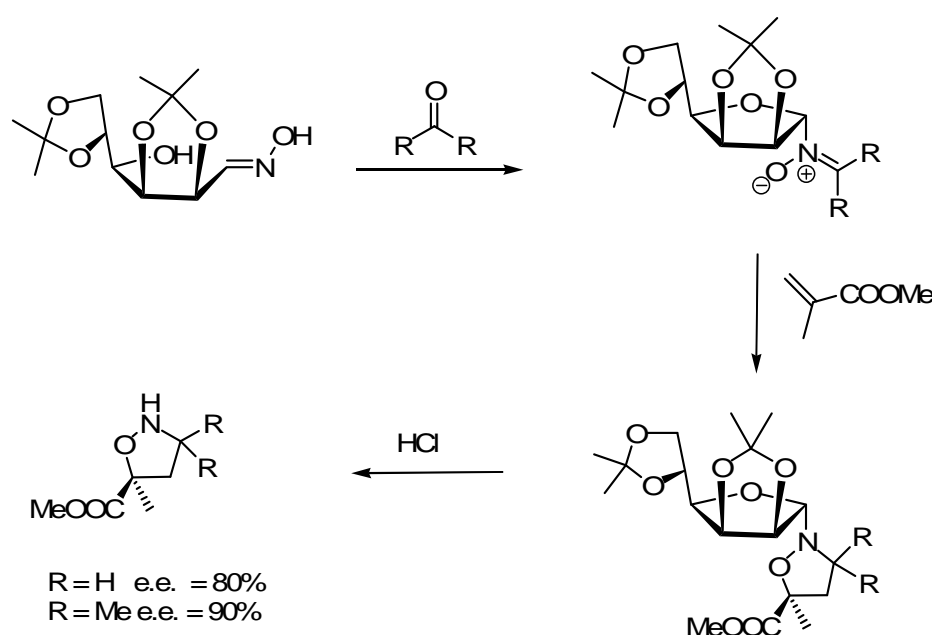


Schéma 21

La présence du centre stéréogène à proximité du carbone électrophile de la nitronne permet de conduire aux isoxazolidines avec de bonnes stéréosélectivités. L'équipe de Saito⁷⁰ a développé une nitronne dérivée de l'acide tartrique qui, après réaction avec le crotonate de méthyle a conduit à la formation des isoxazolidines correspondantes dans un rapport *endo/exo* de 10 : 1 et un excès diastéréoisomérique de 95% (Schéma 22).

⁶⁹ Huber, R.; Vasella, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 33-58.

⁷⁰ Saito, S.; Ishikawa, T.; Kishimoto, N.; Kohara, T.; Moriwake, T. *Synlett* **1994**, 282-284.

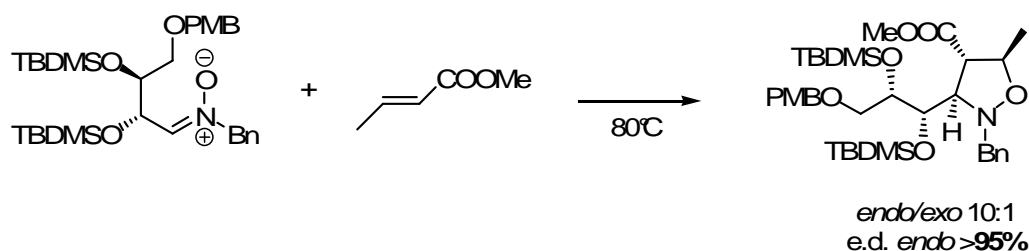


Schéma 22

⇒ Chiralité du dipolarophile

Il est possible aussi d'orienter la réaction en impliquant un dipolarophile chiral dans la réaction. Si le centre en α de la double liaison est stéréogène, les excès observés sont très bons. Les types d'alcènes généralement utilisés sont classés en trois groupes : les alcools allyliques, les amines allyliques (dérivées d'acides aminés β,γ -insaturés), et les sulfoxydes ou oxydes de phosphines vinyliques.

L'équipe de Chmielewski a montré que l'approche des *C*-méthylnitrones sur les lactones α,β -insaturées chirales à 6 chaînons était *endo* spécifique et diastéréosélective (Schéma 23).⁷¹

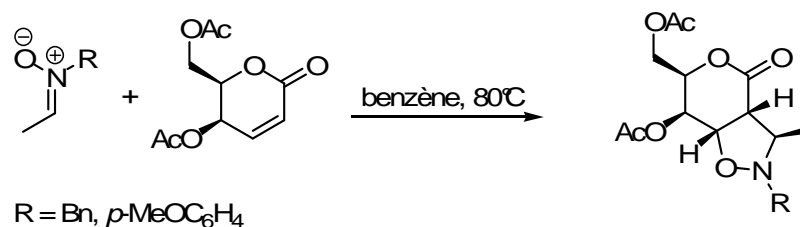


Schéma 23

⇒ Chiralité portée par un acide de Lewis

Les réactions 1,3-dipolaires catalysées par les acides de Lewis chiraux ont été étudiées dans le cadre de la synthèse d'isoxazolidines énantio-pures.

Les premiers essais d'une réaction énantiosélective catalysée par un acide de Lewis chiral ont été inspirés des réactions de Diels-Alder. Les oxazaborolidines, connues pour induire une forte discrimination faciale dans ces réactions, furent utilisées dans des cycloadditions 1,3-

⁷¹ (a) Belzecki, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087-10094. (b) Panfil, I.; Belzecki, C.; Chmielewski, M.; Suwinska, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 233-238. (c) Panfil, I.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4713-4716.

dipolaires.⁷² Les isoxazolidines sont obtenues après 5 à 24h de réaction. La réaction est alors complète et un seul diastéréoisomère est obtenu (Schéma 24).⁷³

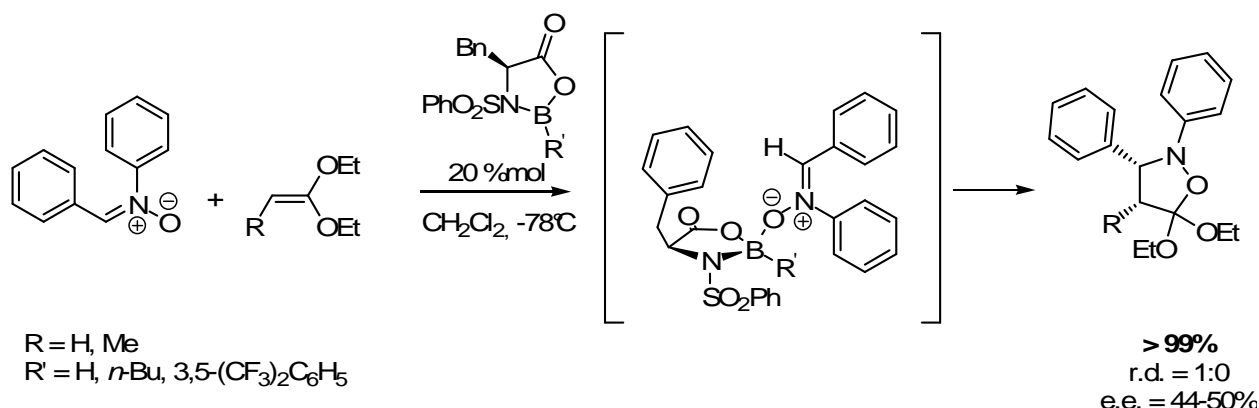


Schéma 24

Les versions catalytiques asymétriques des cycloadditions 1,3-dipolaires sont actuellement très étudiées. En 2008, l'équipe de Yamamoto a décrit la première cycloaddition 1,3-dipolaire de nitronne catalysée par un phosphorimide chiral (Schéma 25).⁷⁴

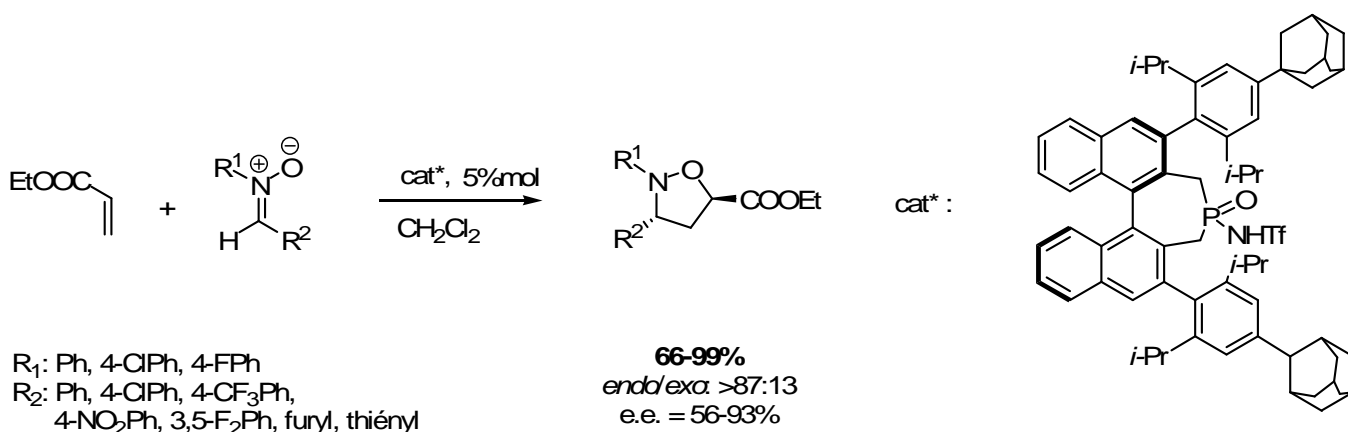


Schéma 25

➤ Additions électrophiles

Les additions de nitrones nucléophiles sur des dérivés carbonylés nécessitent une inversion de la polarité du centre initialement électrophile de la nitronne (Schéma 26). Cet Umpolung se fait par coordination du diiodure de samarium très oxophile.

⁷² Seerden, J. P. G.; Scholte op Reimer, A. W. A.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419-4422.

⁷³ La configuration *Z* de la nitronne de départ est celle décrite par les auteurs et n'a pas été corrigée, bien que la configuration *E* des aldonitrones acycliques est connue. La configuration absolue des centres stéréogènes de l'isoxazolidine finale est arbitrairement choisie par les auteurs et n'a pas été déterminée.

⁷⁴ Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2411-2413.

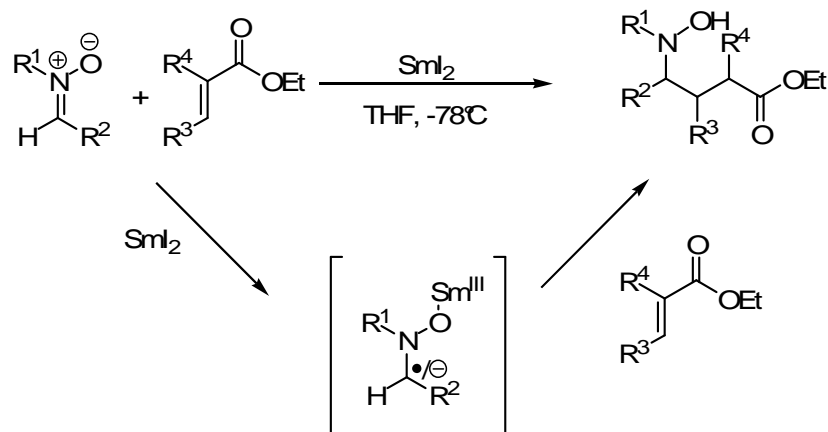


Schéma 26

L'utilisation de nitrones chirales a conduit notamment à la synthèse de la Hyacynthacine A2, ainsi qu'à une large gamme de γ -aminoacides (Schéma 27).⁷⁵

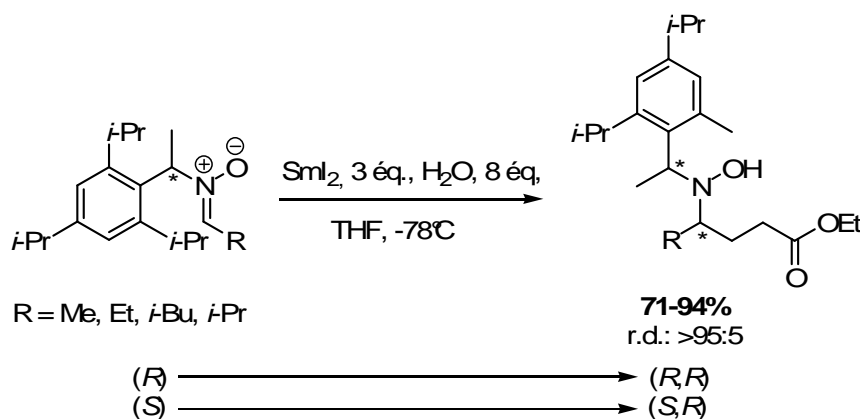


Schéma 27

➤ Additions nucléophiles

La réaction d'addition nucléophile sur la double liaison C=N représente actuellement une excellente méthode d'accès aux composés azotés. Parmi les composés comportant cette fonction, les nitrones sont parmi les plus utilisées en raison de leur caractère électrophile plus marqué. De nombreuses additions nucléophiles d'organométalliques ont ainsi été réalisées. Ces réactions donnent accès à des *N*-hydroxylamines souvent hautement fonctionnalisées qui peuvent être

⁷⁵ (a) Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (c) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.

ensuite transformées en composés bioactifs comme des antibiotiques,⁷⁶ des alcaloïdes,⁷⁷ ou encore des iminosucres.^{78,79}

Actuellement, les développements principaux permettent d'obtenir des *N*-hydroxylamines avec de bonnes sélectivités grâce à l'utilisation de nitrones chirales. Comme précédemment, cette chiralité peut être portée par une copule sur l'azote ou encore sur la position en α du carbone électrophile.

⇒ Nitrones α -chirales

Lors de l'addition de réactifs organométalliques sur des nitrones α -chirales- α -oxygénées, la diastéréosélectivité de la réaction peut être contrôlée par le choix de l'agent complexant utilisé.⁸⁰

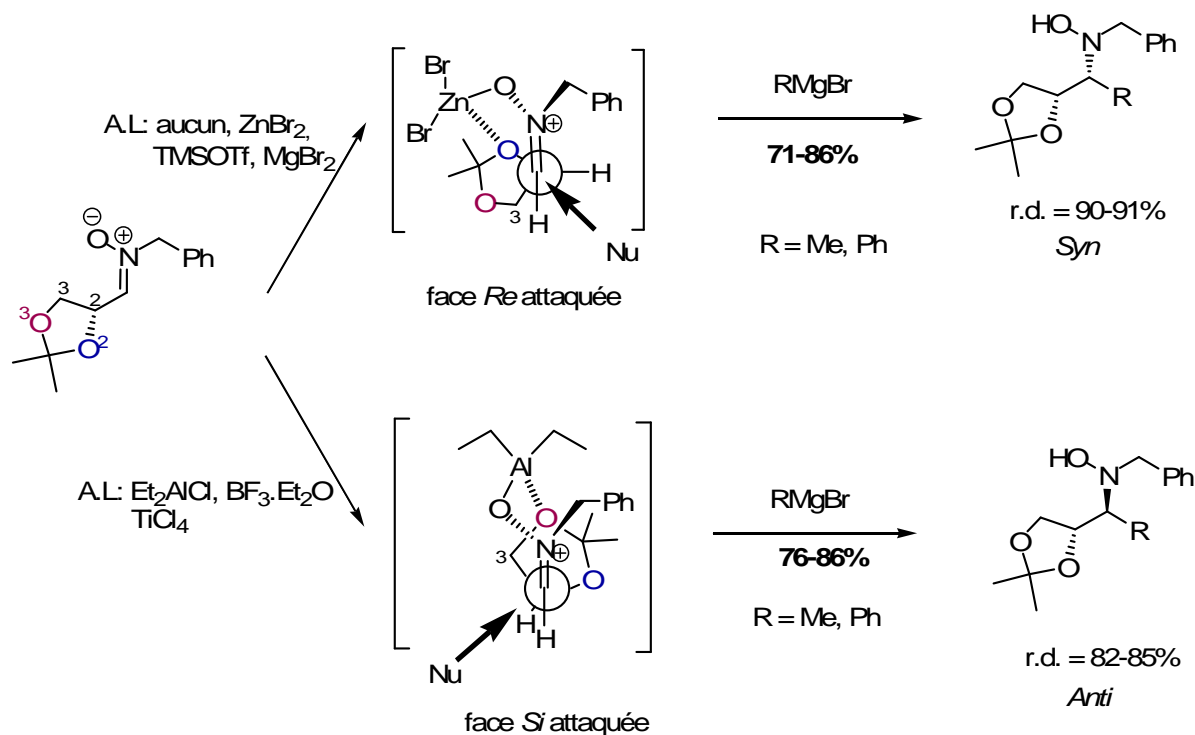


Schéma 28

En l'absence d'acide de Lewis, le produit *syn* est majoritaire. Si le bromure de zinc, le triflate de triméthylsilyle ou le bromure de magnésium sont utilisés, la proportion d'adduit *syn* est augmentée. Les diastéréosélectivités observées sont de l'ordre de 90%. Le chlorure de

⁷⁶ Mzengeza, S.; Whitney, R. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4074-4081.

⁷⁷ Brandi, A.; Garro, S.; Guarna, A.; Goti, A.; Cordero, F.; De Sarlo, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2430-2434.

⁷⁸ DeShong, P.; Dicken, C. M.; Leginus, J. M.; Whittle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598-5602.

⁷⁹ Padwa, A.; Koehler, K. F.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 282-288.

⁸⁰ (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371-2374. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725-1729.

diéthylaluminium, l'éthérate de trifluorure de bore ou le chlorure de titane (III) inversent totalement cette sélectivité et permettent majoritairement l'accès aux composés *anti* avec des diastéréosélectivités de l'ordre de 80%.

Une étude RMN sur les complexes nitrones/acides de Lewis a rationalisé les modèles envisagés. En effet, il apparait que le zinc chélate l'oxygène en C₂ alors que l'aluminium chélate celui en C₃ (Schéma 28).⁸¹

Dans le cas de nitrones α -chirales- α -aminées, la diastéréosélectivité ne dépend plus de l'acide de Lewis utilisé mais de la protection du groupement amine.

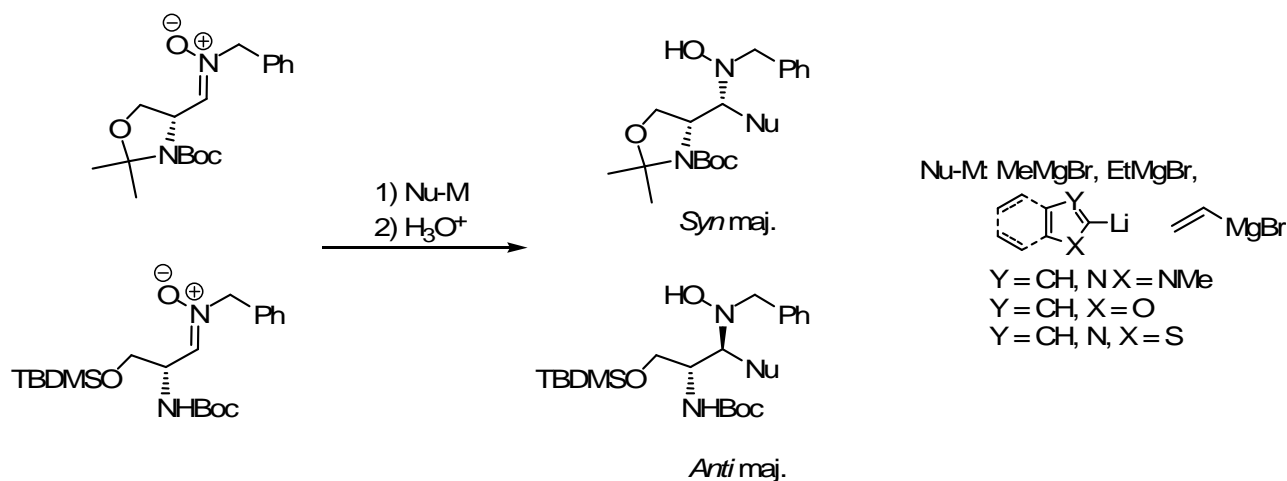


Schéma 29

En effet, comme le montre le Schéma 29, une amine doublement protégée comme dans le cas de la nitronne issue de l'aldéhyde de Garner, va conduire aux adduits *syn* majoritairement. ^{Erreur ! Signet non défini.} Une amine mono-protégée, conservant ainsi un caractère nucléophile et basique non négligeable, va conduire majoritairement aux adduits *anti*. L'hypothèse communément admise est celle qui engage le carbonyle du groupement carbamate dans une chélation avec le métal.

⇒ Chiralité portée par l'azote

⁸¹ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505-520.

La présence d'un hétéroatome sur une copule chirale portée par l'azote engendre une β -chélation du magnésium. La conformation demi-chaise est figée et le magnésien attaque du côté le moins encombré.⁸²

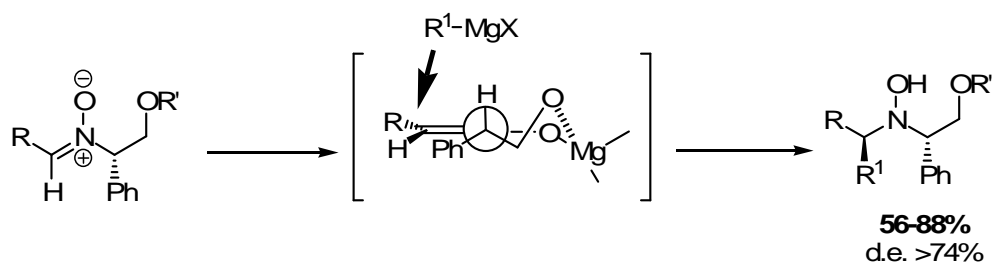


Schéma 30

⁸² (a) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.

III- L'indole

Dans ce chapitre, nous présenterons succinctement le noyau indolique et sa réactivité. Les méthodes de synthèse du noyau indolique, qui sont bien connues, seront peu développées. Cependant, nous pourrions nous reporter aux références indiquées pour de plus amples détails. La formation des motifs 2- ou 3-indolylméthanamines par addition nucléophile d'indole sur des composés à double liaison C=N sera développée dans les introductions bibliographiques des chapitres II et IV.

III-1- Généralités

L'indole est un composé organique hétéroaromatique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure 17). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869.⁸³ Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer⁸⁴ puis utilisée par Fisher,⁸⁵ met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant le benzo[b]pyrrole. Cette nomenclature, maintenant obsolète, a été remplacée par celle acceptée par l'IUPAC (Figure 17) communément utilisée pour la dénomination des nombreux composés construits autour de son squelette.

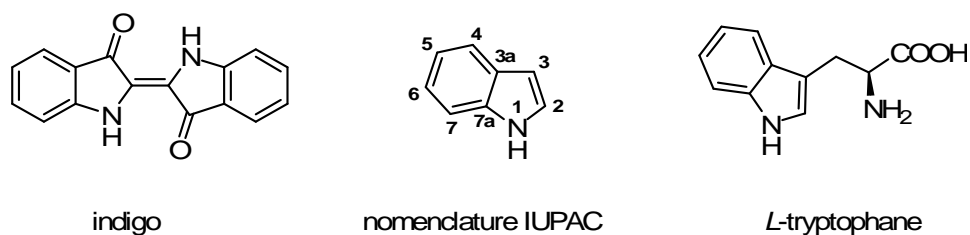


Figure 17 : L'indole

L'indole et ses dérivés sont présents dans de nombreuses plantes. Il est admis que les grandes quantités d'indoles extraites au début du XX^{ème} siècle provenaient de la dégradation de molécules plus complexes. Ainsi, de nombreuses plantes, comme les jasmins, ou certains agrumes (citrons et oranges), sont connues pour contenir de grandes quantités de composés

⁸³ Bayer, A.; Emmerling, A. *Ber.* **1869**, 2, 679-682.

⁸⁴ Bayer, A. *Ber.* **1884**, 17, 960-963.

⁸⁵ Fischer, E. *Ann.* **1886**, 236, 116

indoliques.⁸⁶ Il se retrouve aussi dans les mécanismes de putréfactions biologiques, en raison de la forte présence de *L*-tryptophane dans les organismes (Figure 17).⁸⁷

De nombreuses structures de produits naturels et/ou biologiquement actifs contiennent un motif indolique (Figure 18).

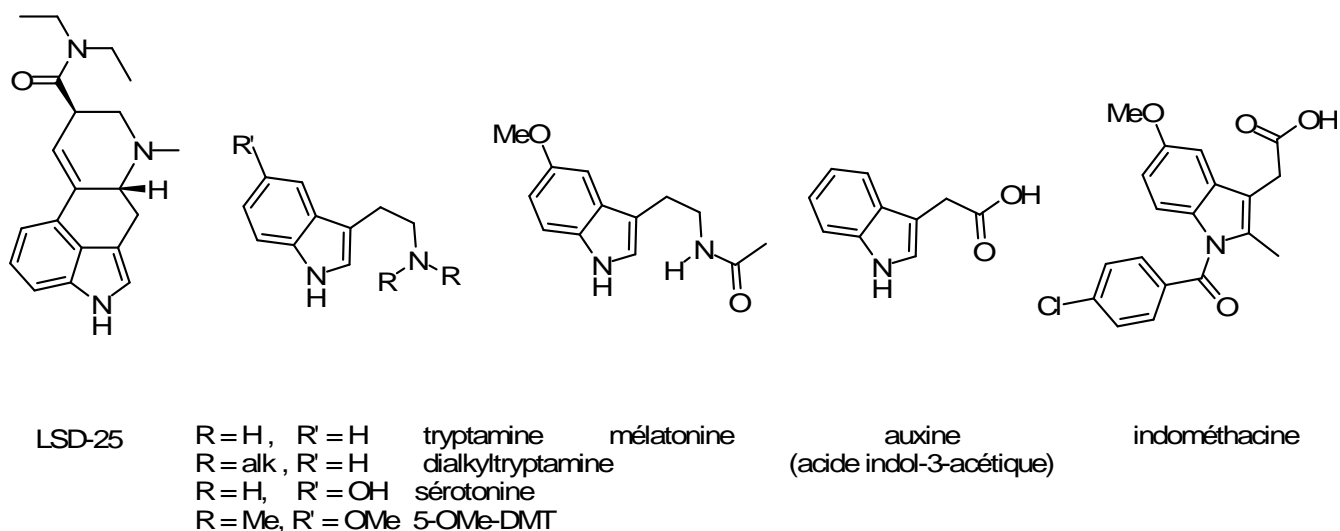


Figure 18 : Exemples de composés indoliques simples biologiquement actifs

De nombreuses plantes comportant des molécules indoliques fonctionnalisées sont utilisées dans les rites chamaniques depuis des milliers d'années pour leurs propriétés hallucinatoires.⁸⁸ Les composés indoliques substitués constituent les blocs de base des alcaloïdes de type tryptamine, comme la sérotonine (un neurotransmetteur), la mélatonine, les tryptamines hallucinogènes, la 5-MeO-DMT (5-méthoxydiméthyltryptamine) ou encore le LSD.⁸⁹ Parmi les autres composés dérivés de l'indole, on peut citer l'auxine (une hormone végétale) ou l'indométhacine commercialisée par Merck comme anti-inflammatoire.⁹⁰

L'indole possède un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic (Schéma 31).

⁸⁶ (a) Cerighelli, R. *Compt. Rend.* **1924**, 179, 1193. (b) Sack, J. *Pharm. Weekblad* **1911**, 48, 307. (c) Hesse, A.; Zeitschel, O. *J. Prakt. Chem.* **1902**, 66, 481.

⁸⁷ Van Order, R. V.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1942**, 30, 69-96.

⁸⁸ Pearson, J. L. *Shamanism and the ancient mind: a cognitive approach to archaeology* Rowman Altamira Ed., **2002**, p.101.

⁸⁹ Shulgin, A.; Shulgin, A. *Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation*, Transform Press Ed., **1997**.

⁹⁰ Hart, F. D.; Boardman, P. L. *Br. Med. J.* **1963**, 2, 965-970.

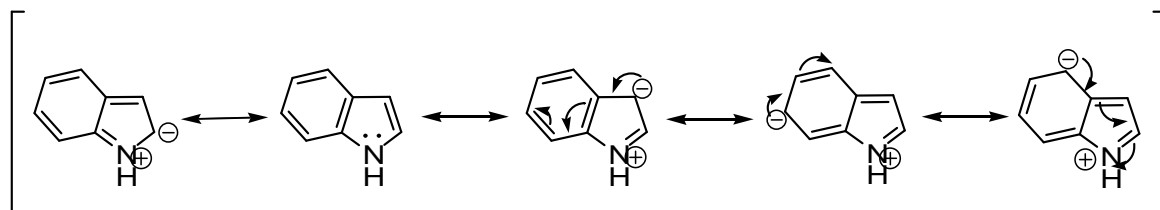


Schéma 31

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet.^{91,92}

L'indole a un caractère nucléophile marqué. La position la plus réactive vis-à-vis des électrophiles est la position 3, car c'est celle qui possède la densité électronique la plus importante.⁹³ Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui devrait être la plus nucléophile. Cette position est effectivement la position 3 de l'indole.⁹¹

III-2- Synthèses

De nombreuses synthèses des noyaux indoliques sont utilisées pour obtenir des dérivés substitués dans les diverses positions.⁹⁴ Dans cette partie seront abordées les synthèses générales. Leurs principales variantes sont décrites dans les références correspondantes.

➤ Par réarrangement sigmatropique : les réactions de Fischer et Julia

⇒ La synthèse de Fischer

La synthèse de Fischer, première synthèse d'indole connue,⁹⁵ met en jeu un réarrangement de type diaza-Cope (Schéma 32).⁹⁶ Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs.

⁹¹ Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p. 354-374.

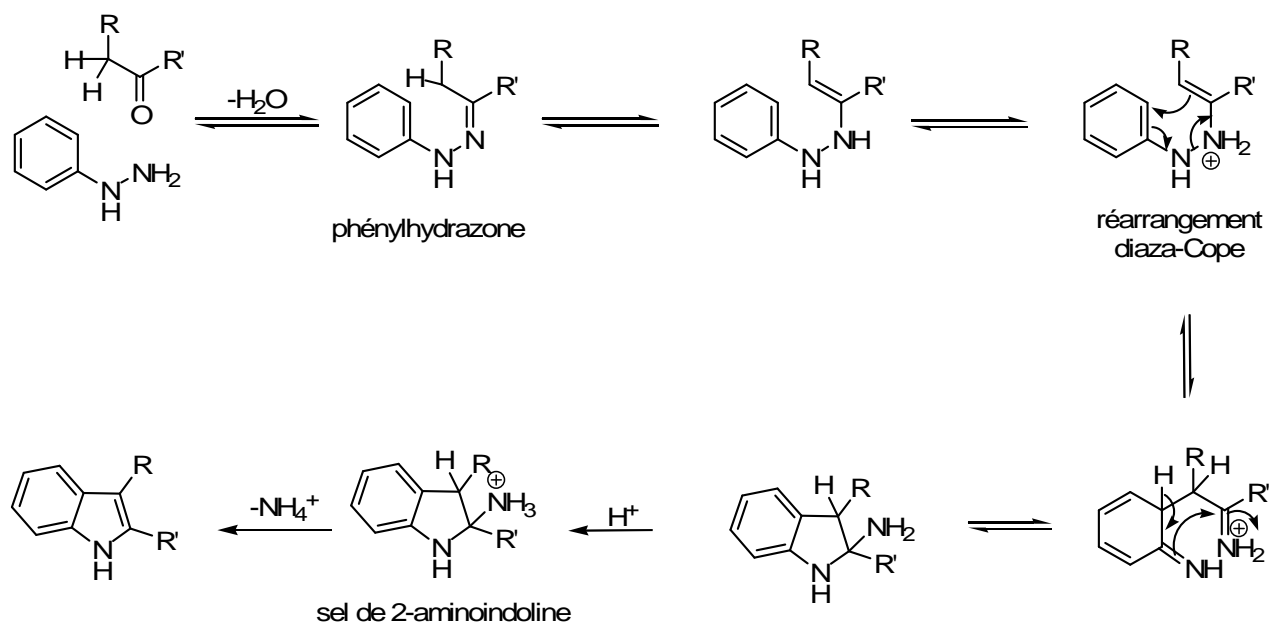
⁹² Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.

⁹³ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.

⁹⁴ Gribble, G. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.

⁹⁵ (a) Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2239-2241.

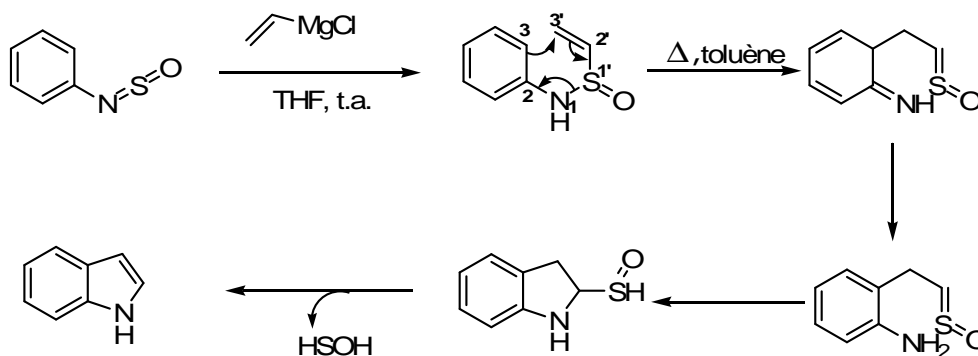
⁹⁶ Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.



Lorsque la cétone de départ est dissymétrique, la phénylhydrazone *E* et l'ènehydrazone correspondante se forment plus facilement et conduisent alors à un mélange d'isomères.⁹⁷ Cette réaction présente de nombreuses variantes et est encore très utilisée aujourd'hui pour la formation de squelettes indoliques lors de synthèses totales.⁹⁸

⇒ La synthèse de Julia

La synthèse de Julia met en jeu un réarrangement [3,3']-sigmatropique de sulfinamides avec extrusion du groupement sulfonyle.



⁹⁷ Miller, F. M.; Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384-3388.

⁹⁸ (a) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167-2170. (b) Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665-1668. (c) Chen, C.-Y.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, R. T.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.

Cette synthèse donne accès aux indoles 5- et 7-méthoxylés, 5- et 7-chlorés, 5-bromés, 3-butylés, 2- et 5-méthylés,⁹⁹ ainsi que d'autres indoles fonctionnalisés.¹⁰⁰

⇒ La synthèse de Bartholi

Cette synthèse présente l'intérêt de conduire à des noyaux indoliques substitués à la fois sur les cycles benzénique et pyrrole (Schéma 34). Elle envisage l'addition d'un réactif de Grignard vinylique sur un nitroaromatique.¹⁰¹

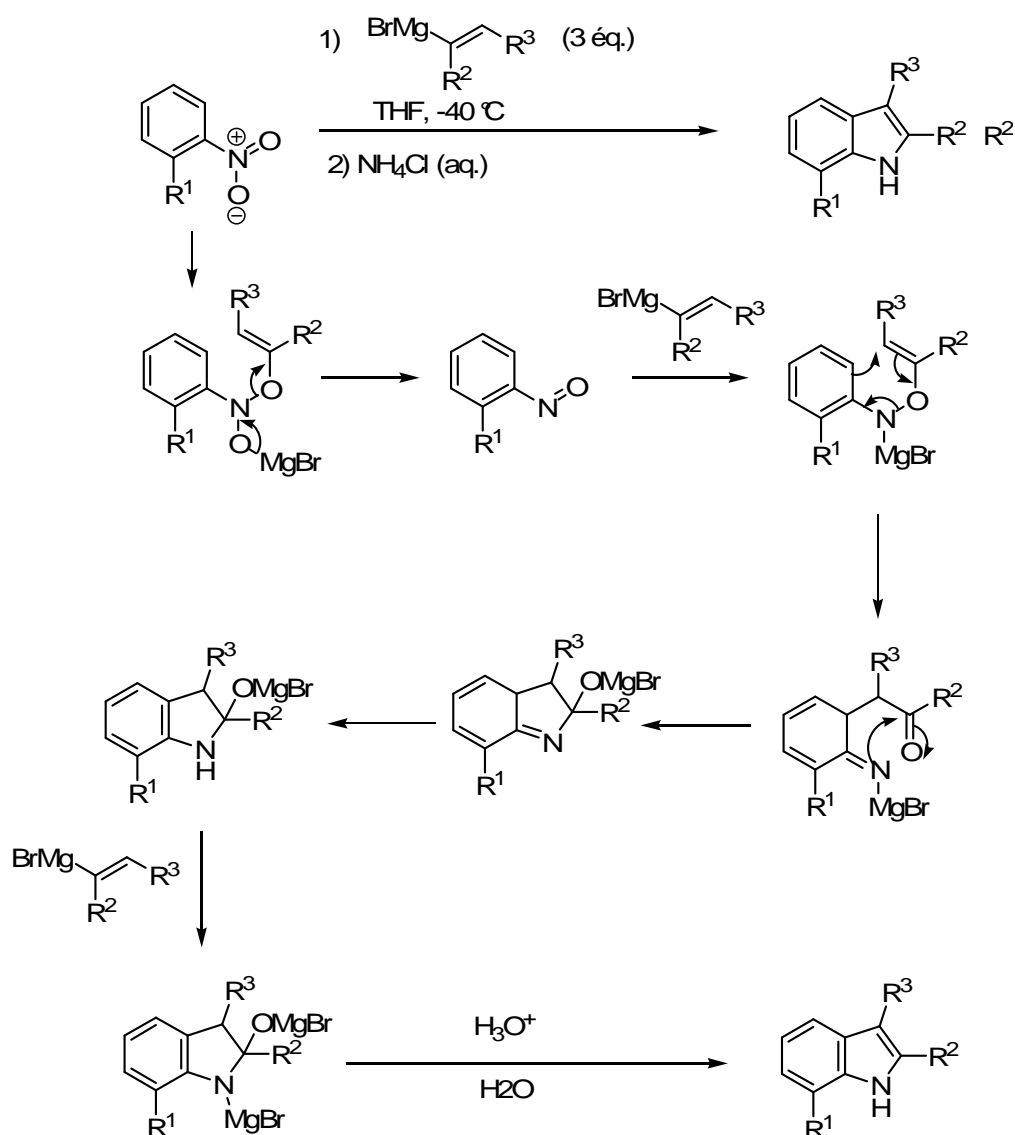


Schéma 34

⁹⁹ Baudin, J. B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 837-840.

¹⁰⁰ Baudin, J.-B.; Commenil, M.-G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 1127-1141.

¹⁰¹ Bartholi, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30: 2129-2132; Bartholi, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1, 2757-2761; Dobbs, A. P.; Voyle, M.; Whittall, N. *Synlett* **1999**, 1594-1596; Dalpozzo, R.; Bartholi, G. *Curr. Org. Chem* **2005**, 9, 163-178.

➤ Par cyclisation réductrice : la synthèse de Reissert

La méthode de Reissert permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. Cette réaction consiste en la déprotonation en milieu basique de l'*o*-nitrotoluène. Ce substrat va ensuite attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle. Des conditions d'hydrogénation sur palladium sur charbon en milieu acide permettent ensuite de réduire le groupement nitro en amine et de cycliser en indole (Schéma 35).¹⁰²

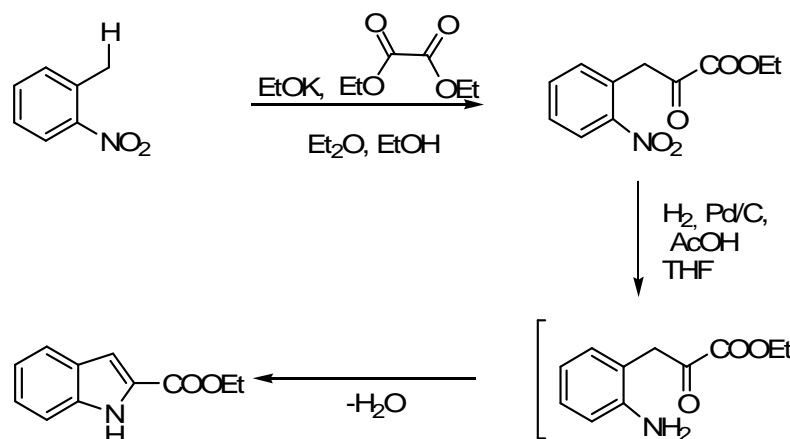


Schéma 35

La variante de Leimgruber-Batcho qui permet d'obtenir les 7-carbonylindoles est très utilisée en synthèse totale.^{103,104} Parmi les différentes modifications apportées à la synthèse de Reissert,¹⁰⁴ une version mettant en jeu l'ouverture d'un furane a permis à l'équipe de Butin *et al.* d'obtenir des indoles 2-(γ -carbonylés).¹⁰⁵

¹⁰² Reissert, A. *Ber.* **1909**, *41*, 3921-3931.

¹⁰³ Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4317-4319. (b) Hirata, T.; Yamada, Y.; Iatsui, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *1*, 19-22.

¹⁰⁴ (a) Noland, W.E.; Baude, F. *J. Org. Syn.* **1963**, *43*, 40-42.

¹⁰⁵ Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2031-2033.

➤ *Par cyclisation nucléophile : les synthèses de Madelung et Nenitzescu*

⇒ La synthèse de Madelung

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'*o*-alkylanilides (Schéma 36).

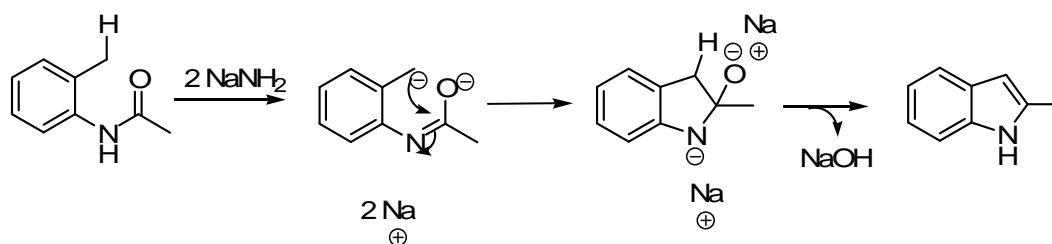


Schéma 36

La synthèse de Madelung, telle qu'elle fut publiée par son auteur, nécessite des températures très élevées (200-400°C). Pour pallier cette contrainte, la variante de Houlihan utilise du *n*-BuLi ou du LDA. La lithiation de l'*o*-alkylanilide conduit à la formation de l'indole à température ambiante en quelques heures. Elle est très utilisée en synthèse totale. Cette variante permet l'obtention d'indoles 5-halogénés, 5-méthoxylés, des benzoindoles (en utilisant un anilide du naphthalène comme substrat de départ), ou bien encore les 7-azaindoles.¹⁰⁶

⇒ La synthèse de Nenitzescu

Peu utilisée, elle connaît un regain d'intérêt depuis quelques années et a permis la formation du noyau indolique de l'intermédiaire clé lors de la synthèse totale de l'antitumoral EO-9 (Figure 19).¹⁰⁷

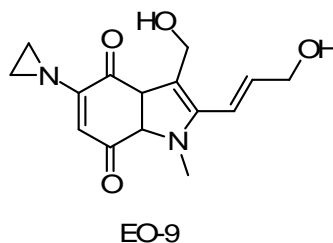


Figure 19 : composé antitumoral EO-9

¹⁰⁶ Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515.

¹⁰⁷ Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2677-2678.

Elle met en jeu une paraquinone et une énamine, qui permettent l'accès aux 5-hydroxyindoles *via* la formation d'une énamine intermédiaire. Le mécanisme probable de cette réaction est détaillé dans le Schéma 37.

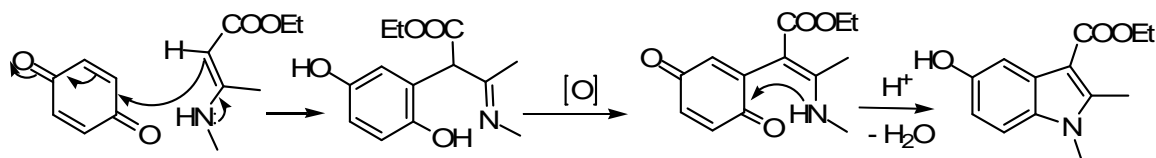


Schéma 37

➤ *Par cyclisation électrophile : la réaction de Bischler*

⇒ La réaction de Bischler

Cette réaction mettant en jeu l'aniline et des cétones α -halogénées permet d'obtenir les indoles 2,3-disubstitués. La présence de produits secondaires résulte principalement de la formation d'imines α -chlorées dans la première phase de la réaction. L'utilisation d'acétals de cétone combinée avec la *N*-acylation de l'aniline de départ permettent de diminuer la proportion de produits secondaires (Schéma 38).⁹¹

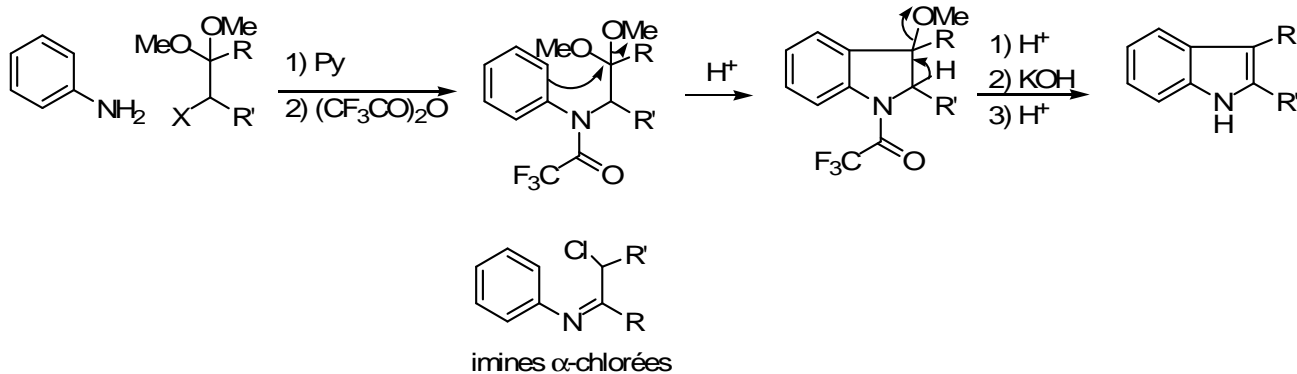


Schéma 38

Moody et Swann ont rapporté une version modifiée de la synthèse de Bischler par catalyse au rhodium.¹⁰⁸

¹⁰⁸ Moody, C. J.; Swann, E. *Synlett* **1998**, 135-136.

➤ *Par cyclisation radicalaire: la réaction de Murphy*

Murphy *et al.* ont mis au point une cyclisation radicalaire élégante dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'aspidospermine (Schéma 39).^{109,110}

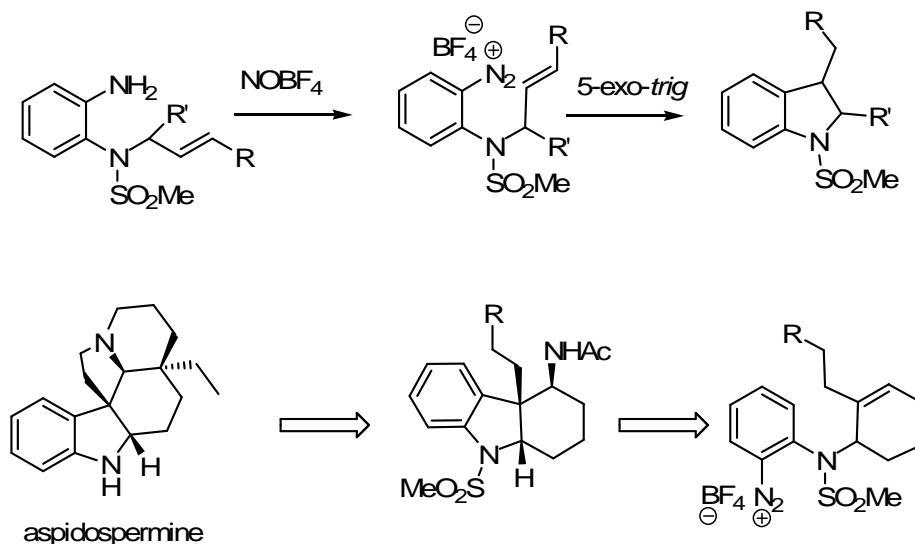


Schéma 39

➤ *Par cyclisation catalysée par les métaux : les réactions de Hegedus-Mori-Heck et Larock*

De nombreuses synthèses d'indoles se font aujourd'hui *via* la catalyse organométallique. Présentées ici, les synthèses de Hegedus-Mori-Heck et Larock utilisent des catalyseurs à base de palladium. D'autres réactions peuvent se faire avec une activation au rhodium, comme celle de Watanabe.¹¹¹ De nombreux autres métaux peuvent être utilisés pour la synthèse d'indoles : cuivre, titane, zirconium, ruthénium, chrome, molybdène.⁹⁴

⇒ Les réactions intramoléculaires de Hegedus-Mori-Heck

L'application des conditions de Heck-intramoléculaire à des substrats de types allylanilines peut conduire à la formation de noyaux indoliques. L'utilisation d'*o*-allylanilines en présence de Palladium (II) (voie A, Schéma 40) conduit à la formation du 2-méthylindole.¹¹² L'application de ces conditions aux *N*-allyl-*o*-haloanilines en présence de Pd(0) (voie B, Schéma

¹⁰⁹ Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949-952.

¹¹⁰ Kizil, M.; Lampard, C.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2511-2514.

¹¹¹ (a) Lee, D. Y.; Sho, C. S.; Kim, J. H.; Youn, Y. Z.; Shim, S. C.; Song, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, 17, 1132-1135. (b) Tsuji, Y.; Huh, K.-T.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 377-380.

¹¹² Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674-2676.

40)¹¹³ permet l'accès aux indoles 3-substitués. Heck a adapté ces conditions à la formation d'oxyindoles, en présence de Pd(0) (voie C, Schéma 40).¹¹⁴ Ces conditions sont compatibles avec des substrats complexes elles sont souvent utilisées en synthèse totale.^{115,116}

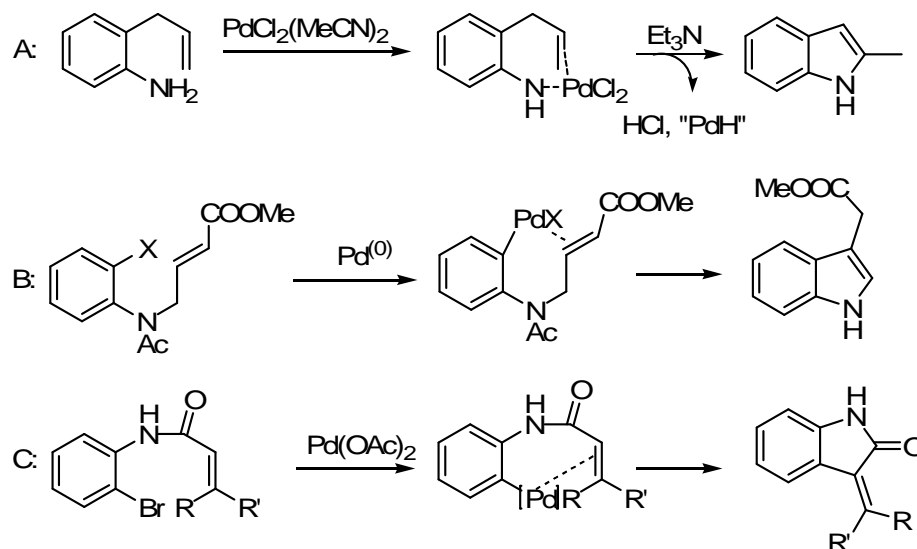


Schéma 40

⇒ La réaction intermoléculaire de Larock

La réaction de Larock est une réaction palladocatalysée entre une 2-iodoaniline et un alcyne (Schéma 41).¹¹⁷

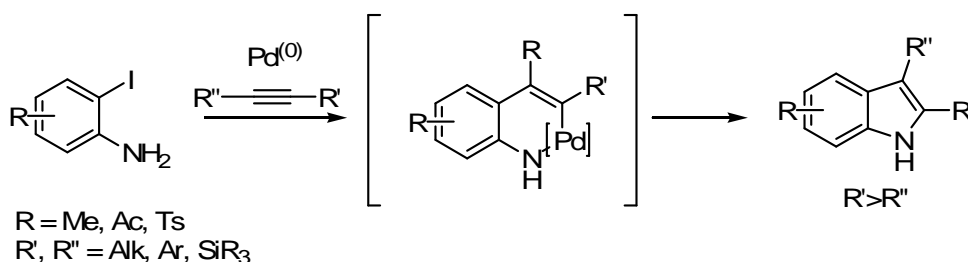


Schéma 41

Les alcynes dissymétriques conduisent à la formation d'un seul régioisomère. Le groupement le plus encombrant sera toujours celui le plus proche de l'azote, comme dans le cas de la synthèse de Fisher. Bota *et al.* ont développé une version asymétrique de cette réaction en

¹¹³ Mori, M.; Shiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1037-1040.

¹¹⁴ Terpko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5281-5283.

¹¹⁵ (a) Tietze, L. F.; Hannemann, R.; Buhr, W.; Lögers, M.; Menningen, P.; Lieb, M.; Starck, D.; Grote, T.; Döring, A.; Schuberth, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2674-2677. (b) Tietze, L. F.; Grote, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 192-196.

¹¹⁶ Newcombe, N. J.; Ya, F.; Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 767-768.

¹¹⁷ Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.

utilisant des alcools propargyliques secondaires énantiomériquement purs. Les excès énantiomériques sont supérieurs à 96%.^{118,119} Cette méthode convient aussi pour la synthèse d'azaindoles grâce à l'utilisation de iodoaminopyridines.¹²⁰

➤ *Par cycloadditions : réaction de Diels-Alder*

Padwa et coll. ont pu synthétiser par cycloadditions [4+2] de Diels-Alder l'oxoassoanine (Schéma 42).¹²¹

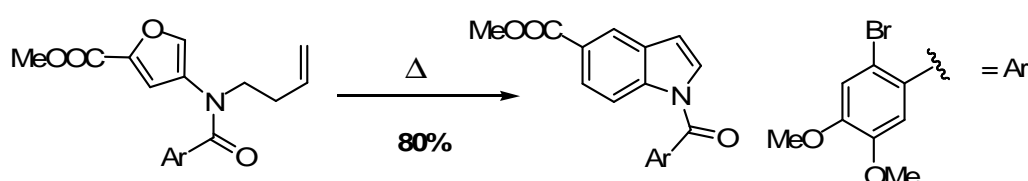


Schéma 42

Outre la réaction de Diels-Alder développée ici, l'indole peut être formé *via* des cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones et des allènes.¹²²

III-3- Réactivité

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole.

Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis-à-vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement *ortho*-directeur sur l'azote.

¹¹⁸ Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.

¹¹⁹ Bota, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263-1266.

¹²⁰ (a) Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5159-5162. (b) Ujjainwalla, F.; Warner, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5355-5358. (c) Park, S. S.; Choi, J.-K.; Yum, E. K.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627-630.

¹²¹ (a) Kissel, W. S.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4003-4006. (b) Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986-3997. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Dimitroff, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304-5305. (d) Kappe, O.; Cochran, J. E.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9285-9288.

¹²² Ishar, M. P. S.; Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175-176.

L'indole peut aussi être oxydé, réduit, être réactif dans des réactions de Diels-Alder, lors de cycloadditions photochimiques, cependant ces réactions ne seront pas abordées dans ce manuscrit.

➤ Réaction vis-à-vis des électrophiles

⇒ Protonation

L'indole est une base faible dont le pKa avoisine celui du pyrrole (-3,5). Sa protonation engendre la formation d'un cation 3*H*-indolium, détectable en UV et RMN.¹²³

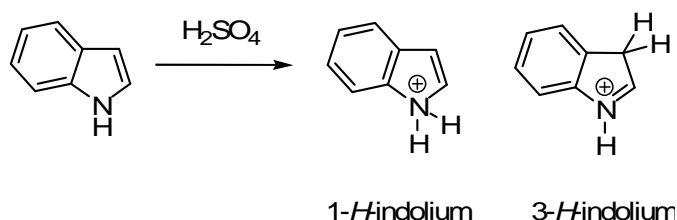


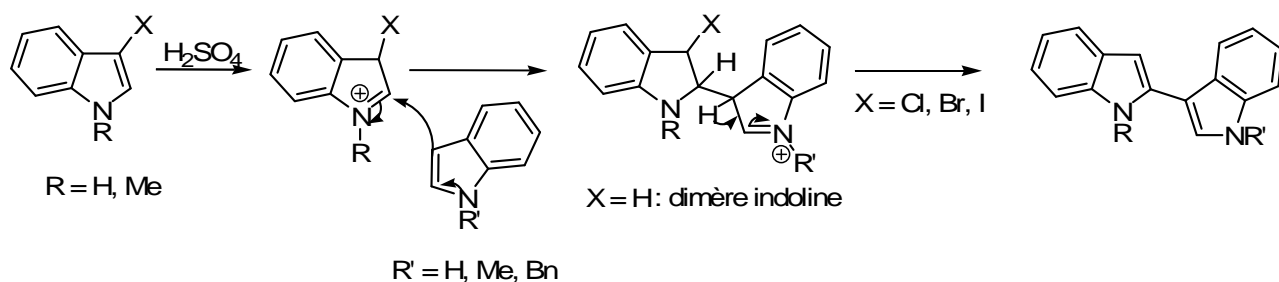
Schéma 43

Le cation 1*H*-indolium se forme dans un premier temps mais se réarrange rapidement en cation 3*H*-indolium, plus stable. Les positions protonées ont été confirmées par des expériences de deutériation. Cette deutériation fournit le 1,3-dideutéroindole qui effectue un échange ND-NH dans l'eau pour donner le 3-deutéroindole.⁹¹

La protonation de l'indole conduit généralement à la formation d'un 2,3'-bisindole (aussi appelé dimère indoline) *via* l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium (Schéma 44). Si les indoles concernés sont des 3-halogénoindoles, le système va évoluer jusqu'à la réaromatisation complète par élimination.¹²⁴

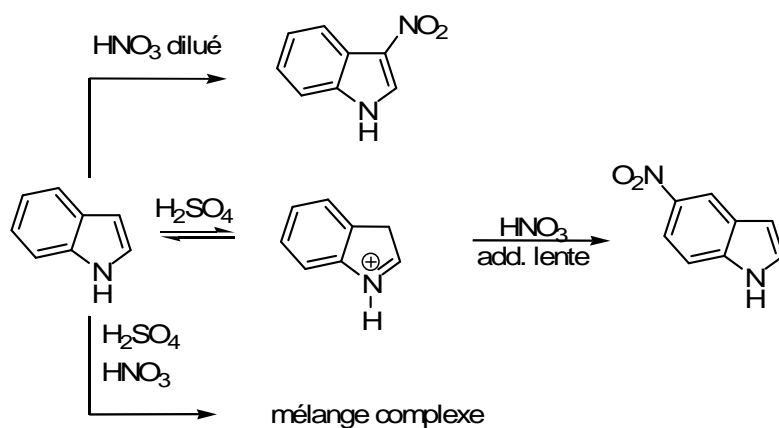
¹²³ Hür, D.; Güven, A. *Theochem* **2002**, 583, 1-18.

¹²⁴ Bocchi, V.; Palla, V. *Tetrahedron* **1984**, 40, 3251-3256.



⇒ Nitration

La nitration de l'indole dans l'acide nitrique dilué conduit au 3-nitroindole. Si le cation indolium se forme avant l'ajout de réactif de nitration, c'est la position 5 qui sera nitrée.¹²⁵ Le mélange H_2SO_4/HNO_3 conduit à des mélanges complexes de dimères (Schéma 45).



Noland *et al.* ont largement étudié la nitration des dérivés indoliques. Ils ont montré que la nitration de l'indole-3-carboxaldéhyde,¹²⁶ des dérivés 2-méthyl et 1,2-diméthylindoles par l'acide nitrique est orientée en position 5 de l'hétérocycle.¹²⁷

¹²⁵ Brown, K.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 14, 803-804.

¹²⁶ Noland, W. E.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2250-2252.

¹²⁷ Noland, W. E.; Smith, L. R.; Johnson, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2262-2266.

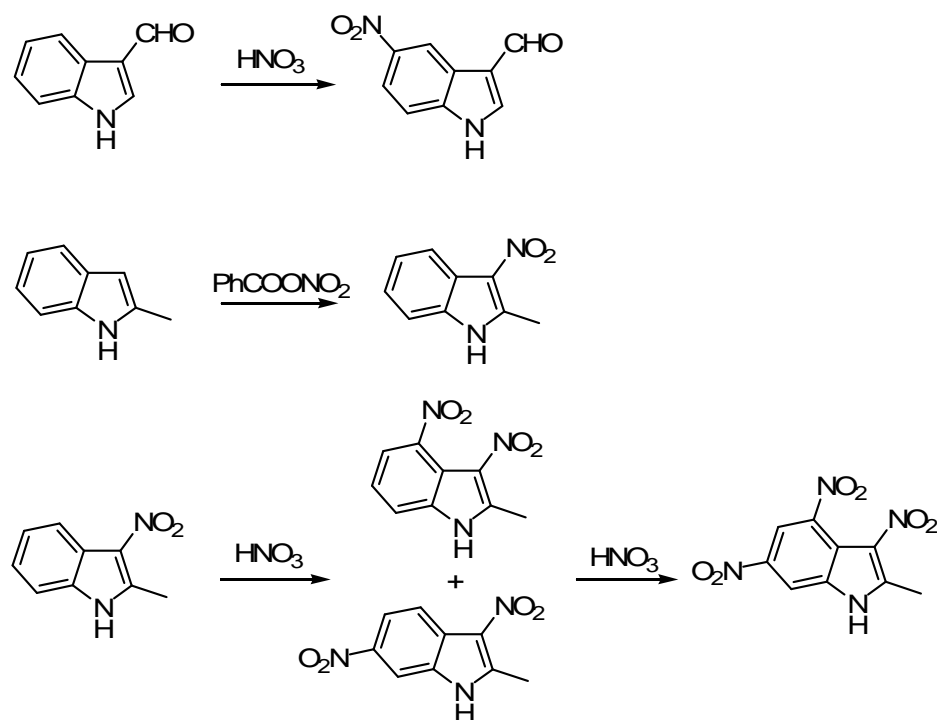


Schéma 46

Si l'agent de nitration est le benzoate de nitronium, la nitration se fera en position 3. La polynitration de dérivés indoliques s'effectue en position 3, 6 et 4 principalement (Schéma 46).¹²⁸

⇒ Sulfonation

Le complexe pyridine-acide sulfonique conduit aux dérivés 3-sulfonylés (Schéma 47).

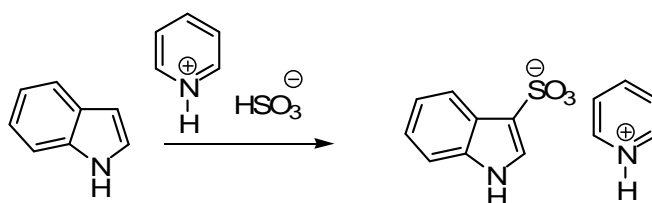


Schéma 47

Récemment, Katritzky *et al.* ont mis au point une réaction de sulfonation de composés aromatiques et hétéroaromatiques dans laquelle l'indole est le plus réactif. La sulfonation se fait en position 3 et aboutit à la formation de l'acide 3-indolylsulfonique (Schéma 48).¹²⁹

¹²⁸ Noland, W. E.; Smith, L. R.; Rush, K. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3457-3459.

¹²⁹ Katritzky, A. R.; Kim, A. S.; Fedoseyenko, D.; Widyan, K.; Siskin, M.; Franciso, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1111-1114.

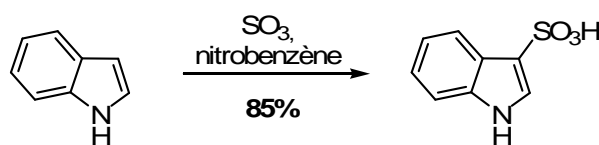


Schéma 48

⇒ Halogénéation

La synthèse des 2-, 3-halogénoindoles, et 2,3-dihalogénoindoles a été très étudiée car ils sont des précurseurs de choix dans la synthèse de composés indoliques 2-, 3-substitués et 2,3-disubstitués, qui peuvent présenter des activités biologiques intéressantes.

Les halogénoindoles peuvent être préparés directement par réaction des halogénures correspondants sur les noyaux indoliques. Ce domaine étant très vaste, nous avons choisi de décrire les halogénations en positions 2 et 3 de l'indole.¹³⁰

D'une manière générale, l'halogénéation des indoles conduit aux 3-halogénoindoles avec formation en moindre quantité des dérivés 2-halogénés. Ils sont instables si l'azote ne porte pas de groupement électroattracteur.

De part le caractère nucléophile de l'indole, les halogénations se font par réaction de l'indole vis-à-vis de dérivés d'halogènes électrophiles.

Halogénéation en position 3

Les 3-chloroindoles sont facilement préparés par action du *N*-chlorosuccinimide sur les indoles fonctionnalisés ou non.

Un exemple récent dans la littérature met en évidence l'utilité de la chloration en position 3 de l'indole dans le cadre de l'élaboration de chimiothèques de molécules bioactives. En 2008, Wang *et al.* ont utilisé cette méthode de chloration afin de préparer un composé à visée anti-HIV.¹³¹

¹³⁰ (a) Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2949-2951. (b) Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8717-8721.

¹³¹ Wang, Z.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3587-3595.

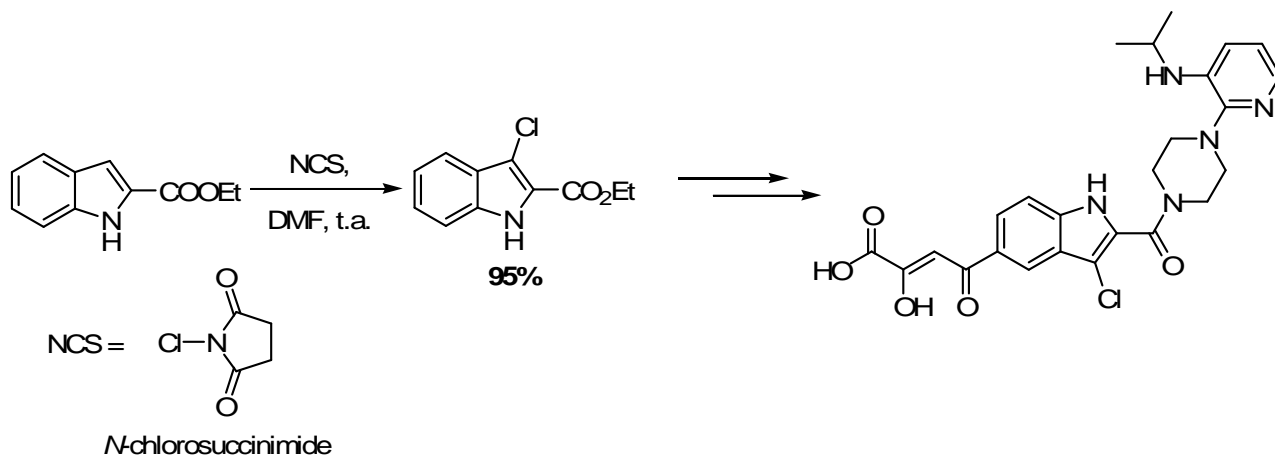


Schéma 49

Les composés 3-chlorés peuvent être aussi utilisés pour faire réagir des nucléophiles sur la position 2 de l'indole. Ainsi, Danishefsky *et al.* ont mis au point en 1999 une addition nucléophile en position 2 d'un intermédiaire 3-chloré du tryptophane pour conduire aux 2-prénylindoles,¹³² précédemment décrits par Wenkert *et al.* (Schéma 50).¹³³

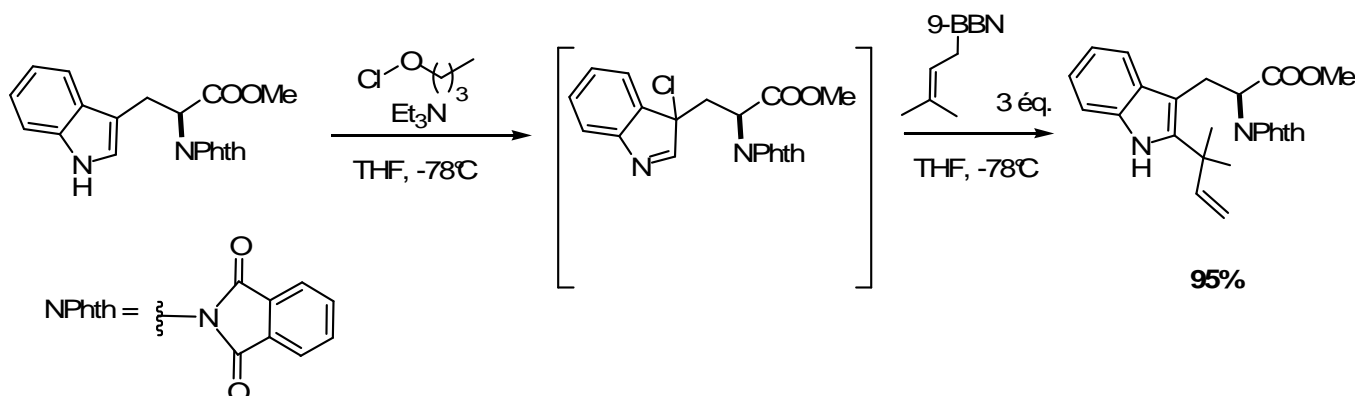


Schéma 50

L'intermédiaire 3-chloré est obtenu par addition du dérivé indolique sur l'hypochlorite de *n*-butyle. Le cycle à cinq chaînons agit en tant que nucléophile vis-à-vis du réactif de chloration. La fonction imine résultante est attaquée sur son centre électrophile qui correspond à la position 2 de l'indole. L'aromaticité est retrouvée par élimination d'HCl piégé par la triéthylamine. Cette réactivité des indoles 3-halogénés est rapportée ponctuellement dans la littérature.¹³⁴ Nous en verrons un autre exemple dans le paragraphe consacré à la réactivité des indoles vis-à-vis des nucléophiles.

Williams *et al.* ont utilisé la méthode de Danishefsky, toujours en faisant réagir le prényl-9-borabicyclononane en tant que nucléophile de la réaction, dans le cadre de l'étude des

¹³² Schkeryantz, J. M.; Woo, J. C. G.; Siliphaivanh, P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964-11975.

¹³³ Wenkert, E.; Angell, C.; Ferreira, V. F.; Michelotti, E. L.; Piettre, S. R.; Sheu, J. H.; Swindell, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343-2351.

¹³⁴ Bocchi, V.; Palla, V. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3251-3256.

synthèses totales des stéphacidines A,^{135a} molécules naturelles d'origine marine, et des malbranchéamides, inhibiteurs de phosphodiesterases (Schéma 51).^{135b} Ces deux applications permettent de développer la méthode vis-à-vis d'indoles non substitués et d'indoles 5-, 6-halogénés et 5,6-dihalogénés.

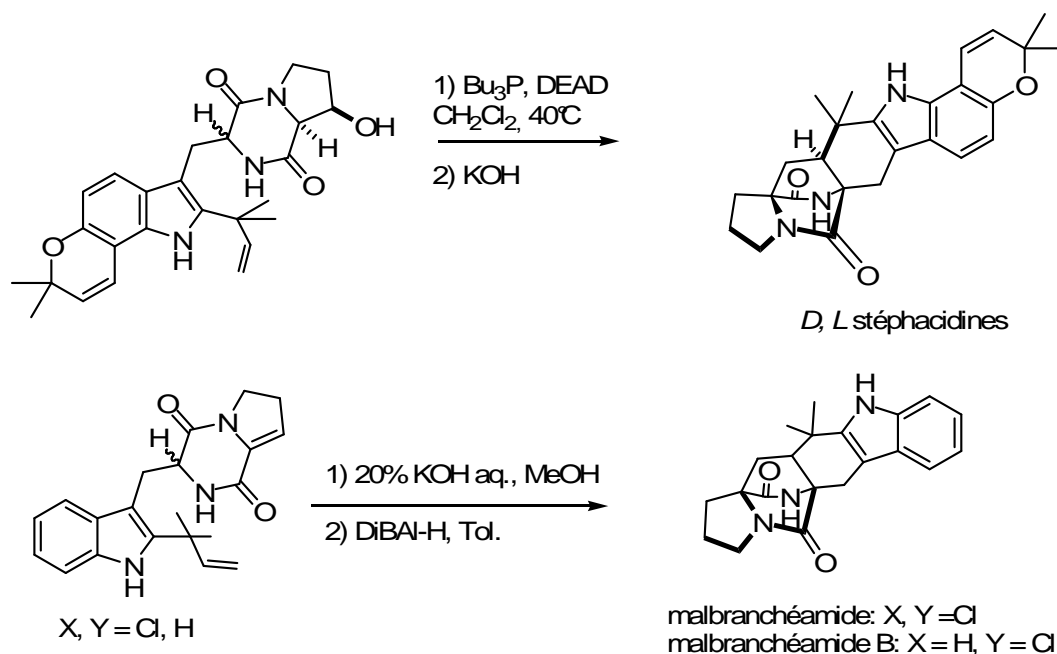


Schéma 51

Le 3-bromoindole peut être obtenu par bromation directe du *N*-sulfonylindole par le *N*-bromosuccinimide ou le dibrome. Gribble et coll. ont utilisé cette méthode dans le cadre de la synthèse de l'hobartine et de l'aristotéline (Schéma 52).¹³⁶

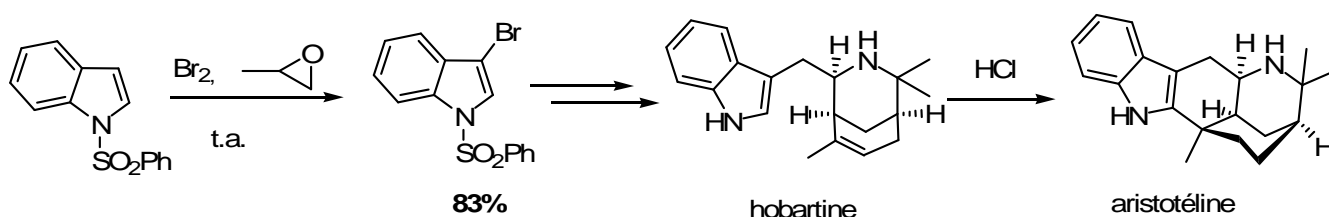


Schéma 52

Dans le cas de la bromation *via* la formation d'un lithioindole en présence de NBS, il est nécessaire de protéger l'indole par un groupement qui n'orientera pas la lithiation en position 2. Le groupement phénylesulfonyl fait partie des groupements qui orientent la lithiation en position 2. La lithiation en position 3 d'un indole *N*-protégé peut s'effectuer régiosélectivement en

¹³⁵ (a) Greshock, T. J.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4255-4258. (b) Miller, K. A.; Welch, T. R.; Greshock, T. J.; Ding, Y.; Sherman, D. H.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3116-3119.

¹³⁶ Gribble, G. W.; Barden, T. C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5900-5902.

utilisant le groupement protecteur *t*-butyldiméthylsilyle. L'encombrement stérique engendré par ce groupement empêche tout réarrangement vers la position 2.¹³⁷

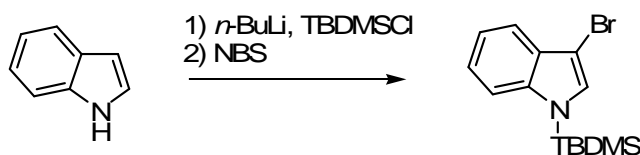


Schéma 53

L'équipe de Gribble a développé une méthode de synthèse des 3-iodoindoles dans le but de synthétiser le lithien correspondant. Pour cela, le groupement phénylesulfonyle protège l'azote et stabilise le produit halogéné.¹³⁸ Gribble et coll. ont utilisé cette méthode pour la synthèse d'un dérivé de l'ellipticine.¹³⁹

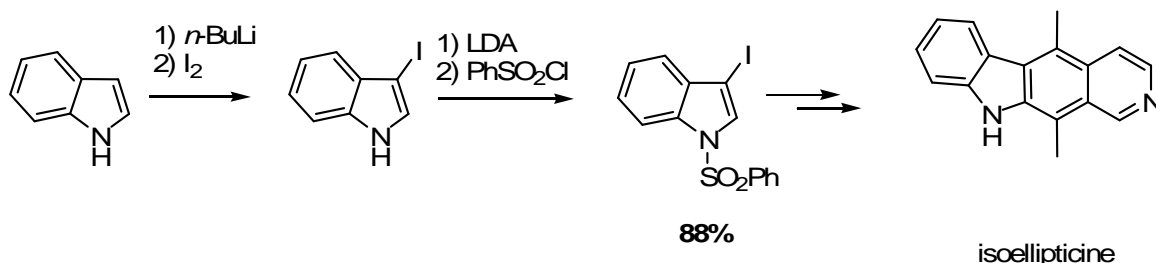


Schéma 54

Halogénéation en position 2

L'halogénéation de la position 2 implique la formation de 2-lithioindoles, par la lithiation d'un indole *N*-protégé par un groupement *ortho*-directeur. Parmi eux, le carboxylate, obtenu par addition nucléophile du *N*-lithioindole sur une molécule de CO₂ a permis l'accès aux 2-halogénoindoles avec de très bons rendements.¹⁴⁰

¹³⁷ Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 10-11.

¹³⁸ Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.

¹³⁹ Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2690-2695.

¹⁴⁰ (a) Bergman, J.; Venemalm, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2495-2497. (b) Katritzky, A. R.; Akutagava, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935-5938.

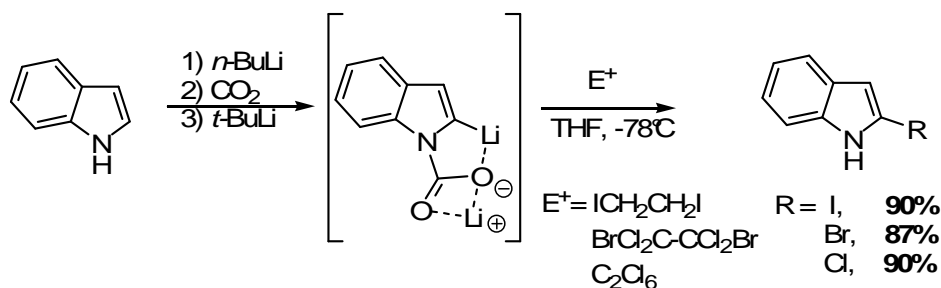


Schéma 55

⇒ Alkylation

Les alkylations d'indoles peuvent se faire avec une large gamme d'électrophiles comme les accepteurs de Michaël, les composés à double liaison C=C ou C=N, les époxydes, les halogénures d'alkyles. Il existe deux types d'alkylation, en milieu acide de type Friedel-Crafts, ou en milieu basique mettant en jeu les dérivés organométalliques de l'indole.

Réactions de Friedel-Crafts

Les indoles sont réactifs en tant que nucléophiles dans les conditions d'alkylation de Friedel-Crafts. De nombreux exemples de l'utilisation de cette réaction et de son développement peuvent être cités. Récemment, Goverdhan *et al.* l'ont appliquée pour la synthèse d'un antiasthmatique (Schéma 56).¹⁴¹

Cette réaction très utilisée pour la création de liaisons C-C est de plus en plus étudiée vis-à-vis des indoles dans ses versions asymétriques.

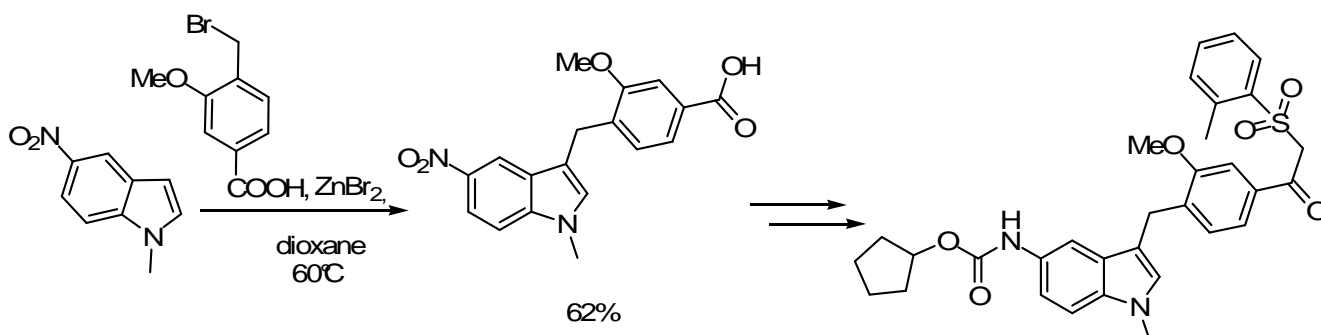


Schéma 56

¹⁴¹ Goverdhan, G.; Reddy, A. R.; Sampath, A.; Srinivas, K.; Himabindu, V.; Reddy, G. M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67-72.

Cette réaction très utilisée pour la création de liaisons C-C est de plus en plus étudiée vis-à-vis des indoles dans ses versions asymétriques.

- **Catalyseurs métalliques :**

De nouveaux catalyseurs ont été développés pour améliorer la stéréosélectivité de cette réaction, notamment des catalyseurs au cuivre,¹⁴² mettant en jeu des ligands de type bisoxazolines chirales.¹⁴³ D'autres complexes de titane avec un ligand dérivé du binol,¹⁴⁴ ou le scandium chélaté par des bis(oxazoliny)pyridines¹⁴⁵ permettent d'obtenir de bon excès énantiomériques. L'exemple (Schéma 57) compare certains de ces différents catalyseurs métalliques dans une alkylation énantiosélective de type Michaël.

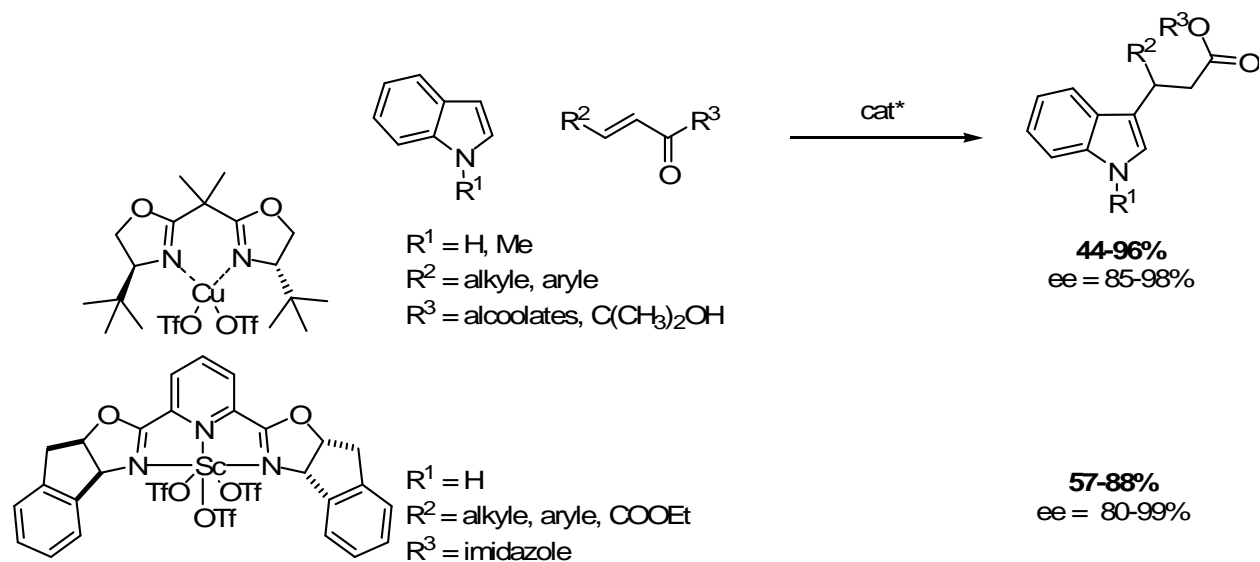


Schéma 57

- **Organocatalyseurs :**

Certaines molécules organiques peuvent aussi catalyser cette réaction. Wang *et al.* ont développé un organocatalyseur permettant d'effectuer des alkylations de Friedel-Crafts en version asymétrique vis-à-vis des imines.¹⁴⁶

¹⁴² Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915.

¹⁴³ Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazel, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 162-163.

¹⁴⁴ Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C. B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597-1603.

¹⁴⁵ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781.

¹⁴⁶ Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.

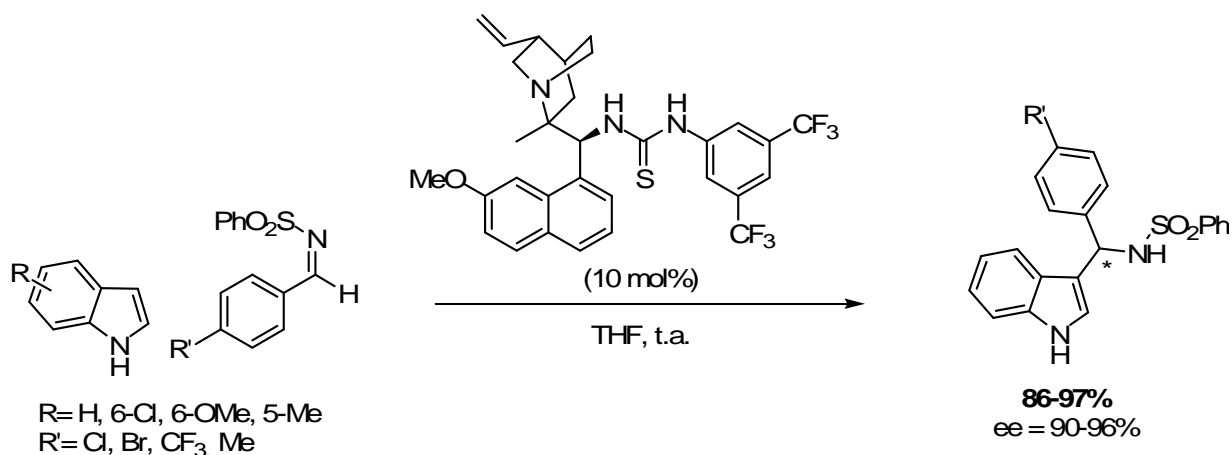


Schéma 58

Les auteurs supposent que l'activité de ce catalyseur réside dans la formation de liaisons hydrogène fortes entretenues à la fois avec le nucléophile et l'électrophile. L'amine résultante est obtenue avec des rendements et des excès énantiomériques excellents.

Akiyama *et al.* ont pu mettre au point un organocatalyseur de type acide phosphorique chiral très performant pour l'addition nucléophile aux nitroalcènes (Schéma 59).¹⁴⁷

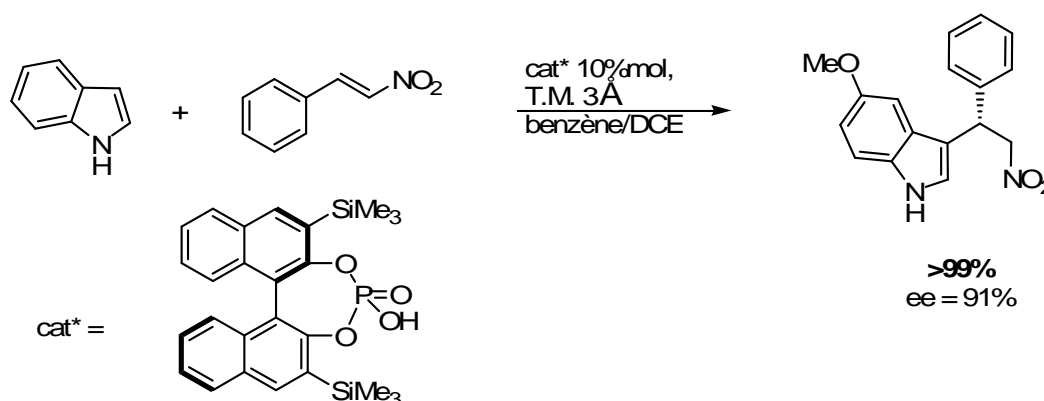


Schéma 59

- **Copules chirales :**

Chen *et al* ont utilisé des amines primaires chirales pour l'alkylation d'indoles en présence de cétones α,β -insaturées.¹⁴⁸ La cétone réagit avec l'amine primaire pour conduire à une imine. Cette copule chirale oriente la réaction. La fonction carbonyle est libérée par le traitement aqueux de la réaction. Le Schéma 60 présente trois réactions effectuées dans des conditions optimisées.

¹⁴⁷ Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018.

¹⁴⁸ Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816-821.

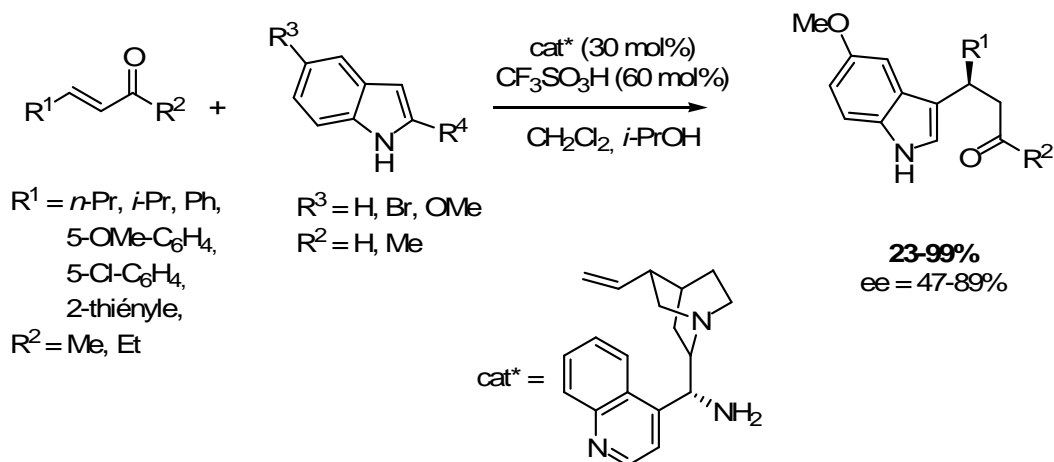


Schéma 60

Alkylations via les dérivés organométalliques de l'indole

Beaucoup des dérivés alkylés des noyaux indoliques sont préparés à partir des dérivés organométalliques de l'indole. Ils permettent en particulier l'alkylation en positions 2 et 3 en milieu basique.

- **Métallation en position 1 et/ou 3**

L'alkylation de la position 3 *via* l'utilisation d'un composé organométallique de l'indole ne peut s'effectuer que dans le cas d'indoles non protégés. En effet, la formation de l'espèce métallée ne peut se faire qu'après déprotonation de la position 1 par une base forte.

La déprotonation de l'indole conduit à un dérivé *N*-métallé qui réagira vis-à-vis des électrophiles avec une réactivité comparable à celle d'un anion allylique (Schéma 61).¹⁴⁹

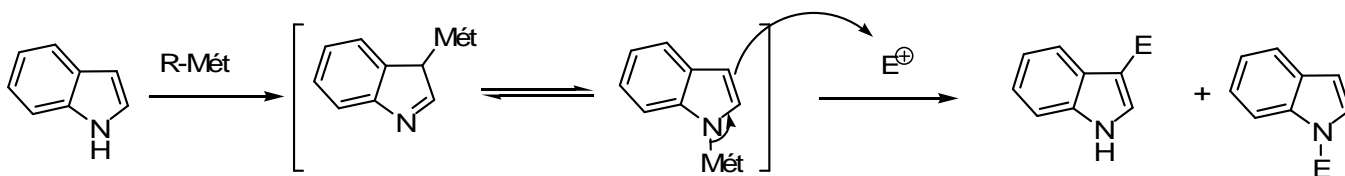


Schéma 61

L'anion résultant sera réactif en position 1 ou en position 3 selon la nature du cation métallique, et selon la nature du solvant (Schéma 62, Tableau 6).¹⁵⁰

¹⁴⁹ Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. J. *Org. Chem.* **1971**, *36*, 3091-3095 et références citées.

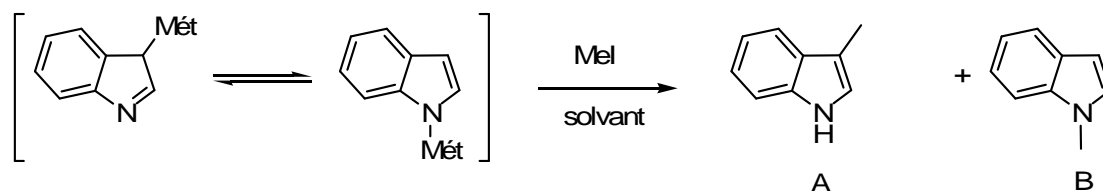


Schéma 62

contre-ion	THF		Et ₂ O		toluène	
	% A	% B	% A	% B	% A	% B
K	2	98	-	-	13	87
Na	12	88	35	65	60	40
Li	44	56	85	15	91	9
MgBr	100	0	-	-	100	0

Tableau 6

Les électrophiles courants tels que les halogénures d'allyle,¹⁵¹ les isocyanates et isothiocyanates,¹⁵² les sels de pyridinium,¹⁵³ les nitrones,¹⁵⁴ ou encore les carbonyles⁹¹ ont été utilisés comme partenaires des dérivés organométalliques de l'indole.

- **Méthylation en position 2**

La déprotonation régiosélective de la position 2 lorsque la position 3 n'est pas substituée nécessite la présence de groupements *ortho*-directeurs sur l'azote de l'hétérocycle. La déprotonation par le *n*-Buli ou le LDA à une température contrôlée (-78°C → 5°C) permet la formation de 2-lithioindoles *versus* 3-lithioindoles (Schéma 63).¹³⁸

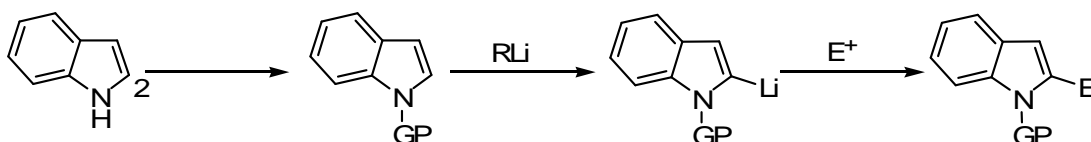


Schéma 63

Ces groupements sont de structures variées (Figure 20) et peuvent être électroattracteurs ou électrodonneurs. Le plus utilisé est le groupement phénylsulfonyle qui s'élimine en milieu basique (KOH).¹⁵⁵ En 1981, Hasan *et al.* ont montré que le groupement *t*-butoxycarbonyle donne également de bons résultats.¹⁵⁶ Enfin, la fonction carboxylate de lithium, qui présente l'intérêt de s'éliminer au cours de l'hydrolyse de la réaction permet d'obtenir les 2-alkylindoles non

¹⁵⁰ Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3066-3068.

¹⁵¹ Patterson, J. M.; Wu, A.; Kook, C. S.; Smith Jr., W. T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 486-488.

¹⁵² Papadopoulos, E. P.; Bedrosian, S. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4551-4554.

¹⁵³ Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2863-2866.

¹⁵⁴ Guinchard, X.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2028-2031.

¹⁵⁵ Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324-3330.

¹⁵⁶ Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L.-C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157-164.

protégés.¹⁴⁰ En 1990, Katritzky et coll. ont décrit l'utilisation du groupement électrodonneur *N,N*-diméthylaminométhyle comme étant un excellent groupement *ortho*-directeur. Ce groupement s'élimine dans des conditions douces par réduction au borohydrure de sodium à reflux d'un mélange éthanol / tétrahydrofurane.¹⁵⁷

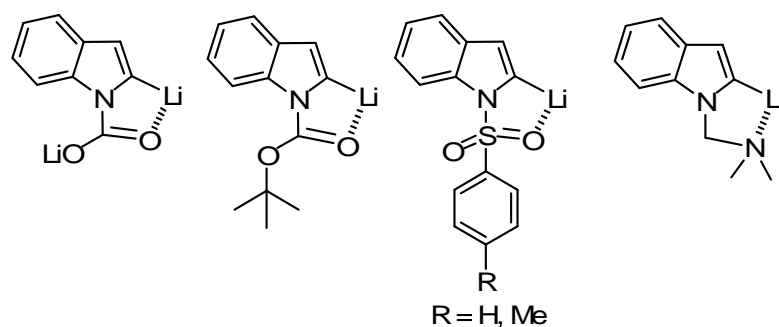


Figure 20 : Les principaux groupes *ortho*-directeurs de l'indole

Il existe aujourd'hui une méthode alternative d'alkylation de la position 2 de l'indole. L'équipe de Saraçoğlu a utilisé la propriété de l'indole de se réduire en dérivé du pyrrole par réaction de Birch.¹⁵⁸ La position 2 du pyrrole est la position la plus réactive vis-à-vis des électrophiles.

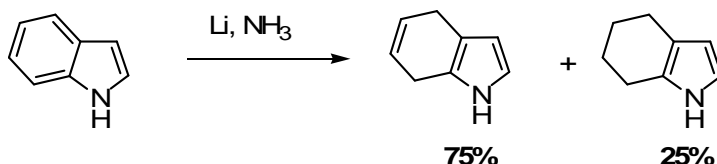


Schéma 64

La réaction de Birch conduit à la réduction chimiosélective du cycle benzénique. Le 4,7-dihydroindole est obtenu en mélange avec le 4,5,6,7-tétrahydroindole avec 75% de rendement (Schéma 64).¹⁵⁸

Ce dihydroindole est alkylé en position 2 puisqu'il va adopter les propriétés électroniques du pyrrole. Cette méthode a été utilisée par Blay *et al.* pour l'addition asymétrique de Michaël catalysée par des acides phosphoriques chiraux en position 2.¹⁵⁹ Ainsi, la position 2 sera alkylée et l'aromaticité de l'indole sera récupérée par oxydation avec la dicyanodibenzoquinone.

¹⁵⁷ Katritzky, A. R.; Lue, P.; Chen, Y.-X. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3688-3691.

¹⁵⁸ Cavdar, H.; Saraçoğlu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401-2405.

¹⁵⁹ Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6731-6734.

⇒ Acylation

La réaction d'acylation des indoles la plus connue est celle de Vilsmeier-Haack (Schéma 65).

Elle met en jeu l'oxychlorure de phosphore et un amide (le diméthylformamide pour la synthèse du 3-formylindole). Il en résulte la formation d'un sel de chloroiminium appelé réactif de Vilsmeier, fortement électrophile. Celui-ci est attaqué par la position 3 de l'indole, et conduit à la formation d'un 3,5-(*N,N*-diméthyliminium)indole qui s'hydrolysera en 3-formylindole.¹⁶⁰

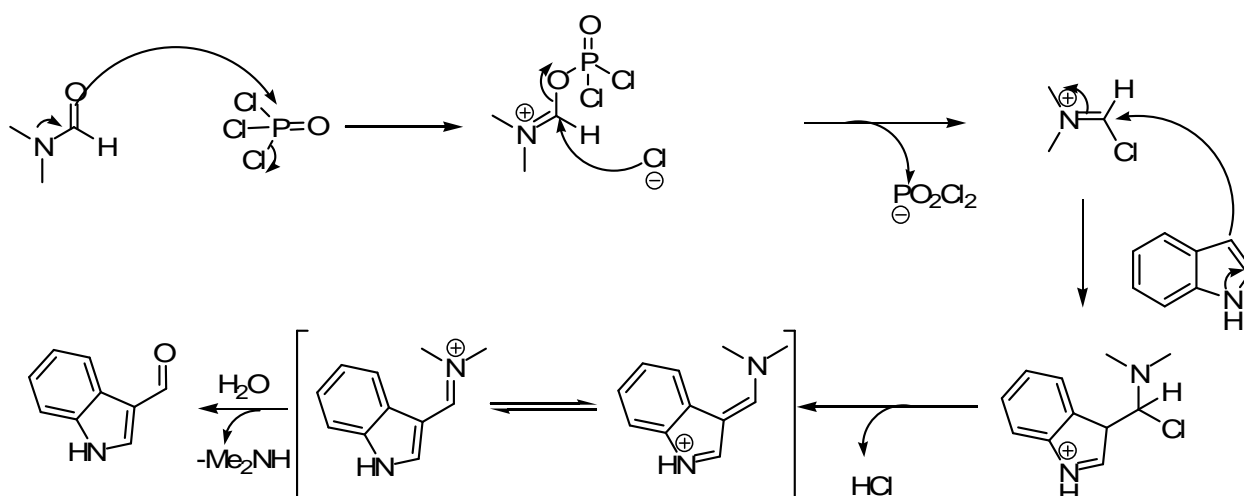


Schéma 65

Il est aussi possible d'acyler les indoles dans les conditions de Friedel-Crafts. En 1985, Gribble et Ketcha décrivent la première réaction d'acylation efficace catalysée par le trichlorure d'aluminium (Schéma 66).¹⁶¹

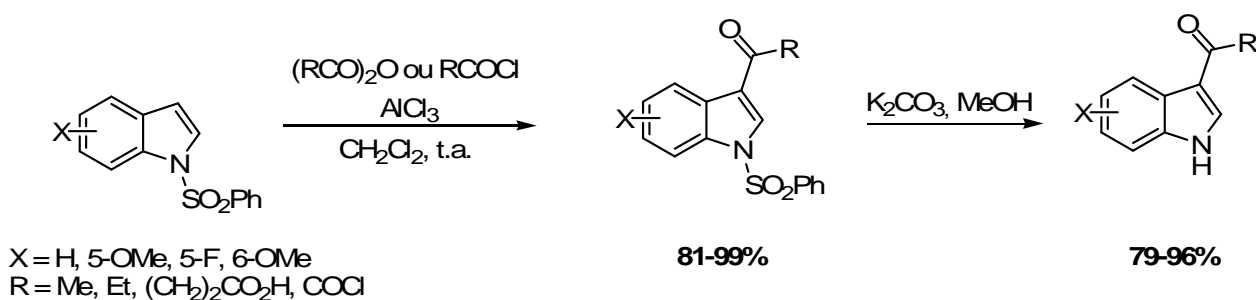


Schéma 66

En 2001, Ottoni *et al.* ont montré que, dans les mêmes conditions expérimentales et en utilisant du tétrachlorure d'étain, la *N*-protection de l'indole est inutile.¹⁶² Il est aussi possible

¹⁶⁰ Vilsmeier, A.; Haack, A. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 119-122.

¹⁶¹ Ketcha, D. M.; Gribble, W. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451-5457.

d'obtenir régiosélectivement les 3-acylindoles non protégés avec de bons rendements (50-96%) sans dimérisation de l'hétérocycle. Les conditions sont compatibles avec des agents acylants tels que les chlorures d'acides, les anhydrides et les nitriles.

Katritzky *et al.* ont mis au point de nouveaux agents acylants performants dérivés du benzotriazole et d'acides aminés naturels (Schéma 67).

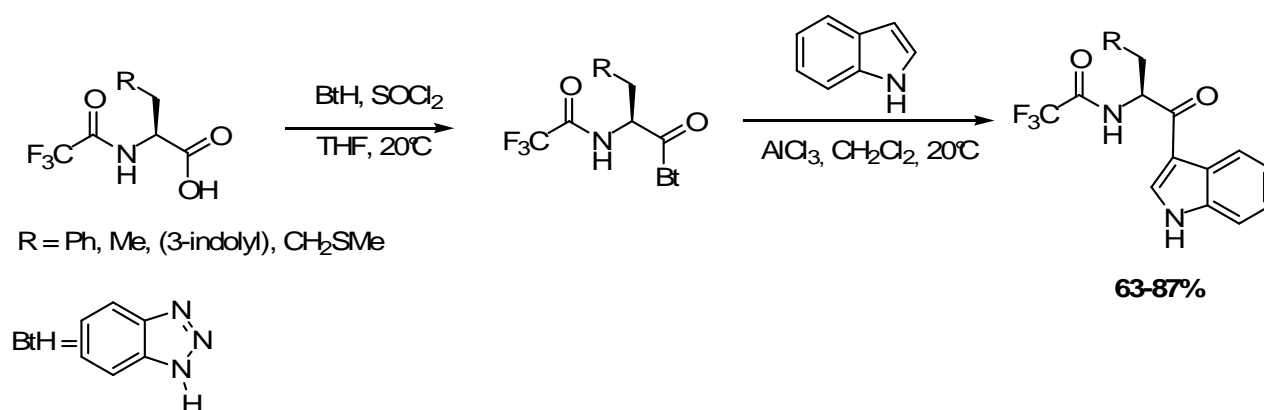


Schéma 67

La synthèse de cette série de dérivés est très simple, se fait généralement avec de bons rendements et permet une acylation efficace des hétérocycles comme le pyrrole ou l'indole.¹⁶³ Cette réaction d'acylation est une substitution nucléophile mettant en jeu le caractère nucléofuge du benzotriazole. De plus, les centres stéréogènes en α du groupement acylbenzotriazole ne s'épimérisent pas. Dans le cas de dérivés du benzotriazole de type accepteurs de Michaël, il peut y avoir compétition entre la réaction d'acylation et celle d'alkylation *via* une addition [1,4] de l'indole. Si l'acide de Lewis utilisé est le triiodure de samarium, seule l'addition [1,4] a lieu (Schéma 68).¹⁶⁴

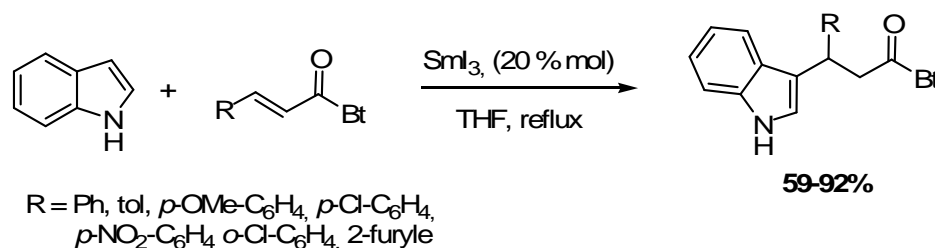


Schéma 68

¹⁶² Ottoni, O.; Neder, A. V. F.; Dias, A. K. B.; Cruz, R. P. A.; Aquino, L. B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1005-1007.

¹⁶³ Katritzky, A. R.; Jiang, R.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4993-5000.

¹⁶⁴ Zou, X.; Wang, X.; Cheng, C.; Kong, L.; Mao, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3767-3771.

⇒ Réaction avec les aldéhydes et cétones

En milieu acide, les noyaux indoliques réagissent avec les dérivés carbonyles pour donner les adduits correspondants. Les carbinols instables évoluent vers la formation de sels d'azafulvénium par déshydratation. Ces espèces présentent un caractère électrophile très marqué et sont à leur tour attaquées par une nouvelle molécule d'indole. Cette réaction conduit à la formation des 3,3'-diindolylalcanes correspondants.⁹¹

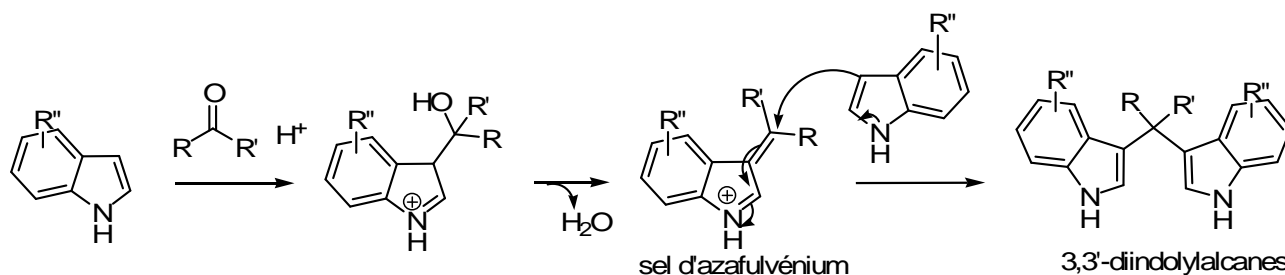


Schéma 69

➤ Réaction vis-à-vis des nucléophiles

Jusqu'ici, seule une méthode retranscrit la réactivité des indoles vis-à-vis des nucléophiles.^{132,134} L'attaque nucléophile d'un composé indolique ou pyrrolique nucléophile sur un 3-bromoindole électrophile synthétisé *in situ* a été décrite par l'équipe de Bocchi en 1984.¹³⁴ La réactivité en tant qu'électrophile serait due à la protonation du composé *via* la formation d'un cation bromoindolinium électrophile. L'hétérocycle nucléophile attaque la position 2 de ce cation qui évolue vers un composé aromatique par élimination d'acide bromhydrique. Cette réaction n'a été décrite qu'avec les hétérocycles azotés.

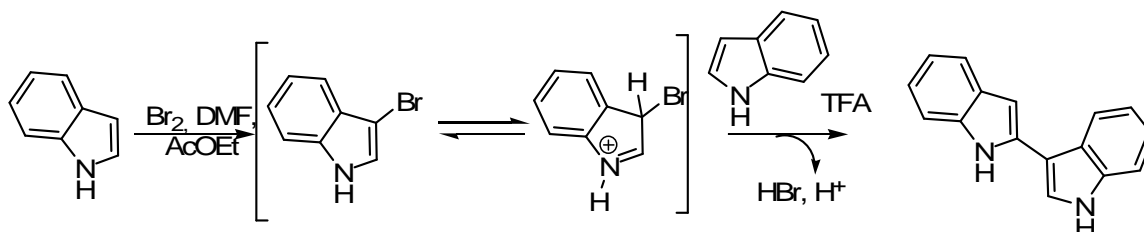


Schéma 70

III-4- Réaction des indoles avec les doubles liaisons C=N

Les motifs 2- et 3-indolylméthanamines se retrouvent dans beaucoup de composés bioactifs (Figure 21).^{165,166}

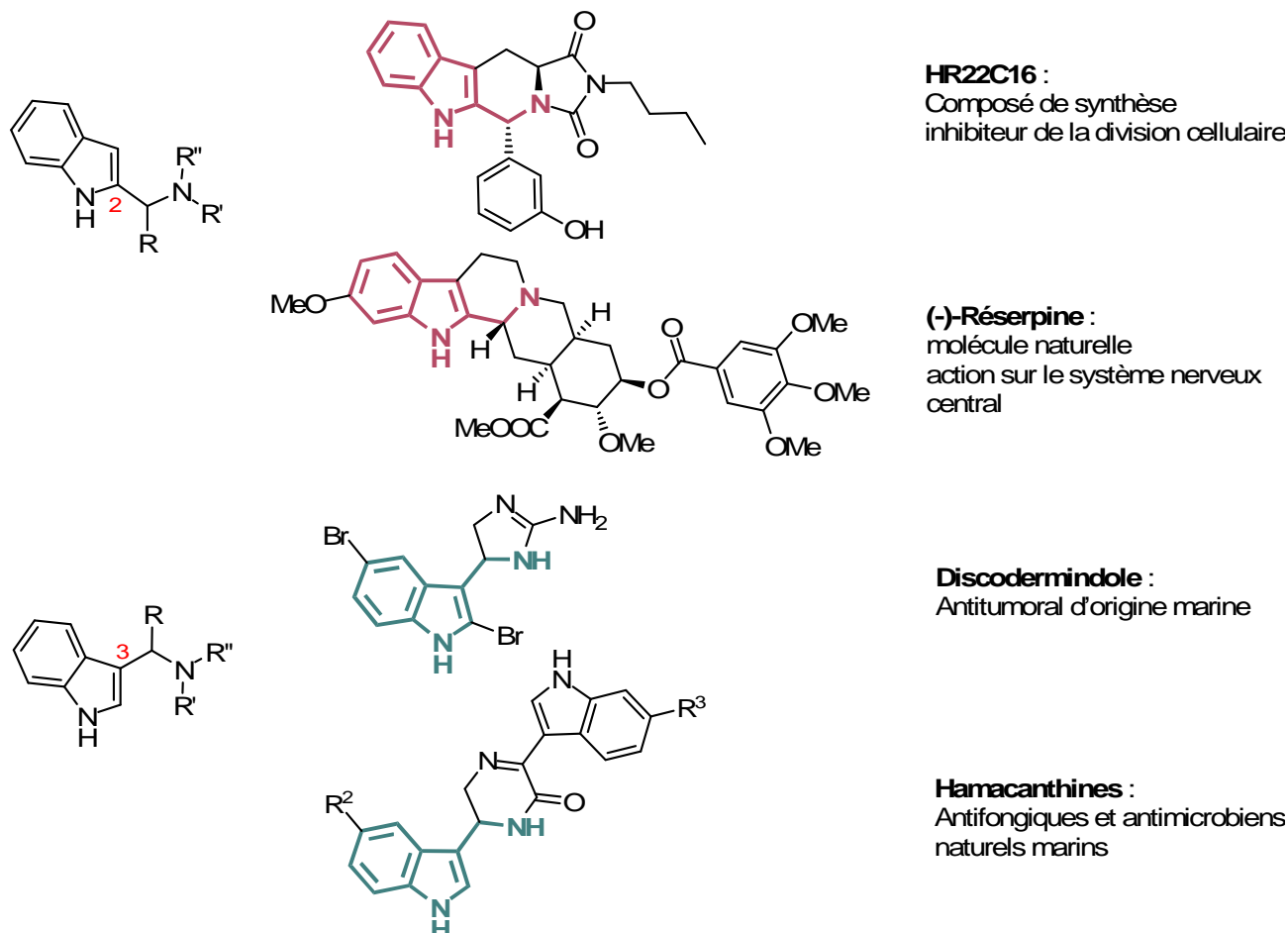


Figure 21 : exemples de composés biologiquement actifs possédant les motifs

2- et 3-indolylméthanamines

D'après les propriétés et la réactivité des indoles que nous avons développés précédemment, il paraît évident que ces motifs puissent être obtenus *via* la réaction entre un indole et un composé à double liaison C=N.

¹⁶⁵ (a) Hotha, S.; Yarow, J. C.; Yang, J. G.; Garrett, S.; Renduchintala, K. V.; Mayer, T. U.; Kapoor, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379-2382. (b) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Kierstead R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023-2025.

¹⁶⁶ (a) Soledade, M.; Pedras, C.; Jha, M.; Minic, Z.; Okeola, O. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6054-6061. (b) Oh, K.-B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N. Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927-4931. (c) Gunasekera, S. P.; McCarthy, P.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1437-1441. (d) Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4307-4308.

La réaction la plus connue des indoles vis-à-vis des doubles liaisons C=N est la réaction de Mannich, mettant en jeu une addition nucléophile d'indole sur un iminium formé *in situ* par addition d'une amine sur une cétone.

Cette réaction permet notamment, en utilisant la diméthylamine, d'accéder en une étape à la gramine (Figure 22).¹⁶⁷

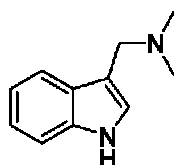


Figure 22 : La gramine

Les réactions de Pictet-Spengler, utilisées largement pour la cyclisation en β -carbolines peuvent être considérées comme des réactions de Mannich intramoléculaires (Schéma 71). Cox et Cook sont les auteurs d'une revue très complète sur cette réaction.¹⁶⁸

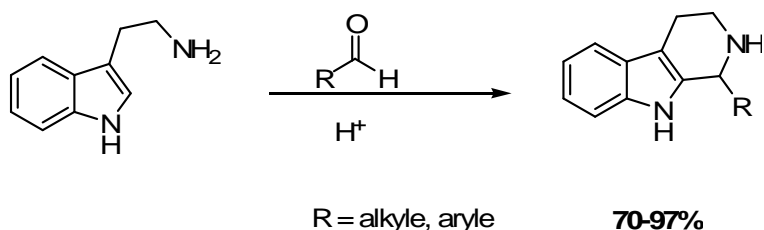


Schéma 71

Notre équipe s'est intéressée à la valorisation de la synthèse des motifs 2- et 3-indolylméthanamines par additions nucléophiles d'indoles sur des nitrones α -chirales. Le sujet de cette thèse repose sur la mise en application des connaissances et du savoir-faire acquis dans le cadre de la synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine (Figure 23). La réactivité des indoles avec les composés à double liaison C=N sera développée au cours du manuscrit : la synthèse du motif 3-indolylméthanamine sera développée dans le chapitre II alors que celle du motif 2-indolylméthanamine sera abordée dans le chapitre IV.

¹⁶⁷ Snyder, H. R.; Smith, C. W.; Stewart, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 200-204.

¹⁶⁸ Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.

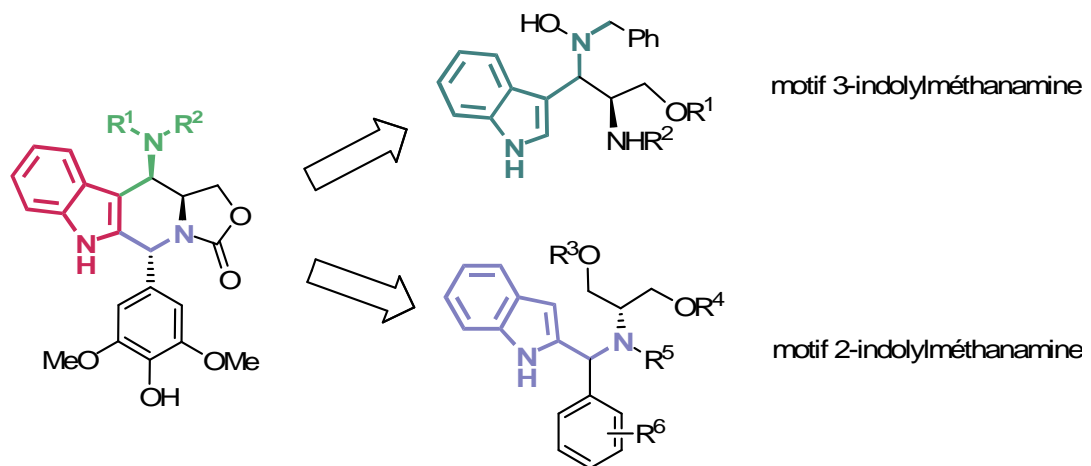


Figure 23: Les motifs 2 et 3-indolylméthanamines de l'azaelliptoxine

CHAPITRE I

Synthèse de l'oxazolidinone carbaldéhyde
et de la nitroène correspondante

Chapitre I : Synthèse de l'oxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde et de la nitronne correspondante

I- Introduction

I-1-Situation du projet

Le travail de recherche présenté dans ce chapitre concerne la synthèse de la nitronne α -chirale **11** impliquée dans la synthèse multi-étapes des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine.

La faisabilité chimique de cette synthèse a été démontrée dans le cadre d'une thèse de doctorat antérieure (Figure 24).¹⁶⁹ L'addition nucléophile stéréosélective de l'indole sur une nitronne α -aminée chirale est une des étapes-clés envisagées. Dans le cadre de cette thèse, il a été montré que cette nitronne pouvait être issue d'un «sérinal» protégé de type **12** et **13** (Figure 24).

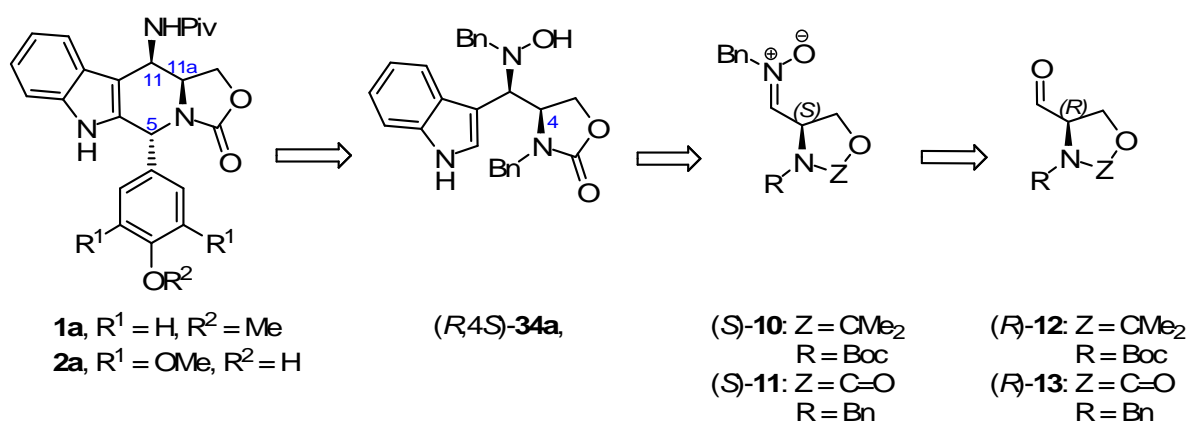


Figure 24 : rétrosynthèse envisagée

Parmi les aldéhydes dérivés du sérinal proposés dans la littérature, les plus décrits sont l'aldéhyde de Garner et les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes. Ils ont été largement utilisés comme partenaires électrophiles dans des réactions d'additions nucléophiles stéréosélectives. Ces aldéhydes, comportant une structure cyclique rigide, conduisent aux adduits correspondants avec de meilleures stéréosélectivités que les aldéhydes acycliques. Avant de décrire les résultats obtenus, nous allons présenter brièvement leurs synthèses et leurs utilisations.

¹⁶⁹ Marion David, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, 2003.

I-2- Rappels bibliographiques : les α -aminoaldéhydes

Les α -aminoaldéhydes sont des intermédiaires chiraux importants en synthèse organique, en partie car ils peuvent conduire facilement à la synthèse de motifs β -aminoalcools. En effet, ceux-ci sont souvent présents dans les structures de produits naturels biologiquement actifs, comme les sphingolipides¹⁷⁰ ou les iminosucres.^{171,172} Ils sont aussi précurseurs de fonctions importantes telles que les α -aminoacides (Figure 25).¹⁷³

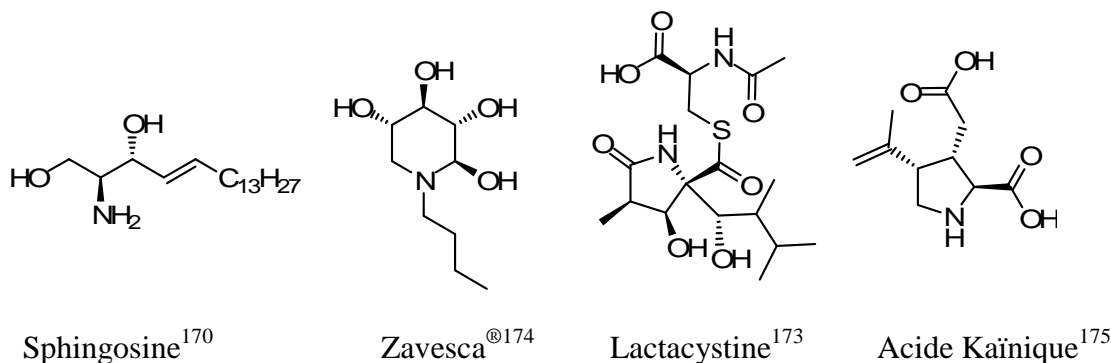


Figure 25 : Le motif β -aminoalcool dans les molécules bioactives

L'abondance des motifs β -aminoalcools dans les structures de composés bioactifs a conduit de nombreuses équipes à rechercher des aldéhydes α -aminés chiraux qui soient stables et contraints, et qui puissent offrir de bonnes stéréosélectivités lors des réactions dans lesquelles ils sont engagés. Parmi ceux-ci, le plus connu et le plus utilisé est l'aldéhyde de Garner, dont le motif β -aminoalcool est protégé sous forme oxazolidine (Figure 26).^{176,177}

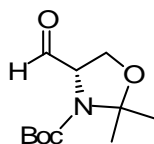


Figure 26 : l'aldéhyde de Garner

¹⁷⁰ Yamamoto, T.; Hasegawa, H.; Hakogi, T.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5569-5572.

¹⁷¹ Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164.

¹⁷² Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Glycobiology* **2005**, *15*, 43-52.

¹⁷³ Corey, E. J.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677-10678.

¹⁷⁴ Le Zavesca[®] est une molécule bioactive actuellement commercialisée par ACTELION dans le cadre du traitement de la maladie de Gaucher.

¹⁷⁵ Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 205-219.

¹⁷⁶ (a) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, 18-25. (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.

¹⁷⁷ Pour une revue consacrée à l'aldéhyde de Garner : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136-2157.

➤ L'aldéhyde de Garner

La première synthèse, réalisée par Garner en 1984 à partir de la L-sérine, a conduit à l'aldéhyde avec 46 à 58% de rendement global sur quatre étapes (Schéma 72).¹⁷⁸

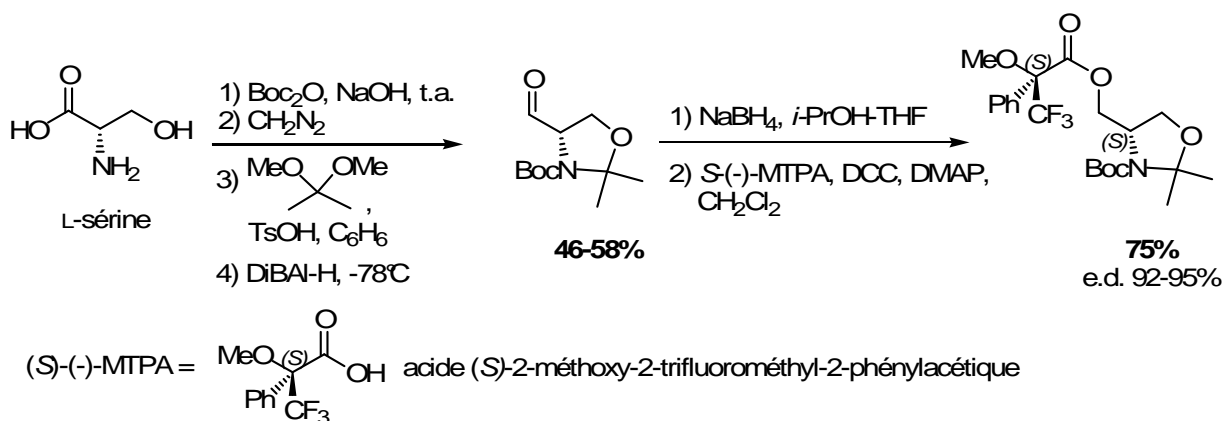


Schéma 72

La première étape est une protection de la fonction amine par le groupement *t*-butoxycarbonyl suivie d'une réaction d'estérification de la fonction acide par le diazométhane. La formation du cycle oxazolidinone est effectuée par réaction entre le motif β -aminoalcool et le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide. Enfin, l'ester est réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium pour conduire à l'aldéhyde de Garner.

Lors de cette première synthèse, il a été montré que, malgré une exposition prolongée à la silice, ce composé n'était pas sujet à la racémisation, contrairement à certains α -aminoaldéhydes acycliques *N*-protégés.¹⁷⁹ Les excès énantiomériques (ee = 92-95%) ont été déterminés sans ambiguïté par la méthode des esters de Mosher (Schéma 72).^{180,181} Cet excès a été calculé en tenant compte de la contamination de la L-sérine commerciale par son énantiomère à hauteur de 1% (mesurée par HPLC chirale).¹⁷⁶ En 1991,^{176a} Garner a décrit les pouvoirs rotatoires d'échantillons fraîchement purifiés des deux énantiomères (aldéhyde $(S)\text{-4a}$ $[\alpha]_{\text{D}} = -105$; aldéhyde $(R)\text{-4a}$ $[\alpha]_{\text{D}} = 105$) qui n'ont jamais pu être reproduits par les autres équipes s'étant intéressées à sa synthèse. Cette méthode de synthèse présente de plus un inconvénient majeur. La réduction de la fonction acide par le DIBAL-H conduit à un mélange d'acide, d'aldéhyde et d'alcool difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

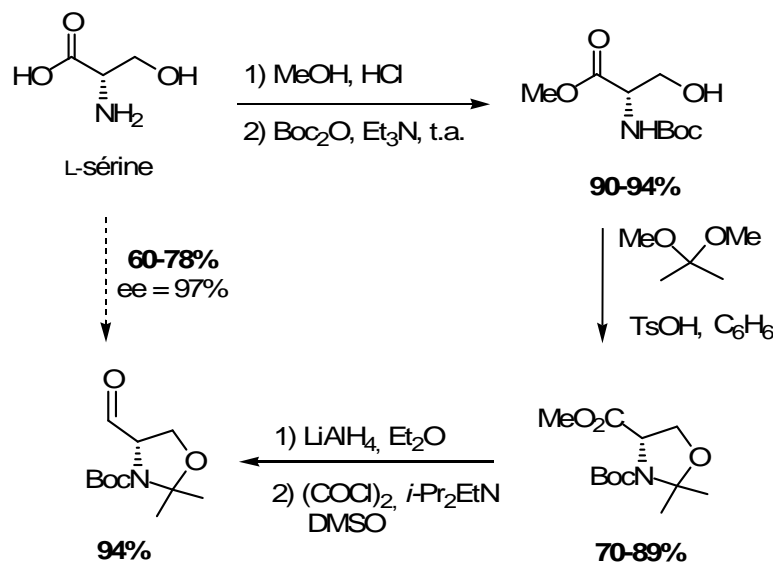
¹⁷⁸ Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855-5858.

¹⁷⁹ Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 3081-3087.

¹⁸⁰ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549.

¹⁸¹ Cette méthode sera développée dans le cadre de la présentation des résultats.

Cette première voie de synthèse a été ensuite modifiée à plusieurs reprises. L'utilisation de conditions plus douces a permis d'améliorer la reproductibilité, le rendement global et la stéréosélectivité de la synthèse (Schéma 73).



Mc Killop *et al.* ont développé des conditions plus douces de la formation du *N*-Boc sérinate de méthyle.¹⁸² Marshall *et al.* ont remplacé la réduction directe de l'ester par l'hydrure de diisobutylaluminium, peu reproductible, par une séquence de réduction/oxydation qui utilise tout d'abord l'hydrure double de lithium et d'aluminium puis les conditions de Swern.¹⁸³ Cette séquence permet de s'affranchir du mélange acide / aldéhyde / alcool obtenu lors de la réduction au DIBAL-H.

En 1997, Dondoni *et al.* ont remplacé la triéthylamine utilisée dans l'oxydation de Swern par la base de Hünig, plus encombrée. L'encombrement stérique de cette base a permis de s'affranchir de l'épimérisation du centre stéréogène et donc d'augmenter l'excès énantiomérique de l'aldéhyde obtenu. L'aldéhyde de Garner est alors préparé avec un rendement global peu reproductible de 60-78% sur les quatre étapes et un excès énantiomérique de 97%.¹⁸⁴ Il est à noter que ces améliorations, et notamment l'augmentation de l'excès énantiomérique obtenu, ont nécessité treize années depuis la première description des sérinals considérés.

Les additions nucléophiles d'organométalliques sur cet aldéhyde conduisent à de très bonnes sélectivités.^{185,186} La diastéréosélectivité *syn/anti* obtenue peut être expliquée par les

¹⁸² McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31-33.

¹⁸³ Marshall, J. A.; Seletsky, B. M.; Coan, P. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5139-5140.

¹⁸⁴ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527-529.

¹⁸⁵ Lombardo, M.; Capdevila, M. G.; Pasi, F.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3303-3305.

modèles de Felkin-Ahn (Figure 27, A) et de Cram-chélate (Figure 27, B) selon les conditions expérimentales utilisées. Les rapports varient de 95:5 à 5:95 (Tableau 7).

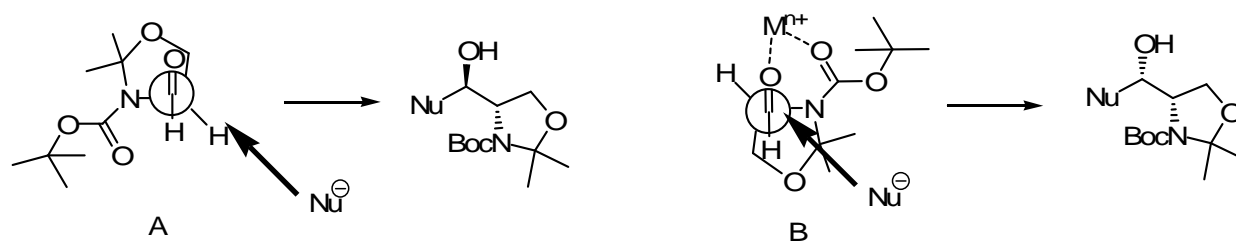


Figure 27 : diastérosélectivité des additions nucléophiles

Additifs	Solvants	Température (°C)	Rendement (%)	r.d. (<i>syn:anti</i>)
HMPA	toluène	-78 → 0	85	5:95
Et ₂ AlCl	toluène	-78 → t.a.	56	21:79
	toluène	-78 → t.a.	80	26:74
MgBr ₂ .Et ₂ O	toluène / Et ₂ O	-78 → t.a.	59	80:20
BF ₃ .Et ₂ O	toluène	-78 → t.a.	60	85:15
ZnCl ₂	toluène / Et ₂ O	-78 → t.a.	65	91:9
SnCl ₄	toluène	-78 → t.a.	46	95:5

Tableau 7

Le motif β-aminoalcool de cet aldéhyde se déprotège facilement en milieu acide pour conduire aux adduits correspondants avec des rapports diastérisomériques souvent excellents.

L'aldéhyde de Garner fait partie des intermédiaires chiraux les plus utilisés en synthèse organique. Depuis sa première synthèse, plusieurs centaines de publications sont parues dans la littérature décrivant son utilisation. Par exemple, l'équipe de Petrini a utilisé l'aldéhyde (*R*) dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'azapodophyllotoxine avec une diastérosélectivité satisfaisante.¹⁸⁷ Cependant, la synthèse du motif oxazolidinone présent dans la molécule finale a nécessité deux étapes : une étape de déprotection du motif β-aminoalcool en milieu acide puis une étape de carbonylation conduisant au carbamate (Schéma 74). Il a donc été intéressant de développer de nouveaux aldéhydes contenant directement la structure oxazolidinone.

¹⁸⁶ (a) Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; Paoletta, C.; Palumbo, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2045-2047. (b) Srivastava, A. K.; Panda, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675-4688. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772-3787. (d) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979-2984. (e) Gruza, H.; Kiciaka, K.; Krasiuskiab, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2627-2631.

¹⁸⁷ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Profeta, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2133-2136.

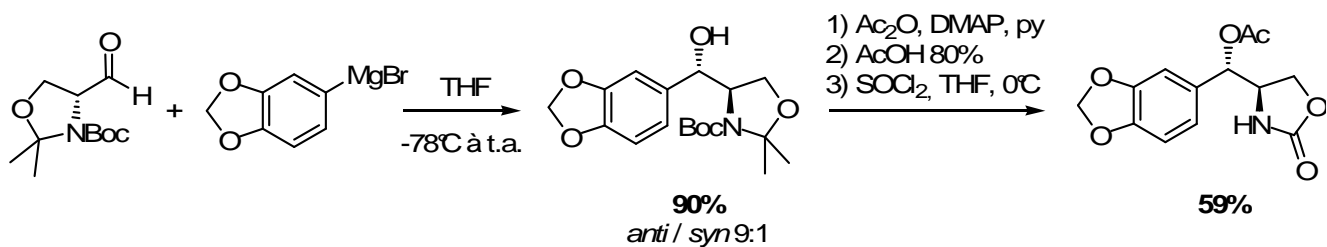


Schéma 74

➤ Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes

⇒ Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes isolés

Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes ont été utilisées comme alternatives aux aldéhydes de Garner.¹⁸⁷ En 1987 et dans le cadre de recherche de nouveaux aldéhydes α -aminés stables, Rapoport et Lubell ont rapporté la synthèse d'un aldéhyde énantiopur dérivé de l'alanine.¹⁸⁸ Cette synthèse mettait en jeu la protection de l'amine par un groupement 9-phénylfluorényle (PhFI) (Schéma 75). L'aldéhyde a été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

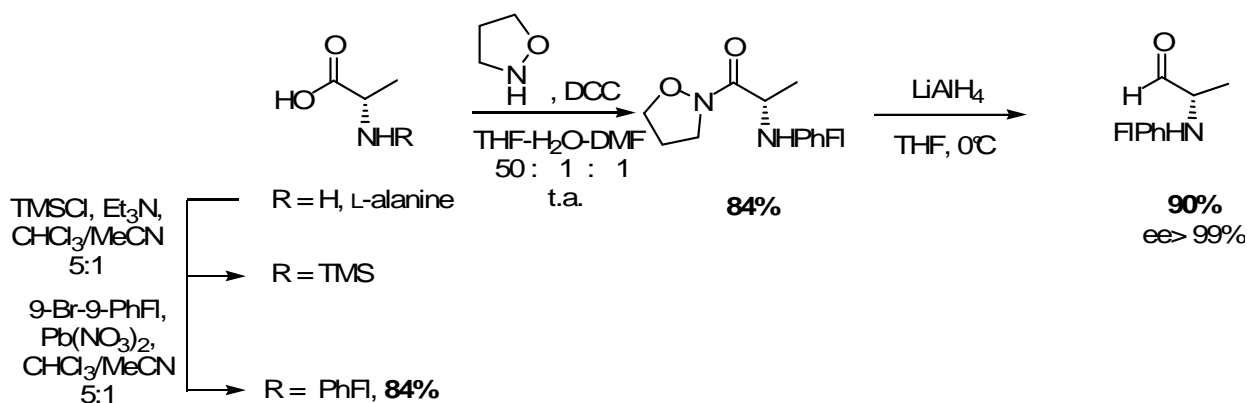


Schéma 75

En 1989, la même équipe a appliqué cette méthode à la synthèse de l'aldéhyde α -chiral dérivé de la L-sérine présentant le motif oxazolidinone (Schéma 76).¹⁸⁹ L'aldéhyde α -chiral, obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99%, s'est avéré être configurationnellement très stable.

¹⁸⁸ Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236-239.

¹⁸⁹ Lubell, W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3824-3831.

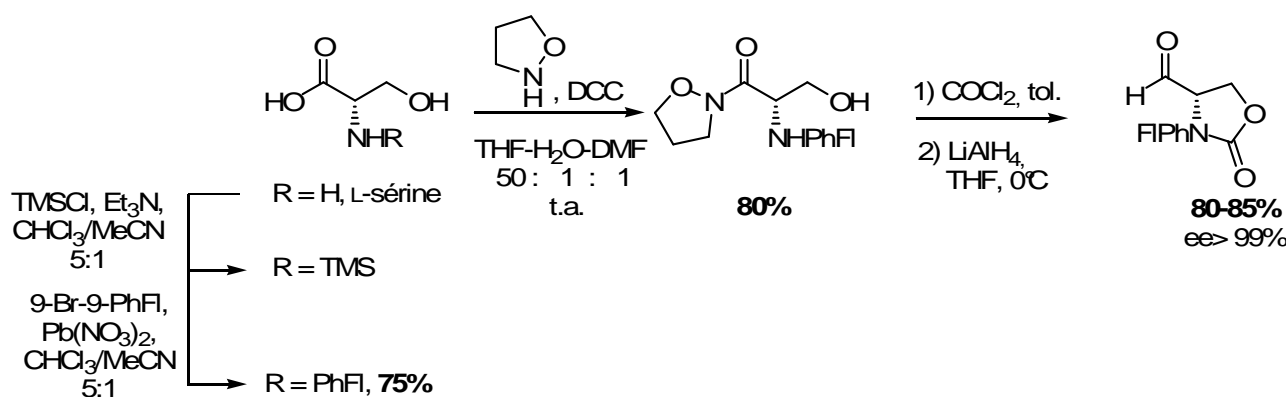


Schéma 76

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de quinolizidinones et de pyrrolizidinones.¹⁹⁰

En 2001, Ding *et al.* ont décrit une nouvelle synthèse de cet aldéhyde à partir du chlorhydrate du sérinate de méthyle en trois étapes :¹⁹¹

- protection de la fonction amine par le 9-phénylfluorényle en milieu basique,
- formation de l'oxazolidinone par réaction du motif β-aminoalcool avec le phosgène,
- réduction de l'ester méthylique par l'hydrure double de lithium et d'aluminium à -78°C.

⇒ Les oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes non isolés

Le chlorhydrate du sérinate de méthyle a également été utilisé comme produit de départ par Nicolaou et coll. dans le cadre de la synthèse du cycle E de la calichéamicine-γ₁ (Schéma 77).¹⁹²

La première étape de la synthèse a consisté en une amination réductrice de l'acétaldéhyde par le sérinate de départ. L'amine, obtenue avec 64% de rendement, a ensuite conduit au dérivé *N*-éthylé cyclisé en oxazolidinone sous l'action du carbonyldiimidazole. L'ester a été obtenu avec 78% de rendement et un excès énantiomérique supérieur ou égal à 95%. La réduction de l'ester méthylique a ensuite été effectuée par l'hydrure de diisobutylaluminium à -78°C pour conduire à l'aldéhyde avec un rendement global 38% sur les

¹⁹⁰ Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163-2171.

¹⁹¹ Ding, Y.; Wang, J.; Abboud, K. A.; Xu, Y.; Dolbier, W. R.; Richards, N. G. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6381-6388.

¹⁹² Groneberg, R. D.; Miyazaki, T.; Stylianides, N. A.; Schulze, T. J.; Stahl, W.; Schreiner, E. P.; Suzuki, T.; Iwabuchi, Y.; Smith, A. L.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593-7611.

trois étapes (Schéma 77). Cet aldéhyde a été utilisé directement sans purification préalable dans la suite de la synthèse.¹⁹²

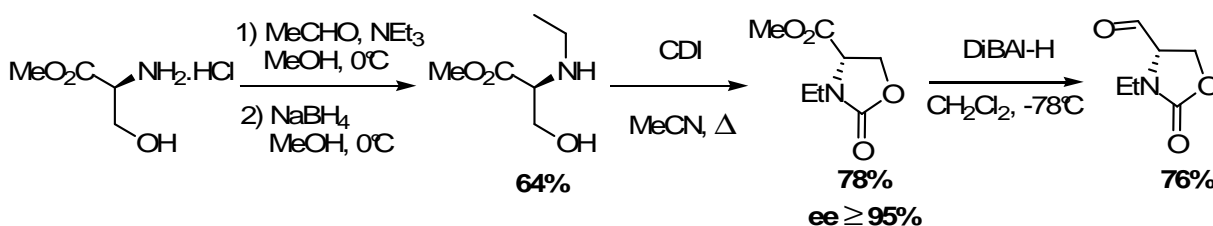


Schéma 77

En 2001, Cheng *et al.* ont eux aussi réduit un précurseur de type ester pour obtenir une oxazolidinone carbaldéhyde, qu'ils ont utilisé *in situ* (Schéma 78).¹⁹³

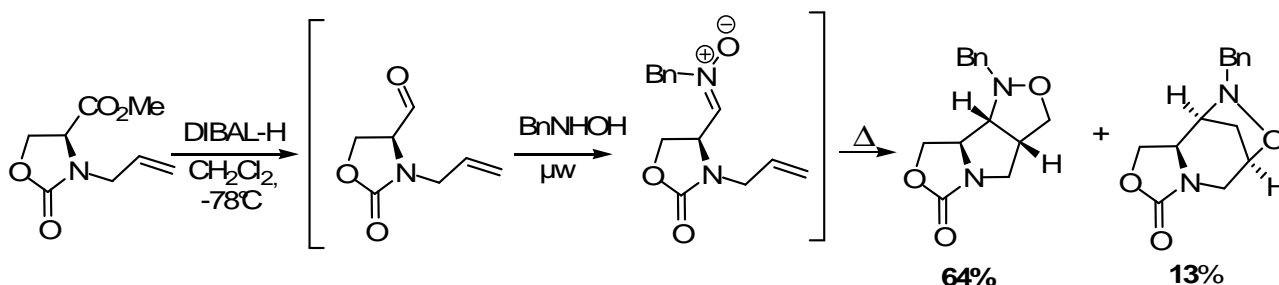


Schéma 78

Cet aldéhyde de type *N*-allyloxazolidinone a été transformé *in situ* en *N*-benzylnitronne par réaction avec la *N*-benzylhydroxylamine sous l'action de microondes. Cette nitronne a ensuite été engagée dans une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire avec la double liaison du groupement allyle.

En 2004, Lin *et al.* ont préparé des iminocyclitols *via* une voie de synthèse impliquant la formation de *N*-allyl- ou *N*-homoallyloxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes. Ces aldéhydes ont été obtenus en cinq étapes à partir des L- et D-sérines (Schéma 79).¹⁹⁴ Après estérification de la fonction acide le motif β-aminoalcool est transformé en oxazolidinone par réaction avec le trisphosgène. L'azote du carbamate est ensuite allylé puis l'ester est réduit en la fonction alcool correspondante. L'oxydation de l'alcool dans les conditions de Swern a conduit à la formation de l'aldéhyde, puis a été soumis *in situ* à l'addition de bromure de vinylmagnésium ou d'allylmagnésium. Les adduits obtenus ont été placés dans les conditions de métathèse cyclisante pour conduire aux dérivés bicyclics.

¹⁹³ Cheng, Q.; Zhang, W.; Tagami, Y.; Oritani, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 452-456.

¹⁹⁴ Lin, C.-C.; Pan, Y.-S.; Patkar, L. N.; Lin, H.-M.; Tzou, D.-L. M.; Subramania, T.; Lin, C.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3259-3267.

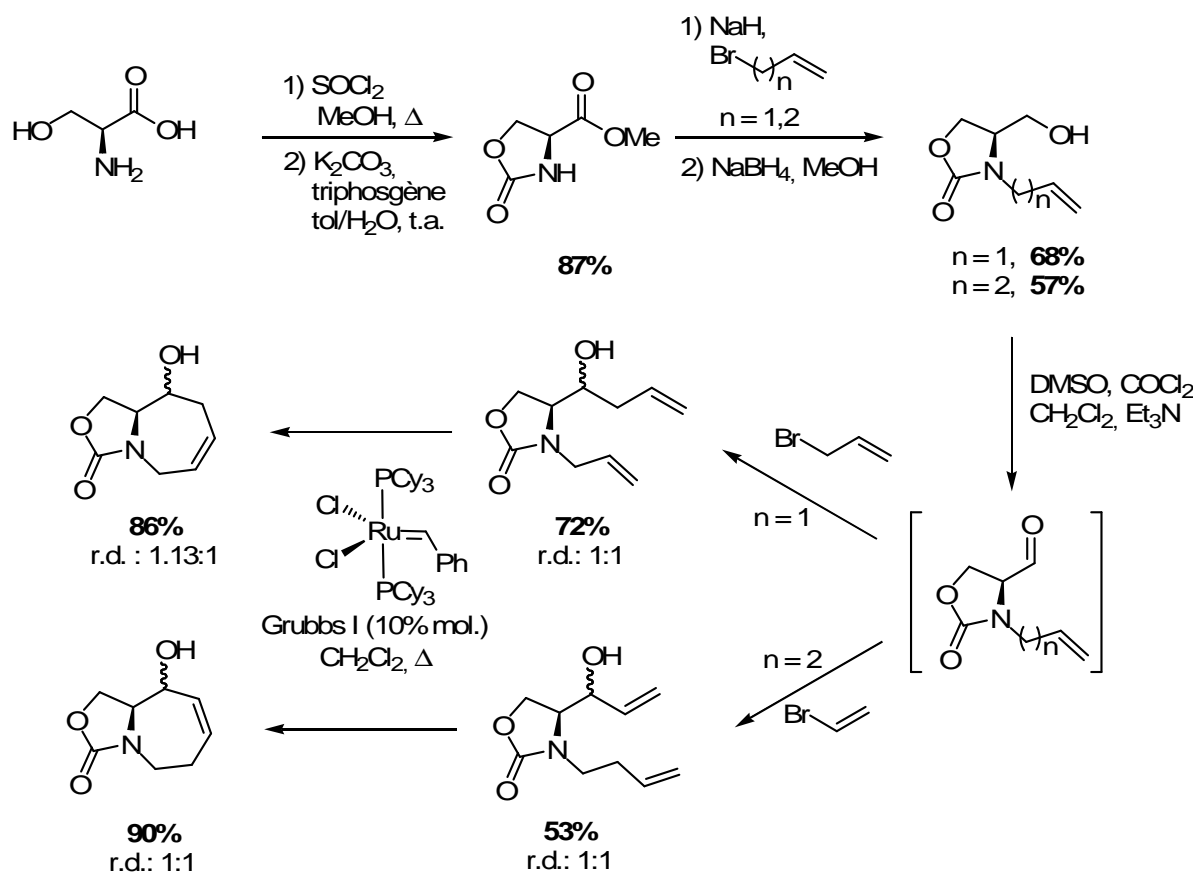


Schéma 79

Dans cette étude, la pureté optique de l'alcool précurseur de l'aldéhyde n'a pas été décrite par les auteurs.

En 2002, Amador *et al.* ont préparé la fonction aldéhyde d'un oxazolidinone-4-carbaldéhyde *N*-tosylé par ozonolyse d'une double liaison. Ils l'ont alors engagé directement dans une réaction d'oxydation pour conduire à l'acide carboxylique (Schéma 80).¹⁹⁵

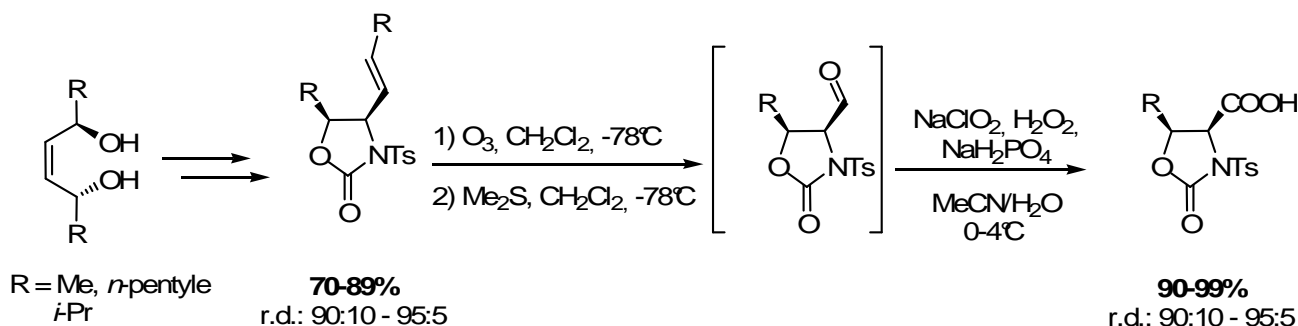


Schéma 80

L'utilisation de ces aldéhydes *in situ* a permis de s'affranchir du risque de dégradation. Cette stratégie a aussi été choisie par Wee *et al.* dans le cadre de la synthèse d'une

¹⁹⁵ Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sevilla, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511-4514.

oxazolidinone-4-carbaldéhyde *N*-benzylée. L'aldéhyde a été obtenu par réduction d'une iodosulfone par le couple zinc/ argent et a ensuite été engagé dans une addition nucléophile d'organocérium diastéréosélective (Schéma 81).¹⁹⁶

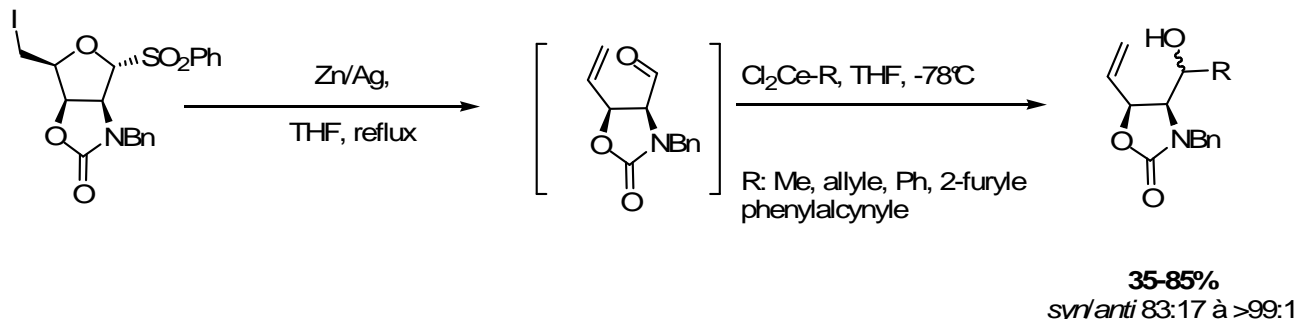


Schéma 81

Les aldéhydes de type oxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes ont généralement été décrits comme étant instables. Ils n'ont par conséquent été que rarement isolés et caractérisés. C'est pourquoi ils ont souvent été utilisés sans purification ou encore *in situ*, directement après leur formation. Ainsi, les excès énantiomériques de ces substrats ont été soit déduits des excès des précurseurs et/ou des produits des réactions dans lesquelles ils ont été engagés, soit postulés par rapport à des publications antérieures.

Enfin, certains n'ont jamais pu être préparés. C'est le cas du *N*-benzyloxazolidin-2-one-carbaldéhyde **13**, que Katsumura *et al.* avaient imaginé obtenir par oxydation de l'alcool primaire correspondant **35**. Malgré la mise au point d'une synthèse stéréosélective de l'alcool **35**, les différents essais d'oxydation n'ont pu conduire à la synthèse de l'aldéhyde **13** (Schéma 82).¹⁹⁷

¹⁹⁶ Wee, A. G. H.; McLeod, D. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6268-6273. (b) Wee, A. G.H.; McLeod, D. D.; Rankin, T. R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2263-2278. (c) Wee, A. G. H.; Tang, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6677-6680.

¹⁹⁷ Katsumura, S.; Yamamoto, N.; Morita, M.; Han, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 161-164.

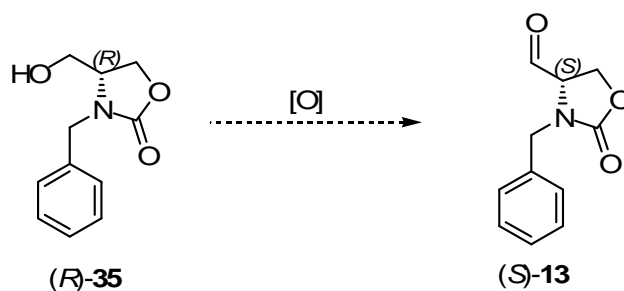


Schéma 82

La synthèse de l'alcool (*R*)-**35** qu'ils ont mise au point repose sur les travaux effectués par Young *et al.* en 1989. Dans le cadre de la synthèse de β-hydroxy-α-aminoacides, ils ont développé une préparation de motifs β-aminoalcools *via* l'époxydation asymétrique de Sharpless¹⁹⁸ des alcools allyliques.¹⁹⁹ Les époxydes préparés à partir d'alcools allyliques ont pu être transformés en dérivés de type oxazolidinone en présence de benzoylisocyanate (Schéma 83).

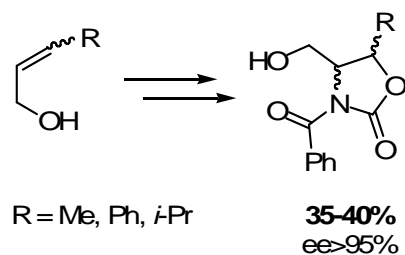


Schéma 83

En 1991 puis en 1994, Katsumura et coll. ont tiré profit de ces travaux pour étudier la synthèse de β-aminoalcools protégés en oxazolidinone. Ainsi, l'addition nucléophile du glycidol sur un isocyanate a conduit à la formation du cycle oxazolidinone. Katsumura et coll. ont appliqué cette méthode pour préparer notamment les *N*-benzyloxazolidin-2-one-méthylalcool (*S*)-**35** et (*R*)-**35** à partir respectivement des (*S*)- et (*R*)-glycidols.

¹⁹⁸ Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240.

¹⁹⁹ Young, M. E.; Young, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6637-6640.

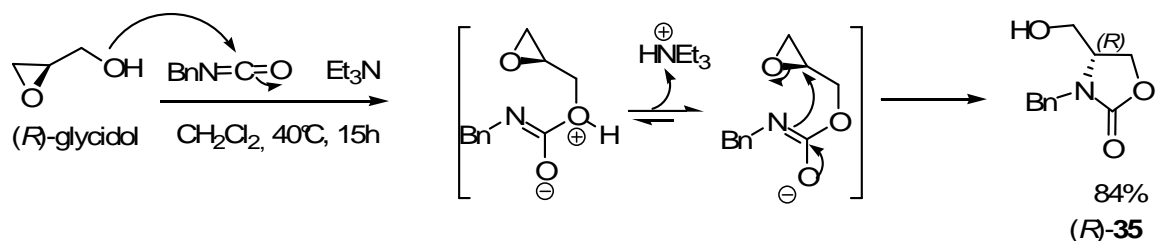


Schéma 84

Selon le mécanisme réactionnel proposé par les auteurs, le glycidol est engagé dans une réaction d'addition nucléophile sur le carbone électrophile de l'isocyanate de benzyle en milieu basique, pour conduire à la formation intermédiaire d'un époxycarbamate. L'addition nucléophile intramoléculaire de l'azote du carbamate sur le carbone le plus substitué de l'époxyde conduit à l'ouverture de l'oxirane puis à la formation de l'oxazolidinone (Schéma 84).

Afin de vérifier la pureté optique de l'alcool (*R*)-35, les auteurs ont dû identifier une référence énantiopure avec laquelle cet alcool a pu être comparé. La préparation de l'ester benzylique 36 et la détermination, sans ambiguïté, de son pouvoir rotatoire a permis de conclure sur la pureté de l'alcool (*R*)-35.

Pour cela, ils ont tout d'abord préparé l'ester benzylique 36 à partir de la L-sérine et ont mesuré son pouvoir rotatoire ($[\alpha]_{\text{D}} -34,8$ (c 1,31; CHCl_3)) (Figure 28, voie A). Ils ont ensuite préparé ce même composé à partir du (*R*)-glycidol (Figure 28, voie B). Le pouvoir rotatoire de l'ester (*R*)-36 ainsi obtenu était identique à celui issu de la L-sérine. Ils en ont conclu que la valeur du pouvoir rotatoire de l'ester était bien celui mesuré ($[\alpha]_{\text{D}} -34,8$ (c 1,31; CHCl_3)). L'ester benzylique (*R*)-36 a donc été identifié comme étant une bonne référence énantiopure à laquelle comparer l'alcool (*R*)-35.

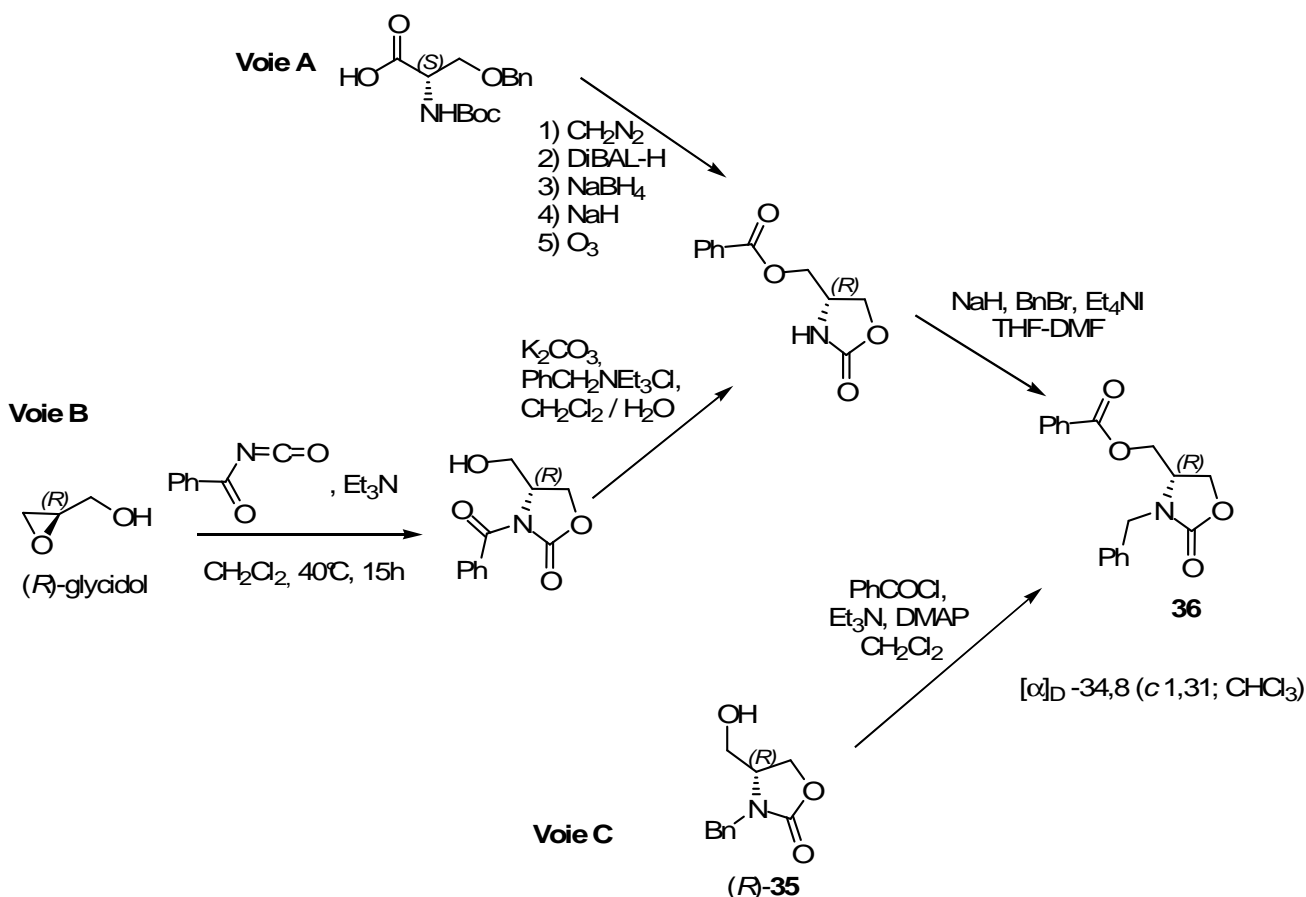


Figure 28 : vérification de la pureté optique de l'alcool (*R*)-35

L'alcool (*R*)-35 a été transformé en l'ester (*R*)-36 par estérification par le chlorure de benzoyle (Figure 30, voie C). La mesure du pouvoir rotatoire de cet ester étant identique à celui déterminé précédemment, ils ont conclu que l'alcool (*R*)-35 initialement mis en réaction était énantiopur. Ils ont donc pu garantir que le pouvoir rotatoire de l'alcool (*R*)-35 mesuré ($[\alpha]_D +29,8$ (c 1,03; CHCl_3);¹⁹⁷ $[\alpha]_D +29,0$ (c 0,17; CHCl_3))^{201a} était bien celui du composé énantiopur. Cette réaction de formation d'une oxazolidinone à partir d'un glycidol est donc stéréosélective.

Afin de valoriser cette nouvelle méthodologie de synthèse de l'alcool (*R*)-35, les auteurs l'ont engagé dans des réactions d'oxydation en présence notamment de dérivés de chrome, de perruthénate de tétrabutylammonium, du complexe trioxyde de soufre-pyridine ou encore dans les conditions de Swern. Aucune de ces conditions n'ont permis d'obtenir l'aldéhyde (*S*)-13.

Dans le cadre de la synthèse d'aza-analogues de la podophyllotoxine, Petrini *et al.* ont voulu préparer la *N*-Boc-oxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde. Cependant, tous les essais de

synthèse *via* la réduction de l'ester ou par oxydation de l'alcool primaire correspondants ont échoué (Schéma 85).¹⁸⁷

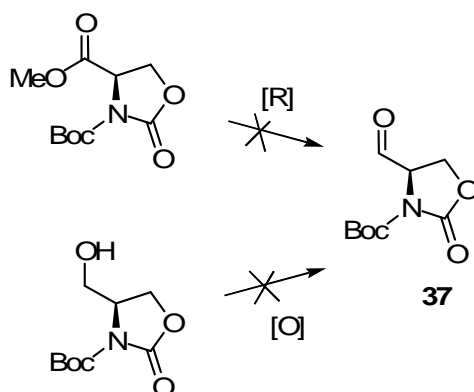


Schéma 85

I-3- Travaux antérieurs réalisés au laboratoire

Dans le cadre de sa thèse de doctorat, Marion David¹⁶⁹ avait envisagé d'accéder aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine *via* la formation d'une *N*-hydroxylamine indolique chirale **34** portant le cycle oxazolidinone. Une des étapes-clés de cette synthèse était donc basée sur l'addition nucléophile de l'indole sur une nitroène α -aminée. Deux précurseurs de cette nitroène ont été envisagés. L'aldéhyde de Garner (*R*)-**12** pouvait conduire à la nitroène (*S*)-**10** et l'aldéhyde (*R*)-**13** de structure de type oxazolidinone pouvait conduire à la nitroène (*S*)-**11** (Figure 29).

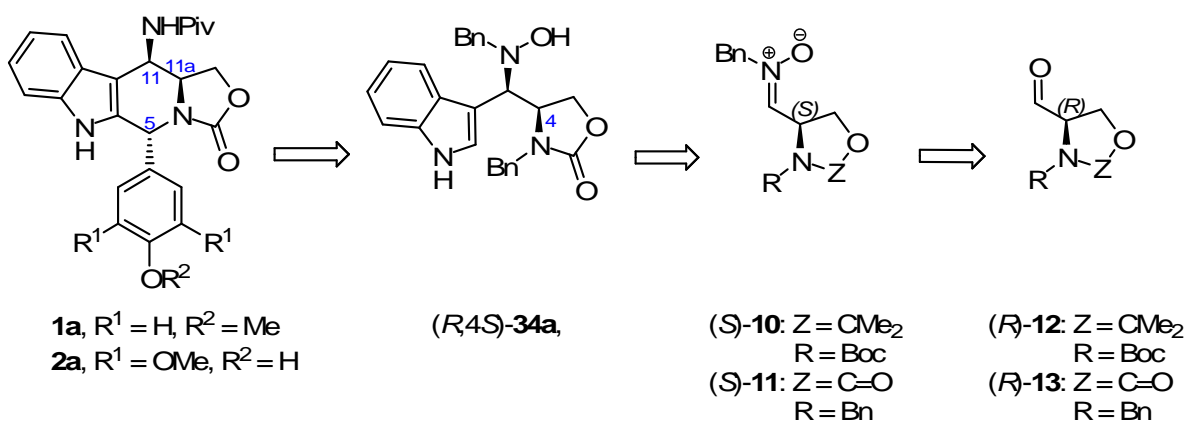
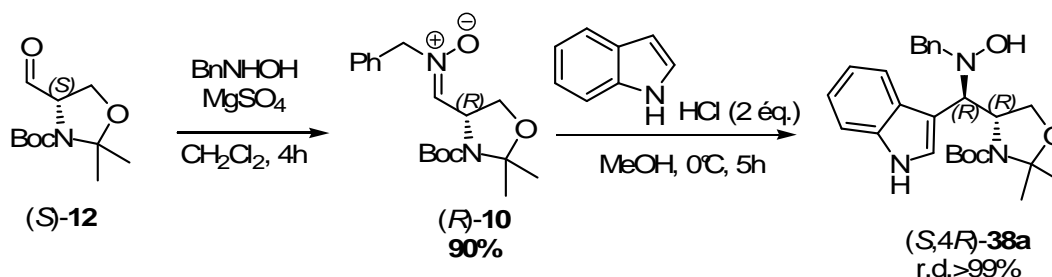


Figure 29

La première stratégie de synthèse imaginée a été basée sur l'addition nucléophile stéréosélective de l'indole sur la nitroène (*S*)-**10** dérivée de l'aldéhyde de Garner (*R*)-**12** largement décrit. Dans le cadre de sa thèse, Hélène Chalaye-Mauger avait en effet montré que la nitroène

(*R*)-**10** dérivée de l'aldéhyde de Garner (*S*)-**12** réagissait avec l'indole en milieu acide pour conduire à la *N*-benzylhydroxylamine correspondante sous forme d'un seul diastéréoisomère *syn*.²⁰⁰ Le motif β-aminoalcool pouvait alors être déprotégé puis carbonylé pour conduire à l'intermédiaire de synthèse de type **34**.



Malheureusement, les essais de déprotection du motif β-aminoalcool se sont révélés infructueux. La formation directe du *N*-benzyloxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde (*R*)-**13** comme précurseur de la nitronne (*S*)-**11** a donc été envisagée. En effet, son utilisation comme substrat de départ permettrait d'introduire directement le motif oxazolidinone dans la structure des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine à préparer.

Différentes stratégies de synthèse de l'aldéhyde (*R*)-**13** ont été envisagées (Figure 30).

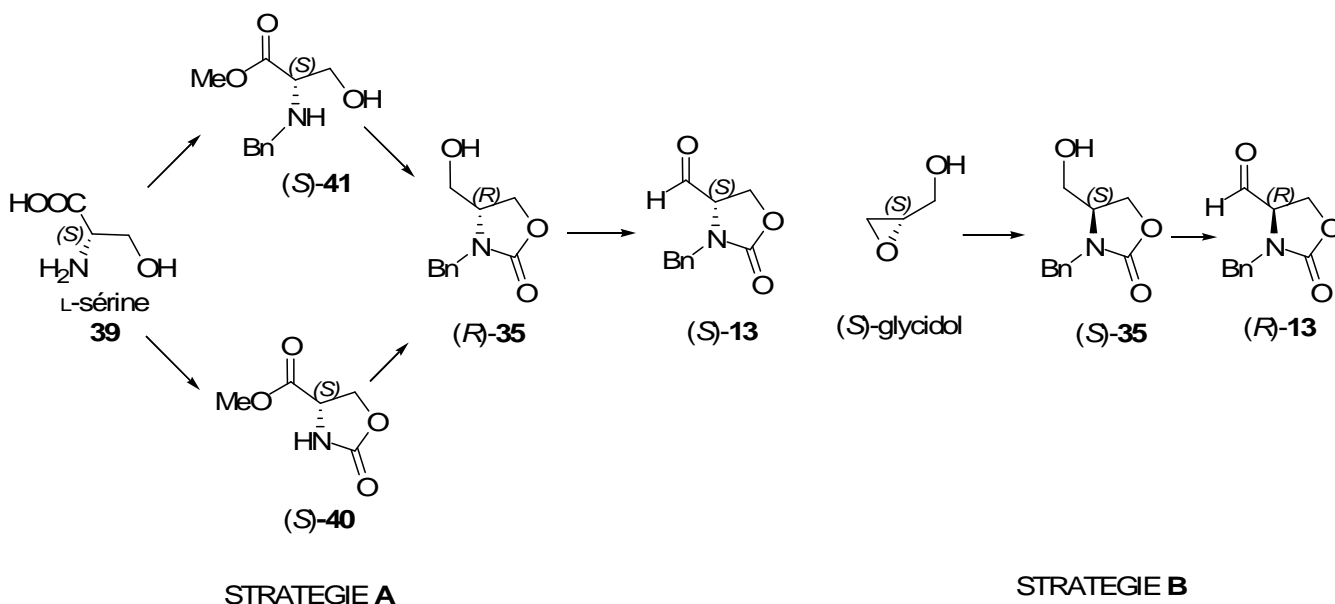


Figure 30: Stratégies de synthèse envisagées pour la préparation de l'aldéhyde 13

²⁰⁰ (a) Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791–804. (b) Héliène Mauger-Chalaye, thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **1999**. (c) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8515–8518.

La première (Figure 30, stratégie A) consiste à construire l'oxazolidinone autour de la structure de la sérine commerciale, stratégie généralement rencontrée dans la littérature.¹⁹¹⁻¹⁹⁴ Afin d'étudier la faisabilité de cette stratégie, la L-sérine a été utilisée comme substrat de départ, en raison de sa disponibilité. Elle conduit formellement à l'aldéhyde (*S*)-**13**. Marion David a étudié la faisabilité chimique de deux voies de synthèse à partir de la L-sérine, *via* un alcool primaire (*R*)-**35** précurseur de l'aldéhyde ciblé. Elle a pu mettre en évidence lors de ce travail, des problèmes d'épimérisation et de non reproductibilité des réactions. Cependant, les études de stéréosélectivité n'avaient pas été effectuées.

La seconde stratégie de synthèse envisagée était basée sur la préparation énantiosélective de l'alcool primaire (*S*)-**35**, précurseur de l'aldéhyde (*R*)-**13** (Figure 30, stratégie B). La synthèse de cet alcool à partir du (*S*)-glycidol a été décrite par Katsumura et coll.²⁰¹ L'oxydation de cet alcool pouvait conduire en une étape à l'aldéhyde (*R*)-**13** ciblé. De la même manière, la faisabilité de la voie de synthèse a également été étudiée. Cependant les études de stéréosélectivité et d'optimisation de l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde n'avaient également pas été effectuées.

Dans ce travail, nous allons présenter l'étude de la stéréosélectivité et de la reproductibilité des deux voies de synthèses à partir de la L-sérine (stratégie **A**). Une étude identique sera décrite concernant la voie de synthèse à partir du (*S*)-glycidol (stratégie **B**). Enfin, le contrôle de la stéréosélectivité de chacune des étapes de la voie de synthèse conduisant à la nitrone sera présenté.

²⁰¹ Katsumura, S.; Kondo, A. Han, Q. *Chem. Lett.* **1991**, 7, 1245-1248.

II- Préparation de l'aldéhyde précurseur de la nitronne α -chirale

Dans ce chapitre, nous allons présenter les études de stéréosélectivité et de reproductibilité de trois voies de synthèse de l'aldéhyde (*S*)- et (*R*)-**13** (Figure 31). Les deux premières mettent en jeu la L-sérine comme substrat de départ (stratégie A). La troisième stratégie est basée sur l'utilisation du (*S*)-glycidol comme produit chiral de départ (stratégie B). Ces trois méthodologies ont en commun la formation des alcools primaires (*R*) et (*S*)-**35** en tant que précurseurs des aldéhydes.

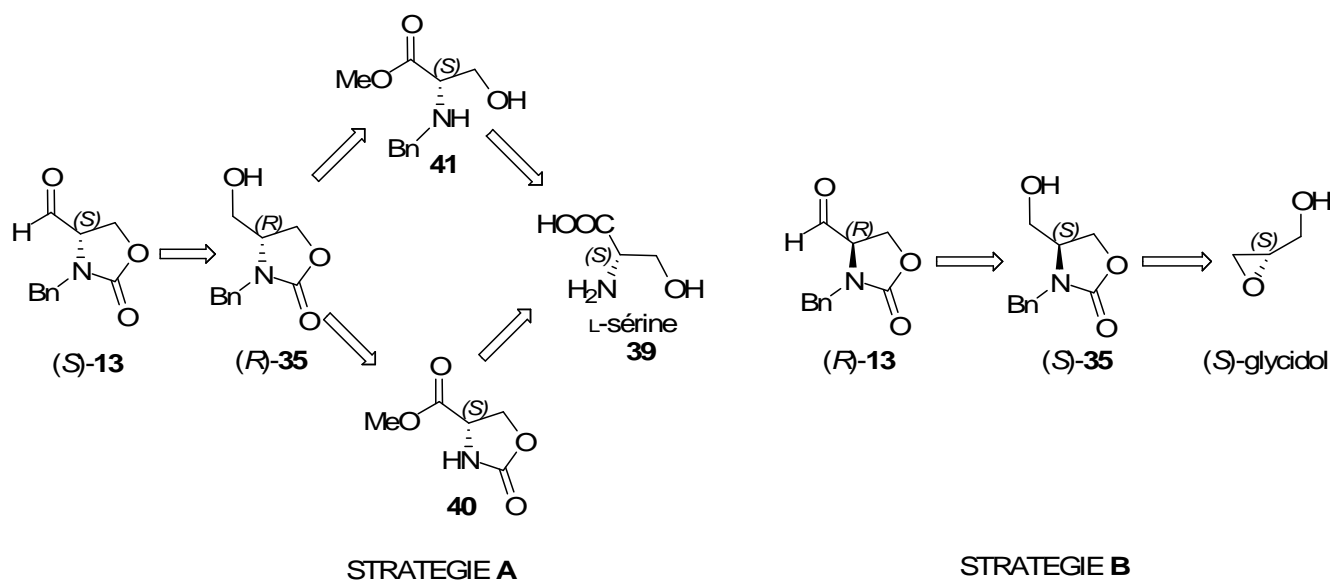


Figure 31

II-1- Synthèse de l'alcool précurseur de l'aldéhyde à partir de la L-sérine

Les acides α -aminés sont les substrats chiraux de départ les plus utilisés pour accéder aux aldéhydes α -aminés. En effet, outre leur disponibilité et leur chiralité naturelle, ils permettent l'introduction de nombreuses fonctionnalités par transformations chimiques des fonctions déjà présentes dans leurs structures.

Comme nous venons de le voir, l'aldéhyde de Garner, issu de la L-sérine, en est un parfait exemple. De plus, cet aldéhyde a pu conduire à la formation d'oxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde. Cependant, la formation de l'oxazolidinone à partir de l'oxazolidine a nécessité une étape de déprotection puis de carbonylation du motif β -aminoalcool.

Ainsi, il était intéressant de développer des stratégies de synthèse permettant d'accéder directement aux *N*-benzyloxazolidin-2-one-4-carbaldéhydes (*R*)-**13** et (*S*)-**13** à partir des sérines énantiopures et de manière énantiosélective.²⁰² En effet, l'aldéhyde (*R*)-**13** est le substrat chiral de base dans la synthèse multi-étapes des dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine. Cependant, par commodité, l'étude de la stéréosélectivité des voies de synthèse a été effectuée à partir de la L-sérine, qui conduit formellement à l'énantiomère (*S*)-**13**. De plus, certains intermédiaires de ces synthèses à partir de la L-sérine sont décrits et caractérisés dans la littérature.

➤ *Utilisation de la méthodologie de Nicolaou et coll.*

La première stratégie de synthèse étudiée était basée sur la méthode développée par Nicolaou et coll.¹⁹² dans le cadre de la synthèse de la calichéamicine γ_1 (Schéma 77, p.94). Cette stratégie les a conduit à la formation du (*S*)-*N*-éthylloxazolidin-2-one-4-carbaldéhyde en 4 étapes, avec une pureté énantiomérique supérieure à 95%, déduite de la pureté énantiomérique de l'ester précurseur.

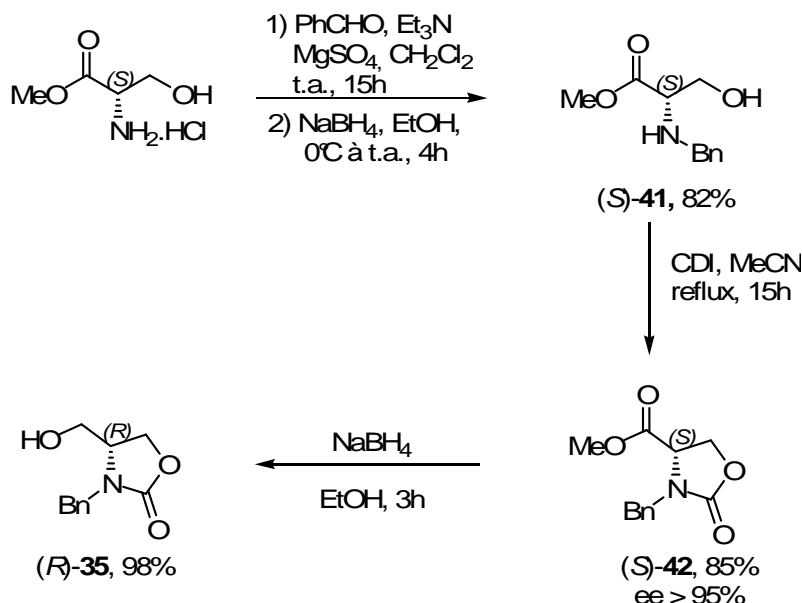


Schéma 87

La première étape a consisté ici à effectuer une amination réductrice du benzaldéhyde par le chlorhydrate de sérinate de méthyle en milieu basique. L'addition de l'amine libre sur l'aldéhyde a conduit à la formation d'une imine benzylique intermédiaire, non isolée. Elle a alors

²⁰² Kulkarni, Y. S. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 18-27.

été réduite *in situ* par le borohydrure de sodium dans l'éthanol pour conduire à l'amine benzylique (*S*)-**41** avec 82% de rendement. Afin de contrôler la stéréosélectivité de cette étape, nous avons souhaité comparer le pouvoir rotatoire du composé (*S*)-**41** avec celui décrit dans la littérature. Cependant, trois pouvoirs rotatoires différents lui avaient été associés: $[\alpha]_D^{23} +36,5$ (*c* 0,395; CHCl₃),²⁰³ $[\alpha]_D^{20} -43,5$ (*c* 1,21; CHCl₃)²⁰⁴ et $[\alpha]_D^{22} -29,1$ (*c* 8,18; CHCl₃).²⁰⁵ De plus, la synthèse de son énantiomère n'étant pas décrite, nous n'avons pas plus d'informations sur la valeur attendue.

Le pouvoir rotatoire du composé (*S*)-**41** mesuré ne correspondait à aucune de ces valeurs. Nous avons choisi de confirmer ce résultat en reproduisant sa synthèse et de mesurer son pouvoir rotatoire. Nous avons alors observé que cette synthèse n'était pas reproductible en termes de stéréosélectivité. En effet, les valeurs variant de $[\alpha]_D^{20} -21,5$ (*c* 1,03; CHCl₃) à $[\alpha]_D^{20} -6,78$ (*c* 1,25; CHCl₃), mettaient en évidence une épimérisation, non reproductible, durant cette étape. Pour confirmer ces observations, la synthèse a été poursuivie vers la préparation de l'alcool (*R*)-**35** décrit dans la littérature ($[\alpha]_D +29,8$ (*c* 1,03; CHCl₃);¹⁹⁷ $[\alpha]_D +29,0$ (*c* 0,17; CHCl₃)).^{201,206}

Dans cette optique, le β-aminoalcool **41** présentant le plus faible pouvoir rotatoire a été transformé en oxazolidinone par réaction avec le carbonyldiimidazole au reflux de l'acétonitrile. L'ester **42** ainsi obtenu avec 85% de rendement, dont le pouvoir rotatoire n'est pas, à notre connaissance, décrit dans la littérature, a ensuite conduit à l'alcool (*R*)-**35** par réduction par le borohydrure de sodium dans l'éthanol avec 98% de rendement.

La comparaison du pouvoir rotatoire cet alcool ($[\alpha]_D^{25} +2,8$ (*c* 1,01; CHCl₃)) avec ceux décrits dans la littérature ($[\alpha]_D +29,8$ (*c* 1,03; CHCl₃);¹⁹⁷ $[\alpha]_D +29,0$ (*c* 0,17; CHCl₃))^{201,206} montre qu'une importante épimérisation du composé a eu lieu lors de cette séquence réactionnelle. Cette observation a été confirmée par une étude comparative des spectres RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F de l'ester de Mosher **43** correspondant avec ceux issus de l'alcool racémique (Schéma 88).

L'estérification de l'alcool (*R*)-**35** a été effectuée en présence d'un excès de chlorure de l'acide de Mosher et jusqu'à consommation totale de l'alcool de départ (Schéma 88). Ces conditions permettent de s'affranchir d'un possible dédoublement cinétique dynamique.

²⁰³ Thompson, C. M.; Frick, J. A.; Green, D. L. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 111-116.

²⁰⁴ Golebiowski, A.; Gorins, G.; Johnson, C. R.; Kiciak, K. *Polish J. Chem.* **1993**, *67*, 685-690.

²⁰⁵ Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7599-7602.

²⁰⁶ Bew, S. P.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Savory, E. D.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9387-9401

L'analyse des spectres RMN des bruts obtenus a mis en évidence la présence de deux diastéréoisomères présents en proportion 60:40, ce qui confirme la présence des deux énantiomères de l'alcool **35** initialement mis en réaction.

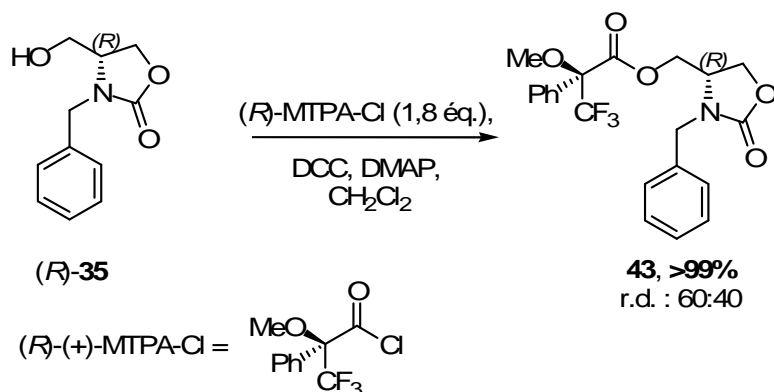


Schéma 88

Pour l'impliquer dans une réaction d'amination réductrice, nous avons placé le chlorhydrate de l'aminoester de départ en milieu basique afin de le libérer de son sel. L'acidité connue des protons des α -aminoesters peut expliquer l'épimérisation mise en évidence. Pour contourner ce problème, une nouvelle stratégie de synthèse de l'alcool (R) -**35** a été développée.

➤ *Utilisation de la méthode de Hassner et coll.*

La méthodologie développée a été basée sur la méthode mise au point par Hassner et coll.²⁰⁷ qui a permis de synthétiser stéréosélectivement l'ester méthylique de l'oxazolidin-2-one **40** à partir de la L-sérine.²⁰⁷

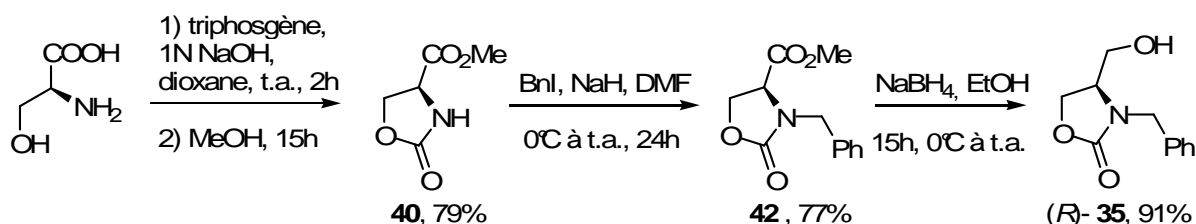


Schéma 89

Dans la première étape, l'oxazolidinone **40** a été obtenue avec 79% de rendement par carbonylation avec le triphosgène en milieu basique. La comparaison du pouvoir rotatoire de **40** ($[\alpha]_D^{20} -20,9$ (c 0,84; CH_2Cl_2)) avec celui décrit dans la littérature ($[\alpha]_D^{20} -20,0$ (c 0,11; CH_2Cl_2))²⁰⁷ a confirmé sa pureté optique. L'oxazolidinone a ensuite été déprotonée par l'hydrure de sodium dans le DMF puis *N*-benzylée par l'iodure de benzyle formé *in situ*. Le composé **42** a

²⁰⁷ Falb, E.; Nudelman, A.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2839-2844.

été ainsi obtenu avec 77% de rendement. L'alcool (*R*)-**35** a ensuite été préparé par réduction de la fonction ester méthylique par le borohydrure de sodium dans l'éthanol avec 91% de rendement.

L'ester de Mosher de l'alcool obtenu a été préparé, ainsi que celui issu du mélange racémique de l'alcool **35**. Les spectres RMN ¹H et ¹⁹F de l'ester issu de la sérine énantiopure ont été comparés à ceux de l'ester issu du mélange racémique de l'alcool. Cette étude nous a permis de montrer que le rapport diastéréoisomérique a été de 96:4.

Cette voie de synthèse a permis d'obtenir l'alcool (*R*)-**35** en quatre étapes à partir de la L-sérine avec un de rendement global de 55% et un excès énantiomérique évalué à 92%.

Afin de comparer les différentes voies de synthèses initiées par Marion David durant sa thèse, nous nous sommes ensuite intéressés à la préparation des alcools (*R*)-**35** et (*S*)-**35** à partir du glycidol.

II-2- Préparation à partir des glycidols énantiopurs

La préparation de l'aldéhyde (*R*)-**13** à partir du (*S*)-glycidol est basée sur la méthodologie mise au point par Katsumura *et al.*^{197,201} La réaction d'addition nucléophile du (*S*)-glycidol sur l'isocyanate de benzyle en milieu basique, a conduit à la formation de l'alcool (*S*)-**35** en une étape avec 70% de rendement (Schéma 90).

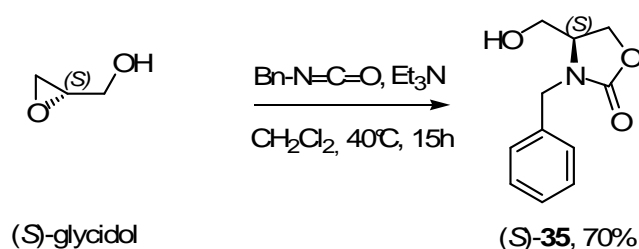


Schéma 90

L'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel que nous avons obtenu a mis en évidence la présence de sous-produits que nous n'avons pas isolés. Les deux principaux sous-produits avaient été identifiés par Katsumura *et al.* comme étant, d'une part, l'urée issue de la dimérisation de l'isocyanate, et, d'autre part, le produit d'addition de l'alcool (*R*)-**35** sur l'isocyanate engagé (Figure 32). Ils sont présents dans le brut réactionnel à hauteur de 30%.

Cette réaction s'est avérée être très reproductible, cependant nous n'avons jamais pu obtenir un rendement égalant celui initialement décrit (84%).^{201a}

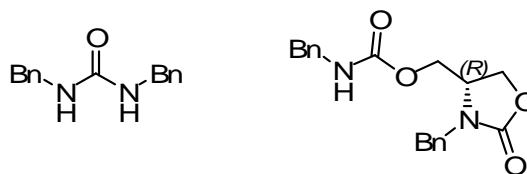


Figure 32 : produits secondaires de la réaction

Nous avons comparé la valeur du pouvoir rotatoire mesuré à celle qu'ils ont rapportée dans la littérature afin de vérifier la pureté de l'alcool (*S*)-**35** issu du (*S*)-glycidol. La mesure du pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D^{25}$ -31,4 (*c* 2,2; CHCl₃) litt : ($[\alpha]_D$ +29,8 (*c* 1,03; CHCl₃);¹⁹⁷ $[\alpha]_D$ +29,0 (*c* 0,17; CHCl₃))^{201a}) et l'étude des spectres RMN ¹H et ¹⁹F de l'ester de Mosher correspondant confirme sa pureté optique. Nous avons ainsi pu conclure que l'alcool (*S*)-**35** précurseur de l'aldéhyde cible était énantiopur (*ee* ≥ 99%).

II-3- Obtention de l'aldéhyde (*R*)-**13** à partir de l'alcool (*S*)-**35**

En raison des excellents résultats obtenus lors de la synthèse de l'alcool (*S*)-**35**, il a été décidé de l'utiliser comme précurseur de l'aldéhyde (*R*)-**13**. Certaines méthodes d'oxydation (conditions de Swern, utilisation des dérivés du chrome, du perruthénate de tétrabutylammonium ou du complexe trioxyde de soufre-pyridine) ont été décrites par Katsumura et coll. comme conduisant à des mélanges complexes de composés.¹⁹⁷

Cependant, lors de sa thèse, Marion David a montré que cet aldéhyde pouvait être obtenu par oxydation par le périodinate de Dess-Martin commercial avec un rendement moyen de 60%. De plus, l'utilisation de l'acide iodoxybenzoïque (IBX) commercial a conduit également à la formation de l'aldéhyde (*R*)-**13** (Schéma 91). La pureté de l'aldéhyde n'ayant pas été prouvée et la réaction non-optimisée, nous avons donc décidé d'étudier cette réaction d'oxydation.

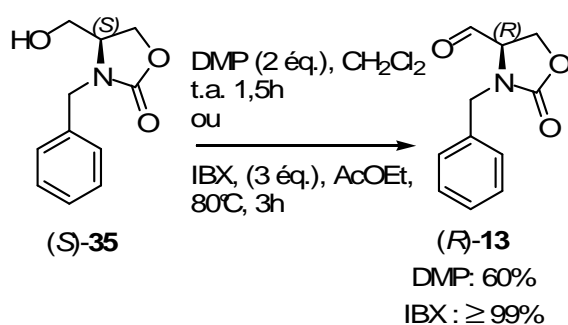


Schéma 91

L'oxydation de l'alcool par deux équivalents de périodine (2 équ.)²⁰⁸ a conduit à la formation de l'aldéhyde avec 60% de rendement alors que l'utilisation de trois équivalents d'acide iodoxybenzoïque (IBX) a permis de l'obtenir de manière quantitative (Schéma 92).²⁰⁹ De plus, dans le cas de l'utilisation de l'IBX, l'isolement de l'aldéhyde ne nécessite qu'une simple filtration du milieu réactionnel.

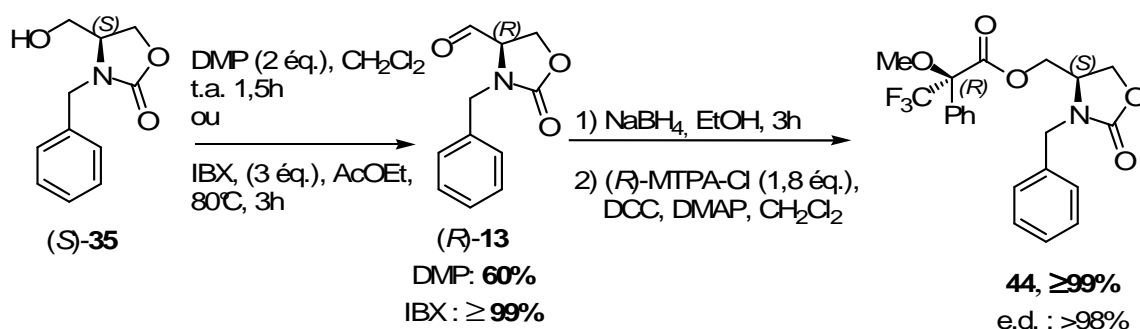


Schéma 92

L'aldéhyde (R)-13 a été obtenu sous forme d'un solide blanc. Il a pu être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et stocké plusieurs jours à 5°C sans dégradation. Les spectres RMN ¹H et ¹³C effectués dans le chloroforme deutérié ont montré qu'il existe majoritairement sous forme d'hydrates, alors que l'utilisation de toluène ou de benzène deutérié a permis d'observer l'aldéhyde seul (≥95%).

La pureté optique de l'aldéhyde a été vérifiée par la méthode des esters de Mosher. Pour cela, l'aldéhyde (R)-13 a été réduit par le borohydrure de sodium dans l'éthanol pour conduire à la formation de l'alcool (S)-35. L'analyse des spectres RMN¹H de l'ester de Mosher préparé à partir de cet alcool (a permis de montrer indirectement que ce dernier a été obtenu de façon énantiopure (Schéma 92, Figure 33).¹⁸⁰ Il est à noter que les spectres ¹³C et ¹⁹F ont été analysés.

²⁰⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

²⁰⁹ More, D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003. Pour une revue récente voir: Ladziata, U.; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2006**, ix, 26-58.

Ils ne permettaient pas de conclure aussi clairement sur la stéréosélectivité de la méthode que les spectres RMN ^1H , présentés dans la Figure 33.

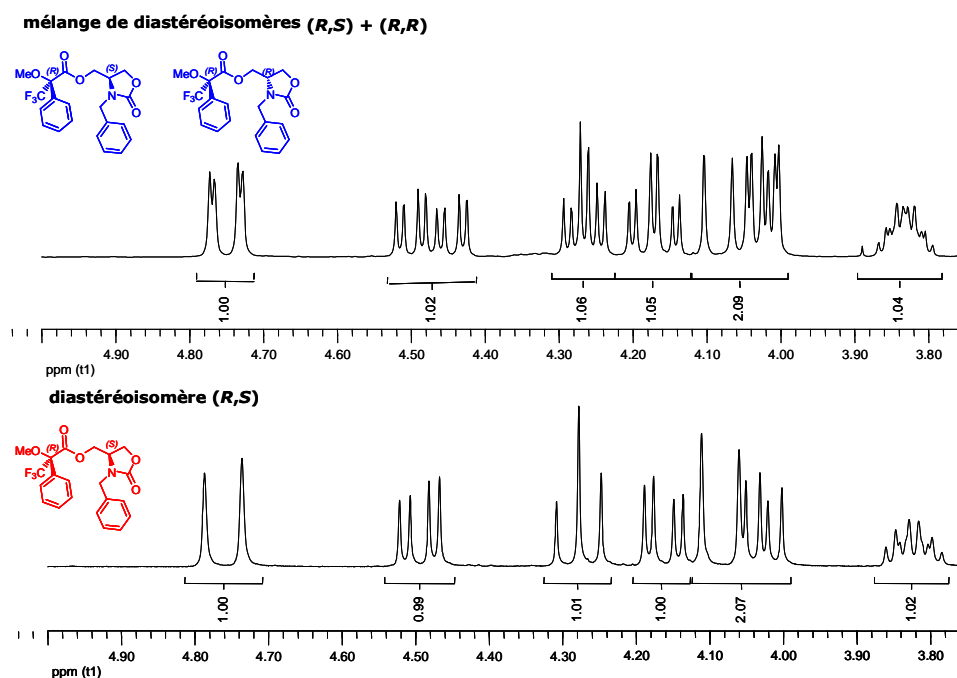


Figure 33 : RMN ^1H des esters de Mosher

mélange de diastéréoisomères : issu du glycidol racémique

diastéréoisomère (R,S) : issu de la réduction de l'aldéhyde puis estérification

L'aldéhyde α -chiral (*R*)-**13** a été obtenu avec un rendement de 70% en deux étapes à partir du (*S*)-glycidol et un excès énantiomérique supérieur à 98%. La stéréosélectivité de chacune des étapes a été contrôlée.

III- Synthèse de la nitrone α -chirale

La *N*-benzylnitronne (*S*)-**11** a ensuite été préparée selon la méthode décrite par Dondoni et développée dans le paragraphe d'introduction qui leur est consacré (p33).

III-1- Synthèse de la nitronne (*S*)-**11**

Ainsi, la *N*-benzylhydroxylamine a été mise en réaction avec l'aldéhyde (*R*)-**13** en présence d'un excès de sulfate de magnésium anhydre, dans le dichlorométhane à température ambiante. La nitronne (*S*)-**11** a été obtenue avec 98% de rendement après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

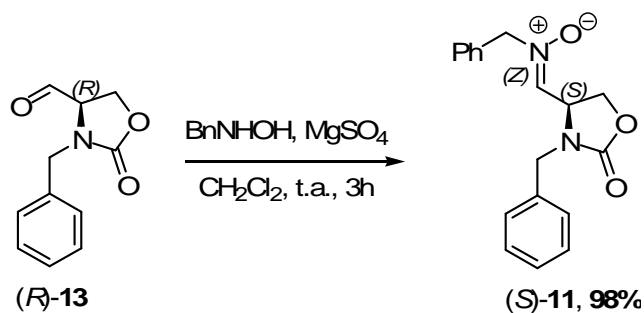


Schéma 93

III-2- Vérification de la pureté optique

La pureté optique de la nitronne (*S*)-**11** a été vérifiée par Marion David durant sa thèse, en utilisant le tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-(+)-camphorate] d'euporium ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$). Le spectre RMN ^1H de l'adduit formé met en évidence la présence d'un seul diastéréoisomère. La comparaison des spectres RMN ^1H de l'adduit obtenu avec ceux des sels issus de la nitronne racémique et de l'énantiomère (*R*)-**11** a montré qu'elle était énantiopure.

En effet, le spectre RMN ^1H de l'adduit issu de la nitronne racémique présente un dédoublement qui n'est pas observé sur le spectre de la nitronne (*S*)-**11** préparée à partir du (*S*)-glycidol énantiopur.

IV- Conclusion

Nous avons préparé la *N*-benzylnitroène (*S*)-**11** en trois étapes énantiosélectives avec 69% de rendement global à partir du (*S*)-glycidol. Cette stratégie de synthèse a mis en jeu la préparation d'un nouvel aldéhyde α -chiral (*R*)-**13** *via* la formation de l'alcool (*S*)-**35** correspondant, intermédiaire clé de cette voie de synthèse. Cet alcool énantio pur, obtenu avec 70% de rendement en une étape, a conduit stéréosélectivement, après oxydation par l'acide iodoxybenzoïque, à la formation d'un nouveau «sérinal» protégé (*R*)-**13**. Cet aldéhyde, bien qu'en équilibre avec sa forme hydrate, est stable et peut être stocké plusieurs semaines sans se dégrader. Il pourrait donc être une bonne alternative à l'aldéhyde de Garner et son utilisation pourra être exemplifiée dans la synthèse de molécules bioactives possédant le motif oxazolidinone.

Les deux premières stratégies de synthèse que nous avons développées pour conduire à l'alcool (*R*)-**35** précurseur de l'aldéhyde (*S*)-**13**, ont utilisé la L-sérine comme substrat de départ. En effet, cet acide aminé naturel est encore, à l'heure actuelle, un substrat chiral de base pour la synthèse stéréosélective. La première de ces deux voies de synthèse s'est avérée fortement épimérisante. Nous avons ensuite pu développer une voie de synthèse énantiosélective conduisant à l'alcool (*R*)-**35** avec un rendement global de 55% sur 4 étapes et un excès énantiomérique de 90-92% déterminé par la méthode des esters de Mosher.

CHAPITRE II

Synthèse diastéréosélective de dérivés
11-aminés de l'azaelliptoxine
via la formation du motif
3-indolylméthanamine

Chapitre II : Synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine via la formation du motif 3-indolylméthanamine

I- Introduction: Synthèse du motif 3-indolylméthanamine

Les dérivés indoliques possédant le motif 3-indolylméthanamine (nortryptamine) forment une classe d'intermédiaires très étudiés car de nombreuses molécules biologiquement actives sont construites autour de ce squelette (Figure 34).

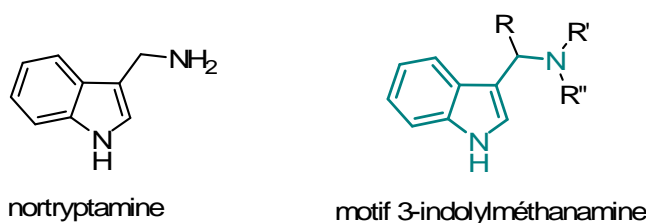


Figure 34 : nortryptamine et motif 3-indolylméthanamine

Les motifs 3-indolylméthanamines sont généralement obtenus par alkylation de Friedel-Crafts d'indoles sur les doubles liaisons carbone-azote. Ces réactions permettent d'accéder stéréosélectivement à des molécules aminées chirales si les substrats impliqués dans la réaction (électrophiles ou catalyseurs) sont chiraux. Nous nous intéresserons principalement à ce type de réactions stéréosélectives qui impliquent comme partenaires nucléophiles des noyaux indoliques. Ces réactions conduisent à la formation de structures indoliques aminées chirales par création de nouveaux centres stéréogènes.

I-1- Généralités

Les composés à double liaisons C=N présentent des analogies électroniques avec les composés carbonylés (Figure 35).

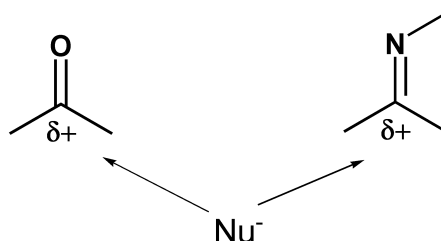


Figure 35 : analogie entre les doubles liaisons C=O et C=N

Cependant, en termes de réactivité, cette comparaison logique met en évidence une électrophilie plus faible du carbone de la double liaison C=N impliqué dans l'addition. Ces réactions sont notamment limitées par l'énolisation facile des imines et de ses dérivés. Pour contourner ce problème majeur, une grande variété de méthodes a été développée et une large gamme de composés à double liaison C=N a été testée. Parmi eux, nous pouvons citer les sels d'iminiums, équivalents azotés des oxoniums, les oximes et éthers d'oximes et les hydrazones.

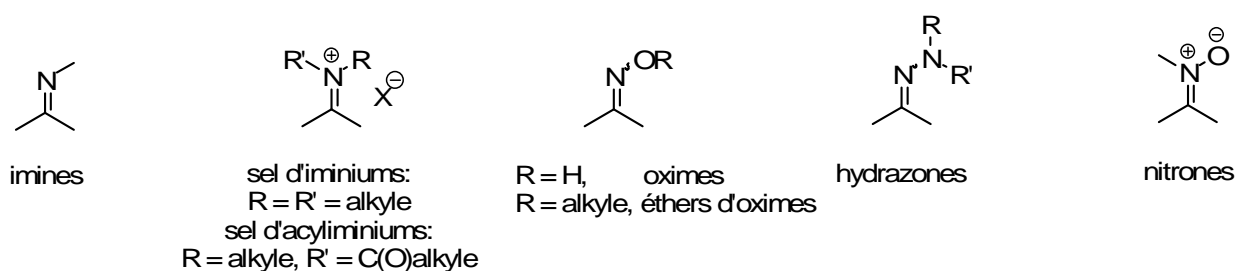


Figure 36 : les composés à double liaison C=N

I-2- Réactions de l'indole avec les imines et les sels d'iminiums

Les réactions asymétriques mettant en jeu les imines ou leurs dérivés comme partenaires électrophiles ont fait l'objet de nombreuses publications. Dans ce travail, nous ne décrivons que quelques exemples importants de réactions dans lesquelles les noyaux indoliques jouent le rôle de substrats nucléophiles. L'utilisation d'imines (ou dérivés) chirales ou de catalyseur chiraux permet l'accès au motif souhaité avec de très bon excès énantiomériques.

➤ Les imines et les sels d'iminiums

Les imines sont formellement obtenues par addition d'ammoniac ou d'une amine primaire sur un dérivé carbonylé comme une cétone ou un aldéhyde. Cette réaction équilibrée se fait avec élimination d'eau (Schéma 94).



Schéma 94

Les sels d'iminiums sont les équivalents des oxoniums dans la famille des composés à double liaison C=N. Ils sont formellement obtenus par addition d'une amine secondaire sur une cétone ou un aldéhyde non énolisables.

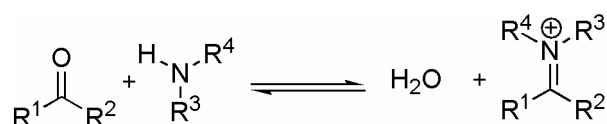


Schéma 95

Les réactions des noyaux indoliques avec les imines ou les sels d'iminiums peuvent se faire dans les conditions de Mannich (formation de l'électrophile *in situ*) ou dans les conditions de Friedel-Crafts. Ces réactions conduisent alors à des structures de type 3-indolylméthanamines.^{61b,210}

⇒ Les réactions de Mannich

La réaction de Mannich est une addition nucléophile d'indole sur des imines ou des sels d'iminiums, formés *in situ* par addition d'une amine sur un dérivé carbonylé (Schéma 96).

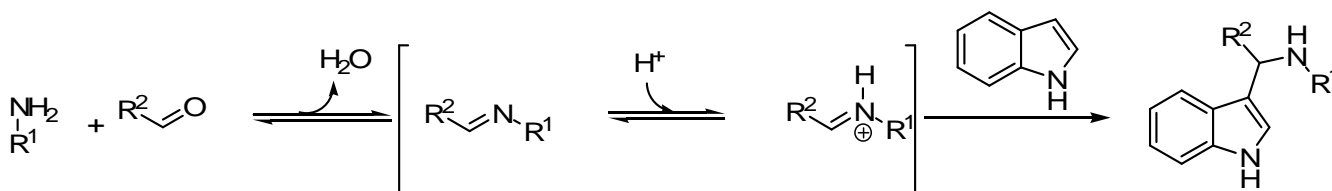
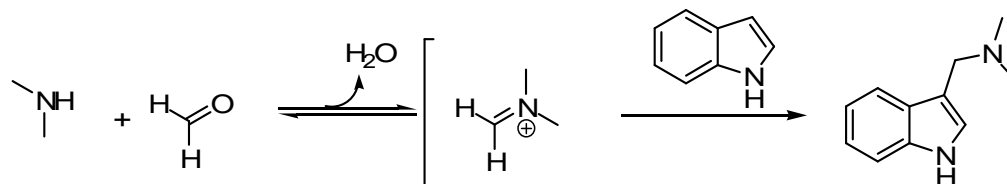


Schéma 96

Bien que la réaction de Mannich soit utile dans la préparation de composés indoliques bioactifs, son domaine d'application est limité. En effet, seule l'utilisation du formaldéhyde

²¹⁰ Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.

conduit aux substrats ciblés avec de très bons rendements. Néanmoins, la formation d'imines *in situ* par addition directe de l'amine sur l'aldéhyde permet de s'affranchir des problèmes de la stabilité de l'imine engagée. La réaction mettant en jeu la diméthylamine et le formaldéhyde est la plus connue et conduit à la gramine (Schéma 97).²¹¹



Conditions: 1) ZnCl₂, EtOH, t.a., 2) NaOH, H₂O, t.a., pH 7 **98%**²¹²
 1) AcOH, t.a., 2) H₂O, 40°C, 3) NaOH, H₂O, t.a., pH 11 **91%**²¹³
 1) AcOH, -5°C à 40°C, 2) NaOH, H₂O, t.a., pH 13 **96%**²¹⁴
 1) NaOH, H₂O 5°C à 60°C, 2) 60°C à t.a., pH 11 **98%**²¹⁵

Schéma 97

Dernièrement, Yadav *et al.* ont mis au point une réaction d'addition de l'indole sur un sel d'iminium cyclique formés *in situ* par alkylation de l'azote d'une quinoléine, que l'on peut considérer comme une imine cyclique aromatique.²¹⁶

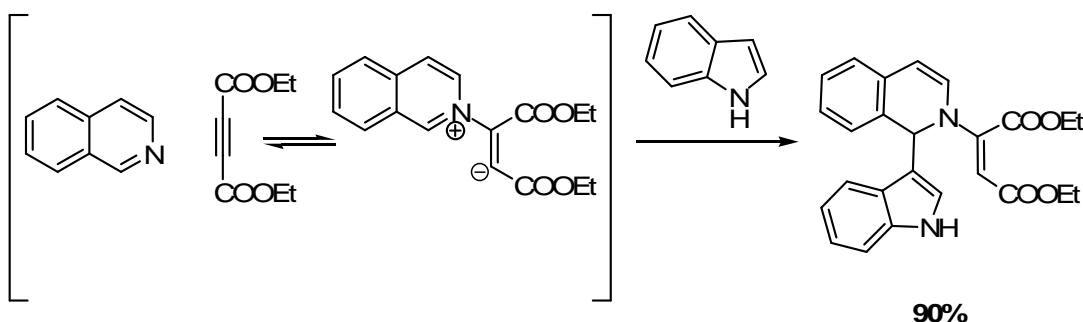


Schéma 98

Le sel d'iminium est issu de l'addition de l'atome d'azote d'une double liaison C=N sur le carbone électrophile d'une triple liaison.

Dans le cadre de la synthèse totale d'une β -carboline présentant une bonne affinité pour le récepteur de la benzodiazépine qui entre en jeu dans le système nerveux central, Dodd. et coll.

²¹¹ Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261-276.

²¹² Dai, H.-G.; Li, J.-T.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* **2006**, 13, 1829-1835.

²¹³ Qiu, F.; Wang, L.-C.; Dong, Y. *Chinese J. Med. Chem.* **2003**, 13, 353-355.

²¹⁴ Xu, Q.; Wei, P. *Nongyao* **2003**, 44, 73-77.

²¹⁵ Wang, T.; Zhang, Y.; Qian, W.; Zheng, J. *Huagong Shikan* **2002**, 16, 49-50.

²¹⁶ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, N. N.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2815-2819.

ont utilisé une imine α -chirale aliphatique formée *in situ* comme partenaire électrophile du noyau indolique (Schéma 99).²¹⁷

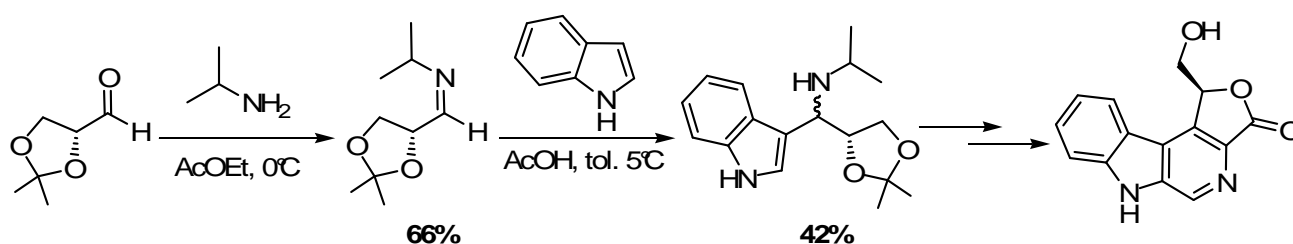


Schéma 99

La stéréosélectivité de l'addition nucléophile de l'indole sur l'imine α -chirale n'a pas été étudiée par les auteurs. En effet, la configuration du centre formé ne rentre pas en jeu dans la structure de type β -carboline du composé final. Cependant, cette réaction a permis d'introduire le centre stéréogène présent dans la molécule finale. A notre connaissance, cet exemple est le seul présentant une réaction de Mannich impliquant des imines α -chirales.

Les imines peuvent être mises en réaction avec des noyaux indoliques en milieu acide, selon des réactions de Friedel-Crafts. Ces réactions sont les plus couramment utilisées pour former les motifs 3-indolylméthanamines.

➤ Réactions de Friedel-Crafts asymétriques

⇒ Auxiliaire chiral porté par l'imine

L'utilisation de copules chirales portées par l'azote de l'imine n'a été reportée que très récemment. Ainsi, l'équipe de Török a appliqué cette méthode pour la synthèse d' α -trifluorométhylaminoesters indoliques²¹⁸ obtenus jusqu'alors sous forme racémique (Schéma 100).²¹⁹

Le choix de la stéréochimie de la copule chirale oriente la stéréosélectivité de la réaction. La copule de configuration *R* a permis de former un centre de configuration absolue *S* et inversement, avec de bons à très bons excès énantiomériques.

²¹⁷ Dubois, L.; Dorey, G.; Potier, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 455-462.

²¹⁸ Abid, M.; Teixeira, L.; Török, B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 933-935.

²¹⁹ Gong, Y.; Kato, K.; Kimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2637-3645.

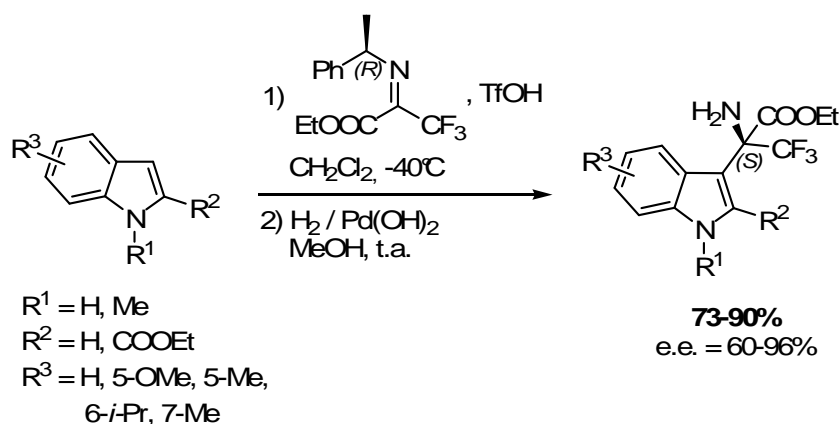


Schéma 100

Les méthodes les plus développées ces dernières années mettent en jeu comme inducteurs de chiralité des acides énantiopurs, jouant le rôle de catalyseurs de la réaction.

⇒ Chiralité apportée par le catalyseur

Au cours des dernières années, de nombreuses d'équipes se sont intéressées aux versions catalytiques asymétriques de la réaction de Friedel-Crafts des noyaux indoliques sur les imines.²²⁰ Le développement de ces réactions asymétriques s'est effectué grâce à l'étude d'un grand nombre de catalyseurs chiraux. Les catalyseurs employés sont des acides de Lewis, des organocatalyseurs, ou des acides de Brønsted chiraux, les plus étudiés étant des acides phosphoriques.^{221,223}

Nous allons présenter très succinctement les principaux résultats rencontrés dans la littérature.

Acides de Lewis chiraux

La première version asymétrique utilisant un catalyseur de Lewis chiral a été présentée par Johannsen en 1999.²²² L'utilisation du catalyseur de Lectka a conduit à la formation de dérivés de *N*-tosyl- α -aminoesters indoliques avec de bons excès énantiomériques et de bons rendements (Schéma 101).

²²⁰ Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556.

²²¹ Terada, M. Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863-1867.

²²² Johannsen, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2233-2234.

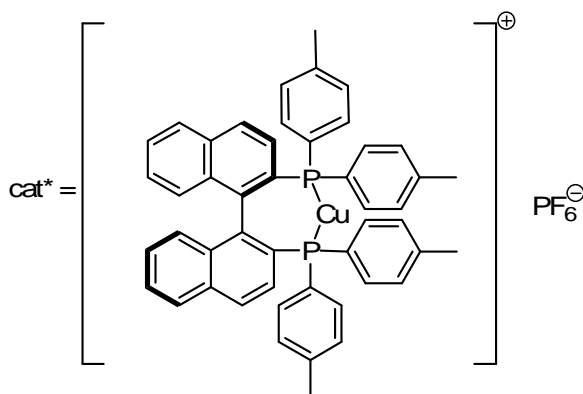
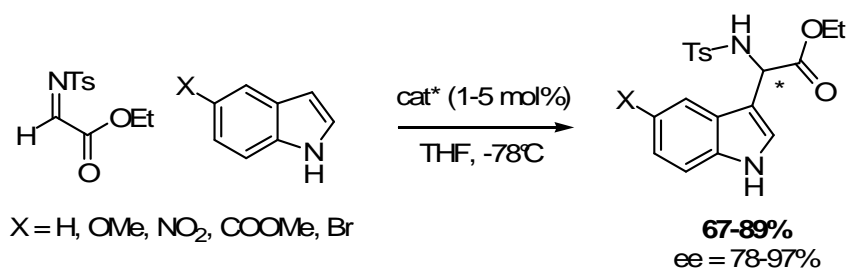


Schéma 101

Organocatalyseurs

L'utilisation d'organocatalyseurs dans les réactions de Friedel-Crafts mettant en jeu des *N*-tosylimines, que nous avons présentée en introduction (p. 75), a été développée par Wang *et al.*¹⁴⁶ Nous rappelons ici les résultats obtenus par cette équipe (Schéma 102).

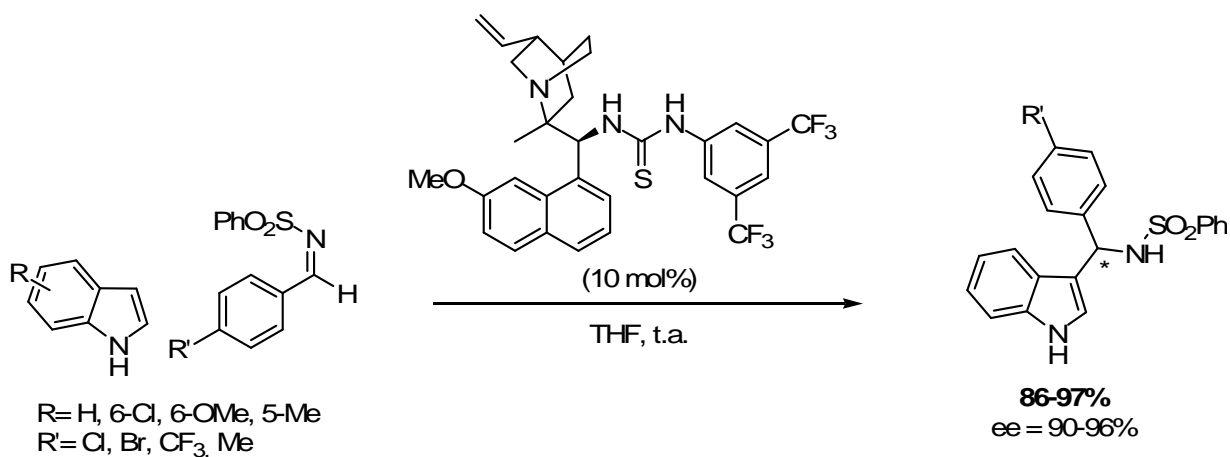


Schéma 102

L'intérêt de ce catalyseur réside dans le fait qu'il entretiendrait, selon les auteurs, des liaisons hydrogène fortes avec son substrat, ce qui conduit à des rendements très élevés. De plus, la chiralité du catalyseur engendre une discrimination faciale importante conduisant à de très bons excès énantiomériques. L'utilisation de l'imine trifluorométhylée a conduit au substrat de

configuration absolue (*S*). Cet adduit est le seul pour lequel les auteurs aient attribué la configuration absolue. Dans ce dernier exemple, Wang *et al.* se sont limités à l'étude des *N*-tosylimines aromatiques, connues pour être très stables. Cependant, les imines non aromatiques et/ou ne portant pas de groupement électroattracteur ne sont pas toujours stables dans ces conditions.

Comme nous l'avons précédemment dit, la formation des imines *in situ* permet de s'affranchir du problème de leur stabilité. Rappelons cette méthodologie que nous avons déjà abordée dans l'introduction (p. 76).

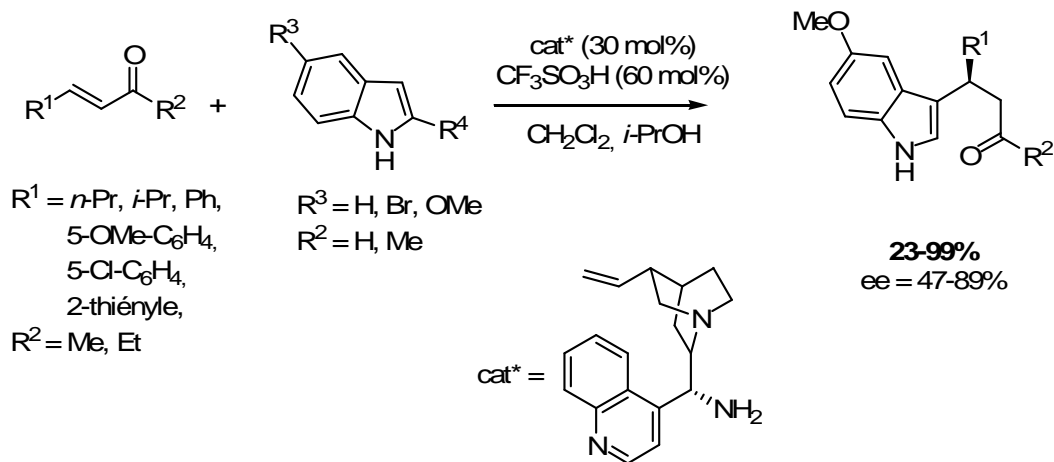


Schéma 103

L'utilisation d'un organocatalyseur chiral de type amine primaire permet de former *in situ* une imine α,β -insaturée, par réaction avec un composé carbonyle, puis de l'engager dans une réaction de Michaël avec des noyaux indoliques, comme l'ont décrit Chen *et al.* (Schéma 103).¹⁴⁸ Le groupement carbonyle est ensuite régénéré par hydrolyse de l'imine.

Acides de Brønsted chiraux

Dans le cadre de l'étude des acides de Brønsted chiraux en tant que catalyseurs de ces réactions, les acides phosphoriques dérivés du binol ont conduit à de bonnes excès énantiomériques et de bons rendements (Schéma 104).²²³

²²³ (a) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485. (b) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609-2611.

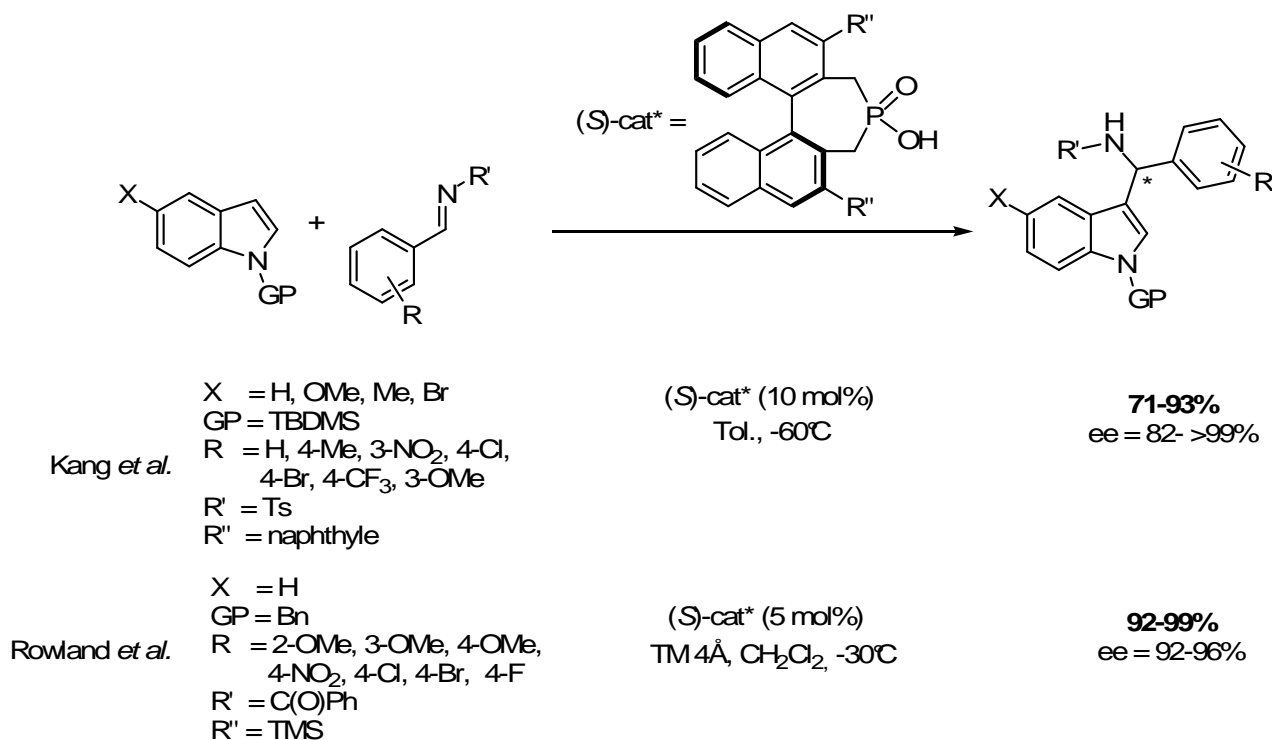


Schéma 104

L'utilisation des acides phosphoriques chiraux dans les réactions de Friedel-Crafts des noyaux indoliques vis-à-vis des imines est encore très étudiée dans le cadre de la synthèse de structures 3-indolylméthanamines. Ainsi, ces acides ont permis dernièrement d'effectuer des réactions de Friedel-Crafts asymétriques sur des énamines (Schéma 105).²²⁴

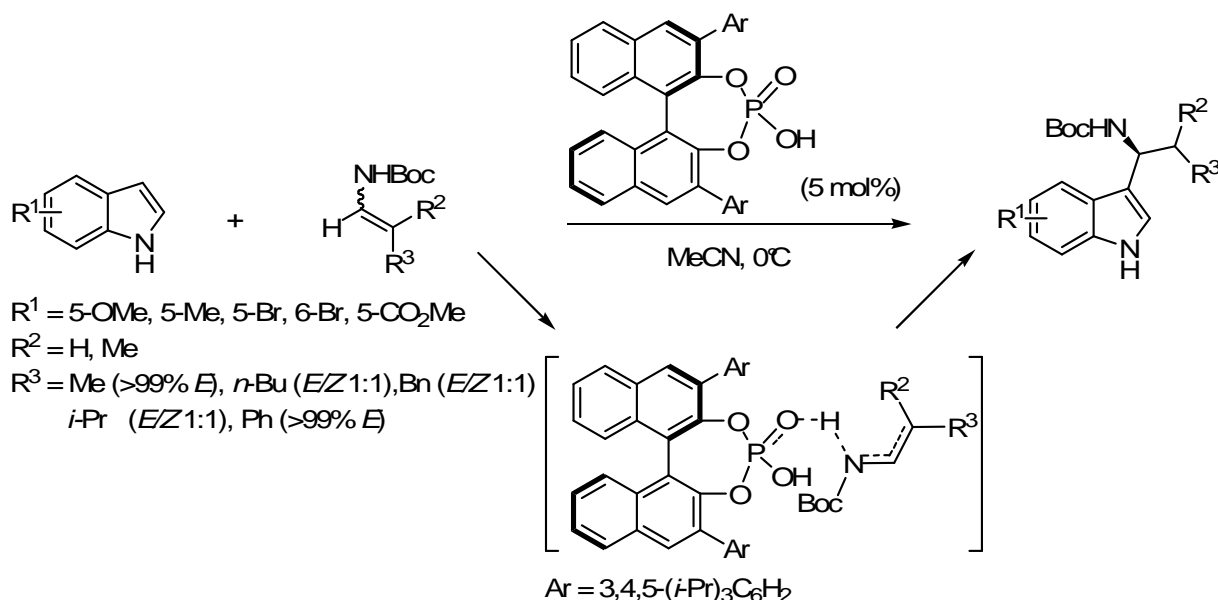


Schéma 105

²²⁴ Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293.

Ces énamines ont été transformées *in situ* en imines *via* la formation d'une liaison hydrogène entre le catalyseur et l'énamine de départ.

Afin d'augmenter le nombre de méthodologies disponibles pour obtenir les motifs 3-indolylméthanamines, et ainsi de diversifier les substrats de départ engagés, les additions nucléophiles de dérivés organométalliques de l'indole sur des imines ont aussi été étudiées.

⇒ Utilisation d'organométalliques

L'utilisation de dérivés organométalliques de l'indole avec des imines dans le cadre de la préparation de structures 3-indolylméthanamines a été peu décrite dans la littérature. Ainsi, l'unique méthodologie reportée n'est pas stéréosélective, ne donne pas de bons rendements et nécessite la *N*-protection puis la bromation du noyau indolique de départ (Schéma 106).^{225a,b} Les auteurs ont en effet préparé le *N*-TBDMS-3-lithioindole par échange halogène-métal entre le dérivé indolique bromé correspondant et le *t*-butyllithium dans le THF, avant de le faire réagir avec des *N*-tosylimines aromatiques. Cette méthodologie est une adaptation de celle mise au point par Bosch et coll. dans le cadre de la synthèse de 3-lithioindoles et de leur addition sur des électrophiles de type alkyle ou acyle.^{225c}

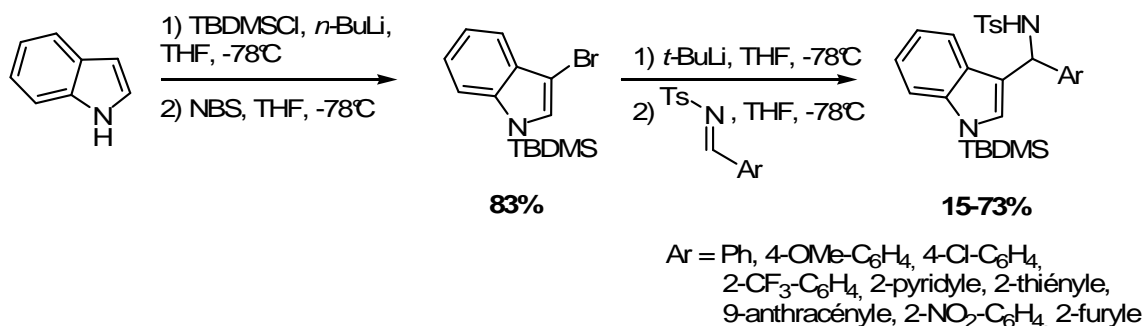


Schéma 106

L'utilisation de dérivés organométalliques avec les sels d'iminiums endocycliques, très stables, a permis de s'affranchir de la faible réactivité de ces électrophiles. Par exemple, les sels de *N*-acyliminiums ne sont parfois pas assez réactifs pour engendrer une réaction de Mannich avec des noyaux indoliques. Il est alors nécessaire de passer par les espèces organométalliques.¹⁵³

Ainsi, Comins *et al.* ont montré que dans des conditions usuelles de Mannich, la réaction d'addition de l'indole sur un *N*-acyliminium cyclique ne permettait pas d'obtenir

²²⁵ (a) Wynne, J. H.; Stalick, W. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4845-4849; (b) *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5850-5853. (c) Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 10-11.

l'adduit envisagé. En effet, les produits de départ mis en réaction ont été intégralement récupérés. Il a donc été nécessaire de passer par le bromure de 3-indolylmagnésium, avec lequel ils ont obtenu un bon rendement (Schéma 107).¹⁵³

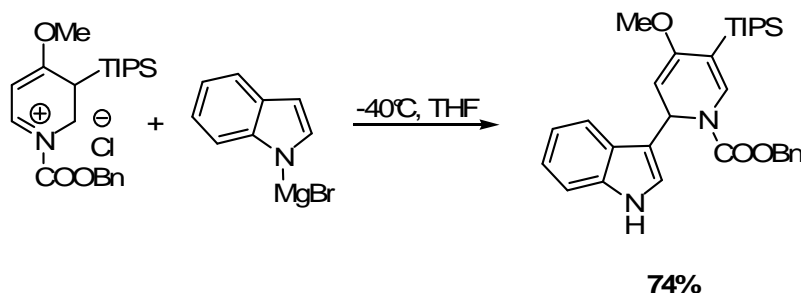


Schéma 107

I-3- Réaction des noyaux indoliques avec les oximes et éthers d'oxime

Les structures des oximes et des éthers d'oximes rendent ces composés moins sensibles aux attaques nucléophiles que les imines. En effet, la charge formelle positive du centre électrophile est délocalisable en raison de la présence de l'atome d'oxygène. L'énergie de la LUMO de ces composés est plus importante que celle des imines correspondantes ce qui les rend moins réactives.

En raison de leur faible électrophilie, très peu d'exemples d'addition de noyaux indoliques sur ces substrats sont décrits dans la littérature. La transformation des oximes en oxyiminiums plus réactifs a permis aux équipes de Grigg *et al.*²²⁶ en 2000, puis de Heydari *et al.* en 2005,²²⁷ d'effectuer des additions de noyaux indoliques sur ces substrats.

Ainsi, en 2000, Grigg *et al.* ont effectué une attaque nucléophile de l'indole sur des oxyiminiums générés par addition de *N,O*-dibenzylhydroxylamine sur le paraformaldéhyde pour conduire à la *N,O*-dibenzylhydroxylamine indolique correspondante (Schéma 108).²²⁶

²²⁶ Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thoroughgood, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8025-8032.

²²⁷ Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslanzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. *Synthesis* **2005**, 627-633.

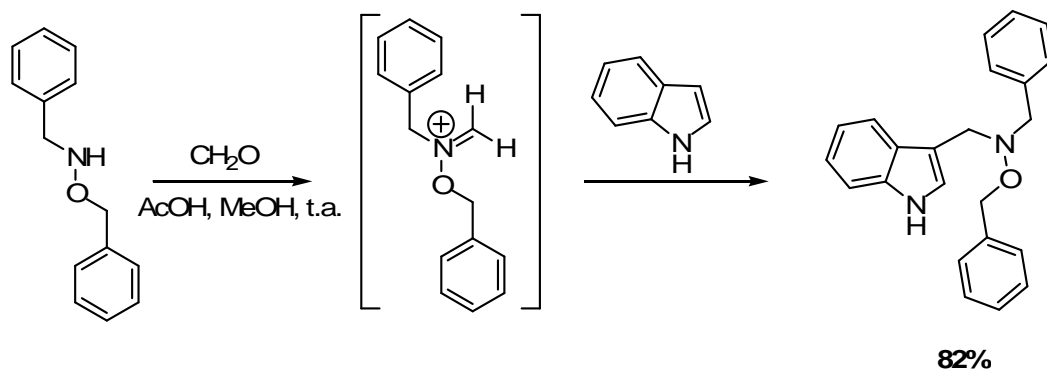


Schéma 108

Heydari *et al.* ont rapporté la synthèse multi-composants de 3-indolylméthanamines, impliquant un aldéhyde, la *O*-triméthylsilylhydroxylamine, le chlorure de triméthylsilyle et enfin l'indole, comme substrats de départ.²²⁷ Le mécanisme postulé passe par la formation d'un éther d'oxime silylé, obtenu par réaction entre la *O*-triméthylsilylhydroxylamine et un aldéhyde. Cet éther d'oxime est alors transformé en sel d'oxyiminium correspondant par silylation par le chlorure de triméthylsilyle. Cette espèce très réactive est ensuite attaquée par l'indole (Schéma 109). Cette réaction a été limitée aux aldéhydes aliphatiques.

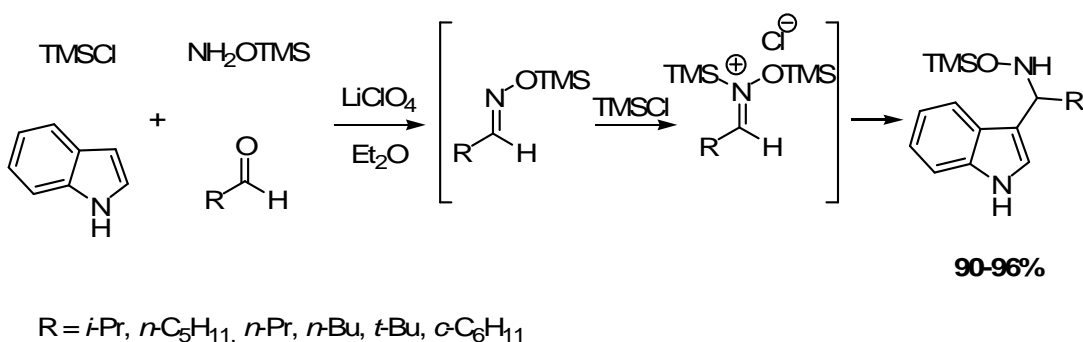


Schéma 109

La réaction de Friedel-Crafts des noyaux indoliques sur les oximes et sur les éthers correspondants est donc limitée par la faible réactivité des substrats.

I-4- Réaction des indoles vis-à-vis des hydrazones

➤ Les hydrazones

Les hydrazones sont également moins électrophiles que les imines en raison de la délocalisation de la charge positive formelle et de la haute énergie de la LUMO. Cependant, la

réaction de Friedel-Crafts des noyaux indoliques sur ces composés a été plus étudiée que celle impliquant les oximes.

➤ *Cyclisation intramoléculaire*

L'équipe de Monge a étudié la cyclisation intramoléculaire des *N*-acyl-2-indolyldiazones.²²⁸

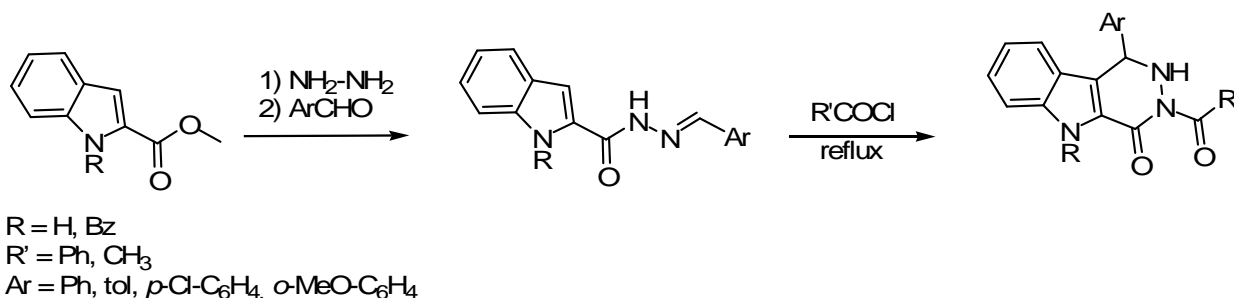


Schéma 110

La fonction hydrazone présente sur la chaîne latérale a été activée par acylation de l'azote nucléophile. La position 3 de l'indole attaque alors le centre électrophile de la liaison C=N. Cette réaction se fait avec des hydrazones aromatiques stabilisées, des chlorures d'acyle aliphatiques ou aromatiques, sur des indoles *N*-acylés ou non.

➤ *Induction asymétrique*

L'équipe d'Egorov s'est intéressée à l'addition nucléophile de l'indole et du 2-méthylindole sur les dérivés triazinones, qui peuvent être considérées comme des analogues d'hydrazones cycliques très stables (Schéma 111).²²⁹

²²⁸ (a) Sarhan, A. O. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 753-763. (b) Monge, A.; Gil, M. J.; Fernandez-Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 397-400. (c) Monge, A. Palop, J. A.; Martinez, M. T.; Fernandez Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 249-256. (d) Monge, A.; Huarte, V.; Palop, J. A.; Martinez, M. T.; Fernandez Alvarez, E. *An. Quím.* **1976**, *72*, 267-274.

²²⁹ Egorov, I. N.; Zyryanov, G. V.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7485-7487.

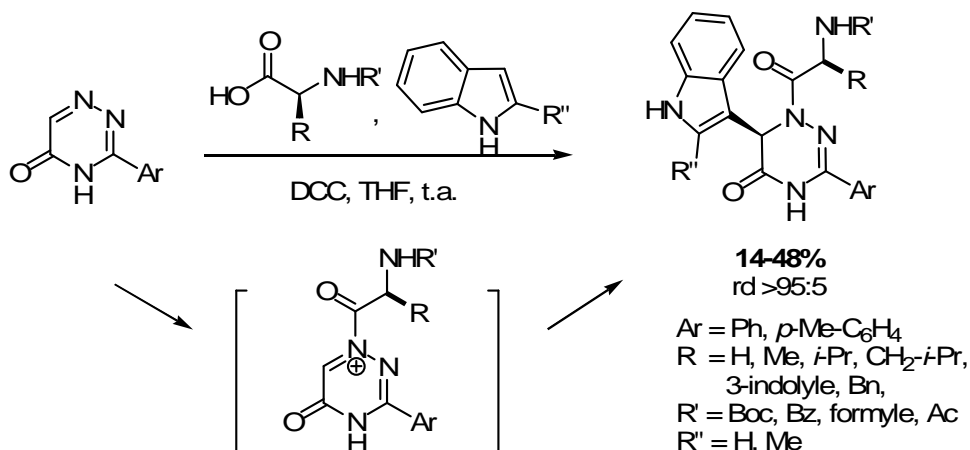


Schéma 111

Cette réaction monotope impliquant les triazinones, les noyaux indoliques et les aminoacides *N*-protégés énantio-purs conduit à la formation des adduits correspondants avec des rendements moyens à faibles mais avec de très bonnes diastéréosélectivités.

I-5- Réaction des noyaux indoliques avec les nitrones

➤ *Les nitrones*

Elles ont été largement présentées dans le paragraphe qui leur est consacré (p. 33). Les exemples décrits ont montré qu'elles sont très réactives vis-à-vis des nucléophiles en raison de la polarisation marquée de leur double liaison C=N. Si elles ont été abondamment mises en réaction avec une grande variété d'organométalliques, leur réactivité vis-à-vis des noyaux indoliques a été très peu étudiée. Nous nous intéresserons dans le paragraphe suivant, aux réactions impliquant des noyaux indoliques sous forme de dérivés organométalliques, ou en milieu acide.

➤ *Utilisation d'organométalliques*

L'addition d'organométalliques sur des composés de type imine est bien connue. Cependant, afin de s'affranchir des problèmes d'instabilité des substrats de départ, il est plus favorable de les générer *in situ*. Les α -amidossulfones sont des précurseurs de ces imines, sur lesquelles il est possible de faire réagir des organométalliques.²³⁰ En effet, ces sulfones subissent

²³⁰ (a) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303-7308. (b) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N. Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238-1240. (c) Pour une revue sur les (phénylsulfonyl)alkylcarbamates de *t*-butyle en tant que précurseurs de *N*-Boc imines, voir Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977.

en milieu basique l'élimination du groupement sulfonylé et du proton porté par l'amine (Schéma 112).

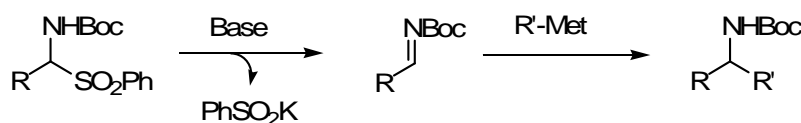


Schéma 112

En adaptant cette méthodologie à la chimie des nitrones, Xavier Guinchard,²³¹ lors de sa thèse de doctorat, a montré que, bien que non isolables, les *N*-Boc nitrones pouvaient être préparées *in situ* à partir des *N*-hydroxylamines sulfonylées correspondantes. Il a ainsi montré que ces nitrones réagissaient avec différents bromures de 3-indolylmagnésium pour conduire aux motifs 3-indolylméthanamines correspondants (Schéma 113).¹⁵⁴

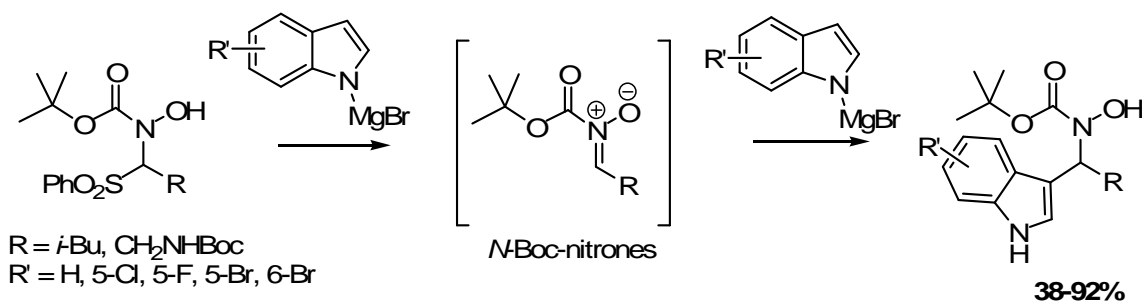


Schéma 113

➤ Activation acide

La première réaction d'indoles sur des nitrones a été effectuée dans le cadre de l'étude des additions 1,3-dipolaires d'hétérocycles aromatiques et de nitrones (Schéma 114).²³² Cependant, la formation des isoxazolidines n'a pas été observée. Seuls les 3,3'-diindolylalcanes ont été obtenus, selon le mécanisme présenté dans le Schéma 114. L'hydroxylamine indolique obtenue par addition de l'indole sur la nitron évolue rapidement vers la formation d'un sel d'azafulvénium par élimination de phénylhydroxylamine au reflux du méthanol. Ce cation, très réactif, subit l'attaque d'une seconde molécule d'indole pour conduire à la formation de 3,3'-diindolylalcanes correspondants.

²³¹ Guinchard, X. Thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, 2006.

²³² Banerji, A.; Mukhopadhyay, A. K. *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, 21B, 239-241.

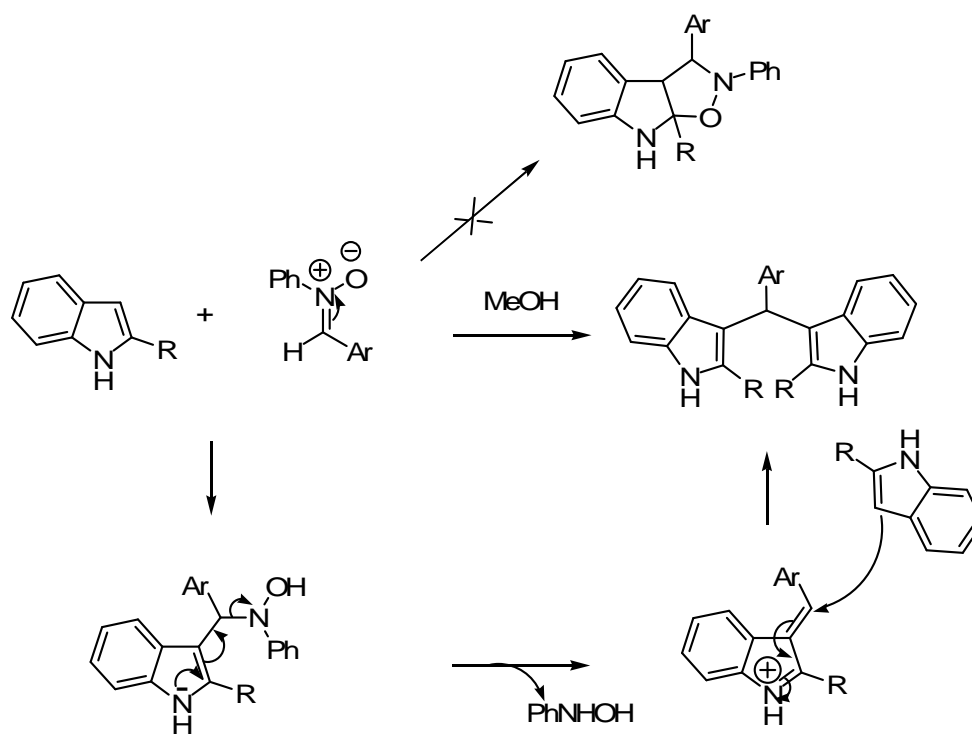


Schéma 114

C'est à notre connaissance le seul exemple d'addition nucléophile de noyaux indolique sur les nitrones, avant les travaux effectués dans notre laboratoire dès 1995.²⁰⁰

Au cours d'une étude approfondie de cette réaction, il a été montré que les *N*-benzylnitrones réagissaient avec les noyaux indoliques et le chlorure de triméthylsilyle dans le dichlorométhane pour former les 3,3'-diindolylalcanes correspondants. L'utilisation d'acide chlorhydrique plutôt que de chlorure de triméthylsilyle conduit majoritairement à la formation des *N*-hydroxylamines indoliques correspondantes (Schéma 115). Il a été montré que ces *N*-hydroxylamines étaient des intermédiaires dans la formation des 3,3'-diindolylalcanes, comme le propose le mécanisme développé dans le Schéma 114.

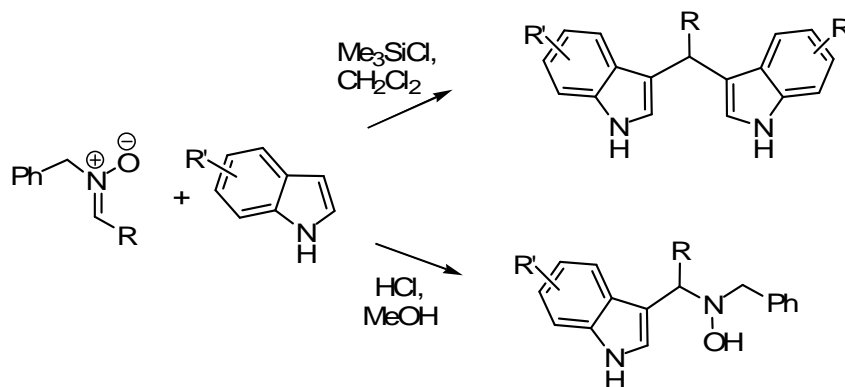


Schéma 115

II- Stratégie de synthèse envisagée

II-1- Travaux préliminaires

L'étude de la réaction des indoles avec les *N*-benzylnitrones en présence d'acide chlorhydrique a permis de mettre en évidence la diastéréosélectivité de l'addition d'indole sur des nitrones α -chirales. Ainsi, la réaction de l'indole avec les nitrones issues de l'aldéhyde de Garner et du «cystéinal» ont conduit sélectivement à la formation de l'adduit (*R,R*) de configuration relative *anti* (Schéma 116). Cette sélectivité a été expliquée par un modèle Cram-cyclique mettant en jeu la formation de liaisons hydrogène entre l'hétéroatome du cycle à cinq chaînons, l'oxygène de la nitrone et l'acide du milieu.

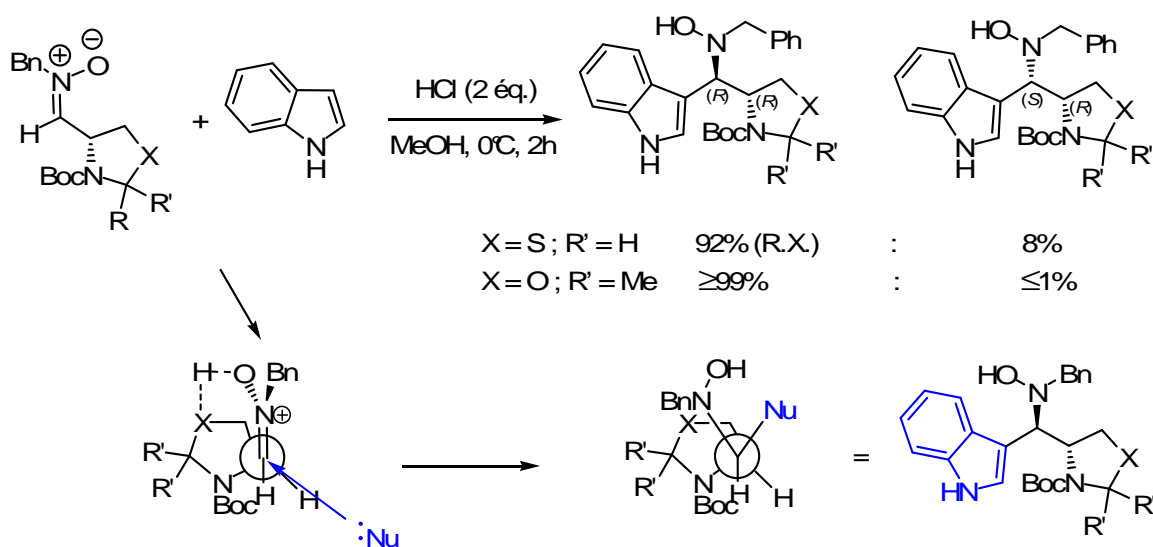


Schéma 116

II-2- Rétrosynthèse envisagée

A la lumière de ces résultats préliminaires intéressants, il a été envisagé d'utiliser une *N*-hydroxylamine indolique de type **34a** énantio pure possédant le motif oxazolidinone comme substrat clé dans la synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine (Figure 37). Cette *N*-hydroxylamine indolique pourra être obtenue par addition de l'indole sur la nitrone α -chirale **11**.

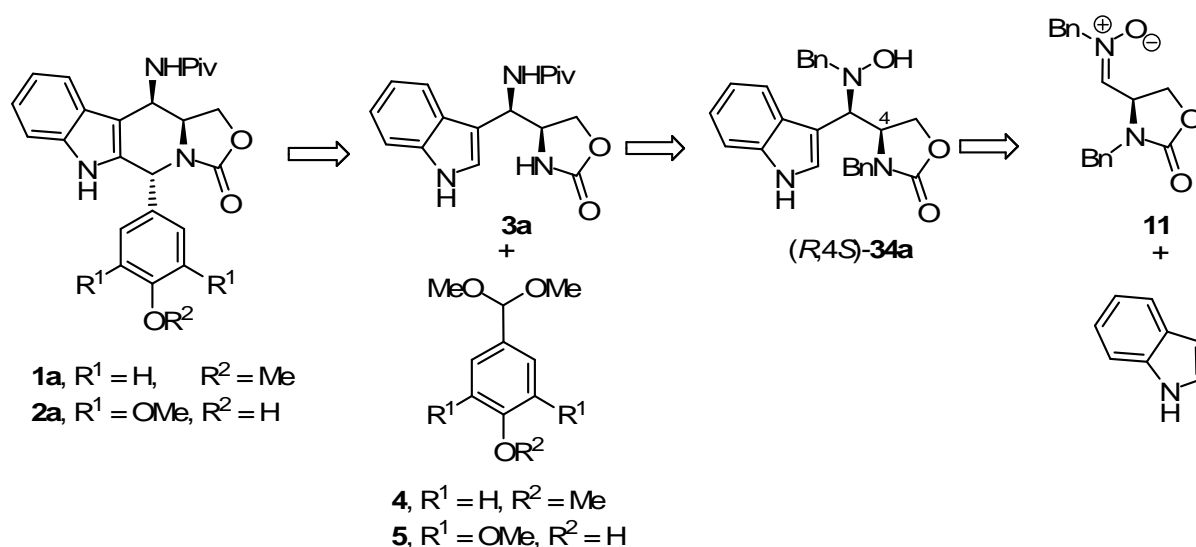


Figure 37 : rétrosynthèse envisagée

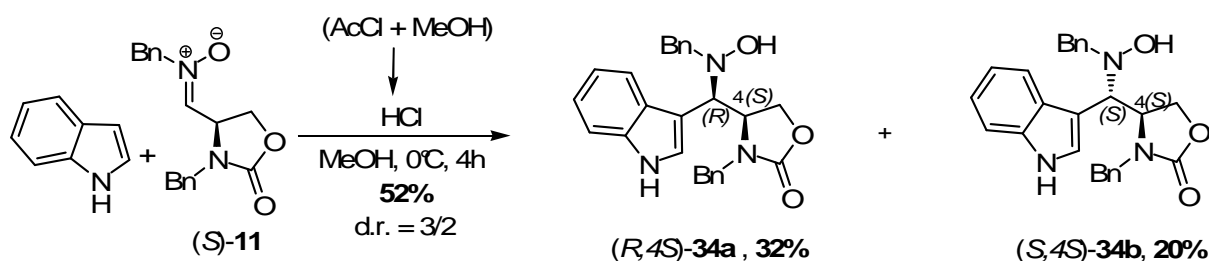
Le motif tétrahydro- β -carboline de la structure finale pourra être obtenu par une réaction de Pictet-Spengler, réaction classique pour la formation de ce type de structures. Le substrat de départ nécessaire à cette cyclisation sera issu d'une *N*-hydroxylamine indolique fonctionnalisée. Cette *N*-hydroxylamine sera obtenue par addition nucléophile du noyau indolique sur la nitrone **11** dont la synthèse a été présentée précédemment (p. 103).

La faisabilité de cette synthèse a été étudiée par Marion David lors de sa thèse de doctorat.¹⁶⁹ Les rendements non optimisés de certaines étapes, n'ont pas permis de déterminer la stéréosélectivité de la cyclisation en raison des faibles quantités obtenues. Nous allons présenter cette voie de synthèse optimisée, puis une voie de synthèse alternative qui a permis d'effectuer la séparation des diastéréoisomères obtenus lors de la synthèse des *N*-hydroxylamines indoliques (*R,4S*)-**34a** et (*S,4S*)-**34b**.

III- Présentation des résultats

III-1- Addition de l'indole sur la nitronne (S)-11 en milieu acide

Lorsque la nitronne (S)-11 a été additionnée à l'indole dans les conditions mises au point précédemment au laboratoire, les deux *N*-hydroxylamines diastéréoisomères (R,4S)-34a et (S,4S)-34b ont été obtenues dans un rapport diastéréoisomérique de 3:2. Elles ont été isolées avec respectivement 32% et 20% de rendement, au sein d'un mélange complexe de produits.



Les principaux produits secondaires obtenus lors de cette réaction sont dus aux conditions acides de la réaction (Figure 38). Parmi ceux-ci, les composés méthoxylés 45 ainsi que le dimère indoline 46 et le 3,3'-diindolylalcane 47 ont pu être identifiés par analyse des spectres RMN ¹H du brut réactionnel.

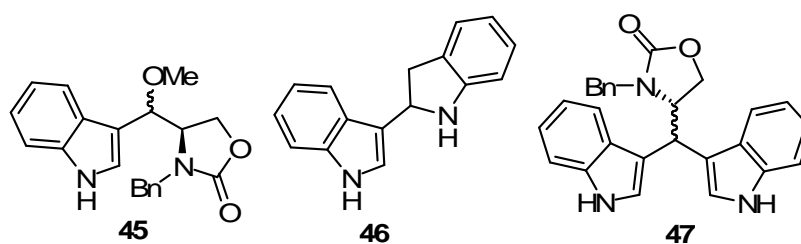


Figure 38 : sous-produits de la réaction

La formation du dimère indoline 46 est expliquée par la réactivité connue de l'indole sur lui-même en milieu acide. Le 3,3'-diindolylalcane 47 résulte de l'addition d'une seconde molécule d'indole sur un sel d'azafulvénium intermédiairement formé par élimination du motif *N*-benzylhydroxylamine des *N*-hydroxylamines indoliques 34 en milieu acide. La formation des

composés méthoxylés **45** est également explicable par la formation du même sel d'azafulvénium attaqué cette fois par le méthanol utilisé comme solvant (Schéma 118).

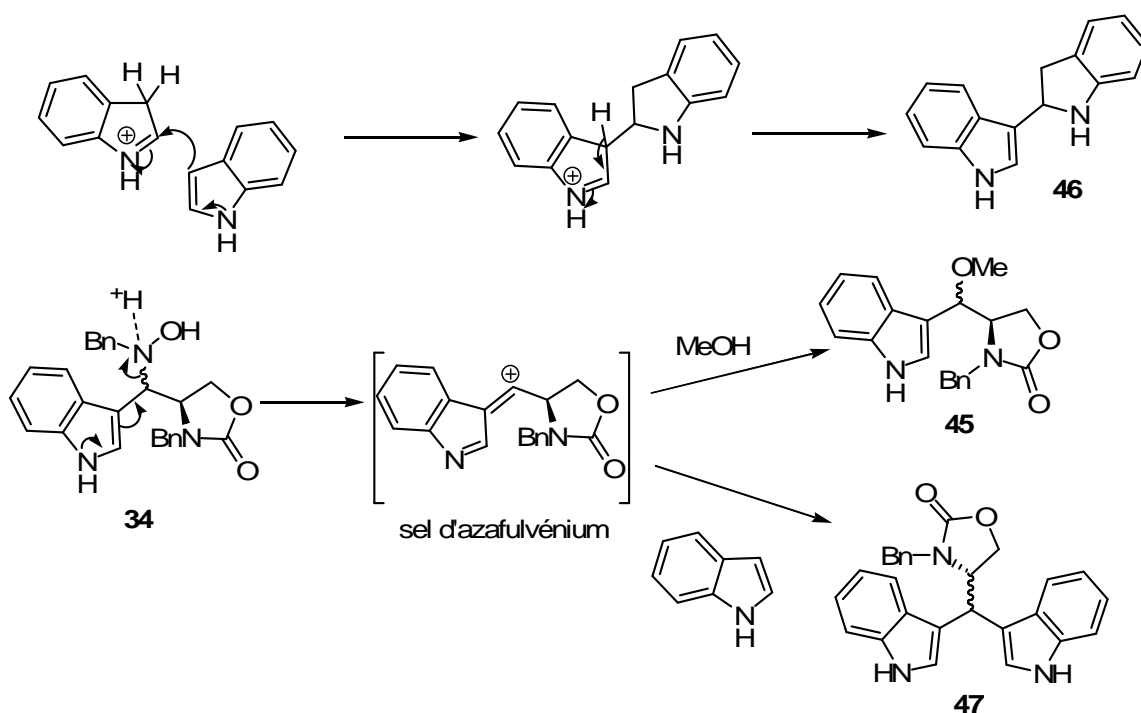


Schéma 118

Au sein de ce mélange complexe, il a été difficile d'isoler les *N*-hydroxylamines (*R,4S*)-**34a** et (*S,4S*)-**34b** avec des rendements corrects. Lors de la purification par chromatographie sur gel de silice, une partie de ces deux diastéréoisomères se trouvait contaminée par les sous-produits de la réaction. Une étude d'optimisation et de screening de conditions a donc été effectuée.

➤ *Screening de conditions expérimentales*

Différentes conditions ont été testées : addition d'un co-solvant, modification de l'agent d'activation de la nitroène (acides phosphoriques, acides de Lewis dérivés des lanthanides), utilisation du bromure de 3-indolylmagnésium (Tableau 8). Une liste non-exhaustive des différents tests effectués est décrite dans le Tableau 8.

Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant de l'acide chlorhydrique comme agent d'activation (entrée 1 à 3). Lorsqu'un autre agent d'activation est utilisé, la quantité de produits secondaires augmente. La montmorillonite K10 (entrée 4) offre une acidité trop

importante puisqu'elle favorise la formation du sel d'azafulvénum, caractéristique de l'élimination du motif benzyldihydroxylamine sur les substrats **34** souhaités. De plus, les acides phosphoriques ne permettent pas d'activer la réaction (entrées 5 et 6). L'usage d'acide de Lewis dérivés des lanthanides (entrée 7) ne permet pas d'isoler les hydroxylamines du reste des produits secondaires, présents en forte proportions. L'utilisation du bromure de 3-indolylmagnésium préparé par réaction du bromure d'éthylmagnésium soit sur l'indole (entrée 8), soit *via* un échange halogène-métal sur le 3-bromo-*N*-triméthylsilylindole (entrée 9), ne permet pas l'addition sur la nitroène α -chirale.

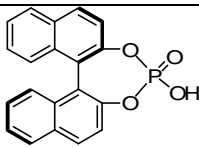
entrée	solvant	co-solvant	acide	Réactif indolique	observations	Rdt	r.d.
1	MeOH		HCl sec formé <i>in situ</i>	indole (1 éq.)	Présence des sous-produits Taux de conversion / nitroène = 85%	52%	(<i>R,S</i>)- 34a / (<i>S,S</i>)- 34b 1,5:1
2	MeOH 4	CH ₂ Cl ₂ 1	HCl 2N dans Et ₂ O (2 éq.)	indole (1 éq.)	Diminution des sous-produits Taux de conversion / nitroène = 85%	49%	(<i>R,S</i>)- 34a / (<i>S,S</i>)- 34b 5:1
3	MeOH 5	CH ₂ Cl ₂ 1	HCl 2N dans Et ₂ O (2 éq.)	indole (1 éq.)	Diminution des sous-produits Taux de conversion / nitroène = 85%	52%	(<i>R,S</i>)- 34a / (<i>S,S</i>)- 34b 1,5:1
4	(ClCH ₂) ₂		Montmorillonite K10	indole (1 éq.)	Beaucoup de <i>N</i> -benzyldihydroxylamine mettant en évidence la formation du sel d'azafulvénum		Pas d'isolement possible
5	CH ₂ Cl ₂		H ₃ PO ₄	indole (1 éq.)	Pas de <i>N</i> -hydroxylamines indoliques		
6	CH ₂ Cl ₂			indole (1 éq.)	Pas de <i>N</i> -hydroxylamines indoliques		
7	THF		Sc(OTf) ₃	indole (1 éq.)	Trop de produits secondaires		Pas d'isolement possible
8	THF			bromure de 3-indolylmagnésium (2 éq.)	Pas de réaction		
9	THF			<i>N</i> -TMS-3-bromoindole (2éq.) + EtMgBr (2 éq.)	Pas de réaction		

Tableau 8

Le meilleur rapport diastéréoisomérique a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée avec une solution étherée d'HCl 2N dans l'éther, dans un mélange 4:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (Schéma 119).

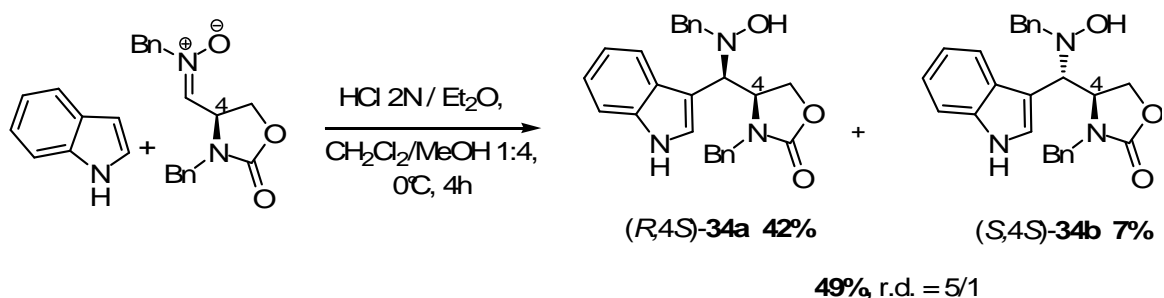


Schéma 119

Cependant, les sous-produits sont toujours présents en quantité non négligeable. Les dérivés méthoxylés notamment, ont rendu la purification délicate. Les *N*-hydroxylamines indoliques (R,4S)-**34a** et (S,4S)-**34b** ont pu être néanmoins isolées avec respectivement 42 et 7% de rendement.

➤ *Diastéréosélectivité observée*

L'obtention des deux diastéréoisomères peut être rationalisée par les modèles de Houk et de Felkin-Ahn (Schéma 120).⁸⁰

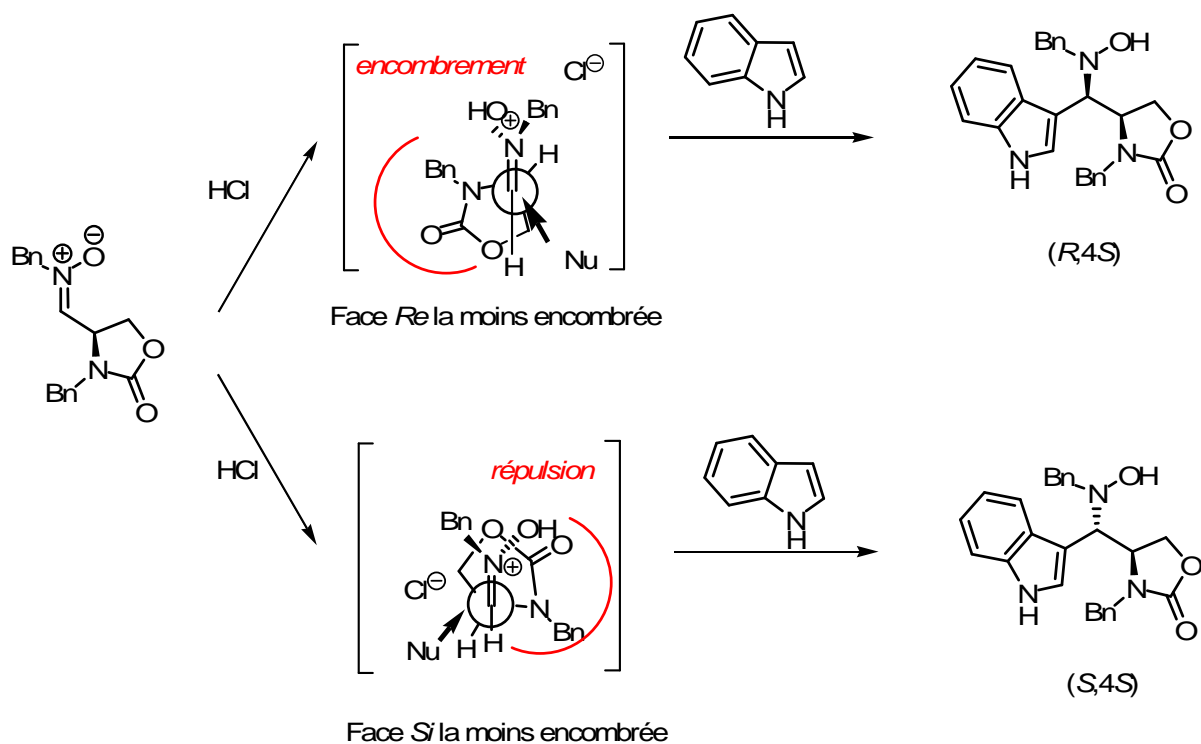


Schéma 120

Ainsi, soit le groupement *N*-benzylcarbamate oriente l'attaque sur la face *Re* en raison de l'encombrement stérique important qu'il engendre, conduisant ainsi à la *N*-hydroxylamine (R,4S)-**34a**, soit le système adopte une conformation de type Felkin-Ahn, qui place le

groupement le moins encombrant près du centre électrophile, ce qui conduit au composé (*S*,4*S*)-**34b** par attaque de l'indole sur la face *Si*. Cette approche est défavorisée car la proximité des différents hétéroatomes de l'oxazolidinone et de la nitroène engendrent des répulsions électrostatiques défavorables.

Le diastéréoisomère minoritaire (*S*,4*S*)-**34b** a pu être recristallisé dans le dichlorométhane et une étude de la diffraction des rayons X a pu être effectuée (Figure 39). Il est à noter que la stéréochimie absolue (*R*,4*R*) de l'hydroxylamine énantiomère avait également été attribuée par diffraction des rayons X, confirmant ainsi une stéréochimie relative *anti* dans les diastéréoisomères minoritaires obtenus lors de ces réactions.²³³ La configuration relative des deux centres stéréogènes a donc été mise en évidence, et la configuration absolue du centre créé a été déduite de ces données. La configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire (*R*,4*S*)-**34a** a pu être attribuée par analogie avec ces analyses.

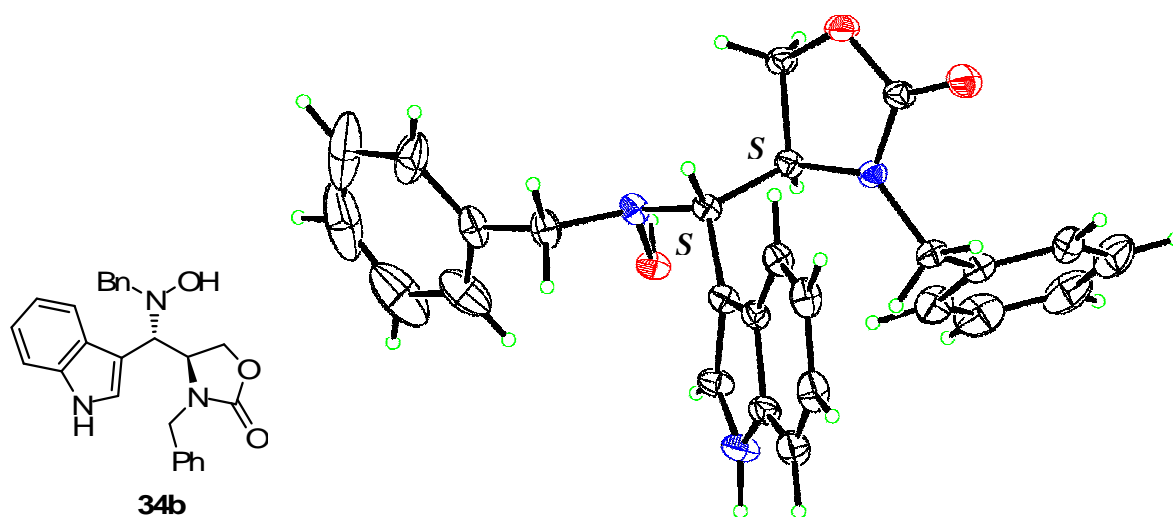


Figure 39 : figure ORTEP de l'hydroxylamine (*S*,4*S*)-**34b**

²³³ David, M.; Denis, J.-N.; Philouze, C.; Durif, A.; Vallée, Y. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 41-44.

III-2- Obtention des dérivés *N*-pivaloylés de l'azaelliptitoxine

➤ A partir des diastéréoisomères optiquement purs

Une fois les deux diastéréoisomères isolés, la synthèse a été poursuivie jusqu'à la formation du squelette tétrahydro- β -carboline de l'azaelliptitoxine. Il est à noter que les étapes suivantes ont été effectuées sur les diastéréoisomères (*R*,4*S*)-**34a** et (*S*,4*S*)-**34b** optiquement purs. Nous ne décrivons dans ce manuscrit que les résultats obtenus à partir de la *N*-hydroxylamine (*R*,4*S*)-**34a**.

La première étape consiste à réduire par hydrogénolyse la *N*-benzylhydroxylamine (*R*,4*S*)-**34a** en amine primaire (Schéma 121). Pour cela, le diastéréoisomère a été mis en réaction avec le catalyseur de Pearlman sous atmosphère d'hydrogène et en milieu acide. L'amine primaire (*R*,4*S*)-**48a** a été obtenue avec un rendement quantitatif. Cette hydrogénolyse est la méthode de choix pour réduire les *N*-hydroxylamines benzyliques en amines primaires. Elle a été largement utilisée pour l'obtention des amines primaires *via* la chimie des aldonitrones benzyliques.²³⁴ Cette méthode permet de réduire chimiosélectivement l'amine benzylique sans toucher l'oxazolidinone *N*-benzylée.

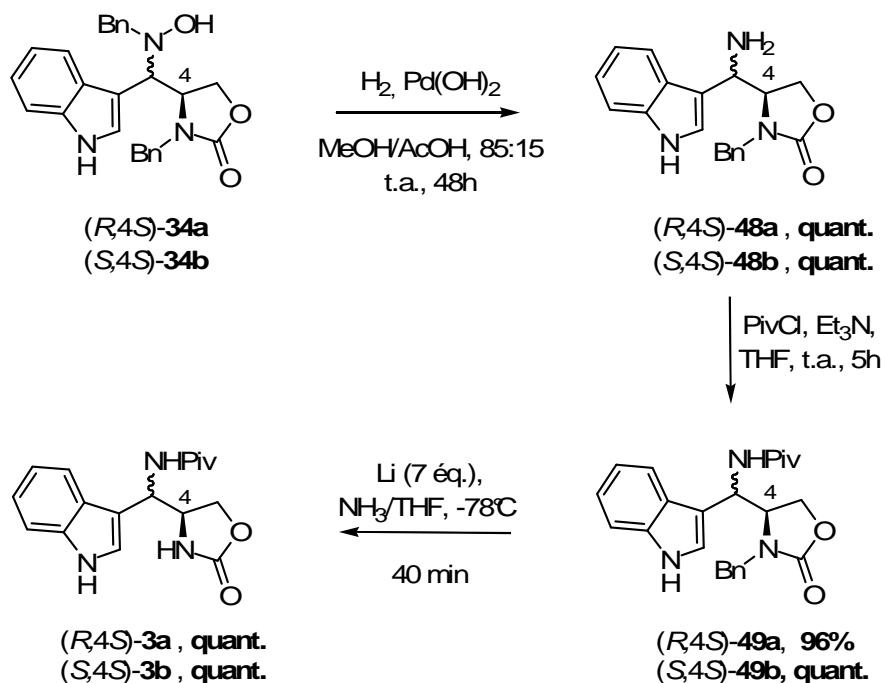


Schéma 121

²³⁴ (a) Merino, P.; Franco, S.; Lafuente, D.; Merchan, F.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 15, 2877-2881. (b) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2651-2654; (c) *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9252-9264. (d) Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 499-502. (e) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381-2401.

L'amine primaire (*R,4S*)-**48a** a été ensuite protégée pour éviter son implication dans la réaction de Pictet-Spengler envisagée pour la formation du squelette tétrahydro- β -carboline. Dans ce but, il a été nécessaire de choisir un groupement protecteur stable à la fois en conditions acides (conditions de la réaction de Pictet-Spengler) et en conditions basiques (conditions de Birch envisagées pour la débenzylation de l'oxazolidinone). De plus, l'implication de l'amine dans la réaction de Pictet-Spengler sera d'autant plus diminuée si le groupement choisi est encombrant et électroattracteur, puisque l'azote sera moins disponible et moins nucléophile.

Afin de répondre à tous ces critères, nous avons choisi de protéger l'amine par le groupement pivaloyle (Schéma 121). L'utilisation de ce groupement pour la protection d'amines primaires est peu décrite dans la littérature car sa déprotection s'effectue dans des conditions acides ou basiques drastiques. La protection de l'amine (*R,4S*)-**48a** par le chlorure de pivaloyle conduit à la formation du composé (*R,4S*)-**49a** avec 96% de rendement. Notons que cette pivaloylation conduit à l'amide (*S,4S*)-**49b** énantiomère avec un rendement quantitatif sur cette étape. Il a alors été nécessaire de débenzyler l'oxazolidinone afin de rendre disponible son atome d'azote pour la réaction de Pictet-Spengler finale.

Cette déprotection s'effectue par une réaction de Birch (Schéma 121).²³⁵ La mise au point des conditions de réaction a permis de débenzyler l'oxazolidinone sans pour autant réduire le noyau indolique, habituellement di- et tétrahydrogéné par cette méthode.^{158,159} Nous avons mis en évidence que sept équivalents dans le milieu étaient nécessaires pour conduire à une réaction complète. De plus, nous avons constaté que l'utilisation de neuf équivalents dans le milieu réactionnel conduit à la formation des composés indoliques réduits. Le composé débenzylé (*R,4S*)-**3a** a été obtenu avec un rendement quantitatif. Ce composé a ainsi été obtenu en trois étapes à partir de la *N*-hydroxylamine (*R,4S*)-**34a** avec 96% de rendement global. La synthèse de ce composé s'est effectuée en sept étapes à partir du (*S*)-glycidol énantiopur et avec 29% de rendement global.

La cyclisation de Pictet-Spengler met en jeu le composé (*R,4S*)-**3a** et le diméthylacétal de l'aldéhyde aromatique choisi.²³⁶

²³⁵ (a) Barton, D. H. R.; Camara, J.; Dalko, P.; Géro, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Stütz, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3764–3766. (b) Pyun, D. K.; Lee, C. H.; Ha, H.-J.; Park, C. S.; Chang, J.-W.; Lee, W. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4197–4199.

²³⁶ L'utilisation d'acétal plutôt que d'aldéhyde permet d'obtenir des réactions plus propres: Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7545–7549.

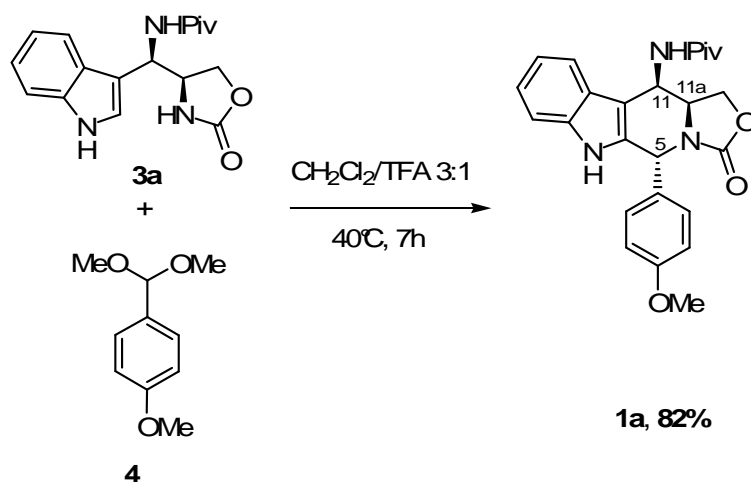


Schéma 122

Nous allons ici développer les réactions effectuées avec les diméthylacétals du *p*-anisaldéhyde et du syringaldéhyde. Le Schéma 122 présente la réaction effectuée avec le diméthylacétal du *p*-anisaldéhyde, au reflux du mélange dichlorométhane/acide trifluoroacétique dans un rapport 3:1.

De telles réactions ont déjà été utilisées dans le cadre de la synthèse d'analogues de l'azaelliptoxine et de l'azapodophyllotoxine.^{36,38} Dans tous les cas, la réaction a été stéréosélective, en faveur de la formation du centre stéréogène 5 de stéréochimie relative 1,3-*trans* avec le centre 11a.

D'après les observations décrites par Lemaire et coll. dans le cadre de la synthèse de dérivés comportant une unité tétrahydroquinoléine (Schéma 123),²³⁷ la stéréochimie de la réaction serait gouvernée par le centre 11a de l'oxazolidinone, conduisant à une stéréochimie 1,3-*trans* entre les centres 5 et 11a.

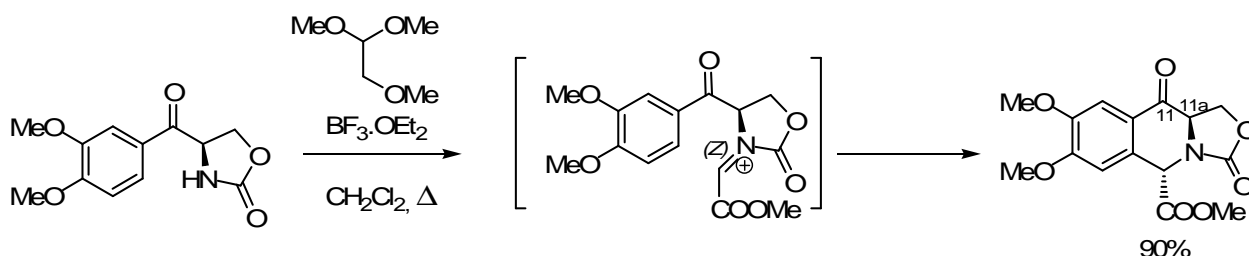


Schéma 123

Les auteurs ont envisagé que la réaction passait par un intermédiaire de type *N*-acyliminium *Z*, attaqué par la position 2 de l'indole sur sa face la moins encombrée (Figure

²³⁷ Aubry, S.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 31, 5212–5225.

40). Bien que la position 11 du dérivé impliqué dans leur réaction est hybridé sp^2 , les auteurs n'obtiennent qu'un seul diastéréoisomère (Schéma 123). Ainsi, nous pouvons imaginer que seule la position 11a oriente la stéréosélectivité de la réaction (Figure 40).

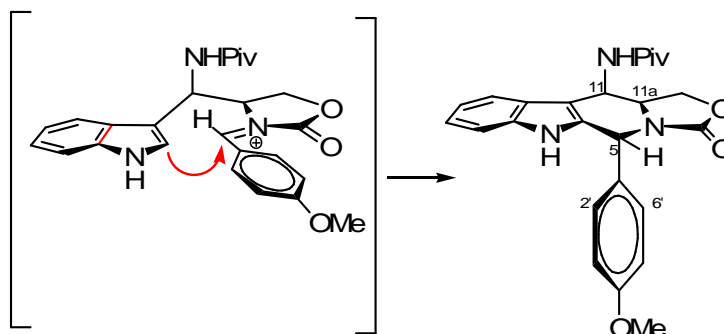


Figure 40 : stéréosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler

La stéréochimie des centres 11, 11a et 5 du composé **1a** a été déterminée par expériences nOe (RMN 1H , 500 MHz, C_6D_6) et les valeurs des constantes de couplage ont été comparées à celles décrites dans la littérature, mettant en évidence :

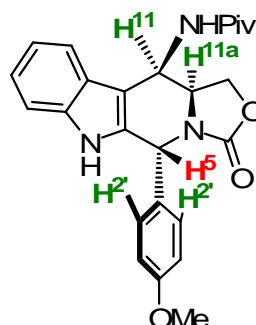


Figure 41 : étude stéréochimique

- une relation *cis* entre les centres 11 et 11a par irradiation du proton 11a-*H*,
- une confirmation de la relation *cis* entre 11 et 11a par la valeur des constantes de couplage ($J = 3,0-3,1$ Hz),²³⁸
- une relation *trans* entre les centres 5 et 11a par irradiation de 11a-*H* et
- une corrélation entre les protons 11a-*H* et 2'-*H*, 6'-*H* montrant une proximité spatiale entre les protons du benzylidène et celui du centre 11a.

²³⁸ Dans le cas de la 2-aza-4-méthylépipodophyllotoxine, la constante de couplage considérée est de 1,8 Hz. Tomioka, K.; Kubota, Y.; Koga, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1891–1900.

Le groupement benzylidène adopte une orientation pseudo-axiale, presque orthogonale par rapport au reste de la molécule qui présente une structure pseudoplanaire. La présence de l'épimère correspondant n'a pas été détectée.

Cette voie de synthèse nous a permis de valider la formation de quatre analogues 11-*N*-pivaloylés de l'azaelliptitoxine présentés en Figure 42. La synthèse des composés **1a**, **1b**, **2a**, et **2b** s'effectue avec des rendements très différents selon le diastéréoisomère mis en réaction et l'acétal considéré.

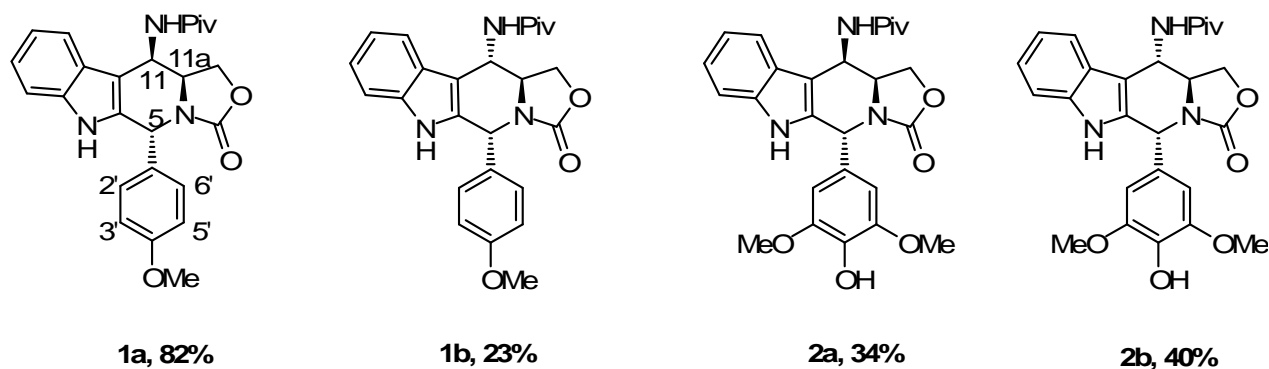


Figure 42 : analogues 11-*N*-pivaloylés de l'azaelliptitoxine et rendements de la réaction de Pictet-Spengler

Les expériences nOe effectuées sur les analogues **1b** et **2a** ont conduit aux observations suivantes :

1b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ une très faible corrélation entre les protons 11-<i>H</i> et 11a-<i>H</i> par irradiation du proton 11a-<i>H</i>, mettant en évidence une relation <i>trans</i> ▪ une très faible corrélation entre les protons 5-<i>H</i> et 11a-<i>H</i> par irradiation de 11a-<i>H</i>, mettant en évidence une relation <i>trans</i>
2a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ une corrélation entre les protons 11a-<i>H</i> et 2'-<i>H</i>, 6'-<i>H</i> et 11a-<i>H</i> et 3'-<i>H</i>, 5'-<i>H</i> montrant une proximité spatiale entre les protons du benzylidène et celui du centre 11a ▪ une corrélation entre les protons 11-<i>H</i> et 11a-<i>H</i> par irradiation du proton 11a-<i>H</i> mettant en évidence une relation <i>cis</i> ▪ une très faible corrélation entre les protons 5-<i>H</i> et 11a-<i>H</i> par irradiation de 11a-<i>H</i>, mettant en évidence une relation <i>trans</i>

Tableau 9

Ainsi, à partir d'une même nitroène de départ il a été possible d'isoler et de caractériser quatre analogues de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine. Cependant, l'étape limitante de la stratégie de synthèse est l'addition nucléophile de l'indole sur la nitroène α -chirale, qui ne permet pas d'isoler les *N*-hydroxylamines (*R*,4*S*)-**34a** et (*S*,4*S*)-**34b** avec de bons rendements. Nous avons envisagé de poursuivre la synthèse sur le mélange des deux diastéréoisomères afin de les purifier plus loin dans la stratégie. Cependant, ces deux composés n'ont pu être séparés par la suite. Une voie de synthèse alternative a donc été mise en place afin d'isoler les diastéréoisomères avec plus de facilité.

➤ *Modification de la voie de synthèse*

Il a été envisagé de travailler sur l'encombrement stérique de l'amine formée après réduction de la *N*-hydroxylamine (Schéma 124). La réduction du mélange brut des *N*-hydroxylamines benzyliques **34a** et **34b** en amines benzyliques a été effectuée par action d'une solution méthanolique acide de chlorure de titane (III). A ce niveau, la majorité des sous-produits obtenus lors de l'addition de l'indole sur la nitroène ont pu être séparés. Cependant, les deux diastéréoisomères (*R*,4*S*)-**50a** et (*S*,4*S*)-**50b** n'ont pas pu être isolés. Seules de petites proportions des diastéréoisomères (*R*,4*S*)-**50a** et (*S*,4*S*)-**50b** ont pu être obtenus purs avec respectivement 55 et 96% de rendement, à partir de fractions de diastéréoisomères **34a** et **34b** séparés mais contaminés par les sous-produits de type méthoxy.

Ces amines benzyliques ainsi obtenues ont été mises en réaction dans les conditions typiques de pivaloylation d'amines secondaires. Cependant, la réaction n'a pas conduit à la formation des amides (*R*,4*S*)-**51a** et (*S*,4*S*)-**51b** attendues. La position pivaloylée dans la molécule s'est avérée être la position 1 de l'indole, pourtant moins nucléophile que l'amine (Schéma 124).

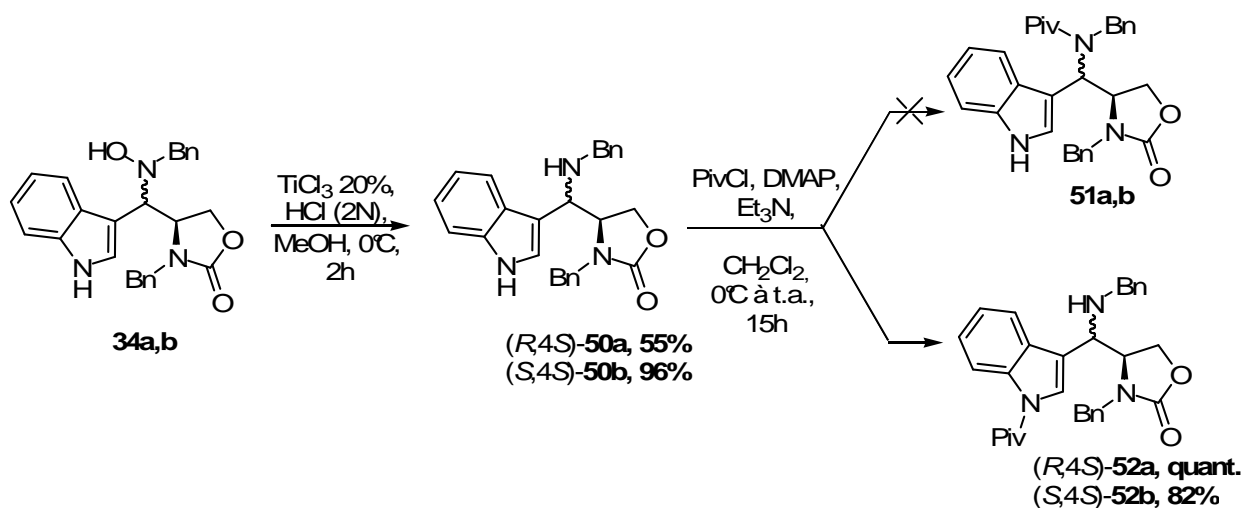


Schéma 124

Nous avons pu remarquer à ce niveau de la synthèse que la séparation des deux diastéréoisomères ainsi que leur purification complète vis-à-vis des sous-produits résiduels était plus facile. Bien qu'il n'existe que peu d'exemples de protection et donc de déprotection de l'indole par un groupement pivaloylé, nous avons poursuivi la synthèse à partir du composé $(R,4S)\text{-41a}$.

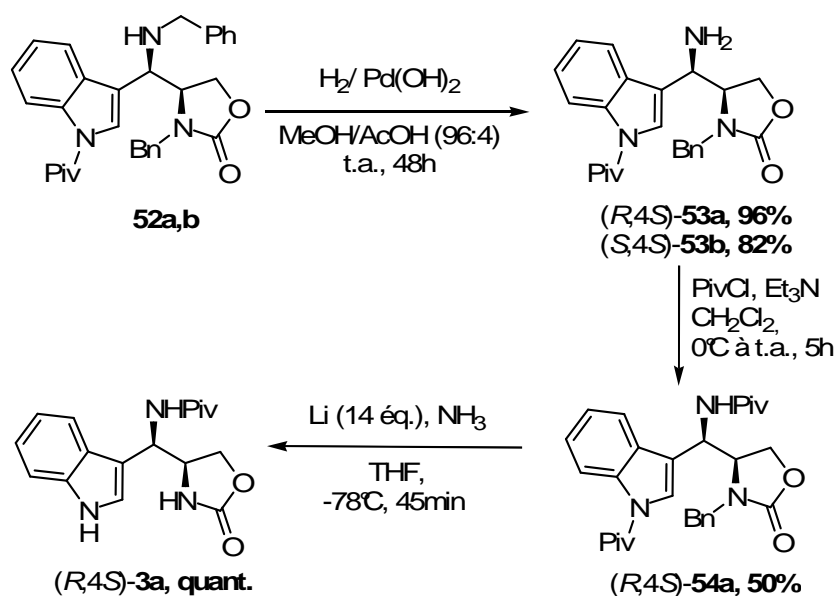


Schéma 125

L'hydrogénolyse de $(R,4S)\text{-52a}$ conduisant à l'amine primaire $(R,4S)\text{-53a}$ a été suivie de la pivaloylation de l'amine libre pour conduire au composé $(R,4S)\text{-54a}$ avec 48% de rendement sur les deux étapes. L'énantiomère 52b a conduit à l'amine primaire 53b avec 82% de

rendement. A ce niveau, le composé **53b** n'a pu être utilisé pour poursuivre la synthèse en raison d'une trop faible quantité de produit.

La réaction de Pictet-Spengler a nécessité la débenzylation de l'azote de l'oxazolidinone, effectuée par une réaction de Birch. Lors de cette étape effectuée avec 7 équivalents de lithium, nous avons observé la présence du composé (*R,4S*)-**3a** pour lequel l'azote indolique est déprotégé, cependant, la réaction n'était pas complète. L'optimisation de cette étape a conduit à la double déprotection de l'oxazolidinone et du noyau indolique, en une étape, en doublant la quantité de lithium mise en réaction (14 éq.). Comme précédemment, nous avons constaté que si cette quantité dépassait les 14 équivalents, l'indole est réduit en dihydro- et tétrahydroindoles. Le composé (*R,4S*)-**3a** a été obtenu quantitativement dans les conditions de Birch optimisées. Cette stratégie parallèle n'a pas été appliquée à l'autre diastéréoisomère (*S,4S*)-**34b** en raison de la faible quantité de substrat isolé.

Il est à noter qu'une telle pivaloylation chimiosélective sur des composés indoliques fonctionnalisés ainsi que la dépivaloylation chimiosélective douce de dérivés indoliques complexes n'était pas, à notre connaissance, décrite dans la littérature. Une étude de ces conditions a donc été effectuée et sera décrite dans le troisième chapitre.

III-3- Essais de dépivaloylation des produits finaux

Afin de préparer la 11-aminoazaelliptitoxine et de fonctionnaliser l'amine primaire libérée, il était nécessaire de dépivaloyer l'amine en position 11. Cependant, ce groupement, peu employé pour la protection d'amines est généralement déprotégé dans des conditions drastiques. Ce sont des conditions généralement très acides et la réaction requiert un chauffage à reflux pendant plusieurs heures : acide trifluoroacétique dans l'eau à reflux,²³⁹ acide sulfurique concentré à reflux,²⁴⁰ acide chlorhydrique concentré à reflux.²⁴¹ De plus, le groupement pivaloyle peut être déprotégé en conditions basiques en présence de lithium et de naphthalène.²⁴² Nous savons par l'expérience que le groupement pivaloyle n'est pas éliminé dans les conditions de Pictet-Spengler qui nécessitent 25% en volume d'acide trifluoroacétique chauffé au reflux du

²³⁹ Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5653-5656.

²⁴⁰ (a) Krajsovsky, G.; Matyus, P.; Riedl, Z.; Csanyi, D.; Hajos, G. *Heterocycles* **2001**, 1105-1111. (b) Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Guéritte, F.; Guénard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2654-2661. (d) Kyba, E. P.; Liu, S.-T.; Chockalingam, K.; Reddy, B. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3513-3521. (e) Hose, D. R. J.; Raynham, T.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2159-2162.

²⁴¹ (a) Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.; Gomi, K.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3461-3469. (b) Adger, B. M.; Dyer, U. C.; Lennon, I. C.; Tiffin, P. D.; Ward, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2153-2154.

²⁴² Belhoul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Synthesis* **2006**, 309-314.

dichlorométhane pendant 7h, ni dans les conditions de Birch. Nous avons donc effectué des essais de dépivaloylation sur modèles afin de déterminer les conditions optimales pour libérer l'amine (Schéma 126, Tableau 10).

Les différents essais, dont un nombre non exhaustif est décrit dans le Tableau 10, n'ont pas permis d'effectuer cette déprotection de la molécule modèle. Soit les conditions ne conduisent qu'au produit de départ, soit elles sont trop acides et conduisent à la formation du dimère indoline. Cette dépivaloylation est en cours d'étude au laboratoire.

Une piste méthodologique intéressante s'est imposée à nous lors de l'étude de la régiosélectivité de la pivaloylation des amines indoliques et de leur déprotection. Ceci fera l'objet du prochain chapitre. En effet, il est apparu qu'une amine *secondaire* pivaloylée pouvait se déprotéger dans les conditions de réduction de Birch. Ainsi, une substitution supplémentaire de notre amine pourrait nous permettre de déprotéger le groupement pivaloyle dans ces conditions. La dernière piste encourageante est étudiée par Olga Burchak (stagiaire postdoctorale) qui repose sur ce même principe de substitution supplémentaire de l'azote.

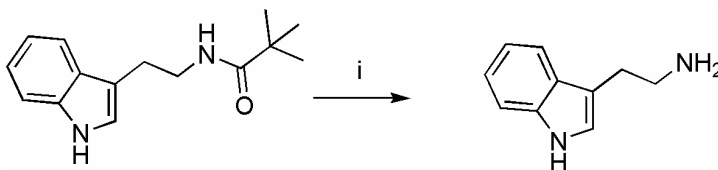


Schéma 126

entrées	conditions	observations	Référence associée
1	Li, naphthalène	réactif de départ	242
2	HCl 6N dans le propanol, reflux, 5 jours	réactif de départ	241(b)
3	HCl 6N dans le propanol, microondes, 200°C, 20 min	réactif de départ	241(b)
4	HCl 6N dans l'eau, t.a. 3 jours	réactif de départ	241(b)
5	HCl 12N, 30min, t.a	Dimère 100%	241(b)
6	SmI ₂ 2 éq., HMPA 20 éq., THF, t.a.	réactif de départ	
7	NaAlH ₄ , THF, 2 jours	réactif de départ	²⁴³

Tableau 10

²⁴³ Hubert, I. M. P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1944-1954.

IV- Conclusions

Nous avons mis au point une synthèse stéréosélective de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine *via* l'addition de l'indole sur la nitrone α -chirale (*S*)-**11**. Nous avons déterminé sans ambiguïté les configurations absolues des deux centres stéréogènes formés, par études nOe des produits finaux et diffraction des rayons X de la *N*-hydroxylamine indolique minoritaire intermédiaire **34b**.

Cette voie de synthèse a permis l'accès aux dérivés *N*-pivaloylés en 8 étapes à partir du (*S*)-glycidol commercial avec de 1,3 à 24% de rendement global. L'étape clé a été l'addition du noyau indolique sur la nitrone α -chirale (*S*)-**11** en milieu acide pour conduire à la formation de deux *N*-hydroxylamines indoliques diastéréoisomères (*R*,4*S*)-**34a** et (*S*,4*S*)-**34b**. Le meilleur rapport diastéréoisomérique (5:1) a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée avec une solution étherée d'HCl 2N dans un mélange 4:1 de MeOH/CH₂Cl₂. Cependant, le rendement global est resté modeste (50%) et la séparation a été tout aussi difficile à effectuer. Le développement d'une voie de synthèse alternative a permis de résoudre ce problème.

Afin de s'affranchir du problème de déprotection finale, de diminuer le nombre de séquences de protection-déprotection, et d'augmenter le rendement global des synthèses, nous nous sommes proposé de mettre au point une nouvelle synthèse multi-étapes des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine en utilisant l'aptitude de certains indoles *N*-protégés à se métaller régiosélectivement sur leur position 2. Les résultats préliminaires de ce travail seront présentés dans le chapitre IV.

Le développement de la voie de synthèse alternative nous a permis de mettre en évidence la pivaloylation chimiosélective de l'indole vis-à-vis du groupement *N*-benzylamine secondaire dans les composés (*R*,4*S*)-**52a** et (*S*,4*S*)-**52b** et de développer une nouvelle méthode de dépivaloylation des indoles, que nous allons maintenant développer.

CHAPITRE III

Mise au point d'une méthode de
dépivaloylation des noyaux indoliques

Chapitre III : Mise au point d'une méthode de dépivaloylation des noyaux indoliques

I- Les N-protections des noyaux indoliques

Le choix d'un groupement protecteur est une étape cruciale en synthèse multi-étapes. Afin de sélectionner le groupement protecteur le plus adapté à une synthèse envisagée, le chimiste doit prendre en compte différents facteurs tels que la compatibilité de ce groupement vis-à-vis des conditions expérimentales de la stratégie de synthèse, la compatibilité des conditions de protection/déprotection avec les fonctions présentes et à venir sur la molécule et l'orthogonalité éventuelle vis-à-vis d'autres groupements protecteurs. Pour répondre à tous les critères qui peuvent être imposés par la stratégie de synthèse, une large gamme de groupements sont proposés.

Le choix d'un groupement protecteur pour les noyaux indoliques est capital. En effet, ces hétérocycles aromatiques ont la propriété de dimériser en milieu acide. Ainsi, un groupement protecteur porté par l'hétéroatome peut permettre de diminuer voire supprimer cette réactivité particulière. De plus, un groupement protecteur adapté peut permettre la lithiation régiosélective de l'hétérocycle en position 2 vs la position 3, généralement plus réactive.

Afin de favoriser la lithiation en position 2 des noyaux indoliques, de nombreux groupements ont été mis au point. Les groupements protecteurs les plus utilisés dans ce but sont les dérivés arylsulfonylés, les carbamates, les groupements silylés et les amides.²⁴⁴ Les bases généralement utilisées pour déprotoner le noyau indolique et le faire réagir avec les partenaires électrophiles permettant ces protections sont des bases fortes telles que le *n*-butyllithium, les amidures de lithium ou l'hydrure de sodium.

Nous allons présenter dans ce chapitre les méthodes les plus courantes de protections des noyaux indoliques et les conditions de déprotection associées.

²⁴⁴ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, 3rd ed.; Wiley-Interscience: New-York / Weinheim, 1999, 615-631.

I-1- Protection par les groupements arylsulfonylés

Les groupements tosylo ou phénylsulfonylo sont très utilisés en chimie des indoles.^{136-138,161} En plus de l'accès facile et peu onéreux à leurs chlorures, ils forment généralement des produits solides et stables. Ils permettent d'éviter la dimérisation en milieu acide et l'addition électrophile sur la double liaison C²-C³.²⁴⁵ De plus, ils permettent d'orienter la formation de l'anion en position 2 sous l'action d'une base forte telle que les butyllithiums.²⁴⁶

La sulfonation de l'azote des noyaux indoliques nécessite des conditions basiques fortes. Pour permettre la sulfonation de noyaux indoliques fonctionnalisés, Ottoni *et al.* ont étudié la sulfonation d'indole en comparant différentes bases telles que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou encore la triéthylamine lors de cette réaction (Schéma 127).²⁴⁷

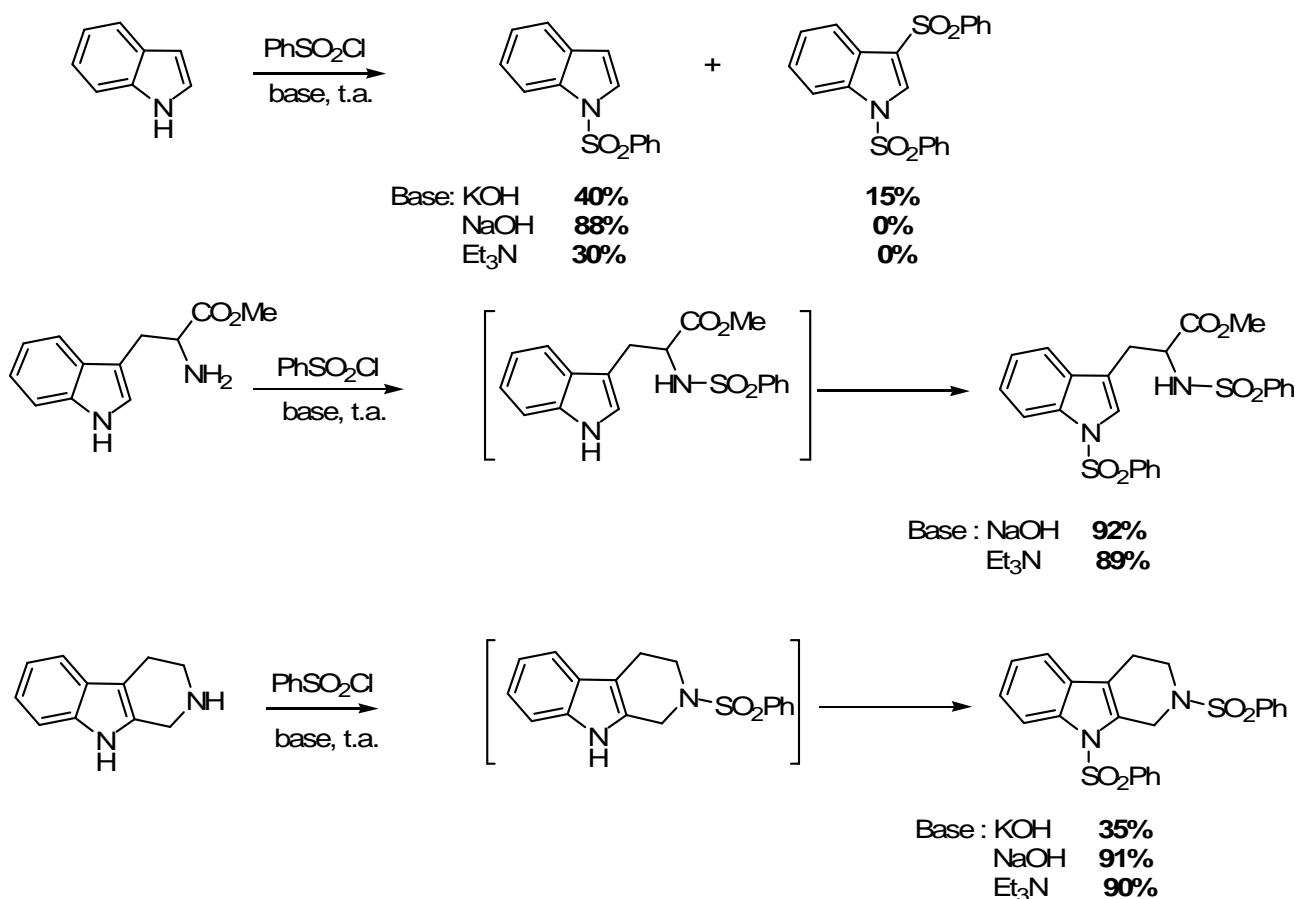


Schéma 127

²⁴⁵ (a) Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7447-7456. (b) Zhang, P.; Liu R.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3103-3106.

²⁴⁶ (a) Bergman J.; Venemalm, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3741-3744. (b) Gribble, G. W.; Fletcher, G. L.; Ketcha, D. M.; Rajopadhye, M. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 3264-3269.

²⁴⁷ Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915-13928.

Ces bases sont plus faibles que celles employées auparavant et permettent un traitement et une purification plus faciles des bruts réactionnels. L'utilisation de soude ou triéthylamine permet d'effectuer régiosélectivement la *N*-sulfonation, la soude offrant de meilleurs rendements. En testant ces conditions sur des dérivés de la tryptamine et de tétrahydro- β -carboline, ils ont pu étudier la chimiosélectivité de la réaction et ont mis en évidence une double protection des substrats. En effet, les amines primaires (tryptamine) ou secondaires (tétrahydro- β -carboline) sont plus nucléophiles que l'azote des noyaux indoliques, ce qui laisse penser que la protection de l'indole ne s'effectue qu'après protection complète de l'amine de la chaîne latérale. Il y a donc chimiosélectivité en faveur de ces amines vis-à-vis du noyau indolique.

La déprotection de ce groupement se fait classiquement par l'utilisation d'hydroxyde de potassium concentré.¹⁵⁵

I-2- Protection par les carbamates

La protection de l'azote des noyaux indoliques sous forme d'un carbamate et notamment par le groupement *tert*-butoxycarbonyle a connu ces dernières années un regain d'intérêt en raison de son caractère *ortho*-directeur.¹⁵⁶ La protection se fait dans des conditions basiques douces (Schéma 128).

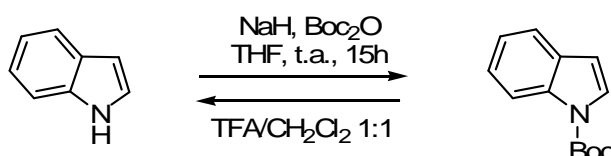


Schéma 128

La méthode la plus utilisée de déprotection de ce groupement requiert des conditions acides fortes telles que le mélange TFA/CH₂Cl₂ 1:1 mais n'est pas toujours applicable aux substrats complexes ou au contraire, aux indoles non substitués qui peuvent dimériser (Schéma 128). Des méthodes douces de déprotection de ce groupement ont été mises au point pour pallier ce problème.

Ainsi, en 1985, Rawal *et al.* ont montré qu'il est possible de déprotéger un noyau indolique uniquement par traitement thermique, sans solvant ni autres réactifs.²⁴⁸ La réaction se fait à 185°C et peut se suivre par l'observation du dégagement gazeux occasionné (Schéma 129).

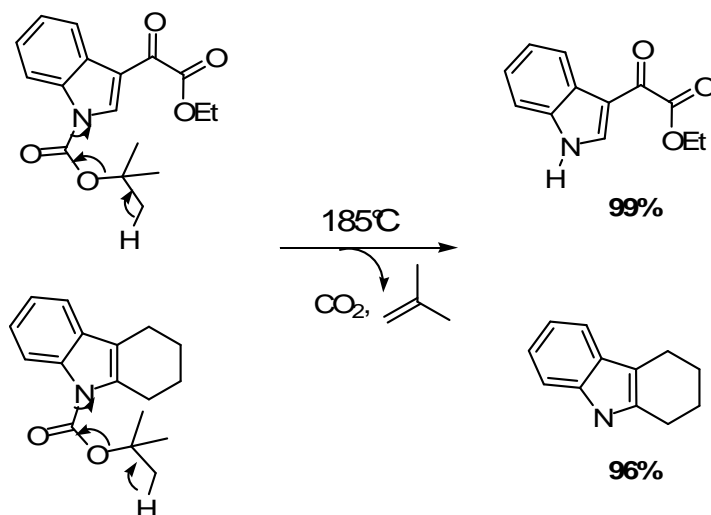


Schéma 129

En 1981, Hasan *et al.* ont étudié la déprotection de ce groupement dans des conditions basiques douces nécessitant l'utilisation de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol.^{156,249}

L'équipe de Coudert a mis au point en 2002 une méthode de déprotection mettant en jeu le fluorure de tétrabutylammonium. Cette méthode originale permet de déprotéger les noyaux indoliques dans des conditions très douces.²⁵⁰

Ce groupement *tert*-butoxycarbone est très utilisé à l'heure actuelle dans le cadre de l'étude de réactions palladocatalysées sur l'indole. Un exemple, décrit récemment par Denmark *et al.* est présenté dans le Schéma 130.²⁵¹

²⁴⁸ Rawal, V. H. ; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6141-6142.

²⁴⁹ Les auteurs ont fait référence à des résultats non publiés de 1980, décrivant la déprotection d'un noyau indolique 2-substitué par EtONa en 20 min. et à température ambiante.

²⁵⁰ (a) Jaquemard, U.; Bénétteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10039-10047. (b) Routier, S.; Sauge, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 589-591.

²⁵¹ (a) Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1440-1455. (b) Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandese, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1271-1275. (c) Labadie, S. S.; Teng, E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4250-4254.

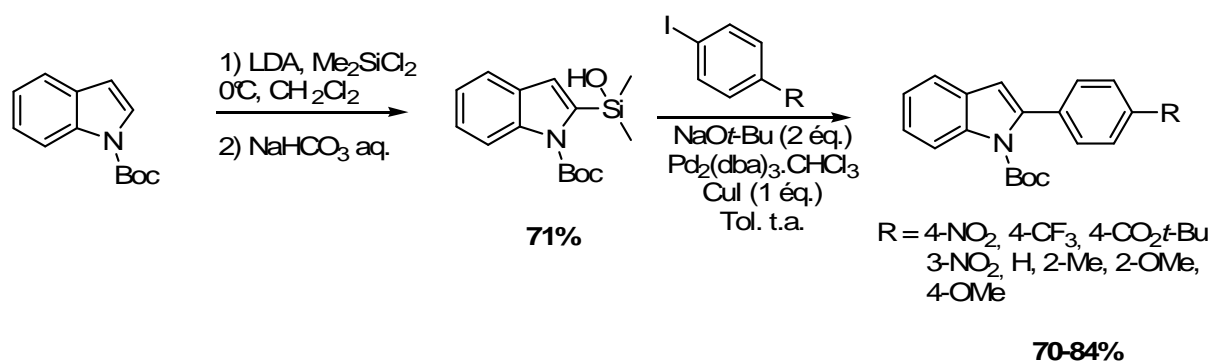


Schéma 130

I-3- Protection par les groupements silylés

La silylation des noyaux indoliques a été principalement utilisée afin de stabiliser les 3-halogénoindoles, qui sont instables s'ils ne sont pas *N*-protégés.¹³⁷ L'intérêt des 3-halogénoindoles réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés pour effectuer des échanges halogène-métal sur la position 3. En effet, dans le cas des noyaux indoliques non protégés, il existe une compétition entre la *N* et la *C*-alkylation selon la nature du métal utilisé. De plus, quand l'organométallique d'un indole *N*-protégé est formé par échange halogène-métal, il peut y avoir un réarrangement vers la métallation de la position 2. Ce réarrangement s'effectue à une température supérieure à -78°C.^{137,138}

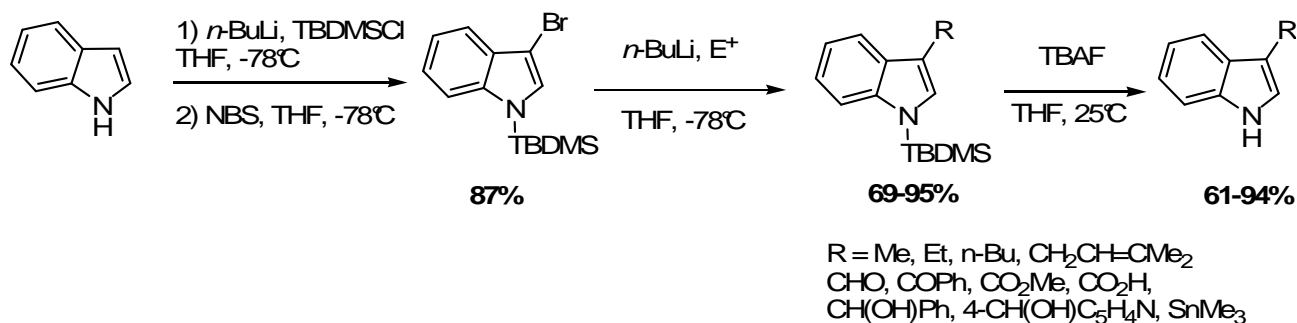


Schéma 131

Ainsi, les groupements silylés encombrants trouvent leur place dans la chimie de l'indole. Cette protection permet de stabiliser les dérivés halogénés formés. De plus, l'encombrement stérique qu'ils génèrent limite la réactivité de la position 2 dans l'éventualité d'un réarrangement thermodynamique de la position 3 vers la position 2. Leur déprotection par les fluorures est simple et efficace.

En 2002, Yang *et al.* ont utilisé le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle pour préparer l'acide 3-indolylboronique correspondant à partir du 3-bromoindole.²⁵² De la même façon, ils ont pu préparer le stannane de tri-*n*-butyle, dans le but de préparer une chimiothèque de pyrazines bis-indoliques (Schéma 132).

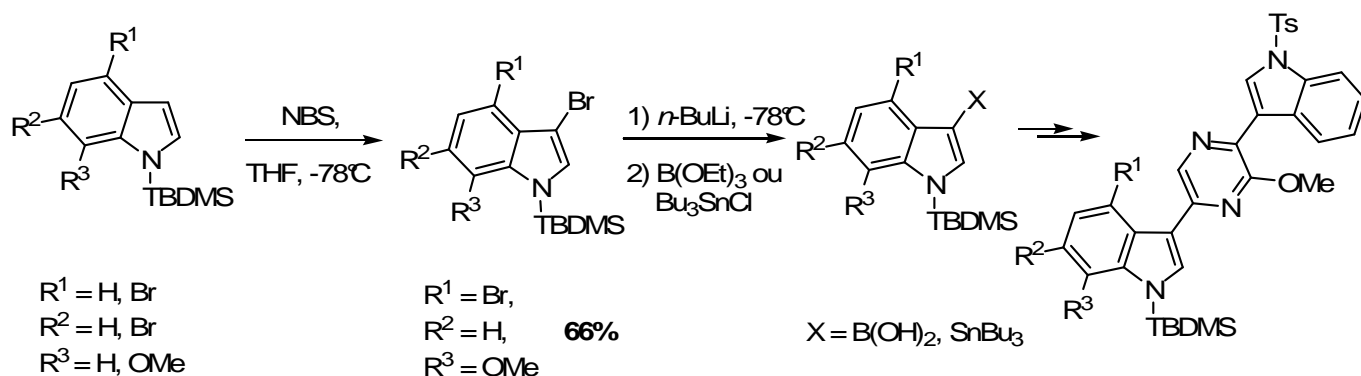


Schéma 132

I-4- Protection par formation d'amides : le groupement pivaloyle

Jusqu'en 2005, le groupement pivaloyle n'avait été utilisé sur les indoles que pour des études méthodologiques. En effet, en raison de l'encombrement stérique qu'il génère, et de manière analogue aux groupements silylés encombrants, il protège la position N¹ mais aussi la position C². Teranishi *et al.* l'ont utilisé, par exemple, pour étudier la réaction de Friedel-Crafts asymétrique intramoléculaire (Schéma 133).²⁵³

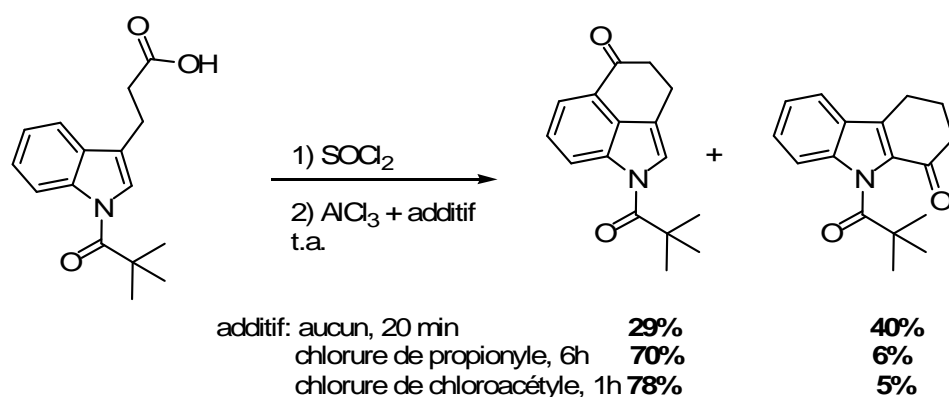


Schéma 133

²⁵² Yang, C. G.; Liu, G.; Jian, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9392-9396.

²⁵³ Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.-I.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8173-8176.

Ils ont montré que l'encombrement stérique engendré par le pivaloyle favorisait la réaction avec le centre C⁴, plutôt qu'avec le centre C² généralement impliqué.

En 2007, Stuart *et al* ont utilisé la propriété du groupement pivaloyle de protéger la position C² des noyaux indoliques dans le cadre de l'étude de leur couplage palladocatalysé avec le benzène. Cette réaction a été comparée à celle effectuée avec des noyaux indoliques *N*-acylés, moins encombrés (Schéma 134).²⁵⁴

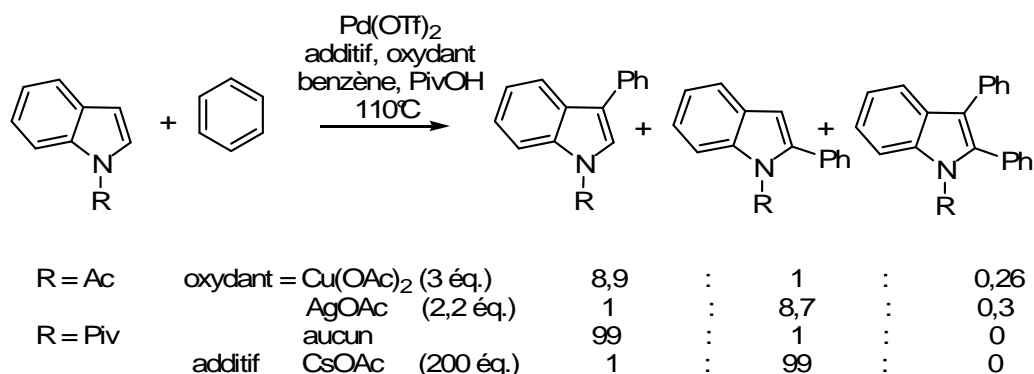


Schéma 134

Quand la réaction est effectuée sur un indole *N*-acylé, la présence d'un oxydant est nécessaire. La nature de l'oxydant va jouer sur la régiosélectivité de la réaction. Les rendements s'échelonnent de 78% à > 99,5% avec une concentration de 10% molaire en palladium. Les temps de réaction vont de 5 à 24 h. Dans le cas de l'indole *N*-pivaloylé, aucun additif ni oxydant n'est nécessaire au déroulement de la réaction si ce n'est pour inverser la régiosélectivité de la réaction. Il est nécessaire alors d'utiliser 200 équivalents d'acétate de césium pour une concentration de 20% molaire en palladium pendant 3h de réaction mais le taux de conversion est seulement de 15%. Ce faible taux de conversion s'explique par le fait que la position 2 est très encombrée par le groupement pivaloyle. En effet, dans le cas où l'on favorise la réaction sur la position 3 en n'ajoutant aucun additif ou oxydant (et qui nécessite 300% molaire en palladium) la réaction s'effectue avec une totale régiosélectivité et un taux de conversion de 100% sur 3h.

Le groupement pivaloyle présente donc un intérêt particulier dans la chimie des noyaux indoliques en raison de sa propriété à protéger la position C². Cependant, le groupement pivaloyle est difficile à éliminer et ce facteur est probablement responsable de sa faible utilisation en tant que groupement protecteur du noyau indolique.

²⁵⁴ (a) Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073. (b) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.

En 2005, Menéndez *et al.* ont décrit une méthode efficace de dépivaloylation des noyaux indoliques simples et fonctionnalisés par le diisopropylamidure de lithium (Schéma 135).²⁵⁵

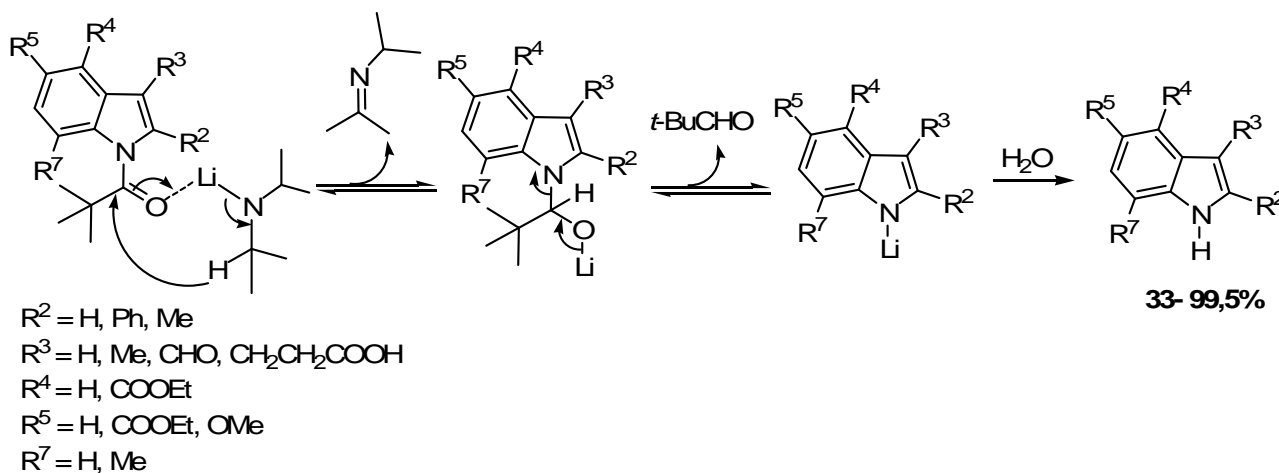


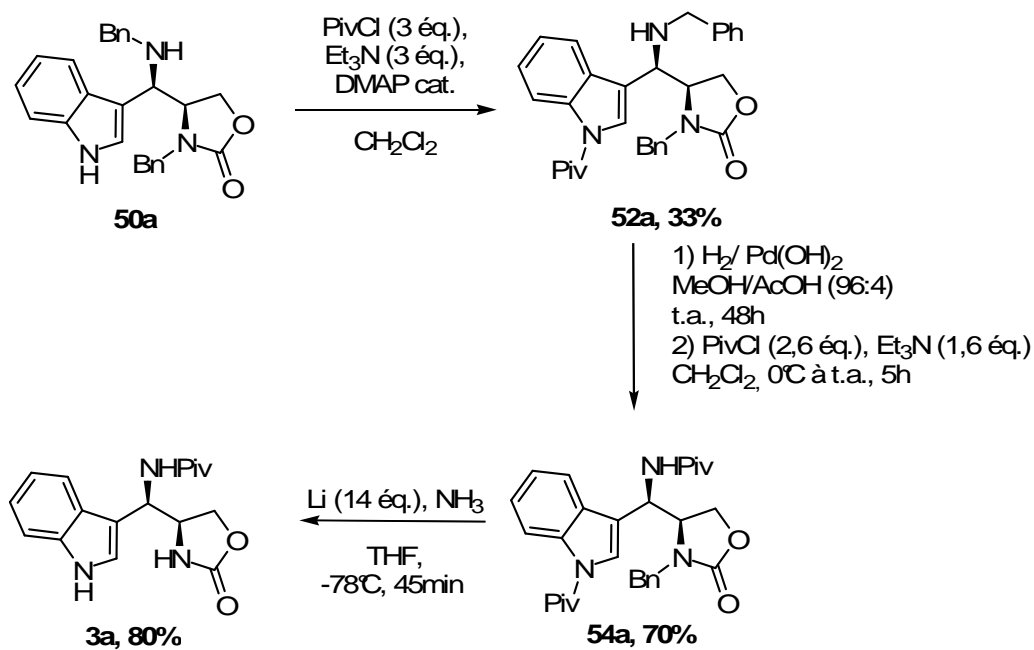
Schéma 135

Cette méthode est basée sur un transfert d'hydrure de type Meerwein-Ponndorf-Verley²⁵⁶ du diisopropylamidure de lithium vers le carbonyle du groupement pivaloyl puis libération du *N*-lithioindole.

Dans le cadre de la synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine, nous avons observé que la pivaloylation des amines benzyliques **39** dans les conditions de pivaloylation des amines secondaires conduisait exclusivement à la synthèse d'un dérivé indolique *N*-pivaloylé. Ce noyau indolique a ensuite pu être déprotégé dans les conditions de Birch en même temps que le groupement benzyle de l'oxazolidinone (Chapitre II).

²⁵⁵ Avendano, C.; Domingo, S. J.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2005**, 1, 107-110.

²⁵⁶ (a) Jackman; L. M.; Mills, J. A. *Nature* **1949**, 164, 789-790. (b) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138-143.



Sch\u00e9ma 136

Nous avons alors voulu \u00e9tudier plus en d\u00e9tails cette r\u00e9action de d\u00e9pivaloylation ainsi que la chimios\u00e9lectivit\u00e9 de la pivaloylation d'amines indoliques. Nous avons enfin voulu v\u00e9rifier la possibilit\u00e9 de l'utiliser en tant que groupement *ortho*-directeur des lithiations de l'indole.

II- Présentation des résultats

II-1- Protection / déprotection des noyaux indoliques simples

➤ Détection des indoles pivaloylés en RMN

Les noyaux indoliques pivaloylés présentent un spectre particulier en RMN du proton. En effet, la proximité du groupement carbonyle provoque un déblindage des signaux des protons H² et H⁷ du noyau indolique (Figure 43).

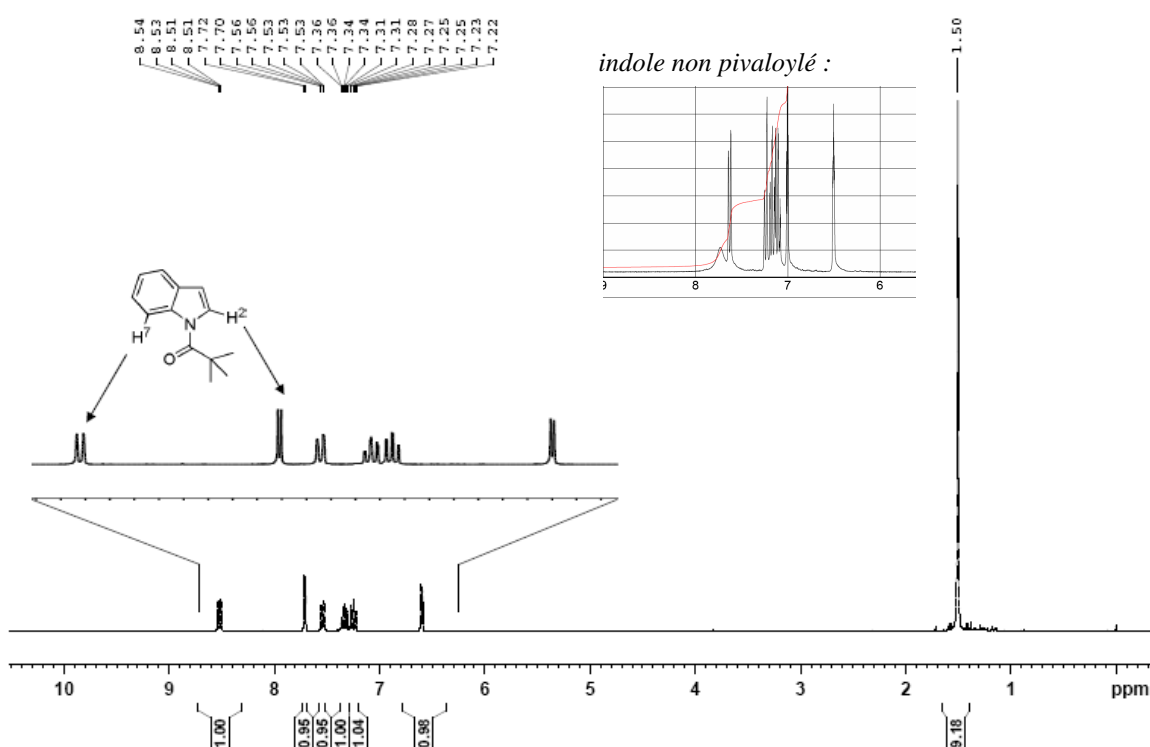


Figure 43 : mise en évidence de la pivaloylation du noyau indolique

➤ Etude des noyaux indoliques simples, 3-, 5- et 6-substitués

La pivaloylation des indoles a été effectuée dans les conditions de pivaloylation des amines secondaires, en présence de 3 équivalents de chlorure de pivaloyle, 3 équivalents de triéthylamine et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane à température ambiante.^{254a} La déprotection du groupement pivaloyle a été effectuée dans les conditions de réaction de Birch, en présence de 7 équivalents de lithium.



Schéma 137

entrées	composé	indoles	Protection ^a	Composé pivaloylé	Déprotection ^b
			Rdt RMN; Rdt isolé		Rdt RMN; Rdt isolé
1	55	Indole	>99% ; >99%	62	≥99% ; ≥99%
2	56	5-chloro	>99%	63	≥99% ; 69% (recrist.)
3	57	5-bromo	>99% ; 51%	64	Indole débromé (quant.) ; 62%
4	58	6-chloro	>99% ; n.c. ^a	65	n.c. ^a
5	59	5-méthoxy	66% (>99%) ^b ; 80%	66	n.c. ^c ; 53% ^c
6	60	3-méthyl	75% ^b ; 72%	67	n.c. ^{c,d}
7	61	3-carboxy	n.c. ^e ; 50%	68	n.c. ^{c,d}

a : instable lors de purifications

b : temps de réaction de 70h.

c : présence de dérivés indoliques réduits

d : pas de purification du mélange possible

e : mélange complexe

n.c. : « non connu »

Tableau 11

La méthode de pivaloylation utilisée est compatible avec toutes les fonctions testées. L'analyse des résultats montre que la méthode de dépivaloylation conduit efficacement aux indoles correspondants dans le cas où ceux-ci sont stables dans les conditions de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (entrées 1, 2 et 5). De plus, dans certains cas, la présence de composés indoliques réduits tels que les di- et tétrahydroindoles rend toute recristallisation difficile (entrées 5, 6 et 7). En effet, ces sous-produits recristallisent partiellement en même temps que les substrats désirés. Il n'est pas étonnant que la présence d'halogènes ne soit pas compatible avec la présence de lithium, notamment dans le cas du 3-bromoindole, puisqu'ils peuvent s'échanger facilement avec le lithium (entrée 3). En ce qui concerne le 3-formylindole (entrée 7), les conditions fortement basiques de cette méthode

conduisent à un mélange complexe de produits avec présence d'indole réduit en di- et tétrahydroindoles.¹⁵⁸

Pour expliquer cette réaction de dépivaloylation, deux mécanismes peuvent être supposés.

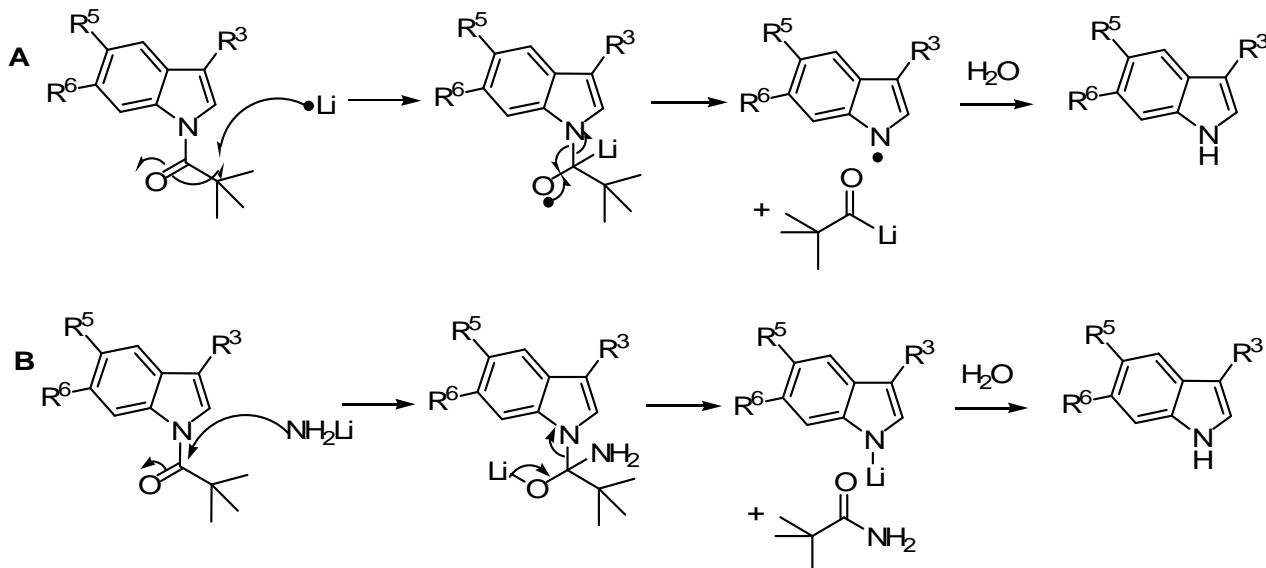


Schéma 138

La déprotection peut s'effectuer *via* un transfert monoélectronique comme dans la réaction de Birch (Schéma 138, **A**). Cependant, il est possible que ce soit la formation d'amidure de lithium qui provoque cette dépivaloylation par attaque nucléophile sur le carbonyle pour conduire au *N*-lithioindole (Schéma 138, **B**).

Nous avons vu que cette méthode permet de dépivaloyer des molécules indoliques complexes, comme lors de la synthèse de dérivés de l'azaelliptoxine. Nous allons maintenant nous intéresser à la chimiosélectivité observée lors de la modification de la voie de synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine.

II-2- Etude de la chimiosélectivité de la méthode

➤ Protection par le groupement pivaloyloyle

Dans l'étude de la synthèse de dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine, nous avons pu constater que la protection par le groupement pivaloyloyle se faisait chimiosélectivement sur le noyau indolique plutôt que sur l'amine benzylique, pourtant plus nucléophile. Ce résultat peut

être expliqué par l'encombrement stérique important créé autour de l'amine par le groupement benzyle, le noyau indolique et la *N*-benzyloxazolidinone. Nous avons décidé d'étudier ce paramètre par une étude succincte de la pivaloylation de *N*-benzyl-(indol-3-ylméthyl)-amines.

Dans un premier temps, nous avons étudié la pivaloylation compétitive de l'indole et de la *N*-benzyl-*N*-méthylamine **69**. Pour cela, les deux substrats de départ (1 éq. d'indole et 1 éq. de *N*-benzyl-*N*-méthylamine) ont été mis en réaction avec 1 éq. de chlorure de pivaloyle et 1 éq. de triéthylamine, en présence de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante.

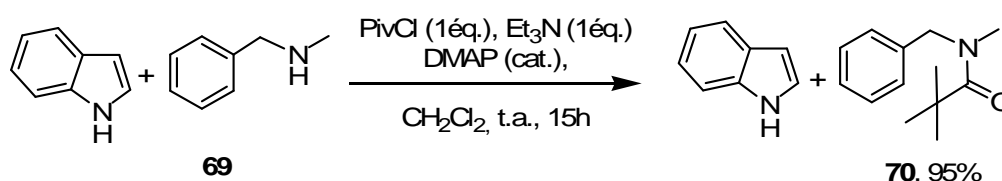


Schéma 139

Nous avons n'avons obtenu que la *N*-benzyl-*N*-méthylamine *N*-pivaloylée **70** et nous avons récupéré intégralement l'indole mis en réaction.

Cette observation a été vérifiée sur la tétrahydro- β -carboline **71**, en version intramoléculaire. Dans les conditions usuelles de pivaloylation des amines secondaires (3 éq. PivCl, 3 éq. Et₃N), que nous avons utilisées dans le cadre de la synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine, seule la fonction amine secondaire a été pivaloylée (Schéma 136).

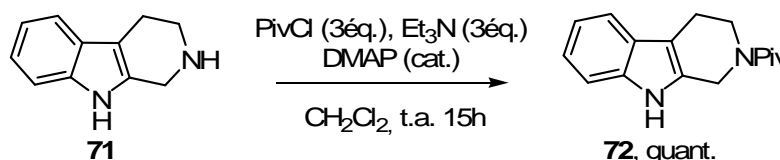


Schéma 140

Nous pouvons conclure de ces deux résultats que la pivaloylation se fait préférentiellement sur une amine secondaire peu encombrée plutôt que sur le noyau indolique.

Afin de généraliser ces observations et de comprendre la pivaloylation du noyau indolique vs l'amine benzylique que nous avons préalablement observée, nous avons poursuivi notre étude sur des *N*-benzyl-(indol-3-ylalkyl)-amines différemment encombrées.

Pour cela, nous avons préparé les composés **73** et **75** pour lesquels l'amine benzylique ne présente pas le même encombrement stérique. Le composé **73** a été synthétisé *via* une amination réductrice mettant en jeu le 3-formylindole et la benzylamine (Schéma 141).

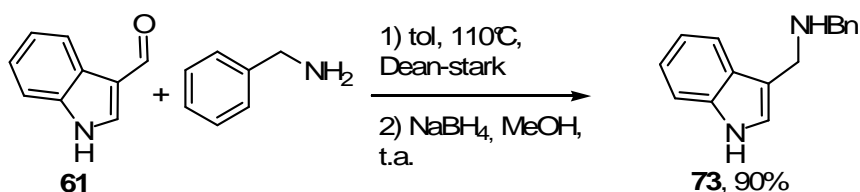


Schéma 141

Le composé **75** a été préparé selon la méthodologie d'addition nucléophile des indoles sur les nitrones mise au point au laboratoire.²⁰⁰ La nitronne **43** a été synthétisée par addition nucléophile de *N*-benzylhydroxylamine sur le propanal en présence d'un excès de sulfate de magnésium dans le dichlorométhane, puis elle a été mise en réaction avec l'indole en milieu acide pour conduire à la *N*-benzylhydroxylamine indolique correspondante. Cette *N*-hydroxylamine a ensuite été réduite dans les conditions de réduction des *N*-hydroxylamines benzylique par une solution acide de chlorure de titane (III) pour conduire à l'amine **64** (Schéma 142).

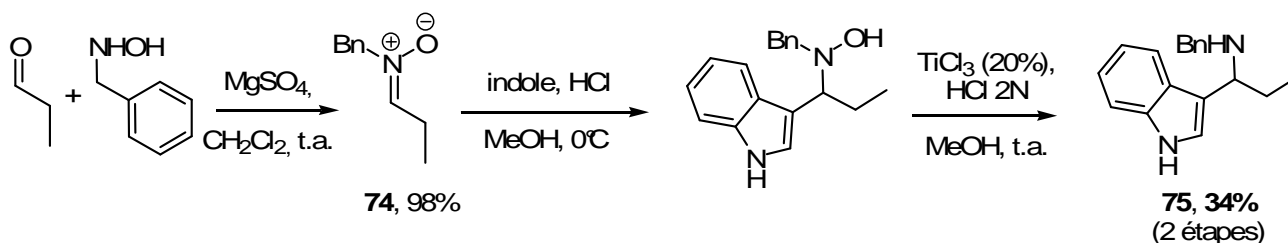


Schéma 142

Les molécules **73** et **75** ont été mises dans les conditions de pivaloylation précédemment développées. Les résultats sont résumés dans le Schéma 143.

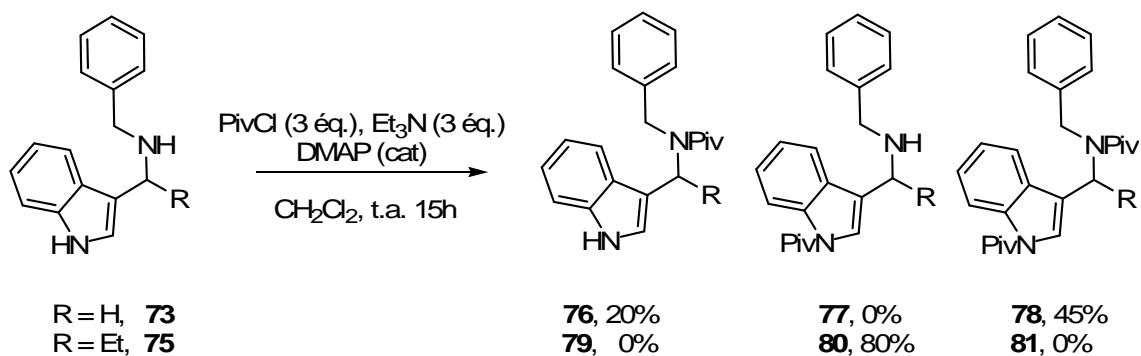


Schéma 143

Les rendements indiqués sont des rendements calculés sur les spectres RMN ^1H des produits bruts, en raison des difficultés à purifier les produits.

Dans ces conditions, la pivaloylation du composé **73** a conduit à la formation d'un mélange de composés mono- et dipivaloylés **76** et **78**, ce dernier étant majoritaire. Le composé monopivaloylé **76** résulte de la pivaloylation de l'amine benzylique. Nous pouvons donc supposer que l'indole ne sera pivaloylé qu'après l'amine.

Lorsque cette l'amine benzylique est plus encombrée, ici par un groupement éthyle comme dans le produit **75**, nous n'obtenons qu'un seul produit monopivaloylé **80** résultant de la protection de l'indole. En se basant sur les observations précédemment effectuées, nous pouvons supposer que l'amine n'a pas été protégée en raison de l'encombrement stérique. On peut supposer que ce composé résulte d'une décompression stérique qui permet au groupement pivaloyle de migrer vers l'atome d'azote du noyau indolique (Figure 44).

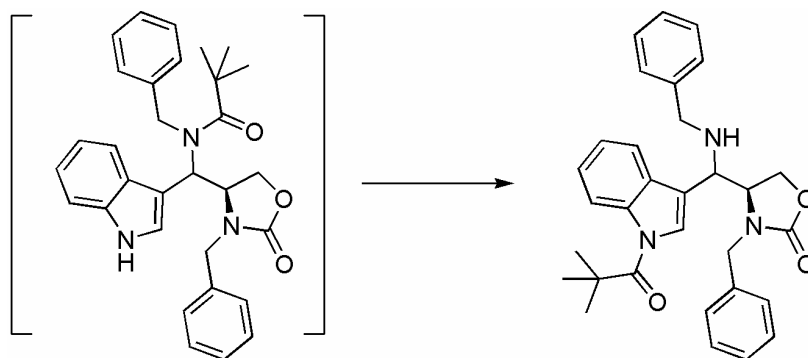


Figure 44 : hypothèse de décompression stérique

➤ *Déprotection du groupement pivaloyle*

La réaction de Birch qui a permis de débenzyler l'oxazolidinone de **49** lors de la synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine a aussi permis de dépivaloyer le noyau indolique. Cependant, l'amine pivaloylée n'a pas été déprotégée par cette réaction. Pour que la réaction soit complète, 14 équivalents de lithium ont été nécessaires.

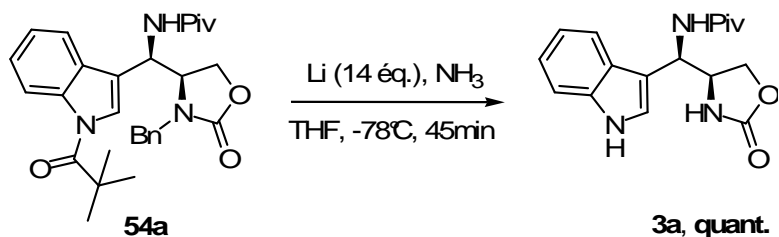


Schéma 144

Nous avons donc souhaité vérifier la chimiosélectivité de cette méthode de dépivaloylation, qui a permis de déprotéger un noyau indolique sans déprotéger l'amine préalablement pivaloylée. Ainsi nous avons engagé la tryptamine N-pivaloylée **82** et la tétrahydro-β-carboline N-pivaloylée **72** dans les conditions de dépivaloylation développées.

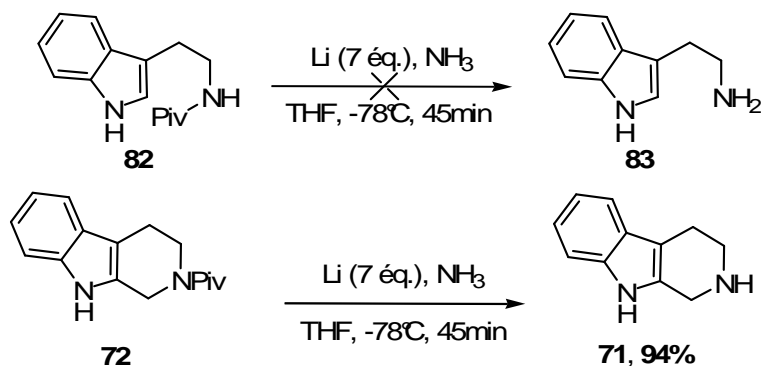


Schéma 145

Lorsque la tryptamine pivaloylée **82** est mise dans les conditions de Birch, le réactif est intégralement récupéré. Cette réaction ne coupe donc pas la liaison amide secondaire. Cependant, lorsque la β-carboline N-pivaloylée **72** a été mise dans les mêmes conditions, elle se retrouve déprotégée. Cette réaction a donc pu couper cette liaison amide tertiaire.

Nous pouvons alors supposer que la chimiosélectivité de cette dépivaloylation se fait en fonction du niveau de substitution de l'amine de départ. Par hypothèse, une amine primaire pivaloylée ne se déprotège pas, contrairement à une amine secondaire pivaloylée.

Cette chimiosélectivité doit être exemplifiée afin de conduire à des conclusions plus précises.

➤ *Essais de lithiation en position 2 des noyaux indoliques N-pivaloylés*

L'intérêt d'étudier le groupement pivaloyle en tant que groupement *ortho*-directeur de la lithiation de l'indole réside dans le fait qu'il peut être facilement introduit et déprotégé selon la méthode développée.

Nous avons donc voulu tester la capacité des *N*-pivaloylindoles à se métaller en position 2. Pour cela, nous avons mis notre molécule dans les conditions de lithiation des indoles *N*-protégés afin de générer le *N*-pivaloyl-2-lithioindole correspondant. Afin de valider la formation de ce dernier, divers essais d'alkylation en position 2 ont été effectués, en présence d'électrophiles tels que l'eau deutériée, le méthanol deutérié ou l'iodure de méthyle. Dans tous les cas, le *N*-pivaloylindole de départ est récupéré de manière quasi-quantitative. Lorsque l'indole est mis en réaction avec le diisopropylamidure de lithium, utilisé comme base pour former le *N*-sulfonyl-2-lithioindole,¹³⁸ le groupement pivaloyle a été éliminé, ce qui est en accord avec résultats observés par Menéndez et coll. (Schéma 146).²⁵⁵

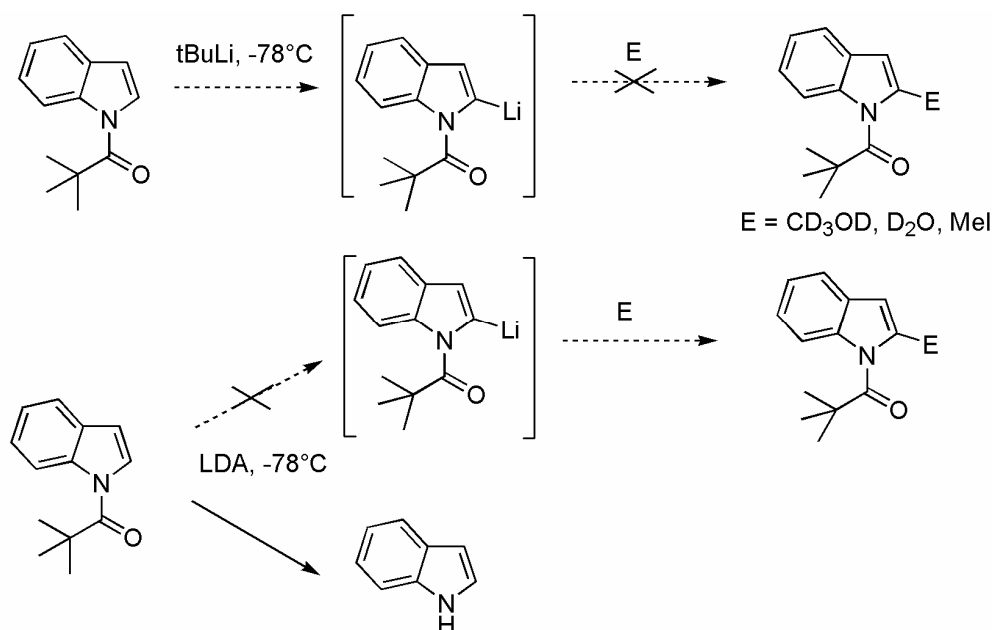


Schéma 146

Suite aux résultats obtenus, nous avons conclu que le groupement pivaloyle n'était pas un groupement *ortho*-directeur de la lithiation de l'indole.

III- Conclusions

Nous avons mis au point et étudié une méthode de pivaloylation / dépivaloylation des noyaux indoliques après l'avoir observé lors de notre synthèse. Cette nouvelle réactivité des *N*-pivaloylindoles nous a permis d'étudier la chimiosélectivité de la protection et de la déprotection mise en jeu, sur différents substrats.

Cette étude succincte nous a permis, de plus, de nous ouvrir des portes concernant la dépivaloylation de nos produits finaux. Ces premières observations sont prometteuses concernant la dépivaloylation finale de la position 11 des dérivés de l'azaelliptitoxine. Si l'observation de la dépivaloylation chimiosélective des amides tertiaires est généralisée, nous pourrions donc alkyler l'amide en position 11 pour pouvoir la déprotéger ensuite (Schéma 147).

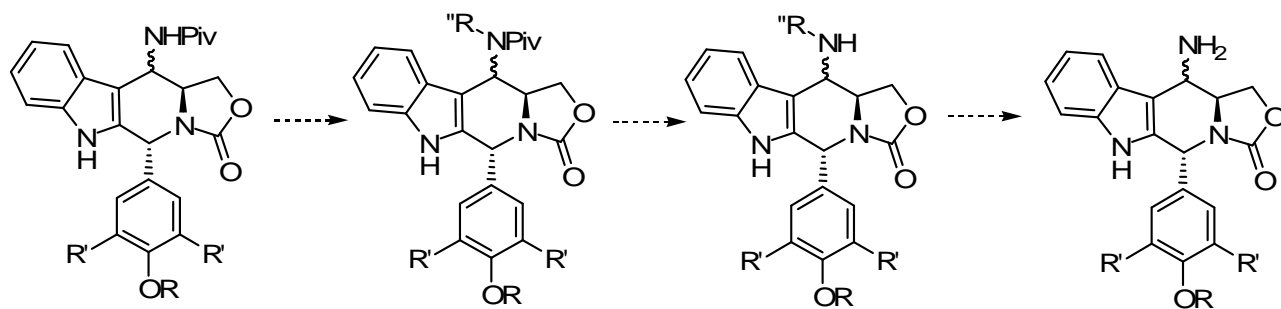


Schéma 147

CHAPITRE IV

Etude préliminaire d'une voie de synthèse
via le motif 2-indolylméthanamine

Chapitre IV : Etude préliminaire d'une voie de synthèse via le motif 2-indolylméthanamine

I- Introduction bibliographique

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire s'intéresse à la réaction des nitrones avec les noyaux indoliques, qui permet un accès facile aux motifs 3-indolylméthanamines largement rencontrés dans des structures de composés bioactifs. Il a été montré que cette méthodologie pouvait conduire à des structures de type 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoéthane en utilisant une nitronne α -aminée. L'accès à ce motif, actuellement difficile à préparer par d'autres méthodes, a permis d'accéder à plusieurs familles d'alcaloïdes bis-indoliques d'origine marine.^{154,231}

Dans le cadre de cette thèse, nous avons montré que l'application de cette méthodologie à une nitronne α -chirale possédant le motif oxazolidin-2-one permettait d'accéder à une gamme de dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine (Figure 45).

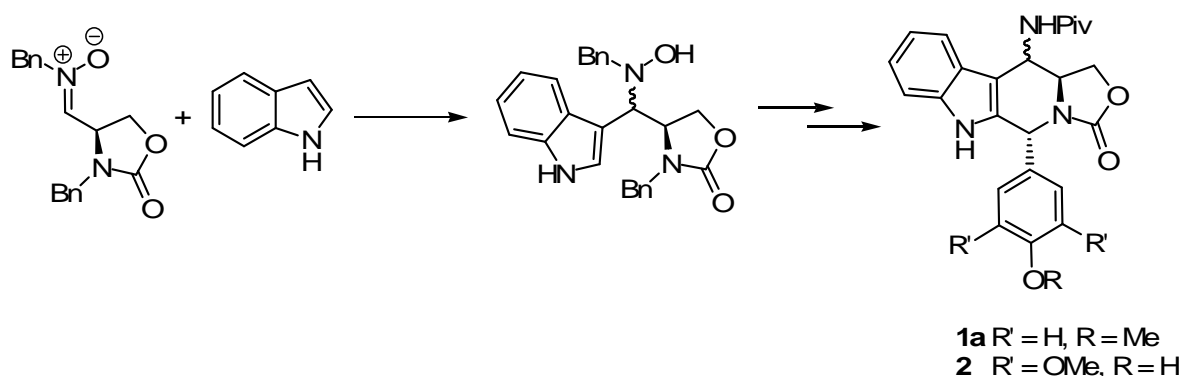


Figure 45

Cependant, si cette réaction clé a permis d'atteindre l'objectif principal de ce travail de thèse, elle s'est aussi avérée être l'étape limitante de la voie de synthèse développée. Pour pallier ce problème, nous avons imaginé une nouvelle stratégie de synthèse, conduisant à la formation d'un intermédiaire clé 2-indolylméthanamine possédant la majorité des fonctionnalités présentes dans les molécules cibles. Cet intermédiaire pourrait être issu de l'addition nucléophile d'un

2-métalloindole sur un partenaire électrophile de type imine activée, présentant des structures de nitronne ou d'ion iminium *via* une oxazolidine (Figure 46).

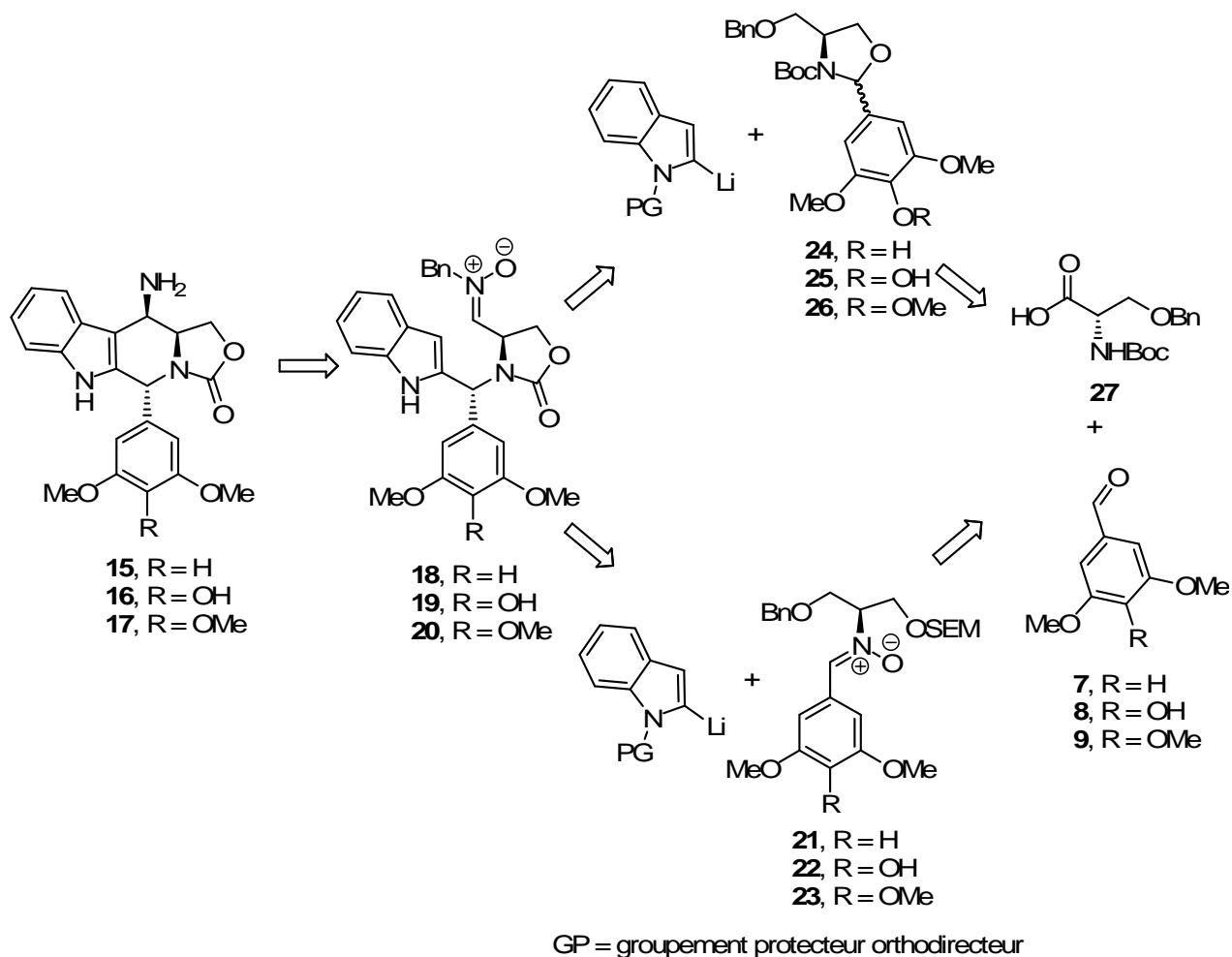


Figure 46

I-1 Métallation régiosélective des noyaux indoliques

Afin de développer cette stratégie de synthèse à partir de l'indole non substitué en position 3, il est nécessaire d'activer la position 2 de façon à la faire réagir régiosélectivement. De nombreuses études méthodologiques ont permis de conduire à une activation régiosélective de la position 2 *vs* la position 3 de l'indole. Dans les années cinquante, Shirley et Roussel ont montré que le *N*-méthylindole pouvait se lithier régiosélectivement en position 2 sous l'action du *n*-butyllithium.²⁵⁷ Le dérivé ainsi métallé peut réagir avec divers électrophiles pour conduire aux

²⁵⁷ Shirley, D. A.; Roussel, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 375-378.

composés indoliques 2-substitués. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale de la minovine (Schéma 148).²⁵⁸

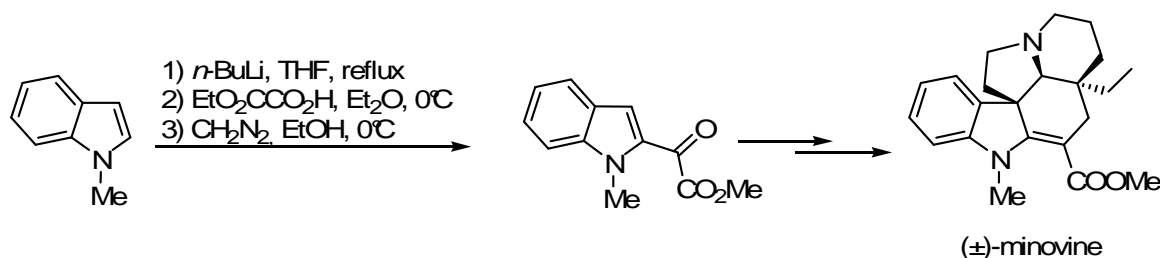


Schéma 148

Cependant, ce groupement méthyle ne pouvant être éliminé, l'utilisation de cette méthodologie a été limitée à la synthèse de composés indoliques *N*-méthylés. Les 2-lithioindoles pouvant être des intermédiaires-clés dans les synthèses de composés indoliques 2-substitués, Sundberg et Russel ont testé une variété de groupements protecteurs permettant la lithiation en position 2 et pouvant être enlevés aisément.¹⁵⁵ Parmi les différents groupements étudiés, le benzènesulfonyle présentait l'intérêt d'être facilement introduit et pouvait être éliminé en conditions douces. D'autres groupements *ortho*-directeurs ont été découverts par la suite comme cela a été précédemment décrit dans ce manuscrit (p 78).

Parmi eux, les groupements carboxylate de lithium, *tert*-butoxycarboxyle, arylsulfonyle, ou *N,N*-diméthylaminométhyle sont les plus utilisés (Rappel : Figure 20).

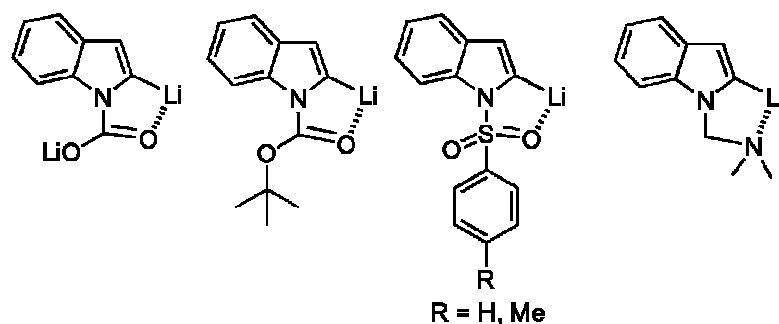


Figure 20 : Les principaux groupes *ortho*-directeurs de l'indole

²⁵⁸ Ziegler, F. E.; Spitzner, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7146-7149.

I-2 Réaction des 2-lithioindoles avec les composés à double liaison C=N

L'addition de 2-lithioindoles aux composés à double liaisons C=N est très peu exemplifiée dans la littérature. Dans le cadre de la préparation de motif 2-indolylméthanamine, on ne trouve que quelques réactions très disparates applicables uniquement à des substrats bien précis.

➤ *Addition de 2-lithioindoles aux imines*

Le groupement phénylesulfonyle a toujours été utilisé pour effectuer la lithiation en position 2 de l'indole afin de faire réagir le 2-lithioindole sur les imines.²⁵⁹ Dans le cadre de la synthèse de β -carbolines, Love *et al* l'ont additionné à une variété de *N*-tosylimines afin de substituer la position 2 d'un indole 3-substitué (Schéma 149).

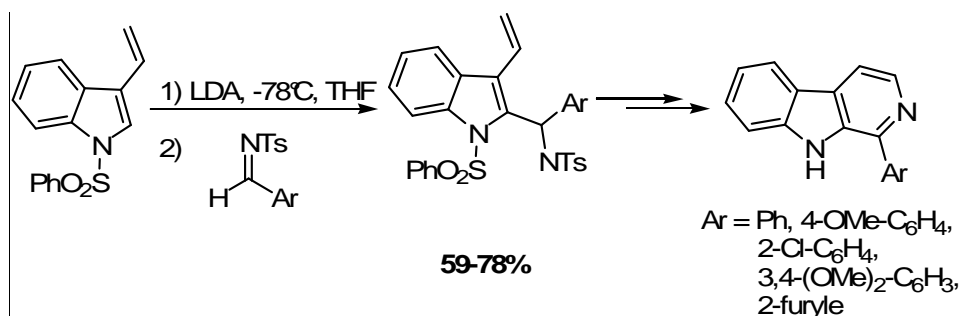


Schéma 149

Très récemment, Cheng *et al.* ont fait réagir des 2-lithioindoles *N*-phénylesulfonylés avec des *N*-tosylimines énantio-pures pour conduire aux adduits correspondants avec d'excellents rapports diastéréoisomériques (Schéma 150).²⁶⁰

²⁵⁹ Love, B. E.; Raje, P. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3219-3222.

²⁶⁰ Cheng, L. C.; Liu, L.; Sui, Y.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1833-1843.

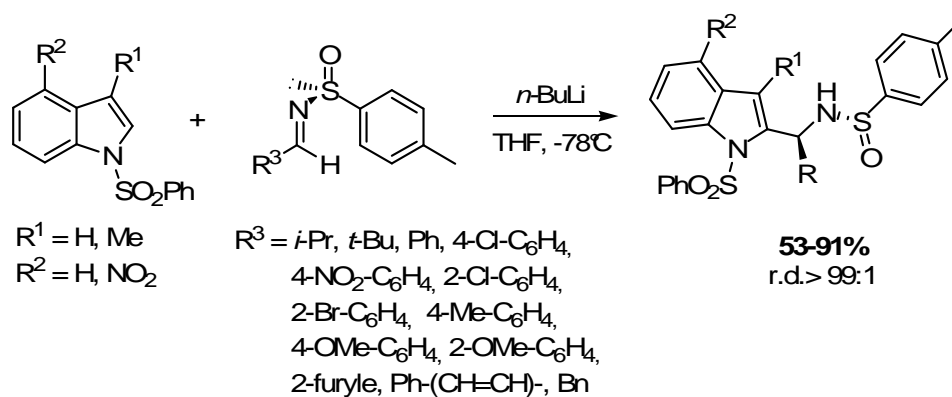


Schéma 150

➤ *Addition de 2-métalloindoles aux sels d'iminiums*

En protégeant l'indole par le groupement *t*-butoxycarboxyle, Comins *et al.* ont préparé régiosélectivement le bromure de 2-indolylmagnésium, puis l'ont mis en réaction avec un sel d'acyliminium cyclique pour conduire à l'adduit correspondant avec 78% de rendement (Schéma 151).¹⁵³

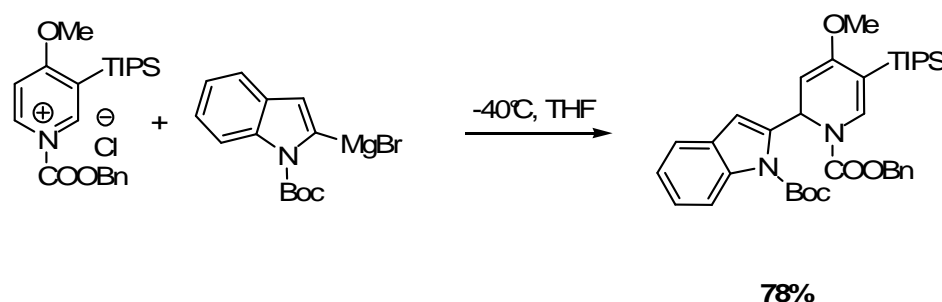


Schéma 151

Les auteurs ont montré que cette réaction n'avait pas lieu avec un *N*-phénylsulfonylindole. A notre connaissance, cette réaction est la seule décrite mettant en jeu un 2-métalloindole et un sel d'iminium.

➤ *Addition de 2-métalloindoles aux hydrazones*

Le seul exemple trouvé dans la littérature mettant en jeu un 2-métalloindole et une hydrazone a été décrit par Enders *et al.*²⁶¹ Les auteurs ont utilisé la (*S*)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine (SAMP) comme inducteur de chiralité dans une

²⁶¹ Enders, D.; Del Signore, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 747-751.

attaque nucléophile du *N*-méthyl-2-lithioindole sur le propanal pour conduire à l'adduit correspondant avec un très bon excès diastéréoisomérique (Schéma 152).

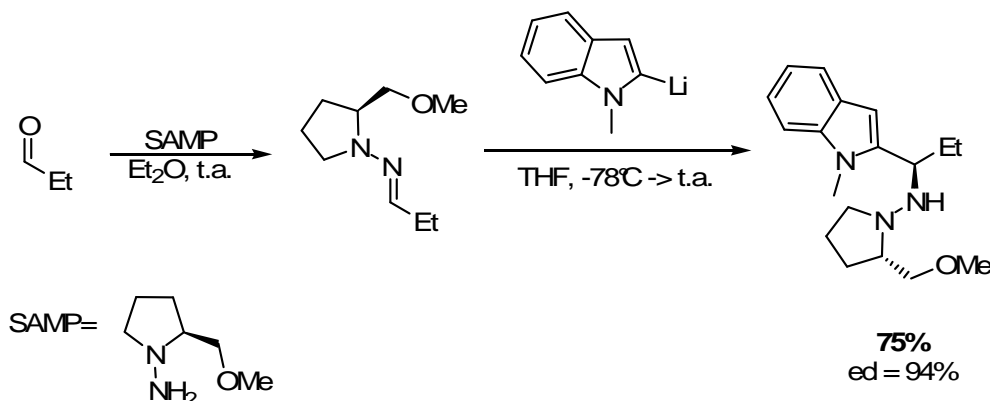


Schéma 152

A notre connaissance il n'existe pas d'exemple de réaction de 2-métalloindole avec des oximes ou avec leurs éthers.

➤ *Addition de 2-lithioindoles aux nitrones*

La réaction de 2-lithioindoles aux *N*-benzylnitrones a été brièvement étudiée dans notre laboratoire dans le cadre du développement d'une stratégie de synthèse des eudistomines (Figure 47).²⁰⁰

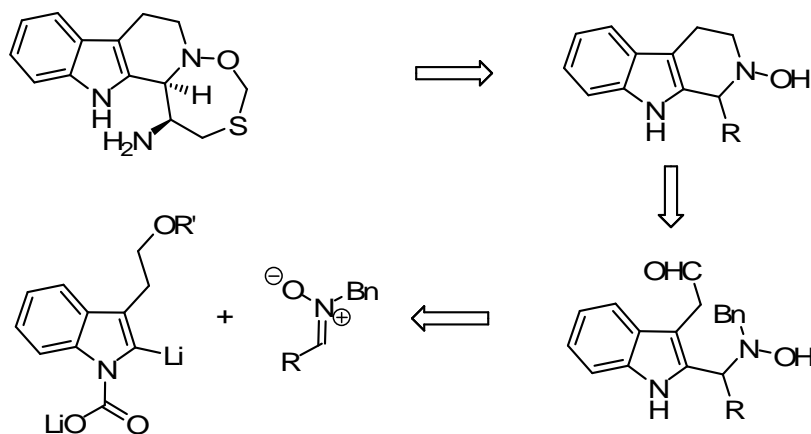


Figure 47

En effet, l'analyse rétrosynthétique alors proposée impliquait la formation d'une 2-alkyl-*N*-hydroxylamine indolique obtenue par addition d'un 2-lithioindole 3-substitué à une

N-benzylnitro. L'application de cette méthodologie pouvait conduire, après transformations adéquates du composé clé, à la tétrahydro- β -carboline-*N*-hydroxylée intermédiaire.

Parmi les groupements *ortho*-directeurs disponibles, le choix s'était porté sur l'utilisation du carboxylate de lithium qui présente l'intérêt de se déprotéger *in situ* lors du traitement aqueux de la réaction.^{140b}

II- Stratégie de synthèse envisagée

Dans le cadre de la recherche de nouvelles voies d'accès aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine, notre choix s'est porté sur le développement d'une stratégie basée sur l'addition nucléophile d'un 2-métalloindole sur un intermédiaire de type imine activée.

Selon l'analyse rétrosynthétique décrite dans la Figure 46 (p. 172), les dérivés 11-aminés **15**, **16** et **17** pourraient être obtenus par addition nucléophile intramoléculaire de la position 3 du noyau indolique sur les nitrones **18-20**. Ces nitrones pourraient être synthétisées selon deux voies de synthèse basées sur l'addition d'un 2-métalloindole à deux partenaires électrophiles différents. Les deux partenaires électrophiles envisagés sont les nitrones chirales **21-23** et des sels de *N*-acyliminiums formés *in situ* à partir des oxazolidines **24-26**. Ces deux partenaires électrophiles pourraient déjà posséder les éléments fonctionnels présents dans les molécules cibles. Ils pourraient être obtenus à partir d'un même substrat commercial, dérivé de la L-sérine, qui apporte le premier centre de chiralité des molécules, nécessaire pour contrôler la configuration des deux autres centres stéréogènes des molécules finales.

III- Résultats préliminaires

Les résultats présentés dans cette partie sont des résultats non-optimisés. Les essais effectués ont été mis en place pour étudier la faisabilité des stratégies envisagées.

III-1 Préparation de la nitrone **8** à partir de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine

La première partie de cette étude a consisté en la synthèse des nitrone **8** à partir de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine commerciale.

Le choix de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine **27** de configuration (*S*) réside dans le fait que la mise en œuvre des différentes étapes de la stratégie de synthèse proposée permettra de fixer la configuration absolue (*S*) du centre stéréogène C-11a qui lui correspond dans les molécules cibles **15-16** (Figure 48).

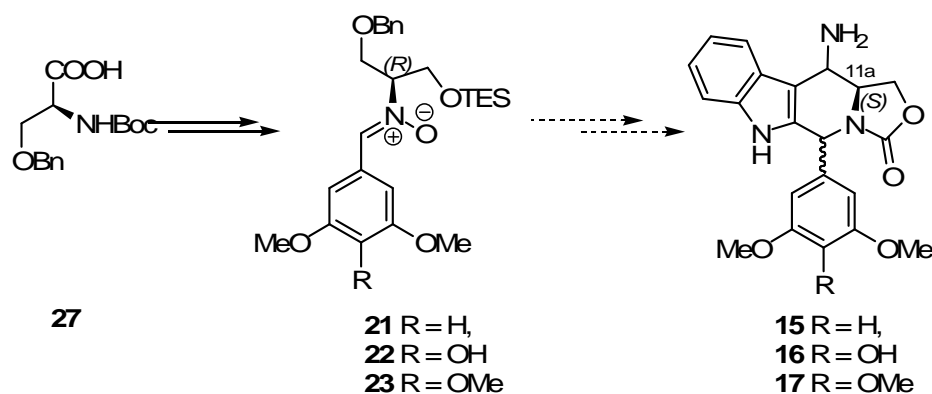


Figure 48

La première étape a consisté à réduire la fonction acide carboxylique de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine **27** en alcool primaire par action d'un hydrure. Les hydrures connus pour effectuer cette réaction sont les hydrures de bore et d'aluminium. En 1981, Kanellis et coll. ont effectué une étude comparative de la réduction d' α -aminoacides *N*-protégés²⁶² par l'hydrure de diisobutylaluminium,²⁶³ l'hydrure double de lithium et d'aluminium,²⁶⁴ et le complexe

²⁶² Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4799-4800.

²⁶³ Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 3081-3087.

²⁶⁴ Karrer, P.; Portman, P.; Suter, M. *Helv. Chim. Act.* **1948**, *31*, 1617-1623.

borane-THF,²⁶⁵ connus tout les trois pour réduire des acides aminés non protégés en aminoalcools de manière non épimérisante.²⁶⁶

D'après leur étude, les hydrures d'aluminium nécessitent un chauffage à reflux du THF pour réduire la fonction acide et conduisent à l'élimination du groupement *tert*-butoxycarbone présent sur l'amine. Cependant, les rendements ont été moyens en raison de l'adsorption partielle de produits réduits sur les sels d'aluminium formés au cours du traitement du mélange réactionnel. Pour ces raisons, ils ont considéré que le complexe borane-THF offrait de meilleurs résultats. Ainsi, ils ont réduits la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine **27** avec le complexe BH₃-THF et ont obtenu l'alcool correspondant avec 75% de rendement, sans épimérisation ni déprotection de l'amine. En 1997, Altmann *et al.* ont utilisé l'hydrure double de lithium et d'aluminium pour réduire le composé **27** en son alcool à température ambiante et ont obtenu le composé désiré **84** avec 65% de rendement.²⁶⁷ Les auteurs ont vérifié la stéréosélectivité de leur réaction par HPLC chirale, ce qui a mis en évidence un excès énantiomérique de 99% du produit final.

Afin d'obtenir le meilleur résultat possible, nous avons décidé de comparer la réduction de la sérine protégée **27** par les complexes borane-THF, borane-diméthylsulfure,²⁶⁸ et par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. Les résultats sont réunis dans le Tableau 12.

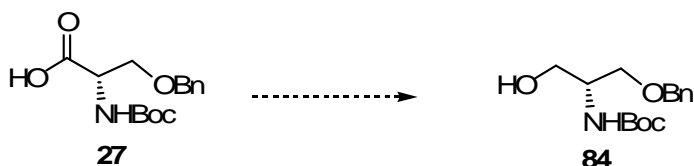


Figure 49

entrée	hydrure	conditions	résultats
1	BH ₃ .THF (2 éq.)	THF, 0°C, suivi de 30min à 5h	Pas d'avancement
2	BH ₃ .Me ₂ S (2 éq.)	THF, 0°C → t.a., suivi de 30min à 5 jours	Réaction incomplète après 5 jours formation de nombreux sous- produits
3	LiAlH ₄ (2 éq.)	THF, 0°C → t.a., suivi de 1h à 3h	Réaction complète au bout de trois heures et produit obtenu pur avec 65% de rendement.

Tableau 12

²⁶⁵ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681-686.

²⁶⁶ Pointdexter, G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3527-3528.

²⁶⁷ Altmann, K. H.; Schmidt Chiesi, C.; Garcia-Echeverria, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1119-1122. Le pouvoir rotatoire du composé n'a pas été rapporté dans cette publication

²⁶⁸ Willis et coll. l'ont utilisé pour réduire un aminoacide *N*-protégé. Durow, A. C.; Long, C.; O'Connell, S. J.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5401-5404.

L'analyse des résultats montre que, dans notre étude, les complexes de bore n'ont pas permis d'obtenir l'alcool **84**. Cependant, nous avons pu l'obtenir avec 65% de rendement en utilisant l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

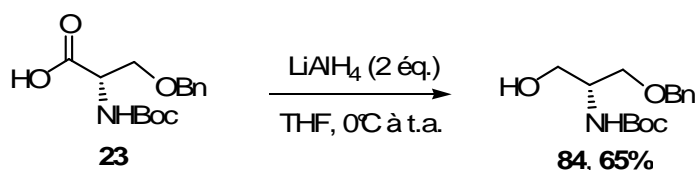


Schéma 153

La stéréosélectivité de cette réaction n'a pas été complètement étudiée faute de temps. Une fois de plus, différents pouvoirs rotatoires sont attribués à ce dérivé de la L-sérine ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 9,8$ (c 4,00 ; CHCl_3)²⁶⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 12,1$ (c 1,00 ; CHCl_3)²⁷⁰ produit commercial Aldrich™ (98%) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14,0$ (c 1,0 ; CHCl_3), le pouvoir rotatoire de son énantiomère est également décrit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8,5$ (c 1,00 ; CH_2Cl_2)²⁷¹). Le pouvoir rotatoire que nous avons obtenu ($[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 10,5$ (c 1,1 ; CHCl_3)) met en évidence une épimérisation partielle, compte tenu de la valeur obtenue par Kokotos en 1990 ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 12,1$ (c 1,00 ; CHCl_3))²⁷⁰ et contrairement aux observations de Altmann *et al.*²⁶⁷ L'étude des esters de Mosher de ce composé permettrait de définir plus précisément l'excès énantiomérique obtenu.

L'étape suivante a consisté à déprotéger l'amine afin de pouvoir l'engager dans une réaction d'amination réductrice (Schéma 154).

La déprotection des carbamates de *tert*-butyle est bien connue.²⁴⁴ Nous avons choisi une déprotection en milieu acide en utilisant une solution de HCl anhydre généré *in situ* par addition de chlorure d'acétyle dans le méthanol. Ainsi, le sel correspondant est simple à isoler du milieu par évaporation du milieu réactionnel puis lavages successifs à l'acétate d'éthyle.

Dans un premier temps, nous avons souhaité protéger l'alcool par un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) avant de déprotéger l'amine (Schéma 154). Le choix de ce groupement protecteur reposait sur sa propriété à se couper facilement en présence d'ions fluorures et sa stabilité vis-à-vis d'une grande variété de conditions que les autres groupements silylés. Cependant, l'alcool était également déprotégé en milieu acide, lors de l'étape de déprotection de la fonction amine.

²⁶⁹ Avenzoa, A.; Cativida, C.; Coezana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Synthesis* **1997**, 1146-1150.

²⁷⁰ Kokotos, G. *Synthesis* **1990**, 299-301.

²⁷¹ Sovinski, J. A.; Toogood, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7671-7676.

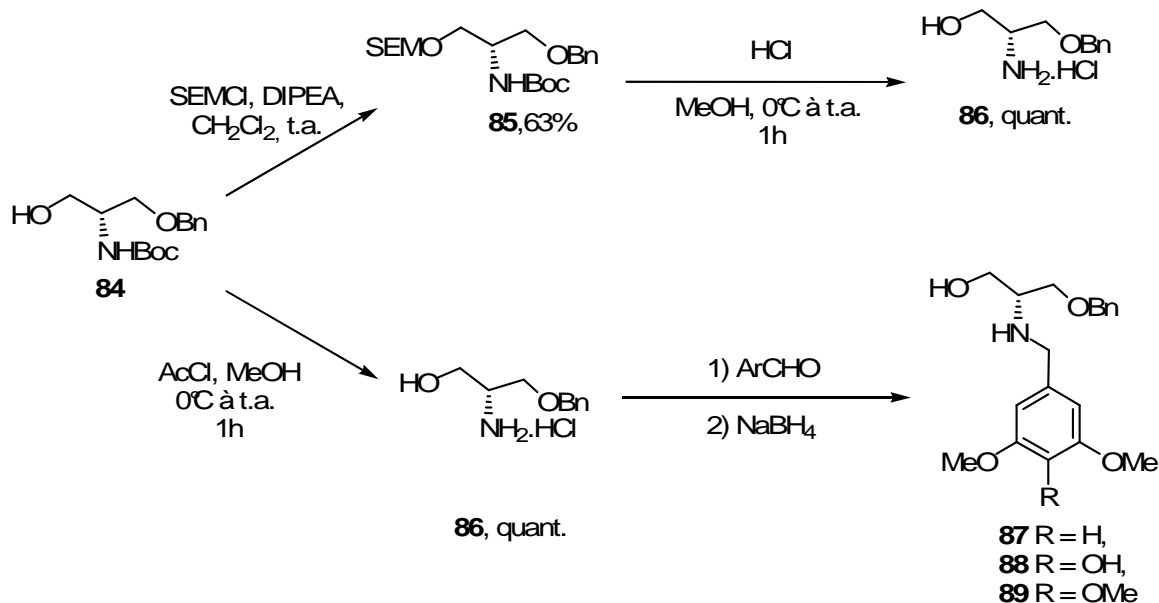


Schéma 154

Nous avons donc décidé d'effectuer cette protection de l'alcool après l'amination réductrice. En effet, les aminations réductrices sur des β -aminoalcools offrent généralement de bons résultats et l'alkylation est chimiosélective.^{192, 274-277} Cependant, nous avons pu mettre en évidence après déprotection de l'amine, une épimérisation par la mesure du pouvoir rotatoire du composé **86**, et ce, malgré les différences entre les valeurs décrites dans la littérature : $[\alpha]_D^{27} -1.35$ (c 1.0, MeOH) ($[\alpha]_D^{25}$ lit. -8.4 (c 1.1, H₂O)²⁷²), énantiomère $[\alpha]_D^{25}$ lit. $+ 4.6$ (c 1.0, MeOH)).²⁷³ Cette épimérisation peut être issue de la première étape de réduction à l'hydrure double de lithium et d'aluminium, que nous avons observé préalablement.

L'amination réductrice envisagée consistait à faire réagir l'amine libérée par traitement basique préalable (dissolution du sel dans une solution de bicarbonate de sodium puis extraction à l'acétate d'éthyle) ou *in situ* (par réaction avec la triéthylamine du milieu), avec des aldéhydes riches en électrons. Les aldéhydes testés sont le syringaldéhyde, le 3,5-diméthoxybenzaldéhyde et le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde. Ces deux derniers nous permettaient en effet d'évaluer l'implication éventuelle du phénol du syringaldéhyde dans la réaction. Afin de compléter cette étude, nous avons décidé d'étudier cette même réaction avec les diméthylacétals correspondants. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 13.

²⁷² Keith, D. D.; De Bernardo, S.; Weigele, M. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2629-2632.

²⁷³ Miyoshi, M.; Nunami, K. I.; Sugano, H.; Fujii, T. *Bull. Chem. Soc. J.*, **1978**, 51, 1433-1440.

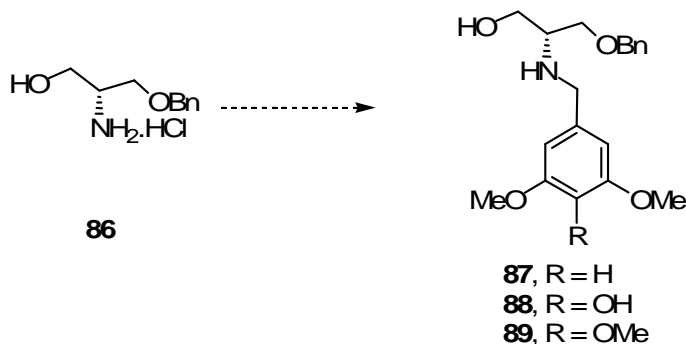


Schéma 155

entrées	conditions	résultats	références
1	1) ArCHO (1,2 éq.), MgSO ₄ , THF 2) NaBH ₄ (2,4 éq.) EtOH	Réaction incomplète Amine difficilement séparable des aldéhydes résiduels	Jacobsen, E. J. et coll. ²⁷⁴ Anelli, P. L. et coll. ²⁷⁵
2	1) ArC(OMe) ₂ (2,2 éq.), PTSP, toluène, reflux, Dean-Stark 2) NaBH ₄ , EtOH	Beaucoup de produits secondaires Très difficile à purifier	Pavia, A. A. et coll. ²⁷⁶
3	1) ArCHO (1,2 éq.), Et ₃ N (1,2 éq.), MgSO ₄ , MeOH 2) NaBH ₄	Peu de sous-produits Addition séquentielle des réactifs sans évaporation de solvant Pas de traitement basique préalable pour libérer l'amine Obtention de l'amine 87 avec 68% de rendement Obtention de l'amine 89 avec 44% de rendement	Romo, D. et coll. ²⁷⁷

Tableau 13

L'analyse des résultats montre que les conditions expérimentales mises au point par Jacobsen et coll., Anelli et coll. et Pavia et coll. ne nous ont pas permis d'obtenir les amines **73**. Cependant, lorsque les réactions ont été effectuées dans les conditions expérimentales mises au point par Romo et coll. les amines **87** et **89** ont été obtenues avec des rendements respectifs non optimisés de 68 et 44%.

²⁷⁴ Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177-4183.

²⁷⁵ Anelli, P. L.; Beltrami, A.; Franzini, M.; Paoli, P.; Rossi, P.; Uggeri, F.; Virtuani, M. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *317*, 218-229.

²⁷⁶ Selambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Roque, J.-P.; Pavia, A. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9559-9566.

²⁷⁷ Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143-2146.

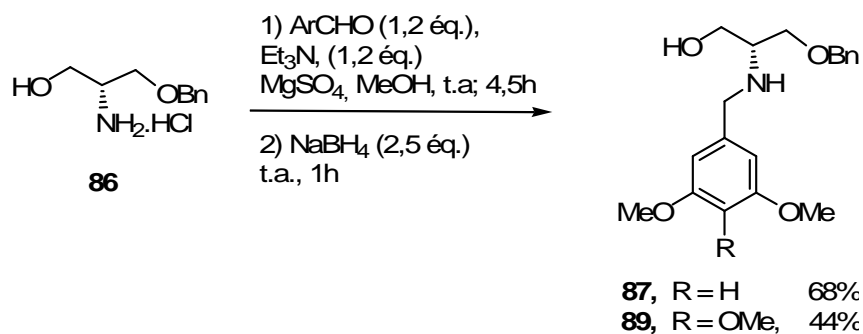


Schéma 156

Le mécanisme proposé passe par la formation d'une oxazolidine en équilibre avec l'imine benzylique correspondante. L'hydruure impliqué va donc réagir sur le centre électrophile conduisant ainsi à l'amine attendue (Schéma 157).²⁷⁴

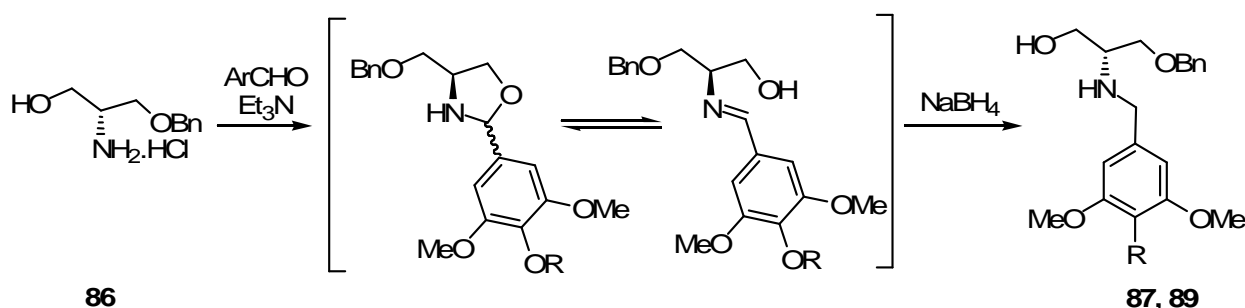


Schéma 157

➤ *Synthèse de la nitrone*

Les β-aminoalcools **87** (R = H) et **89** (R = OMe) ont été transformés en nitrones en deux étapes. La première étape a consisté à protéger la fonction alcool des conditions d'oxydation nécessaires à la formation de la nitrone. Ainsi, les amines **87** et **89** ont été mises en réaction avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en milieu basique dans le dichlorométhane pour conduire aux éthers **90** et **92** avec des rendements non optimisés. A ce stade de l'étude, nous avons étudié l'oxydation de l'amine **90** en nitrone **21** dans les conditions décrites par Murahashi et coll. (Schéma 158).⁴⁶

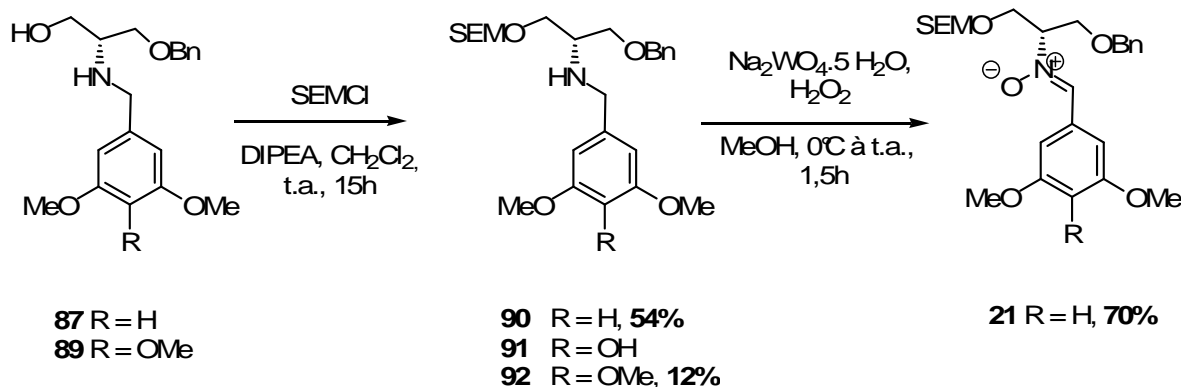


Schéma 158

La nitronne **21** a été obtenue avec 70% de rendement après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. Dans le cadre de ce travail, nous avons obtenu la nitronne chirale **21** en 5 étapes à partir de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine avec un rendement global non optimisé de 17%.

L'amine **92** a pu être obtenue selon cette stratégie de synthèse, cependant, son oxydation en nitronne n'a pu être effectuée faute de produit. Enfin, l'amine **91** pour laquelle R = OH et qui correspond à l'utilisation de syringaldéhyde lors de l'amination réductrice n'a pu être obtenue selon cette stratégie de synthèse. Sa voie d'accès devra donc être développée.

➤ *Tests d'addition nucléophile de la position 2 de l'indole sur la nitronne 19c*

⇒ Utilisation de l'indole *N*-carboxylate de lithium

L'addition nucléophile de la position 2 de l'indole peut se faire à partir de différents 2-lithioindoles *N*-protégés comme nous l'avons vu précédemment. En particulier, Hélène Mauger-Chalaye a montré, dans le cadre de sa thèse, que le *N*-carboxylate-2-lithioindole généré *in situ* à partir de l'indole selon la méthode développée par Katritzky^{140b} s'additionnait aux nitrones pour conduire aux adduits correspondants. (p.171).^{200b}

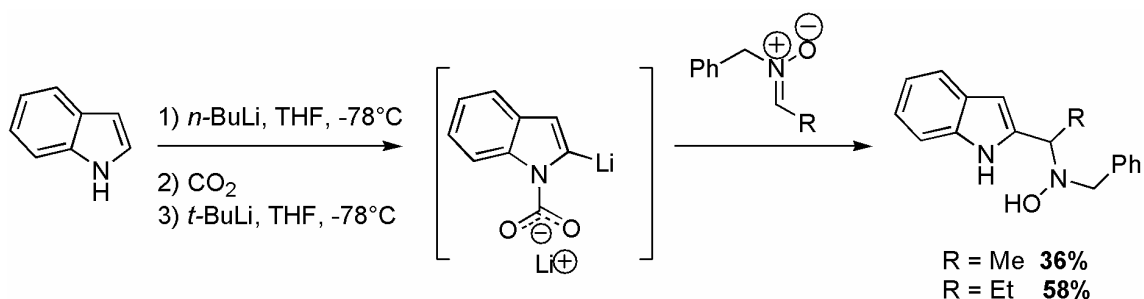


Schéma 159

Comme précédemment décrit, cette méthode permet de s'affranchir des deux étapes de protection/déprotection généralement nécessaires.

Nous avons dès lors choisi de tester cette méthode pour effectuer la réaction d'addition du 2-lithioindole-N-carboxylate sur la nitroène 19 (

Schéma 160). Deux expériences ont été effectuées : l'une à -78°C, l'autre en laissant remonter le mélange réactionnel à 0°C (Tableau 14). Cette dernière réaction a été motivée par le fait que les 2-lithioindoles sont décrits comme étant les produits de réarrangement thermodynamique des 3-lithioindoles, à des température supérieures à -78°C.¹³⁸

Nous avons effectué ces deux réactions, sans résultats. Dans les deux cas, nous avons récupéré intégralement les réactifs introduits. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'addition de CO₂ sous forme de carboglace peut conduire à l'introduction d'eau dans le milieu et donc à l'hydrolyse de l'organométallique.

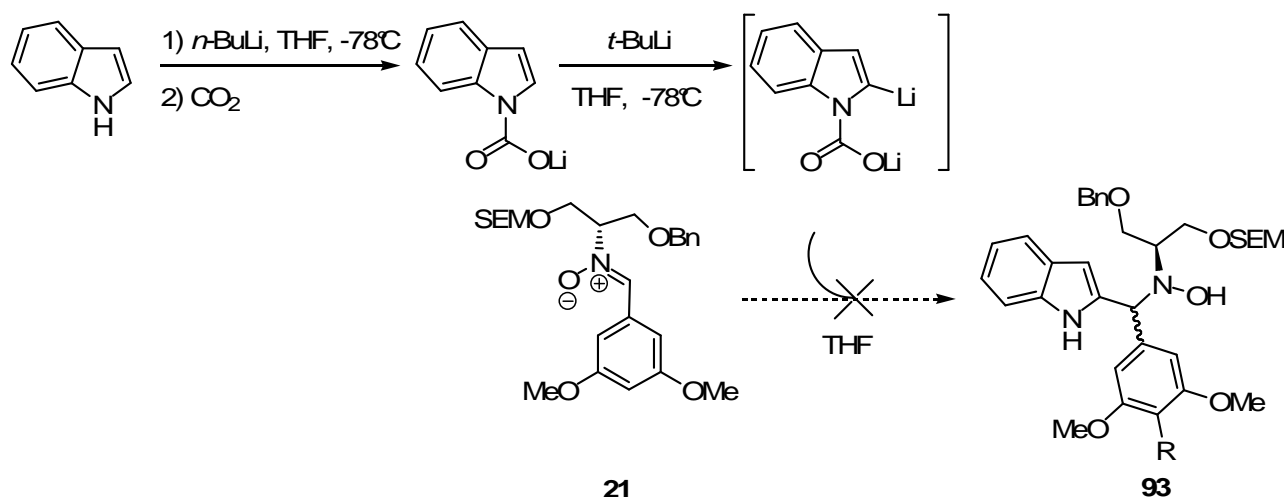


Schéma 160

entrée	conditions	température	conclusions
1	71c (1 éq.), indole (1 éq.), <i>n</i> -BuLi (1,1 éq.) ; CO ₂ ; <i>t</i> -BuLi (1,1 éq.), THF, 2h	-78°C	Pas de réaction : nitroène et indole récupérés
2	71c (1 éq), indole (1 éq), <i>n</i> -BuLi (1,1 éq.), CO ₂ ; <i>t</i> -BuLi (1,1 éq), THF, 2h	-78°C → 0°C sur 2h	Pas de réaction : nitroène et indole récupérés

Tableau 14

⇒ Utilisation du *N*-Boc-lithioindole

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du *N*-Boc-indole,¹⁵⁶ en raison de la facile déprotection par les ions fluorures qui a été développée en 2004 par l'équipe de Coudert *et coll.* (Schéma 161).^{250a}

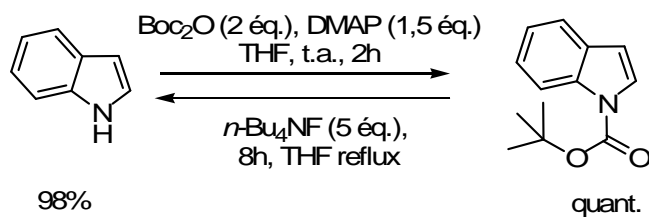
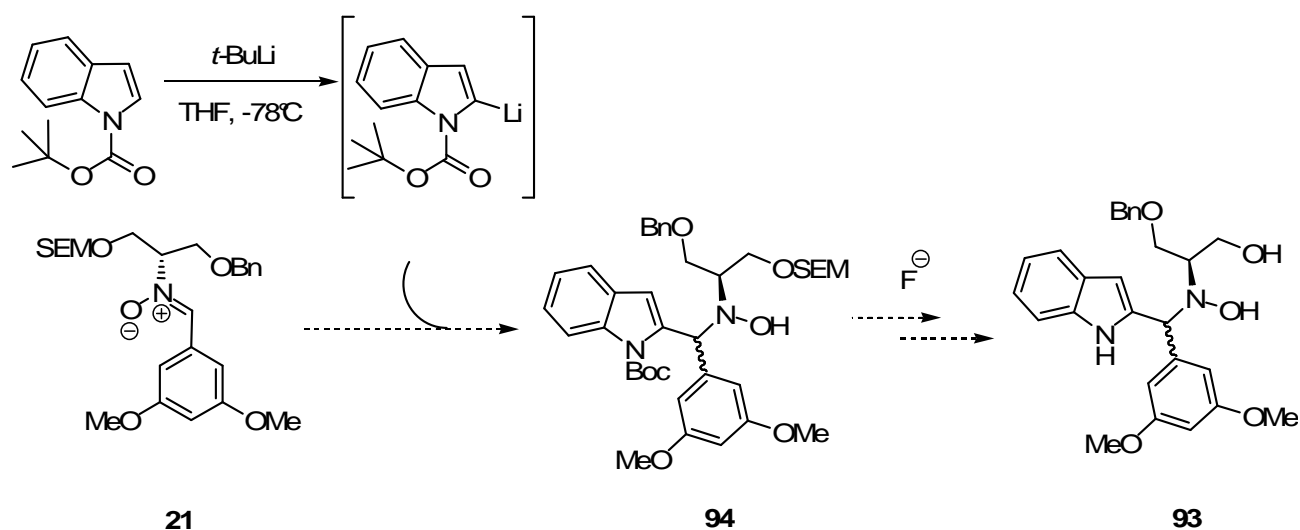


Schéma 161

Dans le cadre de notre \u00e9tude, cette m\u00e9thode nous permettrait de d\u00e9prot\u00e9ger \u00e0 la fois le groupement Boc et le groupement SEM, choisi pour la protection de l'alcool, en une seule \u00e9tape (Sch\u00e9ma 162).^{250b}



Sch\u00e9ma 162

Le N-Boc indole a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 selon la m\u00e9thode de Hasan *et al.*¹⁵⁶ avec 70% de rendement. Cette m\u00e9thode est celle que l'\u00e9quipe de Coudert et coll. avait alors utilis\u00e9e lors de l'\u00e9tude de d\u00e9protection du carbamate indolique. Il a ensuite \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec le *t*-Buli dans le THF \u00e0 -78°C pour conduire \u00e0 la formation du d\u00e9riv\u00e9 2-lithi\u00e9 correspondant (Sch\u00e9ma 163).

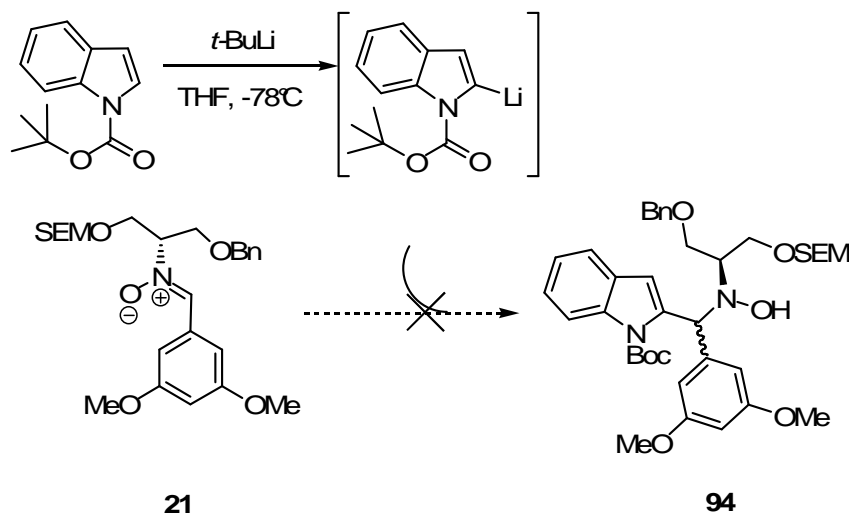


Schéma 163

Après addition de la nitronne **21**, de nombreux produits ont été obtenus, mais la *N*-hydroxylamine désirée n'a pas été observée. Nous nous sommes alors tournés vers la formation du 4,7-dihydroindole, dont la réactivité est analogue à celle du pyrrole.

⇒ Utilisation du 4,7-dihydroindole

Comme nous l'avons présenté précédemment (p. 78), l'utilisation du 4,7-dihydroindole dans les réactions de substitution électrophile est une alternative intéressante car ce composé se comporte comme le pyrrole dont la position 2 est la plus nucléophile. La réduction de l'indole dans les conditions de Birch a conduit au 4,7-dihydroindole avec 75% de rendement, contaminé par du 4,5,6,7-tétrahydroindole (16% de rendement).¹⁵⁸

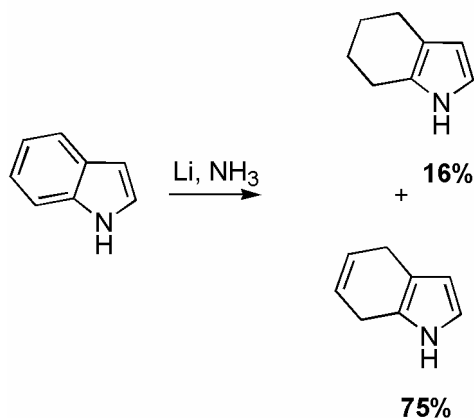


Schéma 164

La séparation des dérivés dihydrogénés et tétrahydrogénés de l'indole est très difficile et a conduit à des rendements isolés très faibles. Cette méthode a donc été abandonnée.

⇒ Utilisation du *N*-phénylsulfonylindole

L'utilisation du *N*-phénylsulfonylindole est la méthode la plus décrite dans la littérature pour générer les 2-lithioindoles. Ce groupement phénylsulfonyle est généralement éliminé dans des conditions basiques fortes (soude ou potasse),¹⁵⁵ conditions dans lesquelles le motif oxazolidinone présent dans les composés cibles n'est pas stable, mais aussi dans les conditions acides en présence de TFA.¹⁵³

La formation du *N*-phénylsulfonylindole a été effectuée dans les conditions de Gribble,²⁷⁸ et la purification dans les conditions de Bergman.²⁷⁹ En effet, la purification de ce composé s'est avérée difficile en raison de la présence de nombreux produits secondaires, très proches en polarité. Il a pu être isolé avec 67% de rendement.

Le *N*-phénylsulfonylindole a ensuite été mis en réaction avec le LDA dans le THF à -78°C pour conduire après élévation de la température du mélange réactionnel jusqu'à -5°C au 2-lithioindole correspondant. Ce dernier a ensuite été mis en réaction avec la nitroène **21** à -78°C. L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H a montré qu'un mélange complexe de produits avait été obtenu, parmi lesquels la *N*-hydroxylamine a été observée. Cependant, cet intermédiaire clé n'a pu être isolé (Schéma 165).

²⁷⁸ Roy, S.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1326-1328.

²⁷⁹ Bergman, J.; Pelcman, B. *Tetrahedron* **1988**, *46*, 5215-5228.

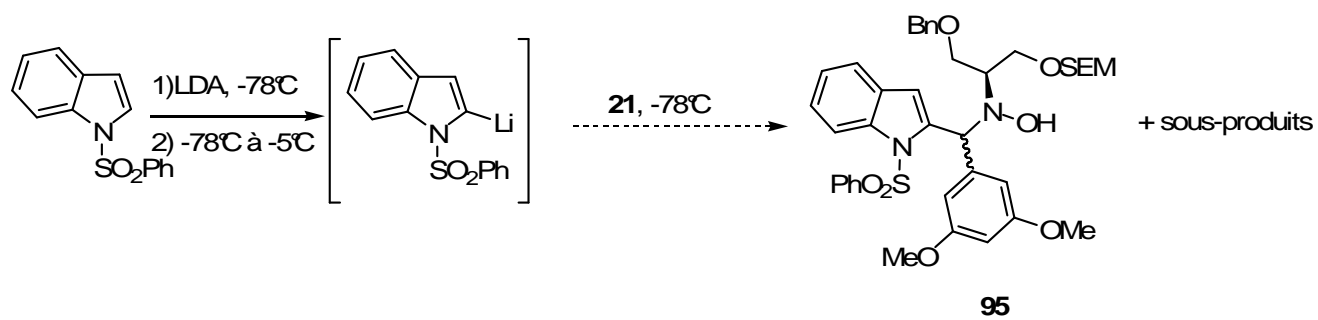


Schéma 165

III-2- Etude de la formation des oxazolidines **24-26** et des adduits clés correspondants

Afin de contourner le problème éventuel de la réactivité des nitrones **21-23** vis-à-vis des 2-lithioindoles, nous avons envisagé une voie de synthèse alternative mettant en jeu un dérivé clé de type *N*-acyliminium, issu d'une oxazolidine fonctionnalisée. Le sel d'iminium envisagé devra être préparé *in situ* à partir de l'oxazolidine envisagée.

Dans le cadre de la synthèse de la nitrone **21**, nous avons supposé que l'amination réductrice de benzaldéhydes par des β -aminoalcools passait par un intermédiaire en équilibre entre les formes oxazolidine et imine, conduisant à l'amine correspondante par réaction avec le borohydrure de sodium. Nous avons dès lors envisagé de faire réagir le 2-lithioindole sur cet intermédiaire plutôt que le borohydrure de sodium, afin d'additionner directement le noyau indolique et générer l'adduit souhaité.

➤ Synthèse et stabilité des oxazolidines : rappels

La formation d'oxazolidines est largement décrite dans la littérature. Ces composés sont préparés par addition d'un aldéhyde à un β -aminoalcool dans des conditions anhydres. Quand l'aldéhyde est aromatique et l'amine primaire, il a souvent été mentionné la présence d'un équilibre entre la forme imine et la forme oxazolidine (Schéma 166).^{280,281}

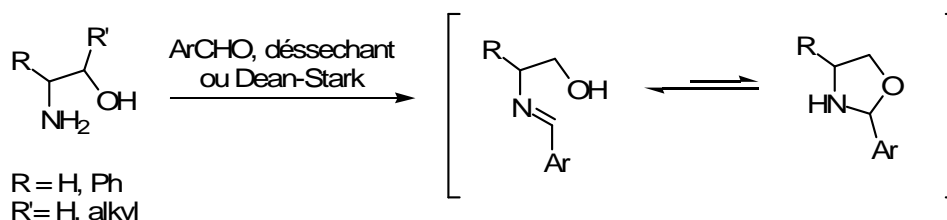


Schéma 166

La double liaison de l'imine est en effet conjuguée avec le cycle aromatique présent, ce qui stabilise la forme imine.

Pour déplacer l'équilibre vers la formation exclusive de l'oxazolidine, l'équipe de Wu a très récemment mis au point en 2007 une méthode mettant en jeu du trioxyde d'azote (N_2O_3). Ce réactif va se comporter comme un électrophile vis-à-vis de l'amine de l'oxazolidine et déplacer l'équilibre vers la formation du dérivé sous forme cyclique (Schéma 167).²⁸² Les auteurs ont

²⁸⁰ Hétenyi, A.; Szakonyi, Z.; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175-2182.

²⁸¹ Sun, H.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. Y.; Wang, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7015-7018.

²⁸² Peng, L.-J.; Liu, Z.-Q.; Wang, J.-T.; Wu, L.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7418-7421.

étudié la diastéréosélectivité de la formation du cycle en mettant en réaction le (*S*)-2-amino-3-phénylpropan-1-ol avec le *p*-chlorobenzaldéhyde et ont montré un rapport de diastéréoisomères de 99 :1 en faveur du dérivé (*S,S*).

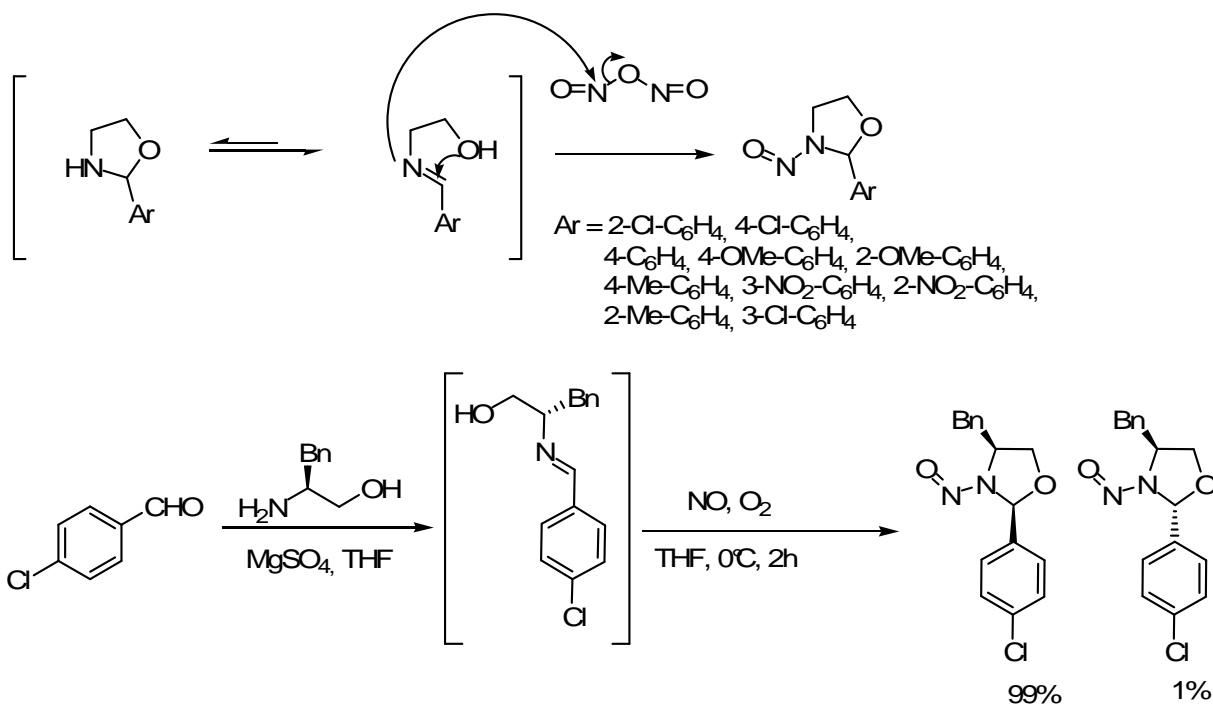


Schéma 167

Dans le cadre de la synthèse de la (*S*)-cryptostyline II, l'équipe d'Asao a décrit en 2008 une oxazolidine tricyclique *via* la formation d'un sel d'iminium γ-hydroxylé (Schéma 168).²⁸³ La présence du centre chiral sur le β-aminoalcool de départ a permis d'obtenir les produits finaux avec une diastéréosélectivité élevée et un bon rendement.

²⁸³ Umetsu, K.; Asao, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2722-2725.

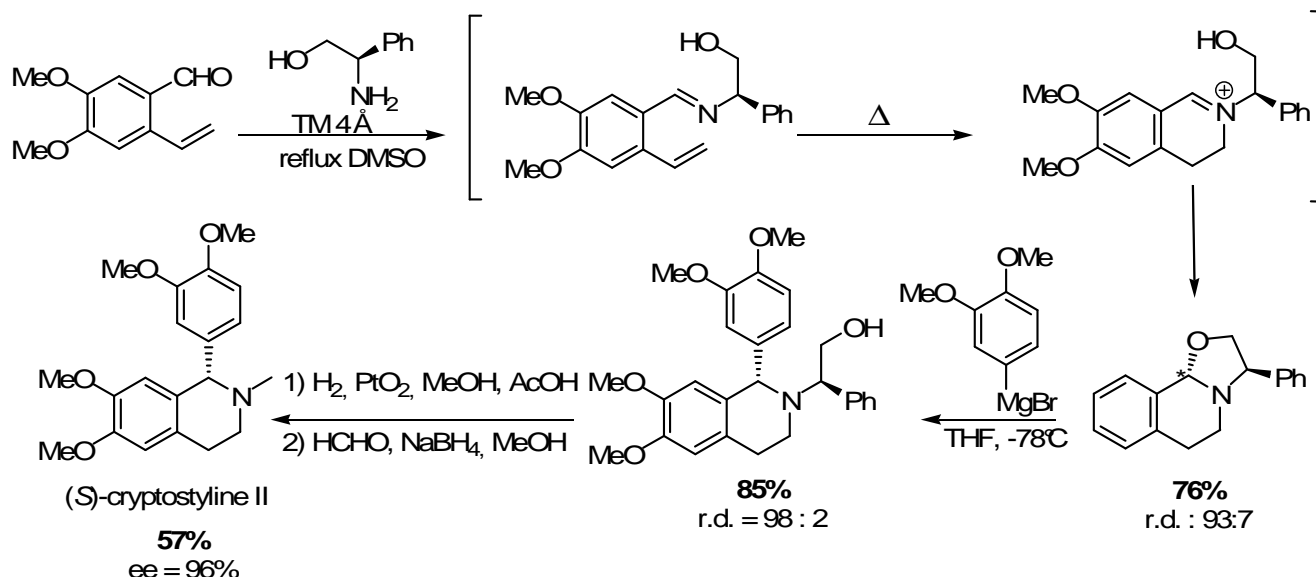


Schéma 168

D'autre part, il a été montré que l'utilisation d'un β -aminoalcool dont l'amine est protégée par un groupement Boc conduisait à la formation d'un ion *N*-acyliminium intermédiaire très réactif. Cet acyliminium va ensuite évoluer vers la formation de l'oxazolidine par attaque du groupement hydroxyle (Schéma 169). Cette réactivité a été utilisée par l'équipe de Chamberlin en 2008, lors de la synthèse totale de la (-)-kaitocephaline.²⁸⁴

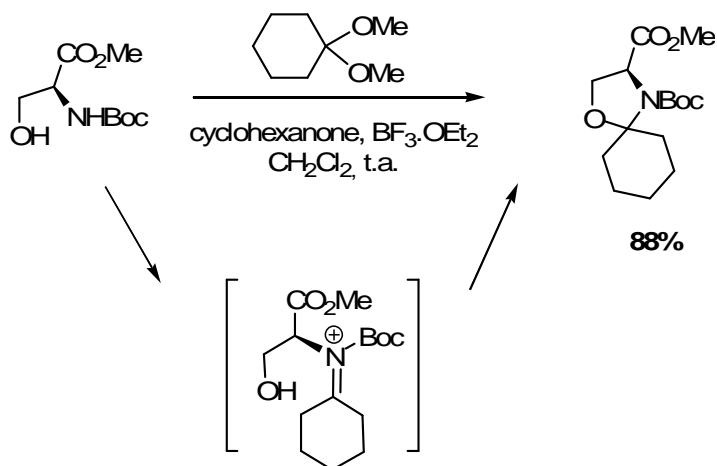


Schéma 169

Dans le cadre d'une synthèse du taxotère, Greene et coll. ont développé une protection de la chaîne latérale de la molécule sous la forme d'une oxazolidine. Cette oxazolidine a été obtenue par réaction entre le motif *N*-Boc- β -aminoalcool de la chaîne latérale et le diméthylacétal du *p*-anisaldéhyde, en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium au reflux du

²⁸⁴ Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661-1681.

toluène.²⁸⁵ Il a été supposé que cette réaction passait par la formation de l'ion iminium correspondant. Il a été montré que ces *N*-Boc-oxazolidines étaient stables et pouvaient être purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice.

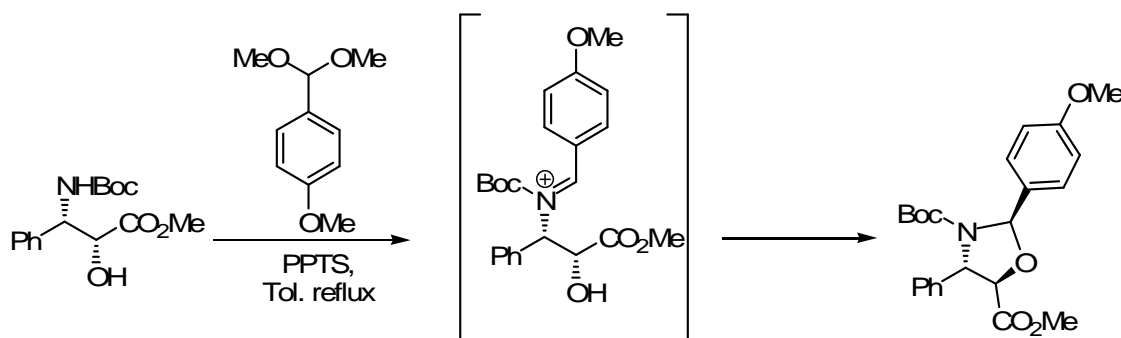


Schéma 170

➤ Etude préliminaire de la formation des oxazolidines 24-26

Nous avons choisi de préparer les oxazolidines **24** et **26** précurseurs des ions iminium partenaires électrophiles du 2-lithioindole, selon les méthodes décrites précédemment. Les substrats de départ que nous avons choisis sont le *N*-Boc-aminoalcool **71** préparé par réduction de la *O*-benzyl-*N*-Boc-*L*-sérine commerciale et les syringaldéhyde et triméthoxybenzaldéhyde.

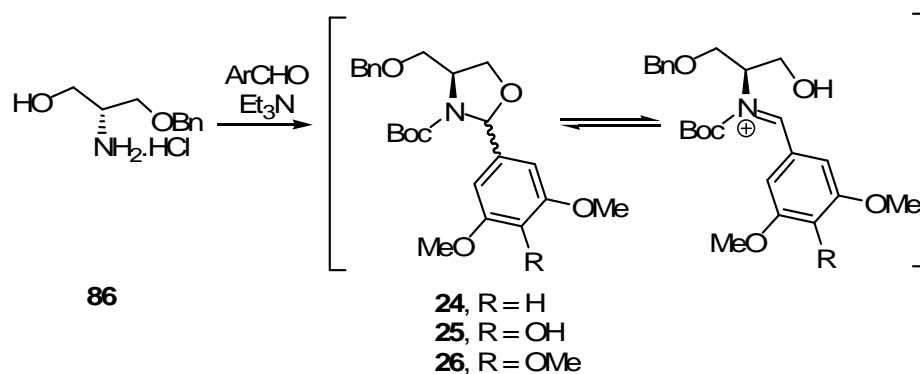


Schéma 171

L'ensemble des travaux que nous venons de décrire, ainsi que la présence du groupement Boc sur l'oxazolidine ciblée, nous laisse penser que l'addition d'un 2-lithioindole sur cette dernière pourrait conduire directement au composé **96** (Schéma 172). Ce composé est un intermédiaire hautement fonctionnalisé qui possède déjà 2 des 3 centres stéréogènes et la plupart des fonctions importantes présentes dans les molécules cibles. En particulier, nous

²⁸⁵ Denis, J.-N. ; Greene, A. ; Kanasawa, A. PCT Int.Appl (1994), WO 9410169 A1 19940511.

envisageons la formation de l'oxazolidinone *in situ* par addition nucléophile de l'alcoolate libéré sur le carbonyle du carbamate.

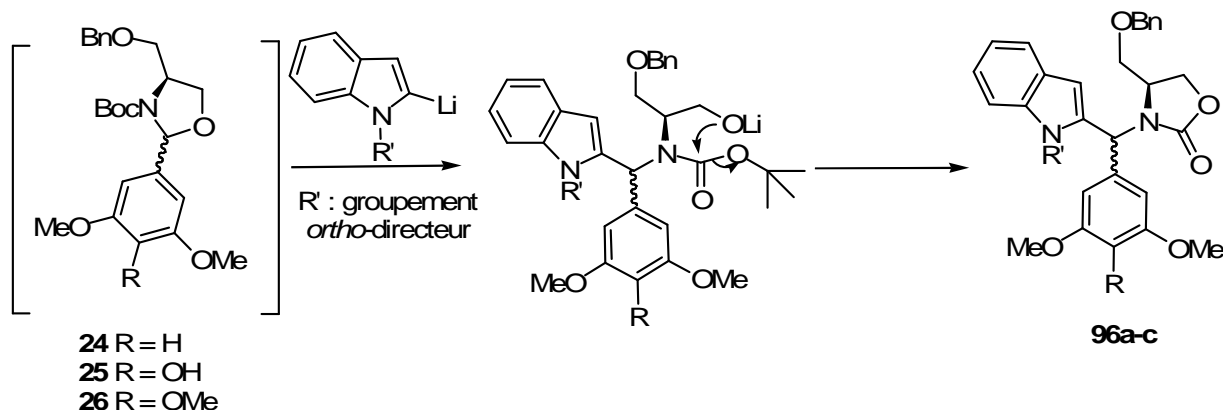


Schéma 172

La synthèse des oxazolidines **7a** et **7b** a été étudiée dans les conditions classiques de formation des oxazolidines. Ainsi les réactions du *N*-Boc- β -aminoalcool **71** avec le triméthoxybenzaldéhyde à reflux du toluène en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (Dean-Stark) d'une part, ou avec le syringaldéhyde dans le dichlorométhane en présence de sulfate de magnésium anhydre d'autre part, ont conduit aux oxazolidines correspondantes **7a** et **7b**.

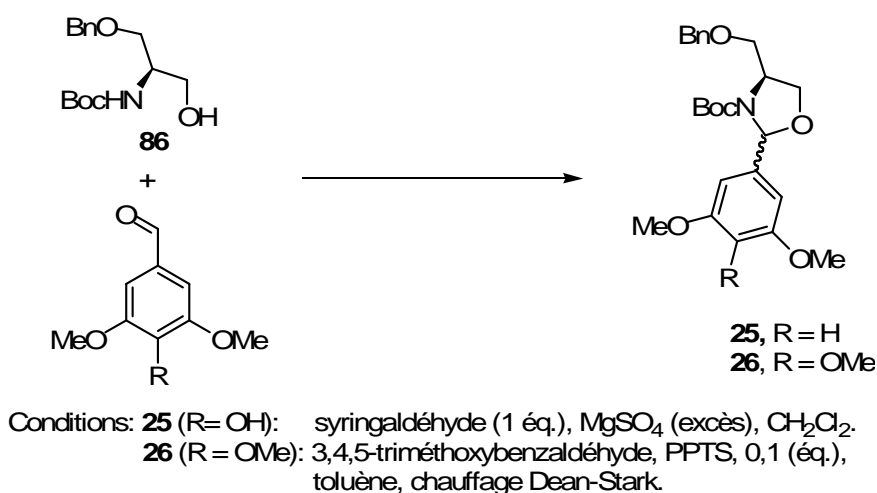


Schéma 173

Cependant, dans les deux cas, elles étaient contaminées par plusieurs sous-produits qui n'ont pas pu être éliminés par purification. En effet, les oxazolidines ainsi formées sont peu stable à l'air et au contact de la silice. En particulier, elles n'ont pas pu être séparées des aldéhydes de départ qui ont la même polarité.

La nature des échantillons a varié dans le temps et a évolué vers la reformation des aldéhydes et du β -aminoalcools de départ. Lors d'une rapide purification sur le mélange brut, nous avons montré que le taux de conversion de la réaction n'allait pas au-delà de 50%. Le contact prolongé de l'échantillon avec la silice a dégradé les produits. L'utilisation de silice traitée à la triéthylamine ou d'alumine neutre n'a pas amélioré la stabilité de l'échantillon.

Nous avons souhaité faire réagir le *N*-phénylsulfonyl-2-lithioindole sur ce mélange d'oxazolidine et d'aldéhyde. Malheureusement, nous n'avons pas obtenu de résultats probants. Cette stratégie reste à étudier plus en avant, et la formation de l'oxazolidine voire l'addition nucléophile de la position 2 de l'indole devront être optimisées.

IV- Conclusions

Nous avons décrit les résultats préliminaires obtenus lors du développement d'une nouvelle stratégie de synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine. Deux voies de synthèses ont été étudiées. La première stratégie envisagée mettait en jeu une nitrone α -chirale dérivée de la L-sérine. La synthèse de la nitrone **21** a pu être effectuée en cinq étapes avec un rendement global non optimisé de 17% à partir de la *O*-benzyl-*N*-Boc-L-sérine. L'étude de la synthèse des nitrones **22** et **23** devra être poursuivie.

La nitrone **21** a été mise en réaction avec différents 2-lithioindoles dans le but d'obtenir les adduits correspondants. Parmi les différents essais effectués, seul celui utilisant le *N*-phénylsulfonylindole a permis d'obtenir un résultat préliminaire satisfaisant, mettant en évidence la formation de l'hydroxylamine cible. L'optimisation de cette réaction clé devra être effectuée.

La deuxième voie de synthèse a été basée sur la réaction d'ions iminium hautement fonctionnalisés de structure similaire aux nitrones **21-23** avec un 2-lithioindole *N*-substitué. Les précurseurs de ces ions iminiums que nous avons imaginés sont les oxazolidines correspondantes **25** et **26**. Nous avons pu les préparer par réaction du *N*-Boc- β -aminoalcool **86** avec le syringaldéhyde et le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde respectivement. Cependant, elles n'ont pas pu être purifiées. Un essai de réaction avec le *N*-phénylsulfonyl-2-lithioindole dans le THF à -78°C n'a pas donné de résultats probants.

Ces deux stratégies de synthèse doivent encore être étudiées et optimisées afin de conduire aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine non protégés.

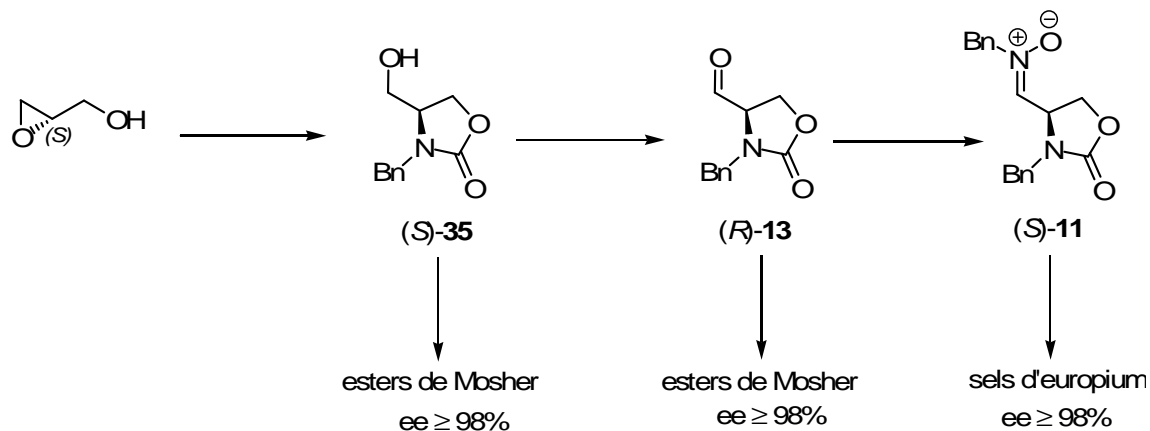
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

I- Conclusions

L'objectif de ce travail de thèse a été de valoriser la réaction d'addition nucléophile de noyaux indoliques sur les nitrones, thématique principale de notre équipe de recherche, en développant une voie de synthèse stéréosélective de dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine.

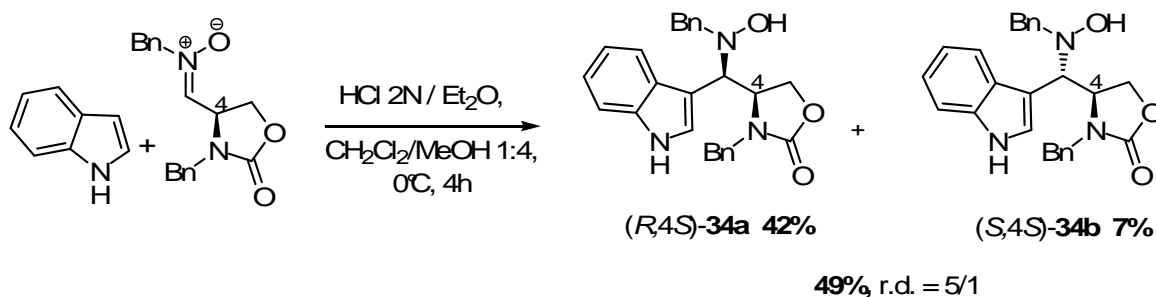
Le développement de cette voie de synthèse a nécessité, dans un premier temps, la préparation d'une nouvelle nitronne α -aminée α -chirale. Cette nitronne (*S*)-**11** a été préparée en trois étapes stéréosélectives à partir du (*S*)-glycidol et avec un rendement global de 69%. Elle est issue d'un aldéhyde chirale (*R*)-**13** portant le motif *N*-benzyloxazolidinone. Cet aldéhyde a été isolé et caractérisé. La stéréosélectivité de la voie de synthèse a été totalement contrôlée. Pour la première fois dans le cadre de ce travail, nous avons montré que ce nouveau sérinal était obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 98%, mesuré par la méthode des esters de Mosher, en deux étapes, *via* l'alcool (*S*)-**35**.



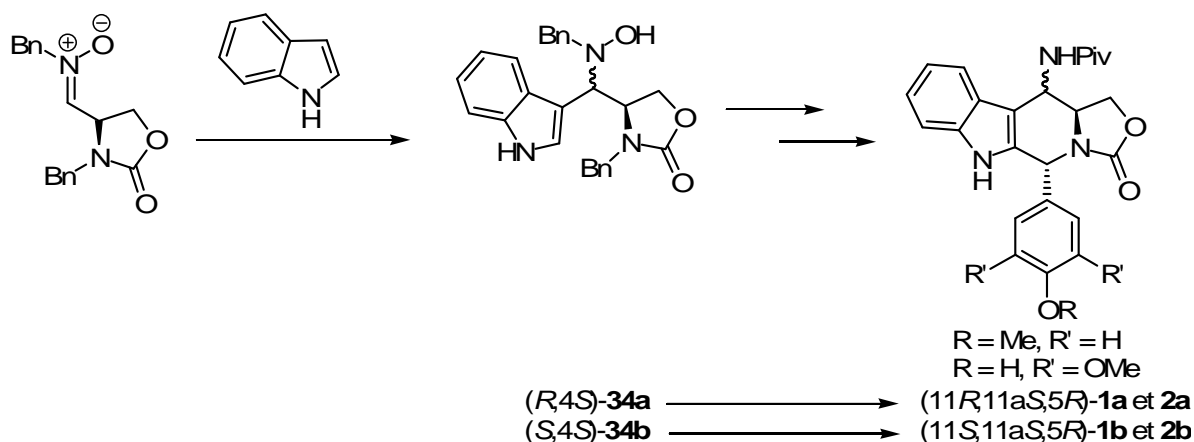
La synthèse de l'alcool énantiomère (*R*)-**35** a été étudiée à partir de la L-sérine. Cette voie de synthèse stéréosélective a conduit à cet alcool précurseur de l'aldéhyde en quatre étapes avec 55% de rendement global et un excès énantiomérique de 90-92%, mesuré par la méthode des esters de Mosher.

Les dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine envisagés ont été obtenus en 5 étapes depuis la nitronne (*S*)-**11**. L'addition nucléophile de l'indole en milieu acide sur cette nitronne, étape clé de la synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine, a conduit à la formation de deux

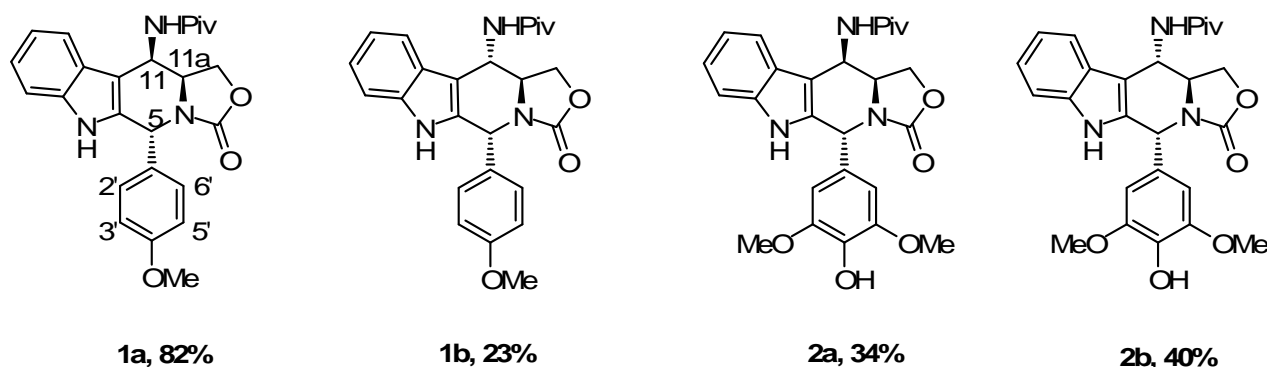
N-hydroxylamines diastéréoisomères (*R*,4*S*)-**34a** et (*S*,4*S*)-**34b**. Les meilleurs rendements et rapports diastéréoisomériques ont été obtenus en utilisant une solution étherée d'acide chlorhydrique dans un mélange 4 :1 de MeOH :CH₂Cl₂. Le rendement a alors été de 50% et le rapport de 5 :1 en faveur de la *N*-hydroxylamine indolique **34a**.



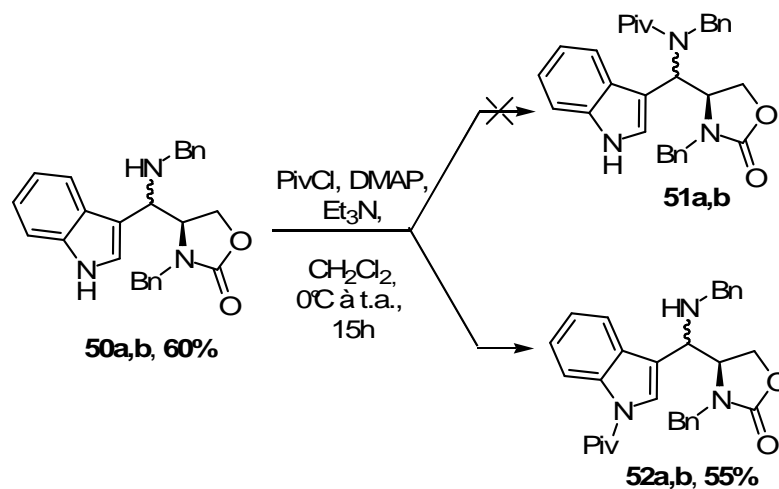
La stéréochimie absolue des *N*-hydroxylamines indoliques a été déterminée par diffraction des rayons X du composé minoritaire (*S*,4*S*)-**34b**. Les hydroxylamines ont été obtenues au sein d'un mélange de sous-produits et leur purification s'est avérée difficile. Elles ont néanmoins été isolées et ont conduit à la formation de quatre dérivés 11-aminés de l'azaelliptoxine en quatre étapes à partir des hydroxylamines.



Les stéréochimies absolues des dérivés 11-aminés ainsi obtenus ont été déterminées par expériences nOe. La cyclisation finale permettant la formation du centre stéréogène 5 de configuration absolue *R* a été effectuée par une réaction de Pictet-Spengler. Pour cela, il a été nécessaire de protéger la fonction amine par un groupement pivaloyl. Ce choix a été motivé par le fait qu'il est encombrant et stable en conditions acides et basiques. Il a notamment permis de supprimer totalement l'implication de son atome d'azote dans la cyclisation finale de Pictet-Spengler stéréosélective.



L'étape clé d'addition nucléophile de l'indole sur la nitroène a conduit à la formation des *N*-hydroxylamines indoliques. Les difficultés rencontrées pour les isoler des nombreux produits secondaires formés lors de cette étape nous ont conduits à étudier une stratégie de synthèse alternative, permettant d'isoler les deux diastéréoisomères après 3 étapes. Cette stratégie a été basée sur la réduction de l'hydroxylamine benzylique en amine benzylique puis de la pivaloylation chimiosélective de l'indole, conduisant ainsi aux dérivés **52a** et **b**. Cette méthode nous a permis de séparer les deux diastéréoisomères et nous a conduits à étudier la pivaloylation et la dépivaloylation des noyaux indoliques.

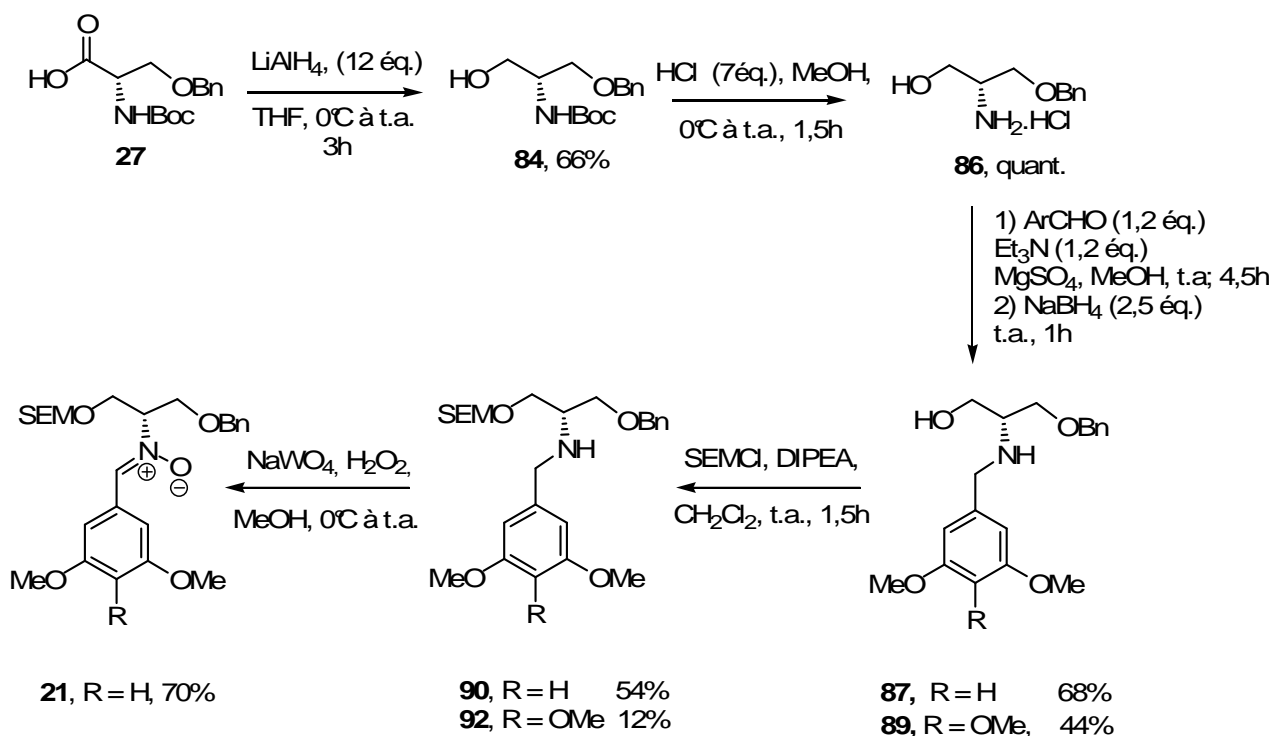


Cette pivaloylation des noyaux indoliques a été en particulier étudiée en termes de chimiosélectivité, vis-à-vis d'amines primaires et secondaires. Nous avons montré que la chimiosélectivité de la *N*-pivaloylation de noyaux indoliques est sensible à l'encombrement stérique des amines secondaires, qui peuvent être présentes sur la molécule.

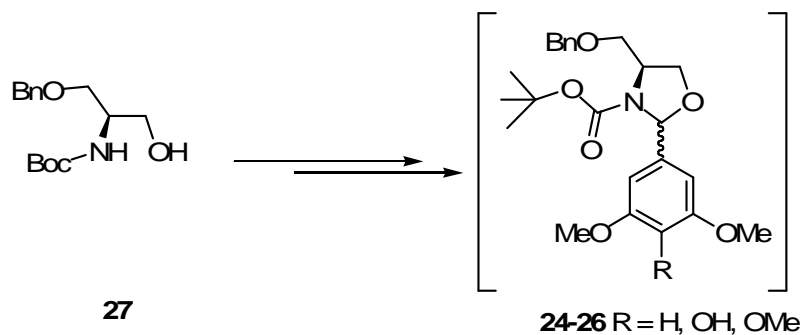
Dans le cadre de cette étude, nous avons également développé une nouvelle méthode de dépivaloylation des noyaux indoliques dans les conditions de Birch. Nous avons aussi montré

que les amines primaires pivaloylées ne sont pas sensibles à ces conditions. Cependant, une amine secondaire pivaloylée, telle que la *N*-pivaloyltétrahydro-β-carboline, a été déprotégée dans les conditions de Birch.

Enfin, des résultats préliminaires ont été obtenus dans le cadre du développement de deux nouvelles stratégies de synthèse permettant d'accéder aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine. Les étapes clés mettent en jeu une addition nucléophile de la position 2 de l'indole sur des composés de type oxazolidine ou nitronne dérivés de la L-sérine. Dans le cadre de l'étude de la faisabilité chimique de ces stratégies, nous avons préparé stéréosélectivement la nitronne chirale **21** en cinq étapes à partir de la (*S*)-*O*-benzyl-*N*-Boc-sérine **27** avec un rendement global non optimisé de 17%.



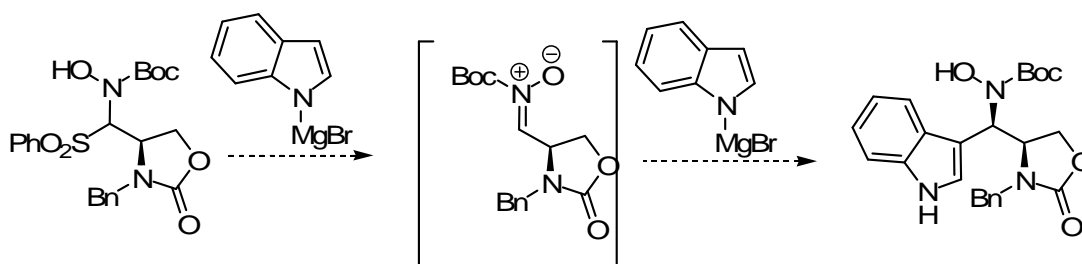
Nous avons également préparé deux autres composés précurseurs des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine possédant un squelette *N*-Boc-oxazolidine de type **24** et **25**. Ils ont été préparés en deux étapes à partir du dérivé de la L-sérine **27**.



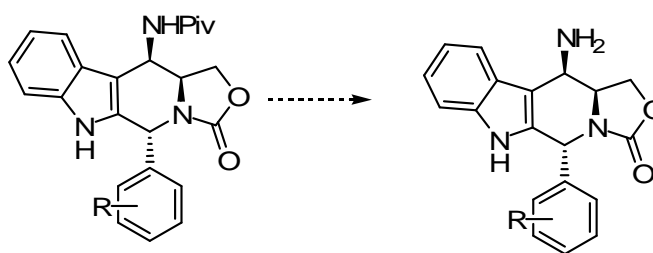
L'intérêt principal du développement de cette voie de synthèse est de diminuer le nombre de protections nécessaires et l'obtention direct de dérivés 11-aminé de l'azaelliptitoxine non protégés, ainsi que de proposer une voie de synthèse répondant aux consignes d'économies d'atomes.

II- Perspectives

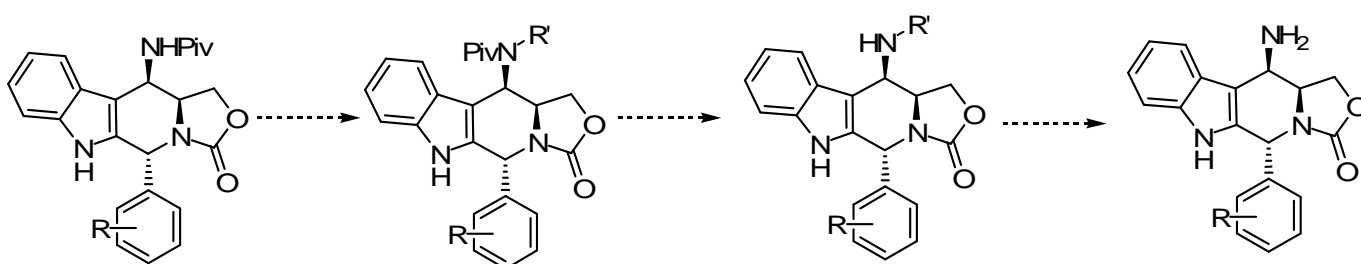
Dans le cadre du développement de la première stratégie de synthèse des dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine, l'addition nucléophile d'indole sur la nitronne α -chirale a conduit à la formation de nombreux sous-produits. Afin de limiter leur formation due à l'utilisation de conditions expérimentales acides, il est envisagé d'utiliser la méthodologie des *N*-Boc nitrones mise au point par Xavier Guinchard lors de sa thèse. En effet, ces *N*-Boc nitrones, formées *in situ* à partir d'un précurseur de type α -amidosulfone, pourraient réagir avec le bromure de 3-indolylmagnésium pour conduire aux adduits correspondants. L'utilisation de conditions basiques pourrait alors supprimer la formation des sous-produits observés.



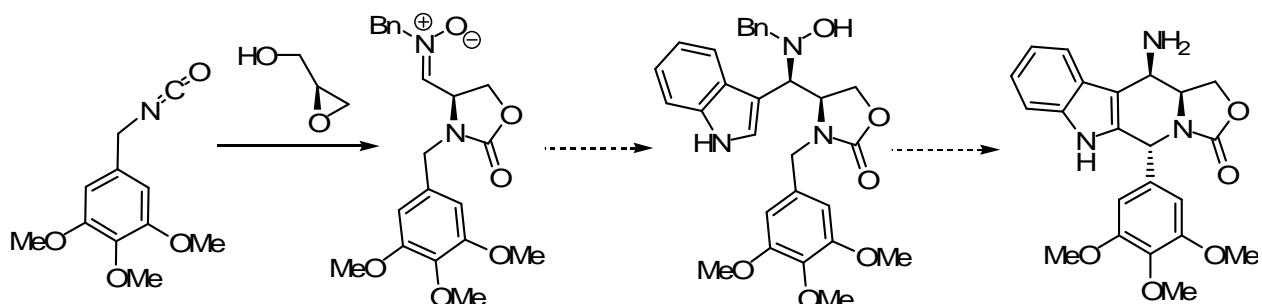
L'utilisation du groupement pivaloyle a conduit à la synthèse de dérivés 11-*N*-pivaloylés qui n'ont pu être déprotégés jusqu'à présent. Il sera donc nécessaire de mettre au point une méthode de dépivaloylation de ces composés afin de libérer l'amine en position 11.



Notamment, l'étude de la pivaloylation et de la dépivaloylation des noyaux indoliques a permis de mettre en évidence la possible déprotection d'une amine secondaire pivaloylée, par réduction de Birch. Il sera nécessaire maintenant d'exemplifier cette réaction à des substrats variés, notamment à des amines secondaires N-pivaloylées, comportant un groupement qui pourra être coupé par la suite. Cette méthodologie devra ensuite être appliquée, si possible aux dérivés 11-N-pivaloylés de l'azaelliptitoxine.

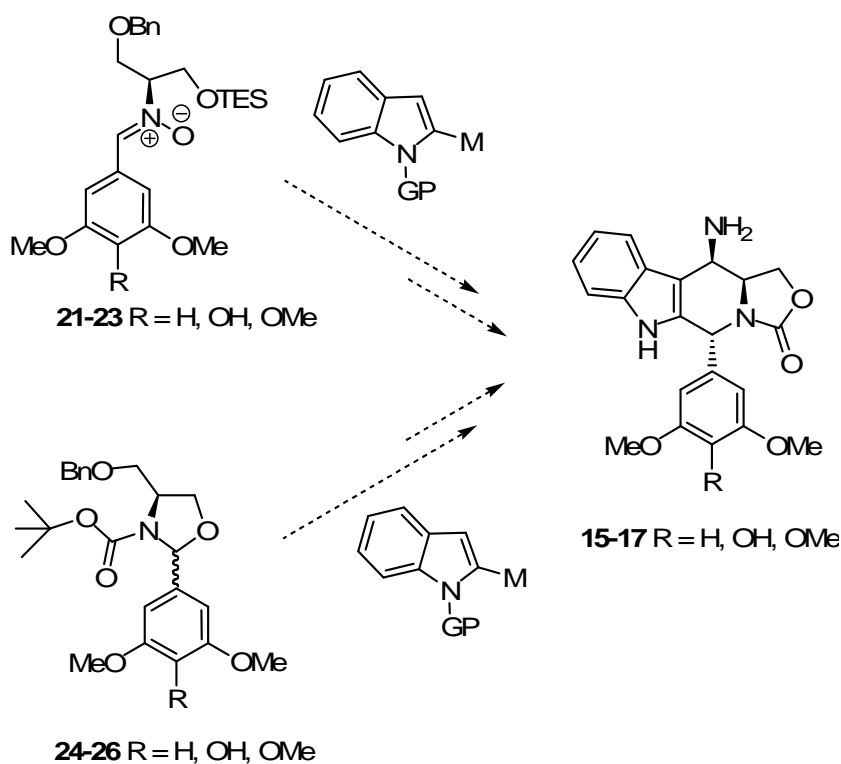


De plus, une autre voie de synthèse, non évoquée dans ce manuscrit a permis de conduire à la formation d'une nitrone α -chirale portant le groupement aromatique trisoxygéné. Sa synthèse, nécessitant celle de l'isocyanate de départ *via* un réarrangement de Curtius, devra être optimisée.



De plus, l'addition de l'indole sur cette nitronne devra être optimisée. L'intérêt de cette stratégie réside dans le fait qu'elle pourrait conduire aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine sans nécessiter de réaction de Pictet-Spengler, mais via une cyclisation par oxydation benzylique (DDQ). Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'utiliser le groupement pivaloyle comme groupement protecteur. De plus, cette voie présente une grande économie d'atome.

Lors de la synthèse de ces dérivés 11-aminés, la formation de nombreux sous-produits nous a conduit à imaginer une nouvelle stratégie de synthèse mettant en jeu l'addition nucléophile de la position 2 de l'indole sur un électrophile présentant le motif aromatique terminal voulu et la configuration absolue du futur centre stéréogène 11a nécessaire à l'activité. Le développement de deux nouvelles stratégies de synthèse, mettant en jeu l'addition de 2-lithioindoles sur des partenaires électrophiles fonctionnalisés, ont été imaginées. L'étude des synthèses de ces deux types électrophiles, d'un côté, une nitronne (**21-23**), de l'autre une oxazolidine (**24-26**), devra être poursuivie. En particulier, les étapes devront être optimisées et la stéréosélectivité de chacune d'entre-elles devra être étudiée. L'addition de 2-lithioindole sur ces composés devra être mise au point afin de conduire aux dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine non protégés.



La fonction alcool benzylique présente dans les précurseurs électrophiles pourra conduire à la formation de la fonction nitro (**18-20**). La présence d'un centre électrophile (nitro) et nucléophile (position 3 de l'indole) dans la même molécule pourra conduire à la cyclisation intramoléculaire nécessaire à la formation du squelette tétrahydro- β -carboline des molécules cibles **15-17**.

EXPERIMENTAL PART

General procedure

Reactions were performed using oven dried glassware under an atmosphere of dry argon. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kiesegel 60 PF₂₅₄). TLC spots were viewed under UV light and by heating the plate after treatment with an appropriate revelatory (KMnO₄, TTC, phosphomolybdic acid, ninhydrin).

Solvents were all used after the suitable distillation. Tetrahydrofuran was refluxed over sodium-benzophenone and then distilled. Dichloromethane, acetonitrile and methanol were refluxed over CaH₂ then distilled. Triethylamine was refluxed on KOH then distilled. Acetylchloride and pivaloyl chloride were distilled just before being used. Trifluoroacetic acid was refluxed in the presence of trifluoroacetic anhydride then distilled. *N,N*-dimethylformamide was refluxed on CaH₂ then distilled and kept on molecular sieves (4Å).

Unless otherwise noted, all **reagent-grade chemicals and solvents** were purchased by commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka) and were used as received.

Chromatography purifications were performed by column chromatography using Macherey-Nigel silica gel 60 (40-60 mesh).

Melting points (mp) were obtained on a Büchi B35 apparatus and are uncorrected.

Optical rotations ($[\alpha]_D$) were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter.

Infrared spectra (IR) of oils were obtained as neat films on sodium chloride discs using a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer. IR spectra of solids were obtained using Nicolet 'Magna 550' spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion). Data are reported in reciprocal centimetres (cm⁻¹).

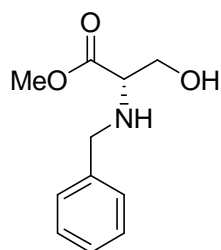
NMR spectra were recorded on Brüker Advance 300.12, Advance 400.13 or Brüker Advance 500 spectrometers. Chemical shifts (δ) are given in ppm using internal references or TMS as external reference for CDCl₃. Coupling constants *J* are given in Hertz. Multiplicities are declared as follow: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet) and ABq (AB system, quadruplet).

Low resolution mass spectra (LRMS) were obtained with a Brüker Daltonics Esquire 3000 Plus ion-trap spectrometer (ESI) and with a Thermo Fisher Scientific Polaris Q spectrometer, using ammonia/isobutane 63/37 for chemical ionisation.

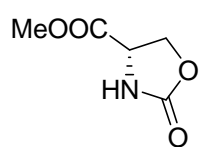
High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analyses (EA) were performed by the ‘Service de Micro-Analyses’, Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

I- Chapter I

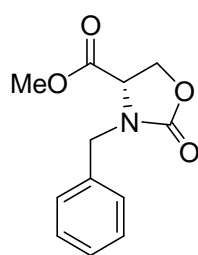


(S)-2-Benzylamino-3-hydroxy-propionic acid methyl ester (41): The commercially available L-serine methyl ester hydrochloride (1.56 g, 10 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dichloromethane (10 mL). Triethylamine (1.45 mL, 10.40 mmol, 1.04 equiv.), then distilled benzaldehyde (1.01 mL, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) were added. The mixture was stirred 15h at 25°C. It was filtered and concentrated under vacuum, dissolved in EtOH (10 mL), then sodium borohydride was added portionwise (378 mg, 10 mmol, 1 equiv.) at 0°C. The resulting suspension was stirred at room temperature during 4h and the volatiles were evaporated. The residue was then dissolved in EtOAc. The organic layer was washed by water. The resulting aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine. Organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc, 100%), an oil was obtained (1.41 g, 8.20 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{20} -17.7$ (*c* 1.0, CHCl₃), (lit.: $[\alpha]_D^{23} +36.5$ (*c* 0.395, CHCl₃),²⁰³ $[\alpha]_D^{20} -43.5$ (*c* 1.21, CHCl₃)²⁰⁴ and $[\alpha]_D^{22} -29.1$ (*c* 8.18, CHCl₃)).²⁰⁵ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (br s, 2H, NH and OH), 3.38-3.42 (m, 1H, CHN), 3.62 (dd, *J* = 4.5 and 8.2 Hz, 1H of CH₂OH), 3.71-3.77 (m, 4H, 1H of CH₂O and 3H of OCH₃), 3.77 (ABq, *J*_{AB} = 9.7 Hz, $\delta_A - \delta_B = 41.0$ Hz, 2H, CH₂Ph), 7.23-7.31 (m, 5H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.2 (CH₂Ph), 52.0 (CH₃O), 61.2 (CHN), 62.6 (CH₂O), 127.3 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 173.5 (CO) ppm. IR (neat) $\nu_{max} = 3700-3100$ (br., OH, NH), 2996, 2951, 2933, 2882, 1700 (CO), 1444, 1247, 1030, 701 cm⁻¹. LRMS (ESI): *m/z* 210 [M + H]⁺, 232 [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₁H₁₆NO₃ [M + H]⁺ 210.1125; found 210.1120.



(S)-2-Oxo-oxazolidine-4-carboxylic acid methyl ester (40): L-serine (7.08 g, 67.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a 1N NaOH solution (8.09 g, 200 mL, 3 equiv.) at room temperature. A solution of trisphosgene (19.9 g, 67.0 mmol, 1 equiv.) in dioxane (133 mL) was added dropwise at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred during 1.5h. Volatiles were evaporated under vacuum then residue was dissolved in methanol (400 mL). The mixture was stirred at rt overnight. Methanol was evaporated. The residue was dissolved in EtOAc and washed with a saturated aqueous

NaHCO₃ solution. The pure product **28** (7.70 g, 53 mmol, 79%) was obtained directly as a white solid, m.p. 49°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.43 (dd, *J* = 4.5 and 9.5 Hz, 1H, CH₂), 4.55 (dd, *J* = 4.6 and 9.0 Hz, 1H, CH₂), 4.46 (t, *J* = 9Hz, 1H, CHN), 6.21 (br s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 53.1 (CH₃), 53.7 (CHN), 66.7 (CH₂), 158.9 (CO), 170.4 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} = 3305 (br, NH), 2970-2860 (CH), 1745 (CO), 1480, 1225 cm⁻¹. LRMS (DCI, NH₃ + isobutane): *m/z* 163 [M + NH₃]⁺, 146 [M + H]⁺. Spectroscopic data were in accordance with those reported in literature.²⁰⁷



(S)-3-Benzyl-2-oxo-oxazolidine-4-carboxylic acid methyl ester (42):

From (S)-2-Benzylamino-3-hydroxy-propionic acid methyl ester **39**:

(S)-2-Benzylamino-3-hydroxypropionic acid methyl ester (**39**) (500 mg, 1.92 mmol, 1 equiv.) was dissolved in distilled acetonitrile (6 mL), then

carbonyldiimidazole (487 mg, 3.0 mmol, 1.6 equiv.) was added. The mixture was then stirred 15h at 85°C then volatiles were evaporated under vacuum. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), the product was obtained as an oil (383 mg, 1.63 mmol, 85%).

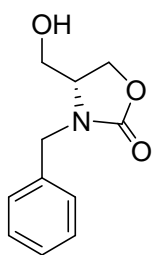
From (S)-2-Oxo-oxazolidine-4-carboxylic acid methyl ester **40**:

A solution of methyl ester **40** (600 mg, 4.13 mmol, 1 equiv.) in 10 mL of DMF was added to a suspension of NaH 60% (149 mg, 6.2 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (10 mL) at 0°C. Benzyl iodide (992 mg, 4.5 mmol, 1.1 equiv.), freshly prepared²⁸⁶ was added. The mixture was stirred overnight and was allowed to warm to room temperature. It was then dissolved in 10 mL of EtOAc and washed with brine. The aqueous layer was extracted by EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The pure product (750 mg, 3.18 mmol, 77%) was obtained as a yellow oil, after purification by chromatography on silica gel (EtOAc 100%).

[α]_D²⁰ -13.8 (*c* 0.14, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.14 (m, 1H, CHN), 4.31-4.43 (m, 2H, CH₂OH), 4.56 (ABq, *J*_{AB} = 19.9 Hz, δ_A-δ_B = 249 Hz, 2H, CH₂Ph), 7.24-7.38 (m, 5H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 47.3 (CH₂Ph), 52.8 (CH₃O), 55.9 (CHN), 64.3 (CH₂O), 128.2 (CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 157.6 (CO), 169.9 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3368, 2996, 2951, 2933, 2882, 1700 (CO) cm⁻¹. LRMS (ESI⁺):

²⁸⁶ Khamal, A. ; Ramesh, G. ; Laxman, N. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 827-833.

m/z 236 $[M + H]^+$, 258 $[M + Na]^+$. Anal. calcd for $C_{12}H_{13}NO_4$ C: 61.27%, H: 5.57%, N: 5.95%; found C: 61.36% H: 5.67% N: 5.99%.

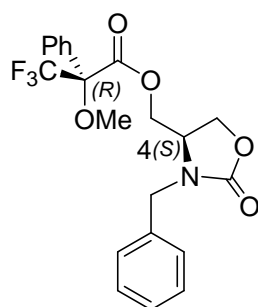


(S)- and (R)-3-Benzyl-4-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one ((S)- and (R)-35):

Method A: (S)-3-Benzyl-2-oxo-oxazolidine-4-carboxylic acid methyl ester ((S)-42) (350 mg, 1.22 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in EtOH at 0°C, then sodium borohydride (51.0 mg, 1.34 mmol, 1.10 equiv.) was added portionwise. The mixture was allowed to warm to rt and was stirred during 3h. It was then filtered and concentrated under vacuum. After purification on silica gel (EtOAc 100%) (R)-35 (229 mg, 1.11 mmol, 91%) was obtained as a white solid, m.p. 67°C (pentane).

Method B: (S)-glycidol (7.16 g, 8.00 mL, 97.0 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in distilled dichloromethane (120 mL) and triethylamine (17.6 g, 24.0 mL, 174 mmol, 1.80 equiv.) was then added. Benzylisocyanate (12.9 g, 12.0 mL, 97.0 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise to the resulting solution. The mixture was stirred vigorously at 40°C during 18h. When the reaction was completed, media was washed with brine. Organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The residue was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 8:2 to EtOAc 100%) to afford pure alcohol (S)-35 (14.1 g, 68.0 mmol, 70%) as a white solid, m.p. 66°C. (S)-35: $[\alpha]_D^{20} -31.4$ (c 2.2, $CHCl_3$), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, OH), 3.51-3.58 (m, 2H, CH_2OH), 3.67-3.76 (m, 2H, 1H of CH_2O , CHN), 4.22-4.33 (m, 1H, 1H of CH_2O), 4.46 (ABq, $J_{AB} = 20.0$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 191.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 7.26-7.36 (m, 5H, H_{Ph}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 46.4 (CH_2), 55.9 (CHN), 60.6 (CH_2O), 64.6 (CH_2O), 128.1 (2 CH_{Ar} and CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 159.1 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3500-3100 (br, OH), 2996-2882 (CH), 1700 (CO), 1444 cm^{-1} . LRMS (ESI⁺): m/z 230 $[M + Na]^+$, 208 $[M + H]^+$. HRMS (ESI⁺): calcd. for $C_{11}H_{13}NNaO_3$ $[M + Na]^+$ 230.0793; found 230.0782. Anal. Calcd for $C_{11}H_{13}NO_3$ C: 63.76%, H: 6.32%, N: 6.76%, found C: 63.69%, H: 6.31%, N: 6.79%. (R)-35: $[\alpha]_D^{20} +30.8$ (c 1.01, $CHCl_3$), (lit. (R)-35: $[\alpha]_D +29.8$ (c 1.0, $CHCl_3$), $^{201} [\alpha]_D +32.3$ ($CHCl_3$)).¹⁹⁷

Spectroscopic data were in agreement with literature for both (R)- and (S)-35.



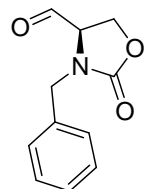
3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionic acid 3-benzyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl methyl ester ((R,4S)-44) :

(*S*)-3-Benzyl-4-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one (*S*)-**35**, (142 mg, 0.68 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (1.2 mL) with (*R*)-2-methoxy-2-trifluoromethyl-2-phenylacetylchloride freshly prepared (308 mg, 1.22 mmol, 1,80 equiv.).^{Erreur ! Signet non défini.} Triethylamine (0.37 mL, 2.6 mmol, 3.80 equiv.) and DMAP (*cat.*) were added. Media was stirred at room temperature during 2h then volatiles were evaporated. Excess of starting alcohol was separated from the ester by a flash chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1 to 1:0). Mosher Ester (*R,4S*)-**44** (283 mg, 0.67 mmol, 99%) was then analyzed by ¹H NMR.

Diastereoisomer (R,4S) from (S)-35: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (s, 3H, CH₃O), 3.79-3.87 (m, 1H, CHN), 4.01-4.19 (m, 2H CH₂O), 4.38 (ABq, *J*_{AB} = 15.2 Hz, δ_A-δ_B = 287 Hz, 2H, CH₂Ph) 4.26 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, 1H of CH₂O), 4.44 (dd, *J* = 4.2 and 12.0 Hz, 1H, 1H of CH₂O), 7.21-7.49 (m, 10H, H_{Ar}) ppm.

(*R*)-3-Benzyl-4-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one (*R*)-**35** obtained from (*S*)-2-Oxo-oxazolidine-4-carboxylic acid methyl ester **40**, (67.0 mg, 0.32 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (0.60 mL) with (*R*)-2-methoxy-2-trifluoromethyl-2-phenylacetylchloride freshly prepared (102 mg, 0.55 mmol, 1,70 equiv.).^{Erreur ! Signet non défini.} Triethylamine (0.25 mL, 1.80 mmol, 5.60 equiv.) and DMAP (*cat.*) were added. Media was stirred at room temperature during 2h then volatiles were evaporated. Excess of starting alcohol was separated from the ester by a flash chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1 to 1:0). Mosher Ester (*R,4R*)-**45** (131 mg, 0.31 mmol, 99%) was then analyzed by ¹H NMR.

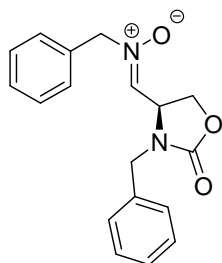
Diastereoisomer (R,4R) from (R)-35: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (s, 3H, CH₃O), 3.80-3.85 (m, 1H, CHN), 4.00-4.19 (m, 2H, CH₂O), 4.11 (ABq, *J*_{AB} = 20.4 Hz, δ_A-δ_B = 269 Hz, 2H, CH₂Ph) 4.28 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H, 1H of CH₂O), 4.49 (dd, *J* = 5.7 and 16.0 Hz, 1H, 1H of CH₂O), 7.21-7.49 (m, 10H, H_{Ar}) ppm.



(4R)-3-Benzyl-2-oxo-oxazolidine-4-carbaldehyde ((R)-13): (*S*)-3-Benzyl-4-

hydroxymethyl-oxazolidin-2-one (*S*)-**35** (6.22 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in ethyl acetate (390 mL) with IBX (25.3 g, 90.0 mmol, 3.00 equiv.) and stirred at 80°C during 3 h. The resulting mixture was then filtered over celite[®], and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 8:2) to give aldehyde (*R*)-**13** (6.10 g, 29.8 mmol, quant.) as a white solid, m.p. 42°C. [α]_D²⁰ +7.0 (*c* 0.92, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, C₇D₈): δ 2.95-2.99 (m, 1H, CHN), 3.18-3.21 (m, 2H, CH₂O), 4.07 (ABq, *J*_{AB} = 14.8 Hz, δ_A-δ_B = 124.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 6.90-7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 8.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CHO) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₇D₈): δ 48.8 (CH₂Ph), 61.7 (CH₂O), 62.8 (CHN), 125.8 (2 CH_{Ar}), 126.2 (2 CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 159.3 (CO) 197.2

(CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3500-3400 and 3400-3000 (br, OH hydrates), 2927, 1714 (CO), 1419, 1361, cm^{-1} . LRMS (DCI, NH_3 + isobutane): m/z (%) 223 (100) $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+$. LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 260 (100) $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{Na}]^+$. HRMS (ESI⁺, MeOH): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{Na}]^+$ 260.0893; found 260.0888.



(4S)-3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-methylidenebenzylamine-*N*-oxide

((S)-11): (*R*)-3-Benzyl-2-oxo-oxazolidine-4-carbaldehyde (*R*)-**13** (2.27 g, 11.1 mmol, 1.00 equiv.) and *N*-benzylhydroxylamine (3.00 g, 19.0 mmol, 1.70 equiv.) were vigorously stirred at room temperature in CH_2Cl_2 (150 mL) in the presence of an excess of anhydrous MgSO_4 for 3h. Reaction was followed by TLC (EtOAc/pentane, 2:1). The resulting mixture was then

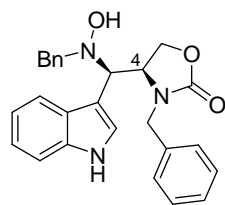
filtered over celite and concentrated under reduced pressure to give nitronium (*S*)-**11** (3.43 g, 11.06 mmol, quant.). Recrystallization from EtOAc gave pure nitronium (*S*)-**11** (3.38 g, 10.9 mmol, 98%) as a white powder, m.p. 114.5°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.2$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.04 (dd, $J = 5.6$ and 9.2 Hz, 1H, 1H of CH_2O), 4.38 (s, 2H, CH_2Ph), 4.56 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, 1H of CH_2O), 4.71 (ABq, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 12.3$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.92 (dt, $J = 5.7$ and 9.1 Hz, 1H, CHN), 6.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, HCN^+), 7.20-7.41 (m, 10H, 10 H_{Ar}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 47.9 (CH_2Ph), 52.6 (CHN), 65.7 (CH_2), 69.5 (CH_2), 128.3 (2 CH_{Ar}), 128.35 (2 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 129.5 (2 CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 135.2 (HCN), 135.9 (C_{Ar}), 158.0 (CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3060, 2990, 2915, 1728 (CO), 1583 (CN), 1434, 1417 cm^{-1} . LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 349 (55) $[\text{M} + \text{K}]^+$, 333 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 311 (86) $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS (ESI⁺, MeOH): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 333.1210; found 333.1203. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ C: 69.66%, H: 5.85%, N: 9.03%; found C: 69.62%, H: 5.81%, N: 9.01%.

II- Chapter II

(R)- and (S)-3-Benzyl-4-[(4S)-(benzylhydroxyamino)-(1H-indol-3-yl)-methyl]-oxazolidin-2-ones (34a and 34-b) :

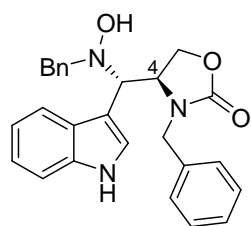
Method A: A methanolic solution of anhydrous hydrogen chloride (16.0 mmol, 2.00 equiv.) was prepared by addition of freshly distilled acetyl chloride (1.27 g, 1.15 mL, 16.0 mmol) in distilled methanol (40.0 mL) at 0°C. To this stirred methanolic solution was added a solution of indole (0.94 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) and nitrone (S)-**11** (2.50 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) in 30.0 mL of distilled methanol. The resulting mixture was stirred at 0°C during 4h. At this time, the mixture was diluted by addition of CH₂Cl₂ and was treated by a saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH>9. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product, which contains the two diastereoisomers (R,4S)-**34a** and (S,4S)-**34b** in the ratio 3:2 (determined by ¹H NMR), was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O/pentane, 3:2 then Et₂O, 100%) to afford (R,4S)-**34a** (1.10 g, 2.56 mmol) and its diastereoisomer (S,4S)-**34b** (683 mg, 1.60 mmol) with 32% and 20% isolated yields (52% overall yield), respectively, as white solids.

Method B: A solution of HCl 2N (17.4 mL, 34.8 mmol, 2.00 equiv.) in Et₂O was added to 30.0 mL of freshly distilled MeOH at 0°C. A mixture of nitrone (S)-**11** (5.40 g, 17.4 mmol, 1 equiv.) and indole (2.03 g, 17.4 mmol, 1 equiv.) in MeOH/CH₂Cl₂, 8:2 (45.0 mL) was then added and the resulting media was stirred at 0°C during 5h. At this time, saturated aqueous NaHCO₃ solution was added until pH>8 and the solution was extracted with dichloromethane. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient elution, Et₂O/pentane, 4:1 to 1:1) to afford (R,4S)-**34a** (3.12 g, 7.31 mmol) and (S,4S)-**34b** (0.52 g, 1.22 mmol) with respectively 42% and 7% yields.



(R,4S)-**34a**: White solid, m.p. 76.1°C. $[\alpha]_D^{20} +37.0$ (*c* 0.97, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (ABq, *J*_{AB} = 13.0 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 17.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.92-4.04 (m, 3H, 1 CHN, OH and 1H of CH₂O), 4.39-4.45 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 4.92 (ABq, *J*_{AB} = 15.0 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 100.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 7.13-7.40 (m, 11H, *H*_{Ar} and *H*_{ind}), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*_{ind}), 8.36 (s, 1H, *NH*_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 47.8 (CH₂), 54.6 (CHN), 62.4 (CH₂), 65.4

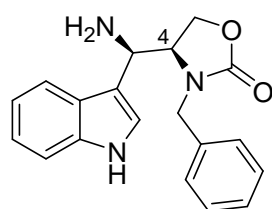
(CH₂), 66.3 (CHN), 107.6 (C_{ind}), 111.5 (CH_{ind}), 119.0 (CH_{ind}), 120.4 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 124.4 (CH_{ind}), 127.6 (CH_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 128.4 (2 CH_{Ph}), 128.8 (2 CH_{Ph}), 129.0 (2 CH_{Ph}), 129.4 (2 CH_{Ph}), 135.7 (C_{ind}), 136.9 (C_{ind}), 137.3 (C_{Ph}), 159.2 (CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3420-3300 (NH_{ind} and OH), 3028-2908 (CH), 1717 (CO), 1419 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 450 (100) [M + Na]⁺, 428 (33) [M + H]⁺, 305 (80) [M - N(OH)Bn]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH): calcd. for C₂₆H₂₅N₃NaO₃ [M + Na]⁺ 450.1788; found 450.1779.



(*S,4S*)-**34b**: White solid, m.p. 89-91°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.4$ (*c* 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (ABq, $J_{\text{AB}} = 13.0$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 87.8$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 3.89 (br s, 1H, OH), 4.20-4.30 (m, 3H, 2 CHN, 1H of CH₂O), 4.50-4.60 (m, 2H, 1H of CH₂O, 1H of CH₂Ph), 4.87 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 1H of CH₂Ph), 6.80-7.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.15-7.33 (m, 11H, H_{Ar} and H_{ind}), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{ind}), 8.54 (s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 47.1 (CH₂Ph), 55.8 (CHN), 62.3 (CH₂O), 63.2 (CHN), 65.4 (CH₂Ph), 108.8 (C_{Ar}), 111.5 (CH_{ind}), 118.5 (CH_{ind}), 120.2 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 124.3 (CH_{ind}), 127.5 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 135.8 (C_{ind}), 136.2 (C_{ind}), 137.4 (C_{ind}), 159.4 (CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3469 and 3282 (NH_{ind} and OH), 3028, 1699 (CO), 1494 cm⁻¹. LRMS (ESI, MeOH): m/z (%) 450 (100) [M + Na]⁺, 428 [M + H]⁺, 305 (80) [M - N(OH)Bn]⁺. HRMS (ESI, MeOH) calcd. for C₂₆H₂₅N₃NaO₃ [M + Na]⁺ 450.1788; found 450.1802.

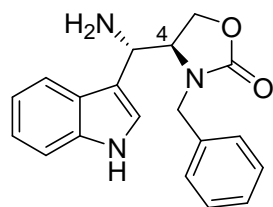
General procedure for the hydroxyaminolysis:

(4*S*)-4-[amino-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-3-benzyloxazolidin-2-ones (35a and 35b): (*4S*)-3-Benzyl-4-[(benzylhydroxyamino)-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-oxazolidin-2-one **34** was dissolved in a mixture of MeOH and AcOH (85:15) and stirred at room temperature. Pearlman's catalyst [Pd(OH)₂] (40% weight) was then added and media was stirred vigorously under hydrogen atmosphere during 48h. The reaction was followed by TLC (EtOAc/pentane, 1:1). Media was filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Then, residue was diluted in EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃ solution was added until pH>8. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under low pressure.



(*R,4S*)-**48a**: The product was obtained following the general procedure with 300 mg of starting material (*R,4S*)-**34a** (0.70 mmol, 1.00 equiv.) and Pearlman's catalyst (120 mg, 40% weight), in a mixture of MeOH/AcOH

(14.0 mL), to give (*R,S*)-**48a** (224 mg, 0.70 mmol, quant.) as a white solid. m.p. 174.0°C. $[\alpha]_D^{20}$ -46.0 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (s, 2H, NH₂), 4.00-4.07 (m, 1H, CHN), 4.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, 1H of CH₂O), 4.19-4.25 (m, 1H, CHN), 4.33-4.43 (m, 1H, 1H of CH₂O), 4.59 (ABq, *J*_{AB} = 15.0 Hz, δ_A-δ_B = 141.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 7.09-7.39 (m, 8H, 5H_{Ar} and 3 H_{ind}), 7.39 (dd, *J* = 0.9 and 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ind}), 8.19 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 48.0 (CH₂), 52.3 (CHN), 59.0 (CHN), 65.9 (CH₂), 111.7 (CH_{ind}), 116.3 (C_{ind}), 119.0 (CH_{ind}), 120.0 (CH_{ind}), 121.6 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 125.6 (C_{ind}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 136.5 and 136.6 (C_{Ar} and C_{ind}) and 159.6 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3410 and 3290 (br NH_{ind} and NH₂), 3055-2924 (CH), 1718 (CO), 1420 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z* 344 [M + Na]⁺, 305 [M - NH₂]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₁₉H₁₉N₃NaO₂ [M + Na]⁺ 344.1369; found 344.1362.

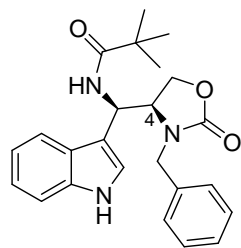


(*S,S*)-**48b**: The product was obtained following the general procedure with 420 mg of starting material (*S,S*)-**34b** (1.02 mmol, 1.00 equiv.) and Pearlman's catalyst (168 mg, 40% weight), in a mixture of MeOH/AcOH (21.0 mL), to give (*S,S*)-**48b** (328 mg, 1.02 mmol, quant.) as a white solid. m.p. 47.0°C. $[\alpha]_D^{20}$ +37.9 (*c* 0.72, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 2H, NH₂), 3.91 (dd, *J* = 9.2 and 17.4 Hz, 1H of CH₂OH), 3.98 (ddd, *J* = 3.2, 5.6 and 9.2 Hz, 1H, CHN), 4.48 (dd, *J* = 5.5 and 8.2 Hz, 1H of CH₂O), 4.60 (ABq, *J*_{AB} = 15 Hz, δ_A-δ_B = 177.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHN), 7.01 (dt, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ind}), 7.18 (dt, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H, H_{ind}), 7.32-7.44 (m, 7H, 2H_{ind} and 5H_{Ar}), 8.15 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 46.4 (CH₂), 46.9 (CHN), 58.2 (CHN), 62.6 (CH₂), 111.5 (CH_{ind}), 115.4 (C_{ind}), 118.3 (CH_{ind}), 119.8 (CH_{ind}), 121.3 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 125.2 (C_{ind}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 136.1 and 136.4 (C_{Ar} and C_{ind}) and 159.2 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3311-2924 (br, NH_{ind}, NH₂ and CH), 1703 (CO), 1480 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z* 344 [M + Na]⁺, 305 [M - NH₂]⁺.

General procedure for the pivaloylation of the primary amine

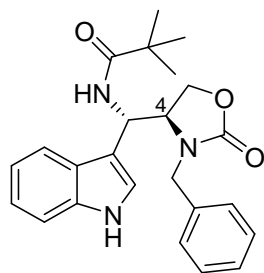
N-[[(*4S*)-3-benzyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl)-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-propionamides (**49a** and **49-b**): To a solution of (*4S*)-4-[amino-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-3-benzyl-oxazolidin-2-one **48a** or **48-b** in THF at 0°C, was added triethylamine and then pivaloyl chloride, dropwise; The resulting mixture was stirred during 5h and warmed slowly from 0°C to rt. The reaction was followed by TLC (EtOAc/pentane, 8:2). The mixture was washed by an aqueous solution of

NaOH 2N until pH>9 then by brine. The organic layer was extracted by EtOAc and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 9:1) to give **49a** or **49b** as a white powder.



(*R,4S*)-**49a**: The product was prepared according to the general procedure described above, using 200 mg of starting material (*R,4S*)-**48a** (0.62 mmol, 1.00 equiv.) in 100 mL of THF, 0.14 mL (1.00 mmol., 1.60 equiv) of triethylamine, and 0.20 mL (1.61 mmol, 2.60 equiv.) of freshly distilled pivaloyl chloride. After purification, product (*R,4S*)-**49a** (240 mg, 0.59 mmol, 96%) was obtained as a white powder. m.p. 84.6°C. $[\alpha]_D^{20}$ -7.25 (*c* 0.62,

CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 4.16 (ABq, *J*_{AB} = 15.2 Hz, δ_A-δ_B = 284.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.31-4.36 (m, 2H, CH₂O), 4.40-4.45 (m, 1H, CHN), 5.64 (dd, *J* = 3.2 and 8.4 Hz, 1H, CHN), 6.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NHPiv), 6.85-6.90 (m, 3H, H_{Ar}), 7.09-7.26 (m, 5H, H_{Ar} and H_{ind}), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ind}), 8.36 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (C(CH₃)₃), 39.1 (C(CH₃)), 47.8 (CH₂Ph), 48.2 (CHN), 56.5 (CHN), 65.3 (CH₂O), 111.8 (CH_{ind}), 112.2 (C_{ind}), 118.6 (CH_{ind}), 120.3 (CH_{ind}), 121.2 (CH_{ind}), 122.9 (CH_{ind}), 125.5 (C_{ind}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 136.1 and 136.6 (C_{Ar} and C_{ind}), 159.3 (CO) and 178.6 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3262 (2 NH), 2960, 2926, 2870, 1732 (CO), 1632 (CO), 1422, cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 428 (53) [M + Na]⁺, 406 (100) [M + H]⁺, 305 (35) [M - NHPiv]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₄H₂₇N₃NaO₃ [M + Na]⁺ 428.1945; found 428.1942.



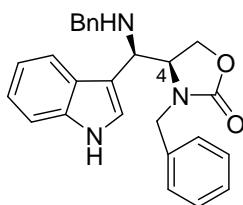
(*S,4S*)-**49b**: The product was prepared according to the general procedure described above, using 24.0 mg of starting material (*S,4S*)-**48b** (0.07 mmol, 1.00 equiv.) in 12.0 mL of THF, 0.02 mL (0.10 mmol, 1.6 equiv) of triethylamine, and 0.02 mL (0.20 mmol, 2.60 equiv.) of freshly distilled pivaloyl chloride. After purification, product (*S,4S*)-**49b** (28 mg, 0.07 mmol,

99%) was obtained as a white powder, m.p. 192°C. $[\alpha]_D^{20}$ +50.6 (*c* 0.75, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 4.09-4.12 (m, 1H, 1H of CH₂O), 4.17-4.26 (m, 2H, CHN and 1H of CH₂O), 4.64 (ABq, *J*_{AB} = 15.2 Hz, δ_A-δ_B = 259.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.89-5.92 (m, 1H, CHN), 6.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NHPiv), 6.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{ind}), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ind}), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{ind}), 7.19 (dt, *J* = 0.9 Hz and 9Hz, 1H, H_{ind}), 7.21-7.36 (m, 6H, 1H_{ind}, 5H_{Ar}), 8.46 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.3 (C(CH₃)₃), 38.9 (C(CH₃)), 45.0 (CH₂Ph), 46.1 (CHN), 56.0 (CHN), 63.5 (CH₂O), 111.4 (CH_{ind}), 112.2 (C_{ind}), 118.5 (CH_{ind}), 120.1 (CH_{ind}), 120.6 (CH_{ind}), 123.0 (CH_{ind}), 125.4 (C_{ind}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}),

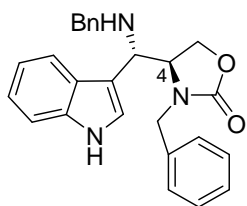
128.8 (2 CH_{Ar}), 135.6 and 136.3 (C_{Ar} and C_{ind}), 158.0 (CO) and 178.5 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3314 (2 NH), 2960, 2927, 2871, 1729 (CO), 1660 (CO), 1480, 1236 cm^{-1} . LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 406 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS (ESI⁺, MeOH): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 428.1945; found 428.1938.

General procedure for the reduction of *N*-benzylhydroxylamino group:

3-Benzyl-4(S)-[benzylamino-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-oxazolidin-2-ones (50a and 50b): The crude starting material ((*R* or *S*,4*S*)-**34** hydroxylamine + methoxy derivatives), was dissolved in freshly distilled methanol at 0°C. A methanolic solution of TiCl_3 in aqueous HCl 2N (3.00 equiv.) was added. The mixture was stirred at 0°C during 4h and temperature was raised to rt. Reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO_3 solution until $\text{pH} > 8$ then CH_2Cl_2 was added. Aqueous layer was extracted twice by CH_2Cl_2 then combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under low pressure. Residue was purified by chromatography on silica gel (Et_2O /pentane 7:3) and the products were obtained as white powders. This reaction has been carried out on 2.10 g of a crude mixture of the two diastereoisomers and methoxyderivatives, with 9.5 mL of a TiCl_3 methanolic solution in HCl 2N and 35 mL of dry methanol. A crude mixture (1.9 g) has been recovered and didn't permit to obtain the pure 50a and 50b.



(*R*,4*S*)-50a: The reaction was performed as described in the general procedure with 550 mg (1.29 mmol, 1.00 equiv.) of crude starting material (hydroxylamine and methoxy derivatives) in 20.0 mL of freshly distilled MeOH, 2.48 mL (3.86 mmol, 3.00 equiv.) of TiCl_3 were added. After purification by chromatography on silica gel, the pure **50a** benzylamine is obtained (300 mg, 0.72 mmol, 56%) as a white solid was obtained m.p. 59°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -24 (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.62 (br s, 1H, NH), 3.64 (ABq, $J_{\text{AB}} = 13$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 102.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.99-4.04 (m, 2H, 1H CHN and 1H of CH_2O), 4.12 (dd, $J = 7$ and 16.3 Hz, 2H, 1H of CH_2O and CHN), 4.66 (ABq, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 112$ Hz, 2H, CH_2Ph), 7.01-7.90 (m, 15H, 10 H_{Ph} and 5 H_{ind}), 8.65 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 46.9 (CH_2Ph), 51.8 (CH_2Ph), 57.8 (CHN), 58.1 (CHN), 65.8 (CH_2O), 111.9 (CH_{ind}), 112.8 (C_{ind}), 118.9 (CH_{ind}), 119.9 (CH_{ind}), 122.5 (CH_{ind}), 122.9 (CH_{ind}), 126.2 (C_{ind}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 140.0 (C_{ind}), 159.5 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3405 (NH), 3299 (NH), 3029, 2919, 1720 (CO), 1454, 1229 cm^{-1} . LRMS (ESI, MeOH): m/z (%) 446 (100) $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.2019; found 412.2017.

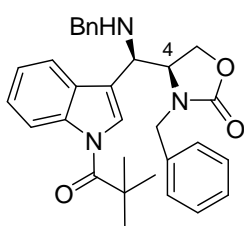


(*S*,4*S*)-50b: The reaction was performed as described in the general procedure with 550 mg (1.29 mmol, 1.00 equiv.) of crude starting material ((*S*,4*S*)-**34b** hydroxylamine + methoxy derivatives) in 20 mL of freshly distilled MeOH, 2.48 mL (3.86 mmol, 3.00 equiv.) of TiCl_3 were added. The pure product **50b** was obtained (509 mg, 1.24 mmol, 96%) as a white solid. m.p. 73°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7.4 (*c* 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.62 (br s, 1H, NH), 3.60 (ABq, $J_{\text{AB}} = 13.3$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 104.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.81-3.87 (m, 2H, CHN and 1H of CH_2O), 4.29 (ABq, $J_{\text{AB}} = 14.9$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 270.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.50 (s, 1H CHN), 4.54-4.59 (m, 1H, 1H of CH_2O), 7.00-7.36 (m, 15H, 10 H_{Ph} and 5 H_{ind}), 8.72 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 46.7 (CH_2Ph), 50.8 (CH_2Ph), 51.9 (CHN), 60.5 (CHN), 63.7 (CH_2O), 111.7 (CH_{ind}), 112.5 (C_{ind}), 118.3 (CH_{ind}), 119.6 (CH_{ind}), 122.4 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 126.1 (C_{ind}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (4 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 140.2 (C_{ind}), 159.5 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3417 (br NH), 3306 (br NH), 3059-2918 (CH), 1722 (CO), 1455, 1231 cm^{-1} . LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z* (%) 412 (100) [$\text{M} + \text{H}$]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH): calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 412.2019; found 412.2017.

General procedure for the pivaloylation of the indolic nitrogen atom:

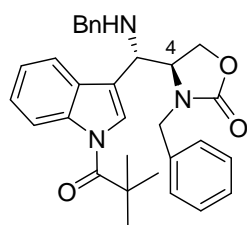
3-Benzyl-4(*S*)-{benzylamino-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1*H*-indol-3-yl]-methyl}-oxazolidin-2-ones (52a and 52b): Starting material **50a** or **50b** was dissolved in dry dichloromethane with few crystals of DMAP. Triethylamine (3.00 equiv.) and then distilled pivaloyl chloride (3.00 equiv.) were added, and the mixture was stirred 15 h at rt. The reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO_3 solution. Aqueous layer was washed three times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified on silica gel (EtOAc/pentane 1:2) to give products **52a** or **52b** as white powders.

This reaction has been carried out on 100 mg of a mixture of the two diastereoisomers **50a** and **50b** with methoxyderivatives. The final purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 1:2 to 1:1) led to the separation of the two diastereoisomers **52a** and **52b** in a ratio of 4:1.



(*R*,4*S*)-52a: The reaction was performed as described in the general procedure with 30.0 mg (0.06 mmol, 1.00 equiv.) of starting material **50a** in 1.5 mL of dry CH_2Cl_2 , 0.28 mL of triethylamine (0.18 mmol, 3.00 equiv.) and 0.28 mL (0.18 mmol, 3.00 equiv.) of pivaloyl chloride. After purification on silica gel, the pure product **52a** (30.0 mg, 0.06 mmol, quant.) was obtained as a white solid. m.p.

72.2°C. $[\alpha]_D^{20} +4.8$ (*c* 0.78, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,70 (ABq, $J_{AB} = 13.2$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 82.9$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.01-4.04 (m, 1H, 1H of CH₂O), 4.07-4.12 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 4.17-4.21 (m, 1H, CHN), 4.62 (ABq, $J_{AB} = 14.9$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 203.0$ Hz, 2H, CH₂Ph), 7,11-7,43 (m, 13H, 10H_{Ph} and 3H_{ind}), 7.64 (s, 1H, H_{ind}), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 46.9 (CH₂Ph), 50.6 (CH₂Ph), 50.9 (CHN), 56.9 (CHN), 62.7 (CH₂O), 117.7 (CH_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 118.0 (C_{ind}), 123.5 (CH_{ind}), 123.7 (CH_{ind}), 125.7 (CH_{ind}), 127.5 (C_{ind}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 139.6 (C_{ind}), 158.9 (CO), 176.8 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3400-3340 (NH), 3028-2933 (CH), 1736 (CO), 1690 (CO), 1447, 1317 cm⁻¹. LRMS (ESI, MeOH): m/z (%) = 518 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI, MeOH): calcd. for C₃₁H₃₄N₃O₃ [M + H]⁺ 496.2595; found 496.2590.



(*S,4S*)-**52b**: The reaction was performed as described in the general procedure with 30.0 mg (0.06 mmol, 1.00 equiv.) of starting material **50b** in 1.5 mL of dry CH₂Cl₂, 0.28 mL of triethylamine (0.18 mmol, 3.00 equiv.) and 0.28 mL (0.18 mmol, 3.00 equiv.) of pivaloyl chloride. After purification on silica gel, 24.0 mg (0.05 mmol, 82%) of **52b** was obtained as a white solid. m.p.100.2°C.

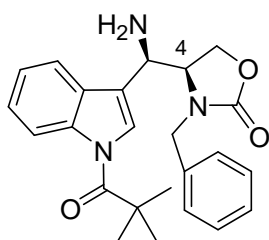
$[\alpha]_D^{20} -22$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,59 (ABq, $J_{AB} = 13.6$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 84.2$ Hz, 2H, CH₂Ph), 3.87-3.95 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 4.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H CH₂O), 4.32 (ABq, $J_{AB} = 14.9$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 265.4$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.50-4.54 (m, 1H, CHN), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.08-7.40 (m, 12 H, 10H of H_{Ph} and 2H of H_{ind}), 7.77 (s, 1H, H_{ind}), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 46.9 (CH₂Ph), 50.6 (CH₂Ph), 50.9 (CHN), 56.9 (CHN), 62.7 (CH₂O), 117.7 (CH_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 118.0 (C_{ind}), 123.5 (CH_{ind}), 123.7 (CH_{ind}), 125.7 (CH_{ind}), 127.5 (C_{ind}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 139.6 (C_{ind}), 158.9 (CO), 176.8 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3304 (br NH), 3200-2900 (CH), 1736 (CO), 1692 (CO), 1448, 1321 cm⁻¹. LRMS (DCI, NH₃ + isobutane): m/z (%) 495 (100) [M]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₃₁H₃₄N₃O₃ [M + H]⁺ 496.2595; found 496.2588.

General procedure for the debenylation of the secondary amine

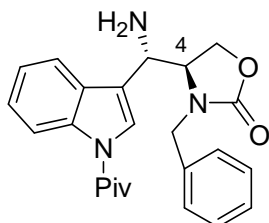
4(*S*)-{Amino-[1-(2,2-dimethylpropionyl)-1*H*-indol-3-yl]-methyl}-3-benzyloxazolidin-2-ones

(**53a** and **53b**): Starting material **41a** or **41b** was dissolved in a mixture of methanol and acetic acid (85:15) and Pd(OH)₂ (0.20 equiv.) was added at rt. The media was stirred under H₂

atmosphere for 24h, then media was filtered over celite and concentrated under low pressure. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc 100%), a white powder was obtained.



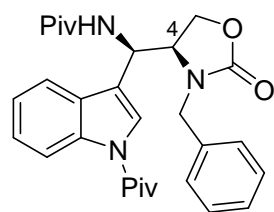
(*R*,4*S*)-**53a**: The reaction was performed as described in the general procedure with 500 mg (1.00 mmol, 1.00 equiv.) of starting material **52a** in 17.4 mL of freshly distilled MeOH, 2.9 mL of acetic acid and 130 mg (0.20 mmol, 0.20 equiv.) of palladium dihydroxide (20 % wt on charcoal). After purification the pure product **53a** was obtained (388 mg, 0.96 mmol, 96%) as a white solid. m.p.109°C. $[\alpha]_D^{20}$ -18.6 (*c* 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.02-4.10 (m, 1H, 1H of CH₂O), 4.17-4.29 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHN), 4.51 (ABq, *J*_{AB} = 15.0 Hz, δ_A - δ_B = 182.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 7.02-7.19 (m, 2H, *H*_{Ph} and *H*_{ind}), 7.19-7.36 (m, 6H, 5*H*_{Ph} and 1*H*_{ind}), 7.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 1*H*_{ind}), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1*H*_{ind}), 7.71 (s, 1*H*_{ind}), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1*H*_{ind}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 48.1 (CH₂Ph), 51.7 (CHN), 58.2(CHN), 65.6 (CH₂O), 117.8 (CH_{ind}), 118.8 (CH_{ind}), 121.6 (C_{ind}), 122.8 (CH_{ind}), 123.6 (CH_{ind}), 125.8 (CH_{ind}), 127.4 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 136.1 (C_{ind}), 137.6 (C_{ind}), 159.2 (CO), 176.9 (CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3380 (br. NH), 2976-2820 (CH), 2927, 1736 (CO), 1683 (CO) cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z* (%) 428 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₄H₂₇N₃NaO₃ [M + Na]⁺ 428.1945; found 428.1939.



(*S*,4*S*)-**53b**: The reaction was performed as described in the general procedure with 15.0 mg (0.03 mmol, 1.00 equiv.) of starting material **52b** in 0.40 mL of freshly distilled MeOH, 0.02 mL of acetic acid and 6.0 mg (0.20 mmol, 0.20 equiv.) of palladium dihydroxide (20 % wt on charcoal). After purification the product **53b** (10 mg, 0.02mmol, 82%) was obtained as a white solid. m.p. 59°C. $[\alpha]_D^{20}$ -32 (*c* 0.6, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.89-3.98 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 4.48 (dd, *J* = 2.2 and 5.6 Hz, 1H of CH₂O), 4.63 (ABq, *J*_{AB} = 15.0 Hz, δ_A - δ_B = 241.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.69 (br s, 1H, CHN), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.30-44 (m, 7H, 5*H*_{Ph} and 2*H*_{ind}), 7.77 (s, 1H, *H*_{ind}), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*_{ind}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 46.0 (CHN), 47.0 (CH₂Ph), 57.3 (CHN), 62.0 (CH₂O), 117.8 (CH_{ind}), 122.8 (CH_{ind}), 123.5 (CH_{ind}), 123.7 (CH_{ind}), 125.7 (CH_{ind}), 127.5 (C_{ind}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 139.6 (C_{ind}), 157.5 (CO), 163.0 (CO) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3000-2850 (CH and NH), 1738 (CO), 1689 (CO), 1448 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z*

(%) 406 (100) $[M+H]^+$. HRMS (ESI⁺, CH₂Cl₂/MeOH) calcd. for C₂₄H₂₇N₃NaO₃ $[M + Na]^+$ 428.1945; found 428.1945.

Procedure for the pivaloylation of the primary amine **53a**:



(R,4S)-N-((3-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl)-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-indol-3-yl]-methyl)-2,2-dimethyl-propionamide **54a:**

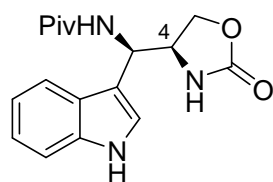
70.0 mg (0.16 mmol, 1.00 equiv.) of starting material **53a** were dissolved in 3.50 mL of dry dichloromethane with 0.07 mL of triethylamine (0.71 mmol, 3.00 equiv.). Distilled pivaloyl chloride (0.07 mL, 0.71 mmol, 3.00 equiv.) was added at 0°C then media was allowed to warm to rt. The mixture was stirred during 15h, then the reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution. Aqueous layer was extracted three times with dichloromethane, then combined organic layers were washed once with brine. Organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under low pressure. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc, 100%), **54a** as a white solid was obtained (40 mg, 0.08 mmol, 50%). m.p. 83°C. $[\alpha]_D^{20}$ -15.7 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.20 (ABq, *J*_{AB} = 15.0 Hz, δ_A-δ_B = 301.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.27-4.30 (m, 1H, 1H of CH₂O), 4.38-4.41 (m, 2H, 1H of CH₂O and CHN), 5.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHN), 6.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H_{ind}), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, H_{ind}), 7.06-7.42 (m, 6H, 5H_{Ar} and 1H_{ind}), 7.60 (br s, 1H, H_{ind}), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 39.1 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 47.6 (CHN), 48.1 (CH₂Ph), 55.8 (CH₂O), 65.1 (CHN), 117.6 (C_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 118.4 (CH_{ind}), 122.4 (CH_{ind}), 123.8 (CH_{ind}), 126.0 (CH_{ind}), 127.1 (C_{Ar}), 127.9 (2 CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 135.4 (C_{ind}), 137.4 (C_{ind}), 159.0 (CO), 176.86 (CO), 178.6 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3400-3350 (br, NH), 3000-2870 (CH), 2933, 1732 (CO), 1693 (CO), 1683 (CO) cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): *m/z* (%) 512 (100) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₉H₃₅N₃NaO₄ $[M + Na]^+$ 512.2520; found 512.2515.

General procedure for the reduction of *N*-Pivaloyl-indolyl moiety and benzyloxazolidinone:

***N*-[1H-indol-3-yl]-((4S)-2-oxo-oxazolidin-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-propionamide (**3a** and **b**):**

Dry NH_{3(g)} was condensed in a three-necked round bottom flask at -78°C and Li_(s) (7.00 equiv. from **49b**; 14.0 equiv. from **54**) was added. When media became blue, a solution of **49** (or **54**) in dry THF (9.80 mL) was added and the resulting mixture was stirred during 30 min at -78°C. At this time, an excess of solid NH₄Cl was added. Media was slowly warmed to rt until NH₃ has been completely removed from the flask. The resulting mixture was diluted in EtOAc. The organic layer

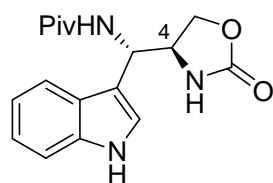
was washed with brine (2 x 10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford crude product **3**. After a purification by chromatography on silica gel (EtOAc 100%), purified **3** is obtained as a white powder.



(*R,4S*)-**3a**: The product was obtained by using the general procedure with 40 mg of (*R,4S*)-**54a** (0.08 mmol, 1.00 equiv.), 8 mg of Li (1.10 mmol, 14.0 equiv.). 25.4 mg (0.08 mmol, quant.) of the product were obtained as a white solid.

The product was also obtained by using the general procedure with 130 mg of (*R,4S*)-**49a** (0.32 mmol, 1.00 equiv.), 15.7 mg of Li (2.24 mmol, 7.00 equiv.) in 9.80 mL of THF. 106 mg (0.32 mmol, quant.) of the product were obtained as a white solid.

m.p. 197.0°C. $[\alpha]_D^{20}$ -14.1 (*c* 0.32, MeOH). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.19 (dd, $J = 4.9$ and 8.8 Hz, 1H, 1H of CH_2O), 4.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, 1H of CH_2O), 4.54-4.61 (m, 1H, CHN), 5.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CHN), 7.02 (dt, $J = 0.9$ and 7.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.12 (dt, $J = 1.1$ and 7.1 Hz, 1H, H_{ind}), 7.26 (s, 1H, H_{ind}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.7 (CHN), 56.6 (CHN), 69.6 (CH_2O), 112.5 (CH_{ind}), 113.3 (C_{ind}), 119.6 (CH_{ind}), 120.3 (CH_{ind}), 123.0 (CH_{ind}), 123.5 (CH_{ind}), 127.6 (C_{ind}), 138.2 (C_{ind}), 162.4 (CO), 181.3 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3500-3050 (3 NH), 2960-3800 (CH), 2923, 1732 (CO), 1634 (CO), 1506 cm^{-1} . LRMS (ESI^+ , MeOH): m/z (%) 354 (61) $[\text{M} + \text{K}]^+$, 338 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 316 (70) $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS (ESI^+ , MeOH) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 338.1475; found 338.1474.

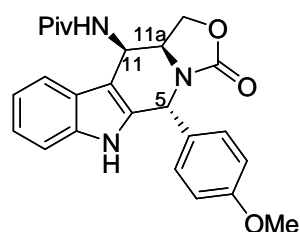


(*S,4S*)-**3b**: The product was obtained by using the general procedure with 40 mg of (*S,4S*)-**49b** (0.08 mmol, 1.00 equiv.), 4 mg of Li (0.55 mmol, 7.0 equiv.). 25.5 mg (0.08 mmol, quant.) of the product were obtained as a white solid, m.p. 215.0-220°C. $[\alpha]_D^{20}$ -57.7 (*c* 0.4, MeOH). ^1H NMR (300 MHz,

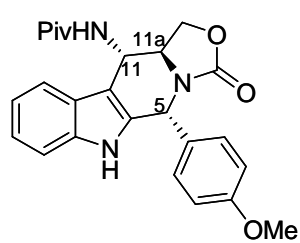
CD_3OD): δ 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.08-4.12 (m, 1H, 1H of CH_2O), 4.17-4.26 (m, 2H, 1H of CH_2O and CHN), 5.89 (dd, $J = 2$ and 9.4 Hz, 1H, CHN), 6.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.05 (t, $J = 1.1$ and 7.1 Hz, 1H, H_{ind}), 7.1 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.21 (s, 1H, H_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.0 (CHN), 56.4 (CHN), 68.4 (CH_2O), 112.5 (CH_{ind}), 112.7 (C_{ind}), 119.5 (CH_{ind}), 120.3 (CH_{ind}), 123.0 (CH_{ind}), 123.5 (CH_{ind}), 125.7 (C_{ind}), 138.1 (C_{ind}), 162.1 (CO), 181.4 (CO) ppm. LRMS (ESI^+ , MeOH) m/z (%) 338 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. HRMS (ESI^+ , MeOH) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 338.1475; found 338.1501.

General procedure for the Pictet-Spengler reaction:

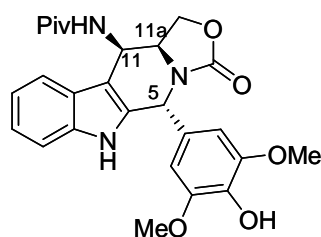
Starting material **3** and the benzaldehyde dimethyl acetal (*p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal for products **1** and syringaldehyde dimethyl acetal for products **2**) were dissolved in CH₂Cl₂ at rt. Anhydrous TFA was added dropwise and then the mixture was stirred during 7h at 40°C. The reaction was followed by TLC (EtOAc, 100%). The resulting mixture was then quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH>8 and was diluted in CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was first purified by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 5:1 then MeOH, 100%), then dissolved in dichloromethane and washed by a saturated aqueous NaHSO₃ solution to remove the remained aldehyde. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Recrystallization from EtOAc/pentane gave pure **1** or **2** as solids.



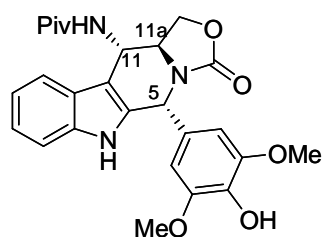
(5*R*,11*aS*,11*R*)-**1a**: The pure product has been obtained following the general procedure using 88 mg (0.28 mmol, 1.00 equiv.) of starting material (*R*,4*S*)-**3a**, 153 mg of *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal (0.84 mmol, 3.00 equiv.) and 0.46 mL of anhydrous TFA in 1.40 mL of dry CH₂Cl₂. After purification, 100 mg (0.23 mmol, 82%) of pure product (5*R*,11*aS*,11*R*)-**1a** were obtained as white crystals. m.p. 200°C. $[\alpha]_D^{20}$ -98.7 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.29-4.36 (m, 3H, CH₂O and CHN), 5.57 (dd, *J* = 3.1 and 8.3 Hz, 1H, CHN), 5.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NHPiv), 6.14 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2 *H*_{Ar}), 7.16-7.27 (m, 4H, *H*_{ind} and *H*_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*_{ind}), 8.12 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.5 (C(CH₃)₃), 38.0 (C(CH₃)₃), 41.9 (CHN), 51.6 (CH), 52.5 (CHN), 54.3 (OCH₃), 63.8 (CH₂O), 108.5 (C_{Ar}), 110.4 (CH_{ind}), 113.3 (2 CH_{Ar}), 117.3 (CH_{ind}), 119.7 (CH_{ind}), 122.2 (CH_{ind}), 124.3 (C_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 155.9 (C_{Ar}), 159.0 (CO), 178.5 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3440 (br, NH), 3265 (br, NH), 2965-2837 (CH), 1734 (CO), 1609 (CO), 1510, 1419 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 456 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₅H₂₇N₃NaO₄ [M + Na]⁺ 456.1894; found 456.1885.



(5*R*,11*aS*,11*S*)-**1b**: The pure product has been obtained following the general procedure using 28 mg (0.28 mmol, 1.00 equiv.) of starting material (*S*,4*S*)-**3b**, 153 mg of *p*-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (0.84 mmol, 3.00 equiv.) and 0.46 mL of anhydrous TFA in 1.40 mL of dry CH₂Cl₂. After purification, 100 mg (0.06 mmol, 23%) of pure product (5*R*,11*aS*,11*S*)-**1b** were obtained as white crystals, m.p. 168°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +153$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 3.70-3.80 (m, 1H, CHN), 3.77 (s, 3H, OCH₃) 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H of CH₂O), 4.75 (dd, *J* = 6 and 9Hz, 1H, 1H of CH₂O), 5.34 (dt, *J* = 1.1 and 7.2 Hz, 1H, CHN), 6.03 (s, 1H, CH_αAr), 6.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NHPiv), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.14-7.27 (m, 4H, 2H_{ind} and 2H_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ind}), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ind}), 8.22 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.7 (C(CH₃)₃), 38.9 (C(CH₃)₃), 49.2 (CHN), 52.0 (CH), 55.3 (CHN), 56.7 (OCH₃), 68.8 (CH₂O), 108.8 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{ind}), 114.3 (2 CH_{Ar}), 118.7(CH_{ind}), 120.6 (CH_{ind}), 123.0 (CH_{ind}), 124.8 (C_{Ar}), 129.6 (2 CH_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 156.5 (C_{Ar}), 160.0 (CO), 179.0 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3242 (NH), 2960-2920 (CH), 1730 (CO), 1635 (CO), 1511, 1419 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 456 (100) [M + Na]⁺.



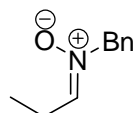
(5*R*,11*aS*,11*R*)-**2a**: The pure product has been obtained following the general procedure using 60.0 mg (0.19 mmol, 1.00 equiv.) of starting material (*R*,4*S*)-**3a**, 199 mg of syringaldehyde dimethylacetal (0.57 mmol, 3.00 equiv.) and 0.46 mL of anhydrous TFA in 1.40 mL of dry CH₂Cl₂. After purification, pure product (5*R*,11*aS*,11*R*)-**2a** (31.0 mg, 0.07 mmol, 34%) were obtained as white crystals, m.p. 200-210°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -39.0$ (*c* 0.1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 3.79 (s, 6H, 2 OCH₃), 4.32-4.43 (m, 3H, CH₂O, CHN), 5.56 (s, 1H, OH), 5.60 (dd, *J* = 3.1 and 8.4 Hz, 1H, CHN), 5.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NHPiv), 6.12 (s, CH_αAr), 6.50 (s, 2H, H_{Ar}), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ind}), 7.29 (s, 1H, H_{ind}), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ind}), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ind}), 8.12 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.5 (C(CH₃)₃), 39.0 (C(CH₃)₃), 43.0 (CHN), 53.4 (CHN), 53.7 (CH), 56.4 (2 OCH₃), 64.8 (CH₂O), 105.0 (2 CH_{Ar}), 110.0 (C_{Ar}), 111.5 (CH_{ind}), 118.4 (CH_{ind}), 120.7 (CH_{ind}), 123.3 (CH_{ind}), 125.4 (C_{Ind}), 129.3 (C_{Ind}), 132.4 (C_{Ind}), 135.7 (C_{Ind}), 136.7 (C_{Ar}), 147.2 (2 C_{Ar}), 179.7 (CO), 190.7 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3301 (NH), 2970-2841 (CH), 1739 (CO), 1610 (CO), 1513, 1426 cm⁻¹. LRMS (DCI, NH₃ + isobutane): *m/z* (%) 479 (100) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₆H₂₉N₃NaO₆ [M + Na]⁺ 502.1949; found 502.1938.



(5*R*,11*aS*,11*S*)-**2b**: The pure product has been obtained following the general procedure using 60.0 mg (0.19 mmol, 1.00 equiv.) of starting material (*S*,4*S*)-**3b**, 199 mg of syringaldehyde dimethylacetal (0.85 mmol, 4.50 equiv.) and 0.46 mL of anhydrous TFA in 1.40 mL of dry CH₂Cl₂. After purification, 31 mg (0.08 mmol, 40%) of pure (5*R*,11*aS*,11*S*)-**2b** were obtained as white crystals, m.p. 165-168°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -98.7 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 9 H, (C(CH₃)₃)), 3.73-3.81 (m, 1H, CHN), 3.75 (s, 6H, 2 OCH₃), 4.54 (t, *J* = 8.2 and 9.2 Hz, 1H of CH₂O), 4.77 (dd, *J* = 5.7 and 9.2 Hz, 1H of CH₂O), 5.35 (dt, *J* = 1.4 and 8.3 Hz, 1H, CHN), 5.57 (s, 1H, OH), 6.02 (s, 1H, CH α_{Ar}), 6.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NHPiv), 6.58 (s, 2H, H_{Ar}), 7.19 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{ind}), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ind}), 8.31 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.5 (C(CH₃)₃), 39.2 (C(CH₃)₃), 43.0 (CHN), 49.3 (CHN), 52.8 (CH), 56.4 (2 OCH₃), 64.8 (CH₂O), 105.0 (2 CH_{Ar}), 110.0 (C_{Ar}), 111.5 (CH_{ind}), 118.4 (CH_{ind}), 120.7 (CH_{ind}), 123.3 (CH_{ind}), 125.4 (C_{ind}), 129.3 (C_{ind}), 132.4 (C_{ind}), 135.7 (C_{ind}), 136.7 (C_{Ar}), 147.2 (2 C_{Ar}), 179.7 (CO) 190.7 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3366 (NH), 2925-2852 (CH), 1725 (CO), 1662 (CO), 1513 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 456 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₂₆H₂₉N₃NaO₆ [M + Na]⁺ 502.1949; found 502.1938.

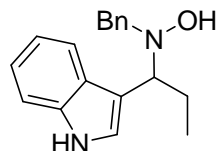
III- Chapter III

Preparation of non commercially available starting materials:



N-propylidenebenzylamine-N-oxide (74): In a dry flask, 0.90 ml (0.73 g, 12.5 mmol, 1.00 equiv.) of propanal were stirred with 2.00 g (12.5 mmol, 1.00 equiv.) of *N*-benzylhydroxylamine, in 20.0 mL of dichloromethane with an excess of MgSO₄. The mixture was stirred at rt during 2h then reaction was quenched by adding saturated aqueous sodium hydrogenocarbonate solution (pH>8). The crude product was extracted with dichloromethane then concentrated under reduced pressure. The nitrone **74** was obtained as a white solid and washed several times by pentane to obtain the crystalline nitrone **74** (2.00 g, 12,3 mmol, 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH₃), 2.49 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 4.86 (s, 2H, CH₂Ph), 6.60 (t, *J* = 5.7Hz, 1H, CHN), 7.4 (s, 5H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 9.9 (CH₃), 20.2 (CH₂), 69.0 (CH₂Ph), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 140.6 (CN) ppm. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 164 (100) [M + H]⁺, 186 (20) [M + Na]⁺.

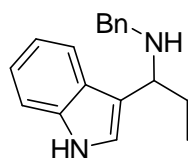
The data are in accordance with literature.²⁰⁰



N-benzyl-N-hydroxy-1-(3'-indolyl)propylamine (97): A methanolic solution of anhydrous hydrogen chloride (0.74 mmol, 2.00 equiv.) was prepared by addition of freshly distilled acetyl chloride (58.0 mg, 53.0 μL, 0.74 mmol) in distilled methanol (3.0 mL) at 0°C. To this solution was added a solution of indole (43.0 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv.) and nitrone (60.0 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv.) in 2.0 mL of distilled methanol. The resulting mixture was stirred at 0 °C during 4h. Media was then diluted by addition of CH₂Cl₂ and it was treated by a saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH>9. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude solid was washed several times by pentane to afford 97.0 mg of final product (0.35 mmol, 94%). m.p. 119-121°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.97 (m, 1H, 1H of CH₂), 2.23 (m, 1H, 1H of CH₂), 3.65 (ABq, *J*_{AB} = 13.4 Hz, δ_A-δ_B = 72.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.99 (m, 1H, CH), 7,12 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H_{ind}), 7.21-7.28 (m, 7H, 2H_{ind} 5H_{Ph}), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1H_{ind}), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1H_{ind}), 8.16 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 11.3 (CH₃), 25.3 (CH₂), 61.8

(CHN), 111.1 (CH_{Ar}), 114.5 (C_{ind}), 119.6 (CH_{ind}), 120.2 (CH_{ind}), 122.1 (CH_{ind}), 126.3 (C_{ind}), 127.0 (CH_{ind}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 137.8 (C_{ind}) ppm.

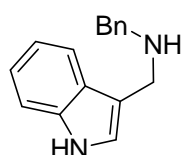
The data are in accordance with literature.²⁰⁰



N-benzyl-1-(3'-indolyl)propylamine (75): Starting *N*-hydroxylamine (0.10 g, 0.36 mmol) was dissolved in 5,40 mL of freshly distilled methanol at 0°C. A solution of 15% of TiCl₃ in aqueous HCl 2N (0.61 mL, 0.71 mmol, 2.00 equiv.) was added. The mixture was stirred at 0°C for 4h and temperature was raised to rt.

Reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH>8 then CH₂Cl₂ was added. Aqueous layer was extracted twice by CH₂Cl₂ then combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by chromatography on silica gel (Et₂O/pentane, 7:3) and 83.0 mg of pure product **75** were obtained as an oil (0.31 mmol, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.92 (m, 2H, CH₂), 2.39 (br s, 1H, NH), 3.70 (ABq, *J*_{AB} = 13.1 Hz, δ_A-δ_B = 32.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.93 (m, 1H, CH), 7.05-7.31 (m, 9H, 4*H*_{ind} and 5*H*_{Ph}), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1*H*_{ind}), 8.40 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 11.17 (CH₃), 29.6 (CH₂), 51.7 (CH₂Ph), 56.7 (CHN), 111.4 (CH_{Ar}), 117.9 (C_{ind}), 119.3 (CH_{ind}), 119.6 (CH_{ind}), 121.9 (CH_{ind}), 122.4(CH_{ind}), 126.8 (C_{ind}), 126.9 (CH_{ind}), 128.4 (4 CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 140.6 (C_{ind}). IR (neat): ν_{max} 3464-2873 (br, NH and CH), 1455, 1265 cm⁻¹.

The data are in accordance with literature.²⁰⁰



N-benzylindol-3-yl-methylamine (73):

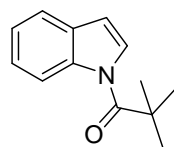
To a solution of 3-formylindole (725 mg, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (30.0 mL) with an excess of MgSO₄, benzylamine (802 mg, 7.50 mmol, 1.50 equiv.) was added. The reaction was stirred at 110°C for 48h. The solvent was then evaporated under reduced pressure to give a dark oil. The crude mixture was dissolved in methanol (35.0 mL) and then NaBH₄ (285 mg, 7.50 mmol, 1.5 equiv.) was added portionwise at 0°C. The reaction mixture was stirred at rt for 6h and then quenched with water. Methanol was removed under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and then concentrated to give a pale oil (1.06 g, 4.50 mmol, 90%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH₂), 7.10-7.37 (m, 9H, 5*H*_{Ar} and 4*H*_{ind}), 7.64 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, *H*_{ind}), 8.20 (br. s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 44.2 (CH₂Ph), 53.5 (CH₂), 111.2 (CH_{ind}), 114.8 (C_{ind}), 119.0 (CH_{ind}), 119.5

(CH_{ind}), 122.1 (CH_{ind}), 122.5 (CH_{ind}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{ind}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 140.4 (C_{ind}). IR (neat): 3337-3055 (br, NH), 2910-2849 (CH), 1452, 1346 cm⁻¹.

The data are in accordance with literature.²⁸⁷

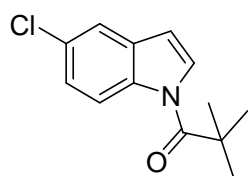
General procedure for the pivaloylation of indole derivatives:

The starting material (1.00 equiv.) was dissolved in dry dichloromethane at room temperature with some DMAP crystals. Triethylamine (3.00 equiv.), and then freshly distilled pivaloyl chloride (3.00 equiv.) were added. The mixture was stirred at rt until completion of the reaction. The reaction was then quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was washed three times with dichloromethane, then combined organic layers were washed once with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. After purification by chromatography on silica gel, the *N*-pivaloyl product was obtained as a powder.



***N*-pivaloylindole (62):** The product was obtained following the general procedure described above, using 117 mg of indole **55** (1.00 mmol, 1.00 equiv.), 0.42 mL of triethylamine (303 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) and 0.42 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (360 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) in 8.00 mL of dry dichloromethane, for 15h. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane 1:1), the *N*-pivaloylindole was obtained as a white powder (201 mg, 1.00 mmol, >99%). m.p. 66°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.25 (dt, *J* = 1.2 and 7.3 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.33 (dt, *J* = 1.2 and 8.2 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H*_{ind}), 7.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, *H*_{ind}), 8.53 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, *H*_{ind}) ppm. IR (neat): ν_{max} 2977-2833 (CH), 1684 (CO), 1448, 1308 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O) *m/z* 224 (100) [M + Na]⁺, 202 (50) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₃H₁₅NNaO [M + Na]⁺ 224.1046, found 224.1043.

The data are in well accordance with literature.²⁸⁸



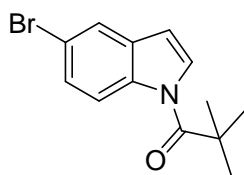
***N*-pivaloyl-5-chloroindole (63):** The product was obtained following the general procedure described above, using 152mg of 5-chloroindole **56** (1.00 mmol, 1.00 equiv.), 0.42 mL of triethylamine (303 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.), and 0.42 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (361 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) in 8.00 mL of dry dichloromethane, for 15h. After purification on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), a white powder (235 mg, 1.00 mmol, >99%) was obtained. m.p. 106 °C. ¹H

²⁸⁷ Bandini, M.; Melloni, A.; Piccinelli, F.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1424-1425.

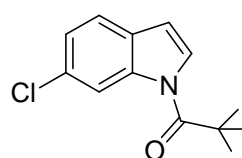
²⁸⁸ Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757-761; Illy, V. O. *Synthesis*, **1979**, 387.

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{ind}), 7.25 (dd, J = 2.1 Hz, 8.9 Hz, 1H, H_{ind}), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H_{ind}), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.6 (C(CH₃)₃), 41.2 (C(CH₃)₃), 107.5 (CH_{ind}), 118.3 (CH_{ind}), 120.0 (CH_{ind}), 125.0 (CH_{ind}), 126.9 (CH_{ind}), 128.9 (C_{ind}), 130.7 (C_{ind}), 136.0 (C_{ind}), 176.8 (CO) ppm. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O): m/z 258 (100) [M + Na]⁺, 236 (50) [M + H]⁺.

The data are in accordance with literature.²⁸⁹

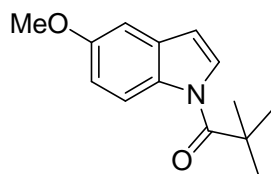


N-pivaloyl-5-bromoindole (64): The product was obtained following the general procedure described above, using 196 mg of 5-bromoindole **57** (1.00 mmol, 1.00 equiv), 0.42 mL of triethylamine (303 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.), and 0.42 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (360 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) in 8.00 mL of dry dichloromethane, for 15h. After purification on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), 140 mg of a white powder (0.51 mmol, 51%) was obtained. m.p. 114.5-114.7°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H_{ind}), 7.32 (dd, J = 2.0 and 8.9 Hz, 1H, H_{ind}), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H_{ind}), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.6 (C(CH₃)₃), 41.2 (C(CH₃)₃), 107.4 (CH_{ind}), 116.8 (C_{ind}), 118.7 (CH_{ind}), 123.1 (CH_{ind}), 124.0 (C_{ind}), 126.7 (CH_{ind}), 127.8 (CH_{ind}), 131.1 (C_{ind}), 176.7 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3167-2929 (CH), 1684 (CO), 1436 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O): m/z 280 (50) and 282 (50) [M + H]⁺.



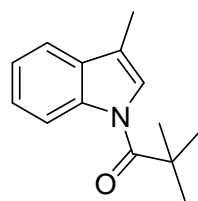
N-pivaloyl-6-chloroindole (65): The product was prepared from the above procedure using 151.6 mg of 6-chloroindole **58** (1.00 mmol, 1.00 equiv.) with 0.42 mL of distilled triethylamine (303 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.), 0.42 mL of freshly distilled pivaloylchloride (360 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) in 8.00 mL of dry dichloromethane for 15h. The product was directly obtained as a pure foam (235 mg, 1.0 mmol, >99%). m.p. 72.7-72.8°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H_{ind}), 7.32 (dd, J = 2.0 and 8.9 Hz, 1H, H_{ind}), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H_{ind}), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.6 (C(CH₃)₃), 41.3 (C(CH₃)₃), 107.9 (CH_{ind}), 117.6 (CH_{ind}), 121.1 (CH_{ind}), 124.1 (CH_{ind}), 126.2 (CH_{ind}), 127.8 (C_{ind}), 131.0 (C_{ind}), 137.1 (C_{ind}), 177.1 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 2979-2934 (CH), 1684 (CO), 1423, 1317 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) m/z 258 (100) [M + Na]⁺, 236 (50) [M + H]⁺.

²⁸⁹ Stuart, L. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073.

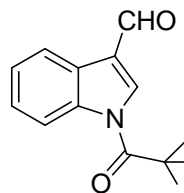


***N*-pivaloyl-5-methoxyindole (66):** The product was obtained following the general procedure described above, using 147 mg of 5-methoxyindole **59** (1.00 mmol, 1.00 equiv), 0.42 mL of triethylamine (303 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.), and 0.42 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (361 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) in 8.00 mL of dry dichloromethane, during 48h. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), 185 mg of the pure product **66** (0.80 mmol, 80%) were obtained as a white powder. m.p. 98-100°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, *H*_{ind}), 6.93-7.02 (m, 2H, *H*_{ind}), 7.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, *H*_{ind}), 8.41 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, *H*_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (C(CH₃)₃), 39.5 (C(CH₃)₃), 55.1 (CH₃), 102.9 (CH_{ind}), 107.7 (CH_{ind}), 112.9 (CH_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 125.9 (CH_{ind}), 130.0 (C_{ind}), 131.4 (C_{ind}), 156.4 (C_{ind}), 176.6 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 2999-2835 (CH), 1672 (CO), 1262, 1183 cm⁻¹.

The data are in accordance with literature.²⁸⁹



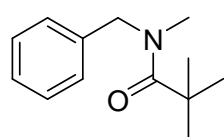
***N*-pivaloyl-3-methylindole (67):** The product was obtained following the general procedure described above, using 262 mg of 3-methylindole **60** (2.00 mmol, 1.00 equiv), 0.84 mL of triethylamine (606 mg, 6.00 mmol, 3.00 equiv.), and 0.84 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (722 mg, 6.00 mmol, 3.00 equiv.) in 12.0 mL of dry dichloromethane, during 15h. After purification on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), the pure product **67** (310 mg, 1.44 mmol, 72%) was obtained as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 7.26-7.47 (m, 4H, *H*_{ind}), 8.52-8.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *H*_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.6 (CH₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 41.1 (C(CH₃)₃), 112.5 (C_{ind}), 117.4 (CH_{ind}), 118.4 (CH_{ind}), 122.6 (CH_{ind}), 123.3 (CH_{ind}), 125.2 (CH_{ind}), 131.4 (C_{ind}), 137.2 (C_{ind}), 176.8 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3052-2933 (CH), 1687 (CO), 1608, 1449 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O) *m/z* (%) 238 (100) [M + Na]⁺, 216 (50) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₁₄H₁₇NONa [M + Na]⁺ 238.1202. found 238.1200.



***N*-pivaloyl-3-formylindole (68):** The product was prepared according the general procedure using 500 mg of 3-formylindole **61** (3.45 mmol, 1.00 equiv.), 1.45 ml of freshly distilled triethylamine (1.04 g, 10.3 mmol, 3.00 equiv.) and 1.40 mL of freshly distilled pivaloylchloride (1.24 g, 10.3 mmol, 3.00 equiv.), in 25.0 mL of distilled dichloromethane during 15h. After a purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:8 → 1:4) and a recrystallization of the foam obtained, 555 mg (1.72 mmol, 50%) of pure **68** were recovered as yellow crystals. m.p. 93-94°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ 1.58 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H_{ind}), 7.36-7.42 (m, 1H, $1H_{\text{ind}}$), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{ind}), 8.32 (s, 1H, H_{ind}), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{ind}), 10.22 (s, 1H, CHO) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (C(CH₃)₃), 41.7 (C(CH₃)₃), 117.1 (CH_{ind}), 121.5 (CH_{ind}), 122.0 (CH_{ind}), 123.8 (C_{ind}), 125.0 (CH_{ind}), 126.8 (CH_{ind}), 135.5 (C_{ind}), 137.7 (C_{ind}), 177.1 (CO), 185.7 (CHO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3146-2975 (CH), 1710 (CO), 1661 (CO), 1442 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) m/z (%) 252 (100) [M + Na]⁺.

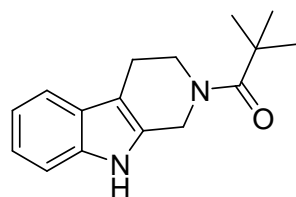
The data are in accordance with literature.²⁹⁰



***N*-methyl-*N*-pivaloylbenzylamine (70):** *N*-methylbenzylamine **69** (500 mg, 4.12 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dry dichloromethane (30.0 mL), with indole **55** (482 mg, 4.12 mmol, 1.00 equiv.), 0.50 mL of triethylamine (416 mg,

4.12 mmol, 1.00 equiv.) and a few crystals of DMAP. Freshly distilled pivaloyl chloride (0.50 mL, 4.12 mmol, 1.00 equiv.) was added and media was stirred at rt for 15h. When one of the two starting nucleophiles had completely disappeared according to TLC (EtOAc, 100%), the reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was washed three times with dichloromethane, then combined organic layers were washed once with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), 937mg (4.11 mmol, 99%) of the product **70** were obtained as a powder and the whole quantity of indole has been recovered. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.98 (s, 3H, CH₃), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.18-7.33 (m, 5H, H_{Ph}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.4 (C(CH₃)₃), 36.1 (CH₃), 53.2 (CH₂), 66.2 (C(CH₃)₃), 127.2 (CH_{Ar}), 127.3 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 137.3 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3298-2969 (CH), 1635 (CO), 1539 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O): m/z (%) 206 (75) [M+H]⁺, 228 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₁₃H₁₉NONa 228.1360 found 228.1354.

The data are in accordance with literature.²⁹¹



***N*-pivaloyl-tetrahydro- β -carboline (72):** The product was obtained following the general procedure of pivaloylation of indoles, using 1.00 g of tetrahydro- β -carboline **71** (5.70 mmol, 1.00 equiv.), 2.40 mL of triethylamine (1.74 g, 17.2 mmol, 3.00 equiv.), and 2.40 mL of freshly distilled pivaloyl chloride (1.86 g, 17.2 mmol, 3.00 equiv.) in 35.0 mL of dry dichloromethane,

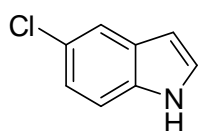
²⁹⁰ Avendano, C.; Sanchez, J. D.; Menendez, J. C. *Synlett* **2005**, 107-110.

²⁹¹ Alonso, E.; Guijarro, D.; Martinez, P.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11027-11038.

during 15h. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:1), the pure product **72** (1.460 g, 5.70 mmol, quant.) was obtained as a white powder. m.p. 203.9-204.2°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.85 (s, 2H, CH₂), 7.04-7.21 (m, 2H, H_{ind}), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{ind}), 9.26 (s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.0 (CH₂), 28.5 (C(CH₃)₃), 39.0 (CH₂), 42.8 (CH₂), 44.7 (C(CH₃)₃), 108.9 (C_{ind}), 111.0 (CH_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 119.4 (CH_{ind}), 121.6 (CH_{ind}), 126.8 (C_{ind}), 130.9 (C_{ind}), 136.3 (C_{ind}), 177.2 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3286-2973 (CH and NH), 1607 (CO), 1425 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH/H₂O) *m/z* (%) 257 (55) [M + H]⁺, 279 (100) [M + Na]⁺.

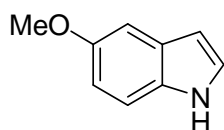
General procedure for the reduction of *N*-Pivaloyl-indolyl moiety:

Dry NH_{3(g)} was condensed in a three-necked round bottom flask at -78 °C and Li_(s) (14 equiv.) was added. When the mixture became blue, a solution of substrate in dry THF was added and the resulting mixture was stirred during 30min. At this time, an excess of solid NH₄Cl was added. The resulting suspension was slowly warmed to rt until NH₃ has completely been removed from the flask. It was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The isolated products were obtained after purification as specified. The other indolic compounds have been obtained but no purification could be operated because of the polarity and easy recrystallization of by-products obtained.



5-chloroindole (56): The product was obtained by using the general procedure with 50.0 mg of **63** (0.33 mmol, 1.00 equiv.), 16.0 mg of Li (2.32 mmol, 7.00 equiv.). The pure product **56** (34.5 mg, 0.23 mmol, 69%) was obtained as a white solid, after recrystallization from Et₂O m.p. 69-71°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.55 (s, 1H, H_{ind}), 7.10-7.22 (m, 2H, H_{ind}), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ind}), 8.10 (br.s, 1H, NH_{ind}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 102.5 (CH_{ind}), 111.1 (CH_{ind}), 119.8 (CH_{ind}), 120.7 (CH_{ind}), 122.0 (CH_{ind}), 124.2 (C_{ind}), 127.6 (C_{ind}), 138.2 (C_{ind}) ppm.

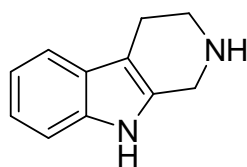
The data are in accordance with those of the commercially available compound.



5-methoxyindole (59): The product was obtained using the general procedure with 60.0 mg (0.25 mmol, 1.00 equiv.) of *N*-pivaloyl-5-methoxyindole **66**, 12.1 mg of Li (1.7 mmol, 7.00 equiv.) in 3.00 mL of dry THF. The pure product **59** (19.5 mg, 0.13 mmol, 53%) was obtained after being recrystallized in Et₂O, m.p. 55-57°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (s,

3H, CH_3), 6.46-6.48 (m, 1H, H_{ind}), 6.85 (dd, $J = 2.5$ and 6.7 Hz, 1H, H_{ind}), 7.13-7.24 (m, 2H, H_{ind}), 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{ind}), 8.01 (br. s, 1H, NH_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.7 (OCH_3), 102.0 (CH_{ind}), 102.1 (CH_{ind}), 111.5 (CH_{ind}), 112.0 (CH_{ind}), 124.60 (CH_{ind}), 127.95 (C_{ind}), 130.67 (C_{ind}), 153.78 (C_{ind}) ppm.

The data are in accordance with those of the commercially available compound.

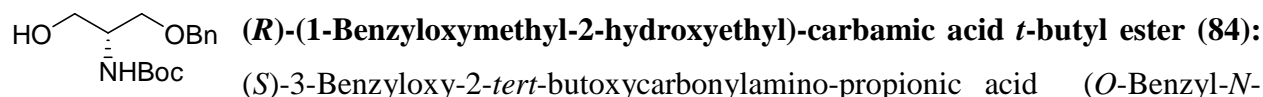


1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (71): The product was obtained using the general procedure with 256 mg (1.00 mmol, 1.00 equiv.) of *N*-pivaloylated carboline **72**, 49.0 mg (7.00 mmol, 7.00 equiv.) of Li in 10.0 mL of dry THF. The crude product was washed three times by Et_2O to afford 172 mg (1.00 mmol, 94%) of pure product. m.p. 204-206°C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (s, 2H, CH_2), 7.06-7.16 (m, 2H, H_{ind}), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ind}), 7.75 (br s, 1H, NH_{ind}) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 22.6 (CH_2), 43.3 (CH_2), 44.0 (CH_2), 108.7 (C_{ind}), 110.6 (CH_{ind}), 117.8 (CH_{ind}), 119.4 (CH_{ind}), 121.5 (CH_{ind}), 127.2 (C_{ind}), 134.2 (C_{ind}), 135.8 (C_{ind}) ppm.

The data are in accordance with literature.²⁹²

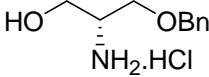
²⁹² Qi, S. H.; Zhang, S.; Yang, L. H.; Qian, P. Y. *Nat. Prod. Res.* **2008**, 22, 154-166.

IV- Chapter IV



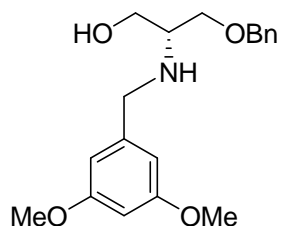
Boc-L-serine) (30.0 g, 0.10 mol, 1.00 equiv.) was dissolved in 60.0 mL of dry THF and was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (15.2 g, 0.40 mol, 4.00 equiv.), in 100 mL of dry THF at 0°C. The mixture was allowed to warm to rt and was stirred during 3h. At this time, the flask was cooled to 0°C, and the reaction was quenched by addition of 100 mL of distilled water. The precipitated lithium salts were removed by filtration, and the crude product was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The pure alcohol **84** (18.3 g, 0.07 mmol, 65%) was obtained after a chromatography on silica gel (EtOAc/pentane, 1:8 → 1:1). m.p. 68.8-69.1°C. [α]_D²⁷ +10.5 (*c* 1.1, CHCl₃), (lit.: [α]_D²² + 9.8 (*c* 4.00, CHCl₃)),²⁶⁹[α]_D²⁴ +12.1 (*c* 1.00, CHCl₃),²⁷⁰ enantiomer [α]_D²⁵ -8.5 (*c* 1.00, CH₂Cl₂);²⁷¹ commercial product Aldrich (98%) [α]_D²⁰ +14.0 (*c* 1.0 CHCl₃), ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.43 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 3.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH₂OH), 3.60-3.66 (m, 1H, CHN), 4.62 (s, 2H, CH₂Ph), 7.25-7.32 (m, 5H, H_{Ph}) ppm. ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 28.8 (C(CH₃)₃), 53.5 (CH), 62.6 (CH₂OH), 70.5 (CH₂O), 74.2 (CH₂Ph), 80.2 (C(CH₃)₃), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 158.1 (CO) ppm. IR (neat): ν_{max} 3361-2851 (OH, NH and CH), 1680 (CO), 1027 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 304 (100) [M + Na]⁺, 585 (10) [2M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₁₅H₂₃NNaO₄ [M + Na]⁺ 304.1519; found 304.1516.

The spectroscopic and physical data are in accordance with literature.²⁶⁹⁻²⁷¹


2-Amino-3-benzyloxy-propan-1-ol hydrochloride (86): A methanolic solution of anhydrous hydrogen chloride (24.0 mmol, 3.00 equiv.) was prepared by addition of freshly distilled acetyl chloride (1.90 g, 1.73 mL, 24.0 mmol) in distilled methanol (40.0 mL) at 0°C during 15min. To this stirred solution was added a methanolic solution of **84** (2.25 g, 8 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (10 mL) and the mixture was stirred during 1h, allowing the temperature to rise to rt The crude product was recovered by evaporation of methanol and was washed three times with EtOAc. The pure product (1.74 g, 8.00 mmol, quant.) was obtained as beige crystals. m.p. 131.8-131.9°C. [α]_D²⁷ -1.35 (*c* 1.0, MeOH), (lit: [α]_D²⁵ -8.4 (*c* 1.1, H₂O)),²⁷² enantiomer [α]_D²⁵ + 4.6 (*c* 1.0, MeOH)).²⁷³ ¹H NMR (CD₃OD,

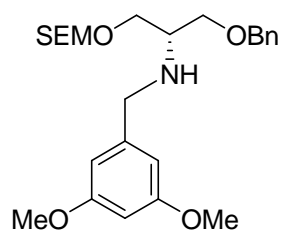
400 MHz) δ 3.43-3.49 (m, 1H, CHN), 3.60-3.80 (m, 4H, CH₂OH and CH₂O), 4.59 (s, 2H, CH₂Ph), 7.27-7.39 (m, 5H, Ph) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 54.3 (CH), 60.2 (CH₂OH), 68.1 (CH₂O), 74.5 (CH₂Ph), 128.9 (CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3346-3006 (br, NH and OH), 3000-2836 (CH), 1590 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 182 (100) [M + H]⁺, 204 (5) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺, MeOH) calcd. for C₁₀H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 182.1176; found 182.1173.

Data are in accordance with literature.^{272,273}



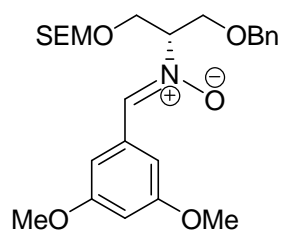
3-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxy-benzylamino)-propan-1-ol (87):

The starting material **86** (1.00 g, 5.50 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (20.0 mL). Triethylamine (0.75 mL, 5.70 mmol, 1.04 equiv.), then 3,5-dimethoxybenzaldehyde (0.55 mL, 5.50 mmol, 1.00 equiv.) were added. The mixture was stirred 4h at 25°C and it was then filtered and concentrated under reduced pressure. While dissolved in EtOH (10.0 mL), sodium borohydride (208.2 mg, 5.50 mmol, 1.00 equiv.) was added portionwise at 0°C. The resulting mixture was stirred at rt during 1. The volatiles were evaporated and residue was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with water. The resulting aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. After purification by chromatography on silica gel (EtOAc 100%), the pure product **87** was obtained as a white solid. (1.22 g, 3.70 mmol, 68%), m.p. 53.9-54.2°C. $[\alpha]_D^{27}$ +17.0 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (br s, 1H, NH), 2.93 (m, 1H, CHN), 3.46-3.60 (m, 3H, 1H of CH₂OH and CH₂O), 3.68 (dd, J = 6.5 and 4.5 Hz, 1H, 1H of CH₂OH), 3.75 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.76 (s, 6H, 2 OCH₃), 4.49 (s, 2H, CH₂Ph), 6.35 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.48 (d, J = 2.2 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.25-7.36 (m, 5 H, H_{Ph}) ppm. ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 51.2 (NCH₂Ar), 55.3 (2 OCH₃), 57.5 (CHN), 61.5 (CH₂OH), 70.6 (CH₂OBn), 73.4 (OCH₂Ph), 99.1 (CH_{Ar}), 105.8 (2 CH_{Ar}), 127.7 (C_{Ph}), 127.8 (2 CH_{Ph}), 128.5 (2 CH_{Ph}), 138.0 (C_{Ph}), 142.7 (C_{Ar}), 160.9 (2 C_{Ar}) ppm. IR (neat): ν_{\max} 3326-2833 (br, NH, OH and CH), 1148 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH): m/z (%) 332.2 (100) [M + H]⁺.



[1-Benzyloxymethyl-2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyl]-(3,5-dimethoxy-benzyl)-amine (90): The starting alcohol **87** (100 mg, 0.30 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane with distilled diisopropylethylamine (0.25 mL, 1.50 mmol, 5.00 equiv.) at rt. The trimethylsilylethoxymethyl chloride (0.20 mL, 1.00 mmol, 3.00 equiv.)

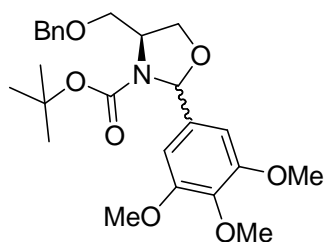
was added dropwise and the mixture was stirred 2h. The reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution then organic materials were extracted with dichloromethane. The organic layers were then combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. After a purification by chromatography on silica gel, 71mg (0.16 mmol, 54%) of pure product **90** were recovered as a yellow oil. $[\alpha]_D^{27}$ -4.06 (*c* 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.20 (s, 9H, SiMe₃), 1.12 (m, 2H, CH₂Si), 2.27 (br s, 1H, NH), 3.23 (m, 1H, CHN), 3.72-3.80 (m, 6H, 3 CH₂O), 3.95 (s, 6H, 2 OCH₃), 4.00 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 7.70 (s, 2H, CH₂Ph), 4.85 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.53 (m, 1H, H_{Ar}), 6.70 (m, 2H, 2 H_{Ar}), 7.45-7.52 (m, 5H, 5H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 0.0 (SiMe₃), 19.5 (CH₂Si), 53.1 (CH₂Ar), 56.7 (2 OMe), 57.9 (CHN), 66.6 (CH₂-CH₂O), 69.2 (CH₂-O-CH₂), 71.9 (CH₂OBn), 74.7 (OCH₂Ph), 96.6 (O-CH₂-O), 100.6 (CH_{Ar}), 107.2 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 129.8 (2 CH_{Ph}), 138.2 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 162.3 (2 C_{Ar}-OMe) ppm. IR (neat): ν_{max} 3053-2840 (NH and CH), 1597 cm⁻¹. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 462 (17) [M + H]⁺, 332 (100) [M - SEM + 2H]⁺.



***N*-[1-Benzyloxymethyl-2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyl]-**

***N*-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*-oxyde (**21**):**

The pure nitron **21** was obtained by oxidizing the starting amine **90** (71.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 equiv.) with sodium tungstate (2.00 mg, 6.10⁻³ mmol, 0.04 equiv) and H₂O₂ (0.04 mL, 0.46 mmol, 3.00 equiv.) in 0.40 mL of MeOH. The purification on silica gel (EtOAc/pentane, 1:8 → 1:2) provided 50 mg (0.10 mmol, 70%) of pure nitron **21**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.2 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.93 (m, 2H, CH₂Si), 3.55-3.78 (m, 5H, 1H of CH₂O and 2 CH₂), 3.84 (s, 6H, 2 OMe), 4.00-4.16 (m, 2H, 1H of CH₂O and CH₂), 4.3 (m, 1H, CHN), 4.56 (ABq, *J*_{AB} = 16.0 Hz, δ_A-δ_B = 31.26 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.67 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.58 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, CHN), 7.28-7.31 (m, 5H, Ph), 7.42 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, 2H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.0 (SiMe₃), 19.5 (CH₂Si), 56.9 (2 OMe), 66.5 (CH₂Ar), 66.9 (CH₂-CH₂-O), 69.2 (CH₂-O-Bn), 75.1 (O-CH₂Ph), 77.9 (CHN), 96.6 (O-CH₂-O), 105.4 (CH_{Ar}), 107.9 (2 CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ph}), 129.3 (2 CH_{Ph}), 129.9 (2 CH_{Ph}), 133.5 (C_{Ph}), 137.2 (CHN⁺), 137.2 (C_{Ar}), 162.0 (2 C_{Ar}) ppm. LRMS (ESI⁺, MeOH) *m/z* (%) 476 (20) [M + H]⁺, 498 (100) [M + Na]⁺.



4-Benzyloxymethyl-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-oxazolidine-3-

carboxylic acid tert-butyl ester (26**):** The starting material **86** (1.00 g, 3.56 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in dry toluene (25.0 mL) with pyridinium paratoluenesulfonate (89.0 mg, 0.36 mmol,

0.10 equiv.) and MgSO_4 (excess). The mixture was warmed to 110°C . A solution of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (1.54 g, 7.83 mmol, 2.20 equiv.) in toluene (20.0 mL) was added. The mixture was stirred 15 min before being cooled to rt. After filtration on celite[®], the product was quickly purified by chromatography on basified silica gel. The brown crystals (505 mg, 1.13 mmol, 32%) obtained were not stable. This explains why ^1H and ^{13}C NMR analyses in deuteriated pyridine were the only analyses made. The two diastereoisomers were not separated. They were immediately used in the next attempts with 2-lithioindole. ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 1.08 (br. s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.51 (s, 9H, 3 OCH_3), 3.57 (ABq, $J_{AB} = 8.1$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 35.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.37 (m, 1H, CHN), 3.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 1H of CH_2O), 4.11 (s, 1H, 1H of CH_2O), 4.39 (s, 2H, CH_2Ph), 6.00 (br s, 1H, $\text{CH}\alpha_{\text{Ar}}$), 6.71 and 6.86 (2 s, one for each diastereoisomer, 2 H and 2 H, 2 CH_{Ar} for each diastereoisomer), 7.06-7.32 (m, 5H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 56.6 (3 OMe), 60.7 (CHN), 68.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.1 (CH_2O), 73.8 (CH_2O), 80.6 (CH_2Ph), 9.3 (NCHO), 105.1 and 105.6 (2 CH_{Ar} for each diastereoisomer), 124.3 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ph}), 128.5 (2 CH_{Ph}), 136.6 (CH_{Ph}), 136.6 (3 C_{Ar}) 139.3 (C_{Ph}), 154.2 and 154.4 (1 CO for each diastereoisomer).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
2. Strumberg, D.; Nitiss, J. L.; Dong, J.; Kohn, K. W.; Pommier, Y. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28246-28255.
3. IC₅₀: Inhibitory Concentration. Concentration conduisant à l'inhibition de 50% du phénomène biologique étudié.
4. GI₅₀: Growth Inhibition. Concentration conduisant à la diminution de 50% de la croissance cellulaire.
5. Leteurtre, F.; Sackett, D. F.; Madalengoita, J.; Kohlagen, G.; MacDonald, T.; Hamel, E.; Paull, K. D.; Pommier, Y. *Biochem. Pharm.* **1995**, *49*, 1283-1290.
6. Leteurtre, F.; Madalengoitia, J.; Orr, A.; Cuzi, T. J.; Lehnert, E.; MacDonald, T.; Pommier, Y. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 4478-4483.
7. Moss, J. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523.
8. Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel Del Corral, J. M.; San Feliciano, A. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 1811-1839.
9. Ramos, A. C.; Pelaez-Lamamié de Clairac, R.; Medarde, M. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1443-1470.
10. Chang, J.; Reiner, J.; Xie, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581-4609.
11. Apers, S.; Vietinck, A.; Pieters, L. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 201-207.
12. Small, E.; Catling, P. M. *Les cultures médicinales canadiennes*, National Research Council Canada, NRC Research Press **2000**, 142-148.
13. Bohlin, L.; Rosén, B. *Drug Discov. Tod.* **1996**, *1*, 343-351.
14. Hartwell, J. L.; Johnson, J. M.; Fitzgerald, D. B.; Belkin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 235-236.
15. Damayanthi, Y.; Lown, J. W. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205-252.
16. Imbert, T. F. *Biochimie* **1998**, *80*, 207-222.
17. Schrecker, A. W.; Hartwell, J. L. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 381-382. (b) Hartwell, J. L.; Schrecker, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2909-2916.
18. Wu, Y.; Zhao, J.; Chen, J.; Pan, C.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 597-600.
19. Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 257-288.
20. Brewer, C. F.; Loike, J. D.; Horwitz, S. B.; Sternlicht, H.; Gensler, W. J. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 215-221.
21. Griffiths, A. J. F.; Miler, J. H.; Suzuki, D. T.; Sanlaville, C.; Lewontin, R. C.; Gelbart, W. M. *Introduction à l'analyse génétique*, Edition: 3, De Boeck Université, **2002**, 556-558.
22. Wilson, L.; Friedkin, M. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3126-3135.
23. Brewer, C. F.; Loike, J. D.; Horwitz, S. B.; Sternlicht, H.; Gensler, W. J. *Cancer Res.* **1978**, *38*, 2688-2693.
24. Paik, Y.; Yang, C.; Metaferia, B.; Tang, S.; Bane, S.; Ravindra, R.; Shanker, N.; Alcaraz, A. A.; Johnson, S. A.; Schaefer, J.; O'Connor, R. D.; Cegelski, L.; Snyder, J. P.; Kingston, D. G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 361-370.
25. Zefirova, O. N.; Nurieva, E. V.; Ryzhov, A. N.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. *Russ. J. Org. Chem* **2005**, *41*, 315-351.
26. Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P. A.; San Feliciano, A. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 219-233.
27. Baldwin, E. L.; Osheroff, N. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2005**, *4*, 363-372.
28. Chen, G. L.; Yang, L.; Rows, T. C.; Halligan, B. D.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 13560-13566.

29. Champoux, J. J. *Annu. Rev. Biochem.* **2001**, *70*, 369-413 et références citées ; Gellert, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, *50*, 879-910.
30. Gantchev, T. G.; Hunting, D. J. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1997**, *237*, 24-27.
31. Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowitch, J.; Liu, L. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857-5860.
32. Liu, L. F. *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 351-357.
33. Willmore, E.; Franck, A. J.; Padget, K.; Tilby, M. J.; Austin, C. A. *Mol. Pharm.* **1998**, *53*, 78-85.
34. Bender, R. P.; Jablonksy, M.; J.; Shadid, M.; Romaine, I.; Dunlap, N.; Anklin, C.; Graves, D. E.; Osheroff, N. *Biochemistry* **2008**, *47*, 4501-4509. (b) Wilstermann, A. M.; Bender, R. P.; Godfrey, M.; Choi, S.; Anklin, C.; Berkowitz, D. B.; Osheroff, N.; Graves, D. O. *Biochemistry* **2007**, *46*, 8217-8225. (c) Leroy, D.; Kajava, A. V.; Frei, C.; Gasser, S. M. *Biochemistry* **2001**, *40*, 1624-1634. (d) Kingma, P. S.; Burden, D. A.; Osheroff, N. *Biochemistry* **1999**, *38*, 3457-3461.
35. Cline, S. D.; MacDonald, T. L.; Osheroff, N. *Biochemistry* **1997**, *36*, 13095-13101.
36. Tomioka, K.; Kubota, Y.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2953-2954.
37. Tepe, J. J.; Madalengoitia, J. S.; Slunt, K. M.; Werbovetz, K. W.; Spoons, P. G.; MacDonald, T. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2188-2196.
38. Madalengoitia, J. S.; Tepe, J. J.; Werbovetz, K. A.; Lehnert, E. K.; MacDonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1807-1815.
39. Hotha, S.; Yarrow, J. C.; Yang, J. G.; Garrett, S.; Renduchintala, K. V.; Mayer, T. U.; Kapoor, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379-2382.
40. Stiborova, M.; Sejbál, J.; Borek-Dohalska, L.; Aimova, D.; Poljakova, J.; Forsterova, K.; Rupertova, M.; Wiesner, J.; Hudecek, J.; Wiessler, M.; Frei, E. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 8374-8380.
41. Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z. Ed. Wiley : Chichester, **1989**, Chap. 3, 245-312.
42. Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, *23*, 193-285.
43. Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495.
44. Thesing, J.; Sirremberg, W. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1978-1980.
45. Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-3562.
46. Mitsui, H.; Zenki, S.-I.; Shiota, T.; Murahashi, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874-875. (b) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
47. Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.
48. Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-6028.
49. Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Othake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170-6172.
50. Ali, S. A.; Azhar Hashmi, S. M.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14917-14928. (b) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743-4748. (c) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2853-2856.
51. Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505.
52. Shailaja, M.; Manjula, A.; Vittal Rao, B. *Synlett* **2005**, 1176-1178.
53. Leung, C. H.; Voutchkova, A. M.; Crabtree, R. H.; Balcells, D.; Eisenstein, O. *Green Chem.* **2007**, *9*, 976-979.
54. Christensen, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 126-131.
55. Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Ed. Wiley: New York, **1970**.
56. Aschwanden, P.; Kværnø, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741-5742.
57. Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6492-6494.
58. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.
59. Franco, S.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.

60. Cardona, F.; Bonanni, M.; Soldaini, G.; Goti, A. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 327-332.
61. Clayden, J. *Organic Chemistry* **2000**, Oxford University Press, p. 352. (b) March, J.; Smith, M. B. *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. **2007**, Wiley interscience ed., p. 564.
62. Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 261.
63. Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1766-1769.
64. Resmer, R. A.; Sletzing, M.; Shikai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3447-3450.
65. Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
66. Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, **1988**.
67. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-910.
68. Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212-1218.
69. Huber, R.; Vasella, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 33-58.
70. Saito, S.; Ishikawa, T.; Kishimoto, N.; Kohara, T.; Moriwake, T. *Synlett* **1994**, 282-284.
71. Belzecki, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087-10094. (b) Panfil, I.; Belzecki, C.; Chmielewski, M.; Suwinska, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 233-238. (c) Panfil, I.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4713-4716.
72. Seerden, J. P. G.; Scholte op Reimer, A. W. A.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4419-4422.
73. La configuration Z de la nitrone de départ est celle décrite par les auteurs et n'a pas été corrigée, bien que la configuration E des aldonitrones acycliques est connue. La configuration absolue des centres stéréogènes de l'isoxazolidine finale est arbitrairement choisie par les auteurs et n'a pas été déterminée.
74. Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413.
75. Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (c) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.
76. Mzengeza, S.; Whitney, R. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4074-4081.
77. Brandi, A.; Garro, S.; Guarna, A.; Goti, A.; Cordero, F.; De Sarlo, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2430-2434.
78. DeShong, P.; Dicken, C. M.; Leginus, J. M.; Whittle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598-5602.
79. Padwa, A.; Koehler, K. F.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 282-288.
80. Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371-2374. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725-1729.
81. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505-520.
82. Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775-788. (b) Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8125-8128. (c) Merino, P.; Franco, S.; Gascon, J. M.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1867-1871.
83. Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.
84. Bayer, A.; Emmerling, A. *Ber.* **1869**, *2*, 679-682.
85. Bayer, A. *Ber.* **1884**, *17*, 960-963.
86. Fisher, E. *Ann.* **1886**, *236*, 116.
87. Cerighelli, R. *Compt. Rend.* **1924**, *179*, 1193. (b) Sack, J. *Pharm. Weekblad* **1911**, *48*, 307. (c) Hesse, A.; Zeitschel, O. *J. Prakt. Chem.* **1902**, *66*, 481.
88. Van Order, R. V.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69-96.
89. Pearson, J. L. *Shamanism and the ancient mind: a cognitive approach to archaeology* Rowman Altamira Ed., **2002**, p. 101.

90. Shulgin, A.; Shulgin, A. *Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation*, Transform Press Ed., **1997**.
91. Hart, F. D.; Boardman, P. L. *Br. Med. J.* **1963**, 2, 965-970.
92. Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p. 354-374.
93. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777-2812.
94. Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088-9095.
95. Gribble, G. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.
96. Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2239-2241.
97. Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373-401.
98. Miller, F. M.; Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3384-3388.
99. Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2167-2170. (b) Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1665-1668. (c) Chen, C.-Y.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, R. T.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3738-3741.
100. Baudin, J.-B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 837-840.
101. Baudin, J.-B.; Commenil, M.-G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 1127-1141.
102. Reissert, A. *Ber.* **1909**, 41, 3921-3931.
103. Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4317-4319. (b) Hirata, T.; Yamada, Y.; Iatsui, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 19, 19-22.
104. Noland, W.E.; Baude, F. J. *Org. Syn.* **1963**, 43, 40-42.
105. Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2031-2033.
106. Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4511-4515.
107. Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2677-2678.
108. Moody, C. J.; Swann, E. *Synlett* **1998**, 135-136.
109. Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949-952.
110. Kizil, M.; Lampard, C.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2511-2514.
111. Lee, D. Y.; Sho, C. S.; Kim, J. H.; Youn, Y. Z.; Shim, S. C.; Song, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, 17, 1132-1135. (b) Tsuji, Y.; Huh, K.-T.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 377-380.
112. Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674-2676.
113. Mori, M.; Shiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 12, 1037-1040.
114. Terpko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5281-5283.
115. Tietze, L. F.; Hannemann, R.; Buhr, W.; Lögers, M.; Menningen, P.; Lieb, M.; Starck, D.; Grote, T.; Döring, A.; Schuberth, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2674-2677. (b) Tietze, L. F.; Grote, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 192-196.
116. Newcombe, N. J.; Ya, F.; Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 767-768.
117. Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689-6690.
118. Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652-7662.
119. Bota, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1263-1266.
120. Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5159-5162. (b) Ujjainwalla, F.; Warner, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5355-5358. (c) Park, S. S.; Choi, J.-K.; Yum, E. K.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 627-630.
121. Kissel, W. S.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4003-4006. (b) Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3986-3997. (c) Padwa, A.; Brodney,

- M. A.; Dimitroff, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304-5305. (d) Kappe, O.; Cochran, J. E.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9285-9288.
122. Ishar, M. P. S.; Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175-176.
123. Hür, D.; Güven, A. *Theochem* **2002**, *583*, 1-18.
124. Bocchi, V.; Palla, V. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3251-3256.
125. Brown, K.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *14*, 803-804.
126. Noland, W. E.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2250-2252.
127. Noland, W. E.; Smith, L. R.; Johnson, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2262-2266.
128. Noland, W. E.; Smith, L. R.; Rush, K. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3457-3459.
129. Katritzky, A. R.; Kim, A. S.; Fedoseyenko, D.; Widyan, K.; Siskin, M.; Franciso, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1111-1114.
130. Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2949-2951. (b) Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8717-8721.
131. Wang, Z.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3587-3595.
132. Schkeryantz, J. M.; Woo, J. C. G.; Siliphaivanh, P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964-11975.
133. Wenkert, E.; Angell, C.; Ferreira, V. F.; Michelotti, E. L.; Piettre, S. R.; Sheu, J. H.; Swindell, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343-2351.
134. Bocchi, V.; Palla, V. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3251-3256.
135. Greshock, T. J.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4255-4258. (b) Miller, K. A.; Welch, T. R.; Greshock, T. J.; Ding, Y.; Sherman, D. H.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3116-3119.
136. Gribble, G. W.; Barden, T. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5900-5902.
137. Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 10-11.
138. Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757-761.
139. Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2690-2695.
140. Bergman, J.; Venemalm, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497. (b) Katritzky, A. R.; Akutagava, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935-5938.
141. Goverdhan, G.; Reddy, A. R.; Sampath, A.; Srinivas, K.; Himabindu, V.; Reddy, G. M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67-72.
142. Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915.
143. Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazel, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 162-163.
144. Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C. B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597-1603.
145. Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781.
146. Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.
147. Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018.
148. Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816-821.
149. Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3091-3095 et références citées.
150. Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3066-3068.
151. Patterson, J. M.; Wu, A.; Kook, C. S.; Smith Jr., W. T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 486-488.
152. Papadopoulos, E. P.; Bedrosian, S. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4551-4554.
153. Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2863-2866.
154. Guinchard, X.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2028-2031.
155. Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324-3330.

156. Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L.-C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157-164.
157. Katritzky, A. R.; Lue, P.; Chen, Y.-X. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3688-3691.
158. Cavdar, H.; Saraçoglu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401-2405.
159. Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6731-6734.
160. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 119-122.
161. Ketcha, D. M.; Gribble, W. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451-5457.
162. Ottoni, O.; Neder, A. V. F.; Dias, A. K. B.; Cruz, R. P. A.; Aquino, L. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1005-1007.
163. Katritzky, A. R.; Jiang, R.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4993-5000.
164. Zou, X.; Wang, X.; Cheng, C.; Kong, L.; Mao, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3767-3771.
165. Hotha, S.; Yarrow, J. C.; Yang, J. G.; Garrett, S.; Renduchintala, K. V.; Mayer, T. U.; Kapoor, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379-2382. (b) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Kierstead R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023-2025.
166. Soledade, M.; Pedras, C.; Jha, M.; Minic, Z.; Okeola, O. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6054-6061. (b) Oh, K.-B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N. Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927-4931. (c) Gunasekera, S. P.; McCarthy, P.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1437-1441. (d) Sakemi, S.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4307-4308.
167. Snyder, H. R.; Smith, C. W.; Stewart, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 200-204.
168. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
169. Marion David, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2003**.
170. Yamamoto, T.; Hasegawa, H.; Hakogi, T.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5569-5572.
171. Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164.
172. Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Glycobiology* **2005**, *15*, 43-52.
173. Corey, E. J.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677-10678.
174. Le Zavesca[®] est une molécule bioactive actuellement commercialisée par ACTELION dans le cadre du traitement de la maladie de Gaucher.
175. Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 205-219.
176. Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, 18-25. (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.
177. *Pour une revue consacrée à l'aldéhyde de Garner* : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136-2157.
178. Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858.
179. Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 3081-3087.
180. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
181. Cette méthode sera développée dans le cadre de la présentation des résultats.
182. McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31-33.
183. Marshall, J. A.; Seletsky, B. M.; Coan, P. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5139-5140.
184. Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527-529.
185. Lombardo, M.; Capdevila, M. G.; Pasi, F.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3303-3305.
186. Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; Paoletta, C.; Palumbo, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2045-2047. (b) Srivastava, A. K.; Panda, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675-4688. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772-3787. (d) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979-2984. (e) Gruza, H.; Kiciaka, K.; Krasiuskiab, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2627-2631.
187. Marcantoni, E.; Petrini, M.; Profeta, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2133-2136.
188. Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236-239.
189. Lubell, W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3824-3831.
190. Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163-2171.

191. Ding, Y.; Wang, J.; Abboud, K. A.; Xu, Y.; Dolbier, W. R.; Richards, N. G. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6381-6388.
192. Groneberg, R. D.; Miyazaki, T.; Stylianides, N. A.; Schulze, T. J.; Stahl, W.; Schreiner, E. P.; Suzuki, T.; Iwabuchi, Y.; Smith, A. L.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593-7611.
193. Cheng, Q.; Zhang, W.; Tagami, Y.; Oritani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 452-456.
194. Lin, C.-C.; Pan, Y.-S.; Patkar, L. N.; Lin, H.-M.; Tzou, D.-L. M.; Subramania, T.; Lin, C.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3259-3267.
195. Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sevilla, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511-4514.
196. Wee, A. G. H.; McLeod, D. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6268-6273. (b) Wee, A. G. H.; McLeod, D. D.; Rankin, T. R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2263-2278. (c) Wee, A. G. H.; Tang, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6677-6680.
197. Katsumura, S.; Yamamoto, N.; Morita, M.; Han, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 161-164.
198. Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240.
199. Young, M. E.; Young, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6637-6640.
200. Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791-804. (b) Hélène Mauger-Chalaye, *thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble*, **1999**. (c) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8515-8518.
201. Katsumura, S.; Kondo, A. Han, Q. *Chem. Lett.* **1991**, *7*, 1245-1248.
202. Kulkarni, Y. S. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 18-27.
203. Thompson, C. M.; Frick, J. A.; Green, D. L. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 111-116.
204. Golebiowski, A.; Gorins, G.; Johnson, C. R.; Kiciak, K. *Polish J. Chem.* **1993**, *67*, 685-690.
205. Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7599-7602.
206. Bew, S. P.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Savory, E. D.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9387-9401
207. Falb, E.; Nudelman, A.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2839-2844.
208. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983** *48*, 4155-4156.
209. More, D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003. Pour une revue récente voir: Ladziata, U. ; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC*, **2006**, *ix*, 26-58.
210. Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.
211. Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261-276.
212. Dai, H.-G.; Li, J.-T.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* **2006**, *13*, 1829-1835.
213. Qiu, F.; Wang, L.-C.; Dong, Y. *Chinese J. Med. Chem.* **2003**, *13*, 353-355.
214. Xu, Q.; Wei, P. *Nongyao* **2003**, *44*, 73-77.
215. Wang, T.; Zhang, Y.; Qian, W.; Zheng, J. *Huagong Shikan* **2002**, *16*, 49-50.
216. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, N. N.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2815-2819.
217. Dubois, L.; Dorey, G.; Potier, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 455-462.
218. Abid, M.; Teixeira, L.; Török, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 933-935.
219. Gong, Y.; Kato, K.; Kimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2637-3645.
220. Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556.
221. Terada, M. Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863-1867.
222. Johannsen, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2233-2234.

223. Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485. (b) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609-2611.
224. Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293.
225. Wynne, J. H.; Stalick, W. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4845-4849; (b) *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5850-5853. (c) Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 10-11.
226. Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thoroughgood, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8025-8032.
227. Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslanzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. *Synthesis* **2005**, 627-633.
228. Sarhan, A. O. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 753-763. (b) Monge, A.; Gil, M. J.; Fernandez-Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 397-400. (c) Monge, A.; Palop, J. A.; Martinez, M. T.; Fernandez Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 249-256. (d) Monge, A.; Huarte, V.; Palop, J. A.; Martinez, M. T.; Fernandez Alvarez, E. *An. Quím.* **1976**, *72*, 267-274.
229. Egorov, I. N.; Zyryanov, G. V.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7485-7487.
230. Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303-7308. (b) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N. Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238-1240. (c) Pour une revue sur les (phénylsulfonyl)alkylcarbammates de *t*-butyle en tant que précurseurs de *N*-Boc imines, voir Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977.
231. Guinchard, X. Thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2006**.
232. Banerji, A.; Mukhopadhyay, A. K. *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, *21B*, 239-241.
233. David, M.; Denis, J.-N.; Philouze, C.; Durif, A.; Vallée, Y. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 41-44.
234. Merino, P.; Franco, S.; Lafuente, D.; Merchan, F.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2877-2881. (b) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2651-2654; (c) *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9252-9264. (d) Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 499-502. (e) Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381-2401.
235. Barton, D. H. R.; Camara, J.; Dalko, P.; Géro, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Stütz, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3764-3766. (b) Pyun, D. K.; Lee, C. H.; Ha, H.-J.; Park, C. S.; Chang, J.-W.; Lee, W. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4197-4199.
236. L'utilisation d'acétal plutôt que d'aldéhyde permet d'obtenir des réactions plus propres: Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7545-7549.
237. Aubry, S.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *31*, 5212-5225.
238. Dans le cas de la 2-aza-4-méthylépipodophyllotoxine, la constante de couplage considérée est de 1,8 Hz. Tomioka, K.; Kubota, Y.; Koga, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1891-1900.
239. Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5653-5656.
240. Krajsovsky, G.; Matyus, P.; Riedl, Z.; Csanyi, D.; Hajos, G. *Heterocycles* **2001**, 1105-1111. (b) Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Guéritte, F.; Guénard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2654-2661. (d) Kyba, E. P.; Liu, S.-T.; Chockalingam, K.; Reddy, B. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3513-3521. (e) Hose, D. R. J.; Raynham, T.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2159-2162.
241. Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.; Gomi, K.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3461-3469. (b) Adger, B. M.; Dyer, U. C.; Lennon, I. C.; Tiffin, P. D.; Ward, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2153-2154.
242. Belhoul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Synthesis* **2006**, 309-314.
243. Hubert, I. M. P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1944-1954.
244. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, 3rd ed.; Wiley-Interscience: New-York / Weinheim, **1999**, 615-631.

245. Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447-7456. (b) Zhang, P.; Liu, R.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3103-3106.
246. Bergman J.; Venemalm, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3741-3744. (b) Gribble, G. W.; Fletcher, G. L.; Ketcha, D. M.; Rajopadhye, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3264-3269.
247. Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928.
248. Rawal, V. H.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6141-6142.
249. Les auteurs ont fait référence à des résultats non publiés de 1980, décrivant la déprotection d'un noyau indolique 2-substitué par EtONa en 20 min. et à température ambiante.
250. Jaquemard, U.; Bénateau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047. (b) Routier, S.; Sauge, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589-591.
251. Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1440-1455. (b) Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandese, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271-1275. (c) Labadie, S. S.; Teng, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250-4254.
252. Yang, C. G.; Liu, G.; Jian, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9392-9396.
253. Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.-I.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8173-8176.
254. Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073. (b) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.
255. Avendano, C.; Domingo, S. J.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2005**, *1*, 107-110.
256. Jackman; L. M.; Mills, J. A. *Nature* **1949**, *164*, 789-790. (b) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143.
257. Shirley, D. A.; Roussel, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 375-378.
258. Ziegler, F. E.; Spitzner, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7146-7149.
259. Love, B. E.; Raje, P. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3219-3222.
260. Cheng, L. C.; Liu, L.; Sui, Y.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1833-1843.
261. Enders, D.; Del Signore, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 747-751.
262. Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4799-4800.
263. Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 3081-3087.
264. Karrer, P.; Portman, P.; Suter, M. *Helv. Chim. Act.* **1948**, *31*, 1617-1623.
265. Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681-686.
266. Pointdexter, G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3527-3528.
267. Altmann, K. H.; Schmidt Chiesi, C.; Garcia-Echeverria, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1119-1122. Le pouvoir rotatoire du composé n'a pas été rapporté dans cette publication
268. Willis et coll. l'ont utilisé pour réduire un acide aminé protégé. Durow, A. C.; Long, C.; O'Connell, S. J.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5401-5404.
269. Avenoza, A.; Cativida, C.; Coezana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Synthesis* **1997**, 1146-1150.
270. Kokotos, G. *Synthesis* **1990**, 299-301.
271. Sovinski, J. A.; Toogood, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7671-7676.
272. Keith, D. D.; De Bernardo, S.; Weigle, M. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2629-2632.
273. Miyoshi, M.; Nunami, K. I.; Sugano, H.; Fujii, T. *Bull. Chem. Soc. J.* **1978**, *51*, 1433-1440.
274. Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177-4183.
275. Anelli, P. L.; Beltrami, A.; Franzini, M.; Paoli, P.; Rossi, P.; Uggeri, F.; Virtuani, M. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *317*, 218-229.
276. Selambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Roque, J.-P.; Pavia, A. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9559-9566.
277. Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143-2146.
278. Roy, S.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1326-1328.
279. Bergman, J.; Pelcman, B. *Tetrahedron* **1988**, *46*, 5215-5228.

280. Hétenyi, A.; Szakonyi, Z.; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175-2182.
281. Sun, H.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. Y.; Wang, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7015-7018.
282. Peng, L.-J.; Liu, Z.-Q.; Wang, J.-T.; Wu, L.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7418-7421.
283. Umetsu, K.; Asao, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2722-2725.
284. Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661-1681.
285. Denis, J.-N.; Greene, A.; Kanasawa, A. PCT Int.Appl (1994), WO 9410169 A1 19940511.
286. Khamal, A.; Ramesh, G.; Laxman, N. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 827-833.
287. Bandini, M.; Melloni, A.; Piccinelli, F.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1424-1425.
288. Salnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757-761; Illy, V. O. *Synthesis*, **1979**, 387.
289. Stuart, L. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073.
290. Avendano, C.; Sanchez, J. D.; Menendez, J. C. *Synlett* **2005**, 107-110.
291. Alonso, E.; GuiJarro, D.; Martinez, P.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11027-11038.
292. Qi, S. H.; Zhang, S.; Yang, L. H.; Qian, P. Y. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 154-166.

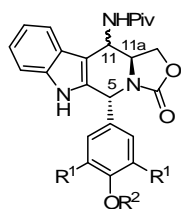
ANNEXES

- **Liste des molécules numérotées** **p. 257**

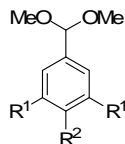
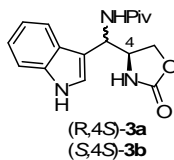
- **Spectres des esters de Mosher** **p. 261**
 - *A partir de l'alcool (R)-35 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Nicolaou et al.* *p. 261*
 - *A partir de l'alcool (R)-35 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Hassner et al.* *p. 262*
 - *A partir de l'aldéhyde (R)-13 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Katsumura et al.* *p. 263*

I- Liste des molécules

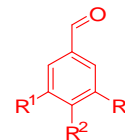
préparées en noir, **non préparées en rouge**



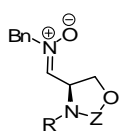
(5R,11R,11aS)-**1a**, R¹ = H, R² = Me
 (5R,11S,11aS)-**1b**, R¹ = H, R² = Me
 (5R,11R,11aS)-**2a**, R¹ = OMe, R² = H
 (5R,11S,11aS)-**2b**, R¹ = OMe, R² = H



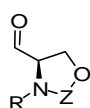
4, R¹ = H, R² = OMe
5, R¹ = OMe, R² = OH
6, R¹ = R² = OMe



7, R¹ = H, R² = OMe
8, R¹ = OMe, R² = OH
9, R¹ = R² = OMe



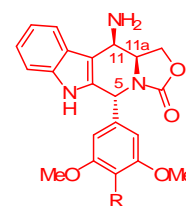
10, R = Boc, Z = C(Me)₂
11, R = Bn, Z = C=O



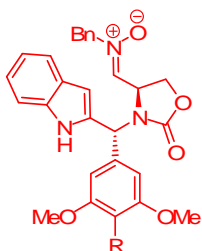
12, R = Boc, Z = C(Me)₂
13, R = Bn, Z = C=O



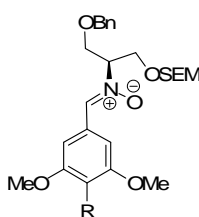
(S)-**14**, (S)-glycidol
 (R)-**14**, (R)-glycidol



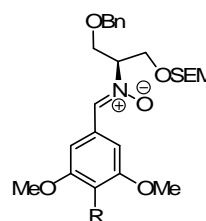
(5R,11R,11aS)-**15**, R = H
 (5R,11R,11aS)-**16**, R = OH
 (5R,11R,11aS)-**17**, R = OMe



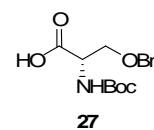
18, R = H
19, R = OH
20, R = OMe



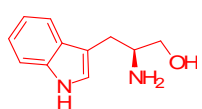
21 R = H
22 R = OH
23 R = OMe



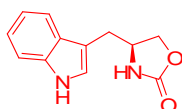
21, R = H
22, R = OH
23, R = OMe



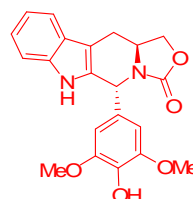
27



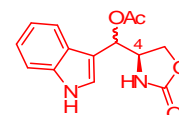
28



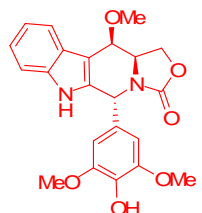
29



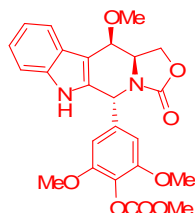
30



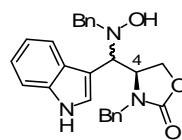
(R,4S)-**31a**
 (S,4S)-**31b**



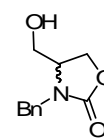
32



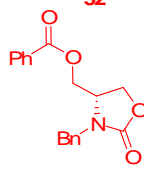
33



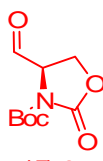
(R,4S)-**34a**
 (S,4S)-**34b**



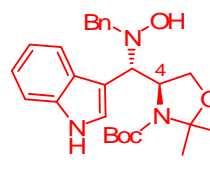
(S)-**35**
 (R)-**35**



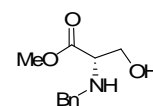
(R)-**36**



(R)-**37**

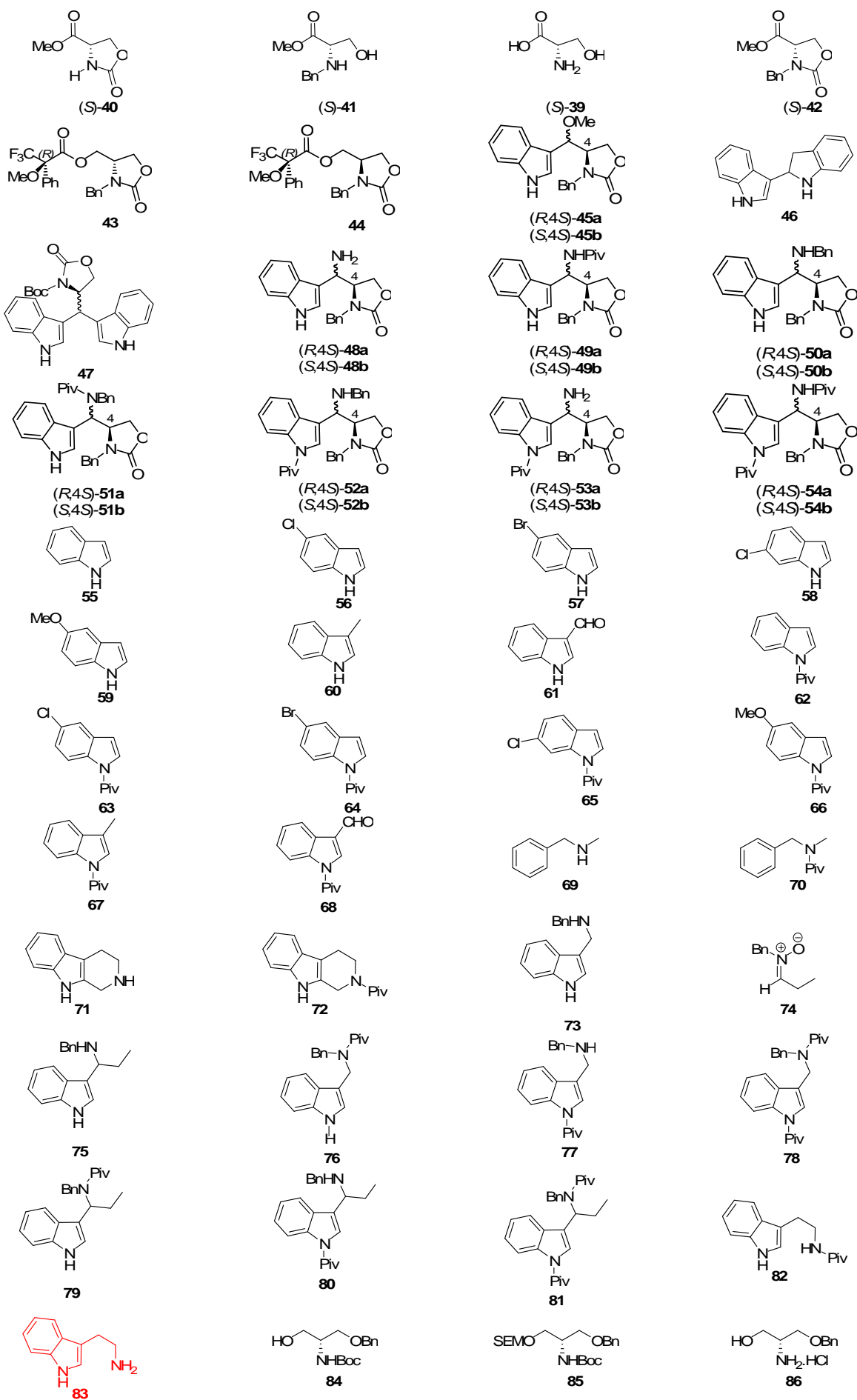


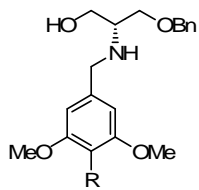
(S,4S)-**38**



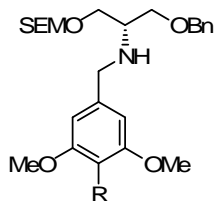
(S)-**39**

Liste des molécules numérotées

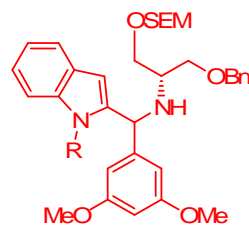




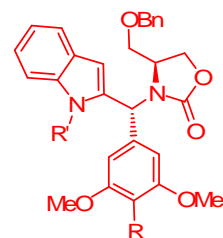
87, R = H
88, R = OH
89, R = OMe



90, R = H
91, R = OH
92, R = OMe



93, R = H
94, R = Boc
95, R = SO₂Ph

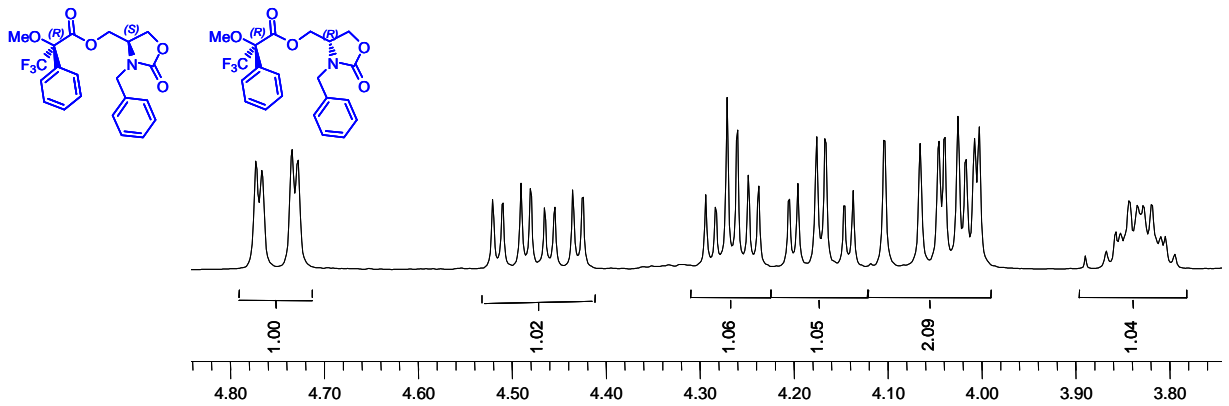


96, R = H, OH, OMe
R' = H, Boc, SO₂Ph

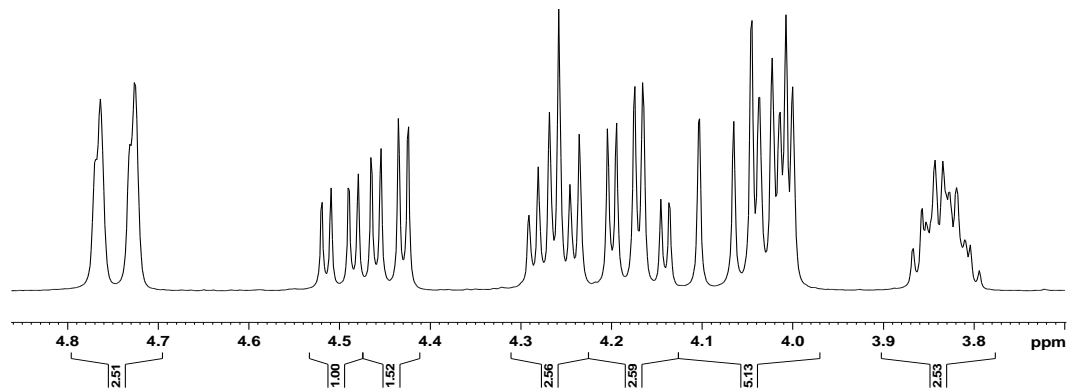
II- Spectres des esters de Mosher

- Spectres des esters de Mosher à partir de l'alcool (R)-35 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Nicolaou et al.

mélange de diastéréoisomères (R,S) + (R,R)

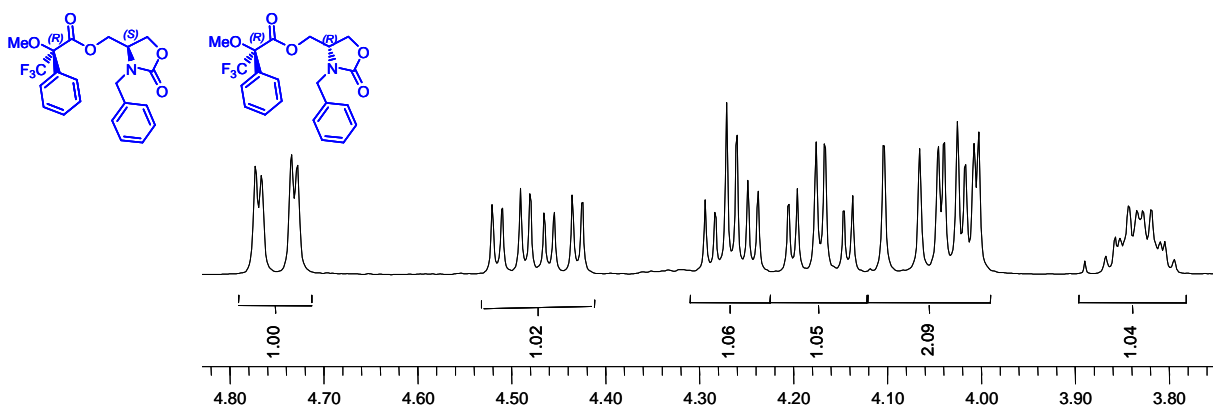


A partir de la L-sérine énantio pure :

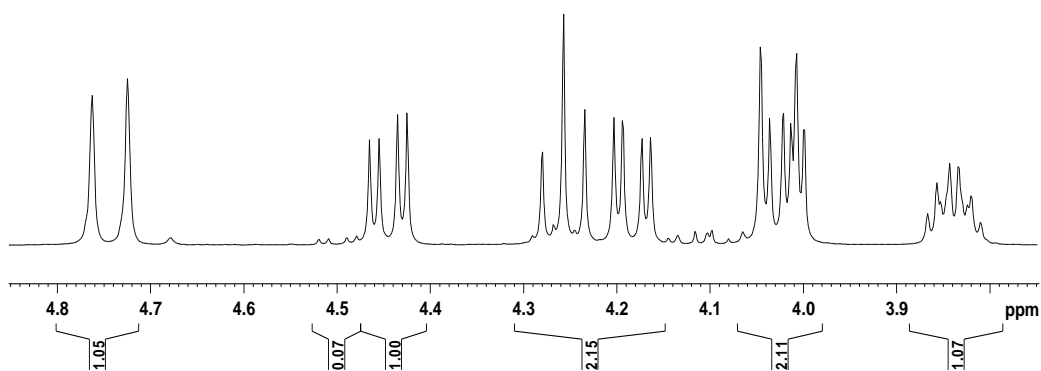


- Spectres des esters de Mosher à partir de l'alcool (*R*)-**35** obtenu via la voie de synthèse inspirée par Hassner et al.

mélange de diastéréoisomères (*R,S*) + (*R,R*)

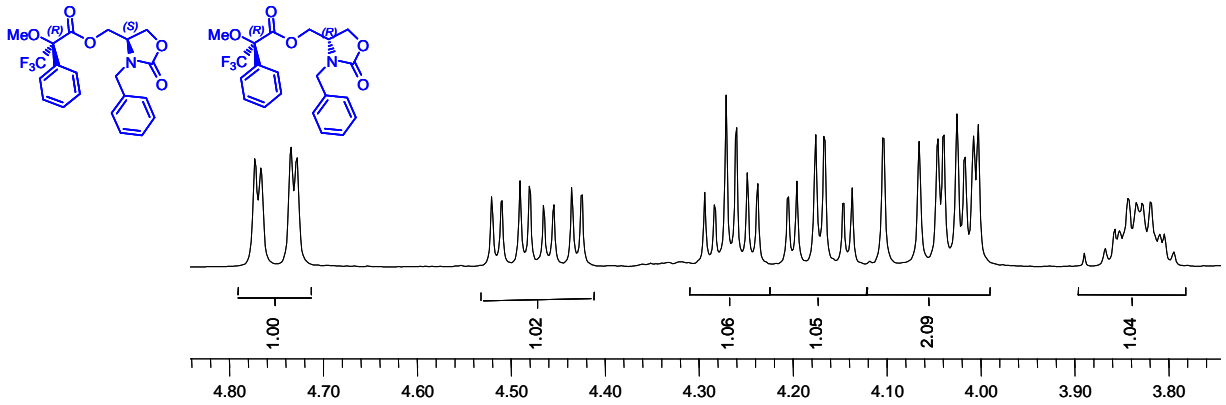


A partir de la L-sérine énantio pure

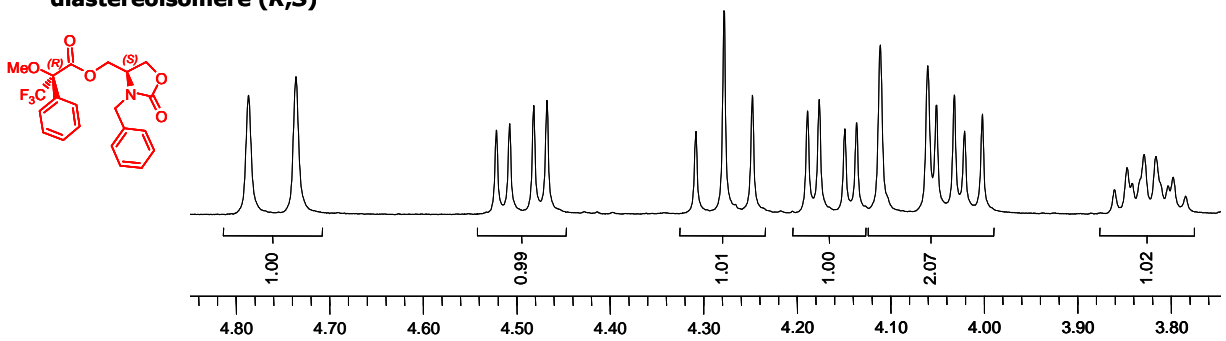


- Spectres des esters de Mosher à partir de l'aldéhyde (R)-13 obtenu via la voie de synthèse inspirée par Katsumura et al.

mélange de diastéréoisomères (R,S) + (R,R)



diastéréoisomère (R,S)



Heterolignans: Stereoselective Synthesis of an 11-Amino Analog of Azaelliptitoxin

Julie Routier,^[a] Mihaela Calancea,^[a] Marion David,^[a] Yannick Vallée,^[a] and Jean-Noël Denis^{*,[a]}

Keywords: Stereoselective synthesis / α -Amino aldehydes / Bioactive heterolignans / Azaelliptitoxin / Pictet–Spengler reaction

The 11-amino-azaelliptitoxin analog (11*R*,11*aS*,5*R*)-**15** has been prepared stereoselectively in eight steps and 24 % overall yield from commercially available (*S*)-glycidol (**7**) via the original enantiopure chiral α -amino aldehyde **9**, used as chi-

ral precursor for the creation of the two other stereogenic centers of the target framework.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2009)

Introduction

Lignans represent a large class of natural products, which possess a great variety of structures and a broad range of biological activities.^[1,2] For these reasons, these compounds are attractive targets for biomedical and synthetic purposes.^[2]

Podophyllotoxin (**1**) is the most well-known of them, studied for its inhibition activity on microtubule assembly in the mitotic apparatus.^[3] It has been used to develop semi-synthetic analogs such as etoposide (VP-16, Figure 1) (**2a**) and teniposide (VM-26) (**2b**), which have no activity on microtubule assemblies, but are potent inhibitors of DNA topoisomerase II. The knowledge of those biologically active compounds^[3] led to design a new compound by molecular modelling, azaelliptitoxin (**3**) (or azatoxin, a new heterolignan),^[4,5] considered as a hybrid^[5a] based on etoposide (**2a**) and ellipticine (**4**), another well-established topoisomerase II inhibitor (Figure 1).^[6]

Modifications of the azaelliptitoxin skeleton have been investigated (Figure 2).^[5c–5g] The results revealed that 11-alkoxy compounds **5a** do not have any activity towards topoisomerase II, but introduction of an 11-amino or -poly-amino substituent, and in particular, introduction of a 4-substituted anilino group at this C-11 position, led to 11-amino compounds **5b**, which have topoisomerase II inhibitory activity.^[5c]

To the best of our knowledge, only one preparation of 11-amino analogues **5b** is reported.^[5c] Moreover, this strategy is based on the use of L-tryptophanol as starting mate-

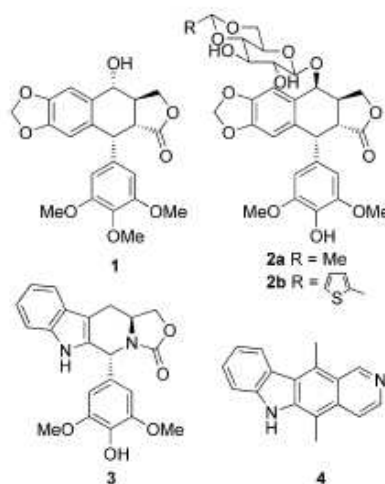


Figure 1. Structures of bioactive lignans and ellipticine: podophyllotoxin (**1**), etoposide (**2a**), teniposide (**2b**), azaelliptitoxin (**3**), ellipticine (**4**).

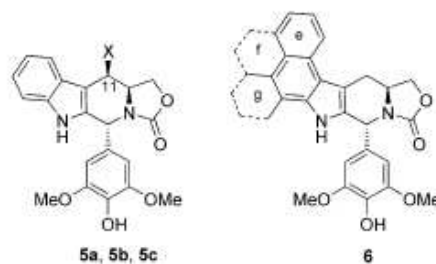


Figure 2. Structures of some azaelliptitoxin derivatives: **5a** (X = OR), **5b** (X = NHR), **6** (benz[e, f] and gazaelliptitoxins).

[a] Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier B. P. 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France
Fax: +33-4-76635983
E-mail: jean-noel.denis@ujf-grenoble.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org> or from the author.

rial, limiting the scope of structural and stereochemical modifications.

Later, the synthesis of benzannulated azaelliptitoxin derivatives has been described, affording benz[*e*, *f* and *g*]azatoxins 6 (Figure 2). It has been shown that these derivatives do not interact with topoisomerase II but are strong inhibitors of tubulin polymerization. Biological data showed that azaelliptitoxin derivatives could be either inhibitors of the tubulin polymerization or inhibitors of the DNA topoisomerase II depending on their structure.

In order to flesh out the available information on structure/activity relationships, we have developed an original strategy, allowing the access to 11-aminoazaelliptitoxin derivatives from three commercially available compounds: (*S*)-glycidol, indole and *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal.

Results and Discussion

In this paper, we describe the stereoselective synthesis of the 11-(*p*-ivaloylamino) analog (11*R*,11*aS*,5*R*)-15 as summarized in the retrosynthetic analysis depicted in Figure 3. All parts of the azaelliptitoxin skeleton could be modified according to the proposed disconnections shown in target compound 15, with the possibility to prepare several derivatives by using the same strategy.

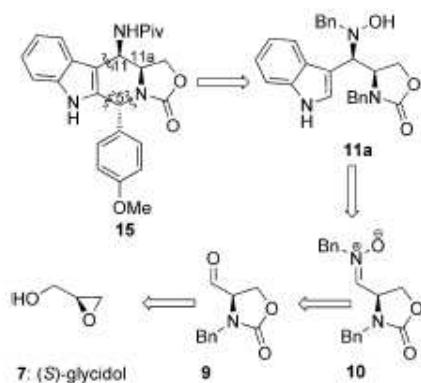


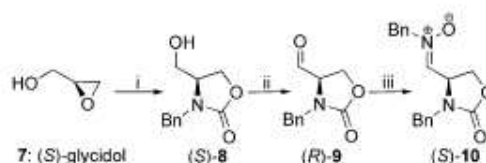
Figure 3. Retrosynthetic analysis for the preparation of the 11-(*p*-ivaloylamino) analog (11*R*,11*aS*,5*R*)-15.

The strategy is first based on the stereoselective synthesis of the indolic *N*-benzyl-*N*-hydroxylamine 11*a* by reaction of indole with the highly functionalized nitron 10, which could be prepared from the commercially available (*S*)-glycidol (7) via the chiral α-amino aldehyde 9, which has been chosen as the chiral precursor to induce the stereoselective creation of the two other stereogenic centers (Figure 3).

Adequate transformation of the *N*-benzyl-*N*-hydroxylamine 11*a* to an indolic free-oxazolidinone intermediate should afford the expected adduct 15 after a Pictet–Spengler reaction with *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal.

The first stage of the strategy consisted of the synthesis of the alcohol 8 from commercial (*S*)-glycidol (7) by reaction with benzyl isocyanate in the presence of triethylamine

in CH₂Cl₂, according to the method described by Katsumura and co-workers (Scheme 1).^[7] We obtained (*S*)-8 in 74% chemical yield with an optical rotation of $[\alpha]_D = -31.4$ ($c = 2.2$, CHCl₃); this value is in good accordance with the one described for the (*R*)-alcohol $\{[\alpha]_D = +29.8$ ($c = 1.03$, CHCl₃),^[7*a*] $[\alpha]_D = +32.3$ (CHCl₃)^[7*b*]\}, showing the enantiopurity of our (*S*) compound.

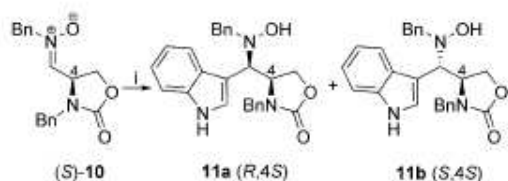


Scheme 1. Enantioselective synthesis of the nitron (*S*)-10. Reagents and conditions: (i) BnNCO (1 equiv.), Et₃N (1.8 equiv.), CH₂Cl₂, 40 °C, 18 h (74%); (ii) DMP (2 equiv.), CH₂Cl₂, room temp., 1.5 h (60%), or IBX (3 equiv.), EtOAc, 80 °C, 3 h (quant.); (iii) BnNHOH (1.7 equiv.), MgSO₄ (excess), CH₂Cl₂, room temp., 3 h (98%).

The next step was the oxidation of the alcohol (*S*)-8 into the chiral α-amino aldehyde (*R*)-9. To the best of our knowledge, this aldehyde (as well as its enantiomer) has never been isolated nor characterized. Katsumura and co-workers reported that the oxidation of alcohol (*R*)-8 under Swern conditions, or by using PCC, PDC, tetra-*n*-propylammonium perruthenate, or sulfur trioxide–pyridine complex only gave unstable compounds, which decomposed into a complex mixture.^[7*b*]

We then chose to study the oxidation of the alcohol (*S*)-8 by using two well-known mild oxidants, namely, Dess–Martin periodinane and *o*-iodoxybenzoic acid. The alcohol (*S*)-8, oxidized with Dess–Martin periodinane (DMP, 2 equiv.)^[8] in CH₂Cl₂ (Scheme 2), led to the aldehyde (*R*)-9 in a modest 60% isolated yield, whereas the use of *o*-iodoxybenzoic acid (IBX, 3 equiv.)^[9] in EtOAc at 80 °C led to the same aldehyde in 99% isolated yield. It is a stable solid that could be stored under argon at 0 °C for several days and could be purified by flash column chromatography. The ¹H NMR spectrum in CDCl₃ showed that it exists in several forms, among which hydrates are predominant, whereas the aldehyde form predominates (≥98%) in the ¹H NMR spectrum in [D₈]toluene. The optical purity of aldehyde (*R*)-9 was determined by comparison of the ¹H NMR spectrum of the Mosher ester of its corresponding alcohol (*S*)-8 (obtained by reduction with NaBH₄ in ethanol)^[10] and the ¹H NMR spectra of Mosher esters derived from the (*R*)- and racemic (±)-alcohols 8. This result showed that (*R*)-9 was enantiopure.^[11]

It is expected that enantiopure α-oxazolidino aldehyde (*R*)-9 could become an important alternative to Garner's aldehyde in organic synthesis because of its straightforward and efficient access in only two steps from commercially available enantiopure (*S*)-glycidol (7). Furthermore, the oxazolidin-2-one moiety is present in many bioactive compounds and is widely used as pattern in chiral auxiliaries.^[12]

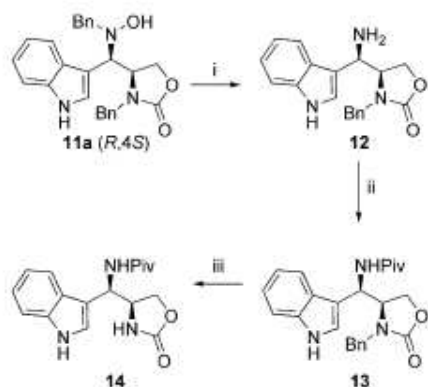


Scheme 2. Preparation of the *N*-hydroxylamine **11a**. Reagents and conditions: Method A: (i) indole (1 equiv.), AcCl (2 equiv.), MeOH, 0 °C, 4 h (52%), *dr* = 3:2. **11a** (*R,4S*) (31.5%), **11b** (*S,4S*), (20.5%); method B: (i) indole (1 equiv.), HCl (2 equiv., 2 N in Et₂O), MeOH/CH₂Cl₂ (4:1), 0 °C to room temp., 5 h, *dr* = 5:1, **11a** (*R,4S*) (42%), **11b** (*S,4S*) (8%).

The reaction of aldehyde (*R*)-**9** with *N*-benzylhydroxylamine in CH₂Cl₂ in the presence of an excess of anhydrous magnesium sulfate^[13] gave the α -chiral nitron (*S*)-**10** in a nearly quantitative yield (Scheme 1).

When nitron (*S*)-**10** was added to indole under acidic conditions in methanol at 0 °C (Method A, Scheme 2),^[13] a mixture of diastereoisomers **11a** (*R,4S*) and **11b** (*S,4S*)^[13c] in a 3:2 ratio (determined by ¹H NMR of crude mixture) was obtained. Compounds **11a** and **11b** were isolated in 32% and 20% yield, respectively. Optimization of experimental conditions (Method B, Scheme 2) led us to obtain the two diastereoisomers **11a** and **11b** in a 5:1 ratio (determined by ¹H NMR spectroscopy of crude product), which were separated to obtain compounds **11a** and **11b** in 42% and 8% yield, respectively.

We then prepared the α -(pivaloylamino)- β -oxazolidinone **13** from the *N*-hydroxylamine **11a**. In the first step, *N*-hydroxylamine **11a** was transformed into the corresponding free primary amine **12** in quantitative yield by hydrogenolysis in the presence of Pearlman's catalyst in a MeOH/AcOH mixture (85:15) (Scheme 3).

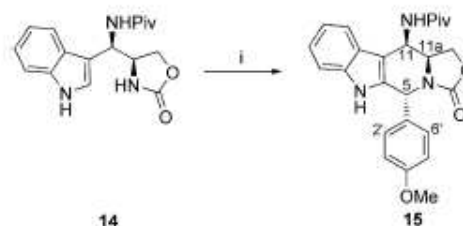


Scheme 3. Synthesis of the key intermediate **14**. Reagents and conditions: (i) H₂, cat. Pd(OH)₂, MeOH/AcOH (85:15), room temp., 48 h (quant.); (ii) PivCl (2.6 equiv.), Et₃N (1.6 equiv.), THF, room temp., 5 h (96%); (iii) Li (7 equiv.), NH₃/THF, -78 °C, 30 min (quant.).

The choice of the adequate protecting group for the primary amine **12** was then essential for the development of our strategy: it has to be electron-withdrawing and bulky^[14] to avoid its implication in the final Pictet–Spengler cyclization. This protecting group must also be stable under both acidic and basic conditions; the pivaloyl group meets all these criteria.

Treatment of the primary amine **12** with pivaloyl chloride (2.6 equiv.) in CH₂Cl₂ in the presence of Et₃N gave the amide **13** in 96% isolated yield. The debenzoylation reaction of the oxazolidinone moiety of **13** with lithium (7 equiv.) in liquid NH₃/THF at -78 °C gave compound **14** in a nearly quantitative yield (Scheme 3).^[15] Overall, this key intermediate was obtained in three steps from *N*-hydroxylamine **11a** in 96% yield and in seven steps from the commercial (*S*)-glycidol (**7**) in 29% overall yield.

The next goal of the multi-step synthesis of the (1*R*,11*aS*,5*R*)-11-(pivaloylamino) analog **15** consisted of the implementation of the Pictet–Spengler reaction by treatment of compound **14** with *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal under acidic conditions.^[16] We found that the best results were obtained in an anhydrous CH₂Cl₂/CF₃COOH (3:1) mixture at 40 °C. Under these conditions, adduct **15** was obtained in 82% yield as a single diastereoisomer (Scheme 4).



Scheme 4. Pictet–Spengler reaction. Reagents and conditions: (i) *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal (3 equiv.), CH₂Cl₂/TFA (3:1), 40 °C, 7 h (82%).

Similar Pictet–Spengler reactions have already been described in the literature for the synthesis of indole alkaloids,^[17] azaelectrotoxin and analogs^[5] as well as azapodophyllotoxin derivatives.^[18] It is reported that the C-5 stereogenic center created during the reaction has a *trans* relationship with the C-11a center of the oxazolidinone moiety to afford a 1,3-*trans* stereochemistry.

The relative and absolute stereochemistries of the stereogenic centers C-5, C-11 and C-11a in **15** were determined by NOE experiments (¹H NMR, 500 MHz, C₆D₆) (Figure 4). It was observed that irradiation of 11a-H induced a positive NOE on 11-H, showing the expected *syn* relationship.

Moreover, the coupling constant between these two hydrogen atoms ranged from 3.1 Hz (¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃) to 3.0 Hz (¹H NMR, 500 MHz, C₆D₆), which is in accordance with the values given in the literature for a similar structure.^[19] On the other hand, irradiation of 11a-H did not induce an NOE on 5-H, demonstrating a *trans* relationship between them. Finally, an NOE was observed on

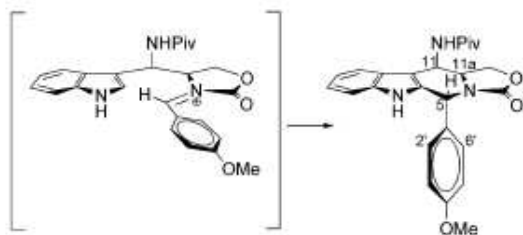


Figure 4. Stereoselectivity model for the Pictet–Spengler reaction.

the aromatic 2'-H and 6'-H protons after irradiation of 11a-H, confirming that the aromatic pendant group was on the α side of the molecule (Figure 4). These results correspond well with those described in the literature.^[19] In our reaction, the corresponding *cis* 5-H/11a-H stereoisomer was not observed. It is possible to conclude that in compound 15 the aromatic pendant group adopts a pseudo-axial orientation. For steric reasons, the plane of this aromatic pendant ring is approximately orthogonal to the rest of the molecule.

This result is in good agreement with the conclusions described by Lemaire and co-workers^[12d] who reported that, during the synthesis of tetrahydroisoquinoline derivatives, the stereochemical outcome of the Pictet–Spengler reaction could be rationalized by a cyclization step involving the attack of the aromatic core on the (*Z*)-iminium moiety from the less hindered side, leading to the 1,3-*trans* derivatives (Figure 4).

During reaction of 14 with *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal, the nucleophilic attack of the indole ring on the less hindered side of the (*Z*)-iminium moiety led to the expected compound 15. The stereochemistry of the newly created stereogenic center C-5 is governed by the stereochemistry of the oxazolidinone core, leading to a 1,3-*trans* relationship between the two implicated substituents, not by the presence of the 11-amino substituent.

Conclusions

Enantiopure 11-(pivaloylamino) analog 15 of azaelliptoxin 3 has been prepared in eight steps from (*S*)-glycidol (7) in 24% overall yield. The strategy is based on the preparation of the enantiopure α -chiral aldehyde (*R*)-9 and its use as a building block in the stereoselective synthesis of 15, which has the same absolute stereochemistry (11*R*,11a*S*,5*R*) than azaelliptoxin (3) and the corresponding 11-amino derivatives 5b. We described the first enantioselective synthesis of the key intermediate (*R*)-9 in a two-step sequence from (*S*)-glycidol (7). Application of this stereoselective multi-step sequence to the preparation of more complex analogs of azaelliptoxin is currently under investigation in our group.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures, characterization data and NMR spectra for compounds 8–15.

Acknowledgments

Financial support from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Université Joseph Fourier (UMR-5250, ICMG FR-2607) and a fellowship (to J.R.) from the Research Ministry (MESR) are gratefully acknowledged.

- [1] a) D. A. Whiting, *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 349–364; b) M. Goraliza, M. A. Castro, J. M. Miguel del Corral, A. San Feliciano, *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 1811–1839; c) S. Apers, A. Vlietinck, L. Pieters, *Phytochem. Rev.* **2004**, *2*, 201–207; d) G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493–1523; e) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75–96; f) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 183–205; g) R. S. Ward, *Phytochem. Rev.* **2004**, *2*, 391–400.
- [2] a) R. S. Ward, *Synthesis* **1992**, 719–730; b) J. Chang, J. Reiner, J. Xie, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581–4609; c) R. S. Ward, *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 391–400.
- [3] a) T. F. Imbert, *Biochimie* **1998**, *80*, 207–222; b) Z.-Q. Wang, H. Hu, H.-X. Chen, Y.-C. Cheng, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 871–877; c) Y.-L. Zhang, X. Guo, Y.-C. Cheng, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 446–452; d) J. D. Sellars, P. G. Steel, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3815–3828.
- [4] Azaelliptoxin is the best well-known heterologan for its biological activities. The generic name “heterologan” was first introduced by Medarde et al., see: M. Medarde, R. Peláez-Lamamié de Clairac, F. Tomé, J. L. Lopez, A. San Feliciano, *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 403–407.
- [5] a) F. Leleurtre, J. Madalengoitia, A. Orr, T. J. Cuzy, E. Lehnert, T. Macdonald, Y. Pommier, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 4478–4483; b) E. Solary, F. Leteurtre, K. D. Paull, D. Scudiero, E. Hamel, Y. Pommier, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 2449–2456; c) J. J. Tepe, J. S. Madalengoitia, K. M. Slunt, K. W. Werbovetz, P. G. Spoor, T. L. Macdonald, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2188–2196; d) T. A. Miller, P. R. Vachaspati, M. A. Labriola, C. D. Thompson, A. L. Bulman, T. L. Macdonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1065–1070; e) B. Eymine, E. Solary, S. Chevillard, L. Dubrez, F. Goldwasser, O. Duchamp, P. Genne, F. Leteurtre, Y. Pommier, *Int. J. Cancer* **1995**, *63*, 268–275; f) F. Leleurtre, D. L. Sackett, J. Madalengoitia, G. Kohlhagen, T. Macdonald, E. Hamel, K. D. Paull, Y. Pommier, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49*, 1283–1290; g) J. S. Madalengoitia, J. J. Tepe, K. A. Werbovetz, E. K. Lehnert, T. L. Macdonald, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1807–1815.
- [6] L. F. Liu, *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 351–375.
- [7] a) S. Katsumura, A. Kondo, Q. Han, *Chem. Lett.* **1991**, 1245–1248; b) S. Katsumura, N. Yamamoto, M. Morita, Q. Han, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 161–164.
- [8] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [9] D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003. For a recent review, see: U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2006**, *10*, 26–58.
- [10] The (*R*)- and racemic (\pm)-alcohols 8 were prepared from their corresponding (*R*)- and racemic glycidols according to ref.^[7]
- [11] (+)-(*R*)-Mosher's acid [(+)-(*R*)-MTPA] was used as chiral derivatizing agent.
- [12] Selected references: a) G. Wang, *Anti-Infective Agents Med. Chem.* **2008**, *7*, 32–49 and references cited therein; b) G. Zappia, P. Menendez, G. D. Monache, D. Misiti, L. Nevola, B. Botta, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 389–409; c) J.-F. Li, R. Yang, L. Nie, L.-J. Yang, R. Huang, J. Lin, *J. Pept. Res.* **2005**, *66*, 319–323; d) S. Aubry, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5212–5225; e) D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23–32; f) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3–12; g) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875; h) J. L. Charlton, G.-L. Chee, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1076–1083; i) J. T. Randolph, P. Waid, C. Nichols, D. Sauer, F. Haviv, G. Diaz, G. Bammert, L. M. Besecke, J. A. Segreti, K. M. Mohning, E. N. Bush, C. D.

- Wegner, J. Greer, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1085–1097; j) C. Murruzzu, M. Alonso, A. Canales, J. Jimenez-Barbero, A. Riera, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1805–1812; k) M. S. M. Pearson, M. Evain, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4888–4894; l) M. S. M. Pearson, R. O. Saad, T. Dintinger, H. Amri, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3262–3267.
- [13] a) J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8515–8518; b) H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791–804; c) M. David, J.-N. Denis, C. Philouze, A. Durif, Y. Vallée, *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 41–44.
- [14] In this reaction, the use of electron-donating alkyl protecting groups, such as the methyl group to give the dimethylamino moiety, led to the degradation of the reaction mixture probably by initial formation of the corresponding azafulvenium salt by removal of dimethylamine.
- [15] a) D. H. R. Barton, J. Camara, P. Dalko, S. D. Géro, B. Quiclet-Sire, P. Stütz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3764–3766; b) D. K. Pyun, C. H. Lee, H.-J. Ha, C. S. Park, J.-W. Chang, W. K. Lee, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4197–4199.
- [16] Masked carbonyl groups are known to give cleaner reactions in several cases than the corresponding carbonyl groups, see: C. C. Silveira, A. S. Vieira, T. S. Kaufman, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7545–7549 and references cited therein.
- [17] a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842; b) E. L. Larghi, M. Amongero, A. B. J. Bracca, T. S. Kaufman, *ARKIVOC* **2005**, *12*, 98–153; c) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.
- [18] K. Tomioka, Y. Kubota, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1891–1900, and references therein.
- [19] The coupling constant between the same hydrogen atoms in the 2-aza-4-methylepipodophyllotoxin is 1.8 Hz for the *syn* relationship, see ref.^[18]

Received: September 10, 2008
Published Online: October 23, 2008

**REACTIVITY OF INDOLES ONTO α -CHIRAL NITRONES:
APPLICATION TO THE MULTISTEP SYTHESIS OF 11-
AMINODERIVATIVES OF AZAELLIPTITOXIN**

Azaelliptitoxin, an antineoplastic compound, has been rationally designed *in silico* from ellipticine and etoposide structures. The presence of the 2- and 3-indolylmethanamino scaffolds in the structure of the biologically active 11-amino derivatives has led us to develop two stereoselective syntheses of those compounds based on the nucleophilic addition of indoles onto alpha-chiral nitrones, developed in the laboratory.

The first strategy has required the synthesis of a new serinal, precursor of the desired nitrone, in which the beta-aminoalcohol moiety is protected as an oxazolidinone ring.

The nucleophilic addition of indole onto this alpha-chiral nitrone in acidic conditions has afforded the formation of two diastereoisomeric hydroxylamines, which could lead to the synthesis of four 11-aminoderivatives of azaelliptitoxin in good yields.

A second strategy has been imagined, based on the nucleophilic addition of 2-lithioindole onto either a *N*-Bocoxazolidine or a nitrone derivative, both prepared from L-serine. The access of some of those derivatives is here described.

This study has led to the newly observed chemoselective pivaloylation of indolic cores *vs.* secondary benzylic amines. The work upon the depivaloylation of those structures highlighted a new chemoselective deprotection of indoles *vs.* *N*-pivaloylated primary amines. Furthermore, those conditions allowed the chemoselective deprotection of secondary *N*-pivaloylated amines *vs.* the *N*-pivaloylated primary amines.

Keywords: azaelliptitoxin / multistep synthesis / stereoselective synthesis / *N*-protected indoles / alpha-chiral nitrones / Pictet-Spengler reaction

**REACTIVITE DES NOYAUX INDOLIQUES VIS-A-VIS DES
NITRONES α -CHIRALES :
APPLICATION A LA SYNTHÈSE MULTI-ETAPES DE DERIVES 11-AMINES
DE L'AZAELLIPTITOXINE**

L'azaelliptitoxine, molécule antitumorale, a été élaborée par modélisation moléculaire à partir des structures de l'ellipticine et de l'étoposide. La présence de deux motifs 2 et 3-indolylméthanamines dans le squelette de ses dérivés 11-aminés, aussi biologiquement actifs, nous a conduit à développer deux stratégies de synthèse stéréosélectives de ces composés, basées sur la méthodologie d'addition nucléophile de l'indole sur les nitrones α -chirales développée au laboratoire.

La première stratégie a nécessité la préparation non épimérisante d'un nouveau sérinal précurseur de la nitrone considérée, dont le motif bêta-aminoalcool est protégé sous la forme d'une oxazolidinone.

L'addition nucléophile de l'indole en milieu acide sur cette nitrone a permis l'obtention de deux hydroxylamines diastéréoisomères, conduisant à la formation stéréosélective de quatre dérivés 11-aminés de l'azaelliptitoxine avec de bons rendements.

Une seconde stratégie a été imaginée, mettant en jeu une addition nucléophile d'un 2-lithioindole sur deux dérivés électrophiles de type *N*-Boc-oxazolidine ou nitrone, dérivés de la L-sérine. Les travaux réalisés ont permis d'accéder à certains de ces intermédiaires clé.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence des conditions de pivaloylation chimiosélective du noyau indolique *vs.* une fonction amine secondaire. Les études résultant de la déprotection de ce noyau indolique ont montré une déprotection chimiosélective de ce même noyau vis-à-vis d'une amine primaire préalablement *N*-pivaloylée, mais aussi une déprotection chimiosélective des amines secondaires préalablement *N*-pivaloylée vis-à-vis des amines primaires.

Mots clés : azaelliptitoxine / synthèse multi-étapes / synthèse stéréosélective / indoles *N*-protégés / nitrones α -chirales / réaction de Pictet-Spengler.