

Étude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines naturelles : quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine. : rapide accés aux α-amidosulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de N-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts

Nicolas George

▶ **To cite this version:**

Nicolas George. Étude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines naturelles : quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine. : rapide accés aux α-amidosulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de N-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112254 . tel-00980348

HAL Id: tel-00980348

https://theses.hal.science/tel-00980348

Submitted on 17 Apr 2014

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.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI

U.F.R. SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

présentée pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN CHIMIE DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI ORSAY

Par

NICOLAS GEORGE

Sujet :

ÉTUDE DE LA SYNTHESE TOTALE DE TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES NATURELLES : QUINOCARCINE, TÉTRAZOMINE ET LÉMONOMYCINE.

-

RAPIDE ACCÈS AUX α-AMIDOSULFURES ET LEURS UTILISATIONS EN TANT QUE PRÉCURSEURS DE *N*-ACYLIMINES DANS LA RÉACTION DE FRIEDEL-CRAFTS.

Soutenue le 24 novembre 2011 devant la commission d'examen :

M. le Professeur	Jean-Marie BEAU	Président
M. le Professeur	François COUTY	Rapporteur
M. le Docteur	Jean-François POISSON	Rapporteur
M. le Docteur	Yannick EVANNO	Examinateur
Mlle le Docteur	Géraldine MASSON	Examinateur
M. le Professeur	Jieping ZHU	Examinateur

A mes parents

A Johanna, ma femme

UNIVERSITÉ PARIS SUD

UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI

U.F.R. SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

présentée pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI ORSAY

Par

NICOLAS GEORGE

Sujet :

ÉTUDE DE LA SYNTHESE TOTALE DE TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES NATURELLES : QUINOCARCINE, TÉTRAZOMINE ET LÉMONOMYCINE.

-

RAPIDE ACCÈS AUX α-AMIDOSULFURES ET LEURS UTILISATIONS EN TANT QUE PRÉCURSEURS DE *N*-ACYLIMINES DANS LA RÉACTION DE FRIEDEL-CRAFTS.

Soutenue le 24 novembre 2011 devant la commission d'examen :

M. le Professeur	Jean-Marie BEAU	Président
M. le Professeur	François COUTY	Rapporteur
M. le Docteur	Jean-François POISSON	Rapporteur
M. le Docteur	Yannick EVANNO	Examinateur
Mlle le Docteur	Géraldine MASSON	Examinateur
M. le Professeur	Jieping ZHU	Examinateur

Tout d'abord je remercie M. le Professeur Jean-Yves Lallemand qui m'a permis rejoindre l'ICSN.

Merci à toi Jieping de m'avoir acceuilli au sein de ton équipe sans avoir effectué mon stage de M2 dans ton équipe. Dès le début, j'ai preferé travaillé sur une synthèse totale, ce qui ne t'a posé aucun problème. Merci pour ta confiance. Tu m'as transmis une partie de ta rigueur scientifique au cours de ces trois années. Enfin, je ne saurais jamais assez te remercier de m'avoir permis de travailler avec Géraldine.

Géraldine, ou Gégé, merci pour ces trois années ! Sans toi ce long parcours initiatique aurait été beaucoup plus pénible. Ca n'a pas toujours été évident scientifiquement et humainement, mais entre nous s'est mis en place un climat de confiance, de dialogue et d'écoute. Je te remercie énormement de ta disponiblité. A tout moment j'ai pu venir te voir pour parler de chimie, de ma vie personelle ou d'histoire au sein de l'institut (et il y en a eu pendant ces trois années !). Toujours de manière directe et franche. Je t'ai aussi beaucoup écoutée, tu m'as confié tes soucis. Merci pour ta confiance en ma discrétion et ta prise en compte de mon jugement de ce genre de problème.
Grâce à toi, j'ai appris énormément scientifiquement. Je t'en suis reconnaissant. Je te souhaite de démarrer ta carrière indépendante en flèche et de travailler dans un environnement sein.

Je remercie Nacim avec qui j'ai partagé deux années de ma thèse. Merci pour les bons moments, les rigolades et ce qu'on a partagé. Ensemble on a pas mal changé le labo 317, ce qui l'a rendu plus agréable à vivre. Tu as toujours été à fonds dans tes « pétages de cables » du genre ménage, coup du ramoneur, lancés de tout un tas de choses, tout ce qui nous a permis de nous défouler !

Merci à Juju pour les très nombreuses conversations chimie ou pas. Tu es vraiment le seul à avoir demandé quasi quotidiennement des nouvelles de nos projets, tes nombreux conseils et suggéstions ont pus être intéressants. Je te remercie pour les moments musicaux partagés, surtout Queen, ça restera dans mes souvenirs le groupe de musique de ma thèse ! Je te remercie pour ta bonne humeur, ces moments ont été aussi plaisants que ta mauvaise humeur est déplaisante. Ca a été tout au rien !

Je remercie aussi sincèrement Thibaut. Deux années passés ensemble côte à côte, deux années de franches déconnades : le lancé de « poignards sur cible », le lancé de petites boules dans le panier, « Phillipe, je sais où tu te caches… », les élastiques et tant d'autres ! On s'est bien marrés. Tu es toujours prêt à déconner. Merci pour ta bonne humeur indéféctible, c'est vrai qu'il est assez difficile de te contrarier ! A des moments, tu m'as aussi bien saoulé ☺, principalement quand Mathieu était là d'ailleurs ! Mais ça fait parti de toi (sans rancune l'ami)…
Ta thèse a bien commencé, j'éspère qu'elle se continuera bien : mi-thèse, publi, recherche de post-doc, 3ème ANNEE (tu penseras à moi durant cette année, et tu devrais comprendre

quelques-unes de mes phases de mauvaises humeurs et renferment). Bon courage et bonne chance pour ce qui est bientôt presque la fin !

Je remercie ensuite Guillaume avec qui j'ai pas mal discuté. Toujours de bonne composition, ça a été agréable de passer trois ans en ta compagnie. Nous avons passé des thèses très différentes mais nous nous sommes rejoints sur les soucis de post-doc en rapports avec nos femmes ! Ca ma fait du bien de parler avec quelqu'un qui ressentait les mêmes choses que moi. Bonne chance à Munich et pour la suite de ta carrière, c'est bien parti !

Je remercie Mathieu. Tu as été mon stagiaire de M1, j'ai essayé de t'apprendre le maximum de choses, aussi bien sur le plan théorique qu'expérimental. On a « galèrer » ensemble sur les α-amidosulfures ! Je te remercie pour ta bonne humeur et ta façon de tout prendre légèrement (la bière offerte à la dame de ménage, le « salut ça roule au directeur ? »…). J'espère que ta thèse se passera bien et que tu apprécieras tes projets. J'espère aussi qu'elle te fera gagner en maturité et en sens des responsabilités ;) !

Je remercie William pour le bon millier de choses que je lui ai empruntés pendant deux ans et le même nombre de renseignements demandés. Tu es un ovni, je n'avais jamais rencontré personne capable de dormir 4 h par nuit, présent au labo à 4h30, qui ne mange pas le midi et qui peut travailler régulièrement jusqu'à 15 h par jour ! Je ne me fais pas de soucis pour la suite de ta carrière.

Merci à Claudia pour la vie commune au labo 317, jamais de mauvaise humeur, toujours capable de prendre sur elle pour supporter certaines personnes (sauf Siri lol). Merci à Yin Peng Su, aka peng peng, pour sa folie (imitation de Juju par exemple) et parce qu'il est toujours prompt à rendre des services (surtout pour la surveillance des prep duant le déjeuner). Nous avons partagé les « galères » liées à la synthèse totale.

Merci à Seb. Le gars cool et relax, ce qui tranche sensiblement avec les autres gens de l'institut. Nous étions de la même année donc nous avons obligatoirement les mêmes choses aux mêmes moments. Ces trois ans n'ont pas non plus toujours été faciles pour toi, finalement tu t'en sors bien. La Réunion te fera beaucoup de bien, il n'y a pas de doute !

Je remercie deux anciens : Patrice et Nico

Je remercie Angela qui a prit de mes nouvelles à chaque fois qu'on se croisait dans les couloirs. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

Il faut citer Arnaud Voituriez pour les conversations sympathiques de couloirs, j'ai quand même mis 2 ans à comprendre que tu es un très bon ami de mon frère ! Merci à Xavier Ginchard pour tous les renseignements apportés sur Anthony Barrett et les infos insolites !

Je remercie les gens de l'équipe Beau, principalement Victor et Arnaud pour leur bonne humeur et les bonjours quotidiens.

Je remercie tous ceux qui font « tourner » l'institut : Martial, Bernard, José, Didier, et Laurent, Mauricette et Anne-Gaëlle, les gens du service informatiques, les gens du service RMN et ceux du service de Masse, les femmes de ménages. Je remercie les personnes avec qui j'ai pu parler au sein de l'institut pendant ces trois années.

Ensuite je remercie bien sûr mes parents qui m'ont toujours permis de me concentrer sur mes études. Je les remercie pour leur soutien. Merci énormément à mon père. Il m'a transmis le goût de la chimie organique, peut-être sans le vouloir et le savoir. Il ne m'a pourtant jamais parlé chimie avant ma première année de DUT. Le mystère autour de son métier et son domaine d'expertise m'ont probablement intrigué, sans en avoir conscience. J'ai choisi la chimie de manière évidente, sans trop de poser de question.

Je remercie Mon frère Jeremy et Jenny ainsi que ma sœur Estelle et Cédric.

Je remercie ma belle-famille : Bob, Adel, Nénette, Valoche. Un petit tour chez eux (presque) tous les dimanches nous a fait du bien, à Jo et moi. Merci de m'avoir supporté, plus particulièrement durant ces deux derniers mois où le stress et l'anxiété m'ont envahient.

Enfin, Je remercie ma femme Johanna, sans qui j'aurais été incapable d'effectuer cette thèse. Elle a indiscutablement été mon plus grand soutien : toujours fière de ce que je faisais et prompte à me le faire ressentir, capable de prendre sur elle quand les évènements n'étaient pas faciles. Elle a supporté beaucoup de moments où je n'étais pas agréable voir très silencieux, mais elle a aussi su me remettre dans le droit chemin avec quelques « coups de pied aux fesses ».
Elle est tout aussi méritante, même plus que moi. Je lui remets le diplôme de la patiente, du soutien et du courage. Je l'a remercie de tout mon cœur pour tout durant ces trois ans. J'ai vécu le plus beau jour de ma vie le 9 juillet 2011, notre mariage. 2011 a été une année très chargée qui se sera très bien passée malgré des moments de rush. Son amour et sa force de caractère m'ont permis de venir à bout de ce long parcours. Elle a été mon équilibre.

Sommaire

Abréviations 12

Première Partie 17

Introduction générale 19

Chapitre I : La Famille de la Quinocarcine 21

I. Isolations et élucidation des structures 22

I. 1. La (−)-quinocarcine 22

I. 2. La (−)-tétrazomine 24

I. 3. La (−)-lémonomycine 26

II. Activités biologiques et modes d'action 28

II. 1. Activités biologiques 28

II. 2. Modes d'action biochimiques 33

III. Études synthétiques 35

III. 1. Études synthétiques de la quinocarcine 35

III. 2. Étude synthétique de la tétrazomine 42

III. 3. Études synthétiques de la lémonomycine 44

IV. Conclusions 49

Chapitre II : Synthèse du diazabicyclo[3.2.1]octane 50

I. Première stratégie : utilisation d'une aziridine 50

I. 1. Présentation du projet de recherche 50

I. 2. Résultats et discussions 60

I. 3. Conclusions 70

II. Seconde stratégie : protection du β-amidoalcool sous forme d'*iso*-propylidène 71

II. 1. Stratégie de cyclisation par un allylsilane 71

II. 2. Stratégie de cyclisation par un éther d'énol silylé 74

II. 3. Conclusions et perspectives 81

Chapitre III : Synthèse du sucre Lemonose 83
I. Travaux antérieurs 84
I. 1. Synthèse par B. M. Stoltz 84
I. 2. Travaux du laboratoire 85
II. Inversion de l'ordre d'addition des organométalliques 88
II. 1. Synthèse de l'allylcétone 88
II. 2. Suite et fin de la synthèse du lémonose 90
III. Conclusions 92
Conclusions de la première partie 93

Seconde Partie 95
Introduction générale 97
Chapitre IV : Les α-amidosulfures et apparentés : synthèses et réactivités 99
I. Les α-amidosulfures 99
I. 1. Les différentes synthèses d'α-amidosulfures acycliques 99
I. 2. Synthèse d'α-amidosulfures cycliques par réaction de type Pummerer 107
I. 3. Synthèse d'α-amidosulfures bicycliques 109
I. 4. Utilisations des α-amidosulfures en synthèse 111
II. Les α-amidosulfones 118
II. 1. Les synthèses d'α-amidosulfones 118
II. 2. Utilisations des α-amidosulfones 121
III. Les α-amidonitriles 127
III. 1. Les synthèses d'α-amidonitriles 127
III. 2. Utilisations des α-amidonitriles 131
IV. Les α-amidoéthers 135
III. 1. Les synthèses d'α-amidoéthers 135
III. 2. Utilisations des α-amidoéthers 136
IV. Conclusions 138

Chapitre V : Accès rapide aux α-amidosulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de *N*-acylimines 139
I. Accès rapide aux α-amidosulfures 139

I. 1. Recherche d'une voie d'accès 139
I. 2. Synthèse monotopique séquentielle 143
I. 3. Etendue de la réaction et limitations 144
I. 4. Considérations mécanistiques 146
II. Utilisation des α-amidosulfures en tant que précurseurs de *N*-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts 148
II. 1. En présence d'acide de Lewis 148
II. 2. En présence d'acide de Brønsted 151
III. Conclusions 158

Chapitre VI : Activation du soufre des α-amidosulfures 160
I. Analogie avec les thioglycosides et les thioacétals cycliques, oxathiolanes et thiazolidines. 160
I. 1. Principe et réflexions 160
I. 2. Activation des thioglycosides 161
I. 3. Clivage des S,X-acétals 165
II. Étude de la réactivité des α-amidosulfures vis-à-vis d'iode électrophile 166
II. 1. Premiers essais 166
II. 2. Optimisation de la réaction 167
II. 3. Étendue de la réaction 168
II. 4. Considérations mécanistiques 174
II. 5. NIS en quantité catalytique 176
III. Conclusion 180
Conclusion et perspectives de la deuxième partie 182

Bibliographie 185

Partie expérimentale 207

Abréviations

Abréviation	*Signification*
Unités	
Å	Ångström
°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
g, µg, mg, kg	Gramme, microgramme, milligramme, kilogramme
h	Heure
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
min	Minute
mL, µL	Millilitre, microlitre
mol, mmol, µmol	Mole, millimole, micromole
ppm	Partie par million
Substances chimiques	
Ac	Acétate
ADDP	1,1-(Azodicarbonyle)dipipéridine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	2,2'-Azobis(2-méthylepropionitrile)
A.L.	Acide de Lewis
Allyl	Allyle
Aq.	Aqueux
APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
Ar	Aryle
BHT	2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylephénol
Bn	Benzyle
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle
Bu	Butyle
BSP	1-Benzènesulfinyle pipéridine
Bz	Benzoyle
CAN	Nitrate de cérium (IV) et d'ammonium
Cbz	Carboxybenzyle
CSA	Acide 10-camphorsulfonique
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBB	4',4'-Di-*tert*-butylbiphenyl
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCAD	Azodicarboxylate de di-*cyclo*-hexyle
DCE	1,2-Dichloroéthane

DCM	Dichlorométhane
DHDT	4,7-Diméthyle-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dione
DIAD	Azodicarboxylate de di-*iso*-propyle
DIBAL-H	Hydrure de di-*iso*-butylaluminium
DIPEA	*N*,*N*-Di-*iso*-propyléthylamine
DMAP	*N*,*N*-diméthylaminopyridine
DMEAD	Azodicarboxylate de di-2-méthoxyéthyle
DMF	*N*,*N*-Diméthylformamide
DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMPU	1,3-Diméthyle-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTST	Triflate de diméthyle(méthylthio)sulfonium
DTAD	Di-*tert*-butyle azodicarboxylate
EDCI	1-(3-Diméthylaminopropyl)-3-éthylecarbodiimide
Et	Éthyle
GP	Groupement protecteur
HATU	Hexafluorophosphate d'O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	*N*-Hydroxybenzotriazole
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexaméthyledisilazane
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Im.	Imidazole
LDA	Di-*iso*-propylamidure de lithium
LAH	Hydrure d'aluminium lithié
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
MPBT	S-(4-méthoxyphényle) benzènethiosulfinate
Ms	Méthanesulffonyle
MS	Tamis moléculaire
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NCS	*N*-Chlorosuccinimide
NIS	*N*-Iodosuccinimide
NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylemorpholine
NXS	*N*-Halosuccinimide
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
PPTS	*para*-Toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
PTCL	*N*-(phénylethio)-ε-caprolactam
Py	Pyridine
RedAl	Bis(2-méthoxyéthoxy)aluminum hydrure de sodium
Selectfluor	Bis(tétrafluoroborate) de 1-Chlorométhyle-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane
TBAF	Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBDPS	*tert*-Butyldiphénylsilyle
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
TEA	Triéthylamine
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride d'acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanole
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Tri-*iso*-propylsilyle
TMAD	*N*,*N*,*N*',*N*'-Tétraméthylazodicarboxamide
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthenate de tétrapropylammonium
Ts	*p*-Toluènesulfonyle

Autres

$[\alpha]_D$	Pouvoir rotatoire mesuré avec la raie D du sodium
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI_{50}	Concentration inhibitrice à 50 %
CIM	Concentration inhibitrice moyenne
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	Déplacement chimique
e.e.	Excès énantiomérique en pourcentage
e.d.	Excès diastéréomérique en pourcentage
éq.	Equivalent
FAB-MS	Spectrométrie de masse à bombardement par atomes rapides
FD-MS	Spectrométrie de masse à désorption de masse
hν	Exposition lumineuse
HPLC	Chromatographie en phase liquide haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
n	*normal*
i	*iso*
IR	Infra rouge
J	Constante de couplage en Hertz
m	*méta*
MW	Molecular weight
o	*ortho*
p	*para*
pH	Potentiel hydrogène
pKa	Potentiel de constante d'acidité
RMN	Résonance magnétique nucléaire
r.d.	Rapport diastéréomérique
r.t.	Room temperature
Rdt	Rendement en pourcentage
S_N1	Substitution nucléophile de type 1

S_N2	Substitution nucléophile de type 2
Stœ.	Stœchiométrique
t	*tert*
T.A.	Température ambiante
T °C	Température en degré Celsius

Première Partie

Étude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines naturelles : Quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine.

Introduction générale

La famille des tétrahydroisoquinoléines trisubstituées naturelles a vu le jour en 1974 après l'isolement de naphtyridinomycine.[1] Cette famille comprend à ce jour pas moins de 55 membres classés en trois sous-familles en fonction de la structure :

- La sous-famille de la saframycine (dont les écteinascidines) possèdent une structure commune incluant un cœur de 5 cycles à 6 chainons fusionnés avec aux extrémités des cycles aromatiques, quinones ou hydroquinones.
- La sous-famille de la naphthyridinomycine, un cœur allant jusqu'à 6 cycles fusionnés non-linéairement dont 4 cycles à 6 chainons et un système ponté à 5 chainons.
- La sous-famille de quinocarcine ayant comme cœur commun un tétracycle, 3 cycles à 6 chainons et un cycle ponté à 5 chainons (schéma 1).

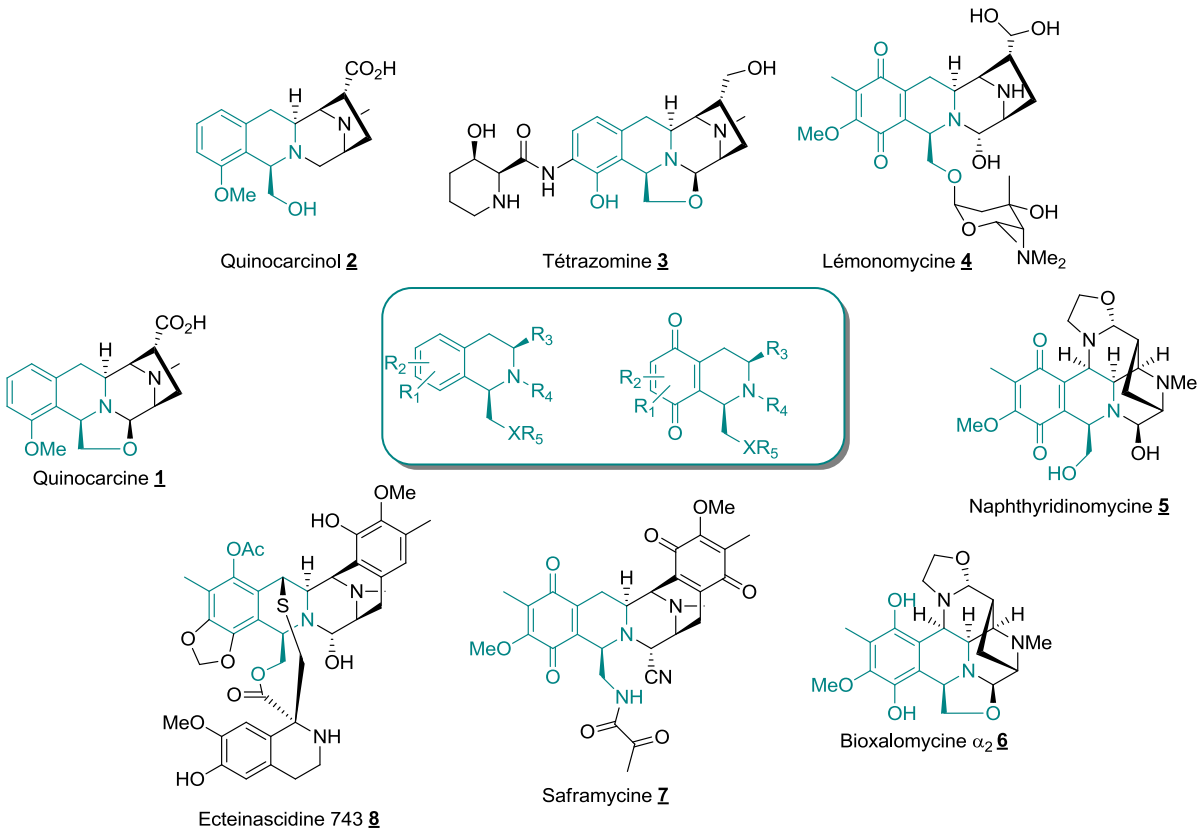
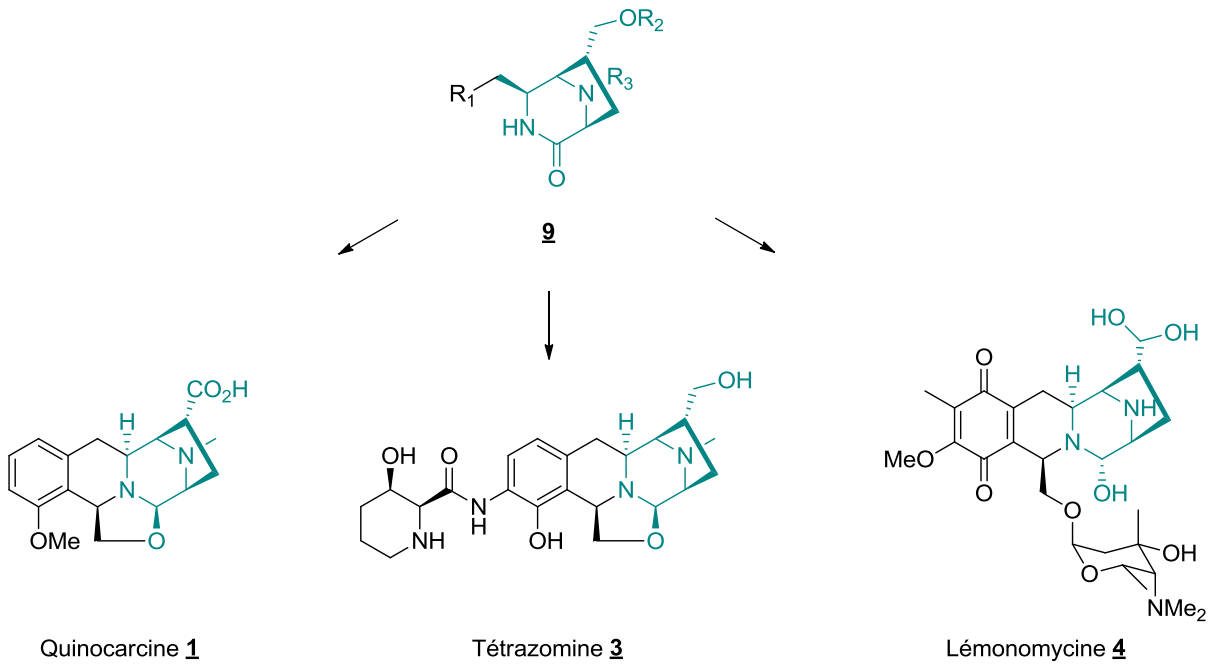


Schéma 1 : la grande famille des tétrahydroisoquinoléines trisubstituées naturelles.

[1] (a) D. Kluepfel, H. A. Baker, G. Piattoni, S. N. Sehgal, A. Sidorowicz, K. Sing, C. Vezina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497-502. (b) J. Sygush, F. Brisse, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021-4023. (c) erratum: J. Sygush, F. Brisse, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 170. (d) S. Hanessian, D. Kluepfel, *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 1139-1142

Les composants de cette grande famille de produits naturelles sont de puissants agents cytotoxiques et possèdent pour la plupart des activités antibiotiques à large spectre ainsi qu'antitumorales à très basses concentrations.[2] Comme lors de la plupart des extractions de ces produits naturels, les faibles rendements d'extraction justifient pleinement l'élaboration d'une synthèse efficace permettant d'évaluer leurs activités biologiques en tant que futurs médicaments potentiels. De plus, leurs complexités structurales en font des molécules de choix pour les chimistes organiciens.[3] Fort de l'expérience acquise au laboratoire depuis quelques années,[4] l'objectif premier de cette thèse était de mettre au point une synthèse rapide et divergente des membres de la sous-famille de la quinocarcine à partir d'un même intermédiaire commun de type diazabicyclo[3.2.1]octane (schéma 2).



Quinocarcine **1** Tétrazomine **3** Lémonomycine **4**

Schéma 2 : Objectif.

[2] (a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) P. Siengalewicz, U. Rinner, J. Mulzer, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676-2690.

[3] (a) T. Arai, A. Kubo, *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed. ; Academic Press: New York, 1983; Vol. 21, p 55. (b) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 93. (c) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 120. (d) A. Kubo, N. Saito, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 9. (e) T. Fukuyama, *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189. (f) T. Katoh, S. Terashima, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1997, Vol. 19, p 289. (g) T. Ozturk, *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed. ; Academic Press: New York, 200; Vol. 53, p 119.

[4] (a) X. Chen, J. Chen, M. De Paolis, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397-4408. (b) X. Chen, J. Chen, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89. (c) J. Chen, X. Chen, M. Willot, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8028-8032. (d) X. Chen, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3962-3965. (e) Y.-C. Wu, M. Liron, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148. (f) C. Couturier, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2005. (g) M. Liron, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2006. (h) M. Willot, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2008.

Chapitre I : La Famille de la Quinocarcine

Le quinocarcinol **2**, la tétrazomine **3** ainsi que la lémonomycine **4** constituent la famille de la quinocarcine **1**. Ce qui différencie cette sous-famille des autres est la présence du motif diazabicyclo[3.2.1]octane commun aux quatre membres (schéma 3).

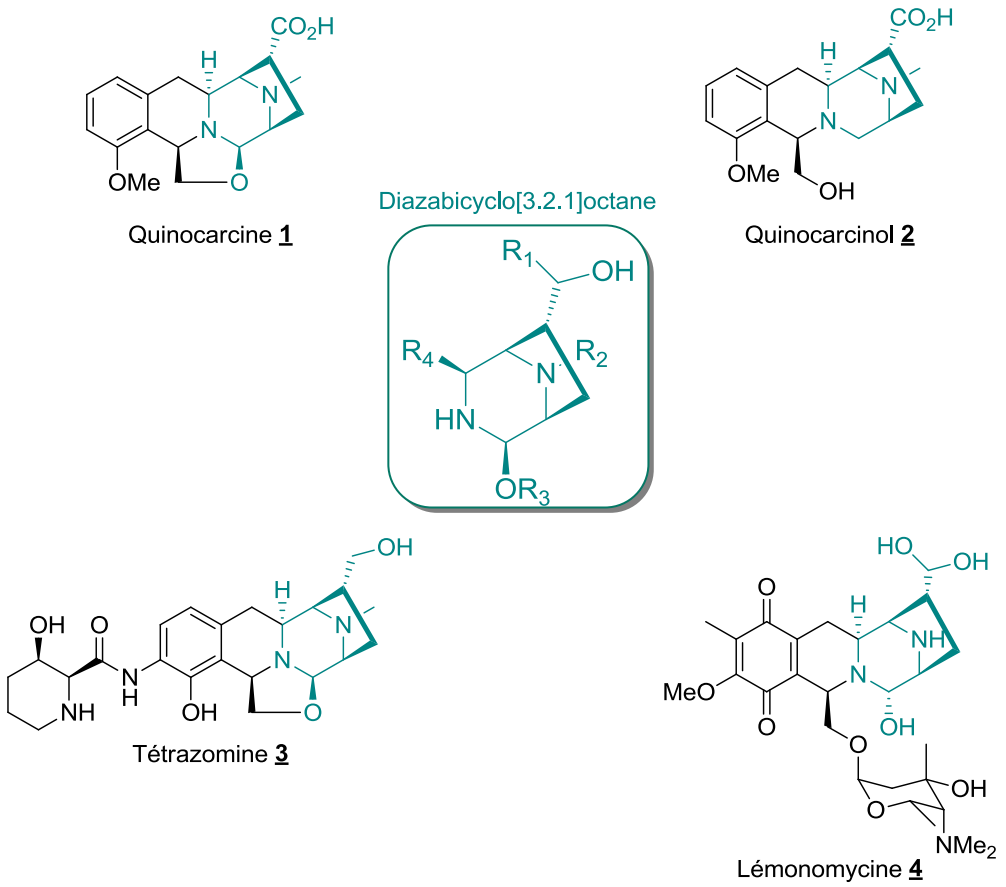


Schéma 3 : La sous-famille de la quinocarcine.

Plusieurs constituants de la grande famille des tétrahydroisoquinoléines trisubstituées possèdent d'intéressantes activités biologiques, notamment l'ecteinascidine 743[5] (sous-

[5] (a) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515. (b) R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, A. H. Wang, *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456-11460. (c) R. Sakai, E. A. Jares-Erijman, I. Manzanares, M. V. S. Elipe, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017-9023. (d) K. L. Rinehart, *Med. Drug. Rev.* **2000**, 1-27. (e) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512. (f) M. Ghielmini, E. Colli, E. Erba, D. Bergamasci, S. Pampalmona, J. Jimeno, G. Faircloth, C. Sessa, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 989-993. (g) H. R. Hendricks, H. H. Fiebig, R. Giavazzi, S. P. Langdon, J. M. Jimeno, G. Faircloth, *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, 1233-1240. (h) S. Jin, B. Gorfjan, G. Faircloth, K. Scotto, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775-6779. (i) M. Zewail-Foote, V. Li, H. Kohn, D. Bearss, M. Guzman, L. H. Hurley, *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1-

famille de la saframycine) qui est commercialisé comme médicament antitumorale agissant contre le sarcome des tissus mous sous le nom de Yondelis® par la compagnie pharmaceutique espagnol PharmaMar®.

Cependant la famille de la quinocarcine reste pour l'heure sous-étudiée. Quelques mécanismes d'action biochimiques sont connus tels que l'alkylation de l'ADN et/ou de l'ARN ainsi que la formation d'ions superoxydes entrainant des dommages de l'ADN, ce qui est très peu au vu des activités biologiques de ses membres.

Depuis plus de 28 ans, de nombreuses équipes de recherche étudient cette famille de molécules aussi bien sur le plan biologique que synthétique. En effet, ces tétrahydroisoquinoléines naturelles ont des activités biologiques de type antibiotiques et antitumorales. De plus, leur complexité structurale en fait des cibles de choix pour les chimistes organiciens. Le développement de synthèse rapide pourrait permettre de mener des études biologiques plus approfondies pour mieux comprendre leurs modes d'action.

I. Isolations et élucidation des structures

Par souci de clarté pour la suite de ce manuscrit, nous nommerons les cycles du cœur penta ou tétracycliques A, B, C, D et E respectivement d'Ouest en Est.

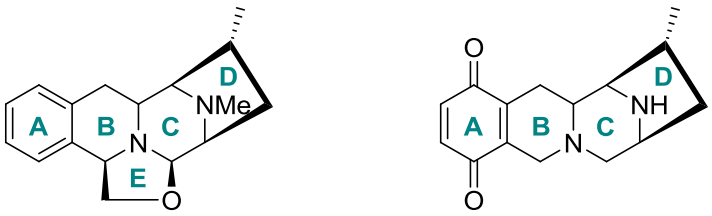


Schéma 4 : Appellation des cycles.

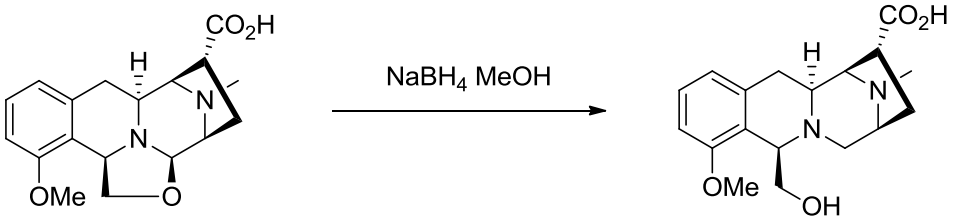
I. 1. La (−)-quinocarcine

En 1983, l'équipe de F. Tomita fait paraître deux publications à la suite dans *the Journal of Antibiotics* nommées respectivement « DC-52, a novel antitumor antibiotic: 1. Taxonomy, fermentation and biological Activity » et « DC-52, a novel antitumor antibiotic: 2. Isolation,

17. (j) M. Zewail-Foote, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485-6495. (k) E. Izbicka, R. Lawrence, E. Raymond, G. Eckhardt, G. Fairlock, J. Jimeno, G. Clark, D. D. Von Hoff, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 981-987.

physico-chemical characteristics and structure determination ».[6] Il y décrit comment à partir d'un bouillon de culture de 18 litres d'une souche de *Streptomyces melanovinaceus*, il obtient 90 mg d'une poudre incolore par un procédé consistant en une série de filtrations, extractions et chromatographies. Ce composé, nommé DC-52 puis quinocarine peu de temps après, présente des activités antibiotiques et antitumorales prometteuses. Un composé nommé DC-52-d est aussi isolé, il sera renommé quinocarcinol, mais ne possède aucune activité biologique malgré une structure très proche.

En effet, le quinocarcinol peut être obtenu par réduction de la quinocarcine (schéma 5).



Quinocarcine **1** Quinocarcinol **2**

Schéma 5 : Réduction de la quinocarcine **1** en quinocarcinol **2**.

La quinocarcine **1** est très soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, et le *n*-butanol, légèrement soluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle et insoluble dans le chloroforme, l'éther diéthylique, le *n*-hexane ainsi que dans le benzène. Cette poudre blanche n'a pas de point de fusion net, elle devient marron à 170 °C. Son pouvoir rotatoire mesuré dans l'eau est de $[\alpha]_D^{22}$ – 32 ° (c = 0.5, H_2O). La formule brute, $C_{18}H_{22}N_2O_4$, a été déterminée par FD-MS haute résolution et analyses élémentaires. Le spectre d'absorption UV indique deux maximas : 271 et 277 nm. Les expériences RMN ^1H et ^{13}C ainsi que des découplages sélectifs ont permis de révéler les cycles A, B et C, sans connaître les stéréochimies absolues ou relatives. De plus, malgré différents essais, la quinocarcine n'a pu être cristallisée. Par conséquent, F. Tomita n'a donc pas réussit à élucider la structure de cette molécule complexe.

Le quinocarcinol, poudre incolore également, devient marron à 188 °C et se décompose à 230 °C. Ses caractéristiques physico-chimiques et ses données spectrales sont quasiment identiques à celles de la quinocarcine.

[6] (a) F. Tomita, K. Takahashi, K. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463-467. (b) F. Tomita, K. Takahashi, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468-470.

La même année, l'équipe de Noriaki Hirayama a réussi à obtenir un mono-crystal de **2** (plus stable que **1**) par recristallisation dans un mélange eau-éthanol-acétone.[7] Par comparaison de l'ensemble des données physico-chimiques et spectrales, la structure de la quinocarcine a été déterminée, incluant les stéréochimies relatives.

Les stéréochimies absolues ont été présumées par William A. Remers en 1988 grâce à une série de simulations par ordinateur concernant les interactions covalentes et non-covalentes entre la quinocarcine et l'ADN.[8] Cependant, il faut attendre 1992 pour avoir une confirmation définitive de la configuration absolue de ce composé, date de la première synthèse totale par P. Garner.[9]

La quinocarcine est formée de quatre cycles accolés A, B, C et E et d'un cycle ponté D. La tétrahydroquinoléine (biogénèse à partir de la tyrosine)[10] représente la partie Ouest de la molécule, alors que le partie Est est composé d'un diazabicyclo[3.2.1]octane rare. Les fonctions rencontrées dans sa structure sont : éther arylique, aminal cyclique, amine tertiaire et acide carboxylique. Les centres stéréogènes sont au nombre de 6. La stéréochimie de la quinocarcine est semblable aux autres constituants de la grande famille des tétrahydroisoquinoléines trisubstituées naturelles (schéma 1).

I. 2. La (−)-tétrazomine

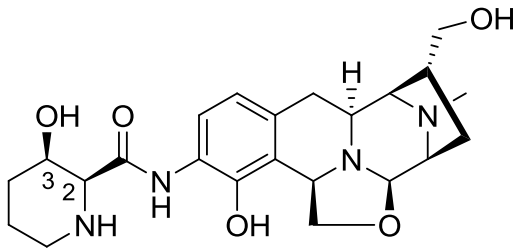


Schéma 6 : Structure de la (−)-tétrazomine **3**.

[7] N. Hirayama, K. Shirahata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1705-1708.
[8] C. J. Hill, T. P. Wunz, W. A. Remers, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1988**, *2*, 91-106
[9] P. Garner, H. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768.
[10] (a) T. Arai, K. Yazawa, K. Takahashi, A. Maeda, Y. Mikami, *Antimicro. Agents and Chemother.* **1985**, *28*, 5-11. (b) Y. Mikami, K. Takahashi, K. Yazawa, T. Arai, M. Arai, M. Namikoshi, S. Iwasaki, S. Okuda, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 344-348. (c) H. He, B. Shen, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.

La tétrazomine (schéma 6) a été isolée en 1990 par la firme japonaise Yamanouchi Pharmaceutical Company.[11] Trois grammes du sel de chlorhydrate de la tétrazomine ont été obtenus à partir d'un bouillon de culture de 200 litres de *Saccharothix mutabilis* subsp. *chichijomaensis* à la suite d'une série de filtrations, extractions et chromatographie. Ce composé est instable sous sa forme de base libre, de même que la quinocarcine. Elle a alors été testée sous sa forme sel de chlorhydrate : des activités antimicrobiennes *in vitro* et antitumorales ont été observées.

La tétrazomine **3** est soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, insoluble dans l'acétate d'éthyle, le chloroforme et le *n*-hexane. La spectrométrie de masse FAB-MS et la RMN ^{13}C ont permis d'obtenir sa formule brute : $C_{24}H_{34}N_4O_5$. Sa température de fusion est de 190 °C, son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ − 32 ° (c = 1, MeOH). Le spectre d'absorption UV indique deux maximas : 207 et 224 nm ; son spectre IR, des pics à 3360, 1680, 1540, 1460, 1300 et 1050 cm^{-1}.

Une grande partie de la structure de ce composé a été déterminée un mois après là première publication par la même entreprise,[12] à l'aide des spectrométries RMN ^1H, ^{13}C, DEPT, COSY et HMBC dans l'eau lourde et le méthanol-d_4. La stéréochimie absolue a été résolue par NOESY en comparant avec les données de la quinocarcine et de la saframycine. Seule la stéréochimie de la partie Ouest de la molécule (β-hydroxypipécolamide) restait à élucider. En 1998, L'équipe de R. W. Williams détermina une stéréochimie *syn* de l'acide β-hydroxypipécolique après hydrolyse de la tétrazomine et comparaison avec les quatre énantiomères possibles synthétisés.[13] Cependant, il a fallu attendre 2001, avec la première et unique synthèse totale, pour confirmer la structure et la stéréochimie proposée.[14]

La tétrazomine est structurellement très proche des autres membres de la sous-famille à laquelle elle appartient, cependant il est étonnant de noter que les micro-organismes responsables de sa formation ne produisent pas du tout de quinocarcine, quinocarcinol ou lémonomycine.

[11] K. Suzuki, T. Sato, M. Morioko, K. Nagai, K. Abe, H. Yamaguchi, T. Saito, *J. Antibiot.* **1990**, *44*, 479-485.
[12] T. Sato, F. Hirayama, T. Saito, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1367-1370.
[13] J. D. Scott, T. N. Tippie, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3659-3662.
[14] J. D. Scott, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1463-1465.

Cette molécule complexe partage le même enchainement de cycle A, B, C, D et E que la quinocarcine. La fonction acide de cette dernière est ici réduite totalement en alcool. Son originalité provient alors du substituant 3-hydroxypiperidine-2-carboxamido, autrement appelée β-hydroxypipécolamido, sur l'atome de carbone 2 du noyau aromatique A. De plus, ce cycle présente un substituant hydroxy à la place d'un méthoxy pour la quinocarcine. Les centres stéréogènes présents sont au nombre de 8.

I. 3. La (−)-lémonomycine

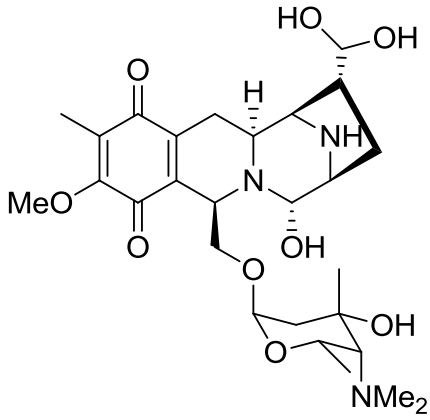


Schéma 7 : Structure de la (−)-lémonomycine **4**.

Elle a été isolée pour la première fois par les chercheurs américains de la compagnie American Cyanamid.[15] Quatre grammes d'une poudre jaune-citron correspondant au sel de chlorhydrate de LL-AP191 (vite renommée lémonomycine) ont été obtenus à partir de 2 000 litres de bouillon de culture de *Streptomyces candidus* et d'opérations d'isolation telles que traitement basiques, extractions, précipitation. Malgré les efforts d'élucidation de la structure par analyses physico-chimiques et spectrométriques, les découvreurs n'ont pas pu révéler la structure de cette molécule complexe. Ils ont tout de même mis au jour des activités antibiotiques à large spectre.

Il a fallu attendre 2000 pour connaître l'agencement des atomes par les chercheurs de la compagnie américaine Wyeth-Ayerst.[10] Après avoir purifié un échantillon par HPLC en phase inverse, ils ont pu analyser la molécule de manière très approfondie : la formule brute déterminée par HRMS-ESI est $C_{27}H_{41}N_3O_9$. La solubilité de ce composé dans l'eau

[15] H. A. Whaley, E. L. Patterson, M. Dann, A. J. Shay, J. N. Porter *Antimicrob. Agents Chemother.* **1964**, *8*, 83-86.

lourde a permis de faire des spectres RMN de très bonne qualité. La partie aglycone a été déterminée par expériences COSY et HMBC. Les stéréochimies relatives ont quand à elles été éclaircies par expériences NOESY, alors que les stéréochimies absolues ont été spéculées par comparaison avec la quinocarcine, le quinocarcinol et la tétrazomine. Elles ont été confirmées par la première synthèse totale de cet alcaloïde en 2003 par B. M. Stoltz.[16]

Le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{25}$ − 128 ° (c = 0.23, H_2O). Le spectre UV indique deux maximas : 272 et 362 nm, le spectre IR des pics à 3403, 2942, 1655, 1600, 1465, 1451, 1381, 1347, 1234 cm^{-1}.

Après avoir élucidé la structure, les chercheurs ont fait des tests biologiques complémentaires : la lémonomycine possède une cytotoxicité contre les lignées tumorales des cellules du colon (HCT116).

La lémonomycine est un hétéroside dont l'aglycone est appelé lémonomycinone et le sucre lémonose. C'est le seul représentant de la famille incluant un sucre dans sa structure. Le nombre de centres stéréogènes est de 10 dont 6 pour l'aglycone et 4 pour le sucre. Au vu de sa structure et de sa stéréochimie, la lémonomycine est semblable à la quinocarcine, à quelques exceptions : Le cycle A est ici oxydé en *para*-quinone, substitué par un méthyle et un méthoxy ; une fonction hemiaminal est présente à la place du cycle E dont la stéréochimie carbone central est inverse à celle rencontrée dans la quinocarcine. De plus, la fonction hydrate de carbonyle remplace la fonction acide de cette dernière. Cette forme hydratée de l'aldéhyde peut s'expliquer par une stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire avec l'amine secondaire comme décrit dans le schéma 8.

[16] E. R. Ashley, E. G. Cruz, B. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.

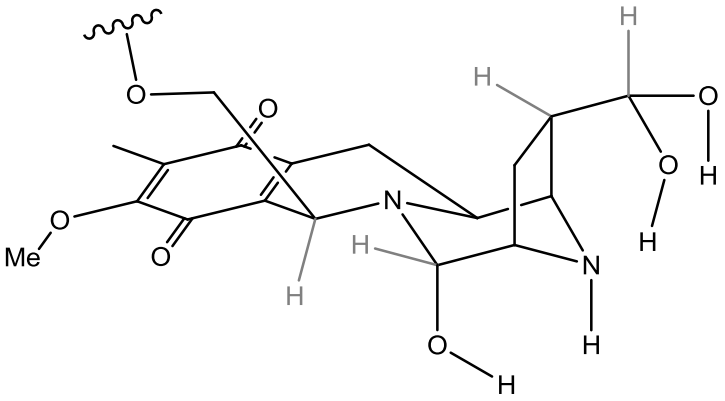


Schéma 8 : Structure en perspective de l'aglycone de la lémonomycine.

II. Activités biologiques et modes d'action

II. 1. Activités biologiques

II. 1. A. La (−)-quinocarcine et analogues structuraux

La quinocarcine possède deux types d'activités biologiques :

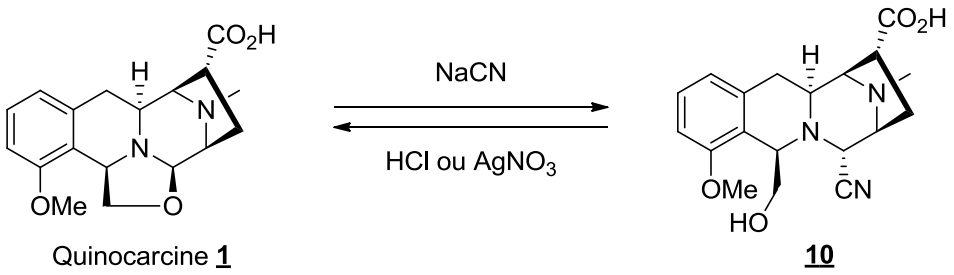
- Des activités antimicrobiennes modérées contre les bactéries de type Gram (+), aucune activité contre les bactéries de type Gram (−) (tableau 1). Le quinocarcinol ne possède aucune activité antimicrobienne, ce qui laisse penser que l'aminal cyclique joue un rôle important.

Tableau 1 : Activité antimicrobienne de la quinocarcine.

Organisme testé	Concentration inhibitrice moyenne (µg/mL)
Staphylococcus aureus	12,5
Bacillus subtilis	12,5
Klebsiella pneumoniea	25

- Des activités antitumorales importantes contre de nombreuses lignées de carcinomes de mammifères ainsi que contre les lignées cellulaires tumorales du poumon résistantes à la mitomycine C ou au cisplatine ont été observées lorsqu'elle est sous la forme de sel de citrate. Cependant, ce citrate de quinocarcine ne peut pas être utilisé comme principe actif médicamenteux en raison d'une forte toxicité vis-à-vis du foie.

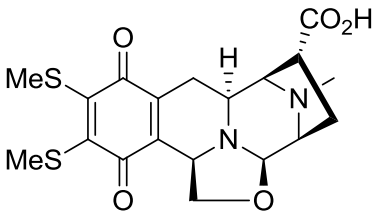
Afin d'établir une relation structure/activité, la firme Kyowa Hakko Kogyo s'est attelée à produire des analogues de la quinocarcine.[17] Le plus simple de ces analogues est l'α-aminonitrile **10** provenant de l'ouverture de l'oxazolidine par du cyanure de sodium (schéma 9).



Quinocarcine **1** **10**

Schéma 9 : Cyanation de la quinocarcine.

L'équipe d'Akira Sato a synthétisé des analogues *para*-quinones et hydroquinones alkylés et notamment thioalkylés à partir de **10** tels que **11** :



11

Schéma 10 : Analogue *para*-quinone thioalkylé de la quinocarcine **11**.

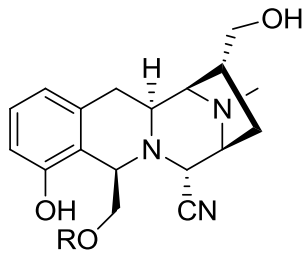
Ces analogues semi-synthétiques ont été testés sur la lignée cellulaire tumorale $HeLaS_3$ et *in vitro* sur la leucémie P388 de souris. De manière très générale, les analogues produits sont tous moins actifs que **1**. De plus, les analogues α-aminonitriles sont moins actifs que les analogues contenant l'oxazolidine E (tableau 2). Néanmoins, une exception a été rencontrée : **11**, contenant une *para*-quinone dithiomethylée, s'est avérée plus active.

[17] H. Saito, S. Kobayashi, Y. Uosaki, A. Sato, K. Fujimoto, K. Miyoshi, T. Ashizawa, M. Morimoto, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278-1285.

Tableau 2 : Activités tumorales comparées d'analogues.

Produit testé	HeLaS$_3$ – CI$_{50}$ (µg/mL)	Dose (mg/kg) ×1 (P388)
1	0,05-0,11	10-20
10	0,05	20
11	0,019	6,25

Les analogues synthétisés par l'équipe de Shiro Terashima, en revanche, sont plus actifs que la quinocarcine : parfois jusqu'à 1000 fois plus (schéma 11, tableau 3).[18]



12-14

Schéma 11 : Analogues de Terashima **12-14**.

Tableau 3 : Activité *in vitro* des analogues contre la leucémie P388 chez la souris.

Produit testé	R	CI$_{50}$ (ηg/mL)
1	-	33
10	-	33
12	Ac	3,4
13	Bz	0,01
14	H	3,2

II. 1. B. La (−)-tétrazomine

La tétrazomine révèle une large activité antimicrobienne contre les bactéries Gram (+) ainsi que Gram (−) allant respectivement de 0,78 à 25 µg/mL et 0,78 à 50 µg/mL, alors que la quinocarcine ne présente aucune activité vis-à-vis de ces dernières.

[18] (a) T. Katoh, M. Kirihara, T. Yoshino, O. Tamura, F. Ikeuchi, K. Nakatani, F. Matsuda, K. Yamada, K. Gomi, T. Ashizawa, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259-6270. (b) T. Katoh, S. Terashima, *Pure Appl. Chem*. **1996**, *68*, 703-706.

Tableau 4 : Activité antimicrobienne de la tétrazomine.

Organismes testés	CIM (µg/mL)
Bacillus Subtilis ATCC 6633	6,25
Staphylococcus aureus FDA 209P JC-1	6,25
S. epidermidis IID 866	25
Streptococcus pyogenes Cook	0,78
Enterococcus faecalis IID 682	6,25
E. faecium CAY 09-1	3,13
Mycobacterium smegmatis ATCC 607	12,5
Escherichia coli NIHJ	1,56
Citrobacter freundi CAY 17-1	0,78
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	3,13
Proteus vulgaris OXK US	3,13
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490	6,25
P. aeruginosa ATCC 8689	50

La tétrazomine présente, de plus, une activité antitumorale contre la leucémie lymphoïde L1210 et contre la leucémie P388 avec des concentrations inhibitrices à 50% respectives de 0,0427 et 0,0140 µg/mL.

II. 1. C. La (−)-lémonomycine et son analogue α-aminonitrile

L'activité antimicrobienne de la lémonomycine a été découverte en 1964 par la compagnie American Cyanamid. Elle est active *in vitro* contre les bactéries de type Gram (+) et Gram (−) (tableau 5). De plus, elle démontre de bonnes activités contre des bactéries de type *streptococci* et *staphylococci* comparées à des agents actifs tels que la tétracycline, la penicilline G et l'erythromycine (tableau 6).

Tableau 5 : Activités antimicrobiennes de la lémonomycine.

Organismes testés	CIM (mg/mL)
Staphylococcus aureus ATCC 6548P	0,2
Streptococcus ATCC 8043	0,4
Bacillus ATCC 6633	0,05
Pseudomonas Fluorescens ATCC 12633	1,6

Proteus Vulgaris ATCC 9484	0,4
Escherichia coli ATCC 9637	1,6
Salmonella gallinarum (Lederle 604)	0,8
Clostridium sporogenres ATCC 7955	>100
Mycobacterium smegmatis ATCC 607	6,2

L'équipe qui a élucidé sa structure en 2000 a découvert d'autres activités antibiotiques, notamment contre une souche de *staphylococcus aureus* résistantes à la methicilline (CIM = 0,4 µg/mL) et contre la souche *enterococcus faecium* résistante à la vancomycine (CIM = 0,2 µg/mL).

Tableau 6 : Comparaison des CIM (µg/mL).

Organismes testés	1	Tétracycline	Pénicilline G	Erythromycine
S. aurens (Lederle 4050B-122-7)	0,08	10	> 100	1,5
S. aurens (Lederle 4050B-122-10)	0,15	> 100	> 100	3
S. aurens (Lederle 4050B-122-13)	0,15	2,5	0,08	3
S. aurens (Lederle 4050B-122-14)	0,15	> 100	0,04	3
S. aurens Rose ATCC 14154	0,15	> 100	> 100	12,5
S. aurens Smith	0,04	2,5	0,8	1,5
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0,4	2,5	2,5	0,4
S. pyogenes C203	< 0,005	1,2	0,001	0,2
S. pyogenes (Lederle 8053B-40-2)	0,01	25	0,01	0,4
S. pyogenes (Lederle 8053B-40-3)	0,01	100	0,01	0,4
S. pyogenes NY5	< 0,005	2,5	0,01	0,2
Streptococcus sp.λ-Strep. 11	5,0	> 100	2,5	1,5
Streptococcus sp.β-Strep. 80	2,5	> 100	2,5	1,5

Les chercheurs de Wyeth-Ayerst ont également synthétisé un analogue α-aminonitrile **11** de la lémonomycine (schéma 12).

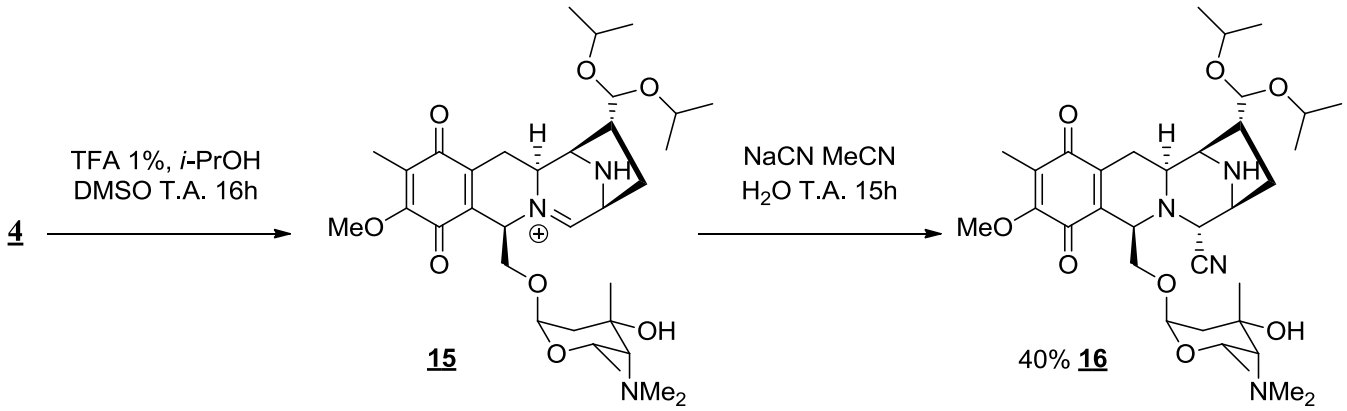


Schéma 12 : Cyanation de la lémonomycine.

Les composés **4** et **16** ont démontré des activités *in vitro* contre les lignées de cellules tumorales humaines du côlon HCT116 avec des CI_{50} de 0,36 et 0,26 µg/mL respectivement.

II. 2. Modes d'action biochimiques

Les modes d'actions de cette sous-famille de tétrahydroisoquinoléines ont été très peu étudiés. Cependant certains mécanismes biochimiques ont été proposés. L'aminal cyclique, pour la quinocarcine et la tétrazomine, ainsi que l'hémi-aminal, pour la lémonomycine, semblent avoir un rôle majeur dans les actions biologiques.

Un premier mode d'action de cette sous-famille serait l'alkylation de l'ADN dans le petit sillon *via* l'immonium **17** (schéma 13).[16a] Cependant, ceci n'a jamais été démontré pour ces molécules, bien que ceci a été établi pour des molécules proches de la famille comme le saframycine A,[19] la bioxalomycin α_2[20] et l'ecteinascidine 743.[21]

Un autre mode d'action des membres de cette sous-famille pourrait provenir de liaisons non-covalentes avec l'ADN. Comme précédemment, ceci n'a jamais été prouvé avec ces molécules, cependant cette propriété a été étudiée avec la saframycine (schéma 14).[15]

[19] (a) G. C. Hill, W. A. Remers, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1990-1998. (b) J. W. Lown, A. V. Joshua., J. S. Lee, *Biochemistry* **1982**, *21*, 419-428.
[20] R. M. Williams, B. Herbercih, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10272-10273.
[21] (a) Y. Pommier, G. Kohlhagen, C. Bailly, M. Waring, A. Mazumber, K. W. Kohn, Biochemistry, 1996, 35, 13303-13309. (b) R. M. Moore II, F. C. Seaman, R.T. Wheelhouse, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2490-2491.

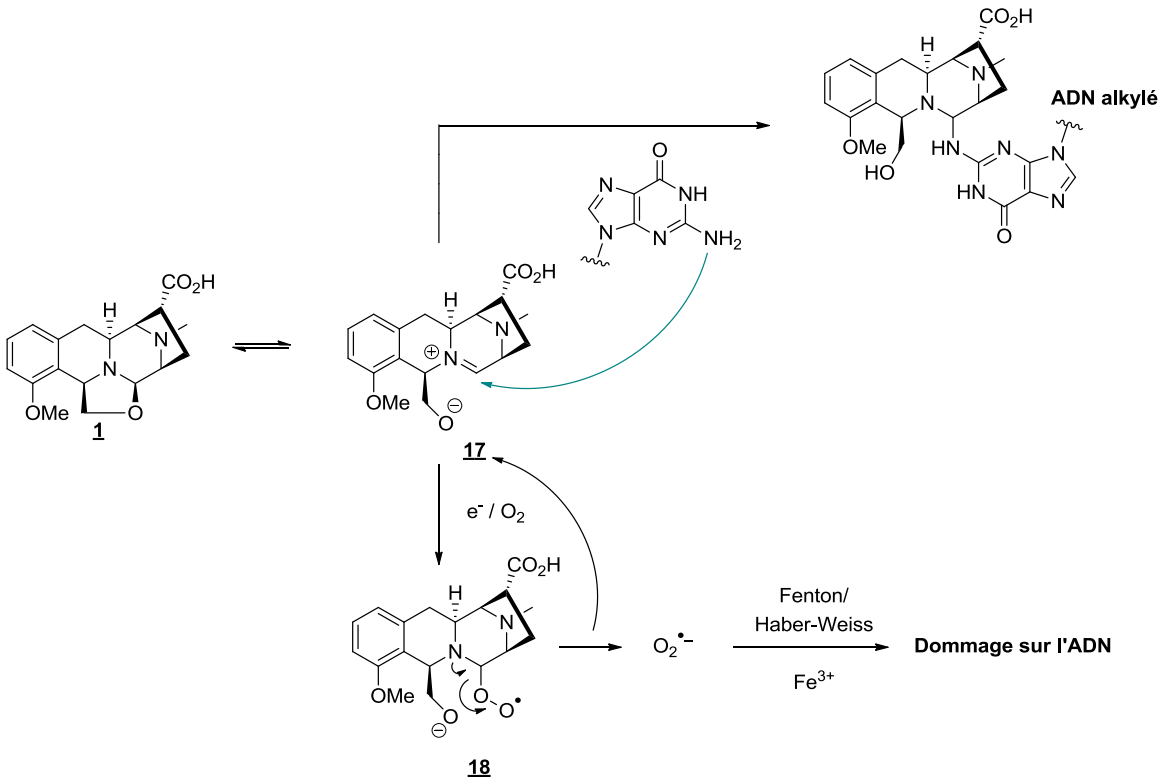


Schéma 13 : Alkylation de l'ADN par la quinocarcine et génération d'ions superoxydes.

Il a été établi que le caractère antiprolifératif du citrate de quinocarcine est dû, au moins en partie, à sa capacité d'inhiber la synthèse de l'ARN et/ou de l'ADN. Lorsque les cellules de la leucémie P388 sont mises en contact à cette molécule pendant une heure, la concentration inhibitrice à 50% de la synthèse de l'ARN est de 10 µM ; la synthèse de l'ADN y est 30 fois moins sensible.[22] Cette différence de sensibilité n'a pas encore trouvé d'explication.

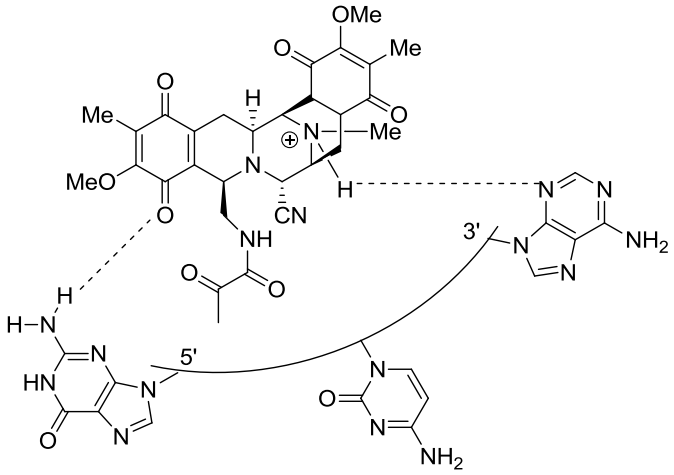


Schéma 14 : Complexe non covalent entre le saframycine A et un brin d'ADN.

[22] K. Fujimoto, T. Oka, M. Morimoto, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 1516-1522.

Enfin, Robert M. Williams propose une génération d'anions radicaux superoxyde $O_2^{\bullet -}$ à partir du dioxygène et de l'immonium **17** (schéma 13). Ces radicaux pris dans le cycle de Fenton-Haber-Weiss formeraient, en présence catalytique d'ion Fe^{3+}, des espèces radicalaires très réactives qui entraineraient une coupure oxydante de l'ADN.[23]

III. Études synthétiques

III. 1. Études synthétiques de la quinocarcine

La (–)-quinocarcine est la plus « simple » des tétrahydroisoquinoléines naturelles trisubstituées. Elle a fait l'objet de nombreuses études synthétiques depuis 1985 : à ce jour, nous dénombrons 6 synthèses totales,[24] 2 synthèses d'analogues[25] et 9 synthèses d'intermédiaires avancés.[26]

Par soucis de clarté, nous ne présenterons pas la totalité de ces travaux, mais uniquement les synthèses totales qui nous paraissent les plus pertinentes dans la cadre de nos travaux, le challenge synthétique étant à nos yeux les formations diastéréosélectives des cycles C et D c'est-à-dire le diazabicyclo[3.2.1]octane.

---

[23] (a) R. M. Williams, M. E. Flanagan, T. N. Tippie, *Biochemistry* **1994**, *33*, 4086-4092. (b) R. M. Williams, T. Glinka, M. E. Flanagan, R. Callegos, H. Coffman, D. H. Pei, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *110*, 733-740.

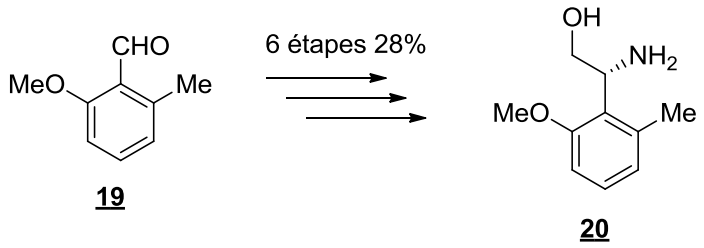
[24] (a) T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198. (b) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (c) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753. (d) T. Katoh, M. kirihara, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6239-6258. (e) T. Katoh, S. Terashima, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703-706. (f) S. Kwon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796-16797. (g) Y.-C. Wu, M. Liron, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148-7152. (h) K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270-17271.

[25] (a) S. J. Danishefsky, P. J. Harrison, R. R. Webb II, B. T. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *107*, 1421-1423. (b) M. E. Flanagan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791-6797.

[26] (a) H. Saito, T. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4065-4068. (b) P. Garner, K. Sunitha, W.-B- Ho, W. J. Youngs, V. O. Kennedy, A. Djebli, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2041-2042. (c) T. A. Lessen, D. M. Demko, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2105-2108. (d) P. A. Allway, J. K. Sutherland, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (e) P. Garner, W. B. Ho, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3973-39750. (f) P. Garner, W. B. Ho, S. K. Grandhee, W. J. Youngs, V. O. Kenndey, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5893-5903. (g) M. C. McMills, D. L. Wright, J. D. Zubkowski, E. J. Valente, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7205-7208. (h) O. Koepler, S. Laschat, A. Baro, P. Fischer, B. Miehlich, M. Hotfilder, C. le Viseur, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611-3622. (i) U. Schneider, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Synlett* **2005**, 1853-1856.

III. 1. A. Synthèse totale de P. Garner

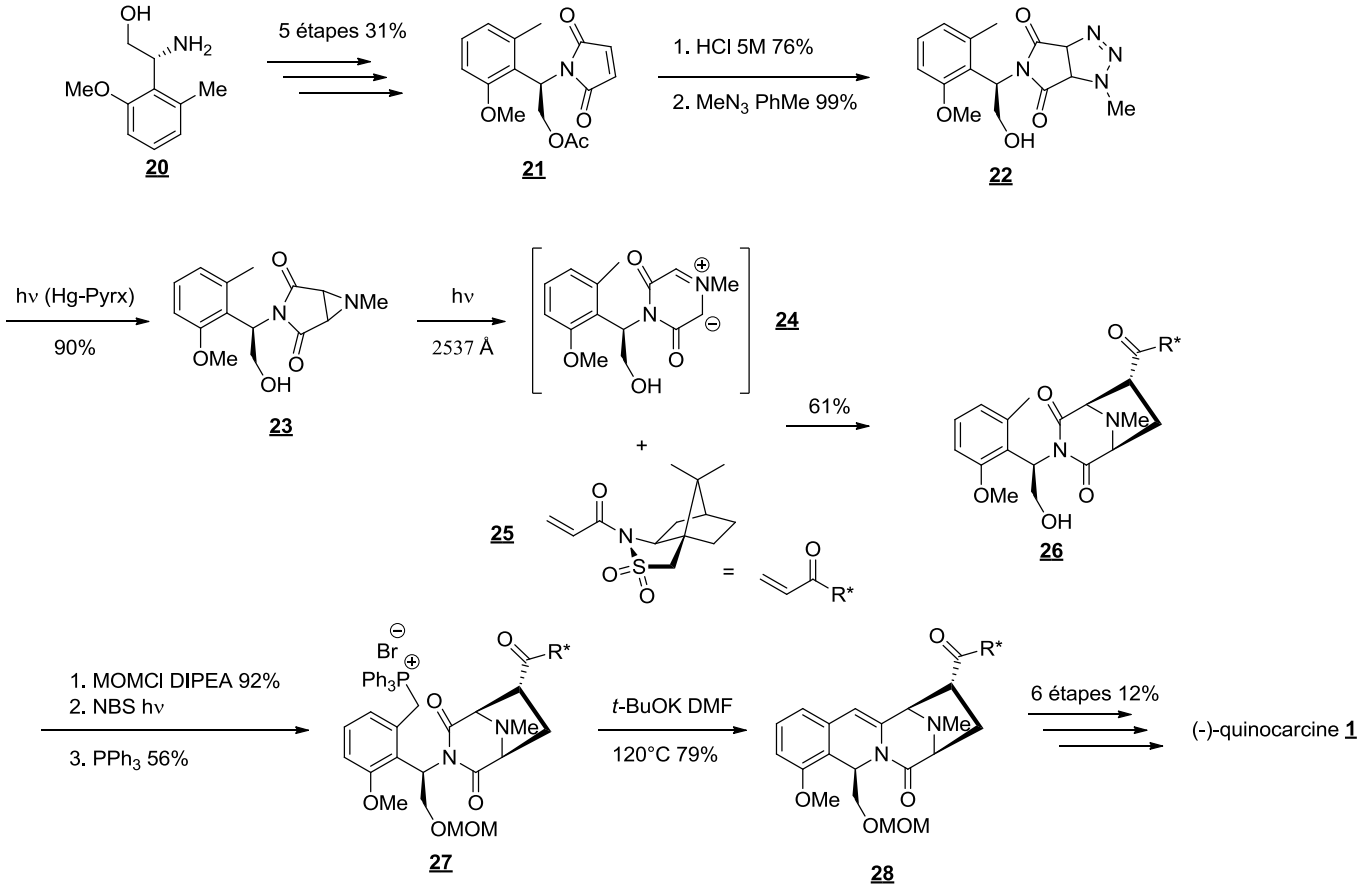
La première synthèse totale date de 1988 par T. Fukuyama.[24a] Étant racémique, elle n'a pas pu confirmer la stéréochimie absolue de la quinocarcine, ceci a été permis par la première synthèse énantiosélective par P. Garner en 1992.[24b-c]



19 **20**

Schéma 15 : Dérivé du (*R*)-phénylglycinol.

La synthèse commence par la préparation du dérivé du (*R*)-phénylglycinol en 6 étapes, avec notamment une azidation asymétrique,[27] avec un rendement de 28% sur 6 étapes (schéma 16).



20 **21** **22** **23** **24** **25** **26** **27** **28**

Schéma 16 : Synthèse de la (–)-quinocarcine par P. Garner

[27] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.

Le composé **20** est converti en maléimide **21** en 5 étapes avec un rendement de 31%. Après le traitement du composé **21** par l'azoture de méthyle, une cycloaddition 1,3-dipolaire développée par J. A. Jouleconduit au triazole **22** avec un rendement de 99%.[28] L'irradiation du composé par une lampe de mercure permet l'élimination de diazote pour fournir l'aziridine **23**. Une seconde irradiation permet l'ouverture dipolaire de l'aziridine en ylure d'azométhine et réagit avec la face *Si* du sultame d'Oppolzer **25** produisant le bicycle **26** avec un rendement de 61%. La fermeture du cycle B est réalisée par le protocole d'oléfination d'imide décrit par W. Flitsch qui consiste en une réaction de Wittig intramoléculaire régiosélective assistée par du *tert*-butylate de potassium à reflux dans le DMF (79% de rendement).[29] Cette première synthèse totale énantiosélective est achevée par un ensemble d'aménagements fonctionnels.

III. 1. B. Synthèse totale de A. G. Myers

En 2005, A. G. Myers publie une synthèse basée sur une double cyclisation de type Strecker d'α-aminoaldéhydes protégés menant en une seule étape au motif diazabicyclo[3.2.1]octane, s'appuyant sur ses travaux concernant la saframycine A.[24f, 30]

[28] (a) M. Kiss, J. Russel-Maynard, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2187-2190. (b) P. A. Allway, J. K. Sutherland, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (c) N. D. Yates, D. A. Peters, P. A. Allway, R. L. Deddeoes, D. I. C. Scopes, J. A. Joule, *Heterocyles* **1995**, *40*, 331-347.
[29] W. Flitsch, W. Langer, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 391-395.
[30] A. G. Myers, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829.

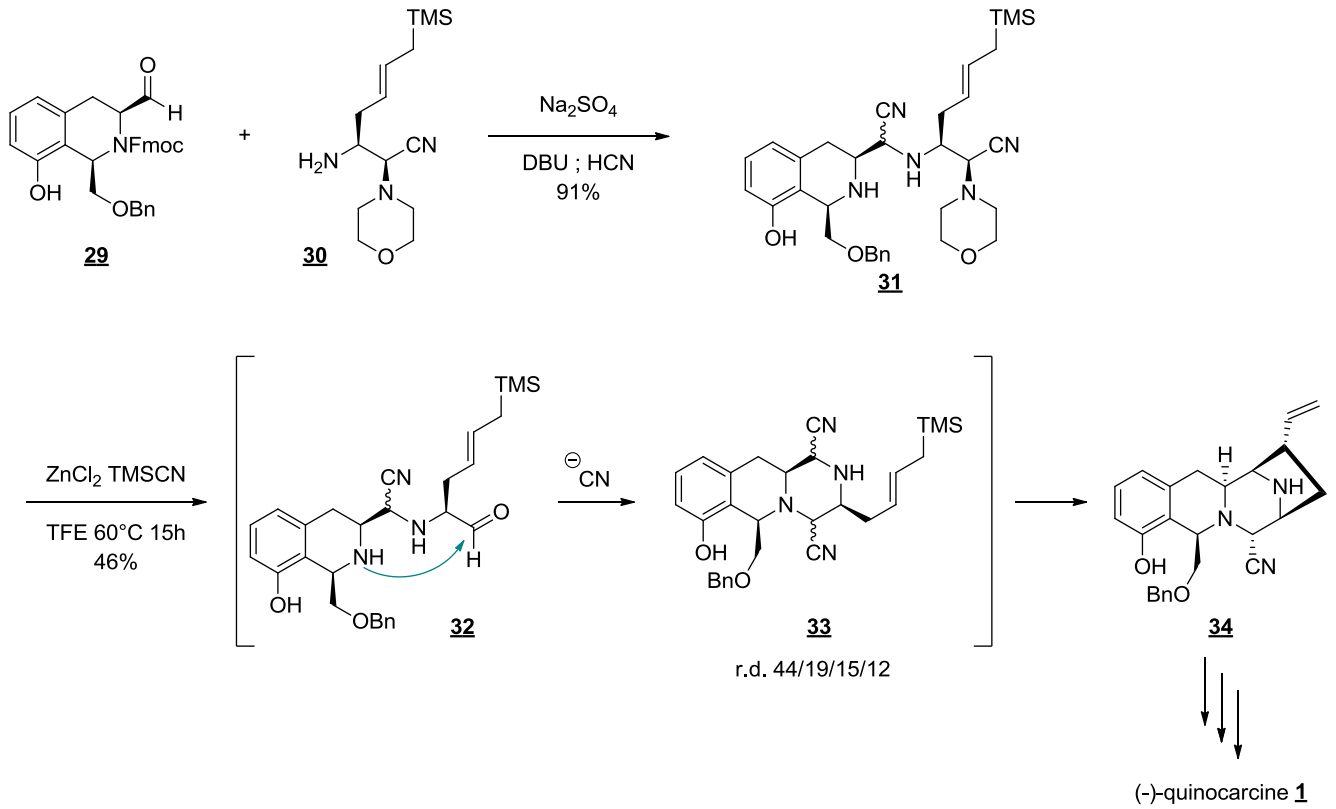


Schéma 17 : Synthèse de la (–)-quinocarcine par A. G. Myers.

Les α-aminoaldehydes de départ *N*-protégés **29** et *C*-protégés **30** sont tout les deux issus du glucynamide de (*R*,*R*) pseudoéphédrine en 8 et 7 étapes respectivement (avec 19 et 34% de rendement).[31] En présence d'un agent desséchant, l'amine se condense sur l'aldéhyde pour former l'imine. L'amine secondaire est immédiatement déprotégée. Le produit est additionné à de l'acide cyanhydrique méthanolique formé *in situ* conduisant au produit de Strecker **31** sous forme de 2 diastéréomères. L'étape-clé de cette synthèse consiste à chauffer **31** à 60 °C dans le trifluoroéthanol pendant 15 heures en présence de chlorure de zinc et de cyanure de triméthylsilane, ce qui fournit le tétracycle **34** sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 46%. Cette étape consiste en la condensation de l'amine secondaire sur l'aldéhyde et la présence d'ion cyanure mène à la dicyanopipérazine **33** pour former le cycle C sous un mélange de 4 diastéréomères (r.d. 44/19/15/12). Puis le cycle D est mis en place de façon stéréosélective par l'addition d'allylsilane sur l'imine générée à partir de l'aminonitrile. Cette étape permet de former les cycles C et D et de former 3 des 6 centres stéréogènes de manière totalement contrôlée. Cinq étapes d'aménagement fonctionnels fournissent la quinocarcine (49% de rendement).

[31] (a) A. G. Myers, P. Schneider, S. Kwon, D. W. Kung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322-3327. (b) A. G. Myers, D. Kung, B. Zhong, M. Movassaghi, S. Kown, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401-8402.

III. 1. C. Synthèse totale de B. M. Stoltz

B. M. Stoltz a publié en 2008 la dernière synthèse totale de la (–)-quinocarcine connue à ce jour en s'appuyant sur ses travaux pour la synthèse totale de la lémonomycine.[24h, 16] Sa synthèse a pour étapes-clé :

- Une cycloaddition dipolaire [3+2] diastéréosélective pour former la partie Est.[24b-c]
- Une annélation entre un benzyne et un énamide pour former la partie Ouest.[32]

Pour la première étape, B. M. Stoltz a adapté la cycloaddition utilisé par P. Garner pour former le diazabicyclo[3.2.1]octane de manière stéréocontrolée (e.e. après esterification : 99%) en utilisant comme auxiliaire chiral le sultame d'Oppolzer (schéma 18). Ce dernier est clivé par du méthoxylate de sodium pour obtenir **36** avec un rendement de 74% sur les deux étapes. L'énamide est *N*-acylé, puis le cyclo-adduit subit une ouverture par du méthanol en présence de triflate d'ytterbium (III) à reflux du DCM conduisant au composé **38** avec un rendement de 69%.

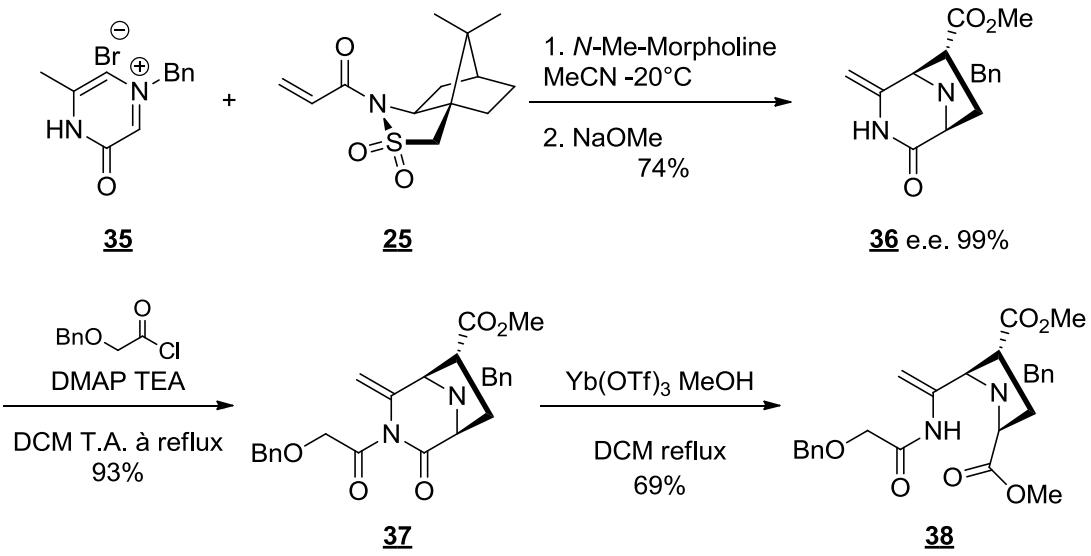


Schéma 18 : Synthèse de la partie Est de la quinoarcine par B. M. Stoltz.

Ce composé peut alors être couplé au précurseur de benzyne pour former l'isoquinoléine **40** avec un rendement de 60% (schéma 19). Celle-ci est réduite en tétrahydroisoquinoléine **42** par hydrogénolyse pallado-catalysée suivie par réduction au cyanoborohydrure de sodium en milieu acide fort. Enfin le cycle C peut être fermé par cyclisation thermique. Après 3 étapes d'aménagements fonctionnels, les auteurs obtiennent la quinocarcine.

[32] C. D. Guilmore, K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558-1559.

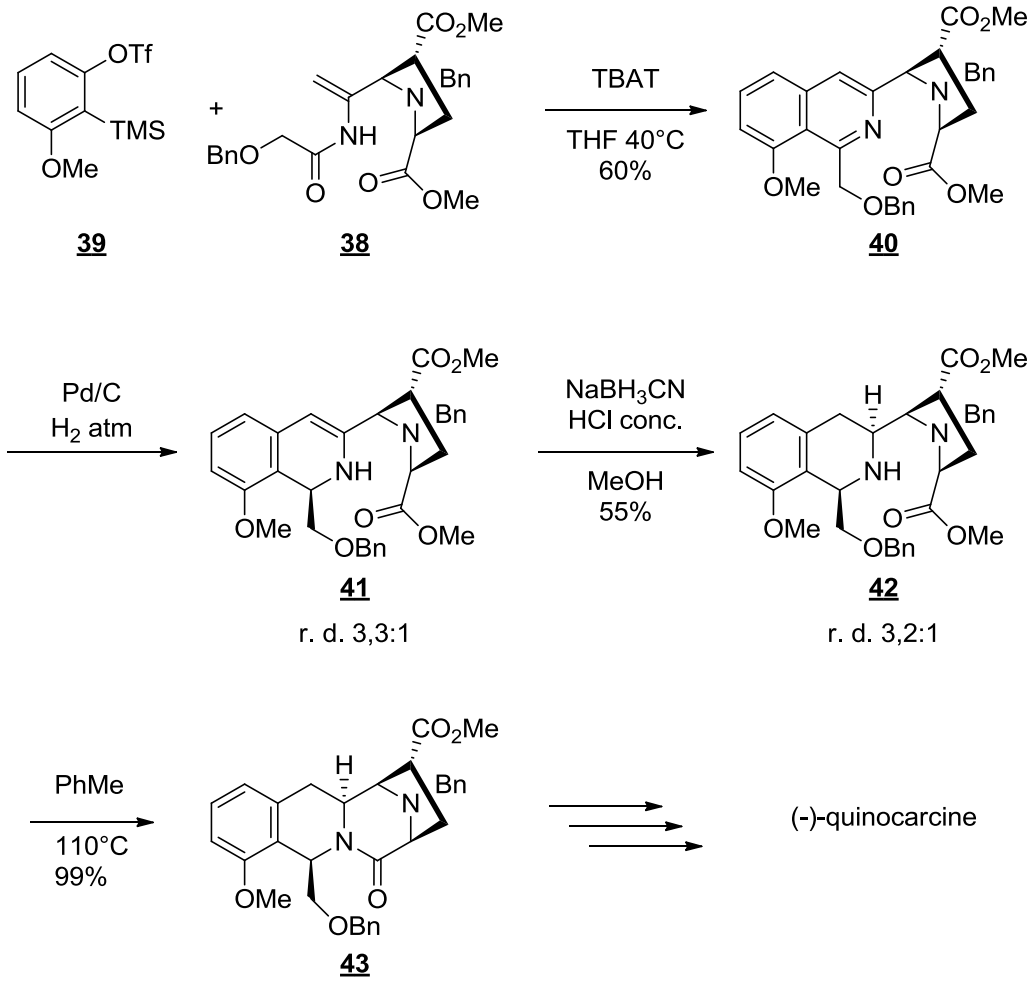


Schéma 19 : Suite et fin de la synthèse de la quinoarcine par B. M. Stoltz.

III. 1. D. Synthèse totale par notre laboratoire

Enfin, une dernière synthèse totale qui nous paraissait pertinente à présenter en rapport à nos travaux est celle de notre laboratoire publiée en 2008 (schéma 20).[24g]

La tétrahydroisoquinoléine énantiopure **34** a été synthétisée notamment par une alkylation énantiosélective biphasique de Corey-Lygo[33] et une réaction de Pictet-Spengler.[4b]

[33] (a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415. (b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8597. (c) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525.

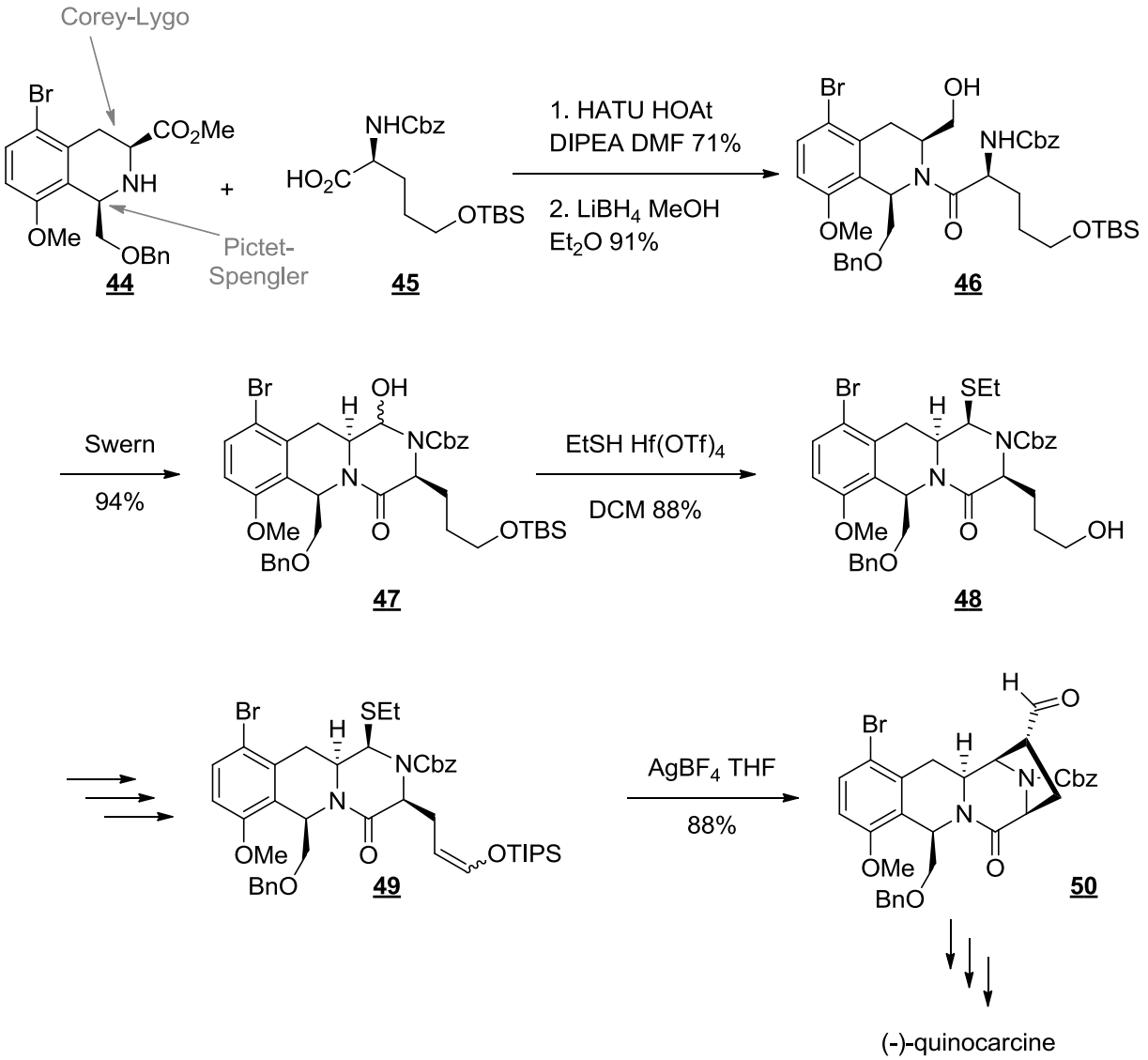


Schéma 20 : Synthèse totale de la quinoarcine par notre laboratoire.

Les couplages peptidiques des amines secondaires sont connus pour être difficiles.[34] Après optimisation, le produit de couplage entre **44** et **45** a été isolé avec un rendement de 71%. L'ester a été réduit en alcool primaire **46** puis oxydé dans les conditions de Swern pour conduire à l'hémi-aminal **47**. Cette hémi-aminal est stable (rapport diastéréomérique 3 : 2) et purifiable sur silice. Tous les essais tentés pour le convertir en α-amidonitrile ont échoués, cependant l'utilisation d'une quantité catalytique de triflate d'hafnium (IV) a permis d'obtenir le thioaminal **48** avec un rendement de 88%.[35] Cet acide permet la déprotection de l'éther de silyle par la même occasion. L'alcool résultant est oxydé par une réaction de Swern. L'aldéhyde est traité par du TIPSOTf et de la TEA pour conduire à l'éther d'énol silylé **49**. Ce composé est le précurseur pour la cyclisation-clé 5-*endo*-trig de

[34] J. Lane, Y. Chen, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684-12690.
[35] Y.-C. Wu, J. Zhu, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9522-9524.

type Mannich. Il est traité par du tétrafluoroborate d'argent (très thiophile) dans le THF formant ainsi l'immonium intermédiaire qui subi alors l'attaque nucléophile de l'éther d'énol silylé. Ainsi, le diazabicyclo[3.2.1]octane a été produit sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 88%.[36] Enfin, 4 étapes d'aménagements fonctionnels supplémentaires sont requises pour aboutir à la quinocarcine.

Cette stratégie de synthèse a aussi permis d'effectuer la synthèse de la lémonomycinone amide.[37]

III. 2. Étude synthétique de la tétrazomine

La seule synthèse totale de la tétrazomine a été élaborée par R. M. Williams en 2001 (schéma 21),[38] la tétrahydroisoquinoléine de ce composé (cycles A et B) a fait l'objet de deux études synthétiques.[39]

Le traitement du composé **51** avec le trifluoroacétate d'argent en présence de TFA et TFAA a permis de réaliser la cyclisation de l'ion immonium. Dans l'étude du mécanisme, l'immonium n'est pas piégé par l'oléfine mais par le contre-ion du sel d'argent. Lors d'expériences de contrôle utilisant le nitrate d'argent ou le tétrafluoroborate d'argent au lieu du trifluoroacétate d'argent, aucune cyclisation n'a lieu. L'auteur propose une explique la formation du cycle C selon une cyclisation 6-*exo*-tet directement sur le composé **53**. Le composé tricyclique est traité par le NBS pour une oxydation allylique de l'amine. Puis une déprotonation en α de l'immonium génère l'ylure d'azométhine qui subit une cyclisation 1,3-dipolaire avec l'acrylate de *tert*-butyle conduisant au cycle D avec un rendement de 41%. Le tétracycle est obtenu sous forme de deux diastéréomères **57** (non-attendu 35%) et **58** (attendu 7%), qui diffère par la configuration absolue de l'atome de carbone 1. La diastérésélectivité peut être expliquée par l'approche de l'acrylate sur la face

[36] (a) H. Hiemstra, R. Jan Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 3884-3886. (b) P. Magnus, K. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477. (c) K. Rikimaru, K. Mori, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.
[37] Y.-C. Wu, G. Bernadat, G. Masson, C. Couturier, T. Schlama, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2047-2052.
[38] (a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1463-1465. (b) J. D. Scott, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956.
[39] (a) Une synthèse racémique de la tétrahydroisoquinoléine de la tétrazomine : V. L. Ponzo, T. S Kaufamn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133. (b) Une synthèse énantiosélective de la tétrahydroisoquinoléine de la tétrazomine : P. Wipf, C. R. Hopkins, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3133-3139.

la moins encombrée du dipôle. Après réduction des dihydroisoquinoléines par hydrogénolyse catalytique sous pression, le diastéréomère **59** est converti en **60** par isomérisation en milieu basique de l'aldéhyde correspondant puis réduction. Pour finir, 7 étapes donnent accès à la tétrazomine.

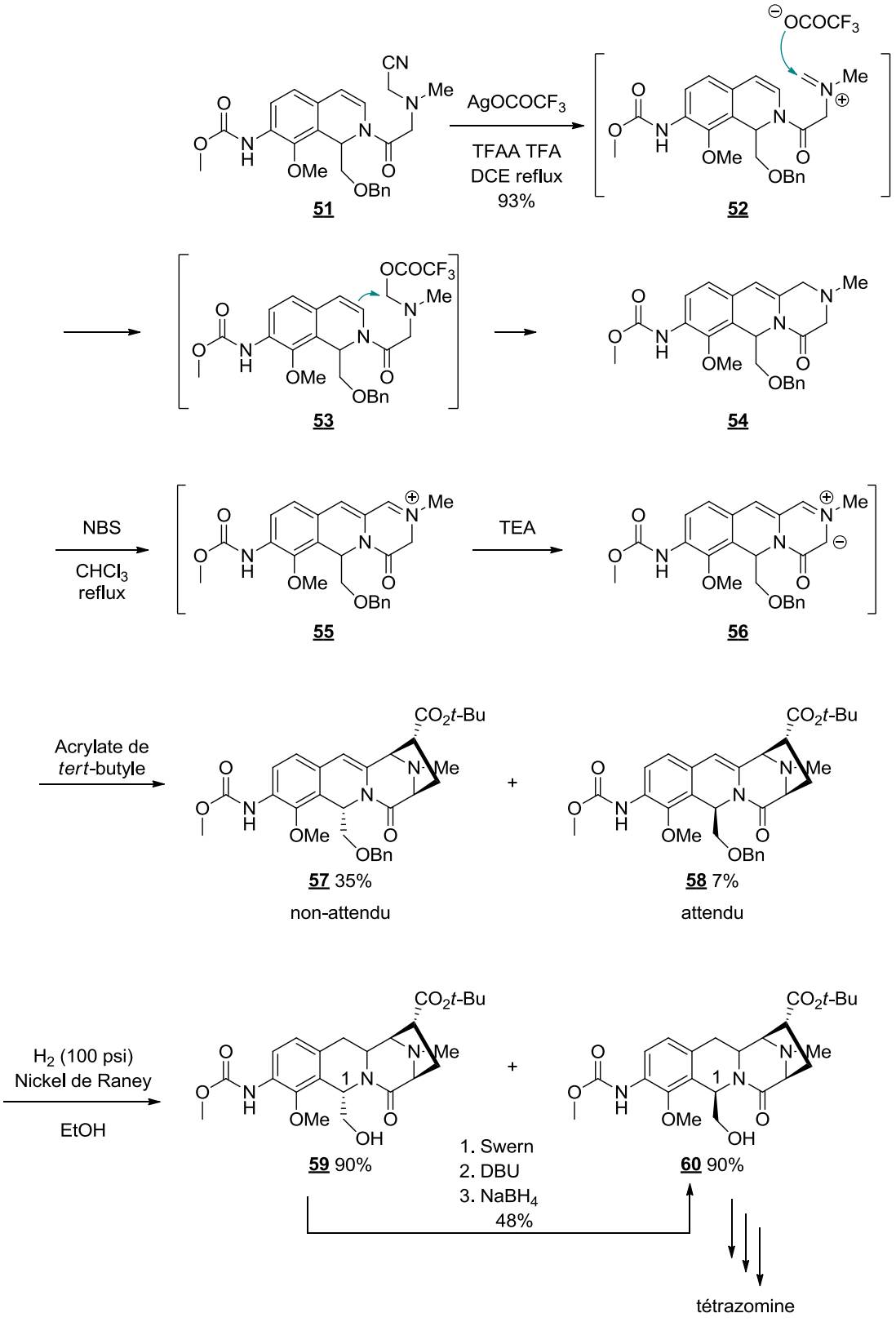


Schéma 21 : Synthèse totale de la tétrazomine par R. M. Williams.

III. 3. Études synthétiques de la lémonomycine

III. 3. A. Synthèse totale par B. M. Stoltz

B. M. Stoltz débute sa synthèse par l'élaboration du diazabicyclo[3.2.1]octane en utilisant la même cycloaddition dipolaire décrite pour la synthèse totale de la quinocarcine (schéma 18),[24h] cette fois-ci l'amide résultant est réduit en alcool **61** (e.e. 94%). L'alcool est silylé et l'énamide est iodé (schéma 22). Ce motif permet l'introduction de la partie aromatique **63** par couplage de Suzuki pour obtenir l'énamide arylé **64**. Une séquence d'hydrogénolyse catalytique sous haute pression, de protection et de déprotection mène à **65**. Comme la réaction de Pictet-Spengler ne peut avoir lieu à cause de son manque de réactivité, le lactame a été réduit en amine primaire via un intermédiaire imide.[24a] Cette fois-ci, il a été possible de couplé le sel de TFA du composé **66** avec l'aldéhyde glycosylé **67** pour obtenir la tétrahydroisolquinoléine **68** avec un rendement de 95% (schéma 23).

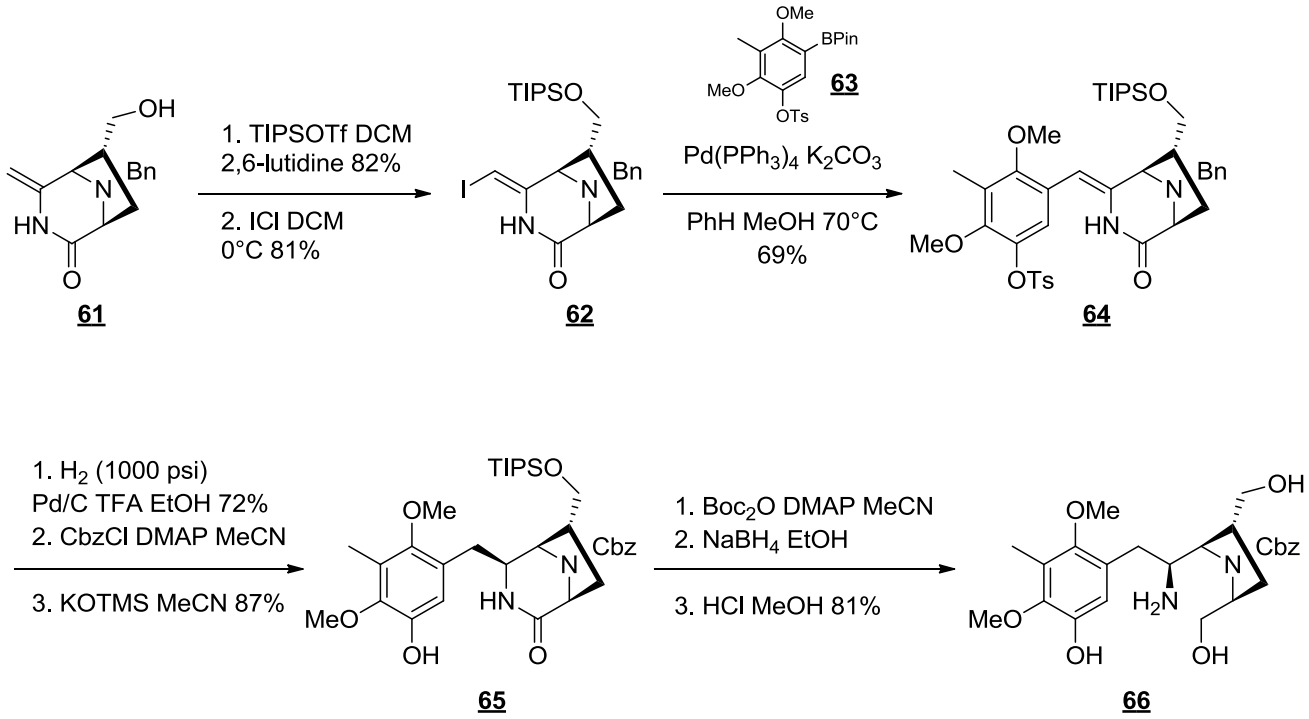


Schéma 22 : Début de la synthèse totale de la lémonomycine par B. M. Stoltz.

La déprotection du groupement Cbz, l'oxydation de l'aminoalcool en hemiaminal cyclique puis l'oxydation du phénol en *para*-quinone accomplissent la seule synthèse totale de la lémonomycine connue à ce jour.

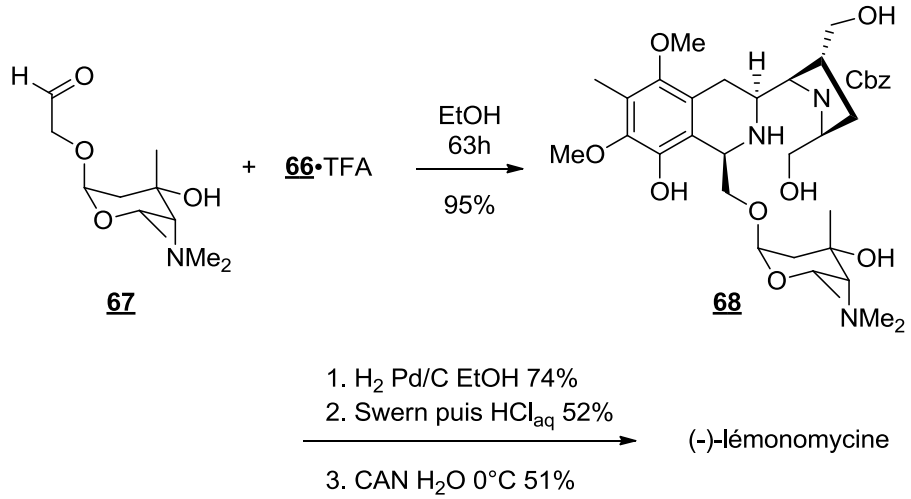


Schéma 23 : Fin de la synthèse totale de la lémonomycine par B. M. Stoltz.

III. 3. B. Approche par P. Magnus

En 2005, P. Magnus publie une approche du cœur tétracyclique A, B, C et D conduisant à la lémonomycinone amide racémique (schéma 24).[40]

Pour la synthèse la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-disubstituée, P. Magnus adapte une méthode mise au point par R. C. Larock.[41] Le cycle D est mis en place grâce à une réaction intramoléculaire de type Mannich entre un éther d'énol silylé et un *N*-acylimmonium généré *in situ*.

Ainsi, la tétrahydroisoquinoléine **69** est protégée par le chlorotriméthylsilane puis couplée avec l'anhydride mixte **70**. Un traitement acide mène à l'amide **71** avec un rendement de 84%. Une oxydation de Swern fournit ensuite l'hémi-aminal qui est par la suite converti en thioaminal grâce au thiophénol en présence d'acide. Le tricycle **72** est obtenu sous forme d'un seul diastéréomère (dont la stéréochimie relative à été confirmée par diffraction des rayons X). Le bras **73** essentiel pour la suite de la synthèse est introduit par déprotonation en α de l'amide par le KHMDS puis alkylation avec un rendement de 78%. Le centre stéréogène nouvellement créé n'a pas la configuration adéquate, ce qui est corrigé par déprotonation par le *t*-BuLi puis reprotonation diastéréosélective par l'hydroxytoluène *tert*-butylé.[42] Le produit en résultant est déprotégé puis l'éther d'énol est installé *via* une

[40] (a) P. Magnus, K. S. Matthews, V. Lynch, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181-2184. (b) P. Magnus, K. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477.
[41] K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86-94
[42] Pour une revue sur la reprotonation énantiosélective d'énolate prochiral : C. Fehr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566-2587.

séquence classique d'oxydation de Swern-silylation. Ce précurseur de cyclisation **76** est traité par le tétrafluoroborate d'argent pour conduire au tétracycle sous la forme d'une seul diastéréomère. Les configurations relatives ont été confirmées par diffractions de rayons X de l'oxime dérivé de **77**. Enfin, la séquence hydrogénolyse pallado-catalysée, clivage du groupement Boc en milieu acide et oxydation en quinone par le nitrate d'ammonium cérique fournit la lémonomycinone amide sous sa forme sel de TFA.

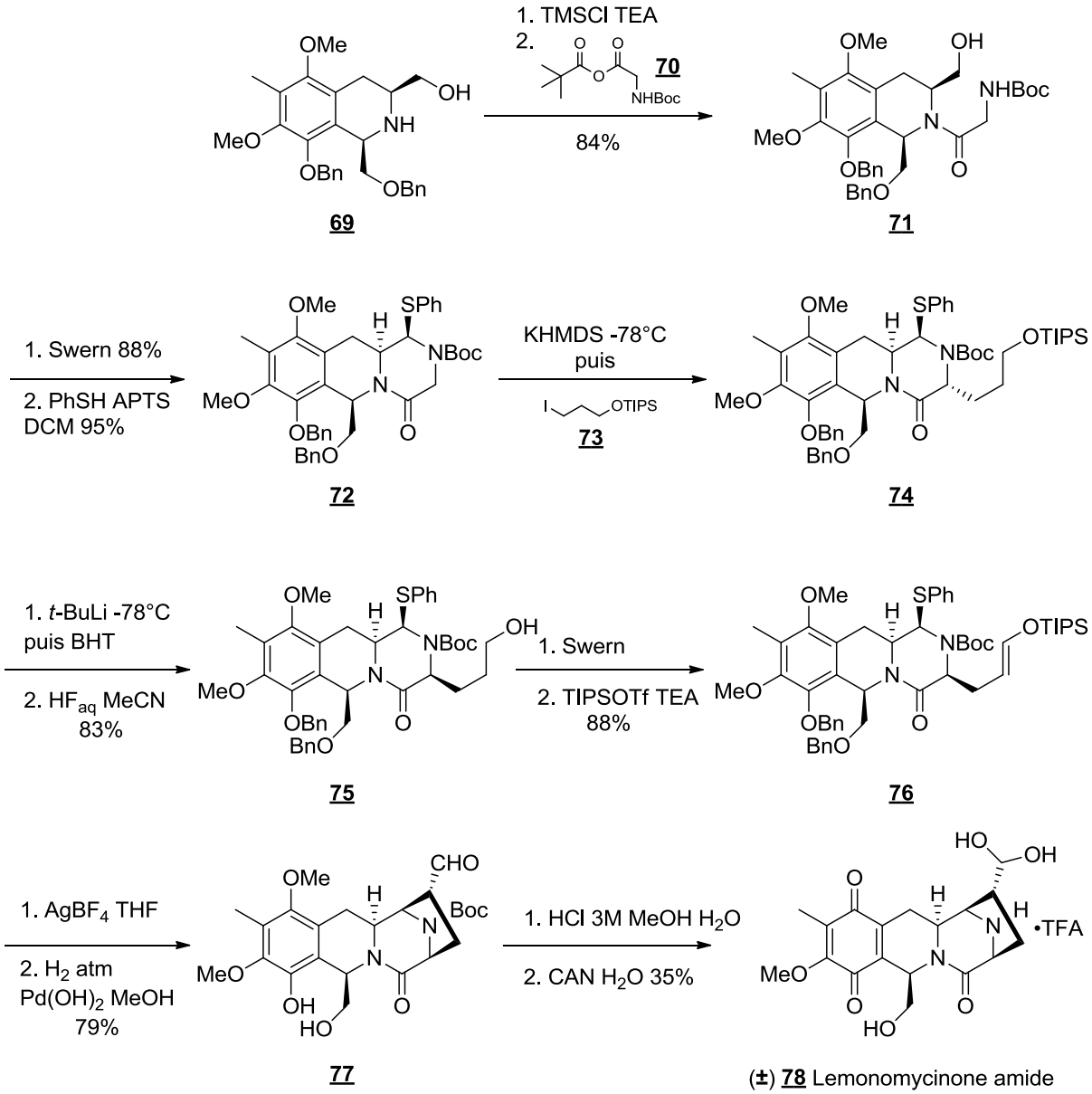


Schéma 24 : Synthèse racémique de la lémonomycinone amide par P. Magnus.

III. 3. C. Approche par T. Fukuyama

T. Fukuyama s'appuie sur ses études synthétiques concernant l'écteinascidine 743 pour proposer, en 2005, une stratégie de synthèse d'un intermédiaire avancé vers la synthèse totale de la lémonomycine.[43] Cette stratégie a pour étape-clé une condensation d'Ugi à quatre composants ainsi qu'une cyclisation intramoléculaire d'un allylsilane.[44]

Après avoir préparé les deux dérivés d'acides aminés **81** et **82**,[45] la réaction d'Ugi donne directement accès au dipeptide **83** qui est converti en éndiamide cyclique avec un rendement de 73% sur les deux étapes. En effet, l'action de l'acide camphore sulfonique à chaud permet de cycliser l'aldéhyde masqué pour conduire à **84**. Après quelques transformations, l'allysilane est introduit par une réaction de méthathèse croisée en présence de 2% de catalyseur de Grubbs de seconde génération avec un rendement de 51%. La seconde étape-clé de cette synthèse est une réaction de Hosomi-Sakurai cyclisante assistée par le trifluorure de bore éthérate. Cet acide de Lewis permet l'élimination de l'acétate conduisant à une *N*-acylimmonium conjugué. Puis, l'attaque de l'allylsilane conduit au bicycle **87** sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 95%. Après conversion de l'énamide en β-amido alcool, une oxydation au périodinane de Dess-Martin suivit par cyclisation de type Mannich phénolique par l'action de l'acide trifluoroacétique conduit au cœur tétracyclique **89**.

[43] K. Rikimaru, K. Mori, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.
[44] (a) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. (b)T. Ka, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 949. (c) A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **1999**, 1103-1105.
[45] (a) K. Mori, T. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097. (b) S. Tohma, A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2001**, 1179-1181. (c) S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, Synthesis **2004**, 909-917. (d) A. Löpez, R. Pleixats, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1967-1977. (e) K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2004**, 41-44.

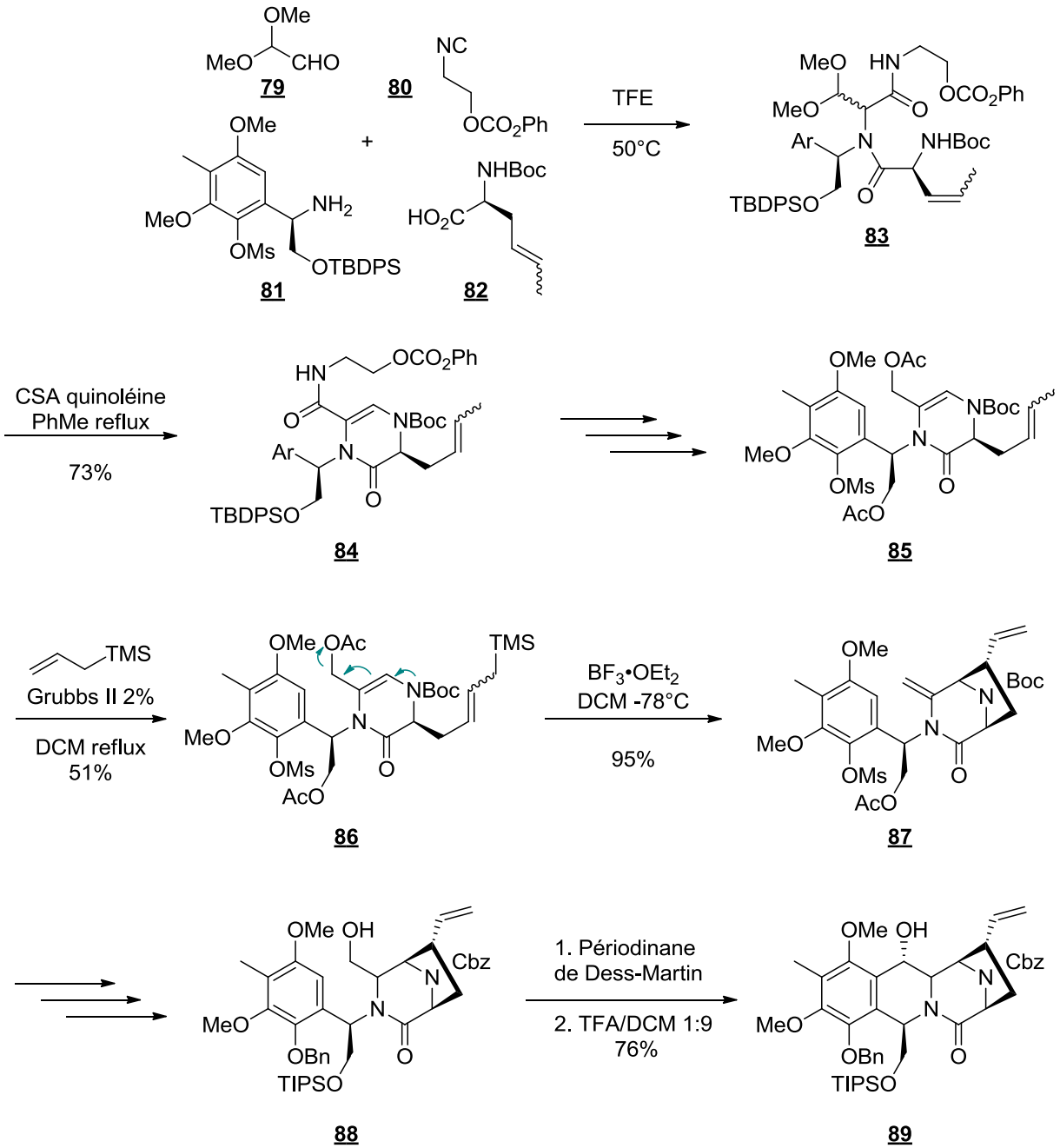


Schéma 25 : Synthèse d'un intermédiaire avancé de la lémonomycine par T. Fukuyama.

III. 3. D. Approche par J. Mulzer

Enfin, J. Mulzer propose une approche de la synthèse de la lémonomycine qui repose sur deux étapes-clé.[46] La tétrahydrosiquinoléine 1,3-*cis*-disubstituée **90** est couplée avec la cyanhydrine **91** avec un rendement de 58%. Après formation du cycle C sous forme d'hémi-aminal, le cycle D est obtenu par traitement du précurseur de *N*-acylimmonium **94** par du TFA avec un rendement de 58%.

[46] P. Siengalewicz, L. Brecker, J. Mulzer, *Synlett* **2008**, 2443-2446.

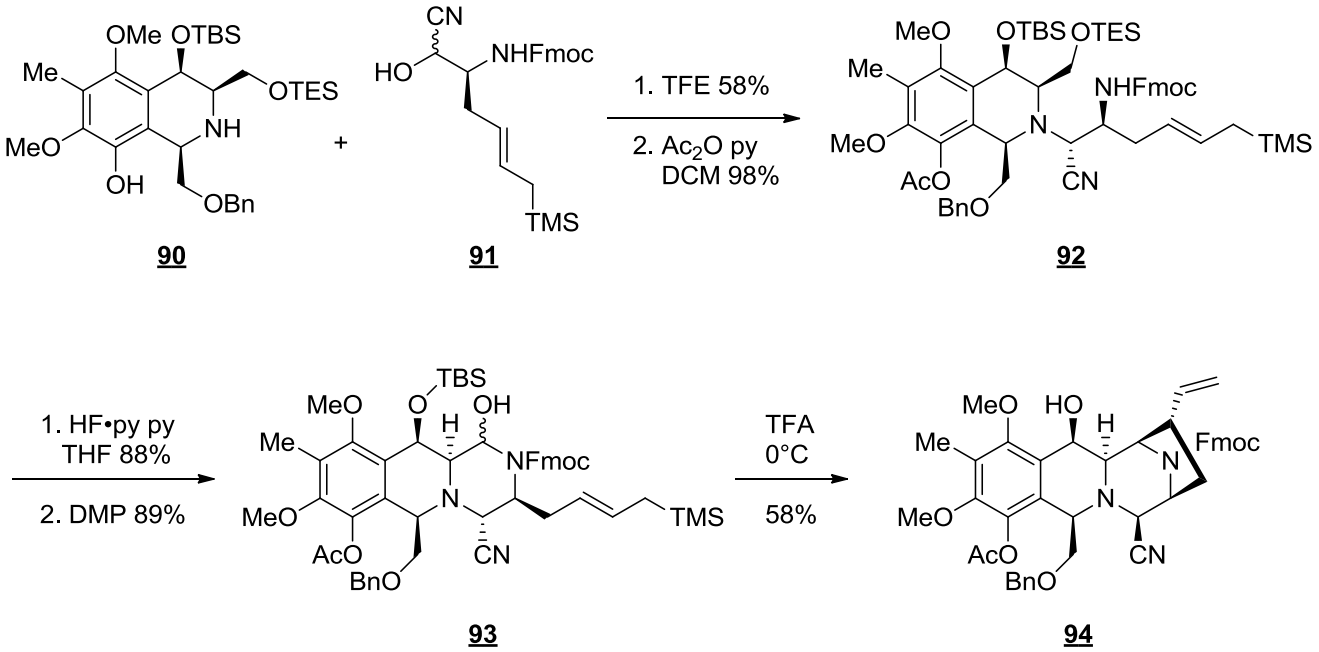


Schéma 26 : Synthèse racémique de la lémonomycinone amide par P. Magnus

IV. Conclusions

La sous-famille de la quinocarcine est représentée par trois membres biologiquement actifs possédant des structures complexes apparentées : la quinocarcine, la tétrazomine et la lémomomycine. Ces composés sont difficiles d'accès par extraction, ce qui explique le nombre restreint d'études biologiques les concernant et notamment les études sur leurs modes d'actions biochimiques. Ce sont les raisons pour lesquelles, nombre de chimistes de synthèse se sont intéressés à ces composés. Plusieurs stratégies originales et complémentaires ont été utilisées pour les synthétiser ou en approcher, cependant aucune d'elles ne permettent l'accès rapide et divergent à tous les membres de cette famille à partir d'un même précurseur commun avancé.[47] Cette stratégie permettrait de fournir les biologistes en molécules de cette sous-famille ainsi que des analogues structuraux en plus grandes quantités pour plus d'études. C'est notre objectif.

[47] A l'exception de la synthèse de la lémonomycine par B. M. Stoltz qu'il n'a pas appliqué aux autres membres de la famille.

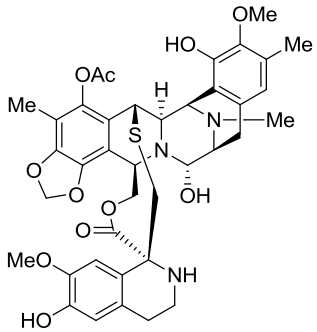
Chapitre II : Synthèse du diazabicyclo[3.2.1]octane

I. Première stratégie : utilisation d'une aziridine

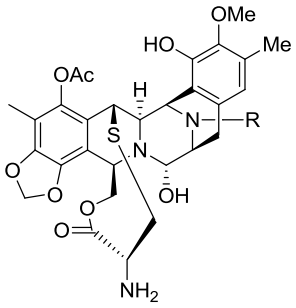
I. 1. Présentation du projet de recherche

I. 1. A. Travaux antérieurs menés au laboratoire

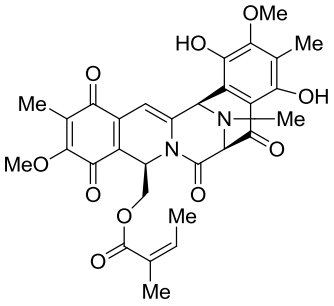
Au commencement de cette thèse en 2008, cela faisait plus de quatre ans que les tétrahydroisoquinoléines étaient étudiées au laboratoire.[4] Des molécules complexes telles que les ecteinascidines 743, 597, 583, les renieramycines M, G et H, la jorumycine et la quinocarcine ont été synthétisées.



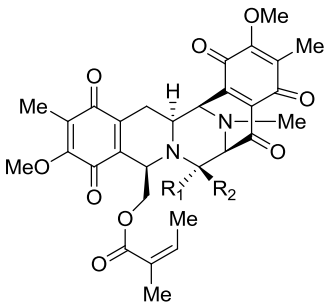
Ecteinascidine 743



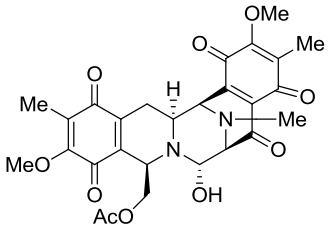
Ecteinascidine 583 R = H
597 R = Me



Cribrostatine 4
(renieramycine H)



Renieramycine M R_1 = CN R_2 = H
G R_1 = R_2 = O



Jorumycine

Schéma 27 : Cibles du laboratoire.

L'étude de la synthèse totale de la quinocarcine a fait l'objet d'une thèse,[4g] celle de la lémonomycine en a fait l'objet de deux.[4f,48] Durant ces travaux plusieurs stratégies de synthèse ont été étudiées que nous allons vous présenter dans ce chapitre.

La première approche reposait sur une étape-clé de Pictet-Spengler intramoléculaire pour former la tétrahydroisoquinoléine disubstituée **99**. On peut noter que cette réaction intramoléculaire mène au composé **99** obligatoirement 1,3-*cis*. La seconde étape clé est une addition nucléophile sur un *N*-acylimmonium formé *in situ* **95** pour construire le cycle D (schéma 28).

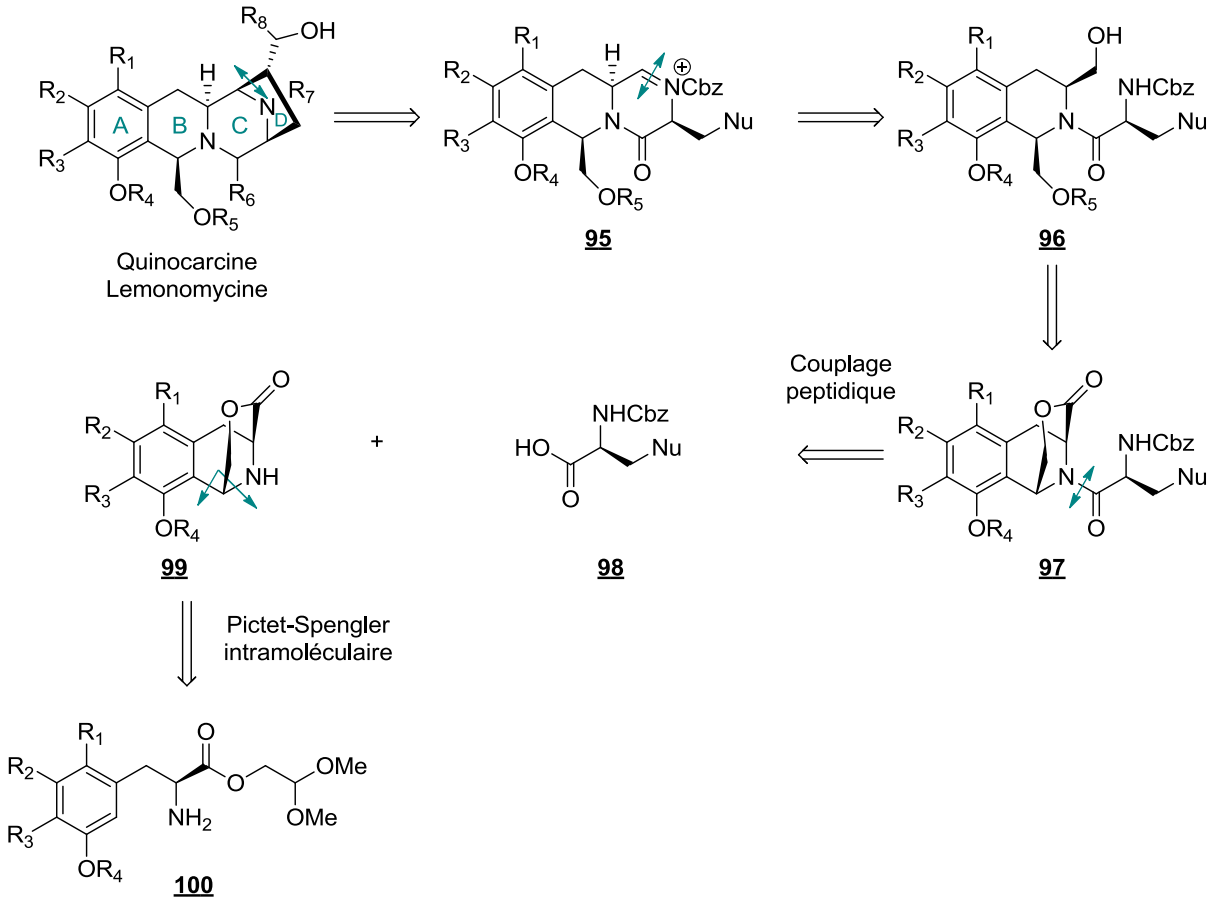


Schéma 28 : Première approche : addition nucléophile sur un *N*-acylimmonium.

Une grande variété de nucléophiles a été testée : a) avec le malonate **101**, la cyclisation a été un échec (schéma 29) ; b) l'énamide formylé **102** n'a pas mené au produit cyclisé ; c) l'allylsilane **103** et l'éther d'énol silylé **104** ont donné de bons résultats pour la cyclisation. Nous nous attarderons à décrire ces travaux un peu plus tard dans ce sous-chapitre.

[48] G. Bernadat, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2009.

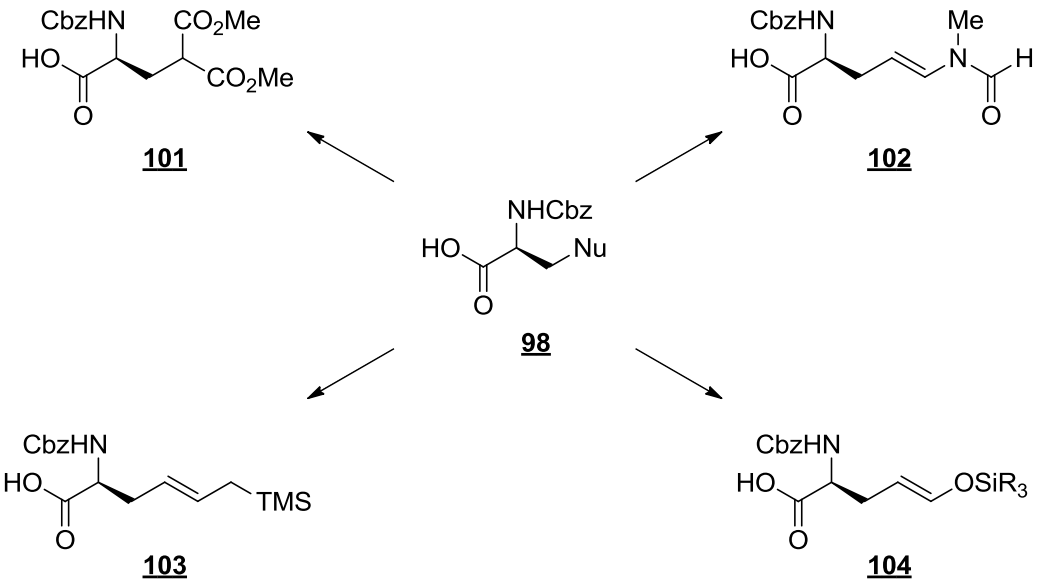


Schéma 29 : Nucléophiles utilisés.

Une seconde approche consistait en la fermeture de la pyrrolidine (cycle D) par une cascade addition de Michael (**107** sur **108**) suivie d'une substitution nucléophile de l'énolate résultant sur un carbone halogéné **106**. Lors de cette stratégie, le cycle D serait formé avant le cycle C. Cette approche n'a pas permis d'aboutir à la lémonomycine en raison du manque de réactivité des accepteurs de Michael de type **108**.

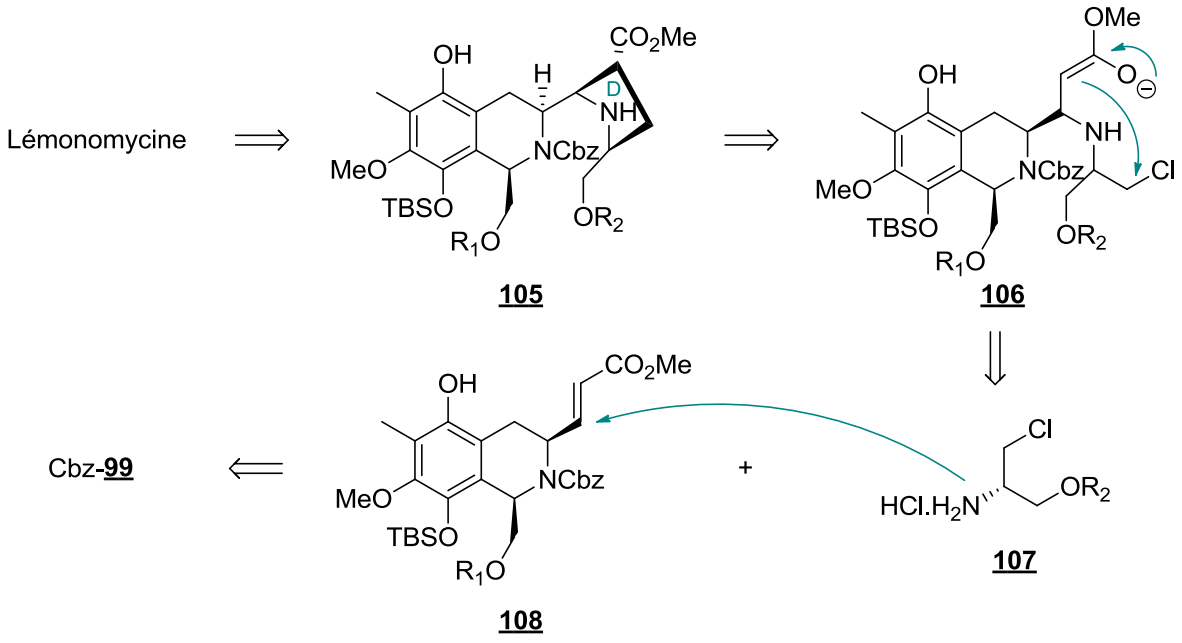


Schéma 30 : Deuxième approche : fermeture du cycle D induite par réaction de Michael.

Une alternative a été envisagée où le cycle D serait toujours formé avant le cycle C par une réaction d'Hosomi-Sakurai entre l'aldéhyde contenant la tétrahydroisoquinoléine **112** et l'amine énantiopure **113** contenant l'allylsilane. Malheureusement, toutes les tentatives de

cyclisation se sont soldées par une dégradation de l'aldéhyde **112**. Pourtant, cette stratégie avait été validée dans un premier temps sur des substrats modèles.

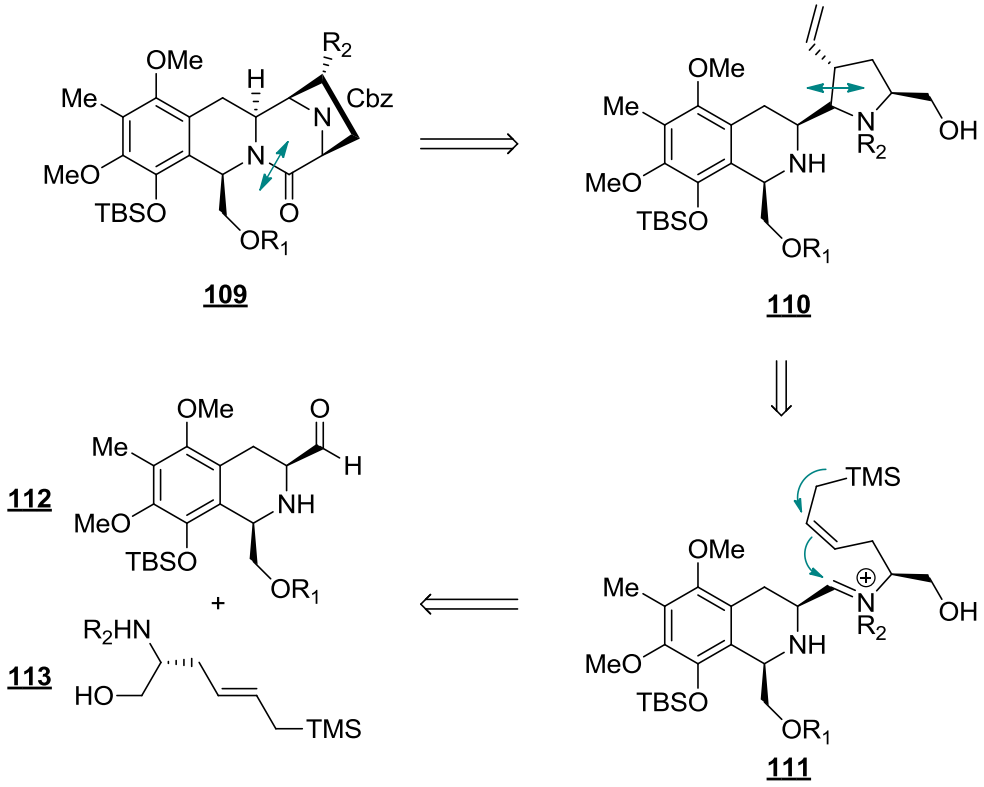


Schéma 31 : Troisième approche : formation du cycle D par réaction d'Hosomi-Sakurai.

Une autre approche fut envisagée ayant pour étape-clé des réactions de fermeture de cycle par métathèse puis de formation du diazabicyclo[3.2.1]octane par attaque du carbamate sur l'oléfine *endo* (schéma 32). Malheureusement, quelques soient les conditions, le composé dioléfinique **115** n'a jamais pu être obtenu.

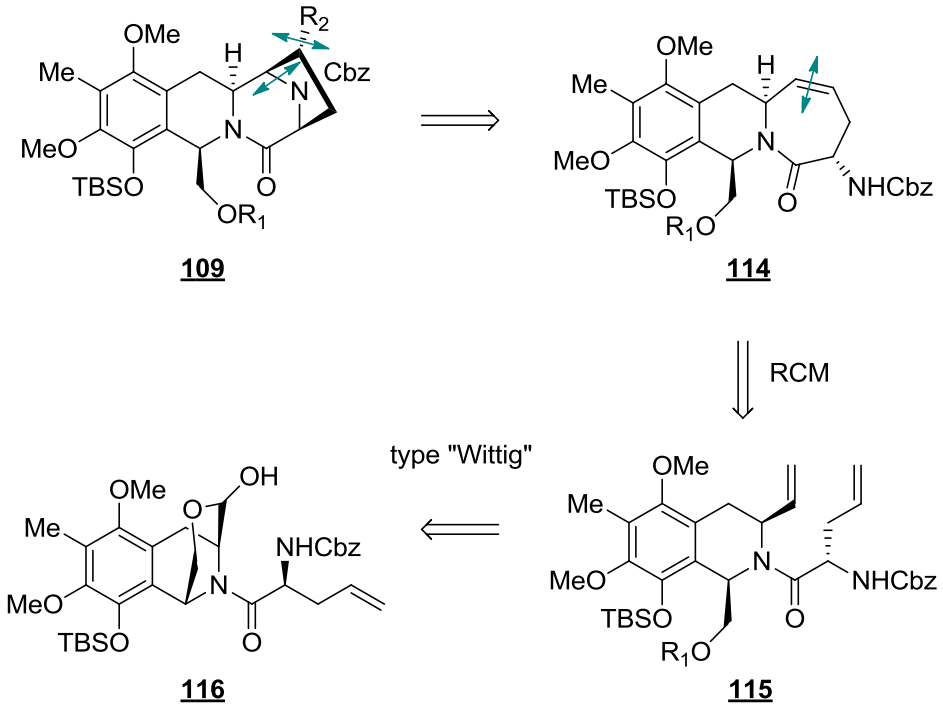


Schéma 32 : Quatrième approche : fermeture du cycle C par métathèse.

Suite aux difficultés rencontrées dans ces premières stratégies, une autre voie de synthèse a été développée. Cette approche a permis la synthèse totale de la quinocarcine et la synthèse de l'aglycone de la lémomomycine. La construction de la molécule se fait d'Ouest en Est. L'analyse rétrosynthétique met en jeu 4 réaction-clés (schéma 33) :

- Une alkylation énantiosélective catalytique de O'Donnell-Corey-Lygo par transfert de phase.
- La formation des cycles A et B par une cyclisation intermoléculaire de Pictet-Spengler.
- La formation d'un thioaminal clé.
- La formation du cycle D par addition de Mannich d'un éther d'énol silylé sur un *N*-acylimmonium formé *in situ* grâce à un sel d'argent (I) très thiophile.

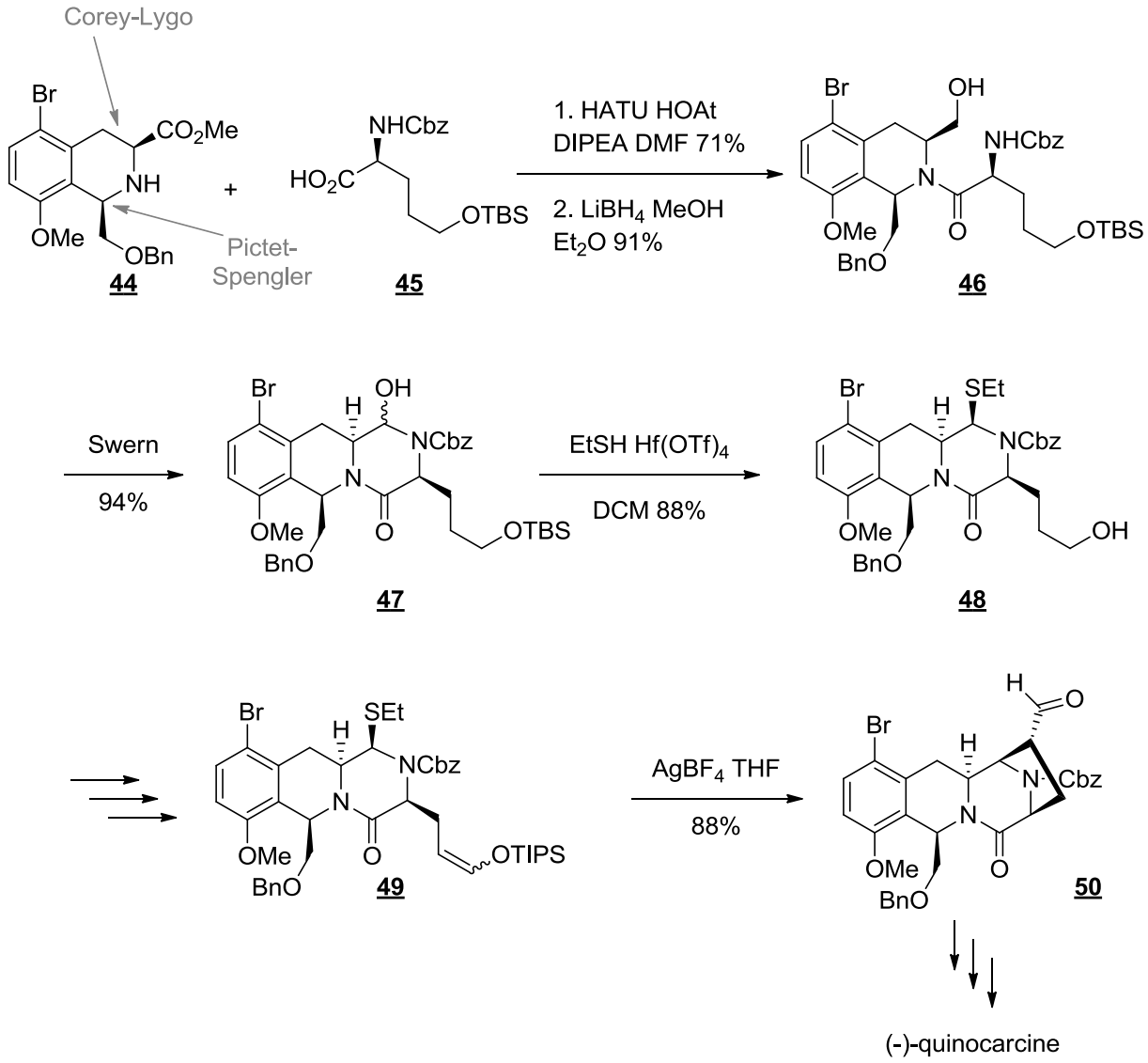


Schéma 33 : Synthèse totale de la quinoarcine par notre laboratoire.

On peut noter que tous ces travaux ont consisté à construire la molécule d'Ouest en Est : élaboration de la tétrahydroisoquinoléine dans un premier temps puis formation du diazabicyclo[3.2.1]octane dans un second temps. Une nouvelle approche a été envisagée en construisant cette molécule d'Est en Ouest (schéma 34). Pour cela, le diazabicyclo[3.2.1]octane pourrait être préparé en premier grâce notamment à une cyclisation d'un allylsilane sur un *N*-acylimmonium. La partie aromatique pourrait alors être connectée au bicycle dans un second temps. L'introduction tardive de la partie aromatique permettrait de synthétiser rapidement les trois membres de la famille à partir d'un intermédiaire commun avancé.

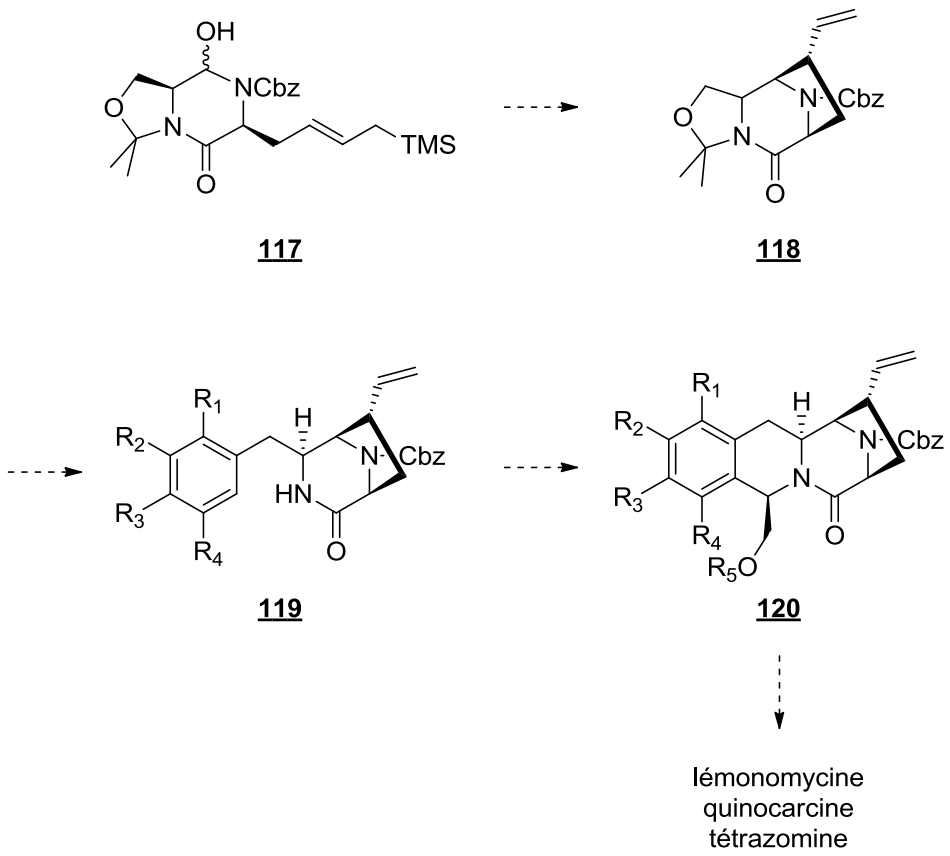


Schéma 34 : Stratégie d'Est en Ouest.

Cette stratégie a fait l'objet d'une étude approfondie par mon prédécesseur (schéma 35). L'amidoacide non-naturel **122** a été synthétisé en 8 étapes avec un rendement global de 28%. Le centre stéréogène a été créé par alkylation biphasique énantiosélective d'O'Donnell-Corey-Lygo de la base de Shiff **121** dérivant de la glycine (e.e. 93%).[49] L'allylsilane a été synthétisé par une réaction de métathèse croisée.

[49] (a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004,** *37,* 506. (b) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111*, 2353-2355. (c) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, 4507-4518. (d) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. (e) B. Lygo, P. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 8595. (f) B. Andrews, B. Lygo *Acc. Chem. Res.* **2004,** *37,* 518. (g) Pour une revue sur la catalyse à transfert de phase : A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 36, 1583-1585.

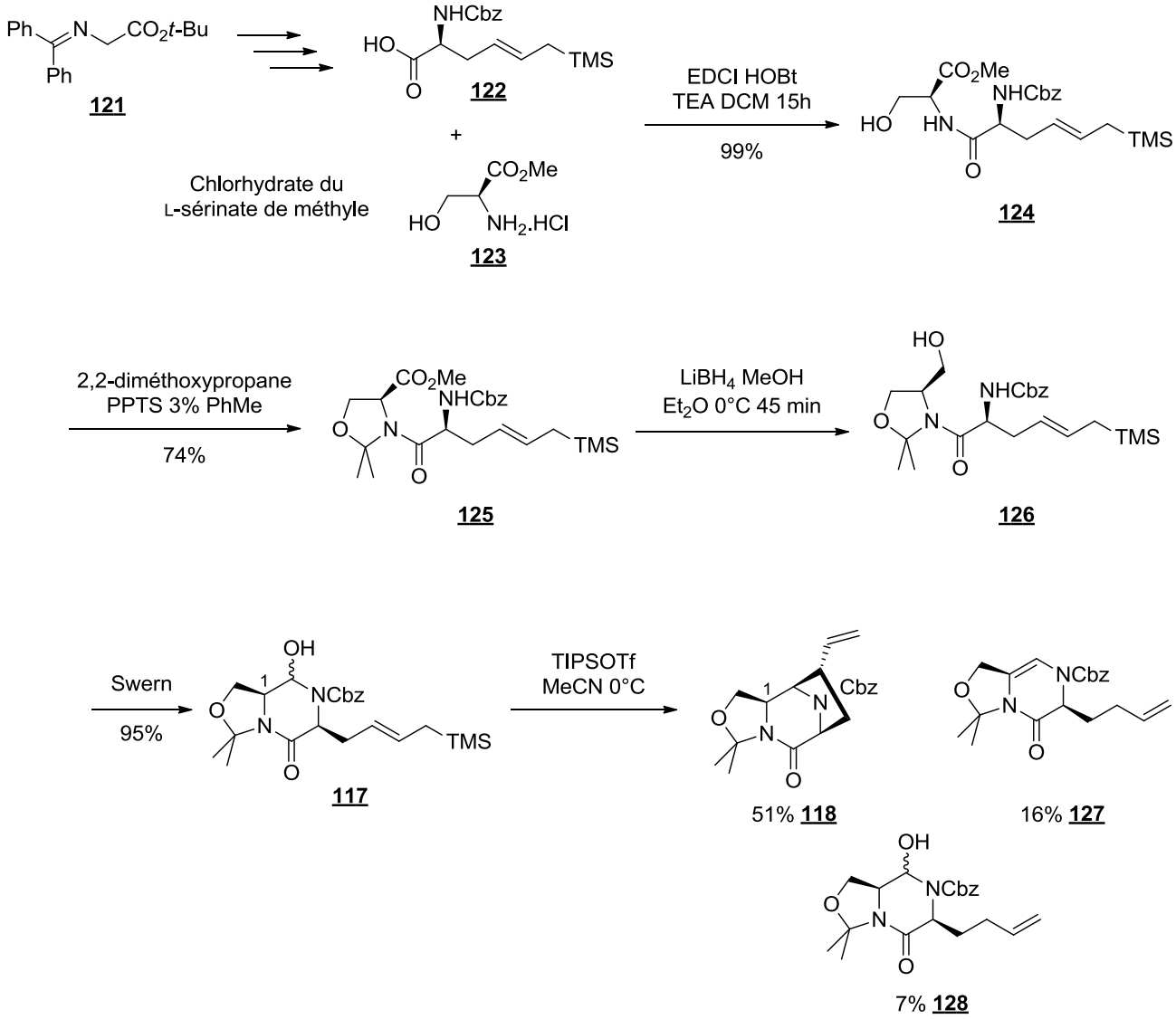


Schéma 35 : Travaux ultérieurs sur la synthèse du bicycle.

Les deux composés **121** et **122** ont été couplés dans des conditions classiques pour fournir le dipeptide **124** avec un rendement quantitatif. Le β-amidoalcool a été protégé par un *iso*-propylidène dans des conditions de transacétalisation avec du 2,2-diméthoxypropane, ce qui a permis de réduire l'ester par un borohydrure modifié.[50] Puis l'alcool a été oxydé en aldéhyde et est cyclisé *in situ* avec le carbamate bien placé pour former la pipérazinone **117** stable, précurseur du diazabicyclo[3.2.1]octane **118**. Lors d'une première courte étude, quelques essais de cyclisations avaient conduit uniquement à des composés de déshydratation et/ou protodésilylation. Aucune trace de produit cyclisé n'avait été observée. Pour expliquer ces résultats, il avait alors été postulé que le problème provenait de l'encombrement apporté par l'atome de carbone 1. C'est pourquoi l'épimère de **117**, provenant de la D-sérine avait été synthétisé. Dans ce cas là, la cyclisation fonctionnait

[50] K. Soai, A. Ookawa, *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 4000-4005.

avec un rendement de 51% dans le dichlorométhane à -78 °C grâce au trifluorure de bore éthérate. Un monocristal de l'épimère avait alors été obtenu confirmant ainsi la stéréochimie de cette cyclisation. Malheureusement, les tentatives d'inversion de la configuration post-cyclisation ont été vaines. Il a donc été décidé de réessayer avec le composé possédant la bonne configuration. Après une étude approfondie, faisant varier l'acide, le solvant, la température et la dilution, la cyclisation a pu être réalisée avec succès lorsque le triflate de tri-*iso*-propylsilyle fraichement distillé fut utilisé à 0 °C dans l'acétonitrile. Malheureusement ce produit a toujours été isolé avec le composé **128** (7% de rendement) résultant de la protodésilylation de l'allylsilane ainsi que du composé **127** (16% de rendement) issu de la même protodésilylation en plus d'une déshydratation. Les travaux de W. N. Speckamp et H. Hiemstra indique que dans les cas de cyclisations difficiles (ce qui est le cas ici car le bicycle est très tendu), la protodésilylation intervient plus rapidement que l'addition nucléophile.[51] L'introduction d'une base (pyridine, 2,6-lutidine) dans le milieu réactionnel n'a néanmoins pas non plus permis d'améliorer le rendement.

I. 1. B. Objectifs

N'étant pas satisfait de ces résultats, nous avons voulu changer de nucléophile pour éviter ces problèmes. L'éther d'énol silylé qui donne de bons résultats pour la synthèse de la quinocarcine et de l'aglycone de la lémomomycine fut choisit.[4b,37]

De plus, nous souhaitons améliorer l'efficacité et l'élégance de la synthèse en réduisant le nombre d'étape en particulier pour la préparation du synthon de départ. Nous avons envisagé d'utiliser une aziridine, ce qui pourrait avoir deux avantages :

- se libérer de l'utilisation du groupement protecteur *iso*-propylidène,
- connecter la partie Ouest avec la partie Est, en un minium d'étapes après la cyclisation, par ouverture de l'aziridine par un aryle organométallique.

I. 1. C. Analyse rétrosynthétique

Notre analyse rétrosynthétique fait intervenir une réaction de Pictet-Spengler tardive qui permettrait d'installer la partie Sud souhaitée (schéma 36). L'intermédiaire **131**

[51] (a) H. Hiemstra, W. J. Klaver, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153. (b) H. Hiemstra, M. H. A. M. Sno, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

proviendrait de l'ouverture de l'aziridine **132** par un nucléophile de type aryle organométallique adéquat. Le composé **132** comportant les cycles C et D serait alors l'intermédiaire commun avancé pour les 3 membres de la sous-famille de la quinocarcine. Ces deux étapes-clé tardives permettraient d'améliorer la synthèse envisagée.

Le tricycle **132** serait issu du composé **133** par une cyclisation de type 5-*endo*-trig entre l'éther d'énol silylé et un *N*-acylimmonium formé *in situ*. Ce bicycle serait synthétisé à partir de l'alcool primaire **134** provenant du β-amidoalcool **135** après une aziridination et réduction. Ce dipeptide proviendrait du couplage entre le L-sérinate de méthyle et l'aminoacide protégé non-naturel **136** dérivant de l'acide L-glutamique. Cette stratégie de synthèse aurait donc pour produits de départ 2 acides aminés naturels très facilement accessibles commercialement et de très bon marché.

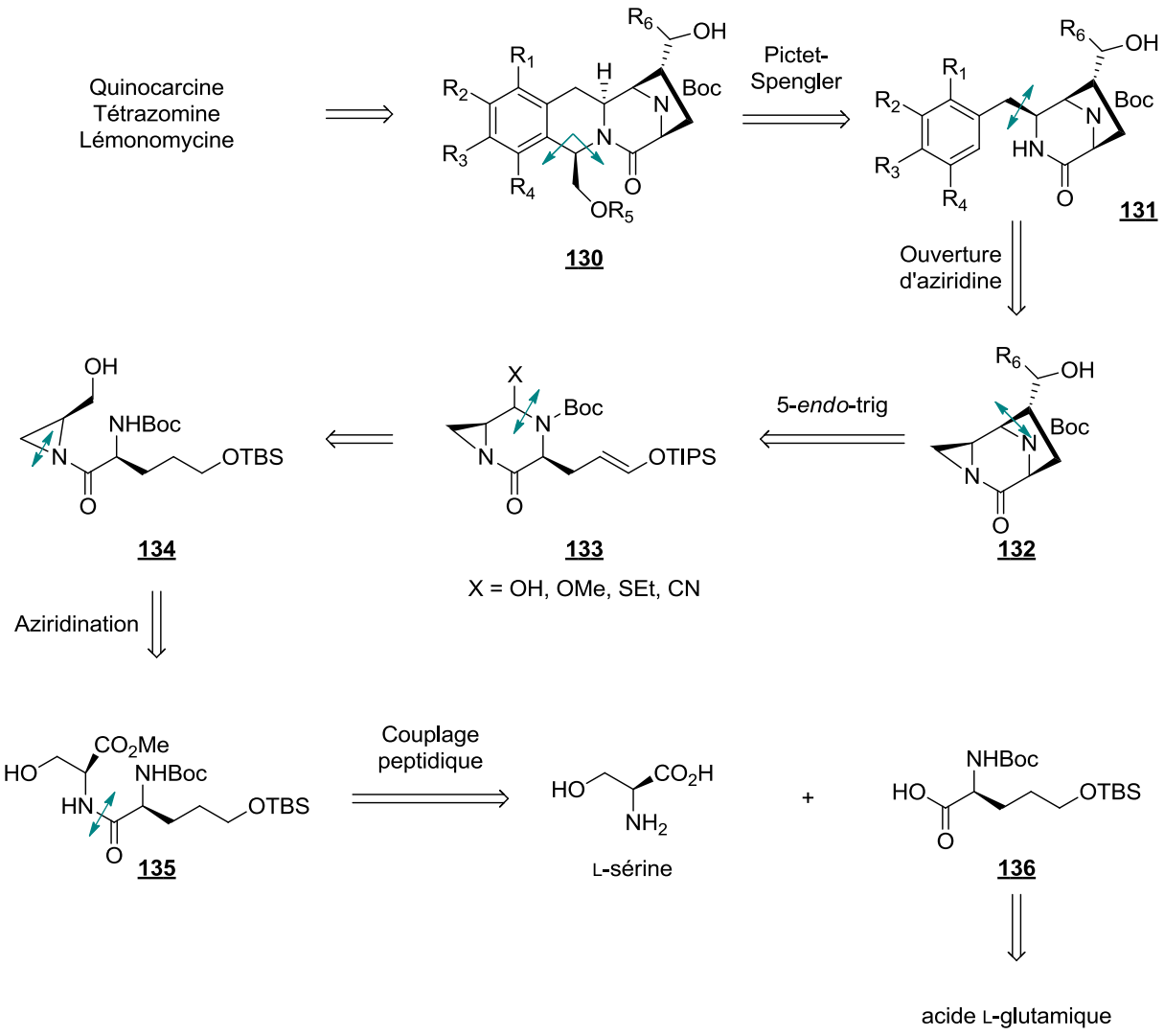


Schéma 36 : Analyse rétrosynthétique envisagée.

L'aziridine pourrait certainement induire beaucoup de tension au composé **132** qui peut rendre difficile la cyclisation. Si des problèmes sont observés, nous envisageons d'introduire la partie aromatique par ouverture de l'aziridine sur le composé **133** pour réduire cette éventuelle tension.

I. 2. Résultats et discussions

I. 2. A. Synthèse de l'acide **136**

La synthèse de l'acide **136** est décrite dans le schéma 37. L'acide L-glutamique est diestérifié puis protégé sous forme de Boc de manière monotopique. Le composé **137** n'est pas isolé, un second groupement Boc a été introduit immédiatement. Le rendement sur ces trois étapes est de 89%. Ce second groupement protecteur apporte assez d'encombrement pour pouvoir réduire régiosélectivement l'ester méthylique en bout de chaîne par l'action du DiBAl.[52,38] L'aldéhyde résultant est tout de suite réduit en alcool. Nous n'observons pas la formation de la lactone malgré les conditions basiques. L'utilisation d'un sel de cérium (III) permet le clivage de l'imide en carbamate **140** et ensuite l'alcool est protégé sous forme d'éther de silyle. Le rendement sur les 4 étapes est de 66%. Enfin, la saponification de l'ester par la lithine dans un mélange THF/eau à 0 °C conduit à l'acide souhaité sans racémisation.

[52] (a) G. Kokotos, J. M. Padron, T. Martin, W. A. Gibbons, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 3741-3744. (b) Y. Jia, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834.

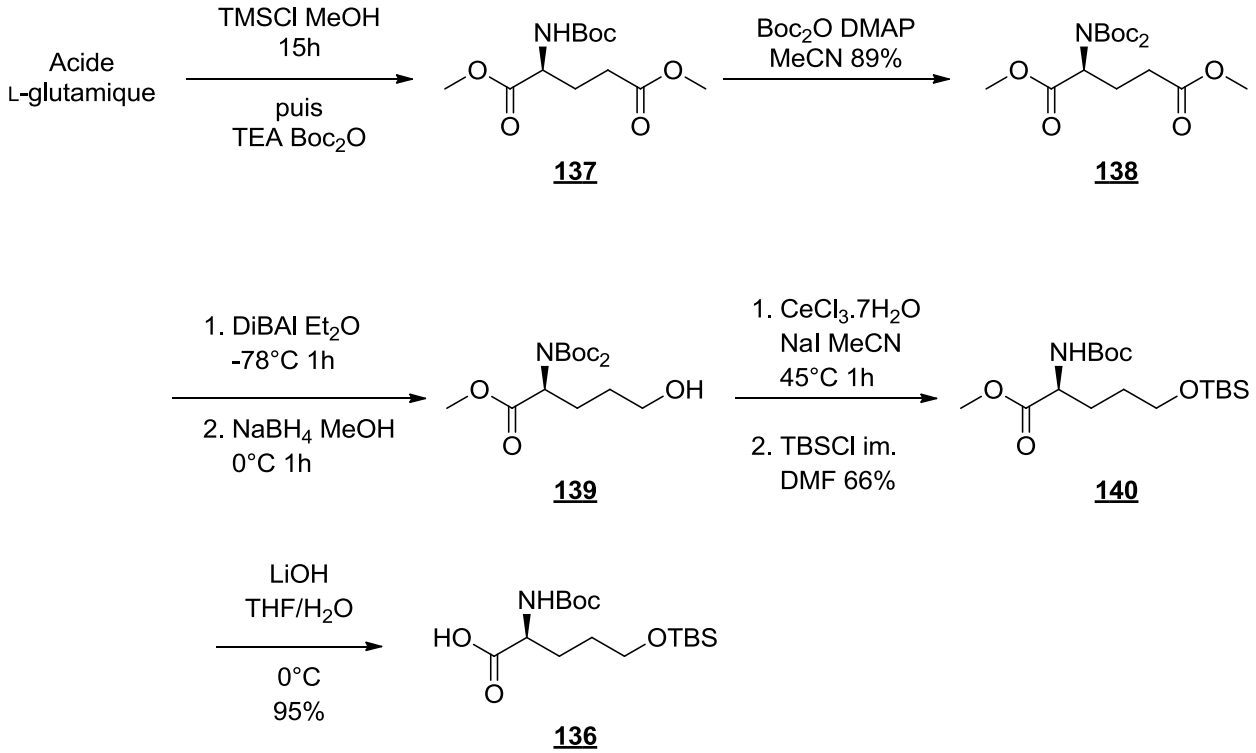


Schéma 37 : Synthèse de l'acide **136**.

I. 2. B. Couplage peptidique avec un dérivé de sérine

Cet acide est couplé au (S)-sérinate de méthyle dans des conditions classiques pour obtenir l'amide **135** avec un rendement de 91%. Nous n'observons pas de couplage entre l'acide et l'alcool, ni d'épimérisation.

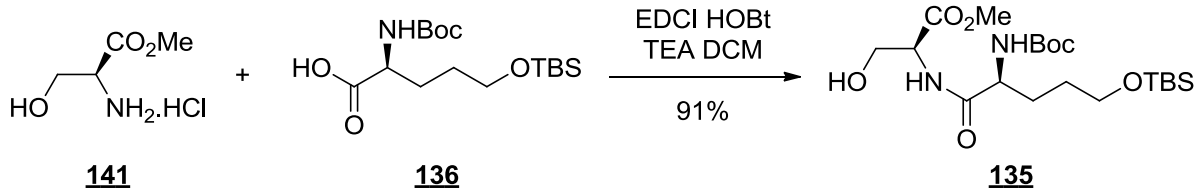


Schéma 38 : Couplage peptidique.

I. 2. C. Aziridination

I. 2. C. a. Aziridination à partir de β-aminoalcools

Les β-amidoalcools sont d'importants précurseurs d'aziridines énantiopures.[53] D'une manière générale, les aziridines *N*-protégées sont stables, moins basiques et plus faciles à ouvrir par un nucléophile. Ce sont des synthons de choix en chimie organique.

[53] (a) Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis, A. K. Yudin, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, 2006. (b) D. Tanner, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *6*, 1319-1328 (c) D. Tanner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619 (d) H. M. I. Osborn, J. Swenney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715. (e) A. Padwa, S. S. Murphree, *Arkivoc* **2006**, *III*, 6-33.

La méthode la plus simple de formation d'aziridines à partir d'alcool est la substitution nucléophile intramoléculaire après transformation de l'alcool en meilleur groupement partant. Par exemple, lorsque l'alcool est transformé en sulfonate en conditions basiques, la réaction de formation d'aziridine a lieu *in situ* (schéma 39).

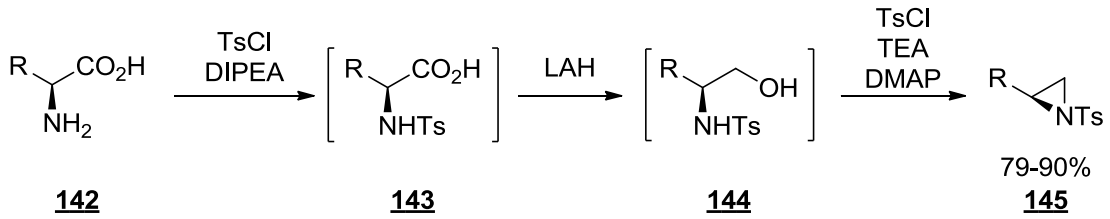


Schéma 39 : aziridination monotopique à partir d'acide aminé.[54]

Cependant, cette activation ne peut être utilisée pour les *N*-acyl ou *N*-carbamoyl aziridines. En effet, pour ces substrats, une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène du carbonyle est plus favorable que celle de l'atome d'azote et mène à la formation de l'oxazonolium **147**. Cette espèce réagit alors pour aboutir à l'oxazoline **148** ou à l'énamide **149** après β-élimination (schéma 40).

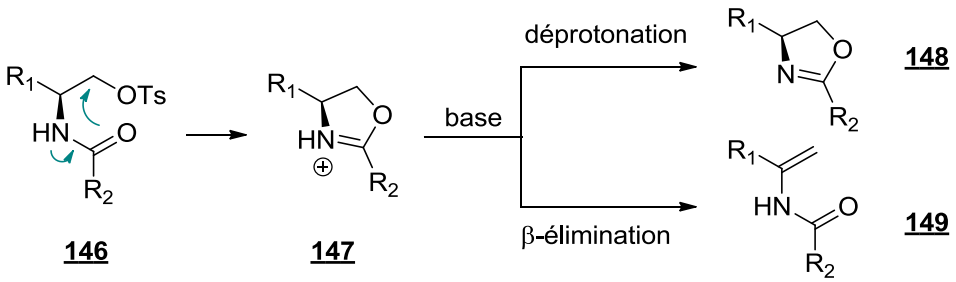


Schéma 40 : Aziridination en un seul pot à partir d'acides aminés.

La synthèse de *N*-acyl ou *N*-carbamoyl aziridines peut se faire grâce à la réaction de Mitsunobu.[55,56]

[54] M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41-44.
[55] (a) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaramn, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. (b) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.
[56] P. Wipf, C. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.

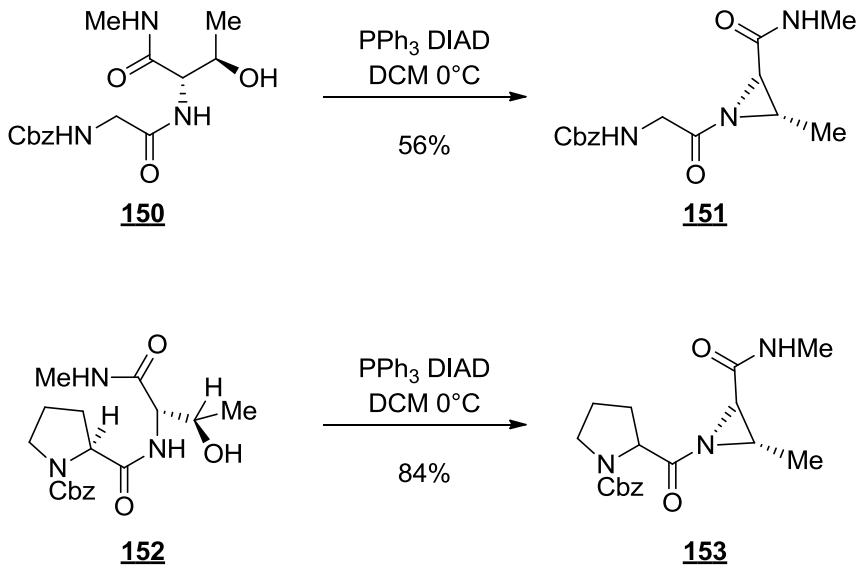


Schéma 41 : Aziridination par réaction de Mitsunobu.

I. 2. C. b. Tentatives d'aziridination du dipeptide **124**

Tout d'abord, nous avons testé des conditions classiques de Mitsunobu, le produit obtenu est l'amidoacrylate **154** avec un rendement de 50% (schéma 42). Nous avons néanmoins essayé les conditions de mésylation, sans plus de succès.

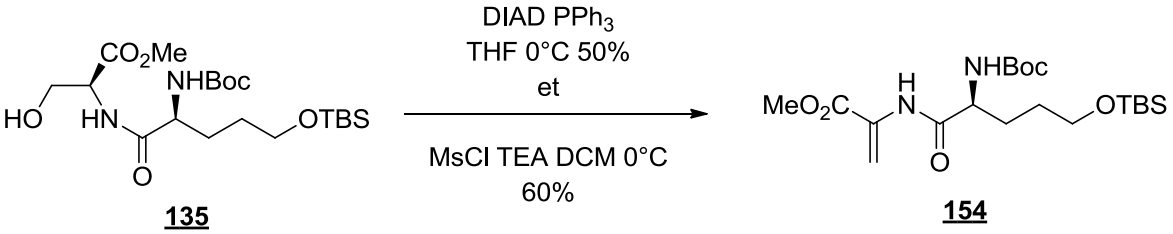
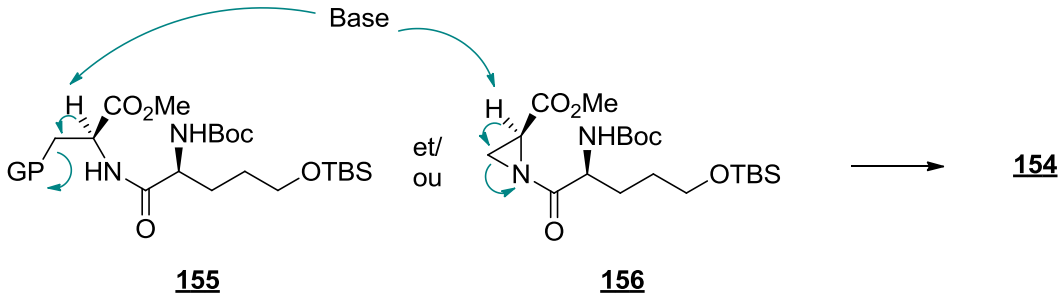


Schéma 42 : couplage peptidique.

Ce produit résulte d'une β-élimination sur l'intermédiaire **138** ou sur l'aziridine **139**. Dans les deux cas, le proton en α de l'ester semblerait être trop labile (schéma 43).



GP : groupement partant

Schéma 43 : β-élimination.

Nous avons donc envisagé de diminuer cette acidité en réduisant l'ester. Cependant, quatre étapes d'aménagements fonctionnels semblent nécessaires. Cette voie rallonge considérablement la synthèse, une autre stratégie a été envisagée. L'alcool précurseur de l'aldehyde de Garner étant disponible au laboratoire, nous avons choisi de synthétiser un nouveau partenaire amine pour le couplage peptidique.

I. 2. D. Synthèse d'une nouveau partenaire amine pour l'aziridination

L'aldéhyde de Garner est très facilement synthétisable depuis la sérine.[57]

Nous avons décidé de protéger orthogonalement l'alcool sous forme d'ester (schéma 39). Le composé **157** est acylé dans des conditions classiques puis déprotégé en présence d'acide chlorhydrique formé *in situ* pour mener au composé **158** avec un rendement de 86%. Cependant, ce composé s'est révélé être racémique. Cette racémisation a probablement lieu lors de la dernière étape par trans-acétalisation entre les deux alcools en catalyse acide. Nous pouvons nous affranchir de ce problème en utilisant un groupement protecteur plus gros, un benzoyle.

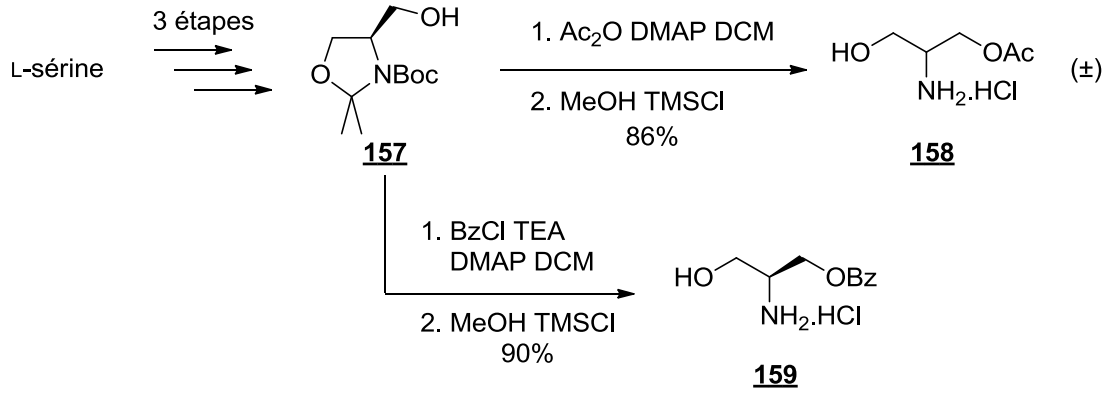


Schéma 44 : synthèse du partenaire amine.

Quelque temps plus tard, nous avons synthétisé le composé **159** sur plus grande échelle en suivant une procédure décrite dans la littérature depuis le (R)-sérinate de méthyle (schéma 45).[58]

[57] (a) P. Garner, J. M. Park *Org. Synth.* **1991**, *70*, 18. (b) P. Garner, J. M. Park, E. Malecki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4395-4398. (c) P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2609-2612.

[58] (a) H. Aït-Haddou, O. Hoarau, D. Cramailère, F. Pezet, J.-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699-707 (b) A. I. Meyers, W. Schmidt, M. J. McKennon, *Synthesis* 1993, 250-262.

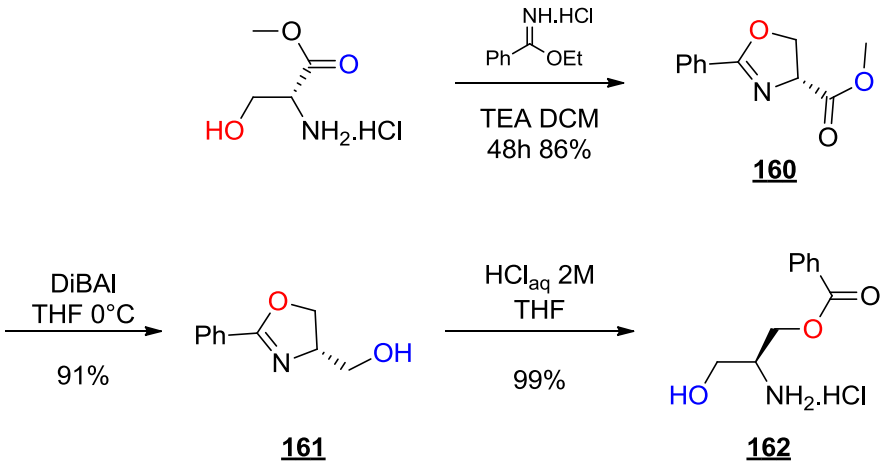


Schéma 45 : synthèse de **162** plus rapide.

I. 2. E. Aziridination par réaction de Mitsunobu

Le couplage de ce nouveau partenaire amine avec l'acide **136** se fait dans les mêmes conditions décrites précédemment avec un rendement de 84%.

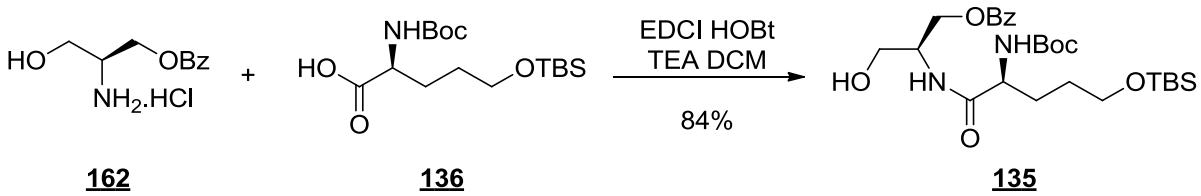


Schéma 46 : couplage peptidique.

Nous avons ensuite pu étudier la réaction de Mitsunobu pour synthétiser l'aziridine désirée.

Lors de cette réaction, plusieurs produits peuvent se former en plus de l'aziridine (schéma 47). Le produit d'aziridination attendu **166** provient de l'attaque de l'atome d'azote de l'amide sur l'alcool activé. Dans le cas où l'amide ne serait pas assez nucléophile, on peut s'attendre à obtenir deux autres produits : l'hydrazide **167** et la pipérazone **168**. Heureusement, nous n'avons jamais observé la formation de ce dernier produit.

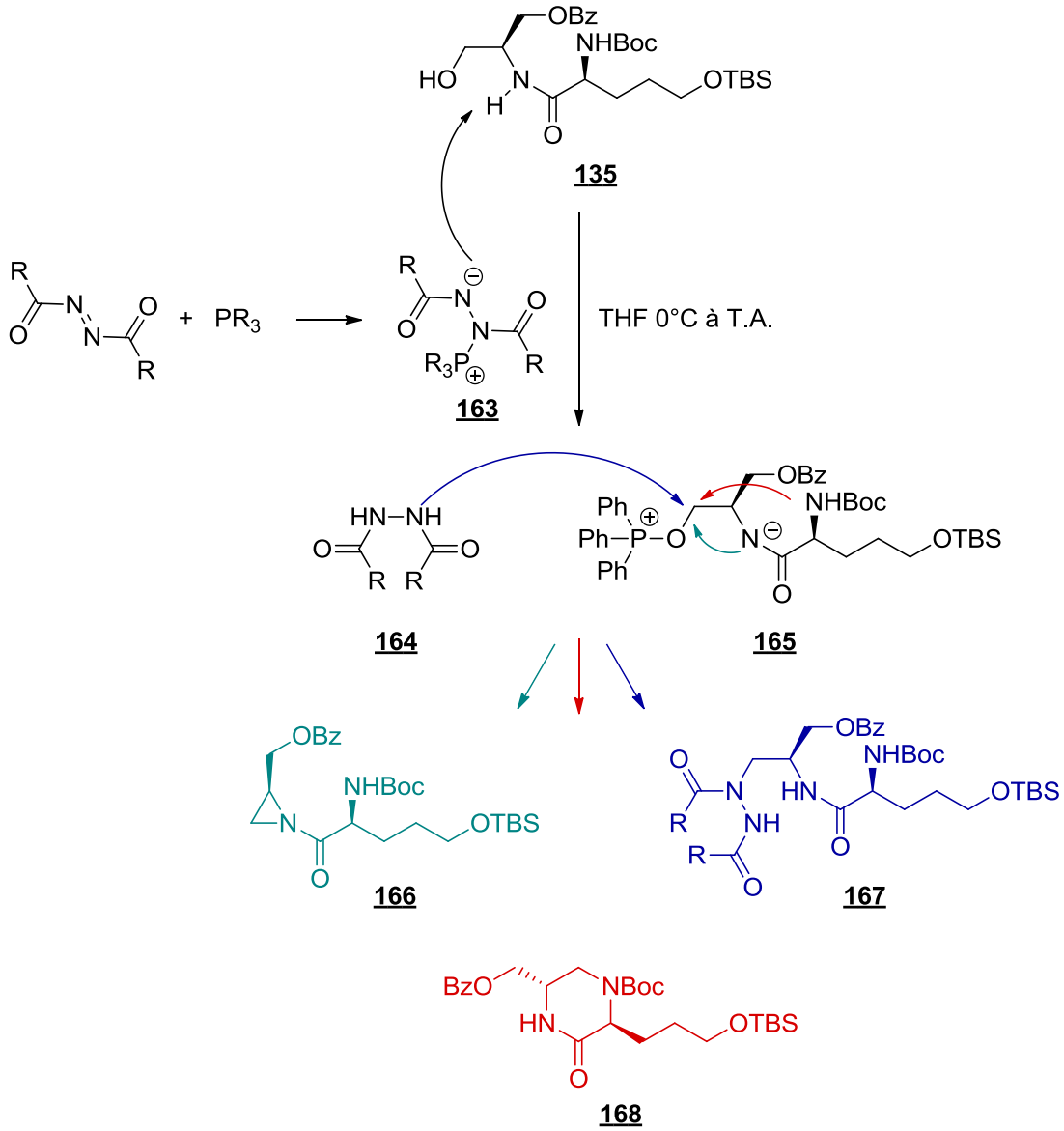


Schéma 47 : les différents produits possibles.

Les conditions classiques (DIAD PPh_3 THF, essai n °1 tableau 7) mènent à un mélange où la présence de l'aziridine à été confirmée par RMN du proton. Cependant lors de l'isolation, ce produit est contaminé par l'hydrazide qui provient du DIAD. La formation de cette hydrazide ainsi que de l'oxyde de triphénylphosphine en quantité stœchiométrique semble être un problème dans nos conditions. Ce qui a déjà été rapporté dans la littérature.

Tableau 7 : optimisation de l'aziridination par réaction de Mitsunobu.

essai	Conditions	Résultats
1	DIAD PPh_3 3 éq.	Présence de **166**, purification impossible
2	DTAD PPh_3 3 éq.	**166** rdt 62%, **167** présent
3	TMAD PPh_3 3 éq.	pas de **166**
4	DTAD PPh_3 2 éq. 0,01M	**166** rdt 89%

Pour pallier ce problème, différents diazocarboxylates ont été développés dans la littérature (schéma 48). Par exemple, le DTAD se décompose en produit gazeux après un lavage acide, de plus, il est légèrement moins polaire que le DIAD facilitant l'étape de purification chromatographique.[59] D'autre part, L'hydrazide issu du DCAD précipite facilement dans le dichlorométhane et sa polarité est très différente de l'hydrazide issu du DIAD.[60] Les réactifs de type **171** ont des temps de rétention très élevés sur silice greffée de cyclodextrine.[61] Enfin, le DMEAD est très intéressant car sa haute polarité lui permet d'être soluble dans l'eau, et sa synthèse est plus facile que le DIAD.[62]

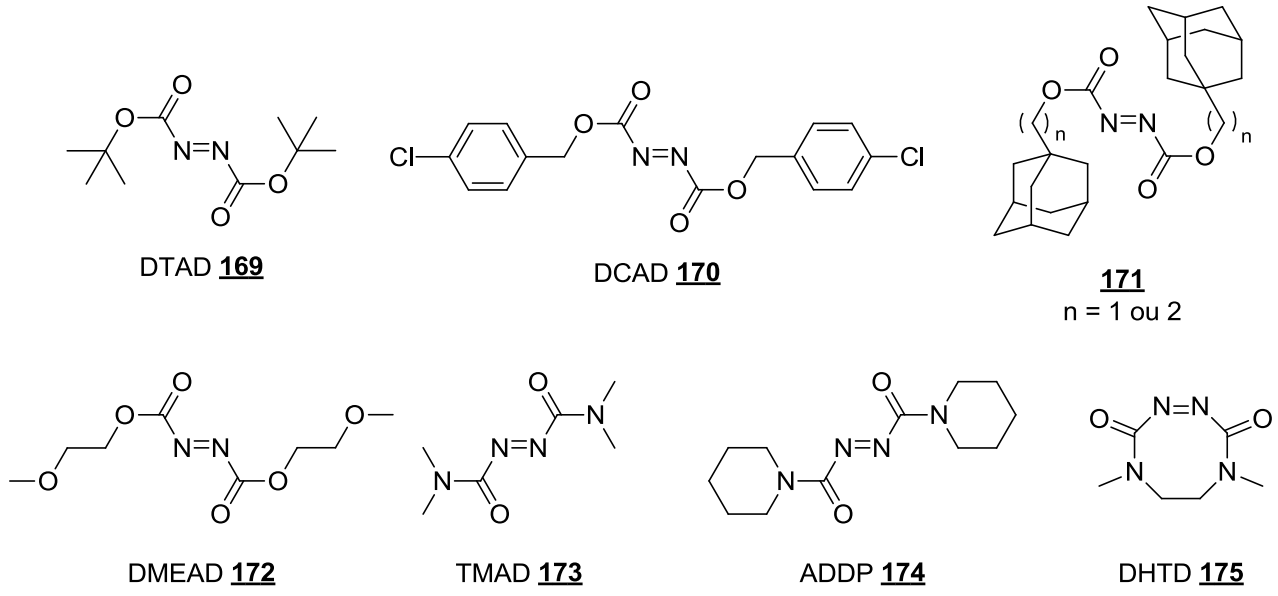


Schéma 48 : les différents réactifs diazo existants.

[59] M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497-4500.
[60] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, R. Corral, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069-5072 (Additions & Corrections: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 545).
[61] S. Dandapani, J. J. Newsome, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6653-6656.
[62] T. Sugimura, K. Hagiya, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 566-567.

Ainsi, en remplaçant le DIAD par le DTAD, le produit a pu être purifié sur colonne chromatographique. Le rendement a été de 62%. Nous avons observé la présence en quantité non-négligeable du produit **167** provenant de l'attaque de l'hydrazide sur l'alcool activé. Ce sous-produit se forme quand le nucléophile n'est pas assez acide.

Idéalement pour la réaction de Mitsunobu, le $pK_a^{H_2O}$ du nucléophile doit être inférieur à 11 pour que la bétaïne **163** (schéma 47) puisse déprotoner l'amide **135**. Depuis plusieurs années, des réactifs de type diazoamides tels que le TMAD,[63] l'ADDP[64] ou le DHTD[65] ont été conçus pour pouvoir employer des nucléophiles moins acides (pK_a allant jusqu'à 15). Il a été postulé par les auteurs que le fort caractère éléctrodonneur de la partie NR_2 augmente la basicité de la bétaïne. Ces composés diazoamides sont donc éléctro-enrichis et donc moins éléctrophiles. C'est pourquoi ces réactifs sont utilisés en association avec la tri-*n*-butylphosphine plus nucléophile que la triphénylphosphine.

Néanmoins, l'utilisation de TMAD avec la tri-*n*-butylphosphine ne nous a pas donné de résultats satisfaisants. Finalement, l'utilisation de DTAD à une concentration de 0,01 mol/L aboutie au meilleur rendement, 89%. Dans ces conditions, nous n'observons pas le composé **167**, cette dilution importante permettant de favoriser la S_N2 intramoléculaire de l'amide et non la S_N2 intermoléculaire de l'hydrazide **164**.

I. 2. F. Essais d'oxydation en hémi-aminal

Après obtention de l'aziridine **166**, nous avons pu déprotéger l'alcool dans des conditions classiques avec un rendement quantitatif (schéma 49).

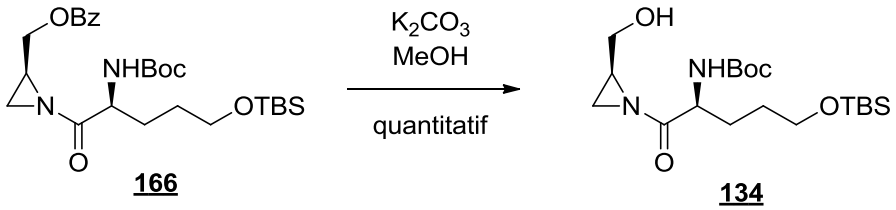


Schéma 49 : Déprotection de l'alcool.

Les conditions d'oxydation utilisées n'ont pas permis d'aboutir au composé cyclisé **176**, ni au composé acyclique **177**, ni aux produits d'ouverture de l'aziridine mais à des mélanges

[63] T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.* **1994**, 539-542.
[64] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.
[65] T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1955**, *36*, 2531-2534.

complexes inexploitables. Nous avons émis l'hypothèse que l'aziridine apportait trop de tension. Il est possible que l'alcool soit oxydé en aldéhyde qui pourrait être piégé ou non par le carbamate, néanmoins aucun de ces produits ne semblent être stable et ils se décomposeraient rapidement.

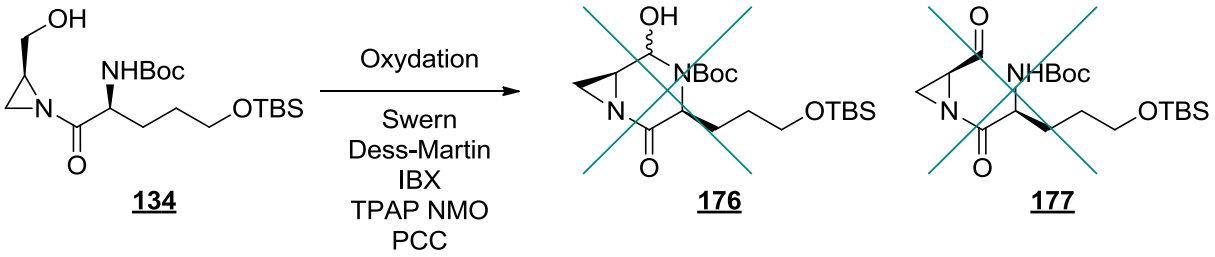


Schéma 50 : Echec d'oxydation.

Ne pouvant pas réaliser cette cyclisation, nous avons décidé d'abandonner cette stratégie. Cependant, nous avons tout de même essayé d'ouvrir l'aziridine par un aryle cuprate synthétisé *in situ* à partir du réactif de Grignard correspondant dans les conditions développées par J. E. Baldwin.[66] Ces conditions ont prouvé leur efficacité lors de la synthèse totale des renieramycines G et M ainsi que de la jorumycine par notre laboratoire.[67] Après benzylation de l'alcool, nous avons mis l'aziridine en présence de bromure de 3-méthoxyphénylmagnesium avec des quantités variables de complexe CuBr•DMS à différentes températures, en présence ou non d'acide de Lewis. L'aziridine s'est avérée inerte, aucun produit d'ouverture n'a jamais été obtenu.

[66] J. E. Baldwin, C. N. Farthing, A. T. Russell, C. J. Schofield, A. C. Spivey, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3761-3764.
[67] Y.-C. Wu, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5558-5561.

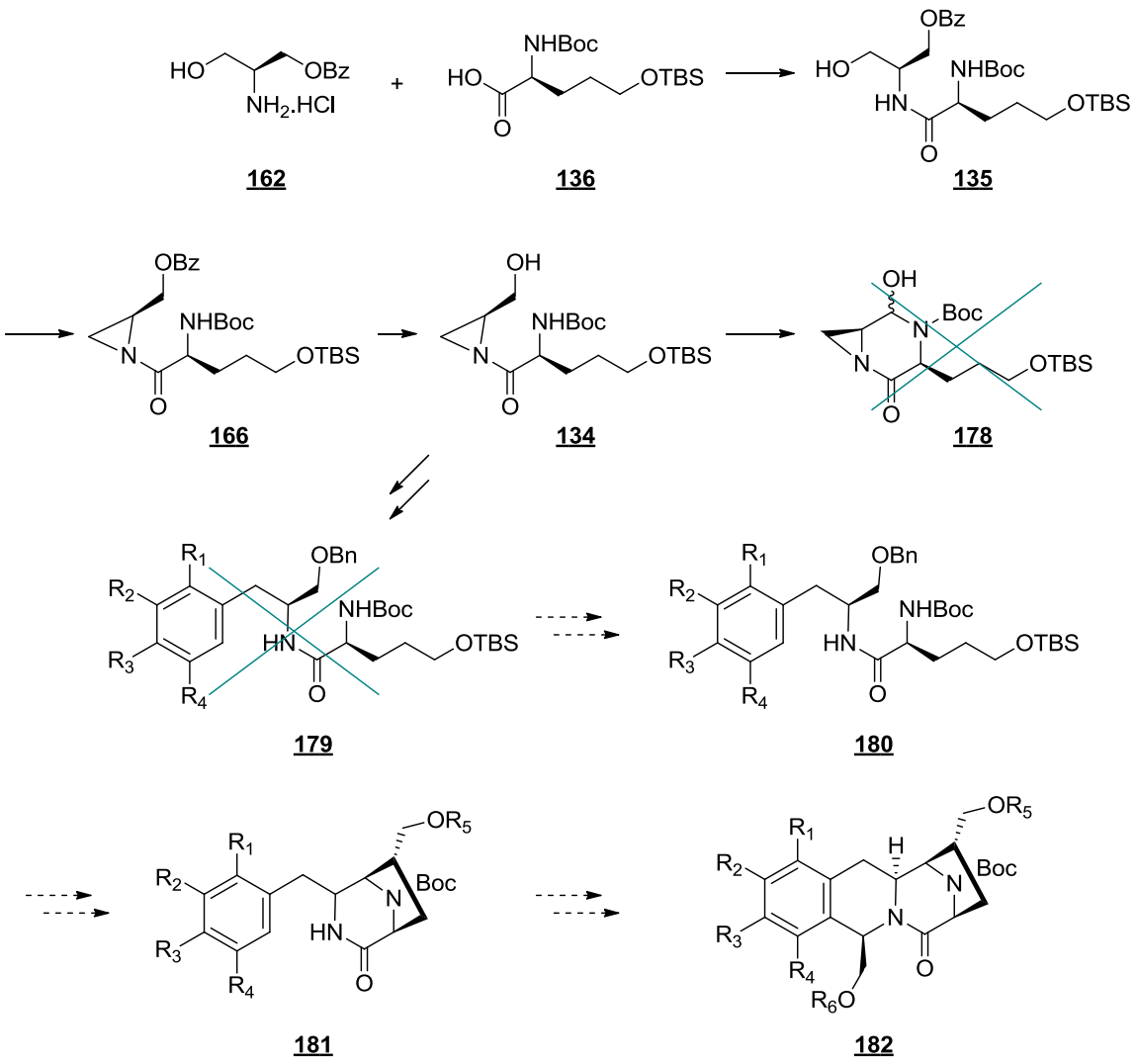


Schéma 51 : Echec de la stratégie avec une aziridine.

I. 3. Conclusions

Notre stratégie était basée sur l'utilisation d'une aziridine qui aurait permis d'introduire la partie Ouest de manière élégante et rapide après la cyclisation de type Mannich du cycle D par un éther d'énol silylé.

Après optimisation, l'aziridine **166** a pu être synthétisée à partir du produit de couplage entre le partenaire acide dérivé de l'acide L-glutamique **136** et le partenaire amine **162**, dérivé réduit du (R)-sérinate de méthyle.

Cependant, la synthèse n'a pas pu être poursuivie en raison des échecs de l'oxydation de l'alcool **134** en aldéhyde ou hémi-aminal.

La cyclisation de l'éther d'énol silylé sur le *N*-acylimmonium formé *in situ* n'a donc pas pu être étudiée.

Nous avons réenvisagé l'approche du schéma 35 (page 57) selon laquelle un *iso*-propylidène est utilisé pour protéger l'amidoalcool après le couplage peptidique. Nous espérons pouvoir confronter les deux types de cyclisation : par l'allylsilane et par l'éther d'énol silylé

II. Seconde stratégie : protection du β-amidoalcool sous forme d'iso-propylidène

La précédente stratégie qui utilisait une aziridine n'aboutissant pas aux résultats escomptés, nous sommes revenus sur la stratégie utilisée par mon prédécesseur pour la synthèse du diazabicyclo[3.2.1]octane (schéma 35 page 57).

II. 1. Stratégie de cyclisation par un allylsilane

II. 1. A. Optimisation de la protection *iso*-propylidène

Ayant l'acide **122** en quantité suffisante, nous avons recommencé la synthèse à partir du couplage peptidique pour obtenir l'amide **124** (schéma 52).

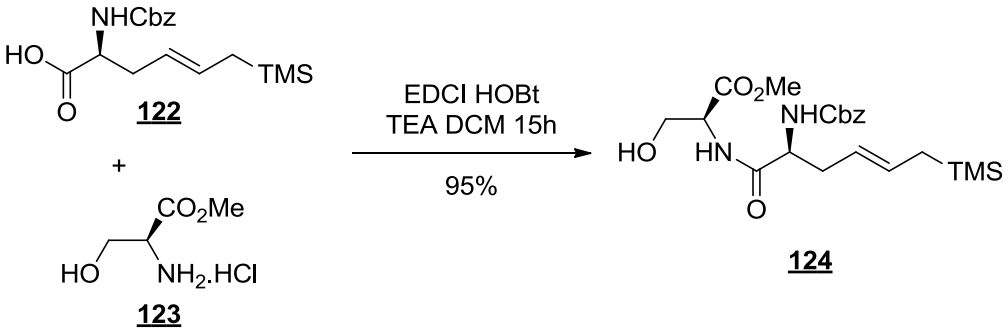


Schéma 52 : Couplage peptidique.

Ce β-amidoalcool peut alors être protégé sous forme d'un *iso*-propylidène (schéma 53).[68] Cependant, le premier essai effectué mène à un résultat surprenant (tableau 8, essai n ° 1) : le produit attendu **125** a été isolé avec un rendement de 17% et il reste 20% de produit de

[68] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd ed., New York, 1991.

départ **124**. Nous obtenons en plus 56% d'un produit identifié comme étant l'acétal intermédiaire **183**, l'amide n'ayant pas réagit. Remis en réaction, ce produit fournit 28% de produit attendu **125** supplémentaire, le rendement global est donc de 45%. Puis, nous avons essayé de l'optimiser.

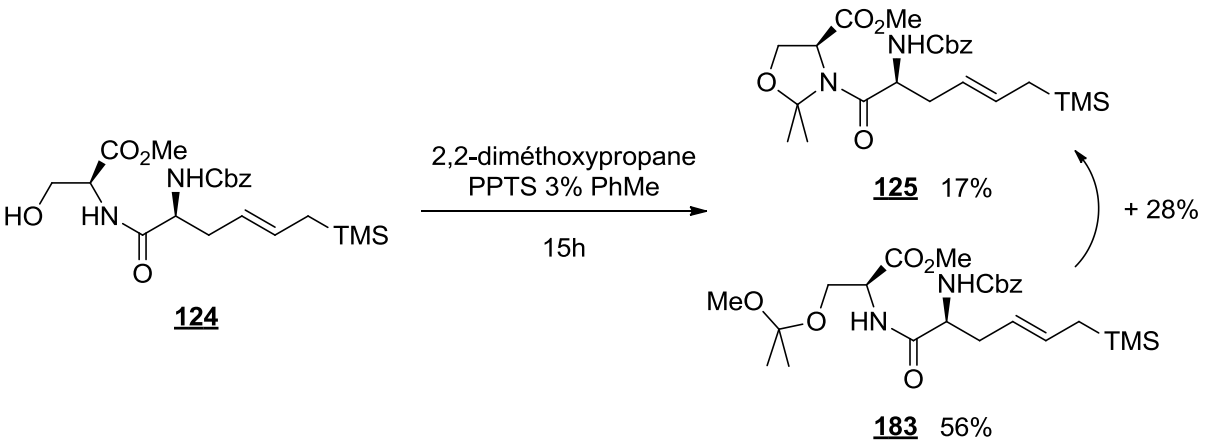


Schéma 53 : Protection du β-amidoalcool.

Tableau 8 : Optimisation de la protection du β-amidoalcool.

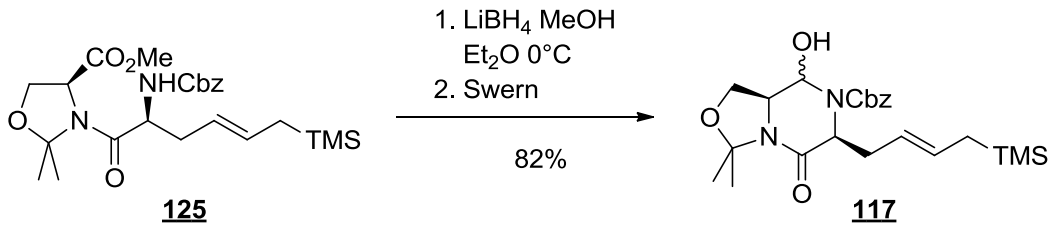
essai	Réactifs	Solvant °C	**125**[a]	**183**[a]	**124**[a]
1	PPTS 3%	DMP/PhMe 1 : 1 80 °C	17%[b]	56%	20%
2	PPTS recrist. 3%	DMP distillé/PhMe 1:1 80 °C	-[c]	-	-
3	CSA 3%	DMP/PhMe 1 : 1 80 °C	-[c]	-	-
4	$BF_3.Œt_2$ 7%	DMP 9 éq., acétone T.A.	-[d]	-	-
5	PPTS 3%	DMP 9 éq., acétone 56 °C	faible quantité	majoritaire	faible quantité
6	CSA 10%, 2-méthoxypropène 2,5 éq.	DCM T.A.	faible quantité	majoritaire	faible quantité
7	CSA 10%, 2-méthoxypropène 2,5 éq.	DCM 0 °C	faible quantité	majoritaire	faible quantité
8	PPTS 3%	DMP 83 °C 3 jours	20%	67%	12%
9	PPTS 1%	DMP/PhMe 3:1 80 °C 4 j.	45%	37%	17%
10	PPTS 1%	DMP/PhMe 3:1 Micro-onde 80 °C 200W	faible quantité	majoritaire	faible quantité
11	PPTS 1%	DMP/DMSO 3:1 80 °C	-[c]	-	-
12	PPTS 1%	DMP 80 °C 15 h Puis PhMe 110 °C	55%	-	10%

[a] Rendement isolé ; [b] + 28% de **125** en remettant les 56% de **183** dans les conditions réactionnels ; [c] Dégradation majoritaire ; [d] pas de réaction.

Dans un premier temps, nous avons purifié nos réactifs, ce qui mène à un mélange inexploitable (essai n °2). Le résultat a été identique lorsque l'acide camphore sulfonique a été utilisé à la place du PPTS (essai n °3). Dans des conditions plus classiques de protection *iso*-propylidène (essai n °4), il n'y a pas de réaction. En échangeant le toluène par de l'acétone, l'acétal intermédiaire est toujours largement majoritaire. Les mêmes résultats ont été obtenus avec le 2-méthoxypropène (essais n ° 6 et 7) ou sans toluène (essai n °8).
En revanche, si on baisse la charge catalytique de PPTS à 1%, on augmente le temps de réaction à 3 jours ainsi que le *ratio* DMP/Toluène, alors le rendement du produit attendu **125** est presque trois fois supérieur (essai n °9). Une tentative aux micro-ondes n'a pas permis d'améliorer les résultats (essai n °10). L'emploi de DMSO à la place de toluène afin d'augmenter la dispersion de charge du milieu réactionnel n'a conduit qu'à de la dégradation (essai n °11).
Enfin, c'est en chauffant à 110 °C pendant 15 heures que nous avons obtenu le meilleur rendement (55%).

II. 1. B. Des problèmes de cyclisation

Une fois le produit protégé, nous avons pu élaborer l'hémi-aminal **117** par une séquence de réduction de l'ester avec du borohydrure modifié et oxydation de Swern de l'alcool (schéma 54).

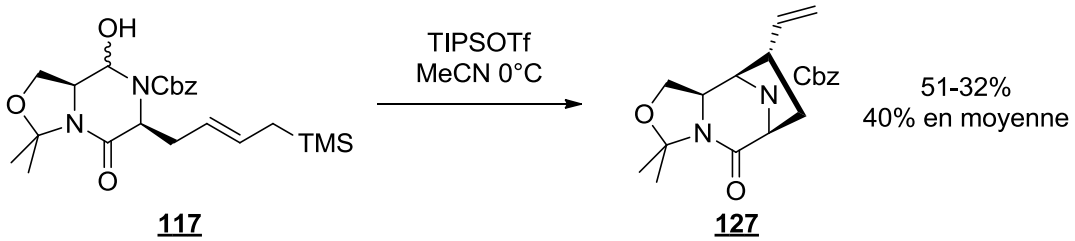


125 **117**

Schéma 54 : Formation de l'hémi-aminal **162**.

La cyclisation de type Hosomi-Sakurai sur le précurseur **117** a été optimisée par mon prédécesseur.[48] Après une optimisation des conditions de réaction (effet de température, de solvant, variété d'acides), l'utilisation du TIPSOTf dans l'acétonitrile à 0 °C a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement satisfaisant. Cependant, cette réaction s'avère être non-reproductible et peu efficace : les rendements variant entre 51 et 32%, avec un moyenne à 40%. Ces faibles rendements sont dus à la formation de nombreux produits secondaires. Deux des ces produits ont été identifiés comme provenant de la

protodésilylation et/ou de la tautomérie du *N*-acylimmonium en éndiamide (composé **128** et **129** schéma 35 page 57). De plus, il est très difficile d'obtenir le TIPSOTf pur sans contamination par l'acide triflique. Or, il semble que la présence d'acide triflique favorise le produit de désilylation.[69]



117 **127**

Schéma 55 : Formation du bicycle.

En conclusion, deux étapes semblent peu efficaces dès le début de la synthèse :

a) La protection du β-amidoalcool qui ne dépasse pas 55%,
b) La cyclisation non-reproductible avec un rendement moyen de 40%.

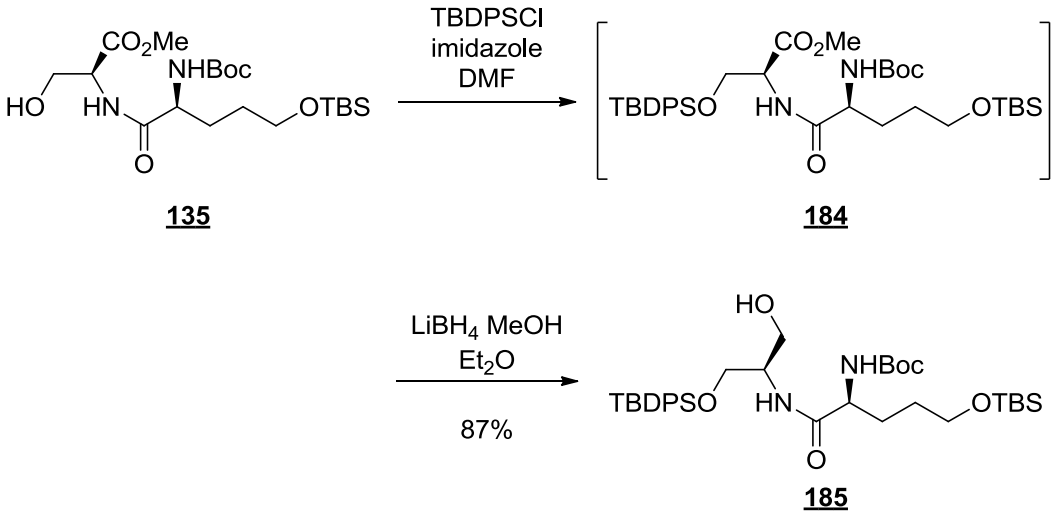
Les premières étapes d'une synthèse totale doivent être efficaces, fiables et reproductibles sur grosse échelle afin d'avoir une quantité suffisante pour étudier les étapes suivantes. Dans notre cas, il resterait une dizaine d'étapes après cette cyclisation pour éventuellement terminer cette synthèse totale. C'est pourquoi, nous avons décidé de stopper ici cette approche pour privilégier une cyclisation d'un éther d'énol silylé qui a fait ses preuves dans d'autres synthèses. [24g ,40]

II. 2. Stratégie de cyclisation par un éther d'énol silylé

II. 2. A. Protection acyclique

Au vu des mauvais rendements pour la protection sous forme d'acétonide, nous avons tenté une protection acyclique du composé **135** par un TBDPS (schéma 56). L'éther de silyle est installé dans les conditions classiques.[70] Cette étape étant propre, nous avons réduit directement l'ester par action d'un borohydrure modifié *in situ*. Le rendement sur les deux étapes est de 87%

[69] Il avait été essayé d'ajouter une base dans le milieu, sans succès.
[70] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

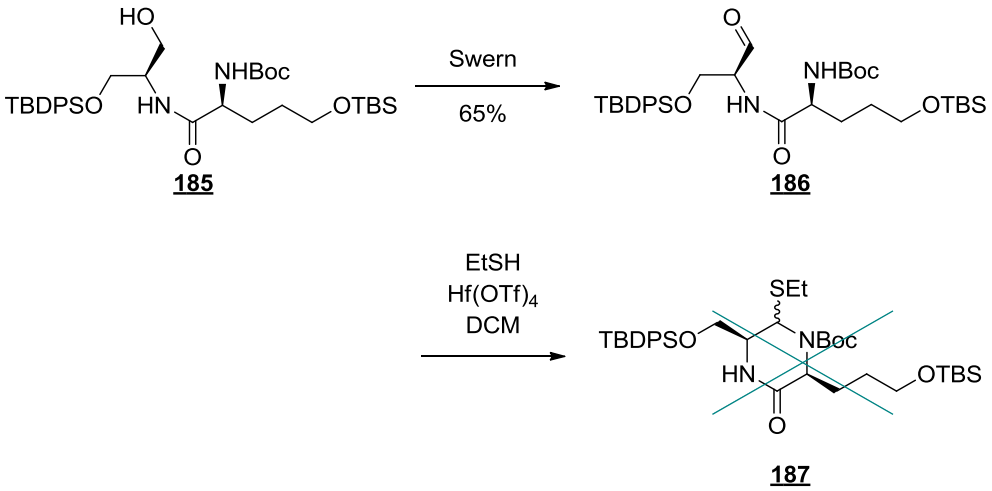


135 184 185

Schéma 56 : Protections acycliques.

II. 2. B. Vers l'hémi-aminal

L'alcool **185** subit ensuite une oxydation de Swern. Cependant, le produit obtenu est l'aldéhyde ouvert, avec un rendement de 65%. Il n'y a aucune trace du produit cyclisé en hémi-aminal.



185 186 187

Schéma 57 : Echec de l'obtention de l'hémi-aminal.

L'oxydation de Dess-Martin n'a pas non plus permis d'obtenir l'hémi-aminal souhaité. Dans les conditions mises au point au laboratoire, cet aldéhyde n'a pas pu être cyclisé en thioaminal **187**.[35]

Nous avons alors pensé qu'une protection cyclique pourrait être nécessaire pour que l'hémi-aminal soit stable.

II. 2. C. Protection *iso*-propylidène

Nous avons donc décidé de protéger le produit de couplage **135** avec un acétonide. Malheureusement, en employant les conditions de protection optimisées nous avons obtenu seulement 30% de produit attendu et 23% d'acétal intermédiaire dans un mélange complexe (schéma 58). Ce composé est donc très sensible à ces conditions.

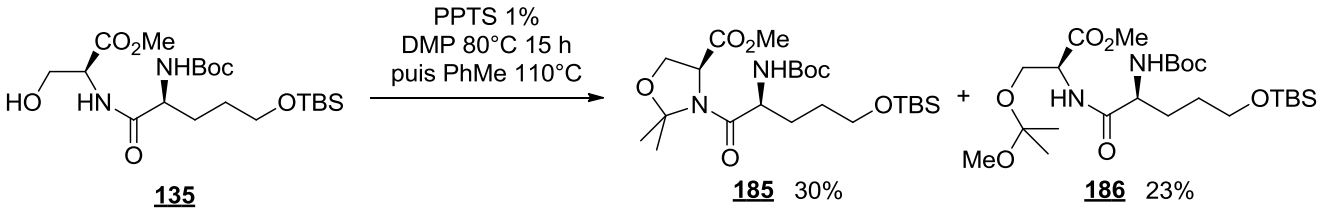


Schéma 58 : Protection *iso*-propylidène.

L'intervention d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'amide et l'ester pourrait expliquer ce manque de réactivité de l'amide (schéma 59).

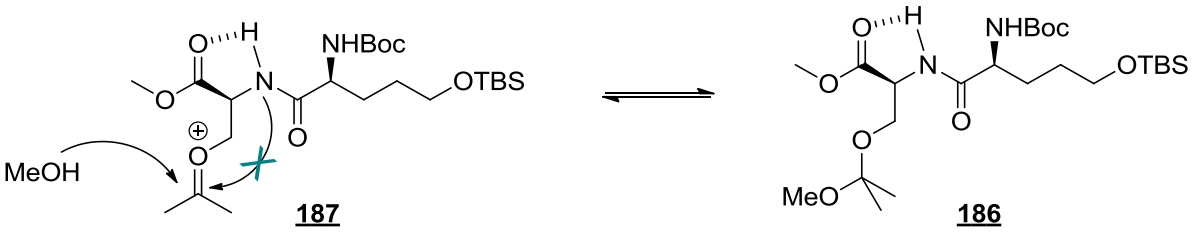


Schéma 59 : Liaison hydrogène rendant l'amide aréactif

Cette liaison hydrogène pourrait rigidifier la molécule et empêcher l'amide d'attaquer l'oxonium intermédiaire, le méthanol formé *in situ* s'additionnerait dessus pour former le composé **186**. Ce composé est donc en équilibre avec l'oxonium **187**. Nous avons donc envisagé d'utiliser le produit de couplage **135** où l'ester est réduit pour éviter cette liaison hydrogène (schéma 60).

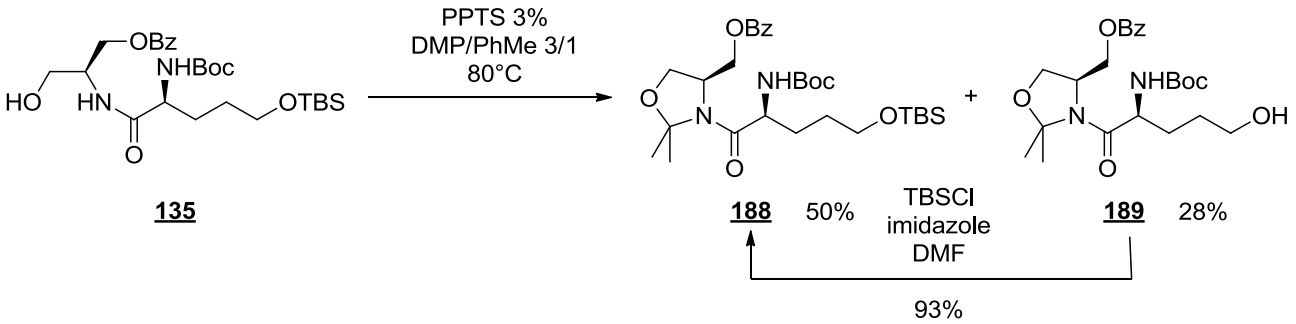
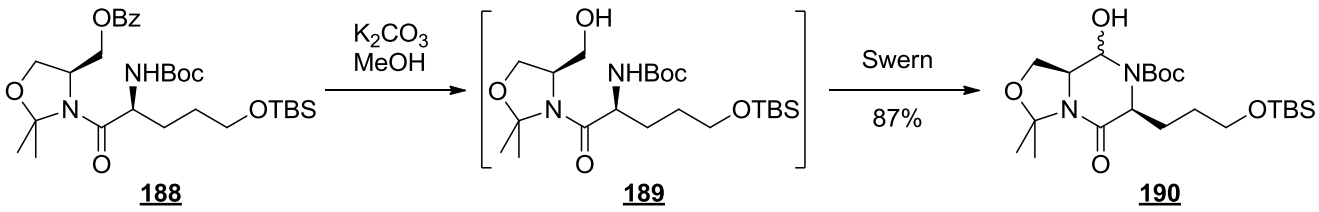


Schéma 60 : Protection *iso*-propylidène

En effet, dans ce cas-ci, le produit **145** a permis de préparer le composer protégé avec un rendement de 50%. De plus, l'alcool **189** déprotégé est aussi isolé avec rendement de 28%. Ce dernier est facilement reprotégé dans les conditions classiques décrites par E. J. Corey.[70] Ce résultat semble confirmer l'hypothèse de la liaison hydrogène intramoléculaire défavorable.

La méthanolyse du benzoate fournit l'alcool **189** très proprement, une réaction de Swern sans purification de l'intermédiaire mène bien cette fois-ci à l'hémi-aminal **190** avec un rendement de 87% sur les deux étapes (schéma 61). Cet hémi-aminal est stable et purifiable sur silice.



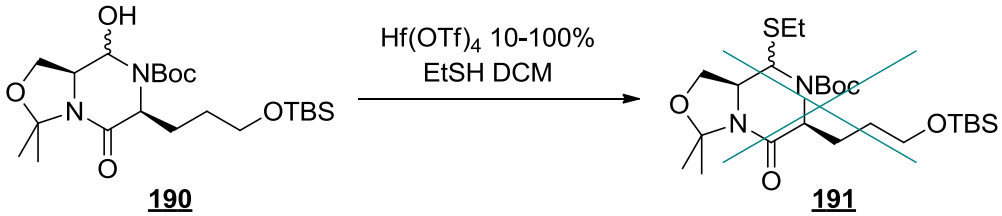
188 **189** **190**

Schéma 61 : Obtention de l'hémi-aminal

Lors des synthèses de la quinocarcine et de la lémonomycinone amide, la cyclisation du diazabicyclo[3.2.1]octane se faisait à partir d'un thioaminal. Nous devons donc transformer cette hémi-aminal en thioaminal.

II. 2. D. Essais de cyclisation à partir d'un N,O-aminal

Nous avons donc essayé de synthétiser le thioaminal dans les mêmes conditions que précédement. Malheureusement, quelque soit la quantité de triflate d'hafnium (III) utilisée, nous n'avons jamais isolé le produit désiré (schéma 62).



190 **191**

Schéma 62 : Echec de l'obtention thioaminal.

Nous avons alors méthylé le composé **190** en condition basique (rendement 74%) puis aménagé l'éther de silyle en éther d'énol silylé sans isoler les intermédiaires pour obtenir

le produit **193** avec un rendement de 76% sur les deux étapes (schéma 63). On peut noter que l'utilisation de TIPSOTf, dans le THF, n'interfère pas avec le N,O-aminal.[71]

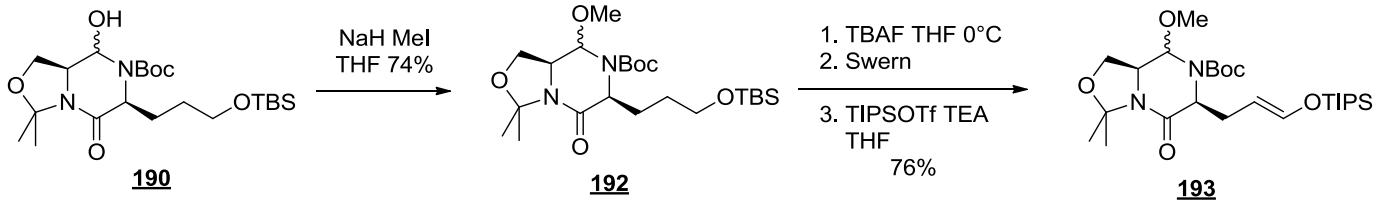


Schéma 63 : Synthèse du précurseur de cyclisation

Le composé **193** nous a permis d'étudier la cyclisation à partir d'un N,O-aminal. En effet, ce motif est bien connu pour être précurseur de *N*-acylimmonium dans de très nombreuses conditions acides.[72]

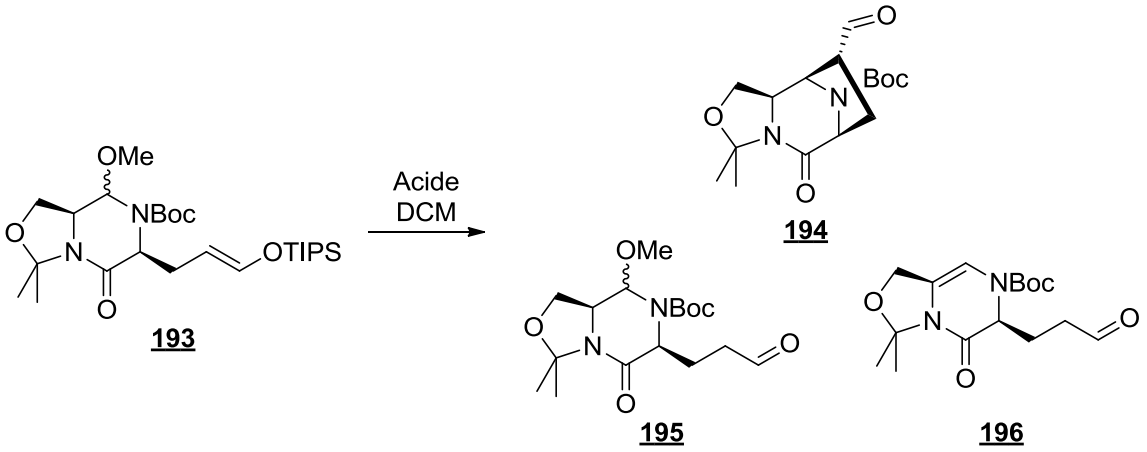


Schéma 64 : Échec de la cyclisation à partit du N,O-aminal.

[71] En effet, le TIPSOTf est connu pour activer la formation de *N*-acylimmonium à partir d'hémi-aminal ou aminal. Cf. références suivantes

[72] Pour une revue sur la formation de *N*-acylimmonium à partir de N,O-aminals : a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856. Pour des revues sur la formation de N-acylimmonium b) H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, UK, **1991**, vol. 2, pp 1047–1082. (c) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1431–1628. (d) J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2311–2352.

Tableau 9 : Essai de cyclisation.

Essai	Acide	Température	Observations / Résultats
1 et 2	$BF_3.Œt_2$ catalytique	0 °C et T.A.	**195**
3 et 4	$BF_3.Œt_2$ stœ.	-78 °C et 0 °C	
5	TIPSOTf, catalytique	T.A.	
6 et 7	TIPSOTF stœ.	0 °C et T.A.	
8 et 9	$Zn(OTf)_2$ stœ.	0 °C et T.A.	
10	$Yb(OTf)_3$ stœ.	0 °C	
11	$InCl_3$ stœ.	0 °C	**195** majoritaire **196** en petite quantité
12	$NbCl_5$ stœ.	0 °C	
13	$Sc(OTf)_3$ stœ.	0 °C	
14	PPTS stœ.	0 °C puis T.A.	**195**
15	HCOOH		**196** majoritaire **195** en petite quantité

Malgré différents essais, nous n'avons jamais isolé le produit bicyclique désiré **194** (tableau 9). Dans la majorité des cas, le produit de désilylation **195** a été obtenu comme produit majoritaire. Le produit **196** qui est issu de l'élimination du méthanol et tautomérie du *N*-acylimmonium en endiamide a été observé dans certains cas.

Etonnement, l'élimination du méthoxy semble plus lente que la désilylation de l'éther d'énol. Nous avons donc une association nucléophile/nucléofuge non adéquate pour cette transformation.

II. 2. E. Obtention d'un nouveau précurseur de cyclisation

La cyclisation à partir du N,O-aminal étant vaine, il nous a paru essentiel d'essayer de préparer le thioaminal. Après une rapide optimisation des conditions de synthèse, nous avons obtenu le thioaminal désiré. Dans notre cas, le triflate d'hafnium (IV) doit être utilisé en quantité stœchiométrique. Le méthanolate formé au cours de la réaction reste probablement complexé à l'hafnium et empêche son turn-over. Dans ces conditions l'alcool est déprotégé

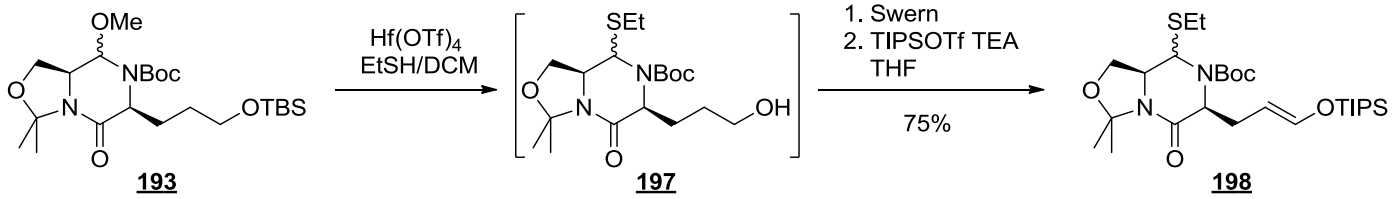


Schéma 65 : Synthèse du précurseur de cyclisation.

La formation de ce produit est assez propre pour l'engager directement dans la réaction de Swern puis la formation de l'éther d'énol silylé. En trois étapes successives, le précurseur de cyclisation **198** est formé avec un rendement de 75%.

II. 2. F. Cyclisation du diazabicyclo[3.2.1]octane

L'utilisation de triflate d'argent (I), de diphénylphosphate ou de TIPSOTf en quantité catalytique et/ou stœchiométrique mène à la désilylation de l'éther d'énol **199** sans élimination du thiol (schéma 66).

Dans notre cas, comme précédemment au laboratoire, c'est bien le tétrafluoroborate d'argent (I), très thiophile, qui permet la cyclisation à basse température dans le dichlorométhane. L'aldéhyde **200** obtenu n'étant pas très stable, nous l'avons réduit tout de suite en alcool **201** plus stable. Le rendement est de 54% sur les deux étapes. Pourtant, aucun produit secondaire de désilylation ou élimination/tautomérie n'a été observé cette fois-ci. Il faut noter que l'aldéhyde intermédiaire ne semble pas très stable.

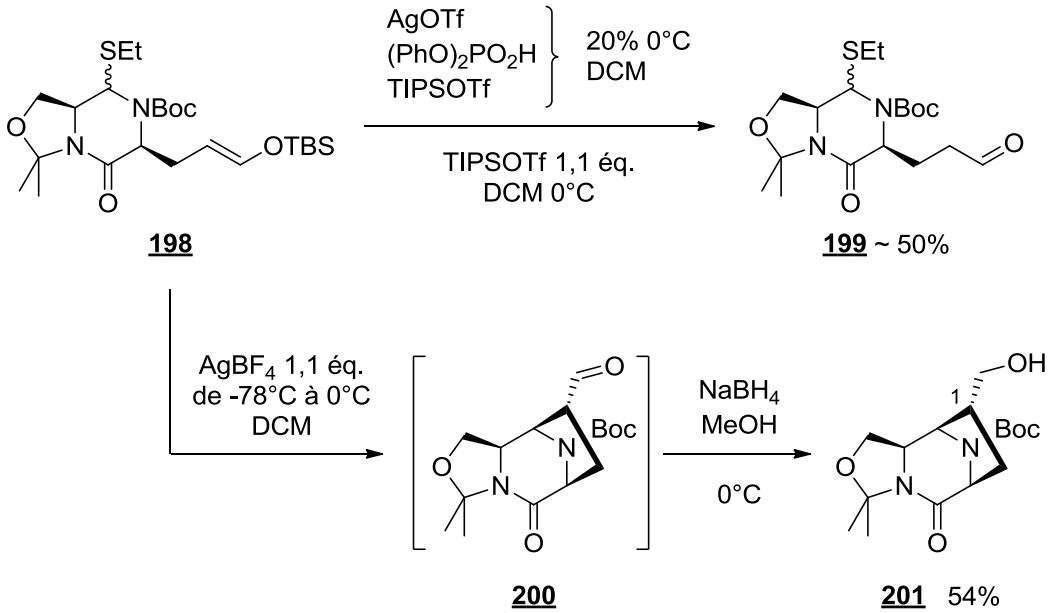
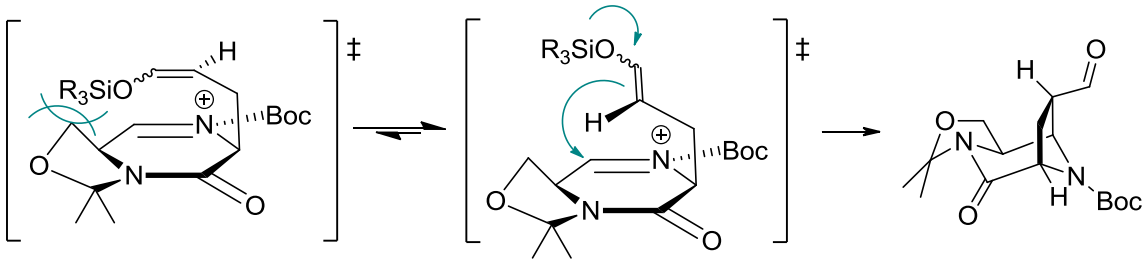


Schéma 66 : Obtention du bicycle **176**

Pour expliquer la bonne sélectivité de la cyclisation, deux modèles d'état de transition ont été proposés dans lesquels le cycle à 6 chaînons est quasi plan, en raison de l'hybridation sp^2 de 3 des 6 atomes de la pipérazinone. La jonction de cycle ne pouvant qu'être *cis*, l'attaque de l'éther d'énol silylé ne se fera que sur la face *Ré* de l'ion **202** ou **203**. La configuration du carbone asymétrique adjacent nouvellement formé est déterminée par la face d'attaque de l'éther d'énol silylé se présentant sur le *N*-acylimmonium. Les deux alternatives diffèrent par l'approche du bras contenant l'éther d'énol. L'état transition **203** est favorisé car il minimise les gênes stériques, et conduit au bicyclique avec la configuration observée.



202 **203** **200**

Schéma 67 : État de transition expliquant la diastéréosélectivité observée.

II. 3. Conclusions et perspectives

La stratégie menant au bicycle par une réaction de type Hosomi-Sakurai s'est avérée très difficile : le rendement de la protection du β-amidoalcool sous forme d'un *iso*-propylidène et la cyclisation de l'allylsilane sur le N-acylimmonium formé *in situ* ne donnent pas des résultats satisfaisants.

Nous nous sommes alors orientés vers une stratégie de cyclisation par un éther d'énol silylé. La protection du β-amidoalcool a pu être grandement améliorée en réduisant l'ester présent dans la molécule (rendement de la protection : 74%). Nos diverses essais de protection du β-amidoalcool nous ont appris qu'une protection cyclique est primordiale pour obtenir cet hémi-aminal. Celui-ci requiert d'être méthylé en N,O-aminal pour pouvoir être transformé en thioaminal, essentiel pour la cyclisation.

Le composé bicyclique **201** a finalement été obtenu grâce à une cyclisation de type Mannich d'un éther d'énol silylé sur un *N*-acylimmonium formé *in situ* à partir d'un thioaminal, suivie d'une réduction de l'aldéhyde. La cyclisation est totalement diastéréosélective. Aucun produit secondaire n'a été obtenu pour cette réaction, cependant

le rendement ne dépasse pas 54%. L'aldéhyde intermédiaire semble être instable. C'est pourquoi nous avons l'intention d'essayer d'améliorer le rendement en réduisant l'aldéhyde *in situ* directement après la cyclisation avec, par exemple, du triacétoxyborohydrure de sodium ou du cyanoborohydrure de sodium.

Pour la suite, c'est la lémonomycine qui nous intéresse le plus dans un premier temps.[73] La suite de la synthèse consiste en la déprotection sélective de l'*iso*-propylidène. La partie aromatique peut être connectée par le Sud grâce à une alkylation de l'amide. La partie Nord de la molécule pourrait être cyclisée par une réaction de Mannich phénolique. Enfin, le lemonose serait installé par une réaction de glycosilation diastéréosélective.

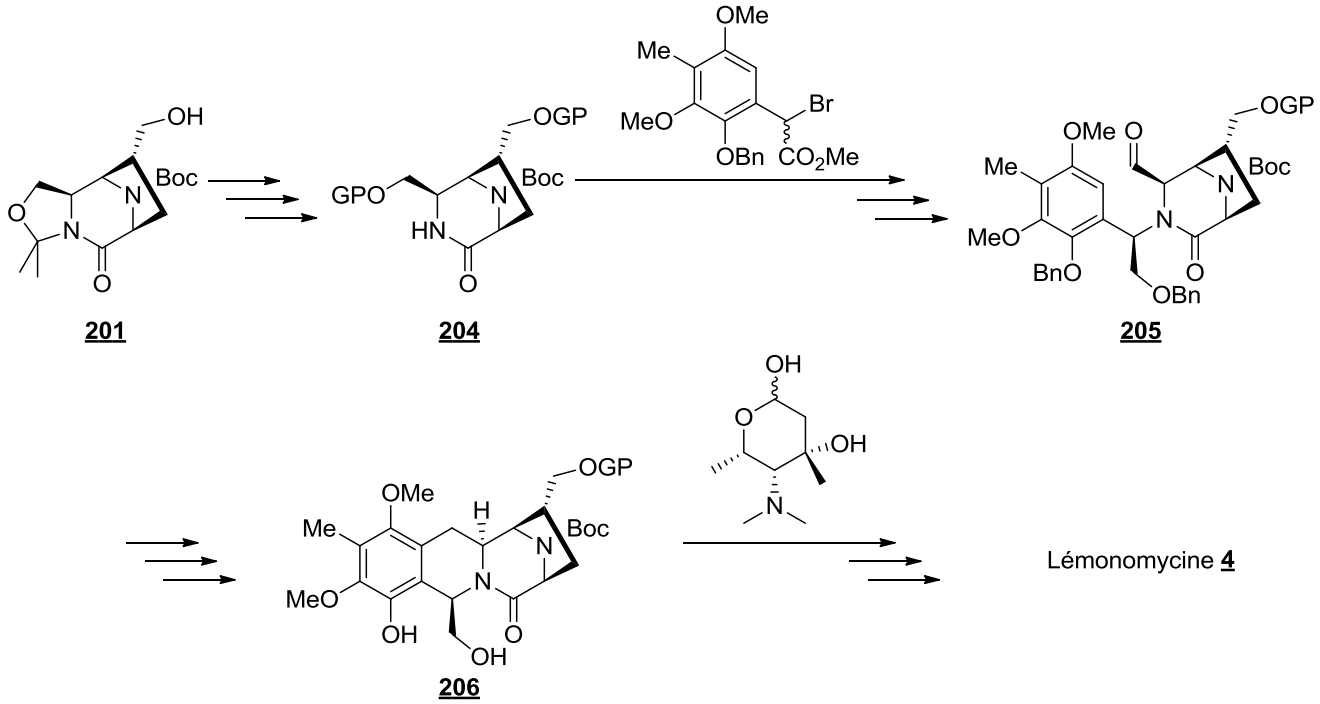


Schéma 68 : Perspéctives.

[73] Le lemonose a fait l'objet d'études synthétiques au laboratoire. C'est l'objet du prochain chapitre.

Chapitre III : Synthèse du sucre Lemonose

La lémonomycine est constituée dans sa partie Sud d'un sucre appelé lemonose, c'est un 2,4,6-tridéoxy-4-(diméthylamino)-3-C-méthyl-L-lyxohexopyranose. Ce sucre est une particularité de la lémonomycine : le seul membre de la famille des tétrahydroisoquinoléines trisubstituées à en posséder un. Ce pyranose est par ailleurs rare et peu connu.[10] Toutefois, il a été identifié dans quelques substances naturelles, notamment les saccharocarcines,[74] les glycothiohexides,[75] quelques thiazomycines,[76] la nocathiacine I,[77] le MJ347-81F4[78] ou encore le glycohexide α.[79]

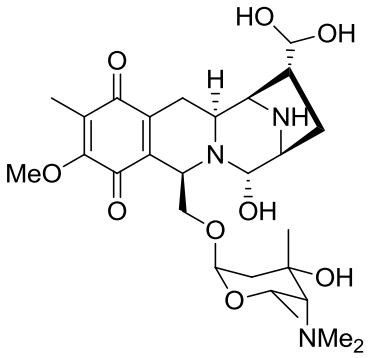


Schéma 7 : Structure de la (−)-lémonomycine **4**.

Ce sucre contient 3 centres stéréogènes en plus de la position anomérique. A ce jour, uniquement B. M. Stoltz l'a synthétisé lors de la synthèse totale de la lémonomycine.[16]

---

[74] (a) V. R. Hegde, M. G. Patel, P. R. Das, B. Pramanik, M. S. Puar, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134.
(b) A. C. Horan, M. C. Shearer, V. Hegde, M. L. Beyazova, B. C. Brodsky, A. King, R. Berrie, K. Cardaci, M. Nimeck, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125.

[75] (a)T. Sasaki, T. Otani, H. Matsumoto, N. Unemi, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721.(b) P. T. Northcote, M. Siegel, D. B. Borders, M. D. Lee, *J.Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (c) K. L. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.

[76] C. Zhang, K. Herath, H Jayasuriya, J. G. Ondeyka, D. L. Zink, G. Birdsall, J. Venuopal, M. Ushio, B. Burgess, P.Masurekar, J. F. Barrett, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 841-847

[77] (a) K. L. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285. (b) J. E. Leet, W. Li, H. A. Ax, J. A. Matson, S. Huang, R. Huang, J. L. Cantone, D. Drexler, R. A. Dalterio, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 226-231. (c) J. E. Leet, W. Li, H.A. Ax, J. A. Matson, S. Huang, R. Huang, J. L. Cantone, D. Drexler, R. A. Dalterio, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 232-242.

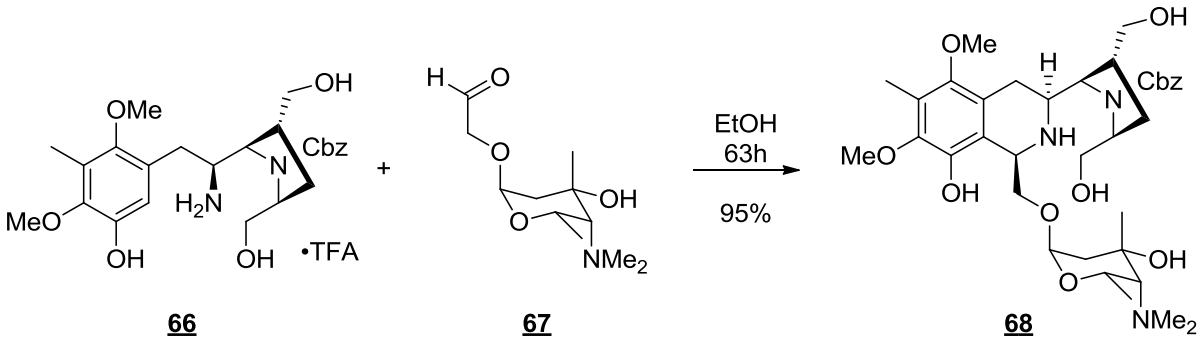
[78] T. Sasaki, T. Otani, H. Matsumoto, N. Unemi, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721.

[79] (a) D. A. Steinberg, V. S. Bernan, D. A. Montenegro, D. R. Abbanat, C. J. Pearce, J. D. Korshalla, N. V. Jacobus, P. J. Petersen, M. J. Mroczenski-Wildey, W. M. Maiese, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 887-893. (b) P. T. Northcote, D. Williams, J. K. Manning, D. B. Borders, W. M. Maiese, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 894-900. (c) P. T. Northcote, M. Siegel, D. B. Borders, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908.

I. Travaux antérieurs

I. 1. Synthèse par B. M. Stoltz

B. M. Stoltz a introduit le sucre tardivement dans la synthèse par une réaction de Pictet-Spengler entre l'amine **66** et l'aldéhyde **67** pour former la tétrahydroisquinoléine 1,3-cis **68** avec un rendement de 95% (schéma 69).



66 **67** **68**

Schéma 69 : Réaction de Pictet-Spengler introduisant le lemonose.

Il a synthétisé l'aldéhyde **67** en 13 étapes à partir de la D-thréonine avec un rendement global de 18%. Sa stratégie repose sur deux additions d'organométalliques puis une lactonisation par transestérification. [80]

Premièrement, l'amine est protégée sous forme de sulfonamide et l'acide est estérifié par action du chlorure de thionyle dans le méthanol (schéma 70). L'amidoalcool est ensuite protégé par à un *iso*-propylidène puis l'amide de Weinreb est installé avec assistance d'un réactif de Grignard. Cet amide de Weinreb permet de synthétiser la cétone **208** par addition du methyle Grignard à -78 °C. Le composé **208** subit une aldolisation par l'énolate lithié de l'acétate d'éthyle. La diastéréosélectivité est totale et est expliquée par un modèle de type Felkin-Ahn.[81] Le traitement de l'ester obtenu par de l'acide chlorhydrique aqueux permet la déprotection de l'*iso*-propylidène suivie de la lactonisation par transestérification pour fournir le composé **209**. L'oxazolidine **210** est synthétisé par transacétalisation du diméthoxyméthane. Le groupement méthylène introduit lors de cette étape sera ultérieurement transformé en groupement méthyle par réduction. La lactone est réduite en lactol par action du DiBAl et l'hémiacétal est converti par traitement acide en

[80] (a) P. J. Maurer, C. G. Knudsen, A. D. Palkowitz, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 325-332. (b) D. A. Evans, E. Hu, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133-3136.
[81] (a) M. T. Reetz, A. Schmitz, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 2737-2740. (b) M. T. Reetz, *Chem. Rev*. **1999**, *99*, 1121-1162.

oxonium qui est attaqué par l'alcool allylique pour former l'acétal **212**. Le clivage réducteur de l'oxazolidine suivie d'une amination réductrice permet d'obtenir les deux méthyles sur l'amine. Enfin, une coupure oxydante de l'allyle fournit l'aldéhyde **67** désiré.

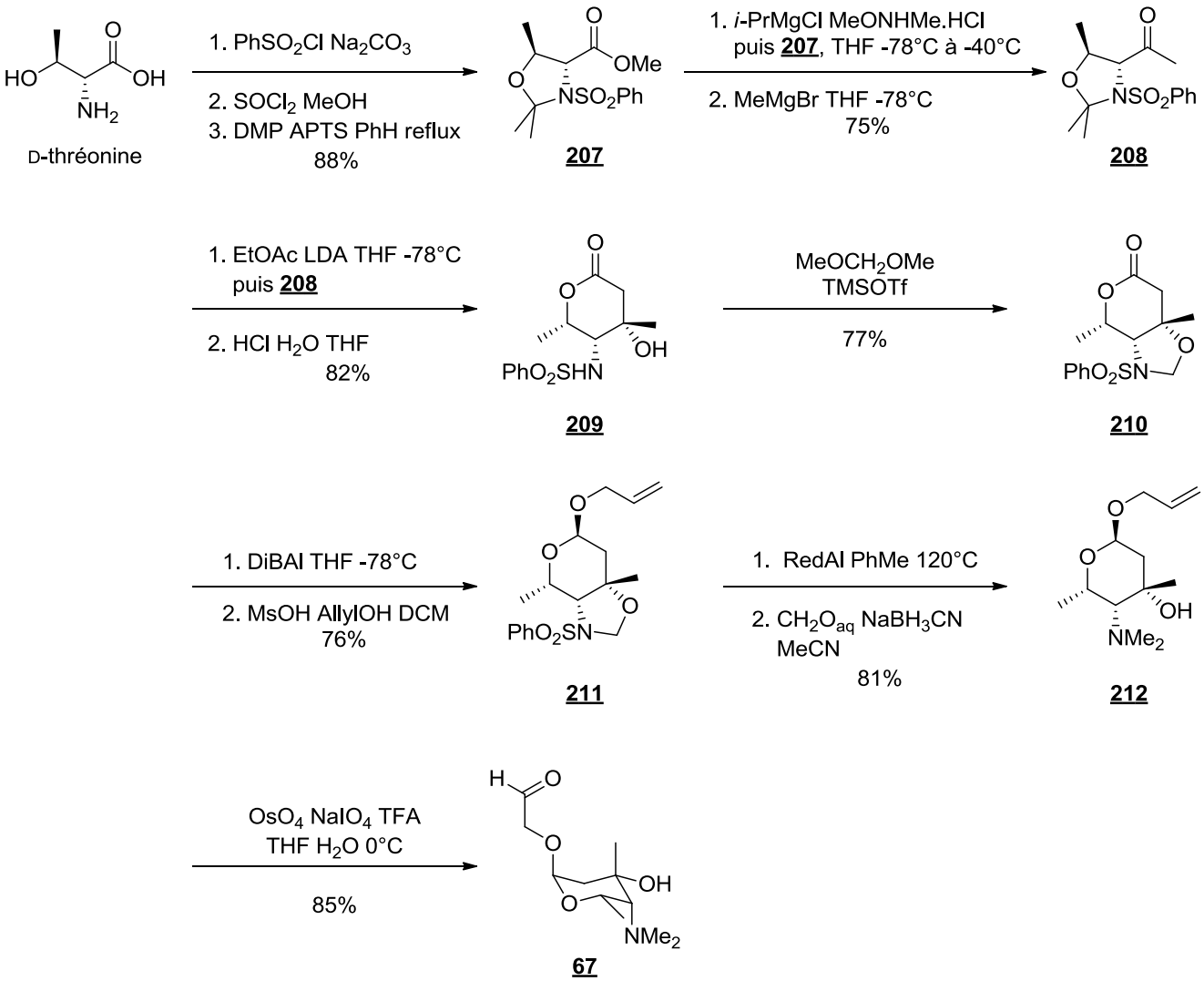


Schéma 70 : Synthèse du lemonose par B. M. Stoltz.

I. 2. Travaux du laboratoire

I. 2. A. Première stratégie

Avant la publication de synthèse totale de B. M. Stoltz,[16] une étude synthétique du lemonose avait été entreprise au laboratoire. Les deux stratégies sont très proches et reposent toutes les deux sur la construction diastéréosélective du centre stéréogène quaternaire par deux additions d'organométalliques successives au départ d'un amide de Weinreb.

Dans la stratégie du laboratoire, il a été décidé de protéger l'amine par deux groupements benzyle. Cette protection a beaucoup été utilisée pour les réactions d'aldolisation.[81] Cependant, l'encombrement du à ce groupement protecteur s'est avéré incompatible pour la suite de la synthèse. En effet l'amide de Weinreb **214** n'a jamais pu être synthétisé partir de l'ester **213** (schéma 64). Il n'a pas été non plus possible d'obtenir l'acide **215**.

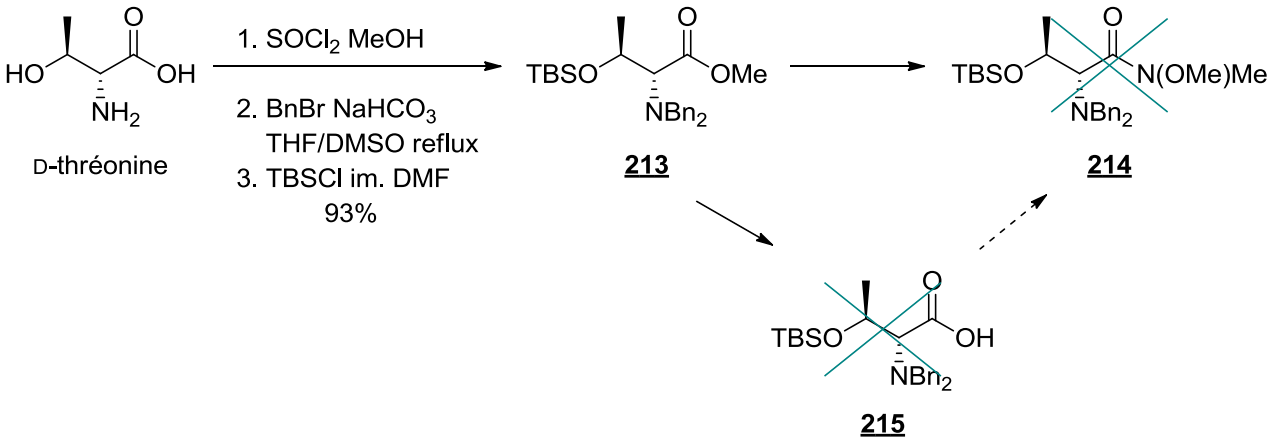


Schéma 71 : Echec de la synthèse de l'amide de Weinreb

I. 2. B. Seconde stratégie

Il avait alors été décidé de protéger l'amine par un groupement Boc pour réduire ainsi l'encombrement. La formation de l'amide de Weinreb intervient alors avant la protection de l'alcool par un TBS.

Une nouvelle séquence a été mise au point à partir de la D-thréonine (schéma 72). Premièrement, l'amine a été protégée par un Boc pour donner le composé **216**. Ensuite l'acide est transformé en amide de Weinreb **217** par un couplage de type peptidique. Puis l'alcool est protégé sous forme d'éther de silyle **218**.

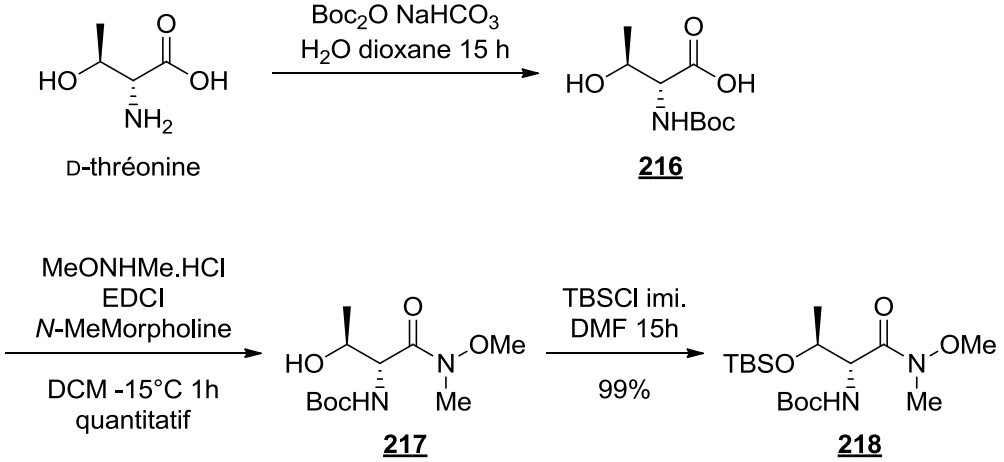


Schéma 72 : Synthèse de l'amide de Weinreb

L'addition du méthyllithium à -40 °C a fournit la cétone **219** puis une étape d'aldolisation, similaire à celle de la synthèse de B. M. Stoltz, avec l'énolate lithié de l'acétate d'éthyle a été réalisée. La déprotection du groupement silylé par le fluorure de tétrabutyl ammonium a mené directement à la lactone **221**.

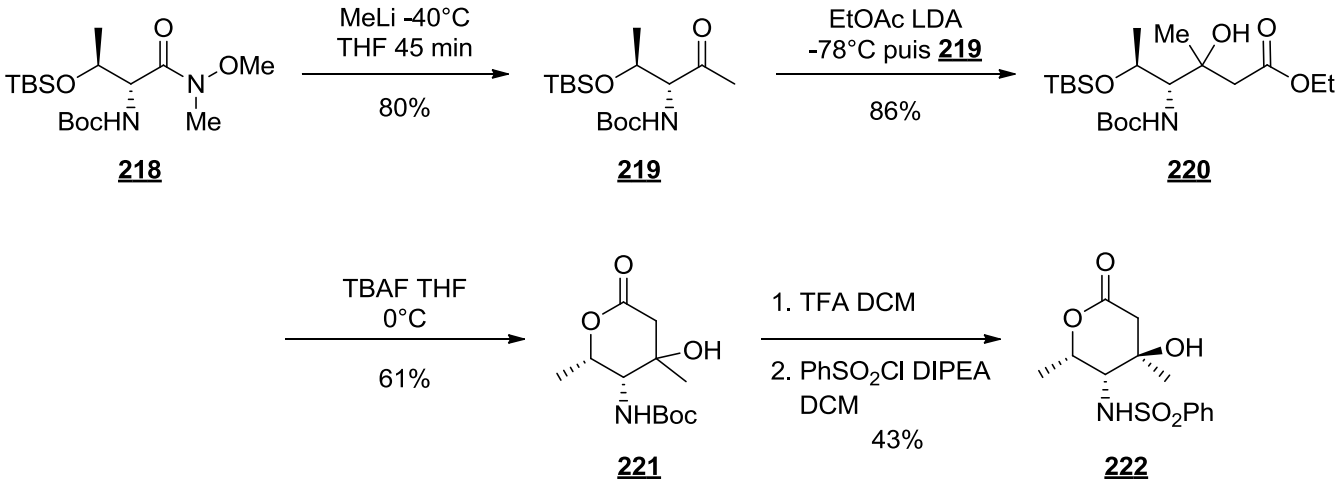


Schéma 73 : Synthèse de la lactone.

Afin de déterminer la diastéréosélectivité de l'étape d'aldolisation par comparaison des spectres du proton avec un intermédiaire de la synthèse de B. M. Stoltz, le groupement Boc a été remplacé par un benzène sulfonamide afin de le comparer à un. La configuration du carbone 3 n'était pas celle du produit naturel.

Pour expliquer cette diastéréosélectivité, un modèle de type Cram chélate avait été élaboré.[82] Le lithium chélate l'oxygène de la cétone ainsi que l'azote du carbamate formant un cycle à 5 chaînons. L'attaque de l'énolate se produit alors sur la face la plus dégagée, c'est-à-dire la face *Ré* car opposée à la chaîne CHMeOTBS, conduisant au stéréomère non désiré.

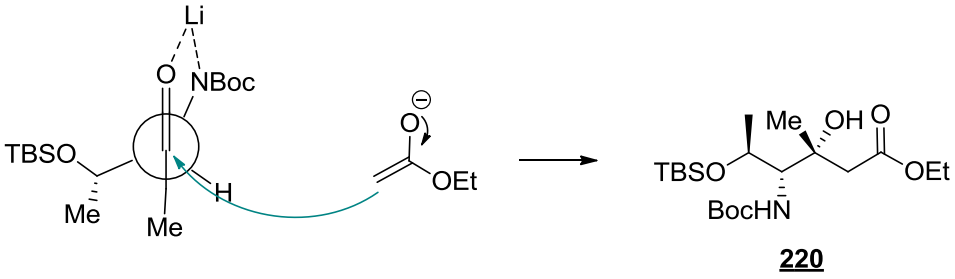


Schéma 74 : Modèle Cram chélate expliquant la diastérésélectivité observée

[82] M. T. Reetz, M. H Ullmann, T. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 477-479.

Quelques essais d'inversion de la sélectivité de l'aldolisation on été tentés. Le lithium a été remplacé par du potassium (KHMDS comme base au lieu du LDA), ce qui aboutit au produit de départ. Le trifluorure de bore étherate a été introduit dans la réaction pour empêcher la complexation de la cétone au lithium, ce qui mène à la même diastéréosélectivité, ainsi qu'en utilisant du HMPT pour complexer le lithium.

II. Inversion de l'ordre d'addition des organométalliques

La stratégie s'appuyant sur une aldolisation à partir de la méthylcétone n'a pas permis d'accéder au produit naturel possédant la bonne stéréochimie. Nous avons alors postulé qu'en inversant l'ordre d'addition des organométalliques, nous aurions cette fois-ci la configuration désirée. Cependant, il n'est pas possible d'additionner chimiosélectivement un méthyl Grignard sur une cétone en présence d'une fonction ester. Nous avons fait le choix d'additionner un allyl Grignard sur l'amide de Weinreb **218** pour ensuite additionner un methyl Grignard sur l'allylcétone **225**. Puis nous envisageons de préparer le lactol par cyclisation de l'alcool libre sur un aldéhyde.

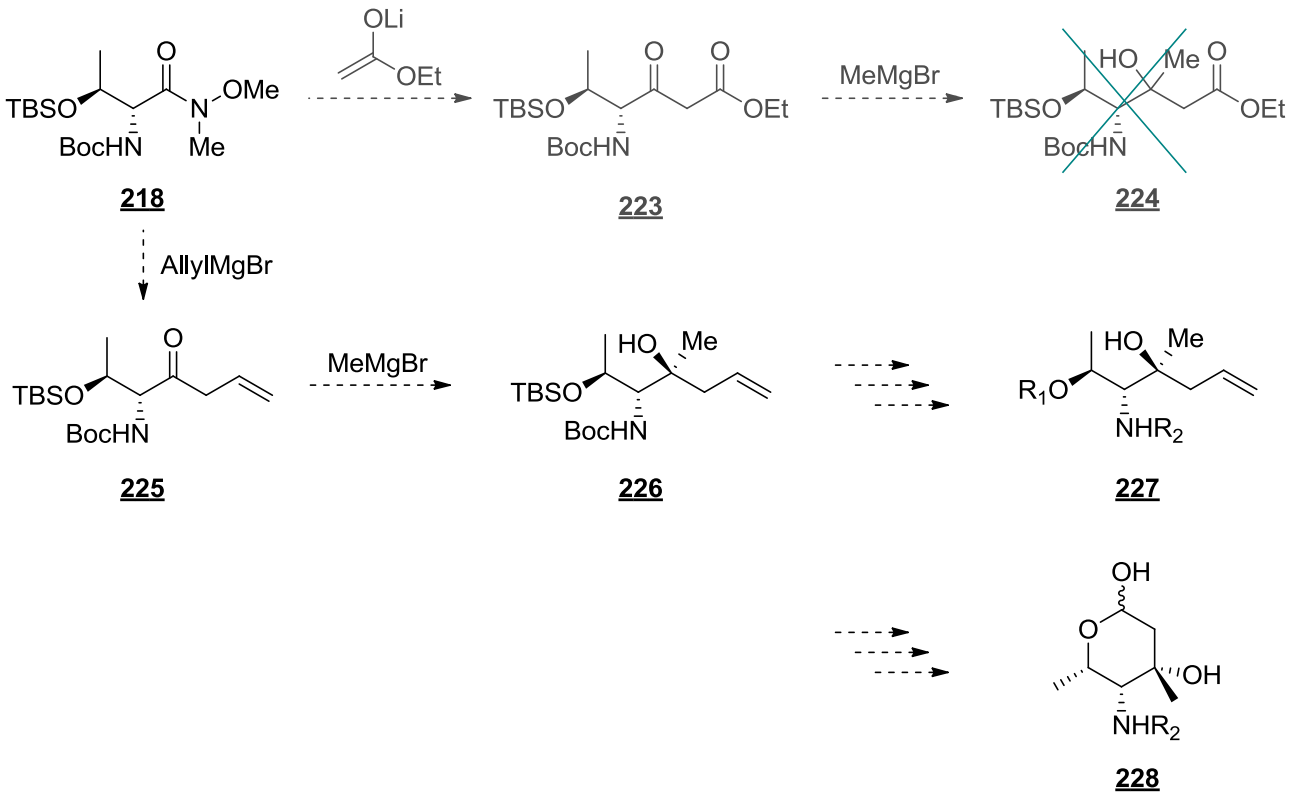
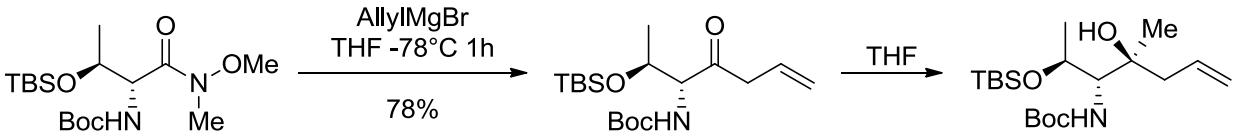


Schéma 75 : Stratégie reposant sur l'introduction du méthyle en second.

II. 1. Synthèse de l'allylcétone

Cette nouvelle stratégie a donc pour point de départ l'amide **218**. L'addition de l'allyle Grignard sur cet amide se fait sans difficulté pour obtenir l'allylcétone **225** avec un rendement de 78%. En revanche l'introduction du groupement méthyle par un organométallique s'est avérée un peu plus délicate.

En effet, l'addition du méthyllithium sur le composé **218** fournit bien l'alcool tertiaire attendu **230** mais le rendement (28%) et la diastéréosélectivité 4 :1 (essai 1 tableau 10) sont faibles. Le produit majoritairement isolé est le produit de départ à hauteur de 56%, ceci est expliqué par une réaction d'énolisation assistée par l'organolithien, trop basique dans ce cas-ci.



218 **229** **230**

Schéma 76 : Formation de l'alcool tertiaire **230**.

Tableau 10 : Optimisation de la formation de l'alcool tertiaire.

Essai	Réactif	T °	**229**[a]	**230**[a]	r.d.
1	MeLi	-78 °C	56	28	4 : 1
2	MeLi, $CeCl_3$	-78 °C	-	88	1 : 1
3	MeMgBr	-78 °C	84[b]	16[b]	n.d.
4	MeMgBr	0 °C	43	44	> 9 : 1

[a] Rendement isolé par colonne chromatographique. [b] Déterminé par RMN ^1H du brut de réaction.

Pour se soustraire à ce problème de basicité, nous avons utilisé un organocérique moins basique formé *in situ* (essai 2 tableau 10).[83] Effectivement, avec ce réactif nous isolons l'alcool avec un bon rendement de 88% mais sans diastéréosélectivité. L'utilisation du réactif de Grignard à -78 °C n'est pas meilleur. En revanche à 0 °C, le rendement atteint 44% d'alcool attendu, le produit de départ est isolé à hauteur de 43% et la diastéréosélectivité est très bonne. Après deux recyclages du produit de départ, le rendement en composé **230** s'élève à 76%.

[83] (a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904-3912. (b) L. A. Paquette, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1995**, 1031. (c) N. Greeves, L. Lyford, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4759-4760.

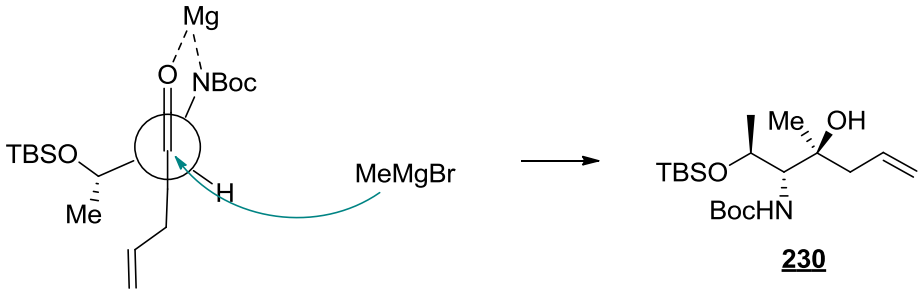


Schéma 77 : Modèle Cram chélate justifiant l'obtention du composé **230**.

Pour justifier l'obtention du produit **230**, nous proposons une modèle de type Cram chélate similaire au précédent avec pour seul différence le métal complexant et le susbtituant de la cétone (schéma 77). Le magnésium complexe l'oxygène de la cétone et l'azote du carbamate formant un cycle à 5 chaînons. Le bromure de méthylmagnésium attaque sur la face *Ré* qui est la moins encombrée.

II. 2. Suite et fin de la synthèse du lémonose

La suite de la synthèse consiste dans un premier temps en la transformaton de la double liaison en aldéhyde. La séquence classique osmylation/coupure oxydante aboutit à un mélange complexe. Nous nous sommes donc tournés vers l'ozonolyse. Cette réaction aboutit à un mélange de 2 diastéréomères cycliques **232** provenant de l'attaque du carbamate sur l'aldéhyde formé (schéma 78). Ces deux composés s'avèrent assez instables et difficiles à manipuler, nous avons alors réduit l'ozonide pour obtenir le diol **233** avec un rendement de 81%.[84]

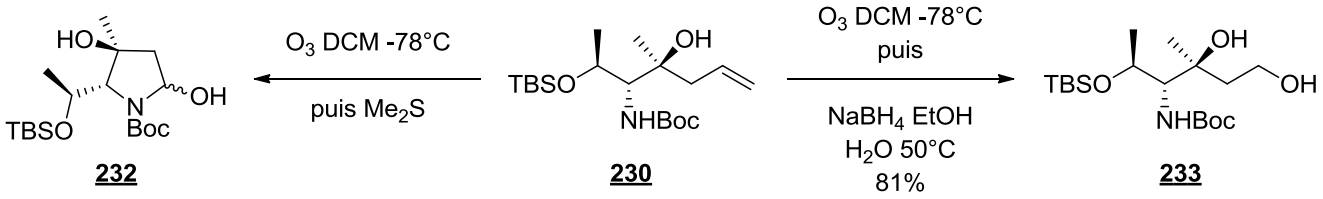


Schéma 78 : Ozonolyse de la double liaison.

Nous avons ensuite clivé le TBS par du TBAF (schéma 79) et le Boc par de l'acide chlorhydrique pour mener à l'amine **235** sous forme de sel de chlorhydrate.

[84] J. A. Sousa, A. L. Bluhm, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 108-111.

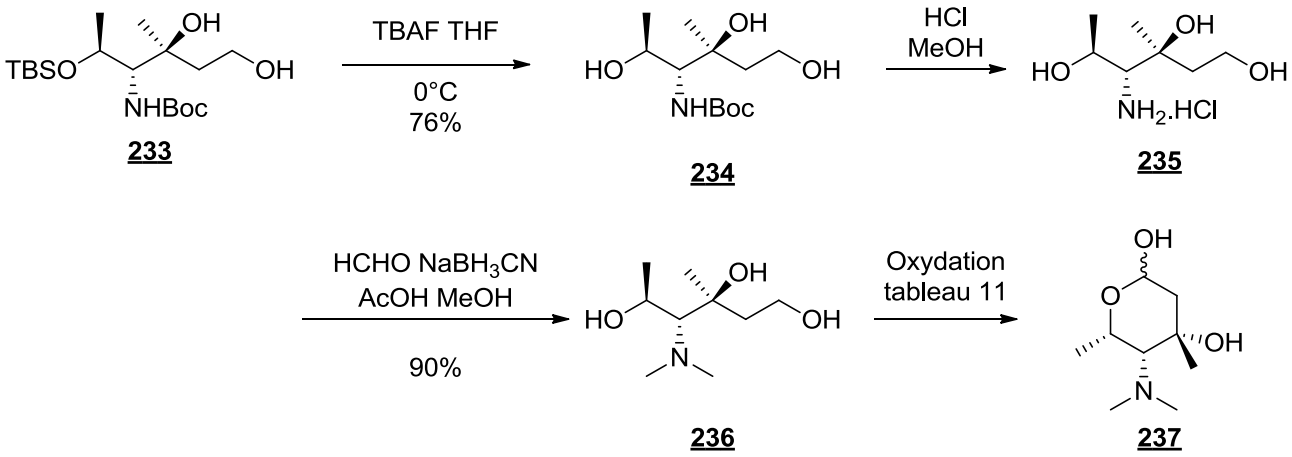


Schéma 79 : Ozonolyse de la double liaison.

Tableau 11 : Essais d'oxydation du triol **236** en lactol **237**.

Essai	Conditions	T °	Durée	Rdt **237**
1	IBX DMSO	T.A.	15 h	0
2	DMP DCM	T.A.	15 h	0
3	Swern	-78 °C à T.A.	-	0
4	TFA IBX DMSO	T.A.	2 h	95%

Après avoir essayé les conditions d'Eschweiler-Clarke sans succès,[85] c'est une diamination réductrice qui a permis d'installer les deux méthyles sur l'amine primaire.[86]

L'ultime étape pour obtenir le lemonose est l'oxydation de l'aminotriol **236**. Cette réaction semble assez délicate, nous avons besoin de contrôler la chimiosélectivité et la régiosélectivité : l'alcool primaire doit être oxydé en présence de deux autres alcools, secondaire et tertiaire ; le lactol désiré ne doit pas être oxydé en lactone. Le choix du réactif est donc crucial. De plus, il doit être compatible avec l'amine tertiaire. Nous nous sommes tournés vers les réactifs de l'iode hypervalent.[87] Avec l'IBX et le periodinane de Dess-Martin, nous obtenons des mélanges complexes (tableau 11). La réaction de Swern mène au même au résultat.

Pensant que le problème provenait de l'amine tertiaire, nous l'avons protonée *in situ* afin de la protégée sous forme d'ammonium le temps de l'oxydation. En effet, l'ajout préalable

[85] M. L. Moore, In *Org. React.*, R. Adams (dir.). John Wiley & Sons, **1949**. Vol. 5. Chap. 7, 301-330.
[86] E. A. Meade, M. Sznaidman, G. T. Pollard, L. M. Beauchamp, J. L. Howard, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 363-374.
[87] G. Tojo, M. Fernandez, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*. Hypervalent Iodine Compounds. Birkhäuser, 2006.

de TFA dans le milieu à l'introduction permet d'isoler le lemonose sous forme de deux anomères (*ratio* 3 : 2) avec un rendement de 95%.

III. Conclusions

Dès le début de l'étude de la synthèse du lémonose, il a paru évident que le centre stéréogène quaternaire pouvait être synthétisé grâce à 2 additions successives d'organométalliques au départ d'un amide de Weinreb. Le contrôle diastéréosélectif de ce centre allait être gouverné par le centre stéréogène en α.

Après un ajustement de groupement protecteur (Boc à la place de deux benzyles sur l'amine), une séquence d'addition du méthyllithium sur l'amide de Weinreb **218** suivie d'une aldolisation de la base lithiée de l'acétate d'éthyle à été mise au point. Malheureusement, la configuration du centre créé ne correspondait pas à celle du produit naturel.

Le sucre désiré a été obtenu en inversant l'ordre d'addition des organométhalliques, le groupement méthyle a été introduit sur l'allylcétone. Puis, une ozonolyse suivie d'une réduction nous ont permis d'isoler le diol **233**, puis l'aminotriol **235** après deux étapes de déprotection. La dialkylation de l'amine primaire a été élaborée par une diamination réductrice classique. Enfin, une protonation *in situ* de cette amine jouant le rôle de protection a été primordiale pour accomplir l'étape finale d'oxydation en lactol par l'IBX. Le lemonose a donc été obtenu à la suite de 10 étapes avec un rendement global de 18%.

Ce sucre pourra être converti en accepteur de glycosilation, comme par exemple en thioacétal[88] ou en iodoacétal[89] pour être couplé avec l'aglycone de la lémonomycine une fois celui-ci synthétisée.

[88] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434.
[89] O. Boutureira, J. A. Morales-Serna, Y. Díaz, M. I. Matheu, S. Castillân, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1851-1854.

Conclusions de la première partie

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la quinocarcine, la tétrazomine et le lémonomycine, les 3 membres de la sous-famille de la quinocarcine, nous avons voulu développer une stratégie la plus divergente d'Ouest en Est en partant d'un intermédiaire commun avancé : le diazabicyclo[3.2.1]octane.

Notre première stratégie reposait sur la formation de ce bicycle par une cyclisation d'un éther d'énol silylé sur un *N*-acylimmonium formé *in situ*. L'utilisation d'une aziridine aurait permis d'installer la partie aromatique (partie Est) rapidement après cette cyclisation. Malheureusement, après une optimisation de l'aziridination par la réaction de Mitsunobu, le cycle C n'a pas pu être formé en raison du manque de réactivité de l'aldéhyde vis-à-vis du carbamate. Nous avons émis l'hypothèse que la présence de l'aziridine apportait trop de tension pour former l'hémi-aminal. Cette stratégie fut donc abandonnée.

Nous sommes alors revenus sur une stratégie précédemment étudiée au laboratoire reposant sur une cyclisation d'un allylsilane sur un *N*-acylimmonium formé à partir d'un hemiaminal. Néanmoins les mauvais rendements dans les étapes de protection du β-amidoalcool par un *iso*-propylidène et de cyclisation ont nécessité un réajustement.

L'identification d'une liaison hydrogène rendant l'amide non réactif à la protection nous a poussés à réduire l'ester. Nous avons alors étudié la cyclisation de l'éther d'énol silylé sur un *N*-acylimmonium formé *in situ* à partir de l'aminal. L'association de ces deux motifs n'a pas permis de conduire au produit de cyclisation. L'aminal a été transformé en thioaminal. Ainsi, la cyclisation promue par la tétrafluoroborate d'argent a permis d'obtenir le bicycle avec un rendement satisfaisant de 54%. L'aldéhyde instable a été réduit directement après la cyclisation.

Pour la suite de la synthèse, nous avons pensé introduire la partie aromatique puis, le lemonose pourra alors être introduit par une glycosilation.

La dernière partie de notre étude a porté sur la synthèse du sucre lemonose. Fort de l'expérience de mon prédécesseur, nous avons pu construire le centre stéréogène quaternaire par deux additions successives d'organométalliques sur un dérivé de la thréonine. Une séquence ozonolyse-réduction-déprotection-amination réductrice a conduit au triol **236**. L'oxydation de l'alcool primaire de ce triol a permis l'accès au sucre **237**.

Seconde Partie

Rapide accès aux α-amidosulfures et leurs utilisations en tant que précurseurs de *N*-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts.

Introduction générale

Les α-amidosulfures, également nommés thioaminals ou N,S-acétals, représentent une classe de motif d'importance. Ils sont présents dans de nombreuses substances naturelles biologiquement actives, comme par exemple dans les pénicillines (schéma 80), les céphalosporines, les 4-thiazolidinones, [90] ou plus anécdotiquement dans la 2''-oxovoruscharine (faisant partie de la famille des cardénolides anticancéreux).[91] Ce motif se trouve aussi dans des molécules bioactives issues d'études de la relation structure/activité comme le β-lactame **238**,[92] le cyclopeptide **239**[93] ou le polypeptide **240**.[94]

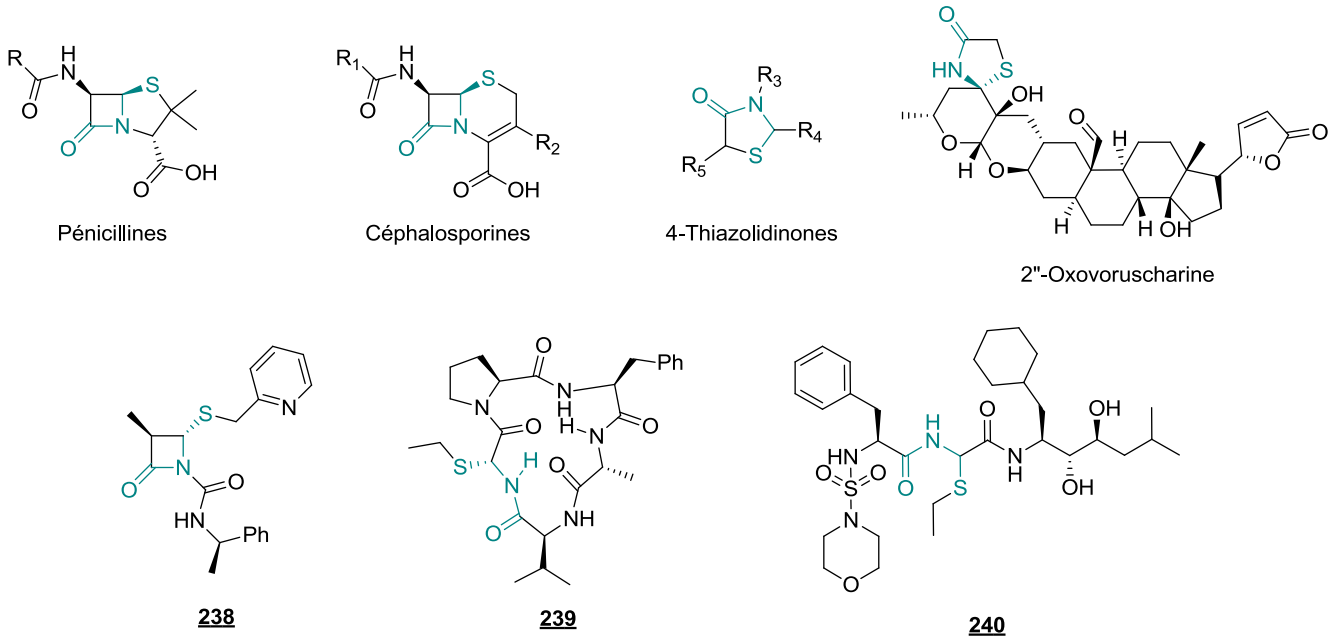


Schéma 80 : Quelques molécules bioactives contenant le motif α-amidosulfure.

Les α-amidosulfures sont donc des motifs structurels de haute importance. De plus, ils possèdent une réactivité versatile. Ils peuvent être précurseurs d'imine, la liaison carbone-soufre peut se faire couper de manière homolytique, puis le carbone central peut subir une

[90] Pour des revues sur les thiazolidinones : a) F. C. Brown, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463–521; b) S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175–203.
[91] E. V. Quaquebeke, G. Simon, A. Andre, J. Dewelle, M. El Yazidi, F. Bruyneel, J. Tuti, O. Nacoulma, P. Guissou, C. Decaestecker, J.-C. Braekman, R. Kiss, F. Darro, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 849-856.
[92] R. Déziel, E. Malenfant, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1437–1442.
[93] C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8474–8478.
[94] J. T. Repine, J. S. Kaltenbronn, A. M. Doherty, J. M. Hamby, R. J. Himmelsbach, B. E. Kornberg, M. D. Taylor, E. A. Lunney, C. Humblet, S. T. Rapundalo, B. L. Batley, M. J. Ryan, C. A. Painchaud, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1032–1042.

lithiation. Il existe quelques méthodes de synthèse de ces composés mais elles sont très substrat-dépendantes, il n'existe en réalité aucune méthode de synthèse simple, rapide et générale.

Notre objectif est donc dans un premier temps de pallier le manque d'accès général à ces composés. Nous avons naturellement pensé qu'il pourrait provenir de l'attaque d'un thiol sur une imine.

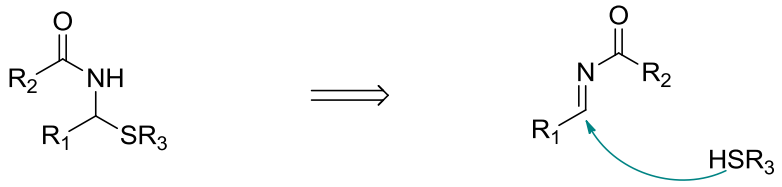


Schéma 81 : Analyse rétrosynthétique.

Ensuite, nous voudrions étudier leur réactivité en tant que précurseur d'imine dans la réaction de Friedel-Crafts.

Chapitre IV :
Les α-amidosulfures et apparentés : synthèses et réactivités

La synthèse d'α-amidosulfures est connue depuis 1948.[95] Il existe plusieurs méthodes pour les synthétiser à partir de différents produits de départs. Cependant, encore à ce jour, il n'existe pas ou très peu de méthodes simples et générales permettant d'y accéder. Dans ce chapitre, nous allons présenter les principales synthèses et applications synthétiques de ce motif ainsi que ceux des motifs apparentés tels que les α-amidonitriles, les α-amidosulfones et α-amidoéthers.

I. Les α-amidosulfures

I. 1. Les différentes synthèses d'α-amidosulfures acycliques

I. 1. A. La thiométhylation d'amine : synthèse d'α-aminosulfures

Les α-aminosulfures ont naturellement été découverts avant les α-amidosulfures grâce à la plus grande réactivité des amines par rapport aux amides. Les premières synthèses d'α-aminosulfures reposent sur une condensation à trois composants entre une amine primaire ou secondaire, un arylthiol et le formaldéhyde.[96]

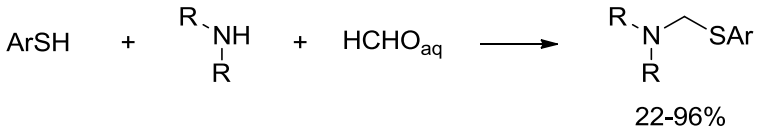


Schéma 82 : Thiométhylation d 'amine.

Toutefois, ces méthodes sont restreintes aux thiométhylations d'amines.[97]

La synthèse d'α-aminosulfures à partir d'autres aldéhydes que le formaldéhyde ne conduit pas au produit désiré par une condensation à trois composants. Des synthèses

[95] R. E. Benson, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2115-2118.
[96] (a) M. McLeod, G.M. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 1470-1476. b) G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi, M. Moskowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3969-3971. c) G. F. Grillot, R. E. Schaffrath, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1035-1038. d) I. E. Pollak, G. F. Grillot, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2891-2892.
[97] J. R. D. Massy, *Synthesis* **1987**, 589-603.

indirectes préformant l'imine ont donc été mises en œuvre dans la littérature. Les méthodes reposent sur la condensation entre un amide et un aldéhyde dans des conditions drastiques pour avoir la formation de la *N*-acylimine qui est piégé *in situ* par un nucléophile (schéma 83). Ce dernier joue ensuite le rôle de bon groupement partant pour former l'imine (selon une S_N1) puis être attaqué par le thiol et former le produit désiré.

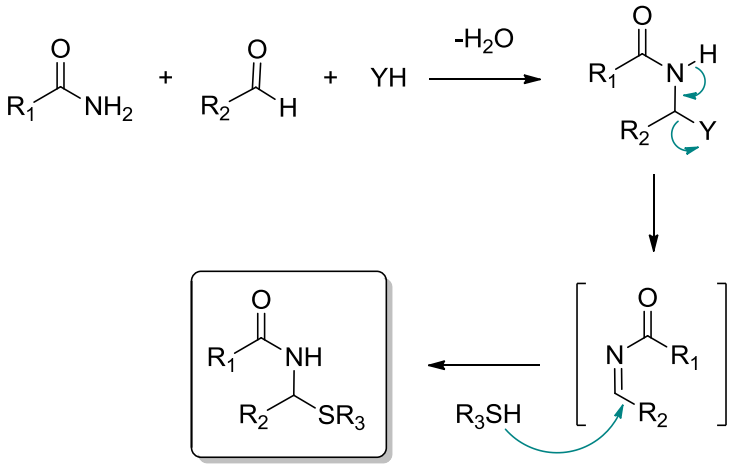


Schéma 83 : Synthèse indirecte d' α-amidosulfures.

Il est possible de synthétiser les α-amidosulfures en conditions acides ou basiques. Nous allons les présenter à travers une sélection d'exemples en commençant par les conditions acides.

I. 1. B. Synthèses en conditions acides

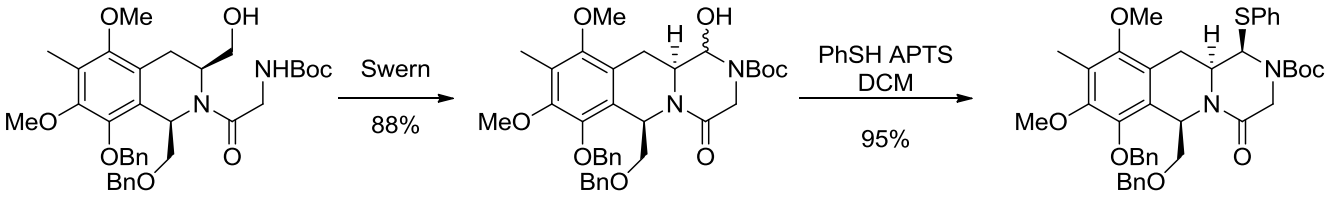
I. 1. B. a. Synthèses à partir d'hémi-aminal

Lorsque qu'un amide ou un carbamate est mis en présence d'un aldéhyde dans des conditions douces, l'hémi-aminal est obtenu et non l'imine. Les hémi-aminals peuvent aussi provenir d'une réduction partielle d'un diimide.

Ce motif est un produit de départ évident pour la synthèse des produits qui nous intéressent. Les conditions de synthèse d'α-amidosulfures à partir d'hémi-aminal sont exclusivement en condition drastique utilisant un acide fort pour l'élimination de l'hydroxyle.

Dans la synthèse de la lémonomycinone amide (Cf. le chapitre 1),[40] P. Magnus oxyde l'alcool **71** en hémi-aminal **241** (schéma 84). Ensuite, il met le composé **241** en présence d'un acide fort, l'acide *para*-toluène sulfonique, éliminant l'hydroxy pour former

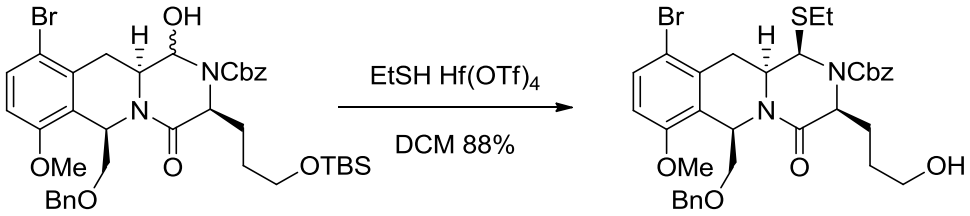
l'immonium qui est piégé par le thiophénol pour former l'α-amidosulfure hautement fonctionnalisé **72** avec un rendement de 95%.



71 **241** **72**

Schéma 84 : Synthèse d'un α-amidosulfure très fonctionnalisé par P. Magnus.

Au sein du laboratoire, un α-amidosulfure similaire **48** a été synthétisé lors de la synthèse totale de la quinocarcine (Cf. chapitre 1). Dans ce cas-ci, l'acide utilisé est un acide de Lewis oxophile : le triflate d'hafnium (IV).



47 **48**

Schéma 85 : Synthèse d'un α-amidosulfure similaire par notre laboratoire.

Lors de l'hémi-synthèse de l'agent antifongique CANCIDAS® (caspofungin acetate), W. R. Leonard Jr utilise un intermédiaire thioaminal **243** en raison de la faible stabilité de l'hémi-aminal **242** (schéma 86).[98] L'emploi de TFA à hauteur de 10% volumique dans l'acétonitrile permet la formation du produit désiré, accompagné du produit de substitution de l'hydroxyle benzylique par le thiophénol au sud du composé (13%). Lorsque des acides plus forts que le TFA sont utilisés le produit secondaire devient majoritaire. La bonne sélectivité obtenue (r.d. 95 : 5) est due à la conformation de la molécule.

[98] W. R. Leonard Jr., K. M. Belyk, D. A. Conlon, D. R. Bender, L. M. DiMichele, J. Liu, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2335–2343.

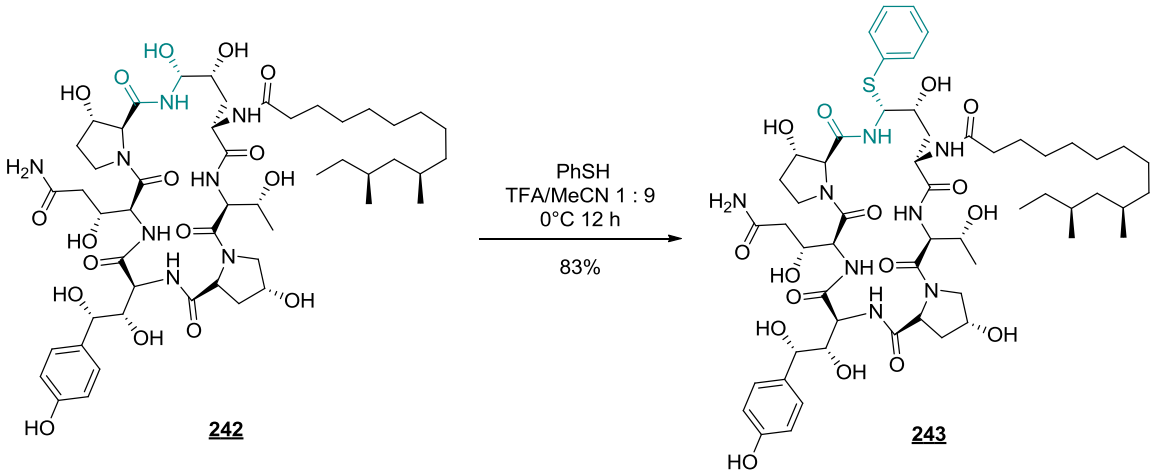


Schéma 86 : Des conditions optimales pour la synthèse diastéréosélective de **243**.

Un ultime exemple qui nous a paru intéressant est la synthèse des α-phenylthioguanidines **245** et **247** par L. E. Overman (schéma 87).[99] Ces deux composés sont plus faciles à isoler par colonne chromatographique et à conserver que l'hémi-aminal **244**. Ils sont solides et stables à température ambiante. Dans un premier temps, il synthétise le composé **245** par action du thiophénol et de l'acide chlorhydrique anhydre au départ de l'hémi-aminal **244** intermédiairement isolé. Ensuite, il en améliore la synthèse grâce à une cascade promue par le TFA. Tout d'abord le dioxolane relargue l'aldéhyde **248** qui se fait directement attaqué par la guanidine pour former le *N*-guanidylimmonium **249** puis il se fait piéger par le thiophénol pour former le composé **247** avec un rendement de 73% (r.d. 10 : 1).

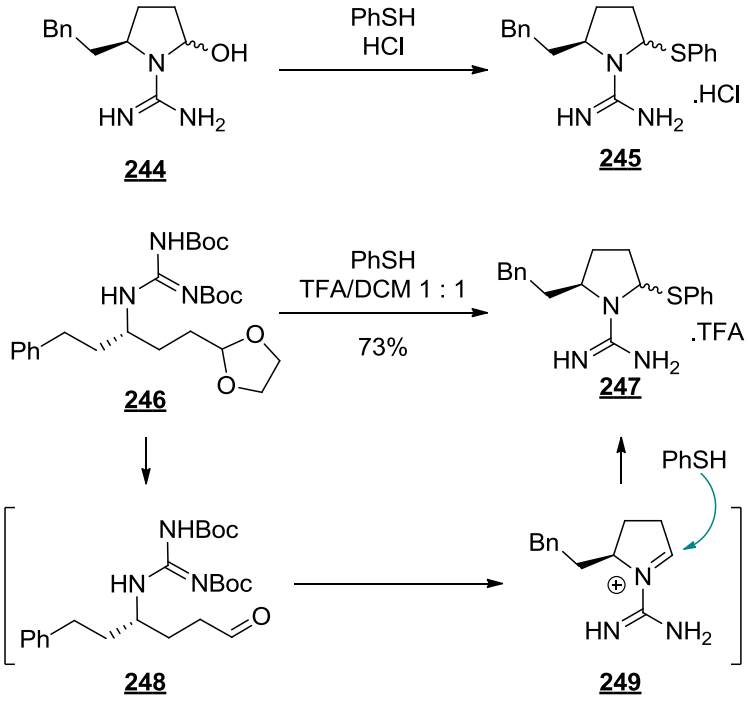


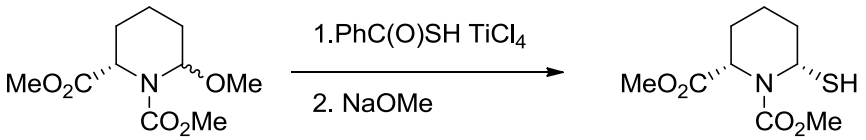
Schéma 87 : Synthèse rapide d'α-phenylthioguanidines.

[99] L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3167–3175.

I. 1. B. b. Synthèses à partir de N,O-acétals

Les hemiaminals n'étant pas toujours très stables, il est plus aisé d'utiliser des N,O-acétals comme précurseurs d'α-amidosulfures. Comme précédemment, ces synthèses se font en conditions acides fortes.

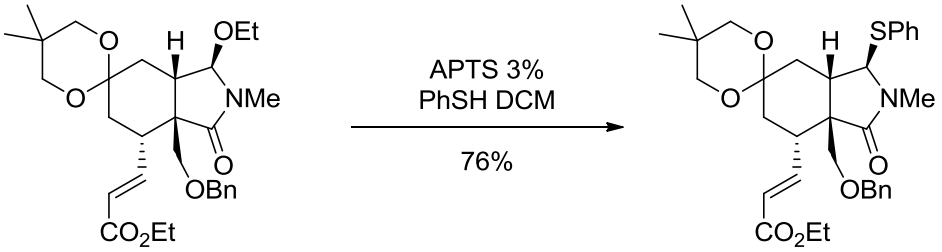
T. Shono en 1991 utilise le chlorure de titane (IV) pour relarguer l'immonium qui est ensuite piégé par l'acide thiobenzoïque. Ce thioester est ensuite clivé pour former le composé **251**.[100]



250 **251**

Schéma 88 : Synthèse d'un α-carbamoylthiol.

L'acide peut être utilisé en quantité catalytique.[101] En effet D. H. Hart synthétise l'α-amidosulfure **253** avec 76% de rendement à partir du composé **252** dérivé d'un succinimide avec uniquement 3% d'APTS dans le DCM (schéma 89).



252 **253**

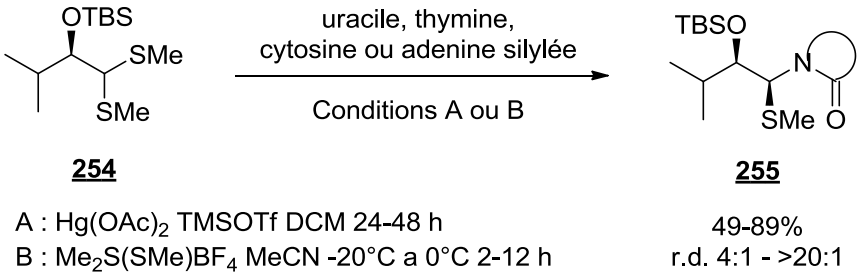
Schéma 89 : Synthèse catalytique diastéréosélectif d'un α-amidosulfure fonctionnalisé

I. 1. B. c. Synthèses à partir de dithianes

Jusqu'ici les méthodes de synthèse présentées reposaient sur l'addition d'un thiol sur un *N*-acylimmonium formé *in situ*. Il est également possible d'inverser la séquence en faisant attaquer un amide ou un carbamate sur un sulfonium formé *in situ* au départ d'un dithiane. Par exemple, Y. Guindon a mis au point deux types de conditions réactionnelles permettant cette réaction de manière diastéréosélective. Les rendements et rapports

[100] T. Shono, Y. Matsumura,T. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6723-6726.
[101] S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 226-6241.

diastéréomériques vont de satisfaisants à très bons (schéma 90).[102] Dans les deux cas, les acides employés sont l'acétate de mercure (II) et le tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium qui sont tous les deux thiophiles.



254 **255**

A : $Hg(OAc)_2$ TMSOTf DCM 24-48 h
B : $Me_2S(SMe)BF_4$ MeCN -20°C a 0°C 2-12 h

49-89%
r.d. 4:1 - >20:1

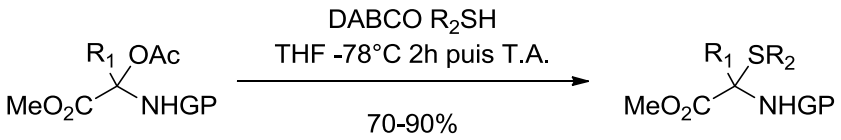
Schéma 90 : Synthèse à partir d'aminals.

I. 1. C. Synthèse en conditions basiques

De façon complémentaire aux conditions acides, il existe des conditions basiques plus douces. Cependant, celles-ci ont été beaucoup moins exploitées dans la littérature.

I. 1. C. a. Synthèse à partir d'α-amidoacétate

W. Steglish synthétise en 1991 des α-thioalkyl ou arylglycinate, sérinate et phénylalaninate **257** au départ des acétoxyde **256** correspondants grâce à une amine tertiaire à très basse température avec de bons rendements (schéma 91).



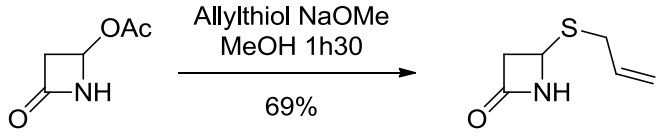
256 **257**

70-90%

R_1 = H, CH_2OH ou Ph
GP = Cbz ou Boc
R_2 = Ph ou Et

Schéma 91 : Synthèse α-amidosulfures en conditions basiques.

A. G. M. Barrett a employé du méthoxylate de sodium pour obtenir la 4-(allylthio)azétidin-2-one **259** à partir de l'azétidine **258** (schéma 92).



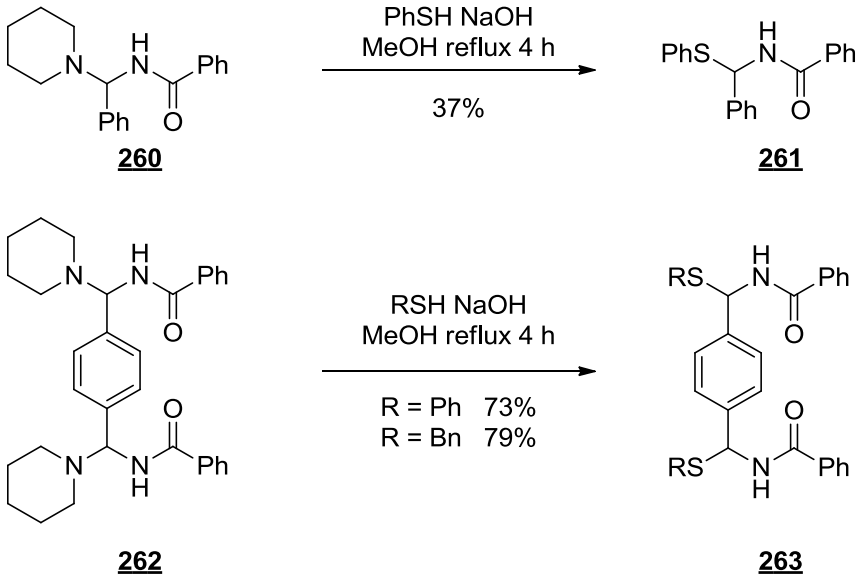
258 **259**

Schéma 92 : Synthèse d'un α-amidosulfure en conditions basiques par A. G. M. Barrett.

[102] Y. Guindon, M. Gagnon, I. Thumin, D. Chapdelaine, G. Jung, B. Guérin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 241–244.

I. 1. C. b. Synthèse à partir d'aminals

Une seule synthèse d'α-amidosulfure à partir d'aminal est connue dans la littérature à notre connaissance (schéma 93).[103] Les produits de départ sélectionnés pour cette méthode sont les pipéridinylmethyl benzamides. Des conditions assez fortes (soude à reflux du méthanol) sont utilisées, elles semblent donc être difficilement applicables à des produits plus hautement fonctionnalisés.

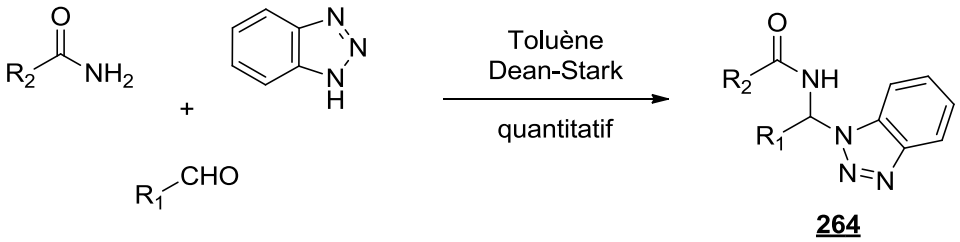


260 **261** **262** **263**

Schéma 93 : Synthèse à partir d'aminals.

I. 1. C. c. Synthèse d'α-amidosulfures à partir d'α-amidobenzotriazoles

Les synthèses présentées jusqu'ici sont pour la plupart très dépendantes du produit de départ, aucune d'entre elles ne s'est avérée générale. Cependant, la synthèse à partir d'α-amidobenzotriazoles semble pallier ces problèmes. Ces synthons sont facilement et rapidement accessibles par une condensation à trois composants entre un aldéhyde, un amide et le benzotriazole (schéma 94).[104]

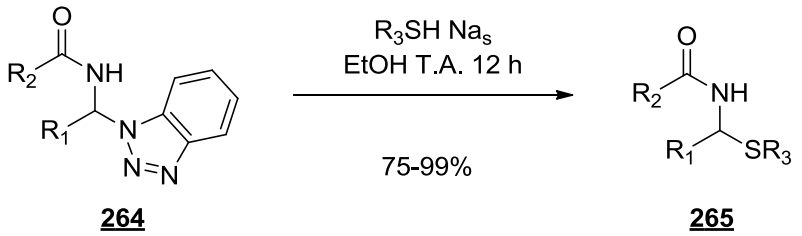


264

[103] A. R. Katritzky, M. Szajda, S. Bayyuk, *Synthesis* **1986**, 804–807.
[104] Pour une revue sur des benzotriazoles utilisés comme auxiliaire : (a) A. R. Katritzky, K. Manju, S. K. Singh, N. K. Meher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555–2581. (b) A. R. Katrizky, B. V. Rogovoy, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4586-4593.

Schéma 94 : Synthèse d'α-amidobenzotriazoles.

La chimie des benzotriazoles a beaucoup été développée par A. R. Katrizky. En conditions basiques, il accède aux α-amidosulfures en additionnant du thiolate de sodium fraîchement préparé dans l'éthanol sur les benzotriazoles de type **264** (schéma 95).[105]

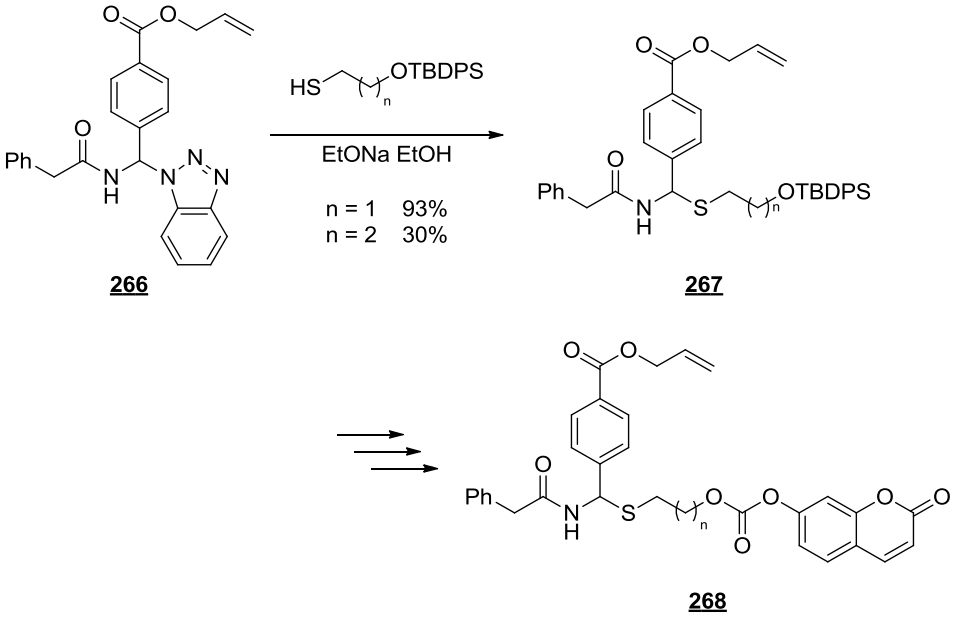


264 **265**

Schéma 95 : Synthèse depuis les α-amidobenzotriazoles

Les groupements R_1 et R_3 peuvent être aliphatiques ou aromatiques. En revanche, cette réaction ne fonctionne qu'avec les acétamides et benzamides : les urées, formamides et sulfonamides conduisent aux composés attendus avec de faibles rendements.

Cependant, cette stratégie n'a eu que peu « d'écho ». En effet, ce n'est que récemment que ces conditions ont été utilisées pour réaliser une synthèse de sondes fluorescentes hydrosolubles **268** (schéma 96), incluant un thioaminal en tant que nouveau type de bras espaceur non-peptidique.[106]



266 **267**

268

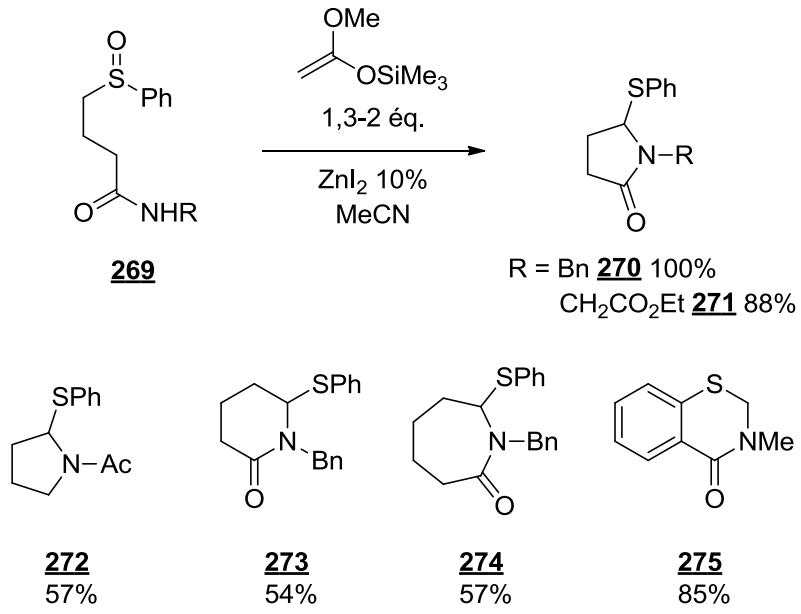
Schéma 96 : Synthèse de sondes fluorescentes hydrosolubles.

[105] A. R. Katritzky, I. Takahashi, W. Q. Fan, J. Pernak, *Synthesis* **1991**, 1147–1150.
[106] Y. Meyer, J.-A. Richard, M. Massonneau, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1517-1520.

I. 2. Synthèse d'α-amidosulfures cycliques par réaction de type Pummerer

La réaction de Pummerer est une α-alkylation réductrice d'un sulfoxide conduisant à un thioéther α-alkylé.[107] Le mécanisme repose sur la transformation du sulfoxide en sulfonium qui se fait piéger par un nucléophile. Dans le cas présent, le nucléophile est un amide menant donc aux α-amidosulfures cycliques.

La première publication faisant cas de cette méthode date de 1987.[108] En présence de 1-(triméthylsilyloxy)-1-méthoxyethylène et d'une quantité catalytique d'iodure de zinc (II), les amidosulfoxides sont transformés en α-amidosulfures.



269

272 57%

273 54%

274 57%

275 85%

Schéma 97 : Synthèse d'α-amidosulfures cyclique par la réaction de Pummerer.

Le même auteur publie en 1995 une version asymétrique de cette réaction, utilisant des sulfoxides chiraux pour obtenir des β-lactames thioalkylés énantioenrichis.[109]

[107] (a) R. Pummerer, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2282. (b) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1401-1412. (b) Pour une revue sur la reaction de Pummerer : S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2401–2432.
[108] Y. Kita, O. Tamura, T. Miki, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6479–6480.
[109] Y. Kita, N. Shibata, N. Kawano, T. Tohjo, C. Fujimor, K. Matsumoto, S. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2405–2410.

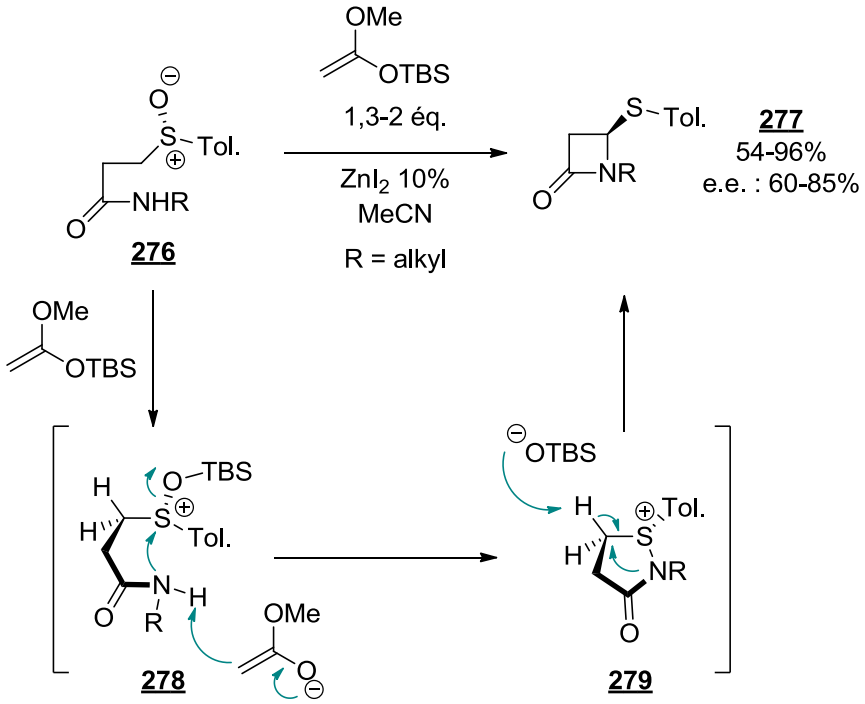


Schéma 98 : Version asymétrique.

Le mécanisme proposé dans cette seconde publication implique un échange du groupement TBS entre l'énol et l'oxygène du sulfoxide. L'énolate déprotone l'amide qui effectue une S_N2 sur le sulfoxyde pour former une isothiazolone pseudo-chirale **279**.[110] Le proton en antipériplanaire par rapport à l'amide est arraché puis un réarrangement 1,2 de l'amide conduit à l'α-amidosulfure cyclique. Ce mécanisme explique la configuration observée du nouveau centre stéréogène formé.

Cette méthode a été utilisée par A. Padwa pour synthétiser des α-amidosulfures cycliques du type **281** et **283** (schéma 99).[111]

[110] (a) Y. Uchida, S. Kozuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 510-511. (b) T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5490-5492. (c) Y. Uchida, S. Oae, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 640. (d) K. Yamamoto, S. Yamazaki, I. Murata, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5239-5243. (e) S. W. Wright, M. M. Abelman, L. L. Bostrom, R. C. Corbett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 153-156.

[111] (a) A. Padwa, A. G. Waterson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8585-8588. (b) A. Padwa, A. G. Waterson, *Tetrahedron* **2000**, *39*, 10159-10173.

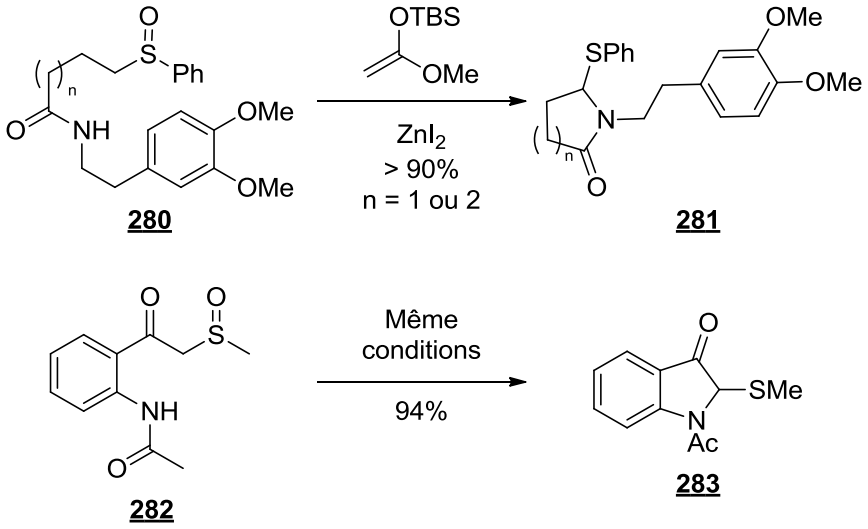


Schéma 99 : α-Amidosulfures synthétisés par A. Padwa par la méthode d'Y. Kita.

I. 3. Synthèse d'α-amidosulfures bicycliques

Les systèmes bicycliques de type **284** contenant un lactame fusionné avec une thiazolidine sont des pharmacophores très importants présents dans les molécules des familles des pénicillines et céphalosporines (schéma 100). Les chimistes médicinaux se sont donc beaucoup intéressés à ce type de structures.[112]

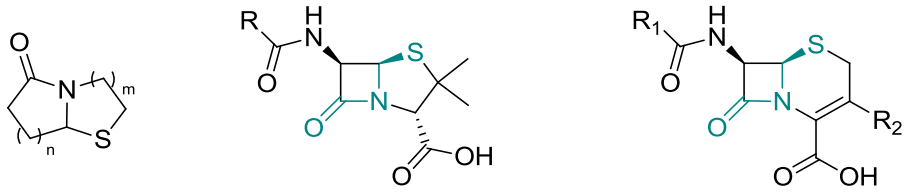


Schéma 100 : Pharmacophore bicyclique.

Ces composés ont généralement été synthétisés *via* une cascade mettant en jeu un aminothiol **285** (souvent la cystéine) et un oxo-ester **286**. Comme décrit dans le schéma 83. L'amine et le thiol se condensent sur l'aldéhyde pour former le thiazolidine **287**, l'amine secondaire cyclise ensuite sur l'ester pour former le lactame bicyclique **288**.

[112] (a) S. Y. Tamura, E. A. Goldman, T. K. Brunck, W. C. Ripka, J. E. Semple, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 331–336. (b) S. Kukolja, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6269-6270. (c) B. Bachand, J. Dimaio, M. Arshad Siddiqui, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 913-918. (d) E. M. Khalil, W. H. Ojala, A. Pradhan, V. D. Nair, W. B. Gleason, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 628–637. (e) J. Lawandi, S. Toumieux, V. Seyer, P. Campbell, S. Thielges, N. Moitessier, L. Juillerat-Jeanneret, *J. Med. Chem.* **2009** , *52*, 6672–6684. (f) J. M. Betancort, D. T. Winn, D. Carney, D. Hanway, J. Schmeits, X. Li, E. Gordon, D. A. Campbell, R. Liu, Q. Xu, J. Liu, W. Liao, S.-H. Chen, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4437-4440. (g) A. Mertens, H. Zilch, B. Koenig, W. Schaefer, T. Poll, Thomas, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2526-2535. (h) R. V. Somu, R. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5954–5963. (i) S. Y. Tamura, E. A. Goldman, T. K. Brunck, W. C. Ripka, J. E. Semple, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 331-336.

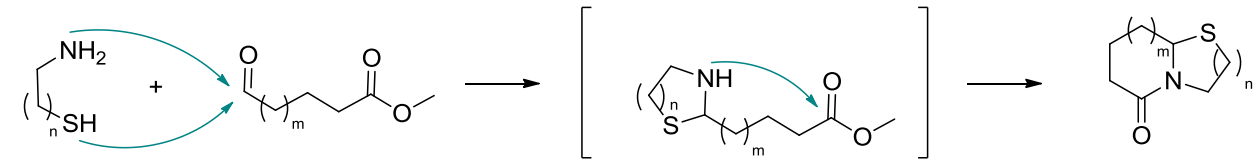


Schéma 101 : Cascade pour formé les α-amidosulfures bicycliques.

En utilisant cette cascade, S. M. Allin décrit une synthèse diastérésélective desthiazolo[2,3-a]*iso*-indolin-1-ones **289** et **290** potentiellement inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (schéma 102).[113] En chauffant à reflux dans le xylène l'acide 2-acétylebenzoïque et le chlorhydrate du cystéinate d'alkyle, les composés **289** et **290** sont obtenus avec des rendements respectifs de 70 et 65% sous la forme d'un seul diastéréomère.

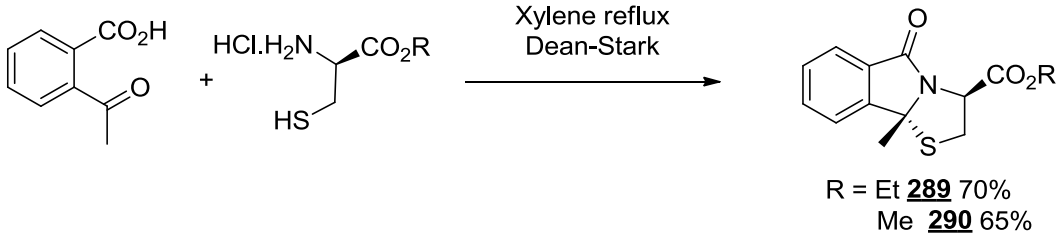


Schéma 102 : Synthèse de deux thiazolo[2,3-a]*iso*-indolin-1-one.

Il est possible d'employer des molécules beaucoup plus complexes que l'acide 2-acétylebenzoïque pour cette réaction. En effet, A. Geyer a utilisé le D-glucuronone-3,6-lactone **291** pour synthétiser une série de polyols dipéptidique **292**-**295** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités (schéma 103).[114]

[113] S. M. Allin, D. G. Vaidya, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, T. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2219-2222.
[114] A. Geyer, F. Moser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1113-1120.

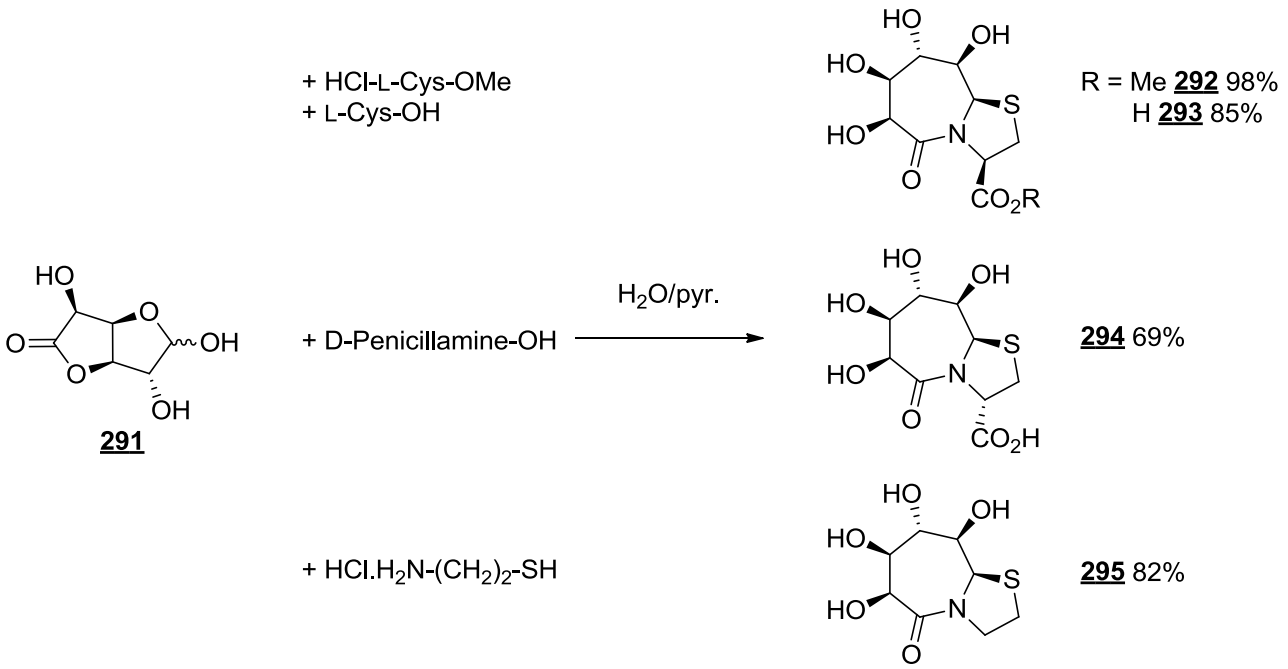


Schéma 103 : Synthèse de polyols dipeptidiques

Les α-amidosulfures bicycliques s'avèrent être très stables : ils résistent aux conditions les plus acides (TFA, HCl, HBr),[112i,114] aux conditions basiques (LiOH, NaOH, LiHMDS)[112c,113] ainsi qu'à l'hydrolyse à haute température (reflux de l'eau).[114]

I. 4. Utilisations des α-amidosulfures en synthèse

I. 4. A. En tant que précurseurs de *N*-acylimine ou *N*-acylimmonium

Les thioaminals ont souvent été employés en tant que précurseurs de *N*-acylimines ou *N*-acylimmoniums. Les conditions pour relarguer ces électrophiles sont exclusivement acides. Les α-amidosulfures étant relativement stables, il est possible d'effectuer de nombreuses transformations sur des molécules complexes, et hautement fonctionnalisées puis de libérer l'imine de manière douce et sélective.

Cette stratégie a été illustrée précédemment dans ce manuscrit (Cf. chapitre 1) lors des synthèses de la quinocarcine et de la lémonomycinone amide par notre laboratoire ainsi que par P. Magnus pour la synthèse du diazabicyclo[3.2.1]octane (Cf. chapitre 2). Une étape clé de cyclisation du cycle D a été mise en œuvre grâce à l'action du tétrafluoroborate d'argent (I). Cet acide de Lewis thiophile permet de générer *in situ* les *N*-acylimmoniums dérivés de **49** et **76** pour ensuite subir l'addition intramoléculaire de l'éther d'énol.

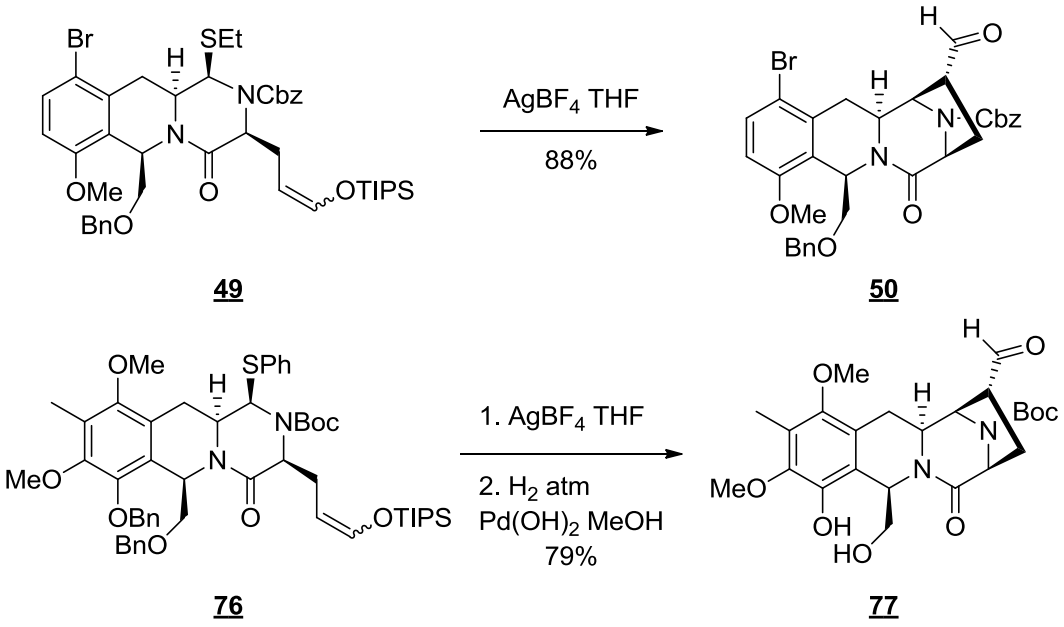


Schéma 104 : Utilisation d'α-amidosulfures en synthèse totale.

Dans ces deux cas, le contrôle de la diastéréosélectivité est total dans l'étape de cyclisation. Les α-amidosulfures peuvent donc être employés dans des réactions stéréosélectives.[115,99]

Cette approche permet la formation de liaisons carbone-carbone de façon très efficace. A. Padwa a étudié des cyclisations de *N*-acylimmoniums formés *in situ* à partir d'α-amidosulfures avec des systèmes π aromatiques et aliphatiques (schéma 105). L'utilisation du complexe acide acétique-trifluoroborate permet d'obtenir les tri ou tétracycles **298**, **299**, **302** et **303** avec de très bons rendements. Par contre les tricycles **306** et **307** ont été obtenus avec des rendements plus modérés car les nucléophiles employés dans ces deux cas étaient moins réactifs.

[115] (a) C. Agami, F. Couty, B. Prince, C. Puchot, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4343-4354. (b) C. Agami, F. Couty, M. Poursoulis, J. Vaissermann, *Tetrahedron* **1992**, *3*, 432-442.

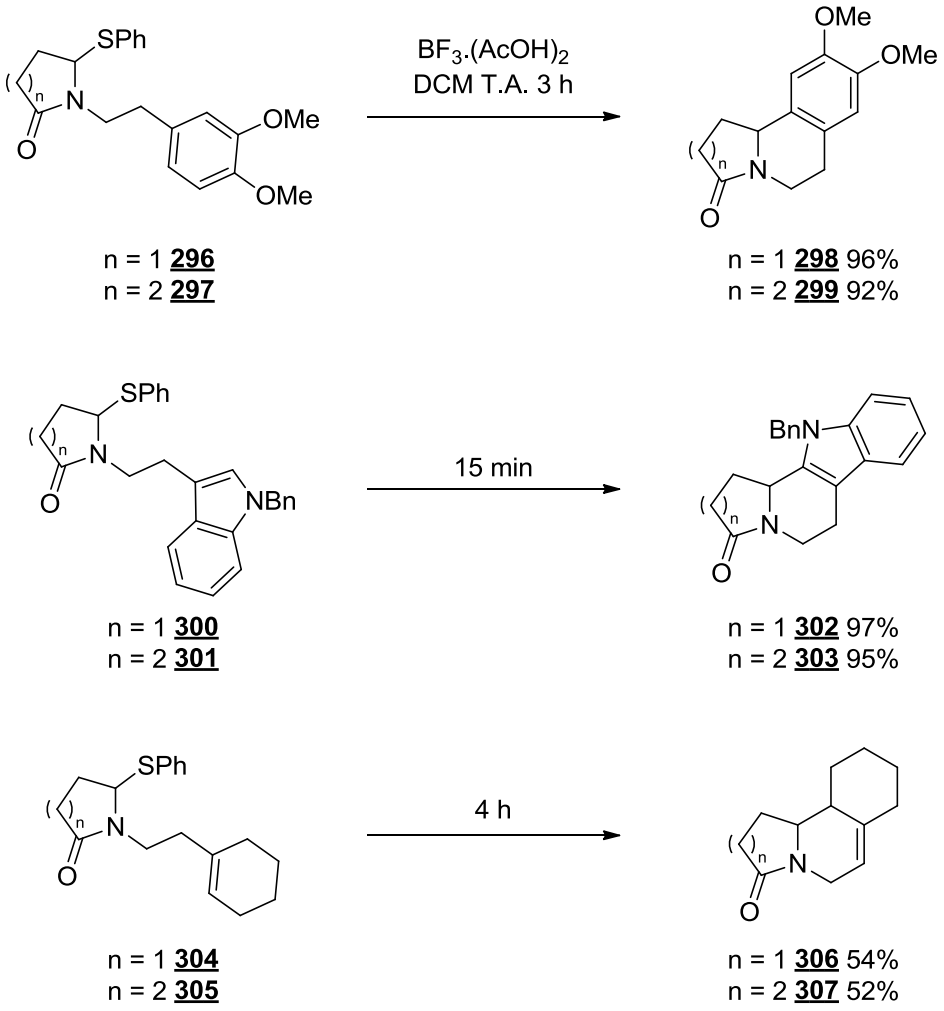
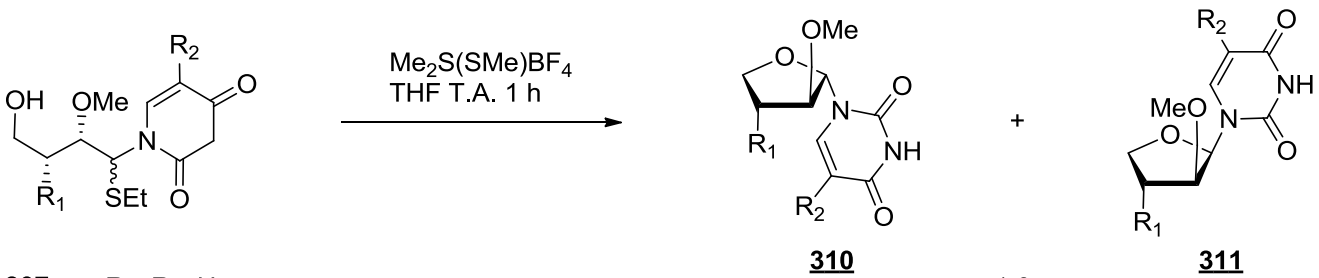


Schéma 105 : Utilisation d'α-amidosulfures en tant que précurseur de *N*-acylimmoniums.

Pour préparer des nucléosides cycliques, Y. Guindon explore la possibilité de S_N2 directement sur les α-amidosulfures (schéma 106).[102] L'alcool en bout de chaîne déplace l'éthylthioéther à l'aide d'un acide de Lewis thiophile. Une complète inversion de configuration du carbone subissant la substitution est observée confirmant le mécanisme S_N2.



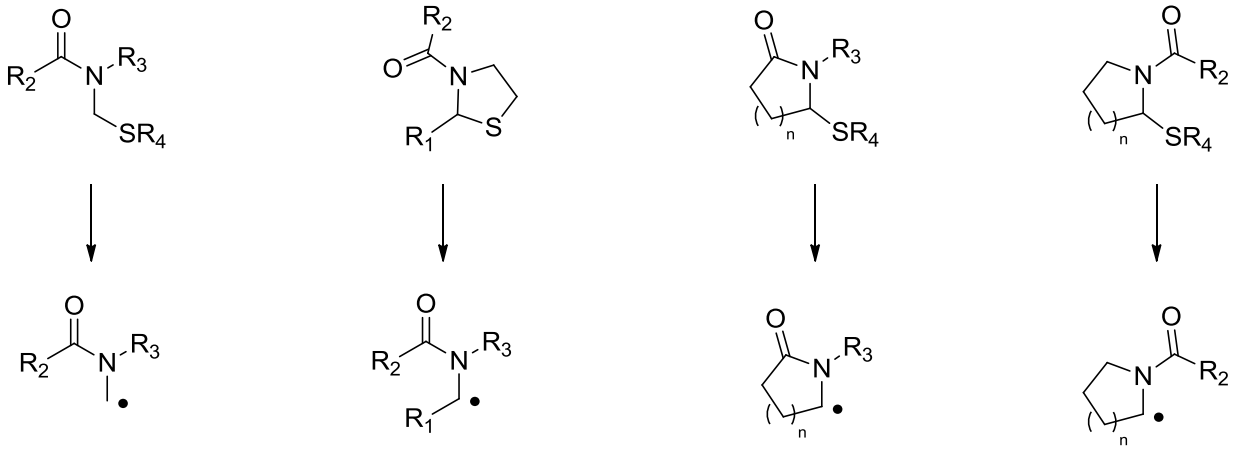
310 **311**

307 syn R_1=R_2=H 1:0
308 anti R_1=R_2=H 0:1
309 syn/anti 15:1 R_1=OMe, R_2=Me 15:1

Schéma 106 : Cyclisation par S_N2.

I. 4. B. Usage en chimie radicalaire

La liaison carbone-soufre subissant facilement une coupure homolytique, les α-amidosulfures ont naturellement été employés en chimie radicalaire comme précurseurs de radicaux α-amido. Voici quelques exemples de formation d'α-amidoradicaux à partir d'α-amidosulfures (schéma 107).



Bachi[116] — Arya[117] — Kametami (n=0)[118], Beckwith (n=0)[119], Tsai (n=0)[120], Hart (n=1)[121], Keck (n=1)[122], Kano (n=1)[123] — Huang (n=0)[124], Gallagher (n=1)[125]

Schéma 107 : Quelques exemples des différentes études radicalaires à partir d'α-amidosulfures.

[116] M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2693-2694.
[117] (a) P. Arya, M. Lesage, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2853-2856. (b) P. Arya, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 6265-6268.
[118] T. Kametami, T. Honda, *Heterocyles* **1982**, *19*, 1861-1863.
[119] A. L. J. Beckwith, D. R. Boate, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 4339-4348.
[120] (a) Y.-M. Tsai, H.-C. Nieh, J.-S. Pan, D.-D. Hsiao, *Chem Commun*. **1996**, 2469-2470. (b) M.-J. Chen, Y.-M. Tsai, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 6271-6274.
[121] (a) D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 1430-1432. (b) D. A. Burnett, J.-K. Choi, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 8201-8209. (c) D. A. Burnett, J.-K. Choi, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8201-8209. (d) J. M. Dener, D. J. Hart, S. Ramesh, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 6022-6030. (e) J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Wu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 279-290. (f) S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6226-6241.
[122] G. E. Keck, E. J. Enhlom, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3311-3314.
[123] S. Kano, Y. Yuasa, K. Asami, S. Shibuya, *Heterocyles* **1988**, *27*, 1437-1443.
[124] (a) X. Zheng, C.-G. Feng, J.-L. Ye, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 553-556. (b) X.-K. Liu, S. Qiu, Y.-G. Xiang, Y.-P. Ruan, X. Zheng, P.-Q. Huang. *J. Org. Chem.* **2001**, *76*, 4952-4963.
[125] M. Bartels, J. Zapico, T. Gallagher, *Synlett* **2004**, 2636-2638.

Comme on peut le remarquer, ce sont les radicaux α-amido cycliques provenant de phénylthiopyrrolidinones et phénylthiopipéridinones qui ont le plus été étudiés. En particulier D. J. Hart a étudié, lors de la synthèse racémique de la gelsemine, une cyclisation radicalaire mettant en jeu un α-amidosulfure (schéma 108).[121e,f]

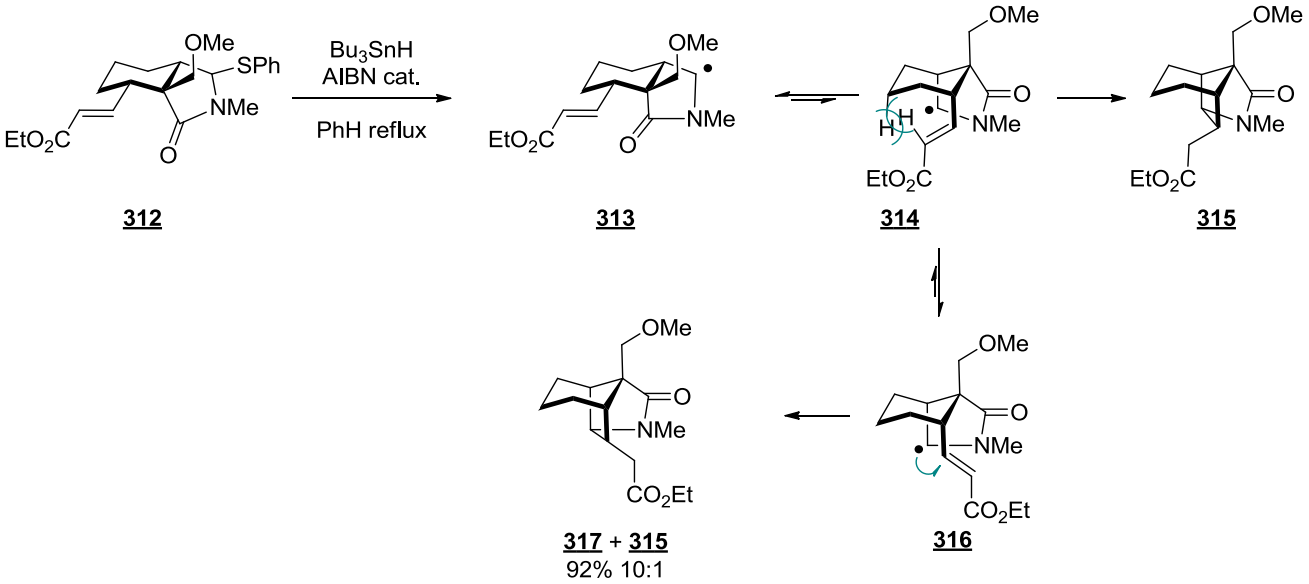


Schéma 108 : Cascade radicalaire au départ d'un α-amidosulfure.

La diastéréosélectivité observée a été expliquée par la forte gène stérique entre l'hydrogène axial et l'hydrogène vinylique dans l'état de transition **314**. L'état de transition **316** est alors favorisé et mène au composé **317** majoritairement.

Les radicaux α-amido cycliques permettent notamment la synthèse d'hétérocycles azotés pyrrolidinones, indolizidinones ou quinolizidinones.[110a] Cette stratégie a permis à Y.-M. Tsai de synthétiser les indolizidines naturelles lentiginosine et swainsonine (schéma 109).[110b] Le radical α-amido **321** formé dans des conditions classiques a pu cycliser sur l'acylsilane bien placé.[126] Après réarrangement du radical oxygéné **322** suivi d'une désilylation, l'indolidizinone **320** a été obtenue avec un rendement de 62% dans une mélange d'isomères 4 : 1 en faveur de l'isomère *exo*.

[126] (a) A. Ricci, A. Degl'Innocenti, *Synthesis* **1989**, 647–660. (b) P. C. B. Page, S. S. Klair, S. Rosenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 147–195. (c) P. F. Cirillo, J. S. Panek, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 553–582. (d) P. C. B. Page, M. J. McKenzie, S. S. Klair, S. Rosenthal, In The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Z. Rappoport, Y. Apeloig, Eds. John Wiley & Sons: New York, 1998, *2*, 1599–1665, Chapter 27. (e) C.-H. Huang, S.-Y. Chang, N.-S Wang, Y.-M. Tsai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8983–8991.

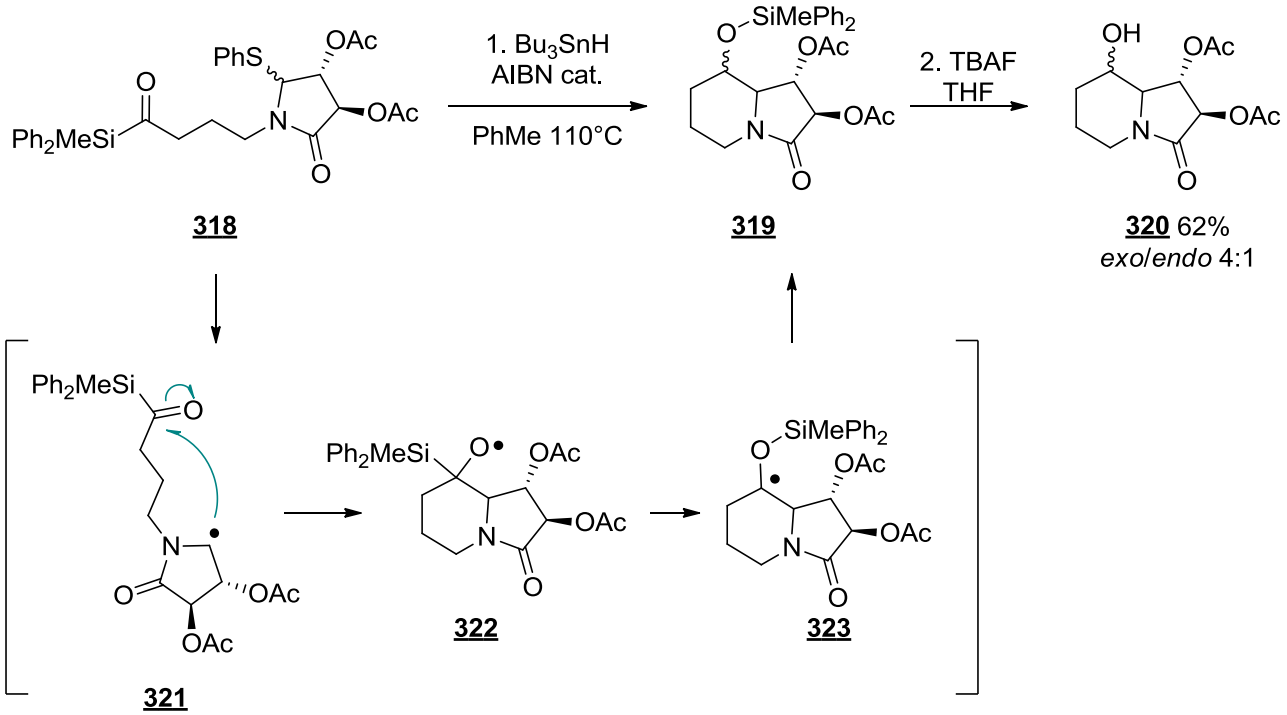


Schéma 109 : Cyclisation radicalaire d'acylsilane

Récemment, P.-Q. Huang a démontré que le diiodure de samarium était capable de réduire la liaison carbone-soufre (schéma 110).[124a] l'organosamarien **325**, stable à la β-élimination, s'additionne sur des cétones et des aldéhydes conduisant aux alcools **326** avec des rendements moyens à très bons. Malheureusement, il n'y a aucun contrôle de la diastéréosélectivité lors de cette réaction.

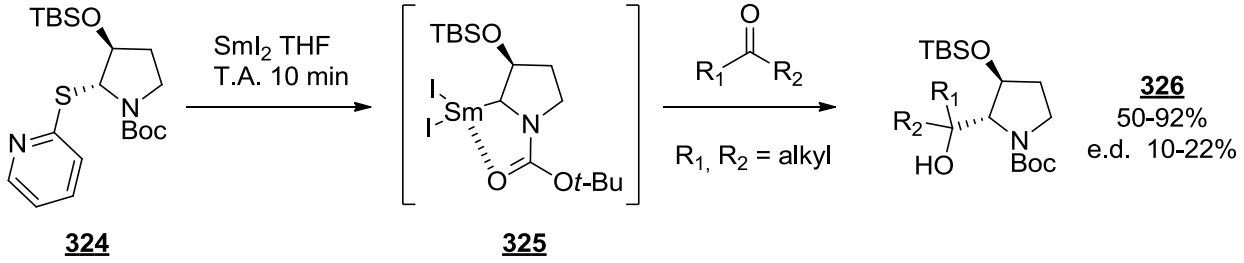
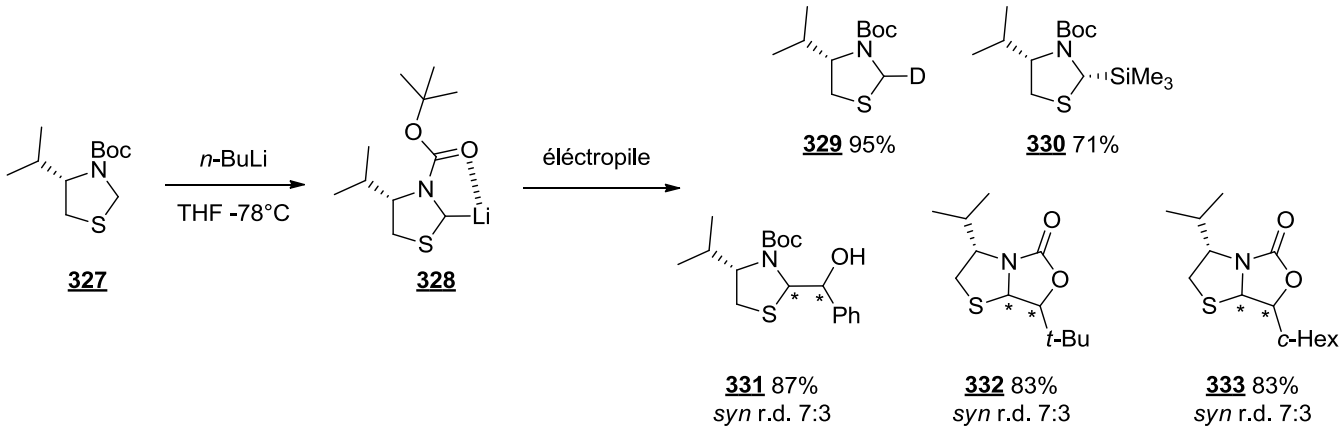


Schéma 110 : réduction d'α-amidosulfure par le SmI_2

I. 4. C. Umpolung d'α-amidosulfures

A l'instar des 1,3-dithianes, il est possible d'inverser la réactivité des α-amidosulfures. En effet, le proton au pied des deux hétéroatomes s'avère être assez acide pour se faire arracher par une base forte lithiée (*n*-BuLi) formant ainsi un carbanion stabilisé par chélation avec l'oxygène de l'amide.

Cette stratégie a été développée dans un premier temps par R. E. Gawley en 2000 (schéma 111).[127] Il a effectué la lithiation d'un α-amidosulfure dérivé de la valine formant ainsi un nucléophile chiral. Ainsi le groupement *iso*-propyle encombre une face permettant une différenciation faciale lors de l'attaque sur un nucléophile.



327 **328** **329** 95% **330** 71% **331** 87% *syn* r.d. 7:3 **332** 83% *syn* r.d. 7:3 **333** 83% *syn* r.d. 7:3

Schéma 111 : Umpolung d'α-amidosulfure dérivé de la valine.

Une variété d'électrophiles a été testée : deutériométhanol, le TMSCl et des aldéhydes. Dans tous les cas, les α-amidosulfures sont alkylés avec de très bons rendements. Le contrôle de la diastéréosélectivité est total pour des produits **329** et **330**. Par contre, les composés **331**, **332** et **333** sont obtenus sous forme des deux diastéréomères *syn* avec un rapport 7 : 3 en faveur des isomères (*S*, *R*).

D. Seebach a ensuite développé un N,S-acétal contenant une oxazolidinone, la DIOZ disponible commercialement.[128] Après lithiation du composé **334** à très basse température, l'organolithien **335** réagit avec trois types d'électrophiles différents. Dans le cas des aldéhydes, de bons rendements et bonnes diastéréosélectivités ont été obtenues alors que de moins bons rendements et distéréosélectivité ont été observés avec les cétones et les imines. [129]

[127] R. E. Gawley, Q. Zhang, A. T. McPhail, *Tetrahedron: Asymetry* **2000**, *11*, 2093-2106.
[128] (a) C. Gaul, D. Seebach, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501-1504. (b) C. Gaul, K. Schärer, D. Seebach, *J. Org.Chem.* **2001**, *66*, 3059-3073.
[129] Les diastéréoisomères minoritaires ont la configuration du carbone provenant de l'électrophile inverse à celle indiquée sur le schéma.

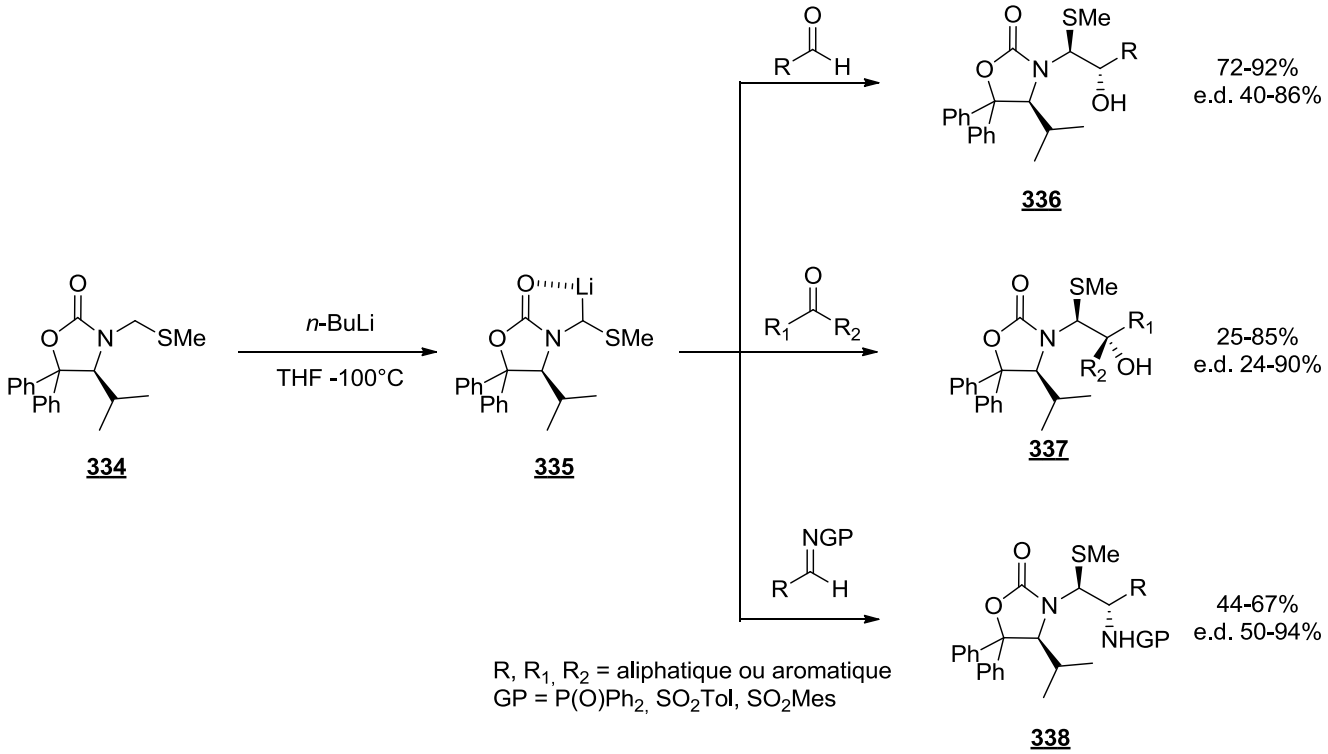


Schéma 112 : Umpolung d'α-amidosulfure dérivé d'une oxazolidinone.

II. Les α-amidosulfones

II. 1. Les synthèses d'α-amidosulfones

II. 1. A. En conditions aqueuses

La première publication faisant état d'α-amidosulfones date de 1964.[130] J. Strating reporte une synthèse à trois composants entre le formaldéhyde, un aryle ou alkylesulfinate de sodium et l'éthylcarbamate dans un mélange eau/acide formique. Quelque temps plus tard, il étend cette réaction à une grande variété d'aldéhydes (schéma 113).[131]

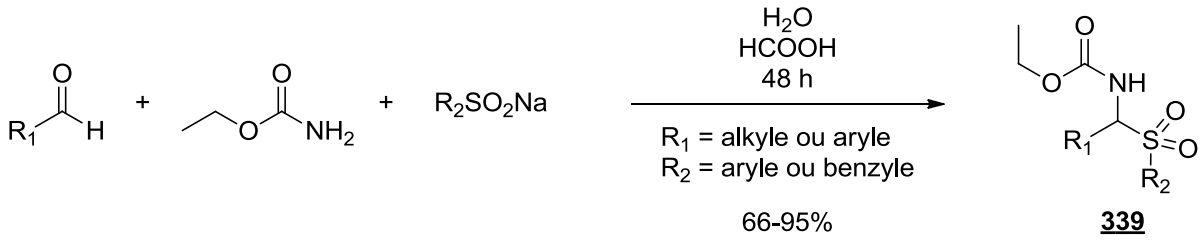


Schéma 113 : Première synthèse d'α-amidosulfones.

[130] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* **1964**, *83*, 733-736.
[131] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* **1965**, *84*, 942-950.

Il est intéressant de noter que le produit formé précipite et peut donc être recueilli par simple filtration et lavages. Par contre si le produit ne précipite pas, il est très difficile à purifier dans des conditions classiques

Ces travaux ont ensuite été repris par W. H. Pearson (schéma 114).[132] Il a montré que cette réaction fonctionne avec les aldéhydes α-substitués, même le pivalaldéhyde, avec les benzyles et *tert*-butyl carbamates (**341** et **342**). En revanche les cétones, les aldéhydes α,β insaturés ne participent pas à cette réaction. Les carbamates et urées *N*-alkylés ne fonctionnent pas non plus, cependant les oxazolidinones et imidazolidinones fournissent étonnement les α-amidosulfones (**343** et **344**).

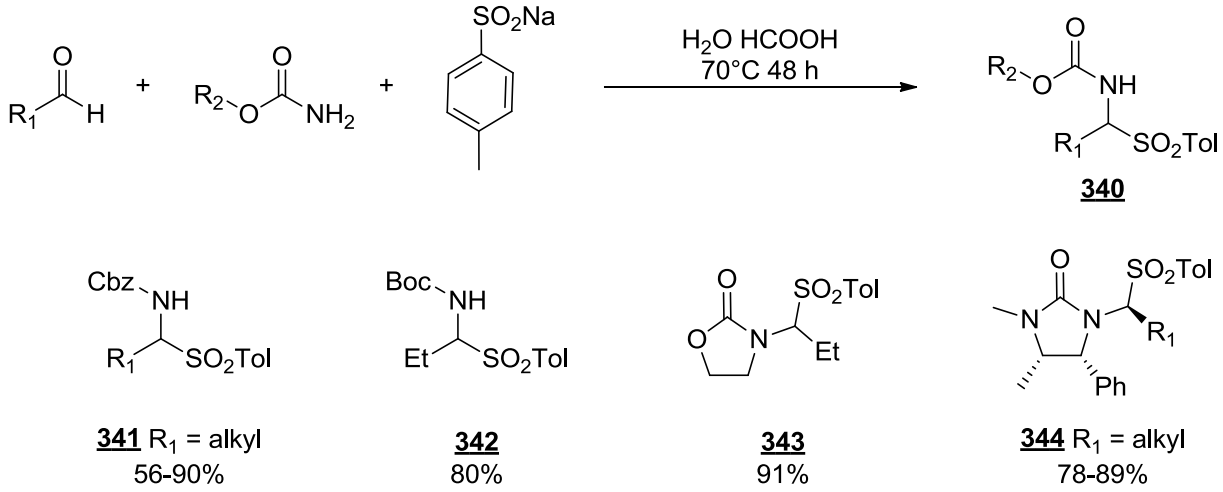


Schéma 114 : Extensions du champ d'application.

Enfin, F. Chemla a étendu cette réaction aux α-sulfonamidosulfones avec les mêmes conditions réactionnelles.[133]

II. 1. B. En conditions anhydres

Dans l'objectif de synthétiser des amines α-chirales, M. Petrini a étudié l'élimination du sulfinate à partir α-amidosulfones chirales de type **344** (schéma 115).[134] Cependant, après avoir trouvé des conditions réactionnelles permettant la formation de l'imine *in situ* suivie par l'attaque par un nucléophile, il n'a jamais réussit à déprotéger les imidazolidinones car celles-ci sont trop robustes. Il s'est alors penché sur les oxazolidinones plus facilement clivables.[135] Dans ce cas-là, les α-amidosulfones sont formées dans les conditions aqueuses. Néanmoins, cette méthodologie se limite aux oxazolidinones non substituées en position 3

[132] W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622-2636.
[133] F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75-77.
[134] A. Giardinà, T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8277-8282.
[135] E. Marcantoni, T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989-2994.

et 4. Pour élargir le champ d'application de cette méthodologie, M. Petrini a développé des conditions anhydres dans un solvant organique (schéma 96).

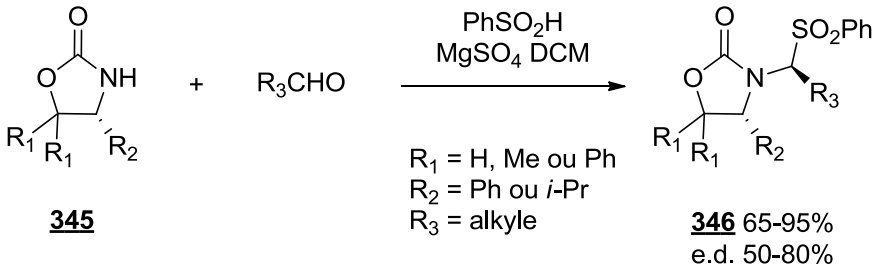


Schéma 115 : Conditions anhydre de synthèse d'α-amidosulfones.

L'utilisation de l'acide benzènesulfinique dans le dichlorométhane en présence de sulfate de magnésium comme agent desséchant fournit les produits désirés avec de bons rendements.

Il a ensuite utilisé ses conditions pour synthétiser des α-carbamoylsulfones diastéréosélectivement (schéma 116).[136] Le centre stéréogène en α permet de contrôler la stéréochimie du centre stéréogène nouvellement créé. Cette stratégie est optimale pour les chaînes latérales cycliques à 5 chaînons (**348**, **349**, **350**, **351**).

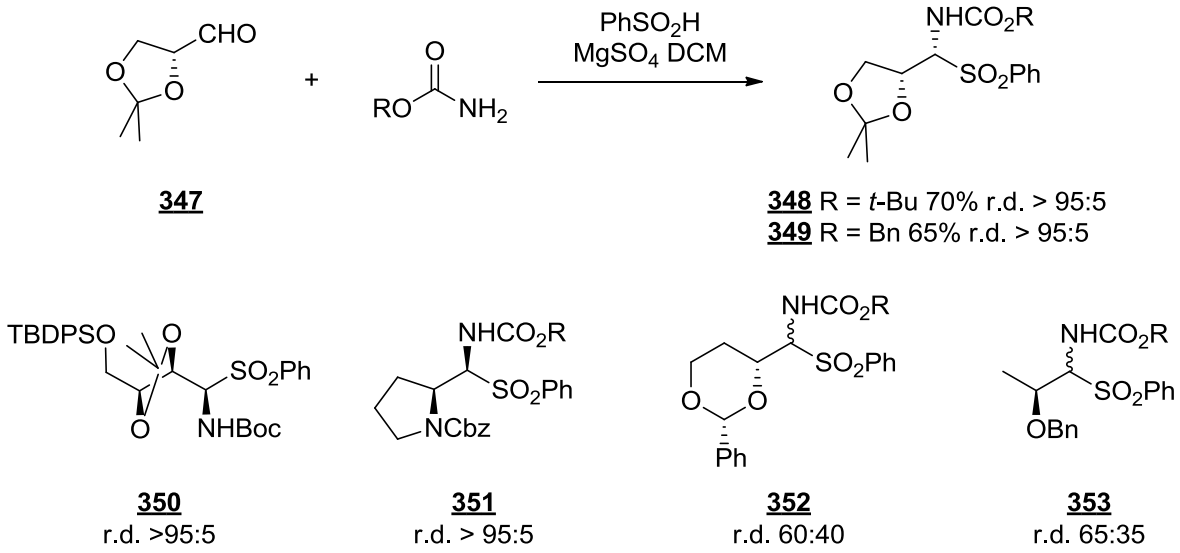


Schéma 116 : Synthèse diastéréosélective d'α-amidosulfones.

[136] E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275-4281.

D'autres méthodes pour la synthèse de 4-sulfonyl azétdino-2-ones,[137] 5-sulfonyl pyrrolodin-2-ones[138] et 6-sulfonyl pipéridin-2-ones,[139] ont été décrites mais elles sont multi-étapes et dépendantes du substrat.

II. 2. Utilisations des α-amidosulfones

II. 2. A. En conditions acides

Les conditions acides ont les premières été utilisées pour obtenir des *N*-acylimines *in situ* à partir d'α-amidosulfones. En effet, en 1989, S. V. Ley met des 2-benzènesulfonylpipéridines et pyrrolidines *N*-formylées en présence de nucléophiles carbonés et d'acides de Lewis pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone avec de très bons rendements (schéma 117).[140]

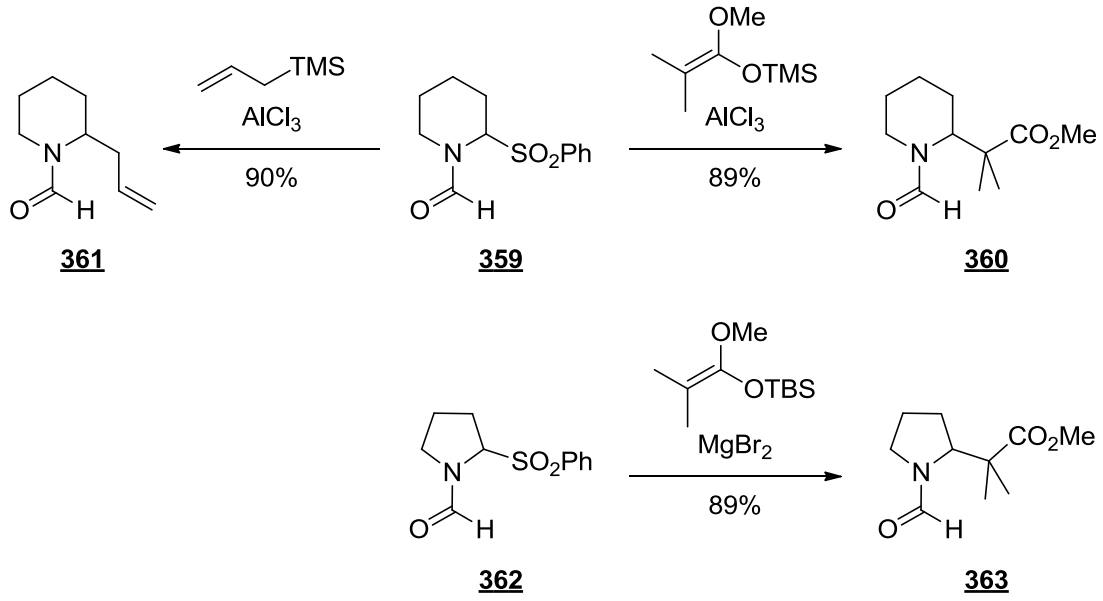


Schéma 117 : Formation de liaisons C-C à partir d'α-amidosulfones en conditions acides.

Dans la littérature, nous avons trouvé plusieurs publications traitant de l'utilisation des α-amidosulfones en conditions acides.[141] En fonction des conditions employées, il est

[137] (a) K. Clauss, D. Grimm, G. Prossel, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539-560. (b) H. Fritz, P. Sutter, C. D. Weis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 558-561.
[138] D. S. Brown, P. Charreau, T. Hansson, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1311-1328.
[139] (a) C. E. Neipp, S. F. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1779-1782. (b) C. E. Neipp, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8867-8878. (c) M. David, H. Dhimane, C. Vanucci-Bacqué, G. Lhommet, *Heterocycle* **2001**, *55*, 941-949.
[140] D. S. Brown, T. Hansson, S. V. Ley, *Synlett* 1989, 48-49.
[141] Exemples récents : (a) S. T. Kadama, P. Thirupathia, S. S. Kim, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1684–1688. (b) B. Das, C. R. Reddy, C. Sindhu, C. Sudhakar, S. Nagendra, *Synthesis* **2010**, 3731–3735. (c) P. Thirupathi, S. S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1798–1808. (d) P. Thirupathi, S. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5240–5249. (e) P. Thirupathi, S. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7755–7761. (f) B. Das, K. Damodar, N. Bhunia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5607–5609. (g) S. T. Kadama, P. Thirupathia, S. S. Kim, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10383–10389. (h) R. Reingruber, T. Baumann, S. Dahmen, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019–1024. (i) B. Das, K. Damodar,

possible d'avoir uniquement l'élimination du sulfinate ou bien d'assister en plus à l'élimination de l'amide (schéma 118).

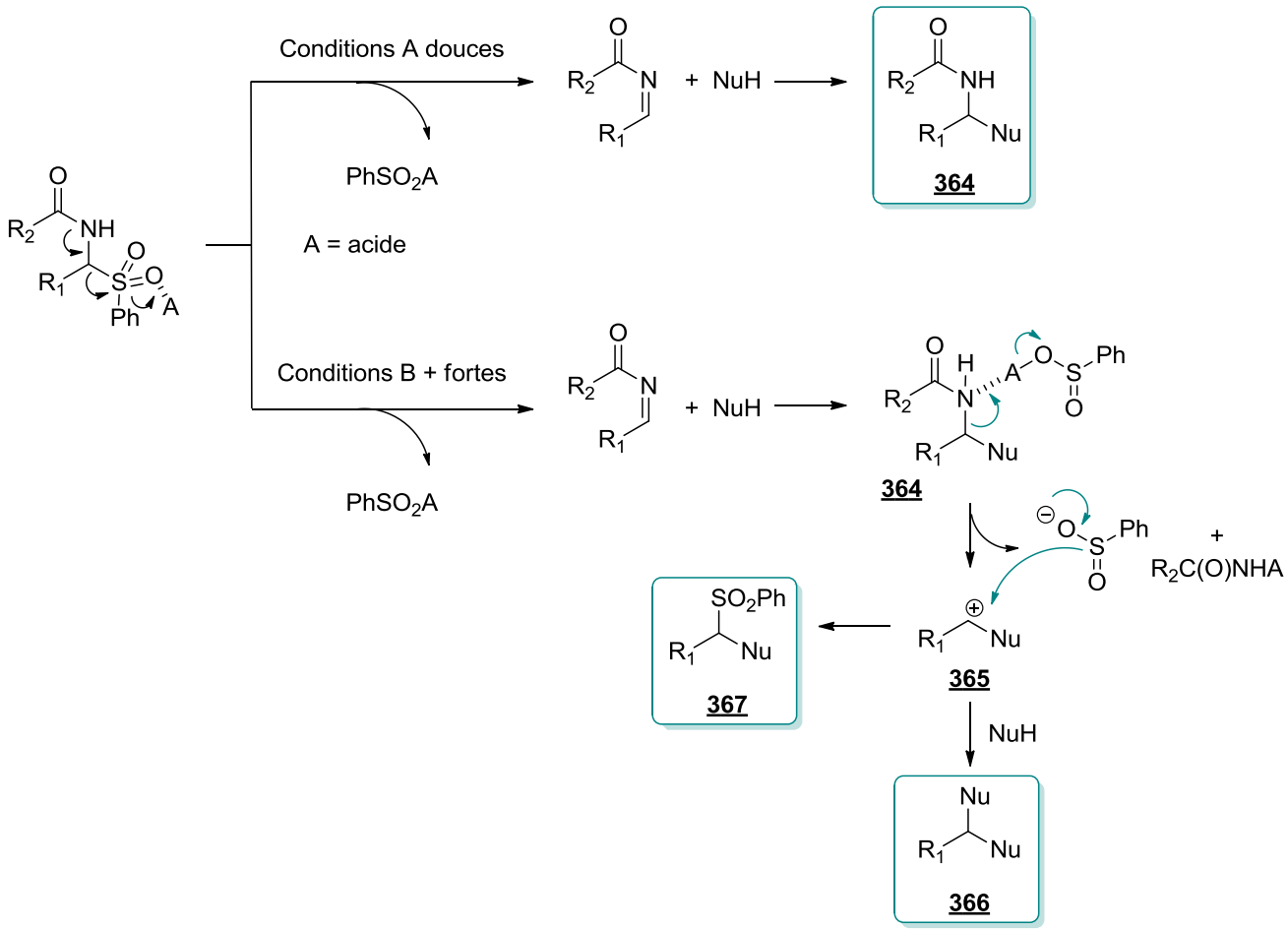


Schéma 118 : Les différents produits possibles en conditions acides.

Dans des conditions acides douces, une élimination du sulfinate forme l'imine qui est ensuite piégée par un nucléophile pour obtenir le produit **364**. Dans des conditions plus fortes, on assiste à l'élimination du carbamate pour mener à l'espèce électrophile **365**. Un second équivalent de nucléophile piège ce produit électrophile menant au produit **316**. Il est possible que le sulfinate relargué conduise au produit **367**. Il faut noter que le produit **367** peut être converti en **366**.[141b,c]

Pour illustrer ceci, nous présentons l'exemple du travail de S. S. Kim (schéma 119). [141a,c,d,e,g] Il a montré que l'utilisation catalytique de bromure de bismuth (III) permet d'assister uniquement que l'élimination du sulfinate pour obtenir les α-amidonitrile **368**. En revanche, l'utilisation catalytique de chlorure de fer (III) hexahydrate mène à la sulfone

B. Shashikanth, Y. Srinivas, I. Kalavathi, *Synlett* **2008**, 3133–3136. (j) C. Kuhakarn, K. Tangdenpaisal, P. Kongsaeree, S. Prabpai, P. Tuchinda, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2467–2470. (k) R. Ballini, A. Palmieri, M. Petrini, E.Torregiani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4093–4096.

369 après une double élimination. Dans les deux cas les rendements sont très bons, même avec les α-amidosulfones aliphatiques.

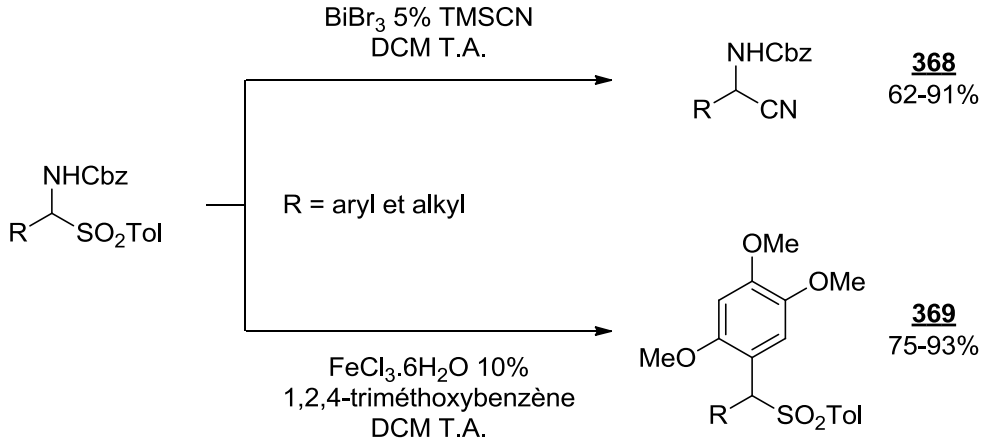


Schéma 119 : Travail de S. S. Kim sur l'emploi des α-amidosulfones en conditions acides.

L'élimination du carbamate menant au produit **367** dépend dans certain cas de la nature du nucléophile employé, en effet s'il est riche en électrons alors l'élimination est très facile.[141b,f,i]

II. 2. B. En conditions basiques

Les α-amidosulfones sont des précurseurs stables d'imines[142] en milieu basique. Ainsi l'élimination du sulfinate étant très douce, les α-amidosulfones sont des précurseurs idéaux de *N*-acylimines. Nous avons assisté ces dernières années à un véritable essor de l'utilisation de ces composés en catalyse énantiosélective basique. Dans ce paragraphe, nous allons nous limiter à présenter les réactions énantiosélectives qui exploitent les α-amidosulfones.

Le système basique peut être minéral,[143] organique[144] ou même biphasique.[145]

---

[142] Pour des revues sur les α-amidosulfones : (a) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977. (b) B. Yin, Y. Zhang, L.-W. Xu, *Synthesis* **2010**, 3583-3595.

[143] Exemples récents : (a) T. Mita, J. Chen, M. Sugawara, Y. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1393–1396. (b) P. B. González, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920–3922. (c) L. Deiana, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, R. Rios, J. Vesely, J. Ekstrom, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234-237. (d) P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivenni, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069–6076. (e) R. Reingruber, T. Baumann, S. Dahmen, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019–1024.

[144] Exemples récents : (a) F. Martinelli, A. Palmieri, M. Petrini, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5085–5089. (b) M. Ayaz, B. Westernlann, Synlett 2010, 1489-1492. (c) A. Gajda, T. Gajda, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8643–8646. (d) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 656–660

[145] Exemples récents : (a) Q. Ren, W.-Y. Siau, Z. Du, K. Du, K. Zhang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7781-7785. (b) H. Zhang, S. Syed, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 708–71. (c) K. Takada, S. Takana, K. Nagasawa, *Synlett* **2009**, 1643-1646. (d) N. Niess, K. A. Jørgensen, *Chem Commun.* **2007**, 1620-1622. (e) F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sagrzani, *Adv. Syn. Catal.* **2006**, *348*, 2043-2046. (f) E.

II. 2. B. a. Bases minérales

Les bases minérales utilisées sont très variées, par exemple : l'hydroxyde de césium monohydrate, de potassium ou de sodium ; le carbonate de sodium et de potassium ou de césium ; le fluorure de potassium ou de césium ; l'hydrure de sodium ou de potassium ; le cyanure de potassium ou de sodium.

En traitant les α-amidosulfures par du fluorure de potassium, P. Melchiorre a synthétisé des β-amidoaldéhydes de manière stéréocontrolée (schéma 120).[142d] La faible solubilité de cette base inorganique dans le chloroforme permet l'élimination progressive du sulfinate tout au long de la réaction. L'imine formée subit alors une réaction de Mannich énantiosélective grâce aux organocatalyseurs **A** et **B** issus de la proline.[146] Cette première étape de formation de l'imine relargant un équivalent d'acide fluorhydrique et de sulfinate de potassium est totalement compatible avec les d'organocatalyseurs (hauts excès énantiomériques et diastéréomériques).

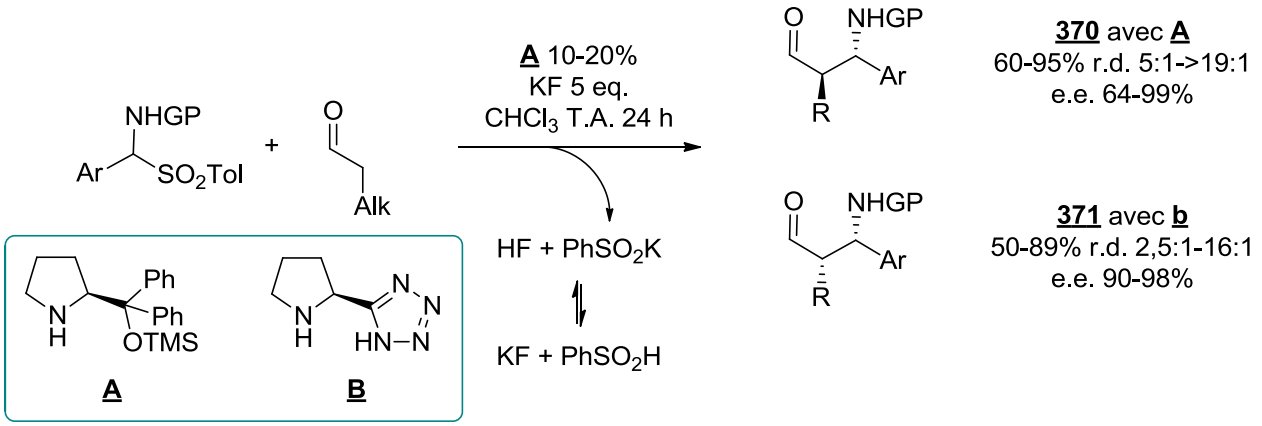


Schéma 120 : Réaction de Mannich sélective aux départs d'α-amidosulfones.

II. 2. B. b. Bases organiques

Les bases organiques ont été moins employées pour générer les imines à partir d'amidosulfone. Dans la littérature, on trouve tout de même quelques exemples : le DBU,

---

Gomez-Bengoa, A. Linden, R. Lopez, I. Mgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

[146] (a) P. I. Dalko, L. Moisan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591. (d) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8-27. (e) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581. (f) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev*, **2007**, *107*, 5713–5743. (g) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.

la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, la DIPEA, le DABCO, la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine, la méthylamine, la triéthylamine.

Ces bases peuvent dans certain cas être utilisées en quantité catalytique. Citons l'exemple de la réaction énantiosélective de Morita-Bayllis-Hillman organocatalysée développée au laboratoire en partant d'imines préformées (schéma 121).[144d, 147] Néanmoins, les rendements n'étant pas satisfaisants, le laboratoire s'est intéressé à l'emploi d'α-amidosulfones. Le catalyseur basique **C**, dérivé de la β-isocupréidine, élimine le sulfinate pour former l'imine. Le sulfinate relargué est neutralisé par un équivalent d'acrylate de naphtyle. L'imine est donc formée progressivement dans le milieu réactionnel.

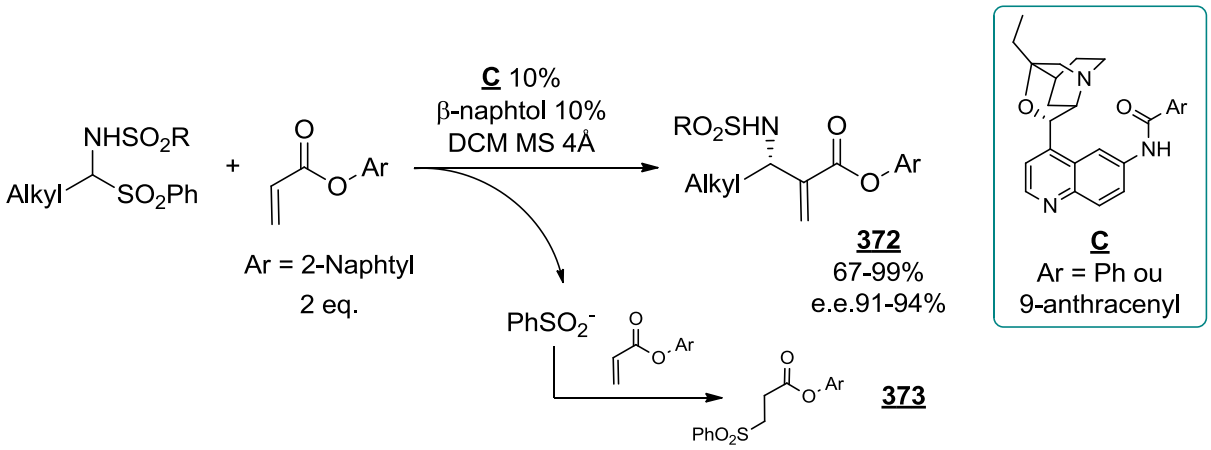


Schéma 121: Réaction de Morita-Bayllis-Hillman énantiosélective aux départs d'α-amidosulfones aliphatiques.

D'autres parts les α-amidosulfones génèrent *in situ* des imines aliphatiques connues pour être instables à cause de leur tendance à s'hydrolyser ou s'isomériser. L'utilisation des α-amidosulfones a permis de développer un exemple de réaction d'aza-Morita-Bayllis-Hillman avec des imines aliphatiques atteignant de très bons rendements et excès énantiomériques.

II. 2. B. c. Système biphasique

Les systèmes biphasiques sont les plus utilisés pour les réactions à partir d'α-amidosulfones. Les bases utilisées sont les suivantes : Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, NaOH, KOH et $CsOH.H_2O$. Pour les versions énantiosélectives, les catalyseurs de

[147] (a) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596–12597. (b) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4648–4651.

choix sont ceux permettant le transfert de phase. Les conditions de réactions sont particulièrement douces.[148]

L'utilisation d'α-amidosulfones dans ces conditions ont permis à A. Ricci d'effectuer la réaction de Mannich avec la formation *in situ* d'imines aliphatiques (schéma 122).[54e] Le système appliqué a été efficace avec uniquement 1% de catalyseur pour atteindre de très bonnes énantiosélectivités.

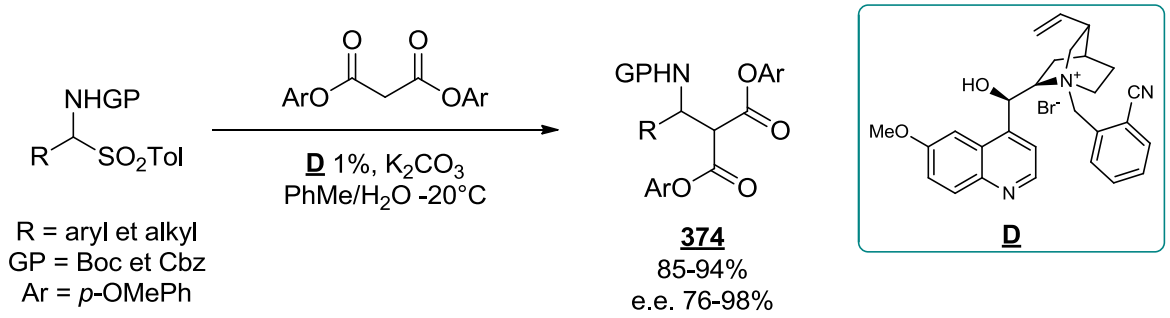


Schéma 122: Réaction de Mannich en conditions de transfert de phase.

II. 2. C. Réactions avec des organométalliques

Une vingtaine de publications rapportent des réactions entre des α-amidosulfones et des organométalliques à basse température.[149] Les lithiens, zinciques, magnésiens et cuprates participent à ces réactions. Ces organométalliques jouent dans un premier temps le rôle de base pour éliminer le sulfinate puis l'éxcès s'additionne sur l'imine formée. L'emploi de ligand chiraux a permis de développer des versions asymétriques.

---

[148] (a) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399-1403. (b) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266. (c) E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, Phase Transfer Catalysis, 3rd ed., VCH,Weinheim, 1993. (d) C. M. Starks, C. L. Liotta, M. E. Halpern, Phase-Transfer Catalysis, Chapman & Hall, New-York, 1994. (e) Handbook of Phase Transfer Catalysis (Eds.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, 1997. (f) Phase-Transfer Catalysis (Ed.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, 1997 (ACS Symposium Series 659). (g) T. Shioiri in Handbook of Phase-Transfer Catalysis (Eds.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, 1997, chap. 14.

[149] (a) M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940–947. (b) F.Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 818-826. (c) H. d'Orchymont, *Synthesis* **1993**, 961-963. (d) T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972. (d) J. Zhang, C. Wei, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731-5733. (e) D. Y. Jung, C. H. Ko, Y. H. Kim, *Synlett* **2004**, 1315-1320. (f) S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. (g) H.-L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Synlett* **2005**, 615-618. (h) N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692-3694. (i) A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5405-5410. (j) J.-N. Desrosiers, A. Côté, A. B. Charette, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6186-6192. (k) T. Mecozzi, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2709-2712. (l) M. Petrini, R. Profeta, P. Righi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530-4535. (m) N. Giri, M. Petrini, R. Profeta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303-7308. (n) H. Kinoshita, S. Tanaka, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1989**, 1107-1108. (o) C. Pesenti, P. Bravo, E. Corradi, M. Frigerio, S. V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, M. Zanda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5637-5640. (p) C. Pesenti, A. Arnone, P. Arosio, M. Frigerio, S. V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5125-5129.

Par exemple, S. Bräse a utilisé un ligand bidentate à base de paracyclophane **E** pour une éthylation d'imines générée *in situ* à partir d'α-amidosulfones (schéma 123).[149f]

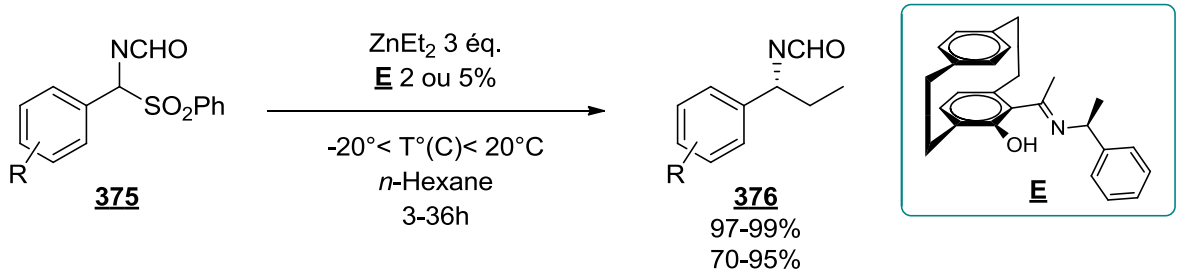


Schéma 123 : Alkylation énantiosélective de S. Bräse.

Les rendements de cette réaction sont particulièrement hauts, cependant cette approche se limite aux produits de départs benzèniques.

III. Les α-amidonitriles

III. 1. Les synthèses d'α-amidonitriles

La synthèse d'α-aminonitriles est connue depuis longtemps grâce à la réaction à 3 trois composants de Strecker (schéma 124).[150]

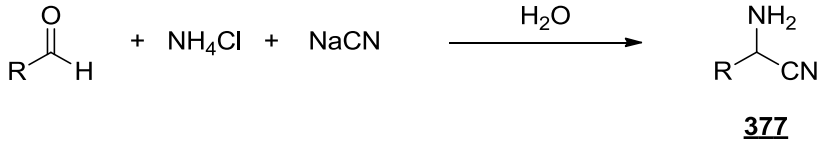


Schéma 124 : Synthèse d'α-aminonitriles originel d'A. Strecker.

Cependant, cette synthèse n'est pas générale. Les α-amidonitriles ne sont pas obtenus *via* cette approche multicomposante. En effet, il faut très souvent synthétiser l'imine au préalable puis additionner du cyanure dans un second temps.

[150] (a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45. (b) L. Yet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 875-877. (c) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827. (d) P. Merino, E. Marquès-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Tetrahredron* **2009**, *65*, 1219-1234.

III. 1. A. Hydrocyanation de *N*-acylimines

Un exemple intéressant d'hydrocyanation directe de *N*-acylimines a été rapporté dans la littérature.[151]

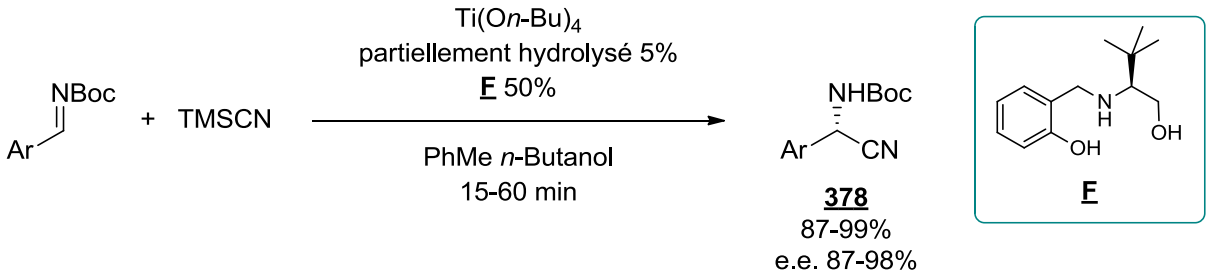


Schéma 125 : Hydrocyanation asymétrique de *N*-Boc-imine

L'imine a été activée par du titane (IV) partiellement hydrolysé. L'attaque du cyanure peut se faire de manière énantiosélective grâce à l'emploi de ligand chiral qui se chélate au titane. Les rendements et excès énantiomériques sont très bons.

De meilleurs résultats pour l'hydrocyanation ont été obtenus avec les *N*-sulfonylimines,[152] *N*-phosphonylimines[153] et les *N*-phosphinoylimines.[154] De plus, elle fonctionne à partir d'aldimines et de cétimines.

Dans tous les cas, pour obtenir des α-amido ou α-carbamoylnitriles, des précurseurs d'imines ont été utilisés. Ces composés peuvent être :

- α-Amidosulfones utilisés en conditions basiques[142e,155] ou acides.[148a,i]
- Des N,O-acétals cycliques utilisés en conditions acides.[156]

---

[151] A. M. Seayad, B. Ramalingam, K. Yoshinaga, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 264-267.
[152] (a) B. Das, P. Balasubramanyan, M. Krishnaiah, B. Verranjaneyulu, G. C. Reddy, *Synthesis* **2009**, 3467-3471. (b) Y. Fukuda, Y. Maeda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 1937-1939. (c) Y. Fukuda, K. Kondo, T. Akyama, *Synthesis* **2006**, 2649-2652. (d) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549. (e) K. Surendra, N. S. Krishnaveni, A. Mahesh, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2532-2534. (f) X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2579-2584.
[153] (a) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4330-4332. (b) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5144-5150.
[154] (a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5635. (b) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15118-15119.
[155] (a) V. Banphavichit, S. Chaleawlertumpon, W. Bhnathumnavin, T. Vilainan, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3147-3130. (b) B. Lal, V. G. Gund, *Bioor. Med.Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1123-1128. (c) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, F. Fini, D. Pettersen, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869-9872. (d) T. Ooi, Y. Uematsu, J. Fujimoto, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1337-1340.
[156] (a) M. J. O. Auteunis, R. Callens, M. De Witte, M.-F. Reyniers, L. Spiessens, *Bull. Chem. Chim. Belg.* **1987**, *7*, 545-553. (b) D. Seebach, R. Charczuk, C. Garber, P. Renaud, H. Berner, H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 401-425. (c) K. E. Harding, L. T. Liu, D. G. Fanrar, M. T. Coleman, S. K. Tansey, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1409-1417. (d) M. Lennartz, M. Sadakane, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14407-14420. (e) M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477-480. (f) M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem.*

- Des N,OAc-acétals cycliques utilisés en conditions acides.[157]
- Des hémi-aminals utilisés en conditions acides.[158]
- Des α-amidobenzotriazoles utilisés en conditions basiques.[159]
- Des α-amidosulfures cycliques utilisés en conditions acides.[4,160]

III. 1. B. Acylcyanation de *N*-alkylimines

Les réactions conduisant aux α-amidonitriles énantiopurs sont pour la majorité des acylcyanations de *N*-alkylimines : un cyanure s'additionne sur l'imine puis l'amine résultante est acylée (schéma 126).

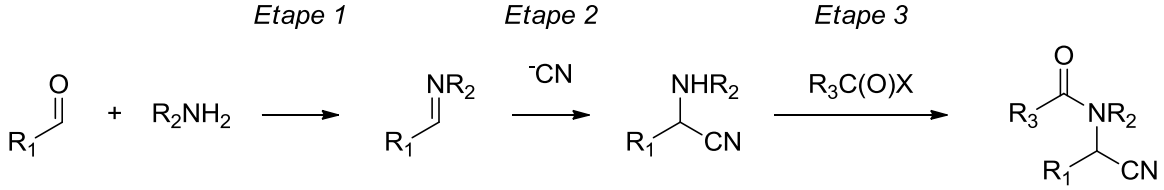


Schéma 126 : Acylcyanation de *N*-alkylimines.

Ces étapes 2 et 3 peuvent être distinctes[161] ou monotopique.[162] Alternativement, les trois étapes peuvent faire l'objet d'une réaction à trois composants.[163]

Soc. **2001**, *123*, 12510-12517. (h) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871. (i) A. D. Dorsey, J. E. Barbarow, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3237-3239. (j) V. Liautard, V. Desvergnes, N. R. Martin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1299-1302. (m) T. Muramatsu, S. Yamashita, Y. Nakamura, M. Suzuki, N. Mase, H. Toda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8956-8959. (l) V. Liautard, V. Desvergnes, K. Itoh, H.-W. Liu, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3103-3115.

[157] Utilisation de $BF_3.OEt_2$ (a) R. D. Tung, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1139-1142. (b) X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5335-5338. (c) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5901-5902. (d) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359-9363. (e) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2005**, *60*, 8089-8092. (f) M. Oba, A. Mita, Y. Kondo, K. Nishiyama, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2961-2966. (g) Utilisation catalytique de TIPSOTf : R. D. Othman, A. Fousse, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825-2828. (h) Utilisation catalytique de Tf_2NH : R. D. Othman, T. Bousquet, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335-5337.

[158] (a) P. Garner, F. Arya, W. B. Ho, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 412-414. (b) N. Langlois, A. Rojas, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 77-82. (c) N. Langlois, A. Rojas-Rousseau, O. Decavallas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1095-1100. (d) A. G. H. Wee, B. Liu, D. P. McLeod, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4218-4227. (e) L. Ollero, G. Mentink, F. P. J. T. Rutjes, W. N. Speckamp, J. Hiemstra, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331-1334. (f) N. Langlois, P. K. Choudhury, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2525-2528. (g) S.-H. Kim, J. Kun, *Synthesis* **2000**, 2113-2116. (h) D. A. Degoey, H.-J. Chen, W. F. Flosi, D. J. Grampovnik, C. M. Yeung, L. L. Klein, D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5445-5453. (i) C. M. S. Chuch, R. A. Pilli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973-1980. (j) P. K. Choudhury, B. K. Le Nguyen, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 463-464. (k) H. Acherki, C. Alvarez—Ibarra, S. Guzmán-Fernádez, M. L. Quiroga-Feijóo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 693-697. (l) N. Langlois, B. K. Le Nguyen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7558-7564. (m) J.-L. Li, B. Han, K. Jiang, W. Du, Y.-C. Chen, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3952-3954.

[159] A. R. Katritzky, L. Urogdi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *7*, 1853-1857.

[160] A. V. Stachulski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 401-402.

[161] (a) S. M. Heilmann, K. M. Jensen, L. R. Krepski, D. M. Moren, J. K. Rasmussen, H. K. Smith II, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 843-862. (b) R. Herranz, S. Conde, P. Fernández-Resa, E. Arribas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 649-655. (c) C. F. Bigge, J. T. Drummond, G. Johnson, T. Malone, A. W. Probert Jr., F. W.

Cette réaction à trois composants a été développée par B. List (schéma 127). Un organocatalyseur chiral de type thiourée permet d'obtenir de très bons rendements et excès énantiomérique.

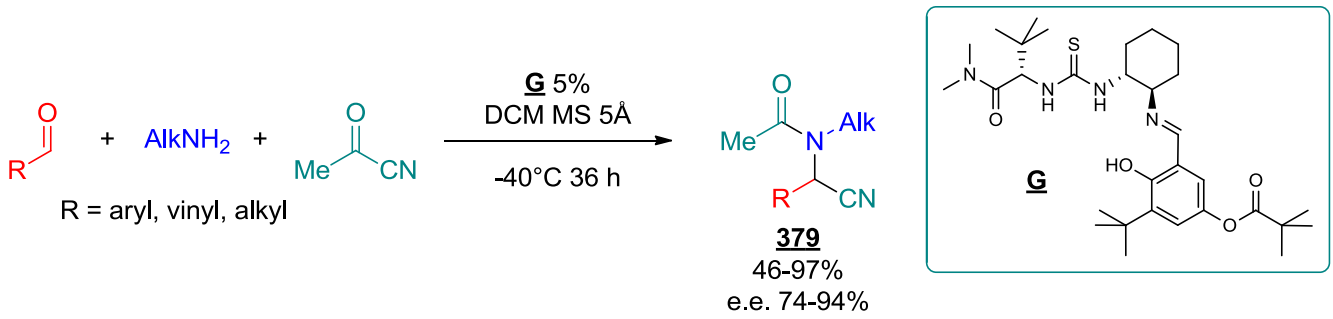


Schéma 127 : Acylcyanation asymétrique à 3 composants de B. List.

Il faut noter que les réactions de type Strecker fonctionnent en version asymétrique avec les organocatalyseurs donneurs de liaison hydrogène peu acide de type thiourée.[164] En effet, les acides phosphoriques chiraux pourtant réputés pour activer les imines donnent que de très mauvais excès énantiomériques dans cette réaction.[165]

III. 1. C. Conversion de groupements fonctionnels

Enfin, les α-amidonitriles peuvent être synthétisés à partir d'une variété de composés comme décrit dans le schéma 128.

Marcoux, L. L. Coughenour, L. J. Brahce, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1580–1590. (d) M. A. Fontes Prado, R. J. Alves, A. Braga de Oliveira, J. Dias de Souza Filho, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1015-1022. (e) F. Gasparini, W. Inderbitzin, E. Francotte, G. Lecis, P. Richert, Z. Dragic, R. Kuhn, P. J. Flor, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1241-1244. (f) J. Micová, B. Steiner, M. Koós, V. Langer, M. Durík, D. Gyepesová, L. Smrcok, *Carbohydrate Research*, **2002**, *337*, 663-672. (g) Y.-L. Zhang, J. Lee, R. A.Reaner, D. Askin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 929-931. (h) M. J. Thompson, H. Adams, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3856-3865.

[162] (a) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027–5029. (b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902. (c) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197–200. (d) M . J. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281. (e) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014. (f) C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 417–424. (g) M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9339–9341.

[163] (a) S. C. Pan, B. List, *Synlett* **2007**, 318–320. (b) S. C. Pan, B. List, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1149–1151.

[164] (a) S.C. Pan, J. Zhou, B. List, *Synlett* **2006**, 3275–3276. (b) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612–614.

[165] Pour des revues sur les acides phosphoriques : (a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758. (b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929-1982. (c) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101-119. (d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, *35*, 4097-4112.

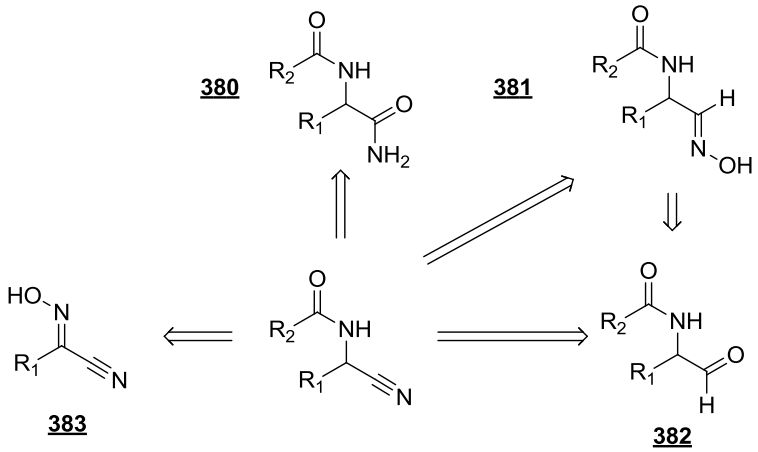


Schéma 128 : Aménagement fonctionnel en α-amidonitrile.

Par exemple, les α-amidoamides **380** peuvent être déshydratés en α-amidonitriles par du chlorure cyanurique,[166] du TFAA,[167] du chlorure de tosyle,[168] du chlorure de mésyle,[169] du chlorure d'oxalyle [170] ou de l'oxyde de dialkyle étain.[171]

Il est possible de transformer les α-amidoaldéhydes **382** en α-amidonitriles en passant par des α-amidooximes **381** intermédiaires qui subissent une déshydratation, [172] ou une condensation directe avec de l'ammoniaque suivie d'une oxydation.[173]

De plus, ces composés peuvent être préparés à partir d'un cyanure d'hydroxyimidoyle **383** par une séquence de réduction/acylation.[174]

III. 2. Utilisations des α-amidonitriles

III. 2. A. Lithiation et clivage réducteur

A l'instar des α-amidosulfures, les α-amidonitriles peuvent subir une lithiation par une base forte menant à une espèce organométallique nucléophile.[175]

---

[166] (a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525–2527. (b) P. Maetz, M. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4221–4222.

[167] (a) A. Boeijen, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2127–2135. (b) N. D. Hone, L. J. Payne, C. M. Tice, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1115–1118. (c) S. A. Thompson, P. R. Andrews, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 104–111.

[168] M. McLaughlin, R. M. Mohareb, A. H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 50–54

[169] K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C.-G. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423–1426

[170] (a) C. Bailly, R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-P. Henichart, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5833–5844. (b) G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181–189. (c) N. Nakajima, M. Saito, M. Ubukata, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3561–3578.

[171] D. S. Bose, B. Jayalakshmi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1713–1714.

[172] (a) K. Haraguchi, H. Takahashi, H. Tanaka, H. Hayakawa, N. Ashida, T. Nitanda, M. Baba, *Bioor. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5309-5316. (b) J.-L. Zhu, F.-Y. Lee, J.-D. Wu, C.-W. Kuo, K.-S. Shia, *Synlett* **2007**, 1317-1319.

[173] J.-J. Shie, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3141-3144.

[174] (a) J. C. Caille, S. Didierlaurent, D. Legrançois, M. H. Lelièvre, C. Sury, J. Aszodi, *Synthesis* **1995**, 635-637. (b) S. Mandal, W. Tai Li, Y. Bai, J. D. Robertus, S. M. Kerwin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 26.

Cette stratégie à récemment été illustrée en synthèse totale par S. C. Rychnovsky (schéma 129).[176] Le composé **384** est lithié par du LDA à basse température, puis est mis en présence du composé dibromé **385**. On observe une cyclisation du cyclohexane **386** par deux réactions de S_N2 successives. Par la suite, l'α-amidonitrile quaternaire subit un clivage réducteur au LiDBB :[84o,177] Après coupure homolytique de la liaison C-CN, le radicale **387** est réduit en carbanion **388** qui cyclise sur le carbone activé par le groupement phosphate en bout de chaîne.

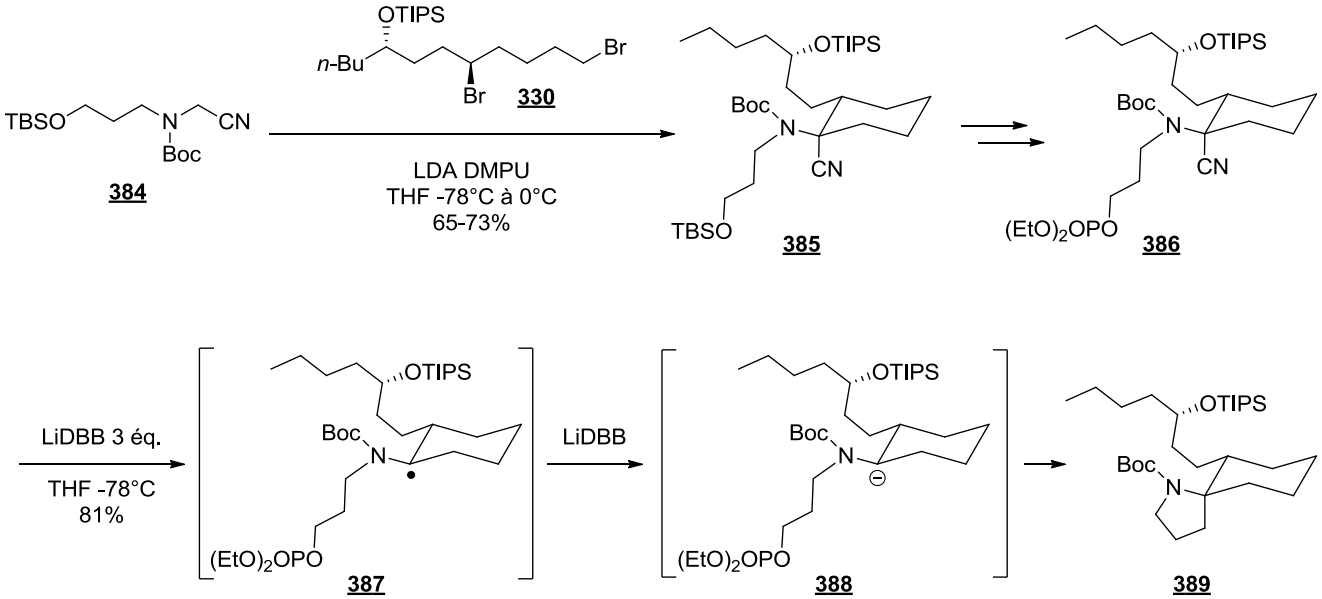


Schéma 129 : Lithiation et clivage réductif d'α-amidonitrile.

[175] (a) Pour une revue sur la chimie des α-aminonitriles déprotonés : T. Opatz, *Synthesis* **2009**, 1941-1959. (b) V. Boekelheide, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2134-2137. (c) V. Boekelheide, J. C. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3679-3685. (d) W.E. McEwen, R. L. Cobb, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 511-549. (e) J. Blake, C. D. Willson, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5293-5299. (f) F. D. Popp, L. E. Katz, C. W. Klinowski, J. M. Wefer, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4447-4450. (g) B. C. Uff, R. S. Budhram, *Synthesis* **1978**, 206. (h) G. Stork, R. M. Jacobson, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 771-774. (i) J. A. Tyrell III, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2476-2479. (j) J. V. Cooney, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2570-2573. (k) J. V. Cooney, B. D. Beaver, W. E. McEwen, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 635-642. (l) F. D. Popp, J. Kant, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 869-872. (m) J. Kant, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2129-2132. (n) M. Laurent, M. Belmans, L. Kemps, M. Ceresiat, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis* **2003**, 570-576. (o) S. C. Rychnovsky, S. A. Wolckenhauer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2745-5748. (p) G. Arnott, J. Clayden, S. T. Hamilton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5325-5328. (q) N. Chopin, F. Couty, G. Evano, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 353-359.

[176] M. A. Perry, M. D. Morin, B. W. Slafer, S. A. Wolckenhauer, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9591-9593.

[177] Le LiDBB est un arène radical anion réducteur : (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. (b) T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y.-I. Yamamoto, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975-1978. (c) S. Florio, V. Capriati, A. Galio, T. Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4463-4466.

III. 2. B. Synthèse d'hétérocycles

La fonction nitrile est un motif de choix pour la synthèse d'hétérocycles. Nous exposerons uniquement quelques exemples (schéma 130). Ces hétérocycles sont biologiquement intéressants, ils sont souvent présents dans les substances actives.

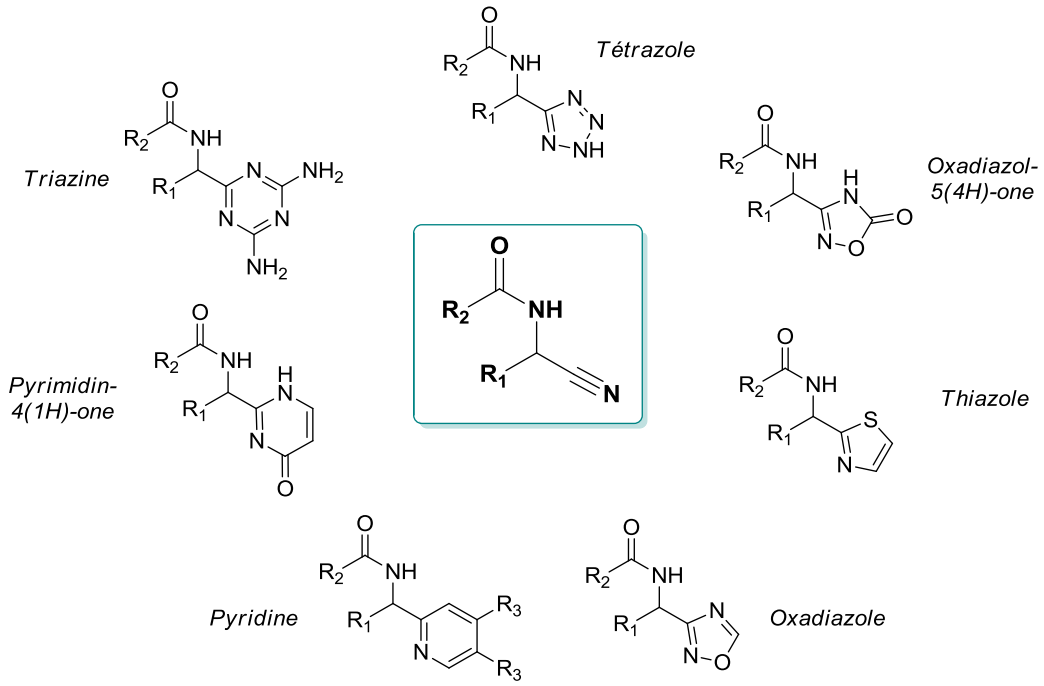


Schéma 130 : Hétérocycles synthétisables depuis les α-amidonitriles.

Cependant, aucun de ces produits n'incorpore l'azote de l'amide dans le cycle. En effet, il existe très peu de réactions de synthèse d'hétérocycles utilisant l'amide et le nitrile.[178] La synthèse d'imidazoles en conditions d'halogénation par Y.-L. Zhong permet d'utiliser ces deux fonctions (schéma 131).[178b]

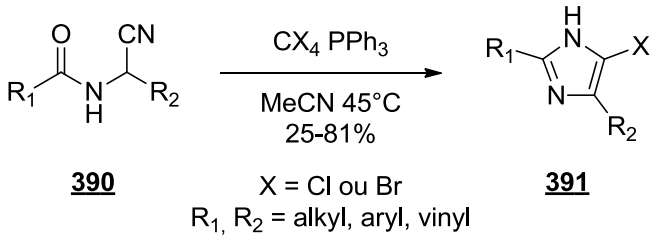


Schéma 131 : Synthèse d'imidazole d'Y.-L. Zhang.

L'auteur propose un mécanisme en s'appuyant sur les travaux d'I. Tomoskozi concernant la chloration d'alcool par le couple PPh_3/CCl_4 (schéma 132).[179] L'α-amidonitrile réagit avec

[178] (a) M. Kuse, N. Kondo, Y. Ohyabu, M. Isobe, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 835-840. (b) Y.-L. Zhong, J. Lee, R. A. Reamer, D. Askin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 929-931. (c) P. Verschave, J. Vekemans, G. Hoornaet, *Tetrahedron* **1985**, *40*, 2395-2404. (d) J. Poupaert, A. Bruylants, P. Crooy, *Synthesis* **1972**, 622-623.
[179] I. Tömöskozi, L. Gruber, L. Radics, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2473-2476.

le dichlorotriphényle phospharane et le (dichlorométhylène)triphényle phospharane formés *in situ* pour former l'intermédiaire **392** qui cyclise en **393**. Ce composé est en équilibre avec l'intermédiaire acyclique **394** qui peut subir une addition intramoléculaire menant après tautomérie à l'imidazole **391** attendu.

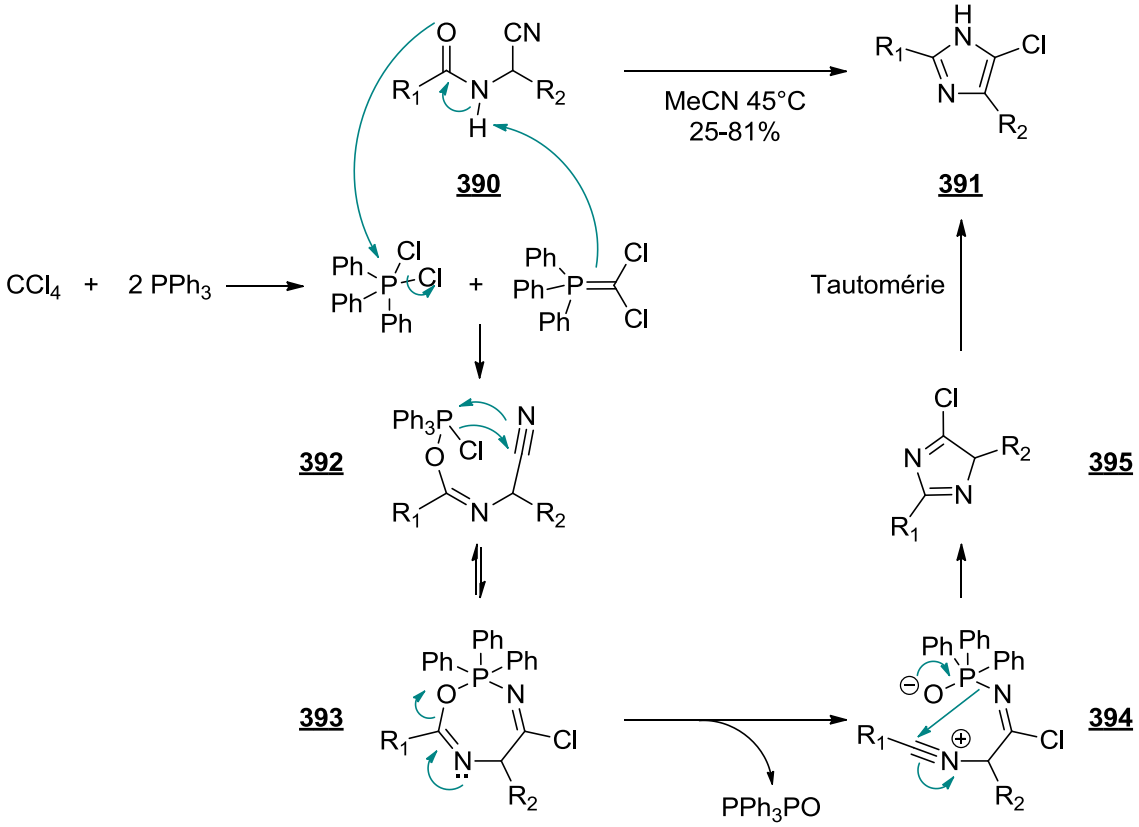


Schéma 132 : Mécanisme proposée par Y.-L. Zhang.

III. 2. C. Aménagement de la fonction nitrile

Grâce à la fonction nitrile, les α-amidonitriles sont des précurseurs de nombreuses fonctions chimiques (schéma 133). Elle peut être partiellement ou totalement hydrolysée, réduit ou subir des additions nucléophiles diverses.

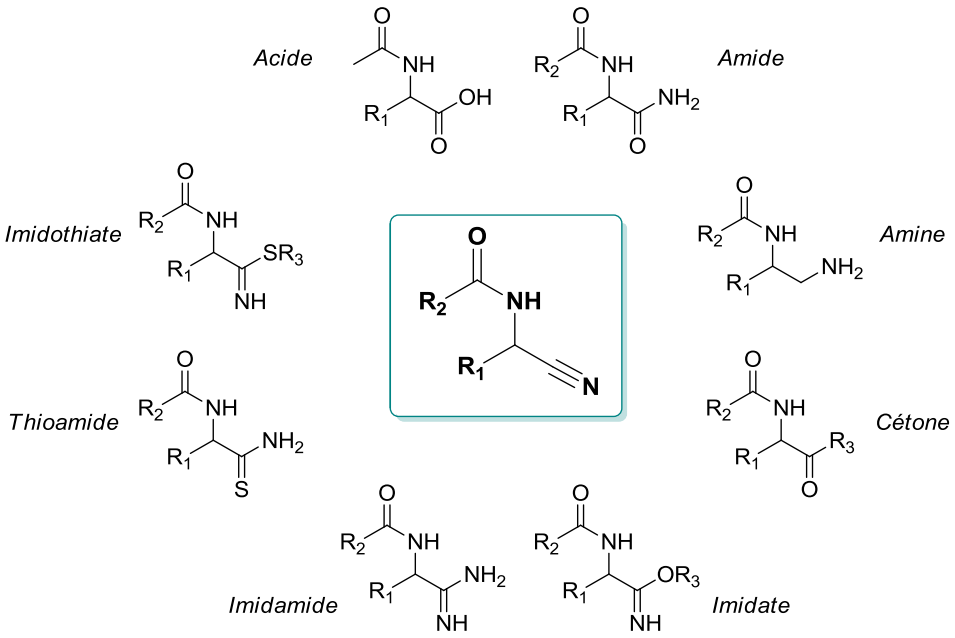


Schéma 133 : Florilège de fonctions synthétisables depuis les α-amidonitriles.

IV. Les α-amidoéthers

III. 1. Les synthèses d'α-amidoéthers

De la même manière que les α-amidosulfures (Cf. schéma 95 page 106), les α-amidoéthers acycliques peuvent être synthétisés depuis les α-amidobentriazoles grâce à un alkoxylate de sodium fraichement préparé.[180] J. Antilla a démontré que les acides phosphoriques catalysent l'addition énantiosélective d'alcool sur les *N*-benzoylimines aromatiques.[181] Malgré ces deux réactions, on rencontre très peu d'α-amidoéthers acycliques dans la littérature.[182]

En revanche, les α-amidoéthers cycliques sont très abondants. Ils sont synthétisés depuis les diimide en deux étapes : une réduction par hydrure menant à un hémiacétal suivie

[180] (a) A. R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439-4443. (b) A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547-549. (c) A. R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, *Synthesis* **1991**, 868-870.
[181] G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216-12217.
[182] (a) P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338-4344. (b) V. K. Aggarwal, J.-L. Vasse, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987–3990. (c) U. K. Roy, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7177-7180. (d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553-2556.

d'un traitement acide en présence d'un alcool[183] ou d'un traitement basique en présence d'un halogéné.[184]

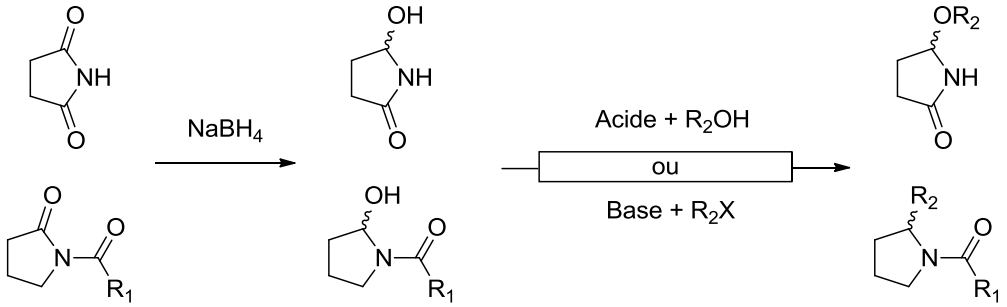


Schéma 134 : Synthèse d'α-amidoéthers cycliques.

III. 2. Utilisations des α-amidoéthers

La chimie des α-amidoéthers comme précurseurs de *N*-acylimmonium a beaucoup été développée par W. N. Speckamp et H. Hiemstra.[185,186] En partant d'α-amidoéthers

[183] (a) S. M. Allin, J. Towler, S. N. Gaskell, B. Saha, W. P. Martin, P. C. Bulman, M. Edgar, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9538-9544. (b) N. Pagano, E. Y. Wong, T. Breiding, H. Liu, A. Wilbuer, H. Bregman, Q. Shen, S. L. Diamond, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8997–9009. (c) R. W. Bates, S. Sridhar, *Synlett* **2009**, 1979-1981. (d) A. O. H. El-Nezhawy, S. T. Gaballah, M. A. A. Radwan, A. R. Baiuomy, O. M. E. Abdel-Salam, *Med. Chem.* **2009**, **5**, 558-559. (d) M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R. Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2006**, *16*, 4031-4035.

[184] (a) A. Scopton, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10004–10012. (b) J.-I. Matsuo, Y.-I Tani, Y.-I Hayakawa, *Chemistry Letters* **2004**, *33*, 464-466. (c) D. Kuzmich, S. C. Wu, D.-C. Ha, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Atarashi, J.-K. Choi, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943–6944.

[185] (a) A. C. Breman, J. Dijkink, J. H. van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327–6330. (b) S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519–5527. (c) S. S. Kinderman, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100–4101. (d) J. J. N. Veerman, R. S. Bon, B. T. B. Hue, D. Girones, F. P. J. T. Rutjes, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4486–4494. (e) G. Mentink, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3497–3500. (f) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis,J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871. (g) W. G. B. van Henegouwen, R. M. Fieseler, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2000,** *65,* 8317-8325. (h) T. Luker, W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220–221. (i) T. Luker, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592–3596. (j) W. J. Klaver, M. J. Moolenaar, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3805-3818. (k) W. J. Klaver, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1581-1584. (l) H. Hiemstra, M. H. A. M. Sno, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014–4020. (m) P. M. M. Nossin, J. A. M. Hamersma, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3807-3810. (n) P. M. M. Nossin, W. N. Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3289-3292. (o) H. E. Schoemaker, T. Boer-Terpstra, J. Dijkink, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 143-148. (p) J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2579-2586. (q) H. Hiemstra, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3882–3884. Exemples récents d'utilisation de N,OSiR$_3$-acétal comme précurseurs de *N*-acylimmoniums : (r) N. M. Leornard, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6915-6923. (s) J.-E. Yang, J.-K In, M.-S. Lee, J.-H. Kwak, H. Lee, S. J. Lee, H.-Y. Kang, Y.-G. Suh, J.-K. Jung, *Bull. Korean, Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1401-1404. (t) A. Romero, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2127-2130. (u) D-.Y. Shin, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, Y.-S. Lee, S.-M. Paek, Y. K. Chung, D. Mo. Shin, Y.-G. Suh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3635-3638.

cycliques, les auteurs ont synthétisé divers systèmes polycycliques. De plus, cette stratégie a été appliquée à la synthèse de nombreux produits naturels.

Les α-amidoéthers ont aussi été employés dans plusieurs réactions diastéréosélectives,[187] cependant peu d'exemples de réactions énantiosélectives ont été décrites.[188]
Une homologation énantiosélective d'α-amidoéthers catalysée par un acide phosphorique dérivé du (*R*)-binol a été récemment rapportée.[182d] Cette acide permet l'élimination du méthanol formant donc la *N*-Boc-imine **399** *in situ* puis l'activation de cette imine qui se fait attaquer par un éne-carbamate. La β-amidoimine **400** formée se fait piéger *in situ* par le méthanol menant au produit d'homologation **398**. Cette réaction fonctionne avec des α-amidoéthers aromatiques et aliphatiques avec de hautes énantiosélectivités, cependant la diastéréosélectivité reste modérée.

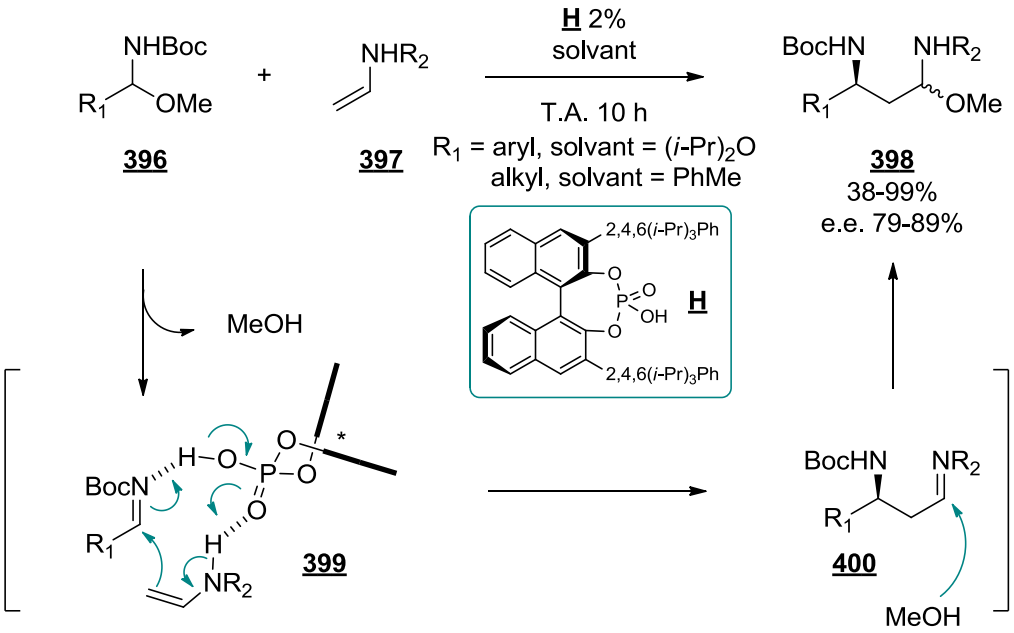


Schéma 135 : Homologation d'α-amidoéther de M. Terada.

[186] Pour des revues sur les *N*-acylimmoniums et leurs précurseurs : (a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (b) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. (c) J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
[187] Exemples sélectionnées : (a) R. W. Bates, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3938-3941. (b) A. E. Hartman, C. L. Brophy, J. A. Cupp, D. K. Hodge, T. J. Peelen, *J. Org. Chem.* **2002**, 74, 3952-3954. (c) M. Sugiura, H. Hagio, S. Kobayashi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3678-3691. (d) M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12510-12517.
[188] (a) N. Sasamoto, C. Dubs, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010–14011. (b) D. Ferraris, T. Dudding, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999,** *64,* 2168-2169.

IV. Conclusions

Les α-amidosulfures sont connus depuis de nombreuses années. Des α-amidosulfures cycliques ou semi-cycliques sont présents dans quelques familles de substances naturelles biologiquement actives. Les synthèses de ces composés que l'on trouve dans la littérature sont multi-étapes, souvent au départ d'hémiaminal ou de N,O-acétals présentant déjà une relative complexité structurale. Ces méthodes de synthèse semblent donc être dépendantes du substrat. A notre connaissance, aucune synthèse simple, générale et en une seule étape n'a été décrite. Ce motif a été étudié comme précurseurs de *N*-acylimines dans des molécules complexes mais il existe peu de travaux dans ce domaine. Les α-amidosulfures plus simples ont été étudiés pour faire des inversions de réactivité (Umpolung) par lithiation du carbone central (de la même manière que les α-amidonitriles). Comme la liaison C-S peut être coupée homolytiquement, les α-amidosulfures ont été employés en chimie radicalaire.

Les α-amidosulfones sont de véritables outils synthétiques : leur synthèse est facile et générale. De plus ce sont de très bons précurseurs de *N*-acylimines en conditions basiques ou acides. Depuis plusieurs années, ils ont été employés dans de nombreuses réactions énantiosélectives basiques. En conditions acides, on observe souvent l'élimination du carbamate en plus de l'élimination du sulfinate.

Il n'existe pas de produits complémentaires des α-amidosulfones que l'on pourrait synthétiser simplement et qui serait des précurseurs de *N*-acylimines en conditions acides douces.

Nous avons pensé que les α-amidosulfures pourraient combler ce manque. Pour cela nous voudrions trouver une réaction générale d'accès à ces composés et étudier leur réactivité pour trouver des conditions acides pour rendre l'élimination du thiol générale. Cet outil pourrait donc s'avérer complémentaire des α-amidosulfones.

Chapitre V :
Accès rapide aux α-amidosulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de *N*-acylimines

Notre objectif premier a été de mettre au point une synthèse simple, rapide et générale d'α-amidosulfures. Dans un second temps, nous avons voulu explorer la réactivité de ces composés en tant que précurseurs de *N*-acylimines aliphatiques en conditions acides. Ce qui serait un nouvel outil complémentaire aux conditions basiques utilisées pour les α-amidosulfones.

I. Accès rapide aux α-amidosulfures

I. 1. Recherche d'une voie d'accès

I. 1. A. Essais en réaction multicomposant

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'équipe a développé de nombreuses réactions multicomposants.[189] C'est la raison pour laquelle nous avons d'abord voulu mettre au

[189] (a) C. Lalli, M. J. Bouma, D. Bonne, G. Masson, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 880–889. (b) M. Bouma, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748–2751. (c) J. Brioche, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432–1435. (d) G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549. (e) H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598–4599. (f) J.-M. Grassot, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *44*, 947–950. (g) P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1509–1512. (h) T. Pirali, G. C. Tron, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5275–5278 (i) C. Bughin, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1826-1829. (j) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 2537-2540. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485-2488. (k) T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495-3497. (l) A. Fayol, J. Zhu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11511-11519. (m) C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641-1644. (n) G. S. Tron, J. Zhu, *Synlett* **2005**, 532-534. (o) A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239-242. (p) A. Fayol, C. Housseman, X. Sun, P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Synthesis* **2005**, 161-165. (r) D. Bonne, M. Dehkane, J. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771-4774. (s) J. Blanchet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 4449-4452. (t) A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 115-118. (u) P. Janvier, M. Bois-Choussy, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 811-814. (v) P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4291-4294. (w) R. Gámez-Montaño, E. González-Zamora, P. Potier, J. Zhu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351-6358. (x) P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567. (y) E. Gonzalez-Zamora, A. Fayol, M. Bois-Choussy, A. Chiaroni, J. Zhu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 1684-1685. (z) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880.

point une réaction à trois composants à partir d'un carbamate, d'un aldéhyde et d'un thiol en présence d'un acide de Lewis ou Brønsted.

L'hydrocinnamaldéhyde, le carbamate de *tert*-butyle et l'éthanethiol ont été choisis pour des raisons de confort manipulatoire (schéma 136).

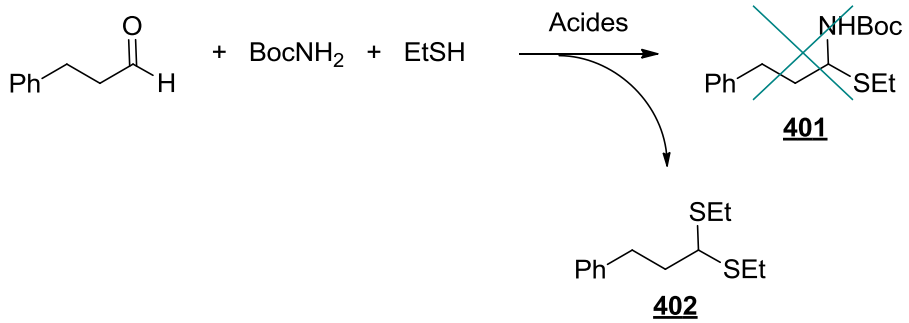


Schéma 136 : Echec de la réaction multicomposant.

Nous avons essayé plusieurs conditions réactionnelles : acide (Lewis ou Brønsted), en quantité catalytique et stœchiométrique, en présence de desséchant ou non, monotopique ou séquentielle. Malheureusement, nous n'avons jamais observé la formation du produit **401** attendu. Dans la majorité des cas, le dithiane **402** a été isolé majoritairement dans des mélanges réactionnels complexes. Ceci n'est pas inattendu car le thiol est bien plus nucléophile que le carbamate vis-à-vis de l'aldéhyde.[190]

L'α-amidosulfure ne pouvant être obtenu de cette manière, nous avons donc décidé de développer une synthèse indirecte reposant sur l'addition d'un thiol sur une *N*-acylimine déjà formée.

I. 1. B. A partir des α-amidosulfones

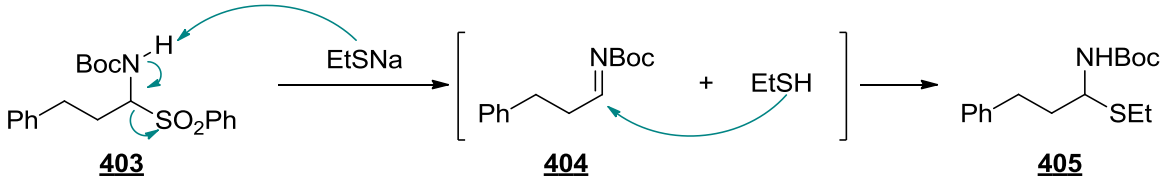
Les *N*-acylimines aliphatiques sont difficiles à isoler et à conserver car elles sont énolisables et hydrolysables. Une solution était d'employer un précurseur capable de relarguer ce type d'imine graduellement dans le milieu réactionnel. Nous avons vu dans le

[190] Pour des exemples récentsde thioacétalisation en conditions acides de Brønsted : (e) O. Y. Yan, D. W. Dong, C. B. Zheng, H. F. Yu, Q. Liu, Z. O. Fu, *Synthesis* **2006**, 3801–3804. (f) S. Rudrawar, R. C. Besra, A. K. Chakraborti, *Synthesis* **2006**, 2767–2771. (g) B. Karimi, M. Khalkhali, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 75–79. (h) H. Miyake, Y. Nakao, M. Sasaki, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 104–105. Pour des exemples récents en conditions acides de Lewis : (a) S. K. De, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2339–2341. (n) S. K. De, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4401–4408. (o) S. K. De, *J. Chem. Res.* **2004**, *45*, 230–231. (p) S. K. De, *Synthesis* **2004**, 2837–2840. (q) S. K. De, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *226*, 77–79. (r) R. C. Besra, S. Rudrawar, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6213–6217. (s) S. K. De, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 673–676. (t) K. P. Borujeni, A. R. Massah, *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1126–1131. (u) G. Bez, D. Gogoi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5155–5157.

chapitre précédent qu'il en existe de nombreux précurseurs. Les α-amidosulfones ont été sélectionnées car elles sont très facilement préparées, stables et compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels.

Ainsi nous avons envisagé de combiner le thiolate de sodium avec une α-amidosulfone. En effet, le thiolate de sodium pourrait jouer deux rôles (schéma 137) :

- un premier rôle de base pour former l'imine
- un second rôle de nucléophile pour s'additionner sur l'imine formée.



403 **404** **405**

Schéma 137 : Hypothèse de formation d'α-amidosulfures au départ d'α-amidosulfones en conditions basiques.

Le premier test que nous avons effectué a consisté à mettre en réaction la sulfone **403** avec de l'éthanethiolate de sodium fraichement synthétisé dans l'éthanol.

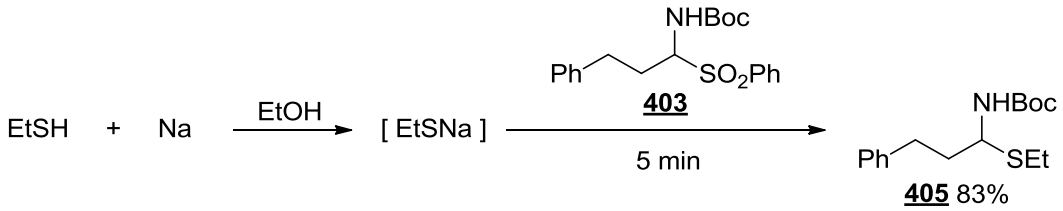
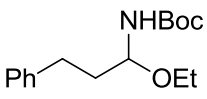


Schéma 138 : 1er essai de synthèse d'un α-amidosulfure depuis une α-amidosulfone.

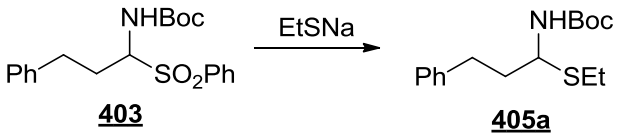
C'est avec joie que nous avons obtenu le produit **405** désiré avec un rendement de 83% après seulement 5 minutes de réaction. Le thiolate de sodium a été employé à hauteur de 1,5 équivalent. Cependant, une faible quantité d'un produit secondaire (20%), l'α-amidoéther **406** provenant de l'attaque de l'éthanol sur l'imine (schéma 139), contamine le composé **405**. Malgré toutes nos tentatives pour les séparer, nous n'avons jamais pu obtenir le produit désiré propre.



406

Schéma 139 : Produit secondaire.

L'éthanol étant le solvant de la réaction, nous avons essayé d'en changer afin de nous affranchir de ce sous-produit. L'éthanethiolate de sodium commercial a donc été utilisé pour poursuivre notre étude (schéma 140, tableau 12).



403 **405a**

Schéma 140 : Synthèse d'α-amidosulfure.

Tableau 12 : Optimisation du solvant.

Essai	Solvant	Solubilité	Temps de réaction	Rdt **405a**
1	EtOH	totale	5 min	83%[a]
2	*i*-PrOH	totale	5 min	conversion totale[a]
3	*t*-BuOH[b]	totale	5 min	conversion totale
4	DMF	totale	5 min	91%
5	DCM	faible	18 h	66%
6	THF	partielle	3 h	92%
7	THF/DMF (9 :1)	partielle meilleure que THF seul	1 h	92%

[a] composé **350** contaminé par 20% de l'α-amidoéther. [b] réaction effectuée à 30 °C

Malheureusement l'emploi de l'*iso*-propanol ne résout pas le problème de la formation de l'α-amidoéther. En revanche, avec le *tert*-butanol très encombré, le produit secondaire n'a pas été détécté. Cependant, l'utilisation de ce solvant exige une température de 30 °C, et sur grosse échelle son évaporation n'est pas aisée. Le DMF permet d'obtenir le composé attendu avec un très bon rendement, mais un traitement aqueux et une extraction sont alors nécessaires. La bonne solubilité de l'éthanethiolate de sodium dans le DMF peut expliquer le temps de réaction très court. En effet, lorsqu'un solvant, comme le DCM, ne permet pas de solubiliser le réactif alors le temps de réaction est considérablement rallongé (18 h). Dans le THF, il faut 3 h de réaction mais l'ajout de 10% de DMF permet de raccourcir la réaction à 1 h, avec un très bon rendement.

Lorsque la réaction est terminée, le sulfinate de sodium reste en suspension et l'excès d'éthanethiolate de sodium est partiellement soluble. L'analyse par chromatographie sur couche mince nous indique que la réaction est très propre, il semble n'y avoir qu'un seul produit. Le mode opératoire qui s'en suit est donc très simple : une évaporation du

solvant, le résidu est repris dans de l'éther éthylique pour faire précipiter la totalité du sulfinate de sodium et du thiolate de sodium en excès, enfin une filtration permet d'obtenir le produit pur sans traitement aqueux ni colonne chromatographique.

Nous avons donc mis au point une réaction qui permet d'accéder rapidement aux α-amidosulfures. Néanmoins, celle-ci se fait en deux étapes à partir de l'aldéhyde en isolant la sulfone intermédiairement. Cette méthode est donc très dépendante de la réaction produisant ce composé. Notre but premier était de développer une réaction monotopique. Nous avons donc continué notre effort dans ce sens.

I. 2. Synthèse monotopique séquentielle

Le caractère fortement hygroscopique des thiolates de sodium requiert un milieu réactionnel totalement anhydre. Pour une réaction monotopique, cette exigence n'est pas compatible avec les conditions standards aqueuses de synthèse des α-amidosulfones.[132] Néanmoins, comme mentionné au chapitre précédent, M. Petrini a mis au point des conditions anhydres avec l'acide benzènesulfinique, un aldéhyde, un carbamate dans du dichlorométhane en présence de sulfate de magnésium.[134] Ces conditions seraient compatibles avec notre réaction dans un procédé monotopique (schéma 141, tableau 13).

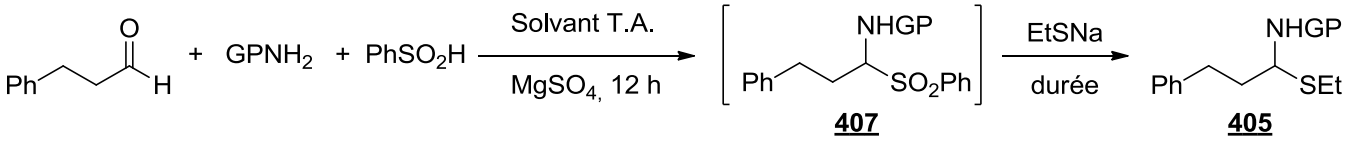


Schéma 141 : Procédé monotopique.

Tableau 13 : Optimisation du solvant.

Essai	Solvant	GP	Temps de réaction	Rdt **405**
1	THF	Boc	-	-
2	THF	Cbz	-	-
3	THF	SES	-	-
4	DCM	Boc	6 h	72%
5	DCM/THF (1:1)	Boc	3 h	96%

Le THF étant le solvant de choix de notre réaction, nous l'avons choisi pour commencer. Cependant, les sulfones **407** n'ont pas été obtenues quelque soit le groupement protecteur

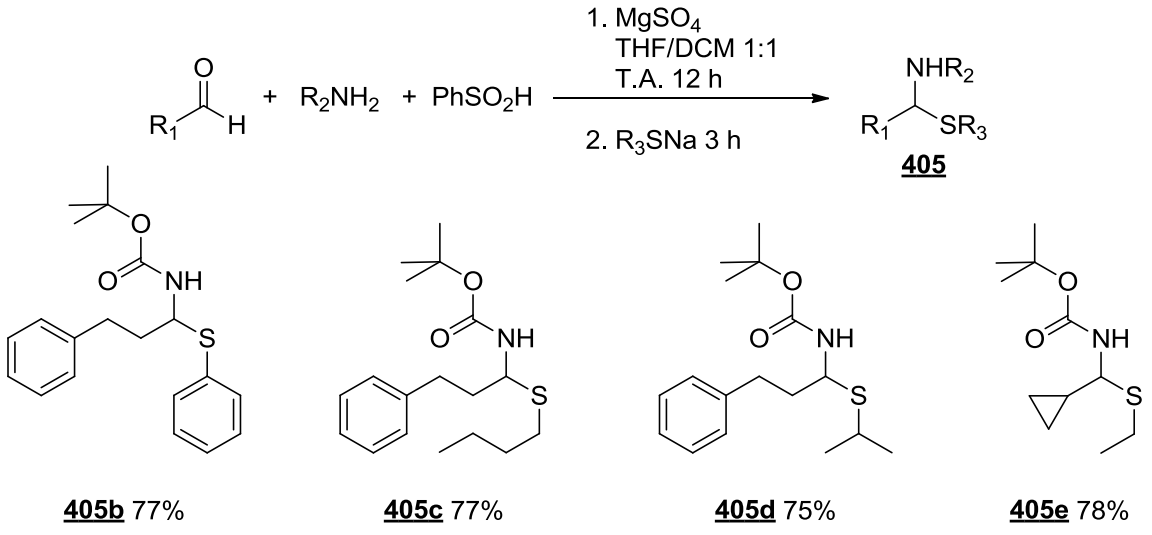
de l'amine. En réalité, la première étape semble être capricieuse. M. Petrini décrit le dichlorométhane comme étant le solvant de choix. Effectivement, dans le dichlorométhane le composé **407** est observé, le composé attendu **405** est obtenu avec un rendement de 72%. Un mélange 1:1 de DCM/THF permet d'améliorer la seconde étape sans défavoriser la première, le rendement atteint 96%.

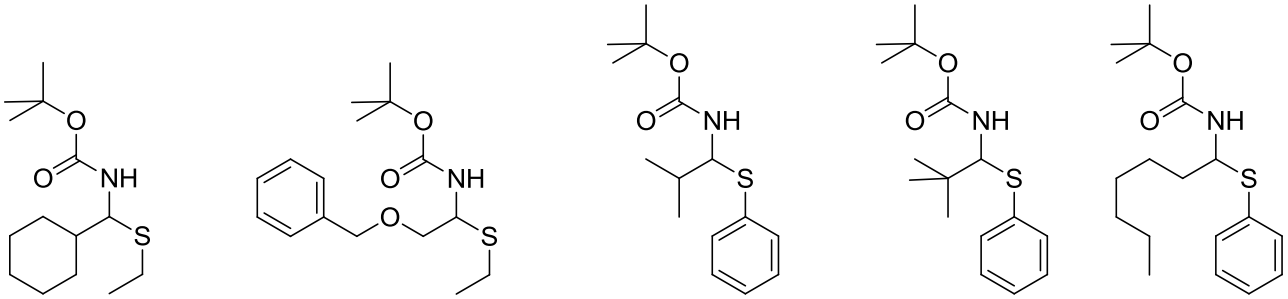
La réaction requiert un équivalent d'aldéhyde pour 1,2 équivalent de carbamate et d'acide sulfinique. Théoriquement seul 1,4 équivalent de thiolate serait nécessaire, mais 2 équivalents sont utilisés dans notre cas.

Le même composé peut être synthétisé en deux étapes (en isolant l'α-amidosulfone intermédiairement), avec un rendement global de 75%. Ce procédé monotopique est donc plus efficace. Néanmoins, en fin de réaction le mélange réactionnel contient des traces d'aldéhydes et quelques impuretés. Le produit doit donc être purifié par colonne chromatographique.

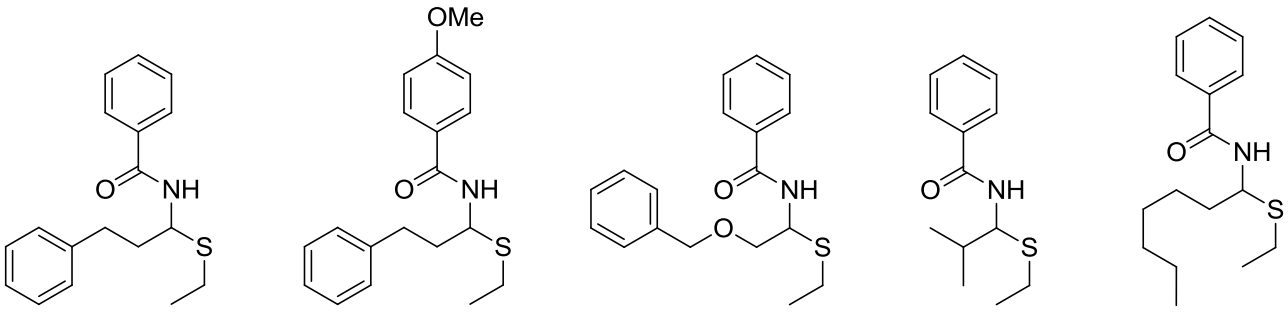
I. 3. Étendue de la réaction et limitations

Après cette optimisation, nous avons étudié l'étendue de cette réaction monotopique en faisant varier l'aldéhyde, le carbamate et le thiolate de sodium (Schéma 142).





405f 73% **405g** 68% **405h** 69% **405i** 43% **405j** 73%

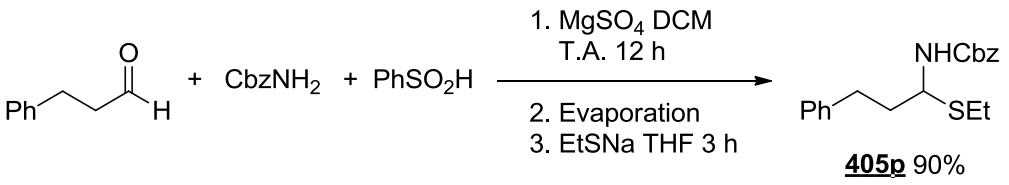


405k 62% **405l** 75% **405m** 69% **405n** 64% **405o** 70%

Schéma 142 : Étendue de la réaction.

Cette réaction est compatible avec les thiolates de sodium aromatiques et aliphatiques (**405b**, **c**, **d**) avec des rendements quasiment identiques. Une large gamme d'aldéhydes énolisables tels que le *cyclo*-propanal, le *cyclo*-hexanal, le benzyloxyacétaldéhyde, l'*iso*-propanal, l'heptanal ont fournit les α-amidosulfures avec de bons rendements, de 68 à 92%. Dans le cas d'un aldéhyde très encombré, le pivaldéhyde, le rendement chute à 43%. Le carbamate peut être remplacé par un amide sans affecter les rendements.

Dans le cas du carbamate de benzyle, la sulfone doit absolument être synthétisée dans le dichlorométhane. La réaction n'est alors plus monotopique mais plutôt séquentielle : avant l'ajout du thiolate il faut évaporer le dichlorométhane pour le remplacer par du THF (schéma 143). Cet ajustement permet d'atteindre le rendement de 90%.

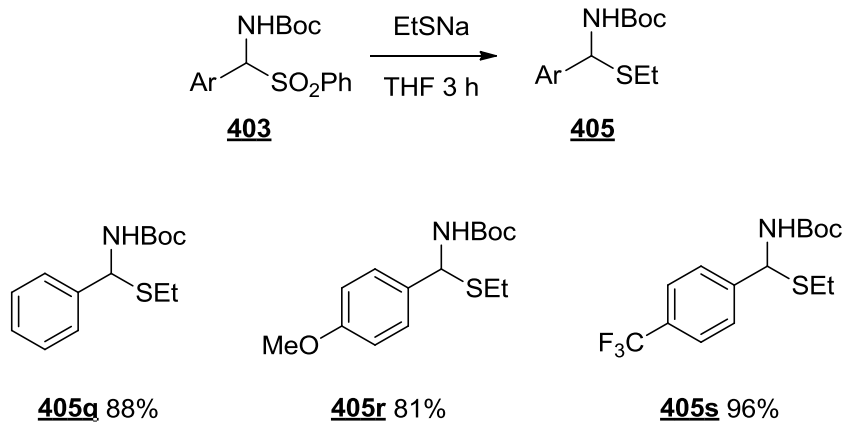


405p 90%

Schéma 143 : Réaction séquentielle avec le carbamate de benzyle.

Les α-amidosulfones aromatiques ne peuvent pas être préparées en utilisant les conditions de M. Petrini. C'est pourquoi aucune de ces deux procédures ne fonctionne avec les

aldéhydes aromatiques. Il a donc fallu préparer l'amidosulfone en milieu acide aqueuse. Puis après obtention de la sulfone intermédiaire, nous avons pu la faire réagir avec l'éthanethiolate de sodium dans le THF (schéma 144).



403 **405**

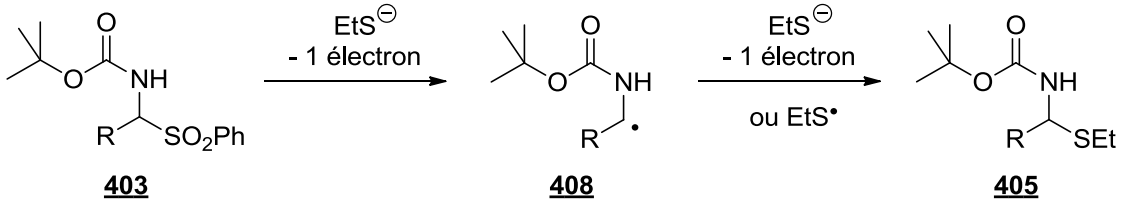
405q 88% **405r** 81% **405s** 96%

Schéma 144 : Réaction depuis les α-amidosulfones pour les aldéhydes aromatiques.

I. 4. Considérations mécanistiques

La réaction de formation des α-amidosulfures à partir des α-amidosulfones peut être expliquée par plusieurs mécanismes.

Un mécanisme radicalaire peut être supposé (schéma 145).[132,191] En effet, l'énergie de coupure de la liaison C-SO_2R est assez faible, entre 55 et 71 Kcal/mol.[192]



403 **408** **405**

Schéma 145 : Mécanisme radicalaire possible.

Cependant, le composé **405e** (schéma 142) a été obtenu sans observer d'ouverture du *cyclo*-propyle. Ce qui n'est pas en faveur de ce mécanisme.

Deux mécanismes ioniques plausibles peuvent être postulés (schéma 128).

[191] K. Chatterjee, R. Wolny, L. M. Stock, *Energy Fuels* **1990**, *4*, 402-406.
[192] Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in organic compounds*, **2002**, CRC Press Inc.

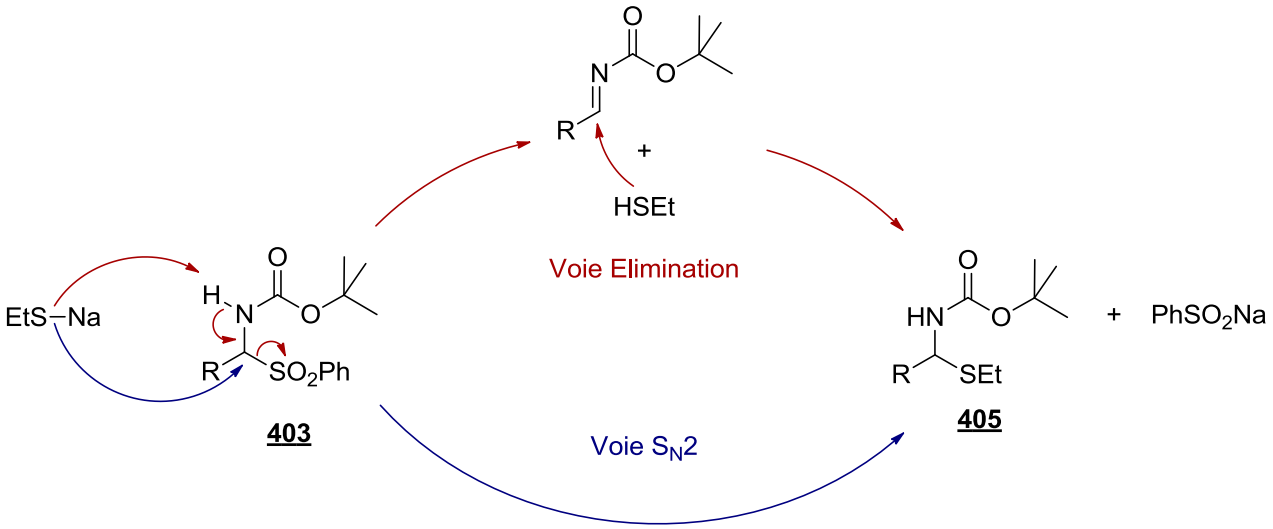


Schéma 146 : Deux mécanismes ioniques plausibles.

L'éthanethiolate de sodium peut dans un premier temps jouer le rôle de base. Ce réactif déprotone le carbamate aidant à éliminer l'acide sulfinique pour former l'imine *N*-acylée et l'éthanethiol. Ce dernier s'additionne sur l'imine pour obtenir le composé **405**. Pendant l'écriture de ce manuscrit, une publication de J. C. Antilla est parue concernant l'addition de divers thiols sur des *N*-benzoyl-benzaldimines catalysée par un acide phosphorique.[193] En 2008, ce même auteur ainsi que B. List ont prouvé que les acides phosphoriques catalysent l'addition d'alcools sur des *N*-acylimines.[181,194] Ces publications prouvent qu'un thiol peut s'additionner sur une *N*-acylimine.
Alternativement, l'éthanethiolate de sodium peut directement déplacer le sulfinate de benzène selon une substitution nucléophile de type 2.[195]

Dans notre cas, aucun de ces deux mécanismes n'a été prouvé. Néanmoins, nous sommes en faveur du mécanisme de type S_N2 car nous ne pensons pas que l'imine se forme. Nous n'avons jamais observé la formation d'éne-carbamates comme produits de tautomérie, alors que la réaction a lieu en condition basique relativement forte.[196]

[193] G. K. Ingle†, M. G. Mormino†, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4822–4825.
[194] S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749–9752.
[195] J. R. Krumper, W. A. Salamant, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907–4910.
[196] (a) T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett* **2000**, 73–74. (b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293.

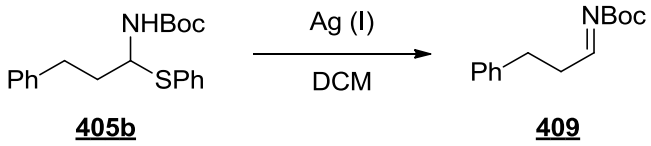
II. Utilisation des α-amidosulfures en tant que précurseurs de *N*-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts

Ayant développé une réaction rapide, simple et générale d'accès aux α-amidosulfures, nous avons voulu explorer leurs utilisations en tant que précurseur de *N*-acylimine *in situ*. Les additions nucléophiles sur les *N*-acylimines sont très nombreuses. Nous avons choisi d'utiliser des nucléophiles aromatiques, c'est-à-dire d'effectuer des réactions de Friedel-Crafts.[197]

II. 1. En présence d'acide de Lewis

Les sels d'argents ont une grande affinité pour le soufre.[198]

Une première rapide étude a consisté à mettre l'α-amidosulfure **405b** en présence de plusieurs sels d'argent (AgOAc, AgTFA, AgOTf, $AgBF_4$, $AgNO_3$, Ag_2SO_4, Ag_2CO_3) afin de savoir s'il était possible de relarguer l'imine (schéma 147).



405b **409**

Schéma 147 : Élimination du thiol.

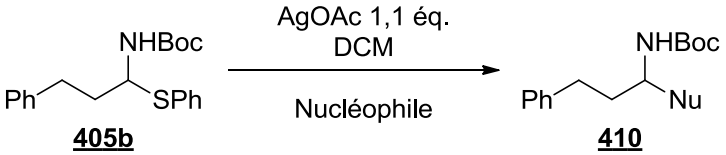
Avec $AgNO_3$, Ag_2SO_4 et Ag_2CO_3, il n'y a pas eu de réaction. Avec AgTFA, AgOTf et $AgBF_4$, nous avons obtenu un mélange complexe. En revanche, l'acétate d'argent utilisé en quantité stœchiométrique permet d'obtenir l'imine de manière très douce et très propre avec une conversion totale. Après 5 minutes, la réaction est terminée. Le thiophénolate

[197] Exemples sélectionnés de réaction de Friedel-Crafts sur des *N*-acylimines : (a) G. Liu, S. Zhang, H. Li, T. Zhang, W. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 828–831. (b) Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, Jing Zhao, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3004-3006. (c) D. Uraguchi, K Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805. (d) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14452–14453. (e) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065–4068.

[198] Exemples sélectionnés : (a) C. R. van den Brom, M. Wagner, V. Enkelmann, K. Landfester, C. K. Weiss, *Langmuir* **2010**, *26*, 15794–15801. (b) C.-Z. Lai, M. A. Fierke, R. C· Da Costa, J. A. Gladysz, A. Stein, P. Bhülmann, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 7634– 7640. (c) A. Mari, P. Imperatori, G. Marchegiani, L. Pilloni, A. Mezzi, S. Kaciulis, C. Cannas, C. Meneghini, S. Mobilio, L. Suber, *Langmuir* **2010**, *26*, 15561–15566. (d) T. Yamanoi, K. Nakamura, S. Sada, M. Goto, Y. Furusawa, M. Takano, A. Fujioka, K. Yanagihara, Y. Satoh, H. Hosokawa, T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2617–2622.

d'argent étant insoluble dans le dichlorométhane, il suffit de filtrer la réaction pour obtenir l'imine. L'acétate d'argent étant très peu acide et pas du tout hygroscopique, l'imine obtenue est relativement pure.

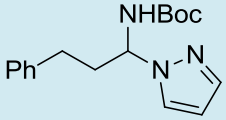
Nous avons ensuite essayé de savoir si l'élimination du thiol avec l'acétate d'argent est due à son acidité ou à sa thiophilie en utilisant quelques acétate de différents métaux : $Fe(OAc)_2$, LiOAc, $Zn(OAc)_2$ et $Cu(OAc)_2$. Aucune réaction n'a lieu avec les trois premiers, alors que l'acétate de cuivre (II) conduit au produit attendu avec une conversion de l'ordre de 20%. Ces résultats nous ont laissés penser que le succès de l'élimination à l'acétate d'argent est principalement du à la grande thiophilie de l'argent.
Enfin, l'acétate d'argent étant faiblement acide, nous voulions savoir s'il était possible d'avoir une activation de l'imine formée *in situ* pour qu'elle soit piégée par un nucléophile (schéma 148, tableau 14).

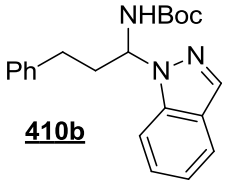


405b **410**

Schéma 148 : Élimination du thiol puis addition nucléophile.

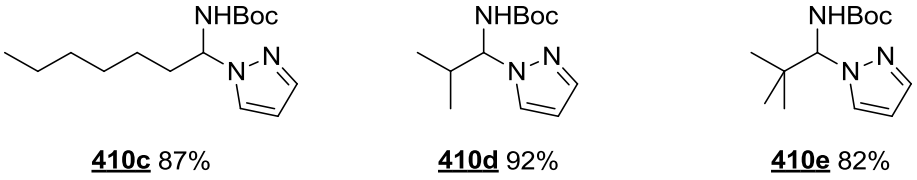
Tableau 14 : Optimisation du solvant.

Essai	Nucléophile	Résultat	Produit obtenu
1	indole	Addition avec une faible conversion	Mono et dialkylation
2	pyrole	Addition avec une faible conversion	Mono et dialkylation
3	2-méthoxyfurane	Pas d'addition sur l'imine	-
4	thiophène	Pas d'addition sur l'imine	-
5	pyrazole	91%	 **410a**

6	indazole	72%	 **410b**
7	tétrahydrocarboline	Pas d'addition sur l'imine	-
8	1,2-benzisoxazole	Pas d'addition sur l'imine	-

De tous les nucléophiles testés, uniquement le pyrazole et l'indazole se sont additionnés sur l'imine efficacement (rendement respectifs 91 et 72%, essais 5 et 6). Cependant, ce ne sont pas les produits de C-alkylation de Friedel-Crafts qui sont obtenus, mais les produits de *N*-alkylation. Ceci nous a paru surprenant. En parcourant, la littérature nous nous sommes aperçus que ces produits de *N*-addition d'azoles sur des *N*-acylimines sont très peu connus.[199] Cette réaction paraît donc intéressante, révélant la réactivité d'azoles (autre que benzotriazoles, Cf. chapitre 4) vis-à-vis de *N*-acylimines.

La variation des α-amidosulfure de départ, nous indique que cette réaction semble être générale (schéma 149).



410c 87% **410d** 92% **410e** 82%

Schéma 149 : Quelques exemples.

Les α-amidosulfures contenant une chaîne latérale primaire ou secondaire fournissent les produits avec des rendements de l'ordre de 90%. Le produit **410b** contenant le *tert*-butyle est obtenu avec un rendement de 82%. Comme pour les produits **410a** et **b**, ces produits

[199] Pyrazoles : (a) T. Kitamura, K. Harano, T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2255–2261. (b) H. Kohn, K. N. Sawhney, P. Bardel, D. W. Robertson, J. D. Leander , *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3350–3360. Imidazoles : (c) J. Pernak, M. Błazej, W. Józef, *Synthesis* **1994**, 1415-1417. (d) F. Weygand, W. Steglich, P. Pietta, *Chem. Ber.* **1967**, *12*, 3841-3849. (e) B. Lal, V. G. Gund, A. K. Gangopadhyay, S. R. Nadkarni, V. Dikshit, D.K. Chatterjee, R. Shirvaikar, *Biiorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5189-5198. Benzimidazole (f) J. Pernak, J. Rogoza, *Arkivoc* **2000**, *1*, 889-904. Triazole (g) H. Stankovičová, R. Gašparová, M. Lácová, J. Chovancová, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 781-790. (h) S. Ohta, A. Matuyama, I. Kawasaki, S. Hatakeyama, M. Ichikawa, T. Guro, *Heterocyles* **1990**, *31*, 2029-2036 .Indole (h) Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682–5686. (i) S. L. Vasoya, P. T. Chovatia, D. H. Purohit and H. S. Joshi, *J. Serb. Chem. Soc.* **2005**, *70*, 1163-1167. (j) T. Nagasaka, M. Abe, N. Ozawa, Y. Kosugi, F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1983**, *20*, 985-990.

sont obtenus en 5 minutes à partir des α-amidophénylsulfures correspondants. L'étude de cette réaction et de son étendue à d'autres α-amidosulfures et d'autres azoles est en cours au sein du laboratoire.

Les produits **410a-d** étant obtenus avec des très bons rendements, on peut dire que nos α-amidosulfures sont donc capables de former des *N*-acylimines aliphatiques, donc fragiles, dans un milieu réactionnel qui peuvent elles-mêmes réagir avant l'apparition de produits secondaires.

Encouragés par ces résultats, nous nous sommes intéressés aux conditions acides protiques.

II. 2. En présence d'acide de Brønsted

II. 2. A. Les α-amidosulfures, précurseurs de *N*-acylimines en présence catalytique d'acide de Brønsted.

En ce qui concerne les acides de Brønsted, l'acide *para*-toluène sulfonique anhydre utilisé en quantité stœchiométrique permet d'obtenir la *N*-acylimine en 10 minutes avec une conversion totale.

Nous avons vu au chapitre précédent l'homologation à deux carbones d'α-amidoéthers de M. Terada.

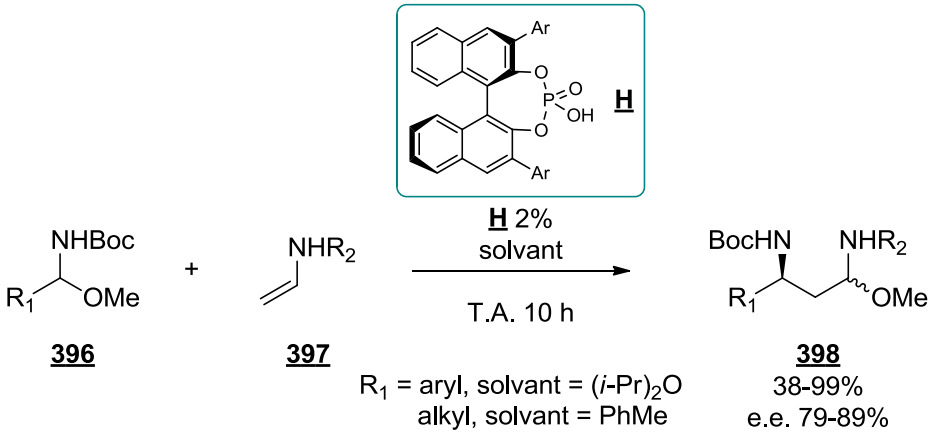


Schéma 150 : Homologation d'α-amidoéthers de M. Terada.

Avec cette réaction, il a prouvé que les acides phosphoriques utilisés en quantité catalytique sont capables d'éliminer le méthanol pour former l'imine. Nous avons voulu savoir si ces mêmes acides de Brønsted pouvaient catalyser l'élimination du thiol des α-

amidosulfures puis une addition nucléophile sur l'imine formée, selon le même type de mécanisme décrit dans le schéma ci-dessous.[200]

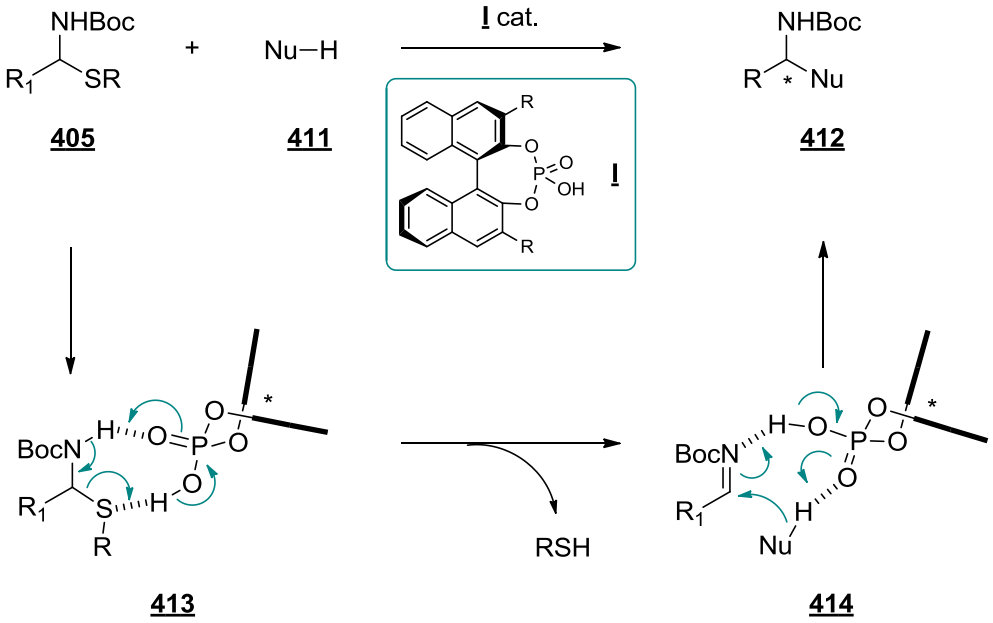


Schéma 151 : Hypothèse de formation et activation de *N*-acylimine depuis des α-amidosulfures.

Nous avons voulu tester notre hypothèse. La réaction de Friedel-Crafts d'indole a été choisie.[201] Il a été établi que les acides phosphoriques sont de très bons catalyseurs pour cette réaction.[202] Nous avons eu tout de suite la bonne surprise d'observer la formation d'un produit d'addition sur l'imine. Cependant le taux de conversion est très bas, le produit majoritaire étant le produit de départ. Une publication récente de S. Luo indique

[200] Etudes DFT concernant les mécanismes réactionnels et les facteurs déterminant l'énantiosélectivité avec les acides phosphorique chiraux : (a) L. Simon, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 589-597. (b) L. Simon, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741-8747. (c) T. Akiyama, H. Morita, P. Bachu, K. Mori, M. Yamanaka, T. Hirata, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4950-4956 (c) T. Hirata, M. Yamanaka, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 510-516.

[201] Pour des revues sur la réaction de Friedel-Crafts d'indoles : (a) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193 (b) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714 (c) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449–4465.

[202] Réactions de Friedel–Crafts d'indole avec des imines catalysées par des acides phosphoriques chiraux : (a) M. Rueping, S. Raja, A. Núñez, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 563–568. (b) F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677– 8680. (c) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603–1607. (d) G.-W. Zhang, L. Wang, J. Nie, J.-A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457–1463. (e) D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665. (f) M. J. Wanner, P. Hauwert, H. E. Schoemaker, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185. (g) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867. (h) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611. (i) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485. Réactions de Friedel–Crafts d'indole avec des énamides catalysées par des acides phosphoriques chiraux : (j) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293. (k) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.- F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**,*46*, 5565–5567.

que l'ajout catalytique de fluorure de magnésium (II) dans le milieu permet d'augmenter l'acidité du proton par chélation des deux atomes d'oxygène au magnésium (schéma 152).[203] En effet, l'ajout de ce sel métallique a été bénéfique, le rendement atteignant 93%. Cependant, c'est le produit de dialkylation de l'indole **360** que nous avons obtenus.

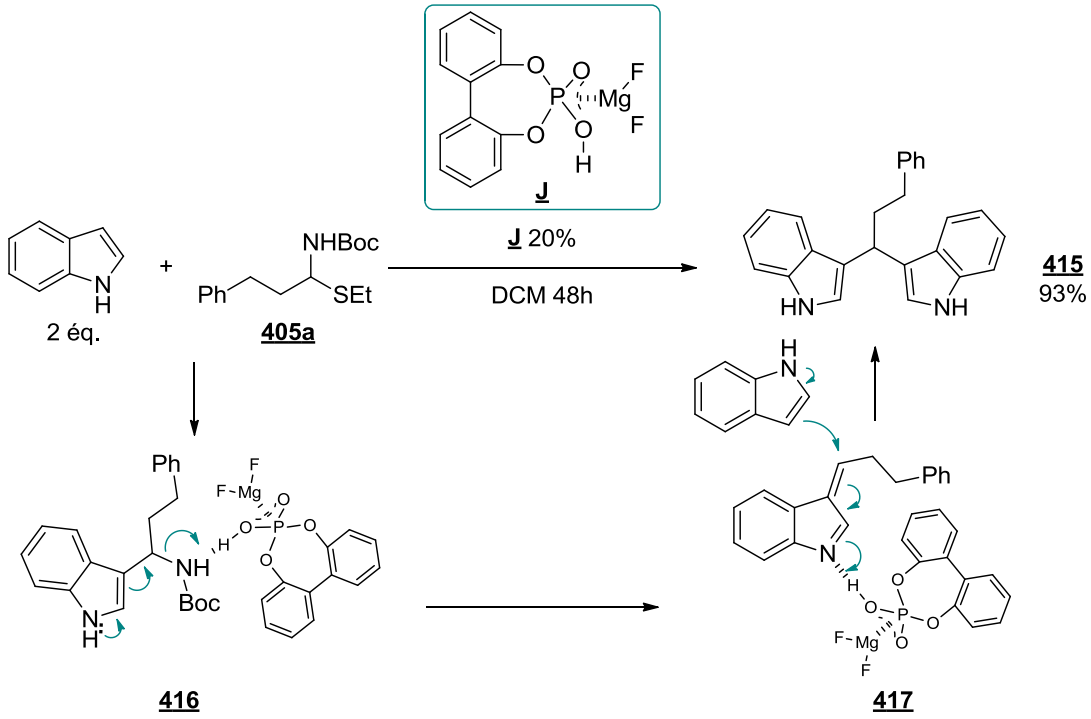


Schéma 152 : Dialkylation de l'indole.

Une fois l'indole additionné sur l'imine, un déplacement de doublet de l'indole permet l'élimination du carbamate catalysée par l'acide phosphorique. La *N*-substitution de l'indole par des groupements désactivant ou encombrant (Me, Boc, Ts, TBS, TBDPS) n'a pas permis de nous affranchir de cette élimination. Ce problème est inhérent de la réaction de Friedel-Crafts d'indole.[204]

Cependant, en employant des 3-alkylindoles, ce problème a été supprimé. En effet, nous observons l'alkylation de l'indole en position 2 menant donc à des 2,3-alkylindoles **418**.[205]

---

[203] J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096–1099.

[204] (a) B.-L. Wang, J.-X. Zhang, N.-K. Li, G.-G. Liu, Q. Shen , X.-W. Wang, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* , 4671–4674. (b) B.-Y. Li, Z.-J. Li, X.-B. Meng, *Carbohydrate Res.* **2010**, *345*, 1708-1712. (c) H.-M. Dong, H.-H. Lu, L.-Q. Lu, C.-B. Chen, W.-J. Xiao, *Adv. Syn. Catal.* **2007**, *349*, 1597–1603. (d) Y. Jia, J. Xie, H. Duan, L. Wang, Q. Zhou, Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1621-1624. (e) J. Esquivias, R. M. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629-633. (f)Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156–8157. (g) X.-L. Mi, S.-Z. Luo, J.-Q. He, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4567-4570. (h) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556.(i) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443-1445. (b) M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233-2234.

[205] Pour des revues sur les 2,3-alkylindoles : (a) S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532–547. (b) S. Agarwal, S. Caemmerer, S. Filali, W. Froehner, J. Knoell, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knoelker, *Curr.*

Ces composés sont des intermédiaires très utiles dans la synthèse de tétrahydro-β-carbolines.[206] Etonnement dans ce cas, le fluorure de magnésium (II) n'est plus nécessaire. L'utilisation de 20% de l'acide phosphorique achiral dérivé du biphénol suffit pour éliminer le thiol puis activer l'imine (schéma 153).

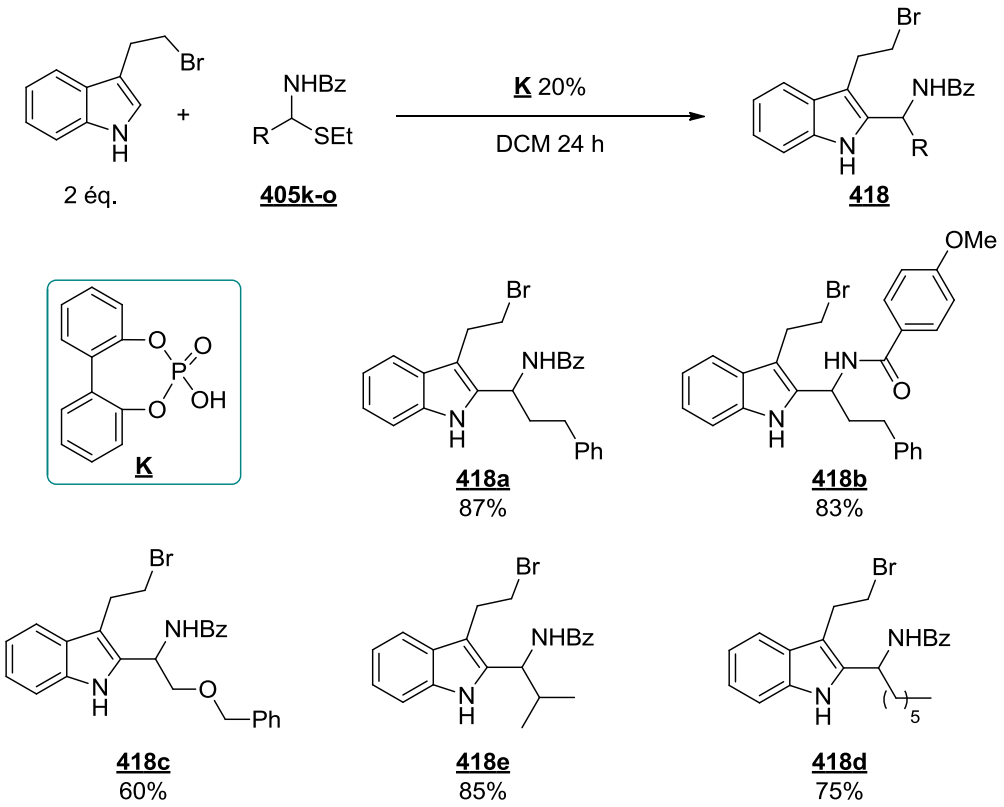


Schéma 153 : C2-Alkylation de 3-alkylindole.

Lors de cette réaction, les α-benzamidosulfures sont les substrats optimaux. Dans la littérature, cette réaction de Friedel-Crafts se limite aux imines aromatiques. Aucune publication ne décrit l'utilisation d'imines aliphatiques pour cette réaction. Avant de développer une version énantiosélective de cette réaction, nous avons voulu effectuer une rapide exemplification. Que la chaîne latérale soit primaire ou secondaire, les produits de C2-alkylation ont été obtenus avec de bons rendements. La présence d'un hétéroatome semble cependant limiter un peu la réaction. Il y a probablement un équilibre de liaisons hydrogène entre le proton de l'acide phosphorique et l'accepteur présent sur l'α-amidosulfure réduisant l'efficacité de l'élimination du thiol (schéma 154).

Org. Chem. **2005**, *9*, 1601–1614. (c) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48. (d) J. Bosch, M.-L. Bennasar, *Synlett* **1995**, 58Z–596. Pour une selection d'exemples de reaction de Friedel-Crafts en C2 d'indoles : (a) Q. Kang, X. H. Zheng, S. L. You, *Chem. Eur J.* **2008**, *14*, 3539–3542. (b) J. Esquivias, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629–633. (c) B. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1933**, *63*, 142–150.

[206] (a) B. E. Love, P. S. Raje, *Synlett* **1995**, 1061–1062. (b) B. E. Love, P. S. Raje, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3219–3222.

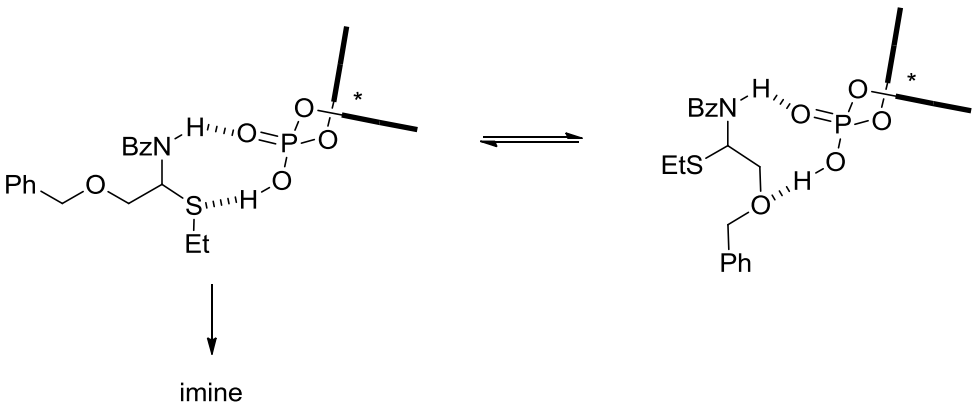


Schéma 154 : Compétition de liaisons hydrogène.

II. 2. B. Optimisation d'une version énantiosélective

Pour développer une version énantiosélective de cette réaction de C2-alkylation de 3-alkylindole, nous avons utilisé des acides phosphoriques chiraux **L** dérivés du (*R*)-binol, **M** dérivés du (*R*)-binol octahydrogéné et **N** dérivé du (*R*)-vapol (schéma 155, tableau 15).

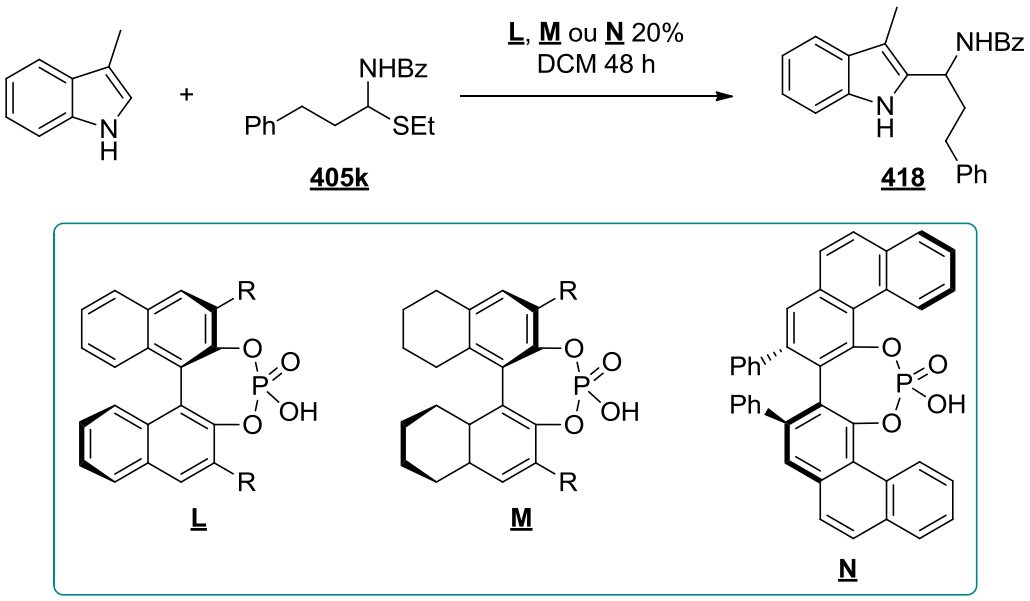


Schéma 155 : Compétition de liaisons hydrogène.

Tableau 15 : Optimisation du catalyseur.

Essai	Catalyseur	Rdt **418**	e.e.[a]
1	**L1**, R = Ph	60	24
2	**L2**, R = $CHPh_2$	8	22
3	**L3**, R = 9-anthryl	59	29
4	**M1**, R = *p*-ClPh	73	20
5	**M2**, R = 2-Naphtyl	36	20
6	**N**	72	31
7	**L4**, R = 2,4,6-(i-Pr)$_3$Ph	36	62
8	**L4**, R = 2,4,6-(i-Pr)$_3$Ph[b]	72	45

[a] e.e. déterminés par analyse HPLC chirale. [b] 50 °C dans le 1,2-dichloroéthane pendant 48 h.

L'utilisation de l'acide **L1** permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 60% et un faible excès énantiomérique de 24%. Les acides **M** dérivé du binol hydrogéné n'apportent pas d'amélioration, l'acide **N** dérivé du vapol non plus. L'excès énantiomérique n'a été amélioré significativement qu'avec l'acide **L4** qui a fait s'est preuve dans nombre de réactions énantiosélectives (e.e. 62%),[207] au détriment du rendement qui chute à 36%. Un chauffage à 50 °C pendant 48 h dans le dichloroéthane permet de doubler le rendement mais diminue l'excès à 45%.

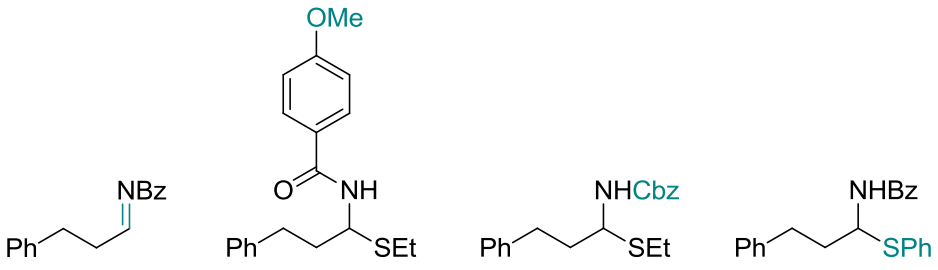
Au vu de cette étude, il semble qu'un acide phosphorique faiblement encombré soit primordial pour l'élimination du thiol et obtenir une conversion correcte. En revanche, la discrimination faciale requiert un acide phosphorique très encombré. Le développement de cette réaction en version hautement énantiosélective et efficace nécessite un travail plus approfondi.

Nous avons effectué quelques réaction-tests pour comprendre d'où vient cette faible stéréosélectivité. Les produits de départ suivant ont été employés à la place de l'α-benzamidosulfure **405k** (schéma 156) dans la réaction décrite au schéma 155 avec le

[207] Exemples très récents : (a) Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682-5686. (b) S. Duce, F. Pesciaioli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 860-864. (c) R. Husmann, E. Sugiono, S. Mersmann, G. Raabe, M. Rueping, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1044-1047. (d) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 110-116. (e) C. Zhu, T. Akiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846-1850. (f) D. Enders, J. X. Liebich, G. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9763-9766. (g) P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886. (h) V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612-4614 (i) G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1960-1963.

catalyssur **N**, cependant aucun d'entre eux n'ont permis d'améliorer les excès énantiomériques, ni les rendements :

- L'imine **419** nous a permis de savoir que l'éthanethiol relargué n'est pas le problème : il n'interfère pas au niveau des liaisons hydrogène permettant une différenciation de face lors de l'attaque de l'indole sur l'imine.
- Les composés **420** et **421** indiquent que le groupement protecteur benzoyle n'est pas la source du problème.
- Avec le thiosulfure **422**, l'élimination du thiol n'est pas plus facile.



419 **420** **421** **422**

Schéma 156 : Utilisation de d'autres substrats.

La suite de ce projet est en cours au laboratoire. Dans un premier temps, il serait judicieux d'essayer cette réaction avec des α-amidosulfures aromatiques. En effet, beaucoup de réactions d'addition sur des imines catalysées par les acides phosphoriques sont décrites dans la littérature. Cependant alors qu'elles sont très efficaces et énantiosélectives sur des *N*-acylimines aromatiques, elles le sont souvent beaucoup moins à partir d'imines aliphatiques.

Une alternative est d'employer d'autres catalyseurs chiraux, les phosphates de métaux ont prouvé leur efficacité lorsque les acides phosphoriques ne sont pas efficaces.[208]

[208] Exemples récents : (a) W. Zheng, Z. Zhang, M. J. Kaplan, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3339–3341. (b) V. Rauniyar, Z. J. Wang, H. E. Burks, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486–8489. (c) S. E. Larson, G. Li, G. B. Rowland, D. Junge, R. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188–2191. (d) G. K. Ingle, Y. Liang, M. G. Mormino, G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054–2057. (e) Z. Zhang, W. Zheng, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135–1138. (f) F. Drouet, C. Lalli, H. Liu, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94–97. (g) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826. (h) L. Yang, Q. Zhu, S. Guo, B. Qian, C. Xia, H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1638-1645. (i) T. Yue, M.-X. Wang, D.-X. Wang, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8396–8399. Pour des revues récentes (j) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350-9665. (k) Z. H. Shao, H. B. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755. (l) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073-7089.

III. Conclusions

Nous avons développé une réaction multicomposant séquentielle d'accès aux α-amidosulfures. Cette synthèse consiste à mettre en réaction un aldéhyde, un carbamate (ou amide), l'acide benzènesulfinique et du sulfate de magnésium comme desséchant dans un mélange dichlorométhane/THF. Au bout de 18 h, un thiolate de sodium est ajouté. Trois heures supplémentaires sont nécessaires pour terminer la réaction. Une évaporation, une filtration des insolubles dans l'éther éthylique ainsi qu'une colonne chromatographique fournissent les α-amidosulfures avec de bons rendements. Cette réaction est simple et générale. Pour les aldéhydes aromatiques, les α-amidosulfones doivent être isolés intermédiairement.

Les α-amidosulfures sont stables à température ambiante pendant plusieurs années.[209]

Nous avons ensuite voulu étudier la réactivité de nos produits. Notre volonté première était d'utiliser nos α-amidosulfures comme précurseurs de *N*-acylimines aliphatiques en conditions acides.
Des sels d'argent très thiophiles comme l'acétate d'argent se sont révélés être de bons réactifs pour éliminer le thiol de manière très douce pour former l'imine proprement. Dans ces conditions, nous avons développé une réaction de *N*-addition d'azoles sur des imines qui semble être très peu décrite dans la littérature. Néanmoins, l'acétate d'argent étant faiblement acide, l'imine formée est insuffisamment activée pour être piégée par d'autres nucléophiles. Nous avons ensuite utilisé des acides de Brønsted et plus précisément des acides phosphoriques. L'hydrogénophosphate de biphénol catalyse la réaction de C2-amidoalkylation de 3-alkylindole. Les α-amidosulfures utilisés sont aliphatiques, le meilleur rendement est de 87%. Cependant, la version énantiosélective reste difficile pour le moment, même avec une charge catalytique de 20% molaire. Ce travail est toujours en cours au sein du laboratoire.

Même si les applications synthétiques semblent limitées dans un premier temps, nous avons tout de même confirmé que les α-amidosulfures simples sont des précurseurs de *N*-

[209] Les premiers α-amidosulfures que nous avons synthétisés datent presque de 3 ans, leur pureté n'a pas changé.

acylimines en conditions acides. Ils sont complémentaires des α-amidosulfones précurseurs de *N*-acylimines en milieu basique.

Dans nos produits, le thiol ne semble pas être un bon groupement comme nous pensions au départ de notre étude. Néanmoins, nous avons émis l'hypothèse qu'en modifiant ce groupement, il pourrait être plus facile à éliminer et donc fournir les imines plus efficacement. Notre dernier chapitre décrit les efforts effectués dans cette optique.

Chapitre VI :
Activation du soufre des α-amidosulfures

I. Analogie avec les thioglycosides et les thioacétals cycliques, oxathiolanes et thiazolidines.

I. 1. Principe et réflexions

Depuis la mise au point de notre réaction simple et générale d'accès aux α-amidosulfures, notre but est d'explorer la réactivité de ces composés en terme de précurseurs de *N*-acylimines dans des conditions acides. N'étant pas entièrement satisfait des résultats obtenus dans notre étude, nous nous sommes mis à la recherche de conditions plus efficaces pour éliminer le thiol.

En examinant la littérature, nous avons fait une analogie entre nos composés et les thioglycosides. Ceux-ci sont des O,S-acétals qui sont employés en tant que précurseurs d'oxocarbéniums capable d'accepter une liaison glycosidique *in situ* (schéma 157).[210]

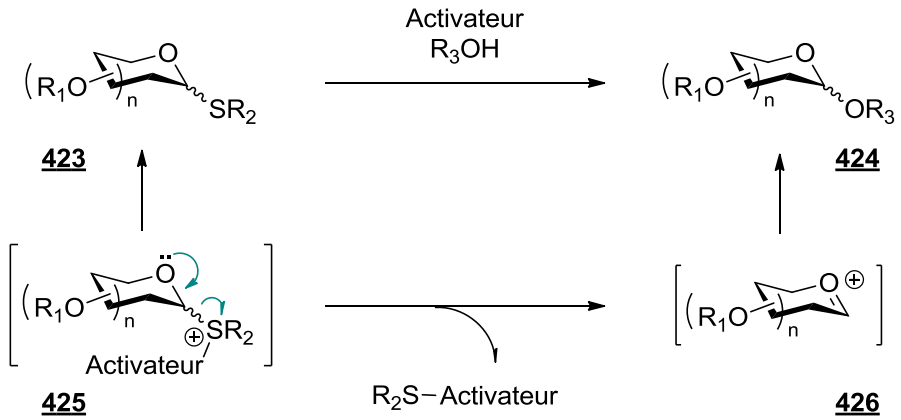


Schéma 157 : Thioglycosilation.

[210] Revues contenant une partie sur la thioglycosilation : (a) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, S. Overleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782. (b) X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934. (c) S. Oscarson, *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol. 1*, Edition B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 93-116. (d) *Carbohydrate Chemistry*, 1st ed., Edition G.-J. Boons, Blackie Academic & Professional: London, **1998**. (e) *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Edition S. H. Khan, R. A. O'Neill, Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1996**. (f) *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Edition S. Hanessian, Marcel Dekker: New York, **1997**.

Les thioglycosilations passent par l'activation du sulfure par une espèce électrophile pour le rendre meilleur groupement partant.[211] Un doublet non-liant de l'atome d'oxygène anomérique se rabat pour éliminer le nucléofuge et former l'oxocarbénium qui est piégé *in situ* par un alcool (schéma 157).

La réactivité des thioglycosides serait donc analogue celle des α-amidosulfures que nous voudrions développer.

Avant d'élucider notre hypothèse, une rapide bibliographie sur l'activation des thioglycosides sera présentée ci-dessous.

I. 2. Activation des thioglycosides

Parmi les nombreux groupements partant pouvant être utilisés pour la synthèse de donneurs glycosidiques, les sulfures constituent une classe intéressante. En effet, la chimie des thioglycosides est constamment explorée. Beaucoup de protocoles concernant la préparation de ces composés ont été rapportés. Les thioglycosides sont stables, ils peuvent subir de nombreuses transformations sans craindre pour la fonction O,S-acétal. De plus, ils peuvent être activés par une grande variété de promoteurs à réactivité variable.[212] Cependant, dans tous les cas des quantités stœchiométriques sont nécessaires pour activer le départ du groupement thiol. Il y a deux sortes de promoteurs : les composés halogénés et organosoufrés électrophiles.

I. 2. A. Les promoteurs halogénés

Le soufre ayant une grande affinité pour les haloniums, les composés halogénés sont les premiers à être apparus dans la littérature pour les thioglycosilations.[213]

En 1983, K. C. Nicolaou publie une « méthode douce et générale de synthèse de *O*-glycoside ». Il met des phénylthioglycosides en présence d'une quantité stœchiométrique de *N*-bromosuccinimide et d'alcool à température ambiante dans le dichlorométhane. Les

[211] Deux anciennes glycosilations emploient des espèces très thiophiles : des sels de mercure (II) : (a) R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61. (b) S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, C17-C22.

[212] (a) P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179-205. (b) P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glyconjugate J.* **1987**, *4*, 97-108.

[213] K. P. R. Kartha, M. Aloui, P. Cura, S. J. Marsh, R. A. Field. *Advances in Sulfur Chemistry, Vol. 2*, Edition C. M. Rayner, Jai Press, Inc., **2000**, pp. 37-56.

glycosides sont obtenus avec des rendements compris entre 54 et 82%. Cependant, cette publication a été très peu citée. Le *N*-iodosuccinimide, dans la grande majorité des cas, a été préféré au NBS à cause de meilleurs sélectivités observées.

Les deux publications qui ont fait de leurs auteurs les « pionniers » de la thioglycosilation sont parues en 1990.[214] Les conditions réactionnelles utilisées sont les suivantes : 1,2 équivalent de NIS et de l'acide triflique (en excès dans la première publication, en quantité catalytique dans la seconde publication). L'acide triflique n'étant pas compatible avec tous les groupements protecteurs, le triflate d'argent a été mentionné comme une alternative possible à l'acide triflique. Dans ces conditions, les rendements varient entre 80 et 96% et la réaction s'effectue en seulement quelques minutes (voir quelques secondes) à 0 °C (schéma 158).

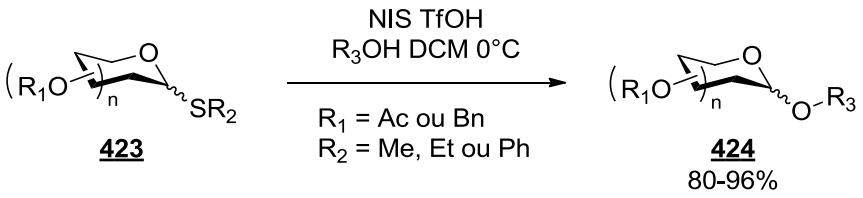


Schéma 158 : Thioglycosilation promus par le NIS et TfOH.

L'acide protolyse la *N*-iodosuccinimide pour former une espèce de type « iodure de triflate » hautement réactif qui réagit instantanément avec le soufre.

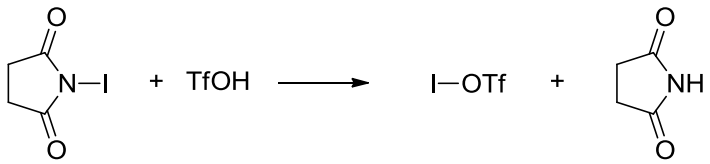


Schéma 159 : Protolyse du NIS.

Depuis ces deux travaux précurseurs et notamment durant ces dix dernières années, de nombreuses modifications du protocole a permis d'améliorer cette transformation. La principale limitation de cette réaction est l'utilisation d'acide triflique.[215] Par exemple, V. Ferrières a employé des triflates de cuivre (II) et étain (II) en quantité catalytique. Les groupements silylés sont tolérés dans ces conditions.[216] R. A. Field a employé l'acide

[214] (a) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. von Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334. (b) P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.
[215] Avec son pKa de -15 dans l'eau, il est le troisième plus fort des superacides après l'acide fluoroantimonique et l'acide magique : R. J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 202–209.
[216] R. Périon, L. Lemée, V. Ferrières, R. Duval, D. Plusquellec, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2779–2792.

perchlorique supporté sur gel de silice.[217] T. Mukaiyama a quand à lui utilisé le trityle de tetrakis(pentafluorophényl)borate en association avec du DDQ et du diiode.[218] Les promoteurs halogénés ont aussi été étudiés. N. Wissinger a prouvé que le système IPy_2BF_4/TfOH permet de réaliser des β–glycosylsations.[219] Des composés halogénés mixtes de type IBr ou ICl en combinaison avec le triflate d'argent peuvent aussi être utilisés. Cette dernière méthode s'avère facile à mettre en œuvre.[220] Les thioglycosides ont aussi été activés par d'autres systèmes d'halonium : comme par exemple le NBS en stœchiométrique combiné au triflate de bismuth (III) en quantité catalytique.[221]

Néanmoins, les systèmes à base de NIS pour activer les thioglycosides sont les plus employés dans la littérature. Ils sont efficaces et ne nécessitent pas d'excès de réactifs. De plus, ces réactions demandent des conditions expérimentales faciles à mettre en œuvre. Les temps de réaction sont court. La manipulation des réactifs est facile ainsi que leur purification. Le principal inconvénient de ces réactions est la formation en quantité stœchiométrique de succinimide comme sous-produit. Ceci peut poser problème lors de colonne chromatographique,[222] et il arrive parfois que des glycosides *N*-succinimidyles soient isolés comme produits secondaires.[223]

I. 2. B. Les promoteurs organosoufrés

D'autres promoteurs intéressant sont les organosoufrés. Ils ont été introduits en 1986 par P. J. Garegg avec le DMTST - triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium (schéma 160).[224] Deux ans plus tard, ce même auteur décrit l'utilisation de triflate de benzènesulfényle et

[217] (a) B. Mukhopadhyay, B. Collet, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5923–5925. (b) C. Mukherjee, A. K. Misra, *Synthesis* **2007**, 683–692.
[218] K. Takeuchi, T. Tamura, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 124 –125.
[219] K. T. Huang, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1887–1890.
[220] (a) T. Ercegovic, A. Meijer, U. Ellervik, G. Magnusson, *Org.Lett.* **2001**, *3*, 913–915; (b) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7407–7412; (c) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6249–6256.
[221] S. Valerio, A. Iadonisi, M. Adinolfi, A. Ravidà, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6097–6106.
[222] a) B. Mukhopadhyay, P. Cura, K. P. R. Kartha, C. H. Botting, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3468–3470; b) K. P. Ravindranathan Kartha, L. Ballell, J. Bilke, M. McNeil, R. A. Field, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 770–772.
[223] Quelques exemples : (a) J. Xue, P. Liu, Y. Pan, Z. Guo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 157–161. (b) E. J. Grayson, S. J. Ward, A. L. Hall, P. M. Rendle, D. P. Gamblin, A. S. Batsanov, B. G. Davis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9740–9754. (c) L. Liao, F.-I. Auzanneau, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6265–6273. (d) G. Gu, Y. Du, H. Hu, C. Jin, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1603-1607. (e) Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734-753.
[224] (a) P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12. (b) F. Andersson, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922.

triflate de méthylesulfényle formé *in situ* à partir de triflate d'argent, de chlorure d'ortho-nitrobenzènesulfényle et de bromure de méthylesulfényle respectivement.[225]

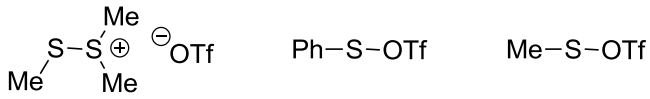


Schéma 160 : DMTST, triflate de benzènesulfényle et triflate de méthylesulfényle.

Ces composés organosoufrés, comme pour les promoteurs halogénés, ont fait l'objet de nombreuses études. Ces composés (schéma 161) sont généralement utilisés avec l'anhydride triflique. Voici une liste non exhaustive de ces composés : *N*-(phénylethio)-ε-caprolactame (PTCL),[226] S-(4-méthoxyphényle) benzènethiosulfinate (MPBT),[227] phényle sulfoxide[228] et le diméthyle disulfure.[229]

Le mécanisme permettant l'activation du sucre est proposé ci-dessous. L'anhydride triflique réagit avec ces promoteurs pour conduire à des agents sulfénylant très réactifs sur lesquels le soufre du thioglycoside s'additionne. La force de ces réactions d'activation thioglycosilation est la formation finale de disulfure très stable.

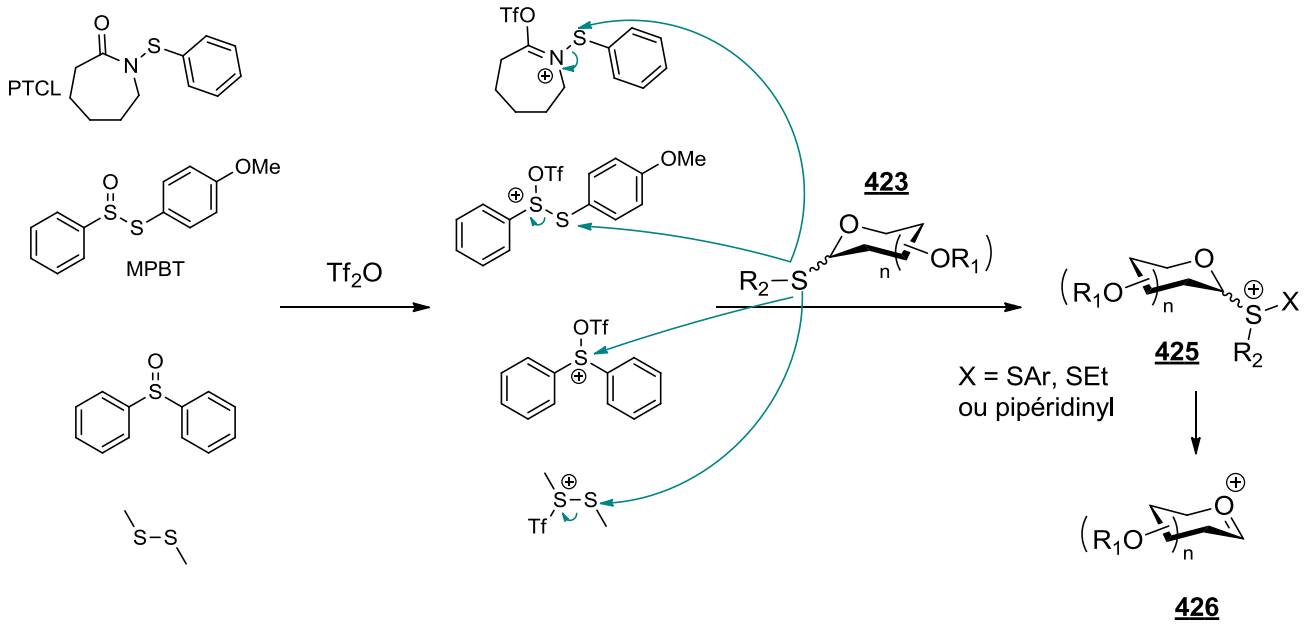


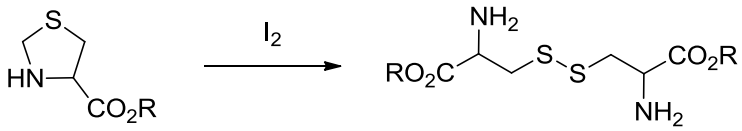
Schéma 161 : les différents promoteurs soufrés et leur réaction avec Tf_2O.

[225] F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Carbohydrate Res.* **1988**, *177*, C13-Cl7.
[226] S. G. Durón, T. Polat, C. H. Wong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839–841.
[227] D. Crich, M. Smith, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067–4069.
[228] (a) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519–1522. (b) D. Crich, W. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 959 – 962. (c) J. Dinkelaar, J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5737–5742.
[229] J. Tatai, P. Fügedi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4647–4650.

I. 3. Clivage des S,X-acétals

De plus, nous pouvons faire un parallèle entre les α-amidosulfures et d'autres S,X-acétals (X = S, O ou N).

En effet, une inspection de la littérature nous a permis d'identifier ce qui semble être le premier clivage d'acétal soufré en 1937 par un iode électrophile : l'ouverture de thiazolidine-4-carboxylates d'alkyle **373** en disulfures **374** par action du diiode.[230]



427 **428**

Schéma 162 : Premier clivage d'acétal soufré par un iode électrophile en 1937.

Il existe beaucoup de réaction de clivage des dithianes et dithiolanes pour libérer les fonctions cétones et aldéhydes.[231] Les réactifs d'iode électrophiles sont connus depuis longtemps pour être capables d'effectuer ces réactions. En 1968 E. J. Corey utilise le diiode puis trois ans plus tard des *N*-halosuccinimides ont été employés pour cette transformation. Depuis de nombreux réactifs halogènés électrophiles ont été rapportés : I_2 dans du DMSO,[232] $PhI(TFA)_2$,[233] périodinane de Dess-Martin,[234] IBX,[235] DIDMH,[236] selectfluor®,[237] *N*-fluoro-2,4,6-triméthylepyridinium,[238] chloramine-T,[239] *N*-chlorobenzotriazole.[240]

Dans les mêmes conditions, il est possible d'ouvrir des 1,3-oxathiolanes.[241]

---

[230] S. Ratner, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1937,** *59,* 200-206.
[231] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **1992**.
[232] J. B. Chattopadhyaya, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14,* 3735-3736.
[233] (a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30,* 287-290. (b) F. F. Fleming, L. Funk, R. Altundas, Y. Tu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502–6504.
[234] N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5,* 575–578.
[235] (a) K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077-4082. (b) K. C. Nicolaou, Casey J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *26*, 5192–5201.
[236] E. J. Corey, M. A. Tius, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612–7613.
[237] J. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 4037-4039.
[238] A. S. Kiselyov, L. Strekowski, V. V. Semenov *Tetrahedron* **1993**, *49,* 2151-2158.
[239] Y. Tokunaga, T. Ito, H. Sugawara, R. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49,* 3449-3452.
[240] P. R. Heaton, J. M. Midgley and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc. D : Chem. Commun.* 1971, 750.
[241] (a) Clivage de dithiolanes et oxathiolanes au diiode supporté sur alumine : Md. R. Rohman, M. Rajbangshi, B. M. Laloo, P. R. Sahu, B. Myrboh, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51,* 2862-2864. (b) Clivage de S,S et S,O-acétals avec plusieurs halogènes électrophiles **:** H**.** R**.** Shaterian**,** H**.** Hadadzadeh, *Phosphorus, Sulfur, and*

Cette étude bibliographique montre qu'il existe de nombreux promoteurs permettant d'activer le soufre avec des réactivités et cinétiques différentes pour son élimination. Au vu de cette chimie très développée, il semblait donc possible de trouver des conditions efficaces d'élimination du thiol des α-amidosulfures.

En vue des nombreux avantages des réactifs halogénés, nous nous sommes orientés vers cette approche et plus particulièrement les *N*-halosuccinimides ont été choisis pour commencer notre étude. [242]

II. Etude de la réactivité des α-amidosulfures vis-à-vis d'iode électrophile

II. 1. Premiers essais

Pour nos premiers essais, nous avons choisi un protocole classique de la chimie de thioglycosilation. L'α-amidosulfure **405q** a été mis en présence de 1,2 équivalent de NIS à -35 °C dans le DCM. Nous avons observé l'apparition d'une couleur rouge-brune (schéma 163). Dès l'addition du NIS, une disparition complète du produit de départ a été observée. Mais le mélange réactionnel s'est avéré complexe. Après 10 minutes de réaction, nous avons introduit de l'acétate d'argent (préféré au triflate d'argent). Aucune évolution n'a été observée en CCM.

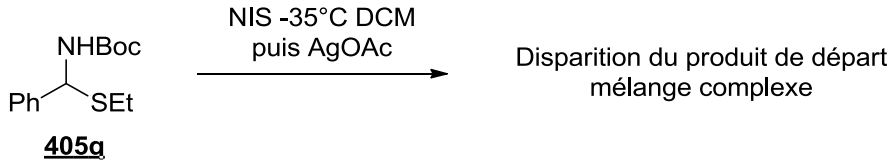


Schéma 163 : Premier essai d'élimination du thiol par du NIS.

Le sulfure **405q** a donc réagit tout de suite avec le NIS, l'acétate d'argent n'a semblé jouer aucun rôle. A ce stade, il est difficile de conclure. Néanmoins la rapide disparition du produit de départ nous a encouragés à continuer dans cette voie.

Silicon **2006,** *181*, 1059-1071. (c) Clivage de S,O-acétals au NIS : B. Karimi, H. Seradj, J. Maleki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4513-4516. (d) A l'iode hypervalent : L.-C. Chen, H.-M. Wang, *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 562-564. (e) Clivage d'oxathiolanes au NBS : B. Karimi, H. Seradj, M. H. Tabaei, *Synlett* **2000**, *12*, 1798-1800.

[242] Pour une revue sur les *N*-halosuccinimide : I. V. Koval', *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 301-377.

Pour éviter la dégradation de l'imine, nous avons alors diminué la température de la réaction à -78 °C et avons ajouté un nucléophile dans le milieu réactionnel pour piéger l'imine instable éventuellement formée. Le 1,3,5-triméthoxybenzène a été choisi comme nucléophile pour rester dans la réaction de Friedel-Crafts (schéma 164).[243]

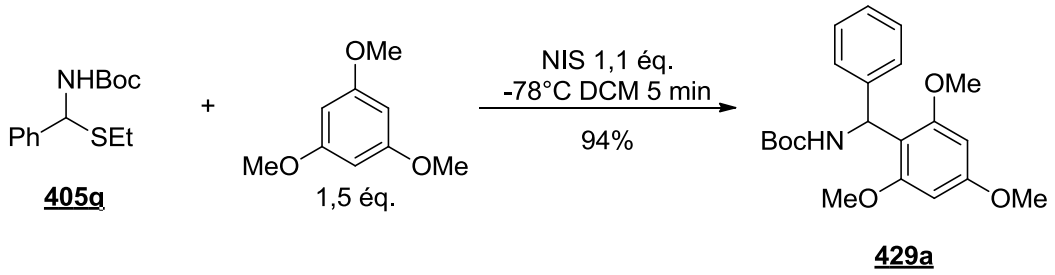


Schéma 164 : Premier essai d'élimination du thiol par du NIS.

C'est avec une grande joie que nous avons obtenu le produit de Friedel-Crafts. Cette réaction semble être quantitative après quelques minutes de réaction. Le milieu réactionnel à été traité par une solution d'hypochlorite de sodium.

Ce résultat confirme notre intuition. Le NIS a été capable d'activer le soufre de l'α-amidosulfure pour le rendre meilleur groupe partant. Le doublet électronique de l'atome d'azote du carbamate étant plus disponible que celui de l'atome d'oxygène des thioglycosides, la présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted n'a pas été nécessaire. Il est important de noter que ces conditions réactionnelles très simples permettent de former l'imine *in situ* et de la piéger par un nucléophile, évitant sa dégradation.

Encouragés par ce résultat, nous avons voulu étudier plus en détails cette réaction.

II. 2. Optimisation de la réaction

Nous avons commencé par faire varier les *N*-halosuccinimides (schéma 165, tableau 16). En fonction de la solubilité de ces réactifs dans le DCM (qui, dans ce cas-là, correspond à l'ordre de réactivité), nous avons du augmenter la température de réaction. Le NBS fournit le composé désiré avec un rendement un peu moins bon, 90% à -35 °C (essai 2). Avec le

[243] (a) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452-14453. (b) M. Terada, D. Uraguchi, K. Sorimachi, H. Shimizu, US2007/142639 A1, **2007**. (c) R. Fan, W. Li, B. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4615-4621. (d) F. Pin, S. Comesse, B. Garrigues, S. Marchalin, A. Daich, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181 – 1191. (e) N. Hucher, A. Daich, B. Decroix, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1477-1484.

NCS à 0 °C, le rendement est identique à celui de l'essai 1 (essai 3). La solubilité du *N*-iodosuccinimide à basse température est limitée à quelques solvants. Le THF et le chloroforme sont compatibles avec cette réaction (essai 4 et 5).

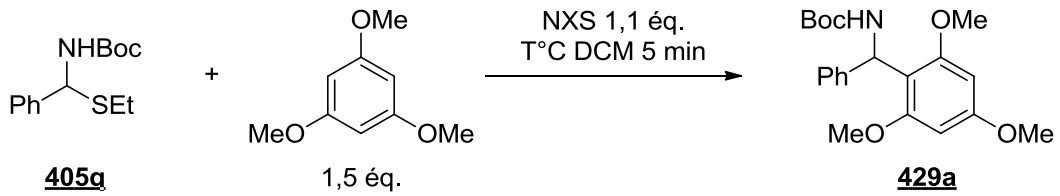


Schéma 165 : Friedel-Crafts desulfurative.

Tableau 16 : Optimisation de la réaction.

Essai	NXS	Solvant	Température	Rdt **429a**
1	NIS	DCM	-78 °C	94%
2	NBS	DCM	-35 °C	90%
3	NCS	DCM	0 °C	94%
4	NIS	THF	-78 °C	94%
5	NIS	$CHCl_3$	-50 °C	92%

Quelques soient les essais réalisés, les produits ont été isolés avec de bons rendements après 5 minutes de réaction. Ainsi la formation de l'imine peut donc se faire dans des conditions variables, ce qui offre une souplesse à notre stratégie. Pour continuer notre étude, nous avons choisi de travailler à -78 °C dans le dichlorométhane.

Nous avons donc en main une réaction efficace d'élimination du thiol formant des *N*-acylimines pouvant subir une réaction de Friedel-Crafts. Nous en avons ensuite étudié l'étendue.

II. 3. Étendue de la réaction

II. 3. A. Variation des α-amidosulfures

Dans un premier temps, nous avons fait varier les α-amidosulfures (schéma 166, tableau 17).

Le thiophénol est un bien meilleur groupement partant que l'éthanethiol. L'utilisation du thiosulfure **405t** permet d'obtenir un rendement quantitatif avec les mêmes temps de réactions qu'observés avec l'éthylsuflure **405q**. Cette observation est en contradiction avec

les résultats de R. Roy.[244] En effet, il a mis en évidence un classement de réactivité de thioglycoside vis-à-vis du promoteur NIS-TfOH en fonction du substituant du soufre, en ordre décroissant de réactivité : éthyle > phényle > *p*-acétamidophényle > *p*-nitrophényle. Moins le sulfure est électrophile (meilleur groupement partant), moins il est réactif vis-à-vis de la thioglycosilation. Dans notre cas, il semblerait que ce soit l'inverse : le meilleur nucléofuge est le plus efficace dans le processus d'élimination.

En plus du Boc, l'amine peut également être protégée par un Cbz. Les rendements sont identiques qu'avec ces deux groupements protecteurs (essai 2).

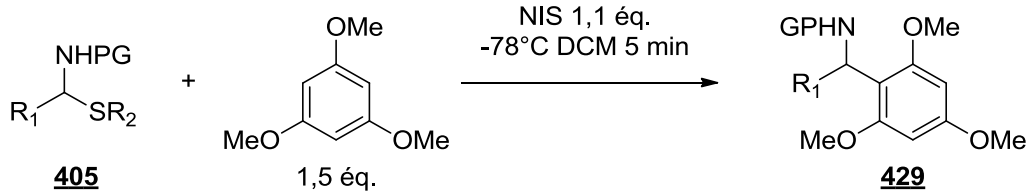
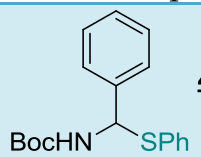
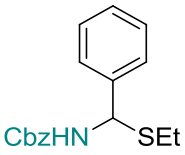
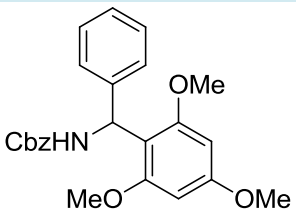
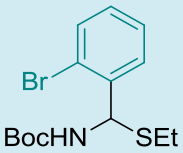
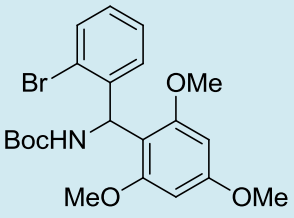
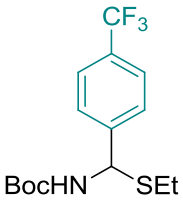
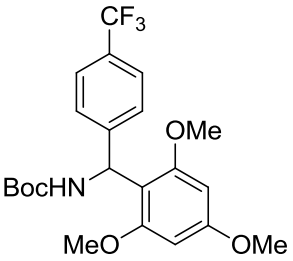
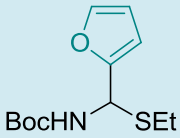
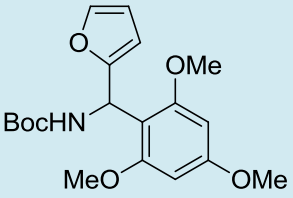
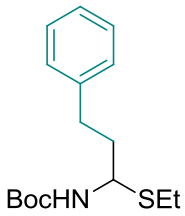
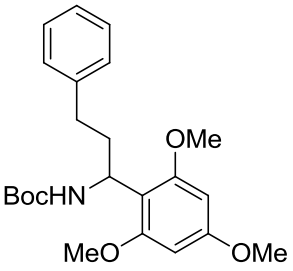
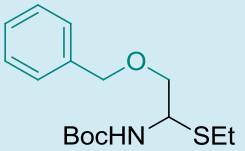
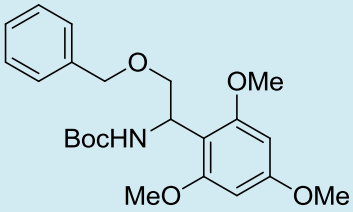
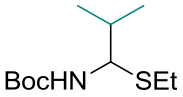
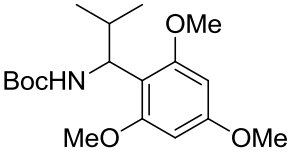
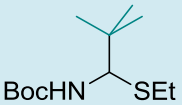
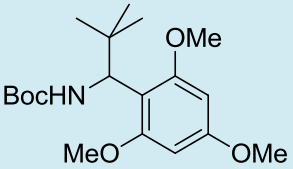


Schéma 166 : Friedel-Crafts desulfurative.

Tableau 17 : Variation des α-amidosulfures.

Essai	Produit de départ **405**	Produit obtenu **429**	Rdt
1	 **405t**	**429a**	100%
2	 **405u**	 **429b**	94%
3	 **405v**	 **429c**	95%

[244] (a) R. Roy, F. O. Andersson, M. Letellier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6053-6056. (b) S. D. Cao, F. Hermandez-Mateo, R. Roy, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 609-631.

4		**405s**	 **429d**	97%
5		**405w**	 **429e**	90%
6		**405a**	 **429f**	84%
7		**405g**	 **429g**	73%
8		**405h**	 **429h**	83%
9		**405i**	 **429i**	69%

L'introduction d'un atome de brome en ortho du phényle bien qu'encombrant conduit au produit désiré avec un rendement similaire au phényle. L'introduction d'un substituant trifluorométhyle en *para* rendant l'imine plus éléctrophile permet d'améliorer le rendement (essai 4). De plus, la réaction tolère des hétéroaromatiques comme le furane. Il est intéressant de noter que le composé **429e** qui possède 2 groupements électrodonneurs

en α du carbamate (favorisant son élimination) fonctionne bien, conduisant au produit attendu avec un rendement de 90%.

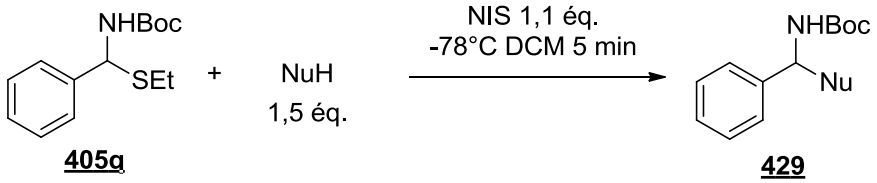
La réaction tolère également les α-amidosulfures aliphatiques avec de bons rendements sans obtenir de produit de tautomérie ni de produit d'hydrolyse. Au départ du sulfure **405a** dérivé du 3-phénylpropanal, la réaction de Friedel-Crafts « desulfurative » fournit le composé attendu avec un rendement de 84% (essai 6). Il y a une chute de 10% de rendement par rapport au sulfure aromatique de référence. Néanmoins, ce résultat reste satisfaisant sachant l'instabilité des imines aliphatiques. L'introduction d'un atome d'oxygène dans la chaîne latérale (essai 7) fait chuter le rendement de 11% par rapport à l'essai 6.[245] Il est intéressant de noter que la présence d'un groupement encombrant, l'*iso*-propyle, conduit au produit voulu avec un très bon rendement de 83%. Une chute de rendement est observée avec le produit **405i** qui possède un groupement *tert*-butyle. Néanmoins au vu de l'encombrement, le rendement de 69% reste satisfaisant.

Cette réaction convertit donc aussi bien les α-amidosulfures aromatiques qu'aliphatiques avec de hauts rendements.

II. 3. B. Variation des nucléophiles

Nous avons ensuite étudié cette réaction avec d'autres nucléophiles aromatiques, toujours dans le cadre de la réaction de Friedel-Crafts (schéma 167 et 168, tableau 18).

Le 1,3-diméthyxobenzène étant moins activé que le triméthoxybenzène, le rendement diminue à 78% (essai 10). L'anisole ne réagit ni avec l'imine ni avec le NIS (schéma 148). Les 1 et 2-méthoxynaphtalènes qui sont plus riches en électrons, ne réagissent pas non plus. En revanche, la *N*,*N*-diméthylaniline fournit le produit désiré avec un bon rendement de 87% (essai 11).

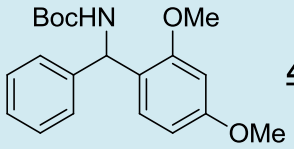
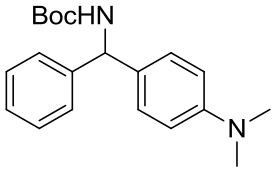
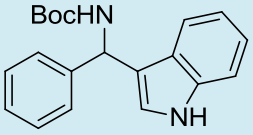
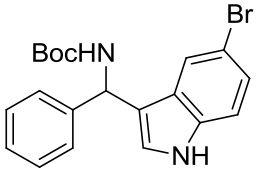
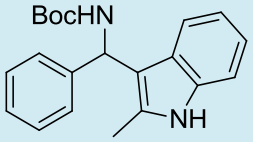
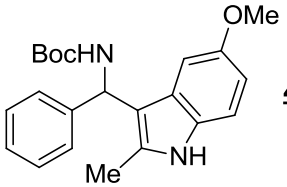
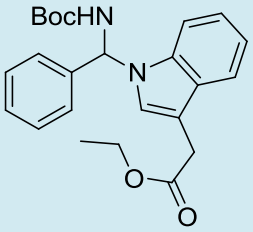
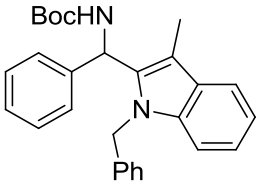
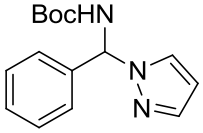


405q **429**

Schéma 167 : Friedel-Crafts desulfurative.

[245] Cette chute de rendement a également été observée lors de la C2-alkylation de 3-alkylindole (Cf. chapitre précédent).

Tableau 18 : Variation des nucléophiles.

Essai	Nucléophile	Produit obtenu 375		Rdt
10	1,3-diméthoxybenzène		**429j**	78%
11	*N*,*N*-diméthylaniline		**429k**	87%
12	Indole		**429l**	100%
13	5-bromoindole		**429m**	95%
14	2-méthylindole		**429n**	86%
15	5-méthoxy-2-méthylindole		**429o**	98%
16	3-indoleacétate d'éthyle		**429p**	92%
17	*N*-benzyleskatole		**429q**	19%
18	*N*-benzyleskatole[a]	**429q**		74%
19	pyrazole		**429r**	100%

[a] conditions réactionnelles différentes : 3-indolacétate d'éthyle en défaut et 1,5 équivalent de **405q**, 1,5 équivalent de NIS à -35 °C.

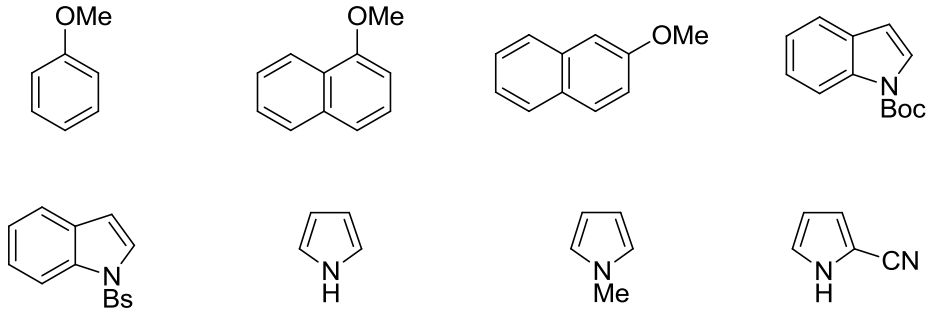


Schéma 168 : Pas de réaction de Friedel-Crafts avec ces nucléophiles.

Nous avons ensuite essayé d'autres types de nucléophiles aromatiques.

L'indole fonctionne très bien dans la réaction de Friedel-Crafts d'imine, le rendement est quantitatif (essai 12). La substitution par un atome de brome en position 5, désactive légèrement l'indole. Le rendement reste tout de même très haut, 95% (essai 13). L'indole substitué par un groupement méthyle en position 2 plus encombré stériquement fait chuter le rendement à 86% (essai 14). Cependant, l'introduction d'un groupement riche en électrons, le méthoxy, accroît le rendement jusqu'à 98% (essai 15). En protégeant l'indole par un groupement Boc ou benzènesulfonate (Schéma 148), aucun produit de Friedel-Crafts n'a été obtenu.

Nous voulions savoir s'il était possible d'effectuer une C2-alkylation de 3-alkylindole, comme présenté dans le chapitre précédent avec les acides phosphoriques. Le 3-indolacétate d'éthyle réagit effectivement avec l'imine formée dans ces conditions. Cependant, nous avons eu la surprise d'obtenir le produit de *N*-alkylation avec un rendement de 92% (essai 17). En utilisant le *N*-benzylskatole, le produit de C2-alkylation est obtenu mais avec un faible rendement de 19%. Il suffit de mettre cet indole en défaut et le rendement augmente à 74% (essai 18).

Malheureusement, aucun des pyrroles utilisés n'a conduit aux produits attendus (schéma 168). Avec le pyrrole, le mélange réactionnel devient instantanément noir après l'introduction du NIS, ce composé se faisant probablement ioder.[246]

Comme avec l'acétate d'argent, le produit de *N*-alkylation du pyrazole est obtenu, mais avec un rendement quantitatif cette fois (essai 19).

Dans ces conditions utilisant uniquement le NIS, un bon nombre de nucléophile s'additionne sur l'imine formée *in situ* avec de très bons rendements. Après cette étude, divers composés aromatiques semblent être compatibles pour cette réaction. Les

[246] Dans le cas des indoles et du triméthoxybenzène, uniquement l'excès de réactif est iodé en fin de réaction.

nucléophiles n'ayant pas réagit ne sont pas assez réactif pour s'additionner sur une *N*-acylimine à -78 °C. Il serait intéressant de les réessayer à 0 °C, avec la *N*-chlorosuccinimide pour savoir si la présence d'iode en excès ne pourrait pas poser problème.

II. 4. Considérations mécanistiques

II. 4. A. Élimination du thiol

En se basant sur la chimie des thioglycosilations,[214] un mécanisme a pu être postulé utilisant le NIS comme promoteur en quantité stoechiométrique. Le sulfure s'additionne sur l'iode électrophile pour former l'iodosulfonium **430**. Le doublet électronique non liant de l'atome d'azote aide à éliminer le groupement partant pour former l'imine ainsi que de l'iodure d'éthylsulfényle. Ce composé est connu pour être un intermédiaire de l'oxydation de thiol en disulfure par le diiode.[247] Il réagit sur lui-même pour former le sulfonium **431** qui évolue en diéthyle disulfure et diiode.

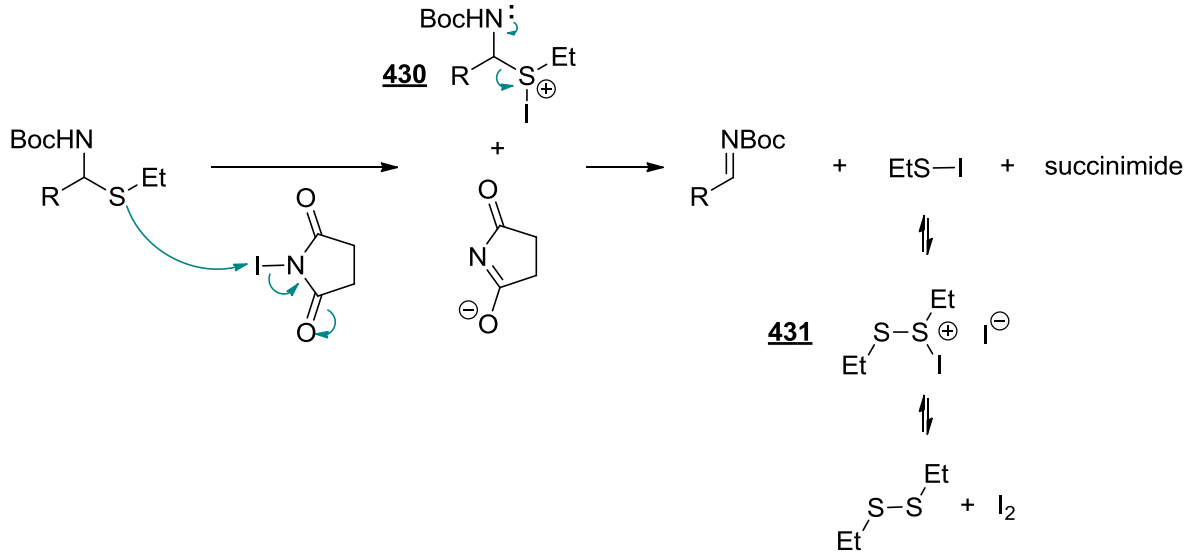


Schéma 169 : Mécanisme postulé pour la réaction avec une quantité stœchiométrique de NIS.

[247] (a) M. Good, A. Major, J. Nag-Chaudhuri, S. P. McGlynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4329–4333. (b) J. P. Danehy, M. Y. Oester, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1491–1495. (c) J. P. Danehy, B. T. Doherty, C. P. Egan, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2525–2530.

Ce mécanisme hypothétique est appuyé par l'obtention de 92% de diphényle disulfure en plus du produit attendu lors de la réaction entre le composé **405t** et le triméthoxybenzène (schéma 170) :

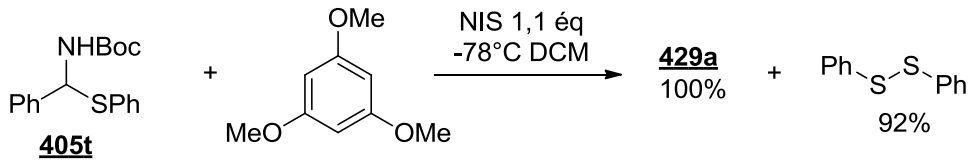


Schéma 170 : Isolation de diphényle disulfure – expérience contrôle.

La couleur rouge très profonde que nous observons en fin de réaction pourrait provenir du diiode relargué en fin de réaction. Pour confirmer ceci, nous pourrions révéler sa présence grâce à un test à l'amidon.

II. 4. B. Activation de l'imine

Dès le début, nous avons été surpris que des nucléophiles s'additionnent sur l'imine *in situ* à -78 °C, sans devoir ajouter d'acide pour l'activer. En effet, de manière générale l'indole et le 1,3,5-triméthoxybenzène ne s'additionne pas aussi efficacement (presque quantitatif en moins de 5 minutes) sur une *N*-acylimine à -78 °C. Nous pensons qu'elle est activée par une espèce qui se forme au cours de la réaction.

Dans le cadre des mécanismes proposés, le diiode peut jouer ce rôle (schéma 171). En effet, il est prouvé que l'iode moléculaire possède un caractère acide.[248] De plus, il est capable de catalyser des additions nucléophiles sur des *N*-arylimines.[249] Il est également possible que le iodoéthyl(éthylthio)sulfonium **378** joue ce rôle, il est d'autant plus électrophile qu'il est chargé positivement.

[248] Pour une revue traitant des réactions catalysés par le diiode : M. Jereb, D. Vražič, M. Zupan, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1355-1387.
[249] (a) X.-F. Lin, S.-L. Cui, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3127–3130. (b) B. S. Lee, S. Mahajan, K. D. Janda, *Synlett* **2005**, 1325-1327. (c) M. Xia, Y.-D Lu**,** *Synlett* **2005**, 2357-2361.

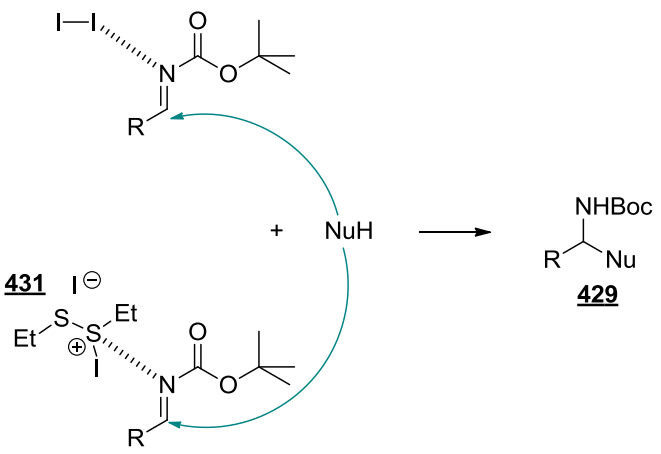


Schéma 171 : Hypothèses d'activation de l'imine dans le milieu.

Pour l'instant, il est difficile de conclure.

Quelques réaction-tests pourraient nous permettre d'en savoir un peu plus :

- Pour savoir si le diiode pourrait activer l'imine : mettre en réaction la *N*-Boc-benzaldimine, le 1,3,5-triméthoxybenzène et une quantité stœchiométrique de diiode à -78 °C.
- Pour savoir si le iodoéthyle(éthylthio)sulfonium **431** pourrait activer l'imine, nous envisageons de faire réagir du diiode avec du diéthyle disulfure afin de former *in situ* le sulfonium **431**, puis le mettre en présence d'imine et du triméthoxybenzène à -78 °C.

Après en avoir étudié les limitations de cette réaction et émis un mécanisme hypothétique, nous avons continué à examiner cette réaction.

II. 5. NIS en quantité catalytique

Une des limitations de notre méthode est la formation de succinimide comme sous-produit. Pour améliorer notre stratégie, nous nous sommes demandés s'il serait possible de développer une version catalytique de cette réaction

II. 5. A. Optimisation de la charge catalytique

Pour vérifier cette hypothèse, des essais utilisant le NIS et le diiode en quantité catalytique ont été effectués à 0 °C. A cette température, le diiode est soluble dans le dichlorométhane, ce qui n'est pas le cas à -78 °C.

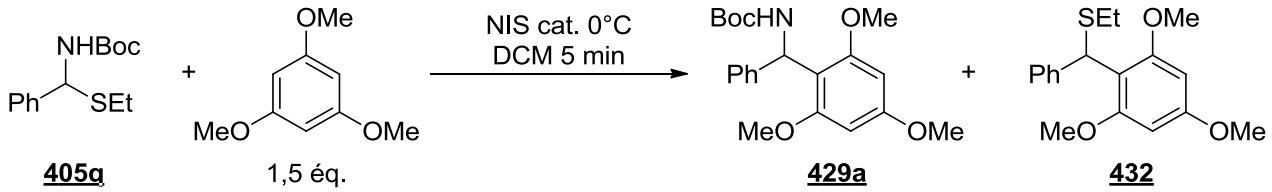


Schéma 172 : Friedel-Crafts desulfurative en version catalytique.

Tableau 19 : Optimisation de la charge catalytique.

% catalyseur	NIS		I_2	
	Rdt **429a**	Rdt **432**	Rdt **429a**	Rdt **432**
10	67%	29%	-	-
5	80%	7%	61%	22%
1	90%	4%	82%	6%
0,1	94%	2%	84%	5%

Avec 10% de NIS, le composé attendu **429a** a été obtenu avec un rendement de 67%, ainsi 29% de composé **432** comme sous-produit. Ce composé provient de l'élimination du carbamate assistée par le triméthoxybenzyle conduisant à une espèce électrophile qui se fait piéger par l'éthanethiol présent dans le milieu réactionnel. Quelque soit la charge catalytique utilisée, le sous-produit **432** est toujours présent. Cependant, plus la charge catalytique est faible moins ce composé se forme, au dépends du produit désiré **429a**. Avec 0,1% de NIS, nous avons pu obtenir des résultats similaires à ceux observés lorsqu'une charge stœchiométrique a été employée (94%). Cette réaction s'avère être très efficace, le turn-over étant de 1 000 tours en seulement 5 minutes de réaction. De plus, avec cette quantité aussi faible de catalyseur, il n'est plus nécessaire de faire un traitement en fin de réaction. Seule une chromatographie est nécessaire

Le diiode étant plus réactif, la proportion de sous-produit **432** est toujours plus importante qu'avec le NIS. Cependant, avec 0,1% de diiode, le rendement de la réaction s'élève tout de même à 84%. Ce réactif peut donc être une alternative au NIS.

II. 5. B. Étendue de la réaction

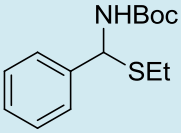
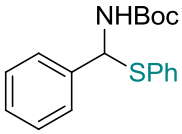
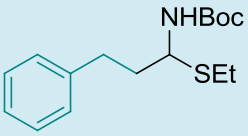
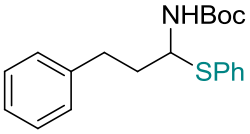
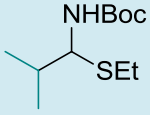
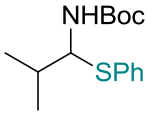
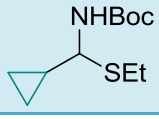
Dans cette version catalytique, contrairement à la version stœchiométrique, les rendements au départ de phénylesulfures sont toujours plus faibles qu'avec les éthylsulfures (entre 5 et 18%).

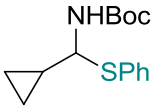
Nous avons tout de suite voulu savoir si l'emploi de NIS en quantité catalytique serait compatible avec les α-amidosulfures aliphatiques. La réaction fonctionne avec ces produits de départ (schéma 173, tableau 20). Les rendements sont tout à faits comparables avec ceux obtenus à partir des α-amidosulfures aliphatiques dans les conditions précédentes.



Schéma 173 : Friedel-Crafts desulfurative en version catalytique.

Tableau 20: Exemplification de la réaction de Friedel-Crafts desulfurative catalytique.

Essai	Produit de départ **405**	% NIS	Produit attendu **429**	Rdt
1	 **405q**	0,1%	**429a**	94%
2	 **405t**	0,1%	**429a**	90%
3	 **405a**	0,1%	**429f**	65%
4		0,5%		78%
5		1%		80%
6	 **405b**	1%	**429f**	72%
7	 **405h**	1%	**429h**	56%
8	 **405x**	1%	**429h**	38%
9	 **405e**	1%	**429s**	41%

10	 **405y**	1%	**429s**	41%
11	**405h**	5%	**429h**	70%
12	**405e**	5%	**429s**	48%

Avec le composé **405a**, 0,1% de NIS fournit le composé attendu avec un rendement de 65%. En augmentant la quantité de NIS à hauteur de 1% (ce qui reste toujours très faible), le rendement atteint 80%. Avec les α-amidosulfures possédant une chaîne latérale secondaire (essai 7 à 12), la réaction semble être un peu plus difficile. Les conversions ne sont pas totales. La charge catalytique optimale de 5% de NIS permet d'obtenir les composés attendus avec des rendements satisfaisants de 70 et 48% (essai 11 et 12).

II. 4. C. Mécanisme postulé

En version catalytique, le mécanisme est forcément différent car nous observons la formation de thiol. De plus, comme indiqué sur le schéma 170 page 175, nous avons isolé en quantité substantielle le produit **432** provenant de piégeage par l'éthanethiol de l'espèce électrophile obtenu par l'élimination du carbamate. Avec les composés **405b**, **t**, **x** et **y** lors de la réaction catalytique nous n'avons jamais isolé le diphényle disulfure.

Ces résultats et observations nous ont permis de proposer un mécanisme complémentaire de celui présenté précédement (schéma 174).

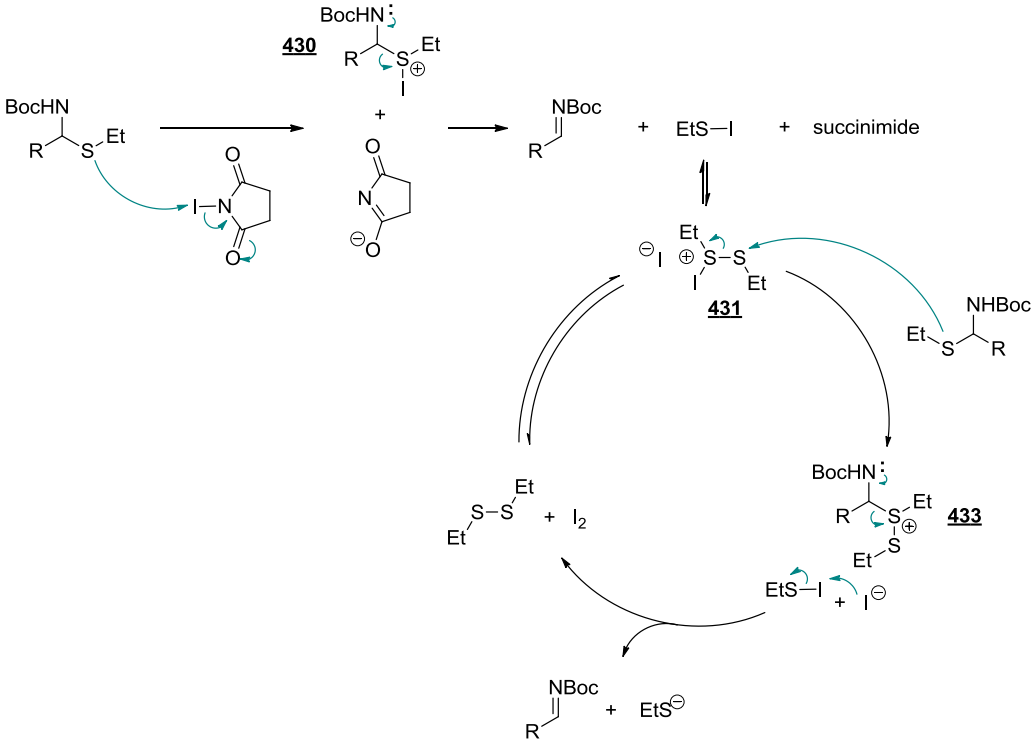


Schéma 174 : Mécanisme postulé pour la réaction avec une quantité catalytique de NIS.

Une première élimination du thiol grâce au NIS est requise pour former l'iodure d'éthylsulfényle qui évolue en iodure de iodoéthyl(éthylthio)sulfonium **431**. Cette espèce s'apparente au triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium qui est utilisé notamment en tant que promoteur de thioglycosilation (Cf. paragraphe I. 2. B. page 163). Selon notre hypothèse, cette espèce réactive peut être régénérée. Le soufre de l'α-amidosulfure s'additionne sur ce composé **431** pour former le composé **433**, un ion iodure et du iodure d'éthylsulfényle. Le produit **433** évolue en imine en relargant du diéthyle disulfure. L'ion iodure et l'iodure d'éthylsulfényle réagissent pour former du diiode et de l'éthanethiolate qui se protone par le succinimide ou l'amidosulfure. Le diéthyle disulfure et le diiode continue de réagir selon une réaction équilibrée pour reformer notre espèce active **431**. Selon ce mécanisme, le groupement partant ferait partie intégrante du cycle catalytique, sans lui le cycle ne pourrait pas être bouclé.

Contrairement au mécanisme en quantité stœchiométrique de NIS, le mécanisme en catalytique ne s'arrête pas à l'équilibre entre l'iodure d'éthylsulfényle, le composé **431** et le disulfure. Ici, c'est le point de départ du cycle catalytique. Pour étayer cette hypothèse, nous n'avons jamais isolé de disulfure. Ces deux mécanismes diffèrent donc bien.

Des études plus approfondies sur le mécanisme pourraient prouver cette proposition. Nous envisageons de faire réagir du diiode avec du diéthyle disulfure afin de former *in situ* le sulfonium **431** en quantité catalytique, puis le mettre en présence d'imine et du triméthoxybenzène à 0 °C.

III. Conclusion

En faisant un parallèle entre les α-amidosulfures (N,S-acétals) et les thioglycosides (O,S-acétals semi-cycliques), il nous a semblé possible d'utiliser les conditions bien connues de thioglycosilations à partir de nos produits pour éliminer le thiol et donc former des *N*-acylimines.

Effectivement, l'utilisation de *N*-iodosuccinimide s'est avérée très efficace. Une quantité stœchiométrique de ce réactif permet non seulement d'éliminer le thiol (alkylthiols ou

arylthiols) à -78 °C mais aussi d'assister à des additions nucléophiles sur la *N*-acylimines formée. Cette réaction se fait en moins de 5 minutes à -78 °C avec de très hauts rendements. Dans un premier temps, nous nous sommes limités à l'addition de nucléophiles aromatiques, dans le cadre de la réaction de Friedel-Crafts.

Nous avons pu réduire la quantité de NIS à une charge catalytique très faible (entre 0,1 et 5%) tout en restant efficace. Cette réaction fonctionne avec des α-amidosulfures aromatiques et aliphatiques.

Le solvant utilisé est le dichlorométhane. Le THF (à -78 °C) et le chloroforme (à -50 °C) fournissent également de hauts rendements. Il est aussi possible d'utiliser la NBS à -35 °C et la NCS à 0 °C pour cette réaction. Ces différentes conditions offrent un réel choix pour l'adaptation à d'autres réactions.

Nous avons donc en main un accès aux *N*-acylimines à partir des α-amidosulfures par une réaction simple (un seul réactif, solvant usuel), générale (aux départs d'α-amidosulfures aromatiques et aliphatiques), rapide (5 minutes), efficace (rendement compris entre 69 et 100%) en conditions douces (NIS, -78 °C ou 0 °C) et facile à mettre en œuvre. De plus, ces conditions douces sont compatibles avec de nombreuses fonctionnalités (nous n'avons jamais observé d'iodation des produits de Friedel-Crafts). Le groupement partant soufré s'oxyde dans le milieu en disulfure. Ce composé pourrait réagir avec le diiode former une espèce capable d'activer l'imine *in situ*. Ce mécanisme hypothétique nécessite des études approfondies pour le prouver.

Conclusion et perspectives de la deuxième partie

Dans un premier temps, nous avons développé une réaction multicomposant séquentielle qui permet un accès rapide et général aux α-amidosulfones aliphatiques. Les composés aromatiques sont synthétisés depuis les α-amidosulfones intermédiairement isolées.

Depuis le début du projet, notre objectif est de développer l'utilisation de ces composés en tant que précurseurs stables de *N*-acylimines en conditions acides douces. Ainsi, nos composés pourraient être complémentaires des α-amidosulfones très efficaces en conditions basiques simples.

Cet objectif a été réalisé à travers trois réactions : a) la *N*-amidoalkylation de pyrazoles grâce l'acétate d'argent ; b) la C2-alkylation de 3-alkylindoles catalysées par les acides phosphoriques ; c) l'alkylation de Friedel-Crafts de benzènes riches en électrons et d'indoles induit par le NIS en quantité stœchiométrique et catalytique. Ces trois conditions démontrent le potentiel de réactivités des α-amidosulfures vis-à-vis des acides et des agents halogénés.

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives.

Tout d'abord, il serait intéressant de continuer à étudier l'élimination du thiol catalysée par le NIS pour prouver le mécanisme réactionnel. Il nous faudra identifier l'espèce qui active l'imine dans le milieu pour développer d'autres réactions.
Nous pourrions élargir le champ d'application de cette méthode en essayant de faire réagir les α-amidosulfures avec d'autres nucléophiles. Par exemple, l'acétylacétone utilisé comme nucléophile nous a permis d'obtenir le produit de Mannich avec un rendement de 87%. Ce résultat pourrait être étudié en utilisant le NIS en catalytique. De plus, il serait intéressant d'étudier d'autres nucléophiles.
La réactivité des α-amidosulfures vis-à-vis des acides de Brønsted reste attrayante car nous pourrions les utiliser comme produits de départ pour des réactions énantiosélectives organocatalysées. Nous pourrions explorer la possibilité de combiner le NIS avec les

acides phosphoriques pour combiner l'efficacité d'élimination du thiol avec une activation énantiosélective. Alternativement, les organophosphates de métaux alcalino-terreux (principalement : calcium, magnésium et baryum) ou de métaux de transitions les plus disponibles (cuivre, aluminium, etc.) pourraient être d'autres méthodes possibles.

Enfin, les α-amidosulfures, stables en conditions basiques (K_2CO_3 3 éq. au reflux du THF), pourraient subir une *N*-alkylation avec un halogénure d'alkyle. De cette manière, les α-amidosulfures pourraient devenir un outil lors de synthèse totale de substances complexes : ce motif stable pourrait être introduit à n'importe quel stade de la synthèse pour former l'imine au moment opportun.

Bibliographie

[1] (a) D. Kluepfel, H. A. Baker, G. Piattoni, S. N. Sehgal, A. Sidorowicz, K. Sing, C. Vezina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497-502. (b) J. Sygush, F. Brisse, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021-4023. (c) erratum: J. Sygush, F. Brisse, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 170. (d) S. Hanessian, D. Kluepfel, *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 1139-1142

[2] (a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) P. Siengalewicz, U. Rinner, J. Mulzer, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676-2690.

[3] (a) T. Arai, A. Kubo, *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed. ; Academic Press: New York, 1983; Vol. 21, p 55. (b) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 93. (c) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 120. (d) A. Kubo, N. Saito, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 9. (e) T. Fukuyama, *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189. (f) T. Katoh, S. Terashima, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1997, Vol. 19, p 289. (g) T. Ozturk, *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed. ; Academic Press: New York, 200; Vol. 53, p 119.

[4] (a) X. Chen, J. Chen, M. De Paolis, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397-4408. (b) X. Chen, J. Chen, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89. (c) J. Chen, X. Chen, M. Willot, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8028-8032. (d) X. Chen, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3962-3965. (e) Y.-C. Wu, M. Liron, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148. (f) C. Couturier, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2005. (g) M. Liron, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2006. (h) M. Willot, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2008.

[5] (a) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515. (b) R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, A. H. Wang, *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456-11460. (c) R. Sakai, E. A. Jares-Erijman, I. Manzanares, M. V. S. Elipe, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017-9023. (d) K. L. Rinehart, *Med. Drug. Rev.* **2000**, 1-27. (e) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512. (f) M. Ghielmini, E. Colli, E. Erba, D. Bergamasci, S. Pampalmona, J. Jimeno, G. Faircloth, C. Sessa, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 989-993. (g) H. R. Hendricks, H. H. Fiebig, R. Giavazzi, S. P. Langdon, J. M. Jimeno, G. Faircloth, *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, 1233-1240. (h) S. Jin, B. Gorfjan, G. Faircloth, K. Scotto, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775-6779. (i) M. Zewail-Foote, V. Li, H. Kohn, D. Bearss, M. Guzman, L. H. Hurley, *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1-17. (j) M. Zewail-Foote, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485-6495. (k) E. Izbicka, R. Lawrence, E. Raymond, G. Eckhardt, G. Fairlock, J. Jimeno, G. Clark, D. D. Von Hoff, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 981-987.

[6] (a) F. Tomita, K. Takahashi, K. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463-467. (b) F. Tomita, K. Takahashi, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468-470.

[7] N. Hirayama, K. Shirahata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1705-1708.

[8] C. J. Hill, T. P. Wunz, W. A. Remers, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1988**, *2*, 91-106

[9] P. Garner, H. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768.

[10] (a) T. Arai, K. Yazawa, K. Takahashi, A. Maeda, Y. Mikami, *Antimicro. Agents and Chemother.* **1985**, *28*, 5-11. (b) Y. Mikami, K. Takahashi, K. Yazawa, T. Arai, M. Arai, M. Namikoshi, S. Iwasaki, S. Okuda, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 344-348. (c) H. He, B. Shen, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.

[11] K. Suzuki, T. Sato, M. Morioko, K. Nagai, K. Abe, H. Yamaguchi, T. Saito, *J. Antibiot.* **1990**, *44*, 479-485.

[12] T. Sato, F. Hirayama, T. Saito, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1367-1370.

[13] J. D. Scott, T. N. Tippie, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3659-3662.

[14] J. D. Scott, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1463-1465.

[15] H. A. Whaley, E. L. Patterson, M. Dann, A. J. Shay, J. N. Porter *Antimicrob. Agents Chemother.* **1964**, *8*, 83-86.

[16] E. R. Ashley, E. G. Cruz, B. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.

[17] H. Saito, S. Kobayashi, Y. Uosaki, A. Sato, K. Fujimoto, K. Miyoshi, T. Ashizawa, M. Morimoto, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278-1285.

[18] (a) T. Katoh, M. Kirihara, T. Yoshino, O. Tamura, F. Ikeuchi, K. Nakatani, F. Matsuda, K. Yamada, K. Gomi, T. Ashizawa, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259-6270. (b) T. Katoh, S. Terashima, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703-706.

[19] (a) G. C. Hill, W. A. Remers, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1990-1998. (b) J. W. Lown, A. V. Joshua., J. S. Lee, *Biochemistry* **1982**, *21*, 419-428.

[20] R. M. Williams, B. Herbercih, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10272-10273.

[21] (a) Y. Pommier, G. Kohlhagen, C. Bailly, M. Waring, A. Mazumber, K. W. Kohn, Biochemistry, 1996, 35, 13303-13309. (b) R. M. Moore II, F. C. Seaman, R.T. Wheelhouse, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2490-2491.

[22] K. Fujimoto, T. Oka, M. Morimoto, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 1516-1522.

[23] (a) R. M. Williams, M. E. Flanagan, T. N. Tippie, *Biochemistry* **1994**, *33*, 4086-4092. (b) R. M. Williams, T. Glinka, M. E. Flanagan, R. Callegos, H. Coffman, D. H. Pei, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *110*, 733-740.

[24] (a) T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198. (b) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (c) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753. (d) T. Katoh, M. kirihara, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6239-6258. (e) T. Katoh, S. Terashima, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703-706. (f)
S. Kwon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796-16797. (g) Y.-C. Wu, M. Liron, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148-7152. (h) K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270-17271.

[25] (a) S. J. Danishefsky, P. J. Harrison, R. R. Webb II, B. T. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *107*, 1421-1423. (b) M. E. Flanagan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791-6797.

[26] (a) H. Saito, T. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4065-4068. (b) P. Garner, K. Sunitha, W.-B- Ho, W. J. Youngs, V. O. Kennedy, A. Djebli, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2041-2042. (c) T. A. Lessen, D. M. Demko, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2105-2108. (d) P. A. Allway, J. K. Sutherland, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (e) P. Garner, W. B. Ho, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3973-39750. (f) P. Garner, W. B. Ho, S. K. Grandhee, W. J. Youngs, V. O. Kenndey, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5893-5903. (g) M. C. McMills, D. L. Wright, J. D. Zubkowski, E. J. Valente, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7205-7208. (h) O. Koepler, S. Laschat, A. Baro, P. Fischer, B. Miehlich, M. Hotfilder, C. le Viseur, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611-3622. (i) U. Schneider, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Synlett* **2005**, 1853-1856.

[27] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.

[28] (a) M. Kiss, J. Russel-Maynard, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2187-2190. (b) P. A. Allway, J. K. Sutherland, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (c) N. D. Yates, D. A. Peters, P. A. Allway, R. L. Deddeoes, D. I. C. Scopes, J. A. Joule, *Heterocyles* **1995**, *40*, 331-347.

[29] W. Flitsch, W. Langer, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 391-395.

[30] A. G. Myers, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829.

[31] (a) A. G. Myers, P. Schneider, S. Kwon, D. W. Kung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322-3327. (b) A. G. Myers, D. Kung, B. Zhong, M. Movassaghi, S. Kown, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401-8402.

[32] C. D. Guilmore, K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558-1559.

[33] (a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415. (b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8597. (c) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525.

[34] J. Lane, Y. Chen, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684-12690.

[35] Y.-C. Wu, J. Zhu, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9522-9524.

[36] (a) H. Hiemstra, R. Jan Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 3884-3886. (b) P. Magnus, K. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477. (c) K. Rikimaru, K. Mori, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.

[37] Y.-C. Wu, G. Bernadat, G. Masson, C. Couturier, T. Schlama, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2047-2052.

[38] (a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1463-1465. (b) J. D. Scott, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956.

[39] (a) Une synthèse racémique de la tétrahydroisoquinoléine de la tétrazomine : V. L. Ponzo, T. S Kaufamn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133. (b) Une synthèse

énantioséléctive de la tétrahydroisoquinoléine de la tétrazomine : P. Wipf, C. R. Hopkins, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3133-3139.

[40] (a) P. Magnus, K. S. Matthews, V. Lynch, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181-2184. (b) P. Magnus, K. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477.

[41] K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86-94

[42] Pour une revue sur la reprotonation énantiosélective d'énolate prochiral : C. Fehr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566-2587.

[43] K. Rikimaru, K. Mori, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.

[44] (a) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6552-6554. (b)T. Ka, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 949. (c) A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **1999**, 1103-1105.

[45] (a) K. Mori, T. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097. (b) S. Tohma, A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2001**, 1179-1181. (c) S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, Synthesis **2004**, 909-917. (d) A. Löpez, R. Pleixats, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1967-1977. (e) K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2004**, 41-44.

[46] P. Siengalewicz, L. Brecker, J. Mulzer, *Synlett* **2008**, 2443-2446.

[47] A l'exception de la synthèse de la lémonomycine par B. M. Stoltz qu'il n'a pas appliqué aux autres membres de la famille.

[48] G. Bernadat, Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud XI 2009.

[49] (a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004,** *37,* 506. (b) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111*, 2353-2355. (c) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, 4507-4518. (d) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. (e) B. Lygo, P. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 8595. (g) B. Andrews, B. Lygo *Acc. Chem. Res.* **2004,** *37,* 518. (f) Pour une revue sur la catalyse à transfert de phase : A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 36, 1583-1585.

[50] K. Soai, A. Ookawa, *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 4000-4005.

[51] (a) H. Hiemstra, W. J. Klaver, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153. (b) H. Hiemstra, M. H. A. M. Sno, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

[52] (a) G. Kokotos, J. M. Padron, T. Martin, W. A. Gibbons, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 3741-3744. (b) Y. Jia, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2006**, *7*1, 7826-7834.

[53] (a) Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis, A. K. Yudin, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, 2006. (b) D. Tanner, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *6*, 1319-1328 (c) D. Tanner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619
(d) H. M. I. Osborn, J. Swenney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715. (e) A. Padwa, S. S. Murphree, *Arkivoc* **2006**, *III*, 6-33.

[54] M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41-44.

[55] (a) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaramn, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. (b) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.

[56] P. Wipf, C. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.

[57] (a) P. Garner, J. M. Park *Org. Synth.*, **1991**, *70*, 18. (b) P. Garner, J. M. Park, E. Malecki, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4395-4398. (c) P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2609-2612.

[58] (a) H. Aït-Haddou, O. Hoarau, D. Cramailère, F. Pezet, J.-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699-707 (b) A. I. Meyers, W. Schmidt, M. J. McKennon, *Synthesis* 1993, 250-262.

[59] M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497-4500.

[60] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, R. Corral, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069-5072 (Additions & Corrections: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 545).

[61] S. Dandapani, J. J. Newsome, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6653-6656.

[62] T. Sugimura, K. Hagiya, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 566-567.

[63] T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.* **1994**, 539-542.

[64] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.

[65] T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1955**, 36, 2531-2534.

[66] J. E. Baldwin, C. N. Farthing, A. T. Russell, C. J. Schofield, A. C. Spivey, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3761-3764.

[67] Y.-C. Wu, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5558-5561.

[68] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd ed., New York, 1991.

[69] Il avait été essayé d'ajouter une base dans le milieu, sans succès.

[70] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

[71] En effet, le TIPSOTf est connu pour activer la formation de *N*-acylimmonium à partir d'hémi-aminal ou aminal. Cf. références suivantes

[72] Pour une revue sur la formation de *N*-acylimmonium à partir de N,O-aminals : a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856. Pour des revues sur la formation de *N*-acylimmonium b) H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, UK, **1991**, vol. 2, pp 1047–1082. (c) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1431–1628. (d) J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2311–2352.

[73] Le lemonose a fait l'objet d'études synthétiques au laboratoire. C'est l'objet du prochain chapitre.

[74] (a) V. R. Hegde, M. G. Patel, P. R. Das, B. Pramanik, M. S. Puar, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134.

(b) A. C. Horan, M. C. Shearer, V. Hegde, M. L. Beyazova, B. C. Brodsky, A. King, R. Berrie, K.

Cardaci, M. Nimeck, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125.

[75] (a)T. Sasaki, T. Otani, H. Matsumoto, N. Unemi, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721.(b) P. T. Northcote, M. Siegel, D. B. Borders, M. D. Lee, *J.Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (c) K. L. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.

[76] C. Zhang, K. Herath, H Jayasuriya, J. G. Ondeyka, D. L. Zink, G. Birdsall, J. Venuopal, M. Ushio, B. Burgess, P.Masurekar, J. F. Barrett, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 841-847

[77] (a) K. L. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285. (b) J. E. Leet, W. Li, H. A. Ax, J. A. Matson, S. Huang, R. Huang, J. L. Cantone, D. Drexler, R. A. Dalterio, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 226-231. (c) J. E. Leet, W. Li, H.A. Ax, J. A. Matson, S. Huang, R. Huang, J. L. Cantone, D. Drexler, R. A. Dalterio, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 232-242.

[78] T. Sasaki, T. Otani, H. Matsumoto, N. Unemi, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721.

[79] (a) D. A. Steinberg, V. S. Bernan, D. A. Montenegro, D. R. Abbanat, C. J. Pearce, J. D. Korshalla, N. V. Jacobus, P. J. Petersen, M. J. Mroczenski-Wildey, W. M. Maiese, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 887-893. (b) P. T. Northcote, D. Williams, J. K. Manning, D. B. Borders, W. M. Maiese, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 894-900. (c) P. T. Northcote, M. Siegel, D. B. Borders, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908.

[80] (a) P. J. Maurer, C. G. Knudsen, A. D. Palkowitz, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 325-332. (b) D. A. Evans, E. Hu, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133-3136.

[81] (a) M. T. Reetz, A. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2740. (b) M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

[82] M. T. Reetz, M. H Ullmann, T. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 477-479.

[83] (a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904-3912. (b) L. A. Paquette, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1995**, 1031. (c) N. Greeves, L. Lyford, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4759-4760.

[84] J. A. Sousa, A. L. Bluhm, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 108-111.

[85] M. L. Moore, In *Org. React.*, R. Adams (dir.). John Wiley & Sons, **1949**. Vol. 5. Chap. 7, 301-330.

[86] E. A. Meade, M. Sznaidman, G. T. Pollard, L. M. Beauchamp, J. L. Howard, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 363-374.

[87] G. Tojo, M. Fernandez, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*. Hypervalent Iodine Compounds. Birkhäuser, 2006.

[88] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434.

[89] O. Boutureira, J. A. Morales-Serna, Y. Díaz, M. I. Matheu, S. Castillân, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1851-1854.

[90] Pour des revues sur les thiazolidinones : a) F. C. Brown, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463–521; b) S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175–203.

[91] E. V. Quaquebeke, G. Simon, A. Andre, J. Dewelle, M. El Yazidi, F. Bruyneel, J. Tuti, O. Nacoulma, P. Guissou, C. Decaestecker, J.-C. Braekman, R. Kiss, F. Darro, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 849-856.

[92] R. Déziel, E. Malenfant, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1437–1442.

[93] C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8474–8478.

[94] J. T. Repine, J. S. Kaltenbronn, A. M. Doherty, J. M. Hamby, R. J. Himmelsbach, B. E. Kornberg, M. D. Taylor, E. A. Lunney, C. Humblet, S. T. Rapundalo, B. L. Batley, M. J. Ryan, C. A. Painchaud, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1032–1042.

[95] R. E. Benson, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2115-2118.

[96] (a) M. McLeod, G.M. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 1470-1476. b) G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi, M. Moskowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3969-3971. c) G. F. Grillot, R. E. Schaffrath, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1035-1038. d) I. E. Pollak, G. F. Grillot, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2891-2892.

[97] J. R. D. Massy, *Synthesis* **1987**, 589-603.

[98] W. R. Leonard Jr., K. M. Belyk, D. A. Conlon, D. R. Bender, L. M. DiMichele, J. Liu, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2335–2343.

[99] L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3167–3175.

[100] T. Shon, Y. Matsumura,T. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6723-6726.
[101] S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 226-6241.

[102] Y. Guindon, M. Gagnon, I. Thumin, D. Chapdelaine, G. Jung, B. Guérin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 241–244.

[103] A. R. Katritzky, M. Szajda, S. Bayyuk, *Synthesis* **1986**, 804–807.

[104] Pour une revue sur des benzotriazoles utilisés comme auxiliaire : (a) A. R. Katritzky, K. Manju, S. K. Singh, N. K. Meher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555–2581. (b) A. R. Katrizky, B. V. Rogovoy, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4586-4593.

[105] A. R. Katritzky, I. Takahashi, W. Q. Fan, J. Pernak, *Synthesis* **1991**, 1147–1150.

[106] Y. Meyer, J.-A. Richard, M. Massonneau, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1517-1520.

[107] (a) R. Pummerer, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2282. (b) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1401-1412. (b) Pour une revue sur la reaction de Pummerer : S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2401–2432.

[108] Y. Kita, O. Tamura, T. Miki, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6479–6480.

[109] Y. Kita, N. Shibata, N. Kawano, T. Tohjo, C. Fujimor, K. Matsumoto, S. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2405–2410.

[110] (a) Y. Uchida, S. Kozuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 510-511. (b) T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5490-5492. (c) Y. Uchida, S. Oae, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 640. (d) K. Yamamoto, S. Yamazaki, I. Murata, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5239-5243. (e) S. W. Wright, M. M. Abelman, L. L. Bostrom, R. C. Corbett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 153-156.

[111] (a) A. Padwa, A. G. Waterson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8585-8588. (b) A. Padwa, A. G. Waterson, *Tetrahedron* **2000**, *39*, 10159-10173.

[112] (a) S. Y. Tamura, E. A. Goldman, T. K. Brunck, W. C. Ripka, J. E. Semple, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 331–336. (b) S. Kukolja, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6269-6270. (c) B. Bachand, J. Dimaio, M. Arshad Siddiqui, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 913-918. (d) E. M. Khalil, W. H. Ojala, A. Pradhan, V. D. Nair, W. B. Gleason, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 628–637. (e) J. Lawandi, S. Toumieux, V. Seyer, P. Campbell, S. Thielges, N. Moitessier, L. Juillerat-Jeanneret, *J. Med. Chem.* **2009** , *52*, 6672–6684. (f) J. M. Betancort, D. T. Winn, D. Carney, D. Hanway, J. Schmeits, X. Li, E. Gordon, D. A. Campbell, R. Liu, Q. Xu, J. Liu, W. Liao, S.-H. Chen, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4437-4440. (g) A. Mertens, H. Zilch, B. Koenig, W. Schaefer, T. Poll, Thomas, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2526-2535. (h) R. V. Somu, R. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5954–5963. (i) S. Y. Tamura, E. A. Goldman, T. K. Brunck, W. C. Ripka, J. E. Semple, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 331-336.

[113] S. M. Allin, D. G. Vaidya, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, T. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2219-2222.

[114] A. Geyer, F. Moser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1113-1120.

[115] (a) C. Agami, F. Couty, B. Prince, C. Puchot, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4343-4354. (b) C. Agami, F. Couty, M. Poursoulis, J. Vaissermann, *Tetrahedron* **1992**, *3*, 432-442.

[116] M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2693-2694.

[117] (a) P. Arya, M. Lesage, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2853-2856. (b) P. Arya, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett*. **1991**, 32, 6265-6268.

[118] T. Kametami, T. Honda, *Heterocyles* **1982**, *19*, 1861-1863.

[119] A. L. J. Beckwith, D. R. Boate, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4339-4348.

[120] (a) Y.-M. Tsai, H.-C. Nieh, J.-S. Pan, D.-D. Hsiao, *Chem Commun*. **1996**, 2469-2470. (b) M.-J. Chen, Y.-M. Tsai, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 6271-6274.

[121] (a) D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 1430-1432. (b) D. A. Burnett, J.-K. Choi, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 8201-8209. (c) D. A. Burnett, J.-K. Choi, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8201-8209. (d) J. M. Dener, D. J.

Hart, S. Ramesh, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 6022-6030. (e) J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Wu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 279-290. (f) S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6226-6241.

[122] G. E. Keck, E. J. Enhlom, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3311-3314.

[123] S. Kano, Y. Yuasa, K. Asami, S. Shibuya, *Heterocyles* **1988**, *27*, 1437-1443.

[124] (a) X. Zheng, C.-G. Feng, J.-L. Ye, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 553-556. (b) X.-K. Liu, S. Qiu, Y.-G. Xiang, Y.-P. Ruan, X. Zheng, P.-Q. Huang. *J. Org. Chem.* **2001**, *76*, 4952-4963.

[125] M. Bartels, J. Zapico, T. Gallagher, *Synlett* **2004**, 2636-2638.

[126] (a) A. Ricci, A. Degl'Innocenti, *Synthesis* **1989**, 647–660. (b) P. C. B. Page, S. S. Klair, S. Rosenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 147–195. (c) P. F. Cirillo, J. S. Panek, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 553–582. (d) P. C. B. Page, M. J. McKenzie, S. S. Klair, S. Rosenthal, In The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Z. Rappoport, Y. Apeloig, Eds. John Wiley & Sons: New York, 1998, *2*, 1599–1665, Chapter 27. (e) C.-H. Huang, S.-Y. Chang, N.-S Wang, Y.-M. Tsai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8983–8991.

[127] R. E. Gawley, Q. Zhang, A. T. McPhail, *Tetrahedron: Asymetry* **2000**, *11*, 2093-2106.

[128] (a) C. Gaul, D. Seebach, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501-1504. (b) C. Gaul, K. Schärer, D. Seebach, *J. Org.Chem.* **2001**, *66*, 3059-3073.

[129] Les diastéréoisomères minoritaires ont la configuration du carbone provenant de l'électrophile inverse à celle indiquée sur le schéma.

[130] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* **1964**, *83*, 733-736.

[131] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* **1965**, *84*, 942-950.

[132] W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622-2636.

[133] F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75-77.

[134] A. Giardinà, T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8277-8282.

[135] E. Marcantoni, T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989-2994.

[136] E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275-4281.

[137] (a) K. Clauss, D. Grimm, G. Prossel, *Liebigs Ann. Chem*. **1974**, 539-560. (b) H. Fritz, P. Sutter, C. D. Weis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 558-561.

[138] D. S. Brown, P. Charreau, T. Hansson, *Tetrahedron* **199**1, 47, 1311-1328.

[139] (a) C. E. Neipp, S. F. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1779-1782. (b) C. E. Neipp, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8867-8878. (c) M. David, H. Dhimane, C. Vanucci-Bacqué, G. Lhommet, *Heterocycle* **2001**, *55*, 941-949.

[140] D. S. Brown, T. Hansson, S. V. Ley, *Synlett* 1989, 48-49.

[141] Exemples récents : (a) S. T. Kadama, P. Thirupathia, S. S. Kim, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1684–1688. (b) B. Das, C. R. Reddy, C. Sindhu, C. Sudhakar, S. Nagendra, *Synthesis* **2010**, 3731–3735. (c) P. Thirupathi, S. S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1798–1808. (d) P. Thirupathi, S. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5240–5249. (e) P. Thirupathi, S. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7755–7761. (f) B. Das, K. Damodar, N. Bhunia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5607–5609. (g) S. T. Kadama, P. Thirupathia, S. S. Kim, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10383–10389. (h) R. Reingruber, T. Baumann, S. Dahmen, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019–1024. (i) B. Das, K. Damodar, B. Shashikanth, Y. Srinivas, I. Kalavathi, *Synlett* **2008**, 3133–3136. (j) C. Kuhakarn, K. Tangdenpaisal, P. Kongsaeree, S. Prabpai, P. Tuchinda, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2467–2470. (k) R. Ballini, A. Palmieri, M. Petrini, E.Torregiani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4093–4096.

[142] Pour des revues sur les α-amidosulfones : (a) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977. (b) B. Yin, Y. Zhang, L.-W. Xu, *Synthesis* **2010**, 3583-3595.

[143] Exemples récents : (a) T. Mita, J. Chen, M. Sugawara, Y. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1393–1396. (b) P. B. González, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920–3922. (c) L. Deiana, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, R. Rios, J. Vesely, J. Ekstrom, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234-237. (d) P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivenni, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069–6076. (e) R. Reingruber, T. Baumann, S. Dahmen, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019–1024.

[144] Exemples récents : (a) F. Martinelli, A. Palmieri, M. Petrini, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5085–5089. (b) M. Ayaz, B. Westernlann, Synlett 2010, 1489-1492. (c) A. Gajda, T. Gajda, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8643–8646. (d) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 656–660

[145] Exemples récents : (a) Q. Ren, W.-Y. Siau, Z. Du, K. Du, K. Zhang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7781-7785. (b) H. Zhang, S. Syed, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 708–71. (c) K. Takada, S. Takana, K. Nagasawa, *Synlett* **2009**, 1643-1646. (d) N. Niess, K. A. Jørgensen, *Chem Commun.* **2007**, 1620-1622. (e) F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sagrzani, *Adv. Syn. Catal.* **2006**, *348*, 2043-2046. (f) E. Gomez-Bengoa, A. Linden, R. Lopez, I. Mgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

[146] (a) P. I. Dalko, L. Moisan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591. (d) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8-27. (e) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581. (f) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev*, **2007**, *107*, 5713–5743. (g) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.

[147] (a) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596–12597. (b) N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4648–4651.

[148] (a) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399-1403. (b) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266. (c) E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, Phase Transfer Catalysis, 3rd ed., VCH,Weinheim, 1993. (d) C. M. Starks, C. L. Liotta, M. E. Halpern, Phase-Transfer Catalysis, Chapman & Hall, New-York, 1994. (e) Handbook of Phase

Transfer Catalysis (Eds.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, 1997. (f) Phase-Transfer Catalysis (Ed.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, 1997 (ACS Symposium Series 659). (g) T. Shioiri in Handbook of Phase-Transfer Catalysis (Eds.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, 1997, chap. 14.

[149] (a) M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940–947. (b) F.Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 818-826. (c) H. d'Orchymont, *Synthesis* **1993**, 961-963. (d) T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972. (d) J. Zhang, C. Wei, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731-5733. (e) D. Y. Jung, C. H. Ko, Y. H. Kim, *Synlett* **2004**, 1315-1320. (f) S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. (g) H.-L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Synlett* **2005**, 615-618. (h) N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692-3694. (i) A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5405-5410. (j) J.-N. Desrosiers, A. Côté, A. B. Charette, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6186-6192. (k) T. Mecozzi, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2709-2712. (l) M. Petrini, R. Profeta, P. Righi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530-4535. (m) N. Giri, M. Petrini, R. Profeta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303-7308. (n) H. Kinoshita, S. Tanaka, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1989**, 1107-1108. (o) C. Pesenti, P. Bravo, E. Corradi, M. Frigerio, S. V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, M. Zanda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5637-5640. (p) C. Pesenti, A. Arnone, P. Arosio, M. Frigerio, S. V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5125-5129.

[150] (a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45. (b) L. Yet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 875-877. (c) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827. (d) P. Merino, E. Marquès-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Tetrahredron* **2009**, *65*, 1219-1234.

[151] A. M. Seayad, B. Ramalingam, K. Yoshinaga, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 264-267.

[152] (a) B. Das, P. Balasubramanyan, M. Krishnaiah, B. Verranjaneyulu, G. C. Reddy, *Synthesis* **2009**, 3467-3471. (b) Y. Fukuda, Y. Maeda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 1937-1939. (c) Y. Fukuda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 2649-2652. (d) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549. (e) K. Surendra, N. S. Krishnaveni, A. Mahesh, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2532-2534. (f) X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2579-2584.
153 (a) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4330-4332. (b) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5144-5150.

[154] (a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5635. (b) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15118-15119.

[155] (a) V. Banphavichit, S. Chaleawlertumpon, W. Bhnathumnavin, T. Vilainan, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3147-3130. (b) B. Lal, V. G. Gund, *Bioor. Med.Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1123-1128. (c) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, F. Fini, D. Pettersen, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869-9872. (d) T. Ooi, Y. Uematsu, J. Fujimoto, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1337-1340.

[156] (a) M. J. O. Auteunis, R. Callens, M. De Witte, M.-F. Reyniers, L. Spiessens, *Bull. Chem. Chim. Belg.* **1987**, *7*, 545-553. (b) D. Seebach, R. Charczuk, C. Garber, P. Renaud, H. Berner, H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 401-425. (c) K. E. Harding, L. T. Liu, D. G. Fanrar,

M. T. Coleman, S. K. Tansey, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1409-1417. (d) M. Lennartz, M. Sadakane, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14407-14420. (e) M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477-480. (f) M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12510-12517. (h) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871. (i) A. D. Dorsey, J. E. Barbarow, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3237-3239. (j) V. Liautard, V. Desvergnes, N. R. Martin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1299-1302. (m) T. Muramatsu, S. Yamashita, Y. Nakamura, M. Suzuki, N. Mase, H. Toda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8956-8959. (l) V. Liautard, V. Desvergnes, K. Itoh, H.-W. Liu, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3103-3115.

[157] Utilisation de $BF_3.OEt_2$ (a) R. D. Tung, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1139-1142. (b) X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5335-5338. (c) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5901-5902. (d) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359-9363. (e) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2005**, *60*, 8089-8092. (f) M. Oba, A. Mita, Y. Kondo, K. Nishiyama, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2961-2966. (g) Utilisation catalytique de TIPSOTf : R. D. Othman, A. Fousse, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825-2828. (h) Utilisation catalytique de Tf_2NH : R. D. Othman, T. Bousquet, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335-5337.

[158] (a) P. Garner, F. Arya, W. B. Ho, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 412-414. (b) N. Langlois, A. Rojas, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 77-82. (c) N. Langlois, A. Rojas-Rousseau, O. Decavallas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1095-1100. (d) A. G. H. Wee, B. Liu, D. P. McLeod, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4218-4227. (e) L. Ollero, G. Mentink, F. P. J. T. Rutjes, W. N. Speckamp, J. Hiemstra, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331-1334. (f) N. Langlois, P. K. Choudhury, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2525-2528. (g) S.-H. Kim, J. Kun, *Synthesis* **2000**, 2113-2116. (h) D. A. Degoey, H.-J. Chen, W. F. Flosi, D. J. Grampovnik, C. M. Yeung, L. L. Klein, D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5445-5453. (i) C. M. S. Chuch, R. A. Pilli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973-1980. (j) P. K. Choudhury, B. K. Le Nguyen, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 463-464. (k) H. Acherki, C. Alvarez—Ibarra, S. Guzmán-Fernádez, M. L. Quiroga-Feijóo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 693-697. (l) N. Langlois, B. K. Le Nguyen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7558-7564. (m) J.-L. Li, B. Han, K. Jiang, W. Du, Y.-C. Chen, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3952-3954.

[159] A. R. Katritzky, L. Urogdi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *7*, 1853-1857.

[160] A. V. Stachulski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 401-402.

[161] (a) S. M. Heilmann, K. M. Jensen, L. R. Krepski, D. M. Moren, J. K. Rasmussen, H. K. Smith II, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 843-862. (b) R. Herranz, S. Conde, P. Fernández-Resa, E. Arribas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 649-655. (c) C. F. Bigge, J. T. Drummond, G. Johnson, T. Malone, A. W. Probert Jr., F. W. Marcoux, L. L. Coughenour, L. J. Brahce, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1580–1590. (d) M. A. Fontes Prado, R. J. Alves, A. Braga de Oliveira, J. Dias de Souza Filho, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1015-1022. (e) F. Gasparini, W. Inderbitzin, E. Francotte, G. Lecis, P. Richert, Z. Dragic, R. Kuhn, P. J. Flor, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1241-1244. (f) J. Micová, B. Steiner, M. Koós, V. Langer, M. Durík, D. Gyepesová, L. Smrcok, *Carbohydrate Research*, **2002**, *337*, 663-672. (g) Y.-L. Zhang, J. Lee, R. A.Reaner, D. Askin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 929-931. (h) M. J. Thompson, H. Adams, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3856-3865.

[162] (a) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027–5029. (b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902. (c) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197–200. (d) M . J. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281. (e) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014. (f) C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 417–424. (g) M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9339–9341.

[163] (a) S. C. Pan, B. List, *Synlett* **2007**, 318–320. (b) S. C. Pan, B. List, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1149–1151.

[164] (a) S.C. Pan, J. Zhou, B. List, *Synlett* **2006**, 3275–3276. (b) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612–614.

[165] Pour des revues sur les acides phosphoriques : (a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758. (b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929-1982. (c) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101-119. (d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, *35*, 4097-4112.

[166] (a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525–2527. (b) P. Maetz, M. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4221–4222.

[167] (a) A. Boeijen, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2127–2135. (b) N. D. Hone, L. J. Payne, C. M. Tice, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1115–1118. (c) S. A. Thompson, P. R. Andrews, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 104–111.

[168] M. McLaughlin, R. M. Mohareb, A. H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 50–54

[169] K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C.-G. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423–1426

[170] (a) C. Bailly, R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-P. Henichart, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5833–5844. (b) G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181–189. (c) N. Nakajima, M. Saito, M. Ubukata, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3561–3578.

[171] D. S. Bose, B. Jayalakshmi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1713–1714.

[172] (a) K. Haraguchi, H. Takahashi, H. Tanaka, H. Hayakawa, N. Ashida, T. Nitanda, M. Baba, *Bioor. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5309-5316. (b) J.-L. Zhu, F.-Y. Lee, J.-D. Wu, C.-W. Kuo, K.-S. Shia, *Synlett* **2007**, 1317-1319.

[173] J.-J. Shie, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3141-3144.

[174] (a) J. C. Caille, S. Didierlaurent, D. Legrançois, M. H. Lelièvre, C. Sury, J. Aszodi, *Synthesis* **1995**, 635-637. (b) S. Mandal, W. Tai Li, Y. Bai, J. D. Robertus, S. M. Kerwin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4,* 26.

[175] (a) Pour une revue sur la chimie des α-aminonitriles déprotonés : T. Opatz, *Synthesis* **2009**, 1941-1959. (b) V. Boekelheide, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2134-2137. (c) V. Boekelheide, J. C. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3679-3685. (d) W.E. McEwen, R. L. Cobb, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 511-549. (e) J. Blake, C. D. Willson, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5293-5299. (f) F. D. Popp, L. E. Katz, C. W. Klinowski, J. M. Wefer, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4447-4450. (g) B. C. Uff, R. S. Budhram, *Synthesis* **1978**, 206. (h) G. Stork, R. M. Jacobson, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 771-774. (i) J. A. Tyrell III, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2476-2479. (j) J. V. Cooney, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*,

2570-2573. (k) J. V. Cooney, B. D. Beaver, W. E. McEwen, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 635-642. (l) F. D. Popp, J. Kant, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 869-872. (m) J. Kant, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2129-2132. (n) M. Laurent, M. Belmans, L. Kemps, M. Ceresiat, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis* **2003**, 570-576. (o) S. C. Rychnovsky, S. A. Wolckenhauer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2745-5748. (p) G. Arnott, J. Clayden, S. T. Hamilton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5325-5328. (q) N. Chopin, F. Couty, G. Evano, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 353-359.

[176] M. A. Perry, M. D. Morin, B. W. Slafer, S. A. Wolckenhauer, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9591-9593.

[177] Le LiDBB est un arène radical anion réducteur : (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. (b) T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y.-I. Yamamoto, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975-1978. (c) S. Florio, V. Capriati, A. Galio, T. Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4463-4466.

[178] (a) M. Kuse, N. Kondo, Y. Ohyabu, M. Isobe, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 835-840. (b) Y.-L. Zhong, J. Lee, R. A. Reamer, D. Askin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 929-931. (c) P. Verschave, J. Vekemans, G. Hoornaet, *Tetrahedron* **1985**, *40*, 2395-2404. (d) J. Poupaert, A. Bruylants, P. Crooy, *Synthesis* **1972**, 622-623.

[179] I. Tömöskozi, L. Gruber, L. Radics, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2473-2476.

[180] (a) A. R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439-4443. (b) A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547-549. (c) A. R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, *Synthesis* **1991**, 868-870.

[181] G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216-12217.

[182] (a) P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338-4344. (b) V. K. Aggarwal, J.-L. Vasse, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987–3990. (c) U. K. Roy, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7177-7180. (d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553-2556.

[183] (a) S. M. Allin, J. Towler, S. N. Gaskell, B. Saha, W. P. Martin, P. C. Bulman, M. Edgar, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9538-9544. (b) N. Pagano, E. Y. Wong, T. Breiding, H. Liu, A. Wilbuer, H. Bregman, Q. Shen, S. L. Diamond, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8997–9009. (c) R. W. Bates, S. Sridhar, *Synlett* **2009**, 1979-1981. (d) A. O. H. El-Nezhawy, S. T. Gaballah, M. A. A. Radwan, A. R. Baiuomy, O. M. E. Abdel-Salam, *Med. Chem.* **2009**, **5**, 558-559. (d) M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R. Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2006**, *16*, 4031-4035.

[184] (a) A. Scopton, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10004–10012. (b) J.-I. Matsuo, Y.-I Tani, Y.-I Hayakawa, *Chemistry Letters* **2004**, *33*, 464-466. (c) D. Kuzmich, S. C. Wu, D.-C. Ha, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Atarashi, J.-K. Choi, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943–6944.

[185] (a) A. C. Breman, J. Dijkink, J. H. van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327–6330. (b) S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519–5527. (c) S. S. Kinderman, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100–4101. (d) J. J. N. Veerman, R. S. Bon, B. T. B. Hue, D. Girones, F. P. J. T. Rutjes, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,

4486–4494. (e) G. Mentink, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3497–3500. (f) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis,J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871. (g) W. G. B. van Henegouwen, R. M. Fieseler, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2000,** *65,* 8317-8325. (h) T. Luker, W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220–221. (i) T. Luker, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592–3596. (j) W. J. Klaver, M. J. Moolenaar, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3805-3818. (k) W. J. Klaver, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1581-1584. (l) H. Hiemstra, M. H. A. M. Sno, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014–4020. (m) P. M. M. Nossin, J. A. M. Hamersma, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3807-3810. (n) P. M. M. Nossin, W. N. Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3289-3292. (o) H. E. Schoemaker, T. Boer-Terpstra, J. Dijkink, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 143-148. (p) J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2579-2586. (q) H. Hiemstra, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3882–3884. Exemples récents d'utilisation de N,OSiR_3-acétal comme précurseurs de *N*-acylimmoniums : (r) N. M. Leornard, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6915-6923. (s) J.-E. Yang, J.-K In, M.-S. Lee, J.-H. Kwak, H. Lee, S. J. Lee, H.-Y. Kang, Y.-G. Suh, J.-K. Jung, *Bull. Korean, Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1401-1404. (t) A. Romero, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2127-2130. (u) D-.Y. Shin, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, Y.-S. Lee, S.-M. Paek, Y. K. Chung, D. Mo. Shin, Y.-G. Suh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3635-3638.

[186] Pour des revues sur les *N*-acylimmoniums et leurs précurseurs : (a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (b) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. (c) J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.

[187] Exemples sélectionnées : (a) R. W. Bates, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3938-3941. (b) A. E. Hartman, C. L. Brophy, J. A. Cupp, D. K. Hodge, T. J. Peelen, *J. Org. Chem.* **2002**, *74*, 3952-3954. (c) M. Sugiura, H. Hagio, S. Kobayashi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3678-3691. (d) M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12510-12517.

[188] (a) N. Sasamoto, C. Dubs, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010–14011. (b) D. Ferraris, T. Dudding, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999,** *64,* 2168-2169.

[189] (a) C. Lalli, M. J. Bouma, D. Bonne, G. Masson, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 880–889. (b) M. Bouma, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748–2751. (c) J. Brioche, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432–1435. (d) G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549. (e) H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598–4599. (f) J.-M. Grassot, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *44*, 947–950. (g) P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1509–1512. (h) T. Pirali, G. C. Tron, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5275–5278 (i) C. Bughin, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1826-1829. (j) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 2537-2540. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485-2488. (k) T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495-3497. (l) A. Fayol, J. Zhu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11511-11519. (m) C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641-1644. (n) G. S. Tron, J. Zhu, *Synlett* **2005**, 532-534. (o) A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239-242. (p) A. Fayol, C. Housseman, X. Sun, P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Synthesis* **2005**, 161-165. (r) D. Bonne, M. Dehkane, J. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771-4774. (s) J. Blanchet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 4449-4452. (t) A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 115-118. (u)

P. Janvier, M. Bois-Choussy, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 811-814. (v) P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4291-4294. (w) R. Gámez-Montaño, E. González-Zamora, P. Potier, J. Zhu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351-6358. (x) P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567. (y) E. Gonzalez-Zamora, A. Fayol, M. Bois-Choussy, A. Chiaroni, J. Zhu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **2001**, 1684-1685. (z) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880.

[190] Pour des exemples récentsde thioacétalisation en conditions acides de Brønsted : (e) O. Y. Yan, D. W. Dong, C. B. Zheng, H. F. Yu, Q. Liu, Z. O. Fu, *Synthesis* **2006**, 3801–3804. (f) S. Rudrawar, R. C. Besra, A. K. Chakraborti, *Synthesis* **2006**, 2767–2771. (g) B. Karimi, M. Khalkhali, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 75–79. (h) H. Miyake, Y. Nakao, M. Sasaki, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 104–105. Pour des exemples récents en conditions acides de Lewis : (a) S. K. De, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2339–2341. (n) S. K. De, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4401–4408. (o) S. K. De, *J. Chem. Res.* **2004**, *45*, 230–231. (p) S. K. De, *Synthesis* **2004**, 2837–2840. (q) S. K. De, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *226*, 77–79. (r) R. C. Besra, S. Rudrawar, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6213–6217. (s) S. K. De, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 673–676. (t) K. P. Borujeni, A. R. Massah, *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1126–1131. (u) G. Bez, D. Gogoi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5155–5157.

[191] K. Chatterjee, R. Wolny, L. M. Stock, *Energy Fuels* **1990**, *4*, 402-406.

[192] Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in organic compounds*, **2002**, CRC Press Inc.

[193] G. K. Ingle†, M. G. Mormino†, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4822–4825.

[194] S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749–9752.

[195] J. R. Krumper, W. A. Salamant, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907–4910.

[196] (a) T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett* **2000**, 73–74. (b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293.

[197] Exemples sélectionnés de réaction de Friedel-Crafts sur des *N*-acylimines : (a) G. Liu, S. Zhang, H. Li, T. Zhang, W. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 828–831. (b) Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, Jing Zhao, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3004-3006. (c) D. Uraguchi, K Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805. (d) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14452–14453. (e) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065–4068.

[198] Exemples sélectionnés : (a) C. R. van den Brom, M. Wagner, V. Enkelmann, K. Landfester, C. K. Weiss, *Langmuir* **2010**, *26*, 15794–15801. (b) C.-Z. Lai, M. A. Fierke, R. C · Da Costa, J. A. Gladysz, A. Stein, P. Bhülmann, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 7634– 7640. (c) A. Mari, P. Imperatori, G. Marchegiani, L. Pilloni, A. Mezzi, S. Kaciulis, C. Cannas, C. Meneghini, S. Mobilio, L. Suber, *Langmuir* **2010**, *26*, 15561–15566. (d) T. Yamanoi, K. Nakamura, S. Sada, M. Goto, Y. Furusawa, M. Takano, A. Fujioka, K. Yanagihara, Y. Satoh, H. Hosokawa, T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2617–2622.

[199] Pyrazoles : (a) T. Kitamura, K. Harano, T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2255–2261. (b) H. Kohn, K. N. Sawhney, P. Bardel, D. W. Robertson, J. D. Leander , *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3350–3360. Imidazoles : (c) J. Pernak, M. Błazej, W. Józef, *Synthesis* **1994**, 1415-1417. (d) F. Weygand, W. Steglich, P. Pietta, *Chem. Ber.* **1967**, *12*, 3841-3849. (e) B. Lal, V. G. Gund, A. K. Gangopadhyay, S. R. Nadkarni, V. Dikshit, D.K. Chatterjee, R. Shirvaikar, *Biiorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5189-5198. Benzimidazole (f) J. Pernak, J. Rogoza, *Arkivoc* **2000**, *1*, 889-904. Triazole (g) H. Stankovičová, R. Gašparová, M. Lácová, J. Chovancová, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 781-790. (h) S. Ohta, A. Matuyama, I. Kawasaki, S. Hatakeyama, M. Ichikawa, T. Guro, *Heterocyles* **1990**, *31*, 2029-2036 .Indole (h) Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682–5686. (i) S. L. Vasoya, P. T. Chovatia, D. H. Purohit and H. S. Joshi, *J. Serb. Chem. Soc.* **2005**, *70*, 1163-1167. (j) T. Nagasaka, M. Abe, N. Ozawa, Y. Kosugi, F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1983**, *20*, 985-990.

[200] Etudes DFT concernant les mécanismes réactionnels et les facteurs déterminant l'énantiosélectivité avec les acides phosphorique chiraux : (a) L. Simon, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 589-597. (b) L. Simon, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741-8747. (c) T. Akiyama, H. Morita, P. Bachu, K. Mori, M. Yamanaka, T. Hirata, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4950-4956 (c) T. Hirata, M. Yamanaka, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 510-516.

[201] Pour des revues sur la réaction de Friedel-Crafts d'indoles : (a) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193 (b) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714 (c) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449–4465.

[202] Réactions de Friedel–Crafts d'indole avec des imines catalysées par des acides phosphoriques chiraux : (a) M. Rueping, S. Raja, A. Núñez, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 563–568. (b) F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677– 8680. (c) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603–1607. (d) G.-W. Zhang, L. Wang, J. Nie, J.-A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457–1463. (e) D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665. (f) M. J. Wanner, P. Hauwert, H. E. Schoemaker, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185. (g) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867. (h) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611. (i) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485. Réactions de Friedel–Crafts d'indole avec des énamides catalysées par des acides phosphoriques chiraux : (j) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293. (k) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.- F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**,*46*, 5565–5567.

[203] J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096–1099.

[204] (a) B.-L. Wang, J.-X. Zhang, N.-K. Li, G.-G. Liu, Q. Shen , X.-W. Wang, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* , 4671–4674. (b) B.-Y. Li, Z.-J. Li, X.-B. Meng**,** *Carbohydrate Res.* **2010**, *345*, 1708-1712. (c) H.-M. Dong, H.-H. Lu, L.-Q. Lu, C.-B. Chen, W.-J. Xiao, *Adv. Syn. Catal.* **2007**, *349*, 1597–1603. (d) Y. Jia, J. Xie, H. Duan, L. Wang, Q. Zhou, Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1621-1624. (e) J. Esquivias, R. M. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629-633. (f)Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156–8157. (g)

X.-L. Mi, S.-Z. Luo, J.-Q. He, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4567-4570. (h) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556.(i) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443-1445. (b) M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233-2234.

[205] Pour des revues sur les 2,3-alkylindoles : (a) S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532–547. (b) S. Agarwal, S. Caemmerer, S. Filali, W. Froehner, J. Knoell, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knoelker, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1601–1614. (c) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48. (d) J. Bosch, M.-L. Bennasar, *Synlett* **1995**, 58Z–596. Pour une selection d'exemples de reaction de Friedel-Crafts en C2 d'indoles : (a) Q. Kang, X. H. Zheng, S. L. You, *Chem. Eur J.* **2008**, *14*, 3539–3542. (b) J. Esquivias, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629–633. (c) B. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1933**, *63*, 142–150.

[206] (a) B. E. Love, P. S. Raje, *Synlett* **1995**, 1061–1062. (b) B. E. Love, P. S. Raje, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3219–3222.

[207] Exemples très récents : (a) Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682-5686. (b) S. Duce, F. Pesciaioli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 860-864. (c) R. Husmann, E. Sugiono, S. Mersmann, G. Raabe, M. Rueping, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1044-1047. (d) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 110-116. (e) C. Zhu, T. Akiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846-1850. (f) D. Enders, J. X. Liebich, G. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9763-9766. (g) P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886. (h) V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612-4614 (i) G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1960-1963.

[208]Exemples récents : (a) W. Zheng, Z. Zhang, M. J. Kaplan, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3339–3341. (b) V. Rauniyar, Z. J. Wang, H. E. Burks, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486–8489. (c) S. E. Larson, G. Li, G. B. Rowland, D. Junge, R. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188–2191. (d) G. K. Ingle, Y. Liang, M. G. Mormino, G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054–2057. (e) Z. Zhang, W. Zheng, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135–1138. (f) F. Drouet, C. Lalli, H. Liu, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94–97. (g) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826. (h) L. Yang, Q. Zhu, S. Guo, B. Qian, C. Xia, H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1638-1645. (i) T. Yue, M.-X. Wang, D.-X. Wang, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8396–8399. Pour des revues récentes (j) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350-9665. (k) Z. H. Shao, H. B. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755. (l) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073-7089.

[209] Les premiers α-amidosulfures que nous avons synthétisés datent presque de 3 ans, leur pureté n'a pas changé.

[210] Revues contenant une partie sur la thioglycosilation : (a) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, S. Overleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782. (b) X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934. (c) S. Oscarson,

Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol. 1, Edition B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 93-116. (d) *Carbohydrate Chemistry*, 1st ed., Edition G.-J. Boons, Blackie Academic & Professional: London, **1998**. (e) *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Edition S. H. Khan, R. A. O'Neill, Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1996**. (f) *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Edition S. Hanessian, Marcel Dekker: New York, **1997**.

[211] Deux anciennes glycosilations emploient des espèces très thiophiles : des sels de mercure (II) : (a) R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61. (b) S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, C17-C22.

[212] (a) P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179-205. (b) P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glyconjugate J.* **1987**, *4*, 97-108.

[213] K. P. R. Kartha, M. Aloui, P. Cura, S. J. Marsh, R. A. Field. *Advances in Sulfur Chemistry, Vol. 2*, Edition C. M. Rayner, Jai Press, Inc., **2000**, pp. 37-56.

[214] (a) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. von Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334. (b) P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.

[215] Avec son pKa de -15 dans l'eau, il est le troisième plus fort des superacides après l'acide fluoroantimonique et l'acide magique : R. J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 202–209.

[216] R. Périon, L. Lemée, V. Ferrières, R. Duval, D. Plusquellec, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2779–2792.

[217] (a) B. Mukhopadhyay, B. Collet, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5923–5925. (b) C. Mukherjee, A. K. Misra, *Synthesis* **2007**, 683–692.
[218] K. Takeuchi, T. Tamura, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 124 –125.

[219] K. T. Huang, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1887–1890.

[220] (a) T. Ercegovic, A. Meijer, U. Ellervik, G. Magnusson, *Org.Lett.* **2001**, *3*, 913–915; (b) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7407–7412; (c) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6249–6256.

[221] S. Valerio, A. Iadonisi, M. Adinolfi, A. Ravidà, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6097–6106.

[222] a) B. Mukhopadhyay, P. Cura, K. P. R. Kartha, C. H. Botting, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3468–3470; b) K. P. Ravindranathan Kartha, L. Ballell, J. Bilke, M. McNeil, R. A. Field, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 770–772.

[223] Quelques exemples : (a) J. Xue, P. Liu, Y. Pan, Z. Guo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 157–161. (b) E. J. Grayson, S. J. Ward, A. L. Hall, P. M. Rendle, D. P. Gamblin, A. S. Batsanov, B. G. Davis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9740–9754. (c) L. Liao, F.-I. Auzanneau, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6265–6273. (d) G. Gu, Y. Du, H. Hu, C. Jin, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1603-1607. (e) Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734-753.

[224] (a) P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12. (b) F. Andersson, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922.

[225] F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Carbohydrate Res.* **1988**, *177*, C13-Cl7.

[226] S. G. Durón, T. Polat, C. H. Wong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839–841.

[227] D. Crich, M. Smith, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067–4069.

[228] (a) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519–1522. (b) D. Crich, W. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 959 – 962. (c) J. Dinkelaar, J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5737–5742.

[229] J. Tatai, P. Fügedi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4647–4650.

[230] S. Ratner, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1937,** *59,* 200-206.

[231] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Ptotecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **1992**.

[232] J. B. Chattopadhyaya, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14,* 3735-3736.

[233] (a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30,* 287-290. (b) F. F. Fleming, L. Funk, R. Altundas, Y. Tu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502–6504.

[234] N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5,* 575–578.

[235] (a) K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077-4082. (b) K. C. Nicolaou, Casey J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *26*, 5192–5201.

[236] E. J. Corey, M. A. Tius, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612–7613.

[237] J. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 4037-4039.

[238] A. S. Kiselyov, L. Strekowski, V. V. Semenov *Tetrahedron* **1993**, *49,* 2151-2158.

[239] Y. Tokunaga, T. Ito, H. Sugawara, R. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49,* 3449-3452.

[240] P. R. Heaton, J. M. Midgley and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc. D : Chem. Commun.* 1971, 750.

[241] (a) Clivage de dithiolanes et oxathiolanes au diiode supporté sur alumine : Md. R. Rohman, M. Rajbangshi, B. M. Laloo, P. R. Sahu, B. Myrboh, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51,* 2862-2864. (b) Clivage de S,S et S,O-acétals avec plusieurs halogènes électrophiles **:** H**.** R**.** Shaterian**,** H**.** Hadadzadeh, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2006,** *181*, 1059-1071. (c) Clivage de S,O-acétals au NIS : B. Karimi, H. Seradj, J. Maleki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4513-4516. (d) A l'iode hypervalent : L.-C. Chen, H.-M. Wang, *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 562-564. (e) Clivage d'oxathiolanes au NBS : B. Karimi, H. Seradj, M. H. Tabaei, *Synlett* **2000**, *12*, 1798-1800.

[242] Pour une revue sur les *N*-halosuccinimide : I. V. Koval', *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 301-377.

[243] (a) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452-14453. (b) M. Terada, D. Uraguchi, K. Sorimachi, H. Shimizu, US2007/142639 A1, **2007**. (c) R. Fan, W. Li, B. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4615-4621. (d) F. Pin, S. Comesse, B. Garrigues, S. Marchalin, A. Daich, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181 – 1191. (e) N. Hucher, A. Daich, B. Decroix, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1477-1484.

[244] (a) R. Roy, F. O. Andersson, M. Letellier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6053-6056. (b) S. D. Cao, F. Hermandez-Mateo, R. Roy, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 609-631.

[245] Cette chute de rendement a également été observée lors de la C2-alkylation de 3-alkylindole (Cf. chapitre précédent).

[246] Dans le cas des indoles et du triméthoxybenzène, uniquement l'excès de réactif est iodé en fin de réaction.

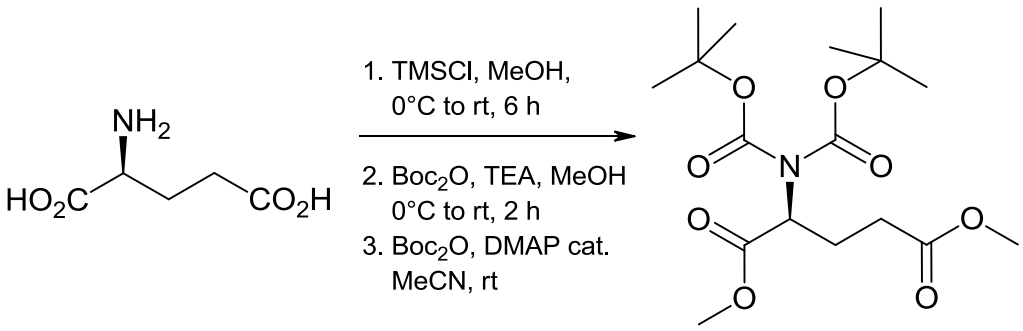
[247] (a) M. Good, A. Major, J. Nag-Chaudhuri, S. P. McGlynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4329–4333. (b) J. P. Danehy, M. Y. Oester, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1491–1495. (c) J. P. Danehy, B. T. Doherty, C. P. Egan, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2525–2530.

[248] Pour une revue traitant des réactions catalysés par le diiode : M. Jereb, D. Vražič, M. Zupan, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1355-1387.

[249] (a) X.-F. Lin, S.-L. Cui, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3127–3130. (b) B. S. Lee, S. Mahajan, K. D. Janda, *Synlett* **2005**, 1325-1327. (c) M. Xia, Y.-D Lu**,** *Synlett* **2005**, 2357-2361.

Partie expérimentale

(*S*)-*tert*-butyl–1,3–di(methoxycarbonyl)propylcarbamate 138



MW = 375.4 g/mol

$C_{17}H_{29}NO_8$

To a suspension of L-glutamic acid (30 g, 204 mmol) in methanol (400 mL), chlorotrimethylsilane (128 mL, 1.02 mol, 5 eq.) was added slowly at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 6 h, and then was added sequentially with triethylamine (200 mL, 1.43 mol, 7 eq.) and di-*tert*-butyldicarbonate (53.4 g, 245 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h, concentrated under reduced pressure, and diluted with 800 mL of ethyl acetate and 400 mL of water. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (800 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue is dissolved in acetonitrile (680 mL), Boc_2O (73 g, 326 mmol, 1.6 eq.) and DMAP (5 g, 40.8 mmol, 0.2 eq.) were added. After 18h, the volatiles were evaporated and the residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/acetone 85/15 to 7/3) to yield a yellow foam (68.592, 89% on three steps).

$[\alpha]_D^{25}$ = – 31 ° (*c* 1.67, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.97–4.93 (dd, 1H, *J* = 4.4 and 8.9 Hz, C**H**), 3.73 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.68 (s, 3H, OC**H$_3$**), 2.60–2.37 (m, 2H, $CHCH_2C\mathbf{H_2}CO_2Me$), 2.26–2.12 (m, 2H, $CHC\mathbf{H_2}CH_2CO_2Me$), 1,51 (s, 18H, 2 × $OC(C\mathbf{H_3})_3$).

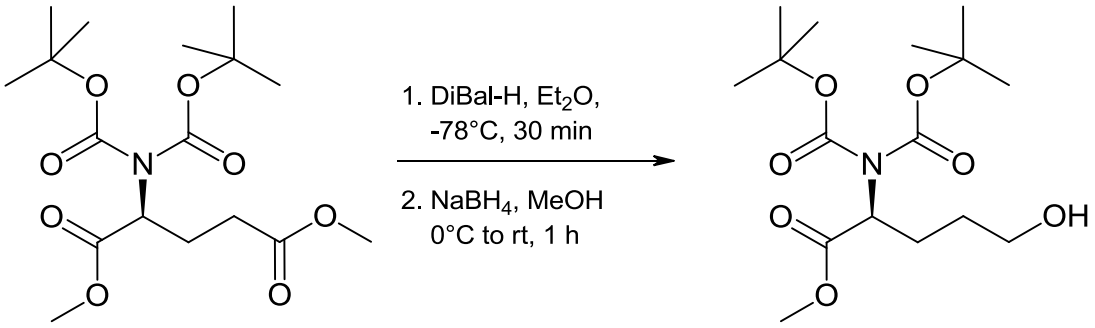
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172.9 ($CH\mathbf{C}O_2Me$), 170.6 ($CH\mathbf{C}O_2Me$), 151.7 ($N(\mathbf{C}O_2tBu)_2$), 83.1 ($\mathbf{C}Me_3$), 57.2 (**C**H), 52.0 ($O\mathbf{C}H_3$), 51.4 ($O\mathbf{C}H_3$), 30.4 ($CH_2\mathbf{C}H_2CO_2Me$), 27.8 ($OC(\mathbf{C}H_3)_3$ × 2), 25.0 ($CH\mathbf{C}H_2CH_2$).

IR (cm^{-1}): 2980, 2953, 1738, 1698, 1436, 1366, 1302, 1271, 1250, 1223, 1166, 1137, 1112, 1012, 853, 782.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{17}H_{29}NO_8Na$ $[M+Na]^+$: (M/z) 398.1791, found 398.1789

***

(*S*)-methyl–2–[bis(*tert*–butyloxycarbonyl)amino]–5–hydoxypentanoate 139



MW = 347,41 g/mol

$C_{16}H_{29}NO_7$

To a solution of diester **138** (6 g, 16 mmol) mmol) in diethyl ether (120 mL), di-*iso*-butylaluminium hydride (1 M in dichloromethane, 26 mL, 1.6 eq.) was added dropwise at –78 °C. The mixture was stirred at that temperature for 30 min, and then was diluted with ethyl acetate (300 mL) and a saturated solution of potassium tartrate (300 mL). After 2 h of stirring, The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (300 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was diluted in methanol (40 mL), and added with sodium borohydride at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, concentrated, and diluted with ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (100 mL x 3). The combined extracts was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: heptane/ethyl acetate 9/1 to 4/6) to yield a yellow oil (6.663 g, 84%).

$[\alpha]_D^{25}$ = – 38 ° (*c* 4.0, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.93–4.89 (dd, 1H, *J* = 5.7 and 7.7 Hz, C**H**), 3.74 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.70 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**OH), 2.31–2.20 (m, 1H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OH), 2.01–1.89 (m, 1H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OH), 1.72–1.60 (m, 2H, $CHCH_2C$**H$_2$**CH_2–OH), 1.52 (s, 18H, 2 × OC(C**H$_3$**)$_3$).

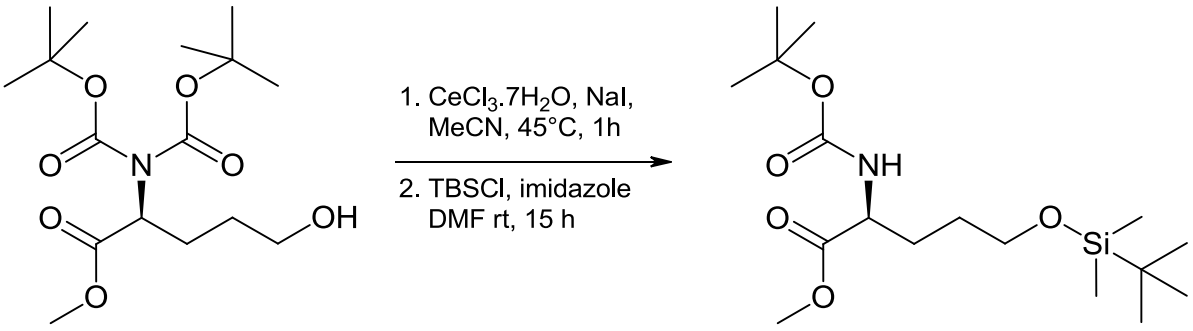
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.1 (CH**C**O_2Me), 151.9 (N(**C**O_2tBu)$_2$), 82.8 (**C**Me_3), 61.7 (**C**H_2OH), 57.6 (**C**H), 51.9 (O**C**H_3), 29.0 (CH_2**C**H_2CH_2OH), 27.7 (OC(**C**H_3)$_3$ × 2), 26.1 (CH**C**H_2CH_2).

IR (cm^{-1}): 3473, 2979, 2935, 1738, 1697, 1366, 1248, 1227, 1167, 1141, 1116, 852, 783.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{16}H_{29}NO_7Na$ $[M+Na]^+$: (M/z) 370.1842, found 370.1833.

***

(*S*)-methyl–2–(*tert*–butyloxycarbonylamino)–5–(*tert*–butyledimethylesilyloxy)pentanoate <u>140</u>



MW = 361,6 g/mol

$C_{17}H_{35}NO_5Si$

To a solution of alcohol <u>139</u> (300 mg, 0.86 mmol) in acetonitrile (4 mL), sodium iodide (144 mg, 1.032 mmol, 1.2 eq.) and Cerium(III) chloride heptahydrate (357 mg, 1.032 mmol, 1.2 eq.) were added at room temperature. The mixture was stirred at 45 °C for 1 h, and diluted with ethyl acetate (50 mL) and water (30 mL) at 0 °C. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The residue was diluted with DMF (1 mL), imidazole (94 mg, 1.4 mmol, 1.6 eq.) and TBSCl (169 mg, 1.1 mmol, 1.3 eq.)) were added sequentially at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min and at room

temperature for overnight, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and water (30 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent heptane/ethyl acetate 99/1 to 9/1) to yield a yellow oil 245 mg, 79%).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 5 ° (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.19–5.21 (m, 1H, N**H**), 4.35–4.28 (m, 1H, C**H**), 3.75 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.64 (m, 2H, $CH_2C\mathbf{H_2}OTBS$), 1.97–1.62 (m, 4H, $CHC\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}CH_2OH$), 1.46 (s, 18H, 2 × $OC(C\mathbf{H_3})_3$), 0.91 (s, 9 H, $SiC(C\mathbf{H_3})_3$), 0.07 (s, 6H, $Si(C\mathbf{H_3})_2$).

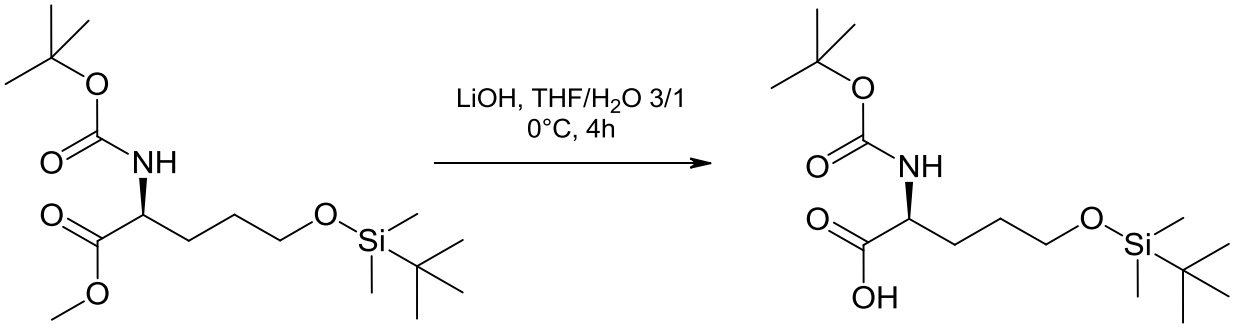
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 173.2 ($CH\mathbf{C}O_2Me$), 155.3 ($N(\mathbf{C}O_2tBu)_2$), 79.5 ($NC(O)O\mathbf{C}Me_3$), 62.1 ($\mathbf{C}H_2OTBS$), 53.1 (**C**H), 51.9 ($O\mathbf{C}H_3$), 28.9 ($CHCH_2\mathbf{C}H_2CH_2$), 28.3 ($CH\mathbf{C}H_2CH_2$), 28.2 ($NC(O)OC(\mathbf{C}H_3)_3$), 25.8 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 18.1 ($Si\mathbf{C}Me_3$), –5.5 ($Si(\mathbf{C}H_3)_2$).

IR (cm^{-1}): 2954, 2930, 2858, 1746, 1716, 1504, 1366, 1253, 1171, 1099, 836.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{17}H_{35}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: (M/z) 384.2182, found 384.2181.

***

(*S*)–2–(*tert*–butyloxycarbonylamino)–5–(*tert*–butyldimethylsilyloxy)pentanoic acid <u>136</u>



MW = 347,5 g/mol

$C_{16}H_{33}NO_5Si$

To a solution ester <u>140</u> (205 mg, 0.57 mmol) in the mixture of THF/water (3/1, 12 mL), lithium hydroxide monohydrate (96 mg, 2.28 mmol, 4 eq.) was added at 0 °C. The

mixture was stirred at 0 °C for 4 h, and added with water (3 mL). The obtained mixture was neutralized with 2 M hydrochloric acid until pH = 6, and then was extracted with ethyl acetate (30 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent heptane/ethyl acetate 9/1 to 8/2 and 1/9) to yield a yellwo oil (198 mg, 99%).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 9 ° (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, mélange de rotamères) δ (ppm): 11.41–8.68 (m, 1H, CO_2**H**), 5.55–5.35 (m, 1H, N**H**), 4.40–4.20 (m, 1H, C**H**), 3.65 (s, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 1.98–1.84 and 1.873–1.72 (m, 2H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OH), 1.63–1.58 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**CH_2OH), 1.45 (s, 18H, 2 × OC(C**H$_3$**)$_3$), 0.91 (s, 9 H, SiC(C**H$_3$**)$_3$), 0.07 (s, 6H, Si(C**H$_3$**)$_2$).

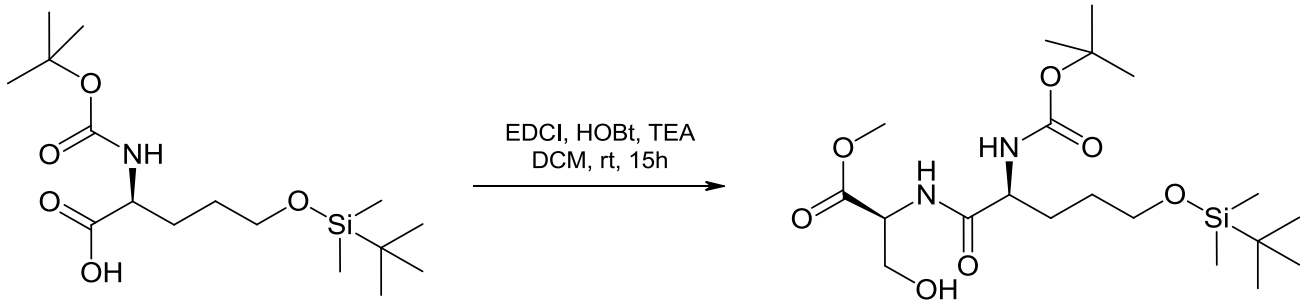
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.8 (IV, CH**C**O_2H), 155.6 (IV, N(**C**O_2tBu)$_2$), 79.7 (IV, **C**Me_3), 62.4 (II, **C**H_2OTBDMS), 53.2 (III, **C**H), 28.8 ($CHCH_2$**C**H_2CH_2), 28.2 (CH**C**H_2CH_2) , 25.9 (III, NC(O)OC(**C**H_3)$_3$), 25.8 (III, SiC(**C**H_3)$_3$), 18.2 (IV, Si**C**Me_3), –5.5 (III, Si(**C**H_3)$_2$).

IR (cm^{-1}): 2954, 2930, 2858, 1746, 1716, 1504, 1366, 1253, 1171, 1099, 836.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{16}H_{33}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: (M/z) 370.2026, found 370.2023.

***

methyl (*S*)–2–[(*S*)–2–(*tert*–butyloxycarbonylamino)–5–(*tert*–butyledimethylsilyloxy)pentamido]–3–hydroxypropanoate 135



+ (*S*)-Methyl serinate

MW = 448.6 g/mol

$C_{20}H_{40}N_2O_7Si$

To a solution of carboxylic acid **136** (1 g, 0.49 mmol) in dichloromethane (15 mL) were added the (*S*)-methyl serinate (893 mg, 2 eq.), EDCI (1.106 g, 2 eq.), HOBt (778 mg, 2 eq.) and triethylamine (800 µL, 2 eq.) at room temperature. After 15 h of strirring, a saturated solution of ammonium chloride was added (50 mL) and DCM (50 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by DCM (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 7/3, 6/4, 5/5 and 3/7) to yield a pale yellow oil (1.29 g, 90%).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 12 ° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, N**H** amide), 5.45–5.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N**H** carbamate), 4.67–4.65 (m, 1H, $MeCO_2C$**H**NHCO), 4.06 (m, 1H, HNC(O)C**H**NHBoc), 3.87 (m, 2H, C**H$_2$**OH), 3.71 (s , 3H, OC**H$_3$**), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 1.94–1.87 and 1.83–1.76 (m, 2H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.65–1.63 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**CH_2OTBS), 1.46 (s, 9H, $NHCO_2C(C$**H$_3$**$)_3$), 0.92 (s, 9H, $SiC(C$**H$_3$**$)_3$), 0.09 (s, 6H, $Si(C$**H$_3$**$)_2$).

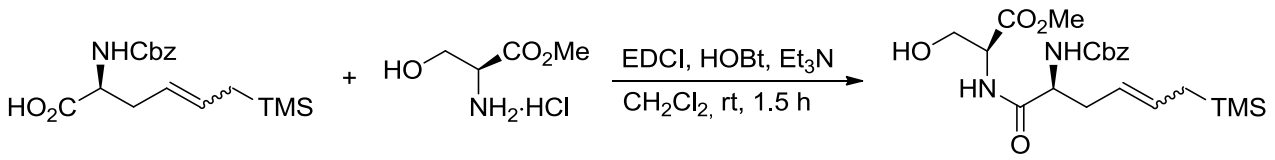
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172.6 (IV, **C**O_2Me), 170.7 (IV, NH**C**O amide), 156.0 (IV, NH**C**O carbamate), 80.2 (IV, NH**C**O_2*t*–Bu), 62.7 (II, **C**H_2OTBS and **C**H_2OH), 54.8 (III, 2C $MeCO_2$**C**HNHCO and HNC(O)C**H**NHBoc), 52.5 (I, CO_2**C**H_3), 29.0 (II, CH**C**H_2CH_2), 28.5 (II, $CHCH_2$**C**H_2CH_2), 28.3 (I, 3C, $NHCO_2C($**C**$H_3)_3$), 25.9 (I, 3C, $SiC($**C**$H_3)_3$), 18.3 (IV, Si**C**Me_3), –5.4 (I, 2C, $Si($**C**$H_3)_2$).

IR (cm^{-1}): 3298, 2928, 2856, 1740, 1649, 1519, 1471, 1391, 1365, 1248, 1168, 1093, 1024, 938, 834, 774.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{20}H_{40}N_2O_7NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 471.2503, found 471.2498.

***

methyl *N*-[(2*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-(trimethylsilyl)hex-4-enoyl]-L-serinate <u>124</u>



MW = 436.6 g/mol

$C_{21}H_{32}N_2O_6Si$

To a solution of carboxylic acid **<u>122</u>** (1.66 g, 4.93 mmol) in dry dichloromethane (25 mL) stirred at room temperature were added amine hydrochloride **<u>123</u>** (1.07 g, 6.90 mmol, 1.4 eq.), EDCI (1.32 g, 6.90 mmol, 1.4 eq.), hydroxybenzotriazole (933 mg, 6.90 mmol, 1.4 eq.) and triethylamine (1.37 g, 9.86 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, then a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 50 mL). Combined organics layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 70:30 to pure ethyl acetate) to yield a brown oil (2.12 g, 99%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 7.37–7.29 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.93 (d, *J*= 7.2, 1H, N**H** amide), 5.65–5.51 (m, 1H, CH=C**H**CH_2SiMe_3), 5.37–5.32 (m, 1H, N**H** Cbz), 5.19–5.06 (m, 1H, C**H**=$CHCH_2SiMe_3$), 5.10–5.09 (m, 2H, C**H_2**Ph), 4.64–4.61 (m, 1H, C**H**CO_2Me), 4.27–4.10 (m, 1H, C**H**NHCbz), 3.95 (m, 2H, C**H_2**OH), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.55–2.40 (m, 2H, C**H_2**CHNHCbz), 1.52–1.43 (m, 2H, CH=CHC**H_2**$SiMe_3$), –0.01 – –0.03 (m, 9H, Si**Me_3**).

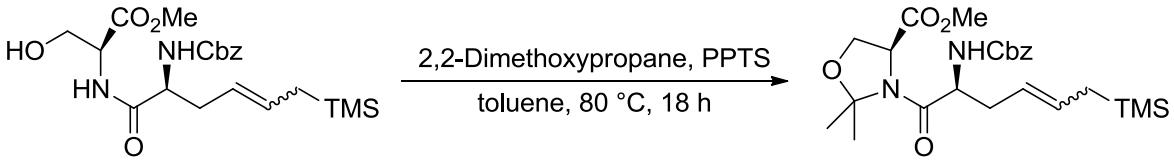
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 172.0 & 171.7 (IV), 170.8 (IV), 156.6 (IV), 136.2 (IV), 132.3 (III,), 128.7 (III), 128.4 (III), 128.3 (III), 121.9 (III), 67.5 (II), 63.0 (II), 55.1 (III), 52.9 (III), 39.9 (II), 23.3 & 22.9 (II), –1.6 & –1.8 (I).

IR (cm^{-1}): 3423, 3020, 2956, 1682, 1508, 1439, 1249, 1216, 1202, 1129, 1067, 841, 789, 789, 761, 735, 697.

HRMS (ESI TOF): calculated for $[C_{21}H_{32}N_2O_6Si+Na]^+$: (*M*/*z*) 459.1927, found: 459.1904.

***

methyl (4*S*)-3-[(2*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-(trimethylsilyl)hex-4-enoyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-4-carboxylate 125



MW = 476.7 g/mol

$C_{24}H_{36}N_2O_6Si$

To a solution of *β*-hydroxyamide **124** (2.60 g, 5.96 mmol) in a 1:1 mixture of toluene and 2,2-dimethoxypropane (60 mL) was added pyridinium *para*-toluenesulfonate (50 mg, 199 µmol, 3 mol%) and the reaction mixture was refluxed for 18 h. After cooling down, a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 100 mL). Combined organics were washed with water (50 mL), extracted with ethyl acetate (50 mL), washed with brine (50 mL), extracted with ethyl acetate (50 mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 80:20 to 65:35) to yield a yellow oil (2.10 g, 74%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers) δ (ppm): 7.35–7.29 (m, 5H, $\mathbf{H}_{ar}$), 5.62–5.47 (m, 1H, CH=C**H**CH_2SiMe_3), 5.53–5.31 (m, 1H, N**H**Cbz), 5.26–5.10 (m, 1H, C**H**=$CHCH_2SiMe_3$), 5.10–5.06 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$Ph), 4.60–4.50 (m, 1H, C**H**CO_2Me), 4.29–4.22 (m, 2H, C**H**NHCbz and C$\mathbf{H_2}$O), 4.14–4.08 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$O), 3.75–3.73 (m, 3H, OMe), 2.58–2.26 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$CHNHCbz), 1.77–1.72 (m, 1H, CH=CHC$\mathbf{H_2}SiMe_3$), 1.69–1.65 (m, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.53–1.52 (m, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.41–1.39 (m, 1H, CH=CHC$\mathbf{H_2}SiMe_3$), –0.01 – –0.04 (m, 9H, $SiMe_3$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 170.5 & 170.4 (IV), 169.0 & 168.8 (IV), 155.4 (IV), 136.6 (IV), 132.1 (III), 128.6 (III), 128.2 (III),

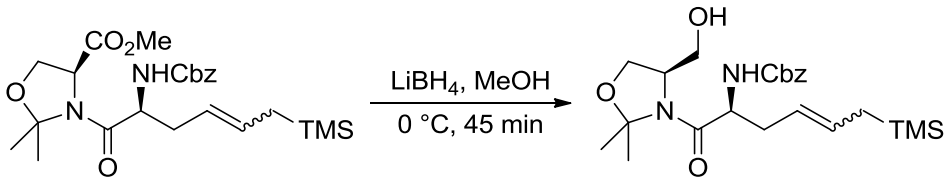
121.5 (III), 97.0 & 97,1 (IV), 67.2–66.9 (II), 59.4 (III), 53.4 (I), 37.6 (II), 25.4 & 25.3 (I), 23.6 & 23.5 (I), 23.3 (II), –1,6 & –1,8 (I) ppm.

IR (cm^{-1}): 3430, 3019, 2957, 1716, 1658, 1506, 1422, 1379, 1207, 1152, 1055, 909, 840, 791, 760, 739, 667.

HRMS (ESI TOF): calculated for $[C_{24}H_{36}N_2O_6Si+Na]^+$: (*M/z*) 499.2240, found: 499.2234.

***

benzyl [(1*S*)-1-[(4*R*)-4-(hydroxyméthyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carbonyl-5-(trimethylsilyl)pent-3-en-1-yl]carbamate



MW = 448.7 g/mol

$C_{23}H_{36}N_2O_5Si$

To a solution of methyl ester **125** (2.10 g, 4.40 mmol) in diethyl ether (40 mL) stirred at 0 °C were added dry methanol (268 µL, 6.60 mmol, 1.5 eq.) and lithium borohydride (144 mg, 6.60 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was then stirred for 45 min (gas evolution and slow formation of a precipitate can be observed) and pH was adjusted to 1 with a 1N solution of hydrochloric acid, then brought to neutrality by dropwise addition of diluted sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 100 mL), combined organics layers were washed with brine (50 mL), extracted with ethyl acetate (50 mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 80:20 to 50:50) to yield a colorless oil (1.73 g, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 7.36–7.33 (m, 5H, **H**$_{ar}$), 5.65–5.50 (m, 1H, CH=C**H**CH_2SiMe_3), 5.40–5.34 (m, 1H, N**H**CBz), 5.26–5.10 (m, 1H, C**H**=$CHCH_2SiMe_3$), 5.11–5.02 (m, 1H, C**H$_2$**Ph), 4.71–4.59 (m, 1H, C**H**NHCbz), 4.10–4.01 (m, 1H, C**H$_2$**O), 3.98–3.84 (m, 1H, C**H$_2$**O), 3.96–3.94 (m, 1H,

C**H**CH_2OH), 3.73–3.65 (m, 1H, CHC**H_2**OH), 3.40–3.28 (m, 1H, CHC**H_2**OH), 2.52–2.31 (m, 2H, C**H_2**CHNHCbz), 1.67 (s, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.52 (s, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.49–1.41 (m, 2H, CH=CHC**H_2**$SiMe_3$), –0.01 – –0.02 (m, 9H, $SiMe_3$).

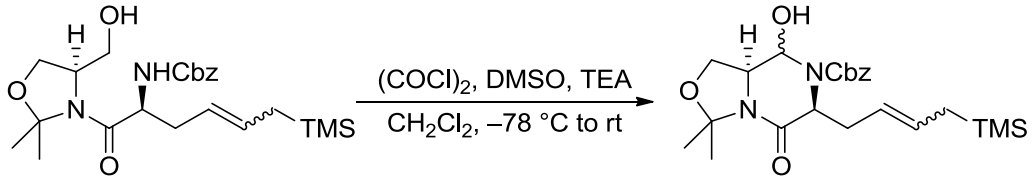
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 169.3 & 169.0 (IV), 156.7 (IV), 136.2 (IV), 132.3 (III), 128.7 (III), 128.3 (III), 128.2 (III), 121.5 (III), 96.0 & 95.9 (IV), 67.4 & 67.3 (II), 66.2 & 66.1 (II), 64.5 & 64.3 (II), 59.4 & 59.3 (III), 53.4 (III), 36.7 (II), 27.1 & 27.0 (I), 23.3 (II), 23.1 & 23.0 (I), –1.6 & –1.8 (I).

IR (cm^{-1}): 3427, 3019, 1705, 1650, 1510, 1426, 1378, 1249, 1224, 1206, 1147, 1048, 840, 784, 768, 762, 737, 727, 721, 670.

HRMS (ESI TOF): calculated for $[C_{23}H_{36}N_2O_5Si+Na]^+$: (*M*/*z*) 471.2291, found: 471.2303.

***

benzyl (6*S*,8a*S*)-8-hydroxy-3,3-dimethyl-5-oxo-6-[4-(trimethylsilyl)but-2-en-1-yl]tetrahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyrazine-7(1*H*)-carboxylate 117



MW = 446.6 g/mol

$C_{23}H_{34}N_2O_5Si$

To a solution of oxalyl chloride (140 µL, 1.62 mmol, 1.4 eq.) in dry dichloromethane (3 mL) was added at –78 °C a solution of DMSO (247 µL, 3.48 mmol, 3 eq.) in dichloromethane (1 mL). After 20 min stirring and a slight gas evolution, a solution of the primary alcohol in dichloromethane (2 mL) was added dropwise. After another 15 min, triethylamine (810 µL, 5.80 mmol, 5 eq.) was slowly added, and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 50 mL). Combined organics were washed with brine (25 mL), extracted with ethyl acetate (25 mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by flash

chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 85:15 to 50:50) to yield compound a colorless oil (492 mg, 95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 7.44–7.31 (m, 5H, $\mathbf{H}_{ar}$), 7.41–7.32 (m, 5H, $\mathbf{H}_{ar}$), 5.94–5.77 (m, 1H, CH=C**H**CH_2SiMe_3), 5.71–5.40 (m, 1H, C**H**=$CHCH_2SiMe_3$), 5.59–5.43 (m, 1H, CH=C**H**CH_2SiMe_3), 5.38–5.14 (m, 1H, NC**H**OH), 5.24–5.09 (m, 3H, C**H**=$CHCH_2SiMe_3$ and C$\mathbf{H_2}$Ph), 5.21–5.18 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$Ph), 4.91–4.82 (m, 1H, C**H**OH), 4.66–4.57 (m, 1H, C**H**NHCbz), 4.62–4.46 (m, 1H, C**H**NHCbz), 4.26–4.21 (m, 1H, C**H**CHOH), 4.16–4.07 (m, 1H, C**H**CHOH), 3.94–3.80 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$O), 3.91–3.82 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$O), 3.70–3.62 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$O), 3.02–2.27 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$CHNHCbz), 2.76–2.51 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$CHNHCbz), 2.68–2.49 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$CHNHCbz), 1.66–1.65 (m, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.61–1.60 (m, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.59 (s, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.58–1.57 (m, 3H, $OC(Me)_2N$), 1.50–1.38 (m, 2H, CH=CHC$\mathbf{H_2}$$SiMe_3$), 1.44–1.35 (m, 2H CH=CHC$\mathbf{H_2}$$SiMe_3$), 0.01 – –0.03 (m, 9H, $SiMe_3$), –0.03 – –0.05 (m, 9H, $SiMe_3$).

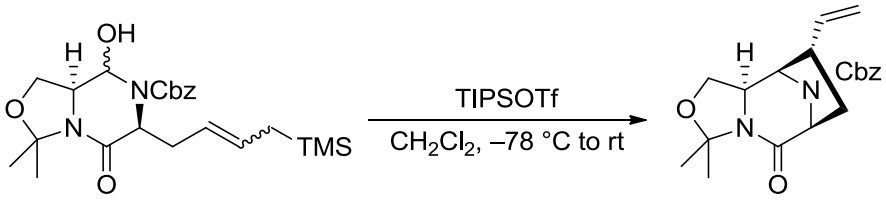
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereoisomers and rotamers) δ (ppm): 163.5, 154.7 & 153.3, 144.2, 143.6, 136.3 & 135.5, 131.8, 128.9, 128.8, 128.5, 124.8, 95.9, 71.2, 68.3, 68.2, 65.3, 59.4, 56.1, 55.8, 40.9, 38.9, 29.9, 25.9, 23.1, 23.0, –1.6 & –1.7.

IR (cm^{-1}): 3441, 3020, 2928, 1659, 1407, 1210, 1101, 1047, 840.

HRMS (ESI TOF): calculated for $[C_{23}H_{34}N_2O_5Si+Na]^+$: (*M*/*z*) 469.2135, found: 469.2157.

***

benzyl (6*S*,9*R*,9a*R*)-3,3-dimethyl-5-oxo-8-vinylhexahydro-1*H*-6,9-epimino[1,3]oxazolo[3,4-a]azepine-10-carboxylate 127



MW = 356.44 g/mol

$C_{20}H_{24}N_2O_4$

To a solution of allylsilane **117** (940 mg, 2.10 mmol) in acetonitrile (20 mL) stirred at 0 °C was rapidly added tri-*iso*-propylsilyl triflate (566 µL, 2.10 mmol, 1 eq.). After 5 min, a saturated solution of sodium carbonate (50 mL) was added to the reaction mixture, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 50 mL). Combined organics were washed with brine (50 mL), extracted with ethyl acetate (2 × 50 mL), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. Residue was purified by flash chromatography (silica gel, pure heptane to heptane/ethyl acetate 50:50) to yield a pale yellow oil (460 mg, 61%).

$[\alpha]_D^{24}$ = – 46 ° (*c* 1.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, mixture of rotamers) δ (ppm): 7.38–7.29 (m, 5H, $\mathbf{H}_{ar}$), 5.80–5.68 (m, 1H, C**H**=CH_2), 5.16 (s, 1H, C$\mathbf{H_2}$Ph), 5.06–4.99 (m, 2H, CH=C$\mathbf{H_2}$), 4.58–4.51 (m, 1H, NC(O)C**H**NCbz), 4.35–4.29 (m, 1H, C**H**NCbz), 4.15–4.09 (m, 1H, CHC$\mathbf{H_2}$O), 4.05–4.00 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$O), 3.60–3.54 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$O), 2.82 (dd, *J* = 15.4 and 7.8 Hz, 1H, C**H**CH=CH_2), 2.31 (dd, *J* = 13.1 and 8.6 Hz, 1H, C$\mathbf{H_2}$CHCH=CH_2), 1.96–1.87 (m, 1H, C$\mathbf{H_2}$CHCH=CH_2), 1.57 (s, 3H, OC(Me)$_2$N), 1.53 (s, 3H, OC(Me)$_2$N).

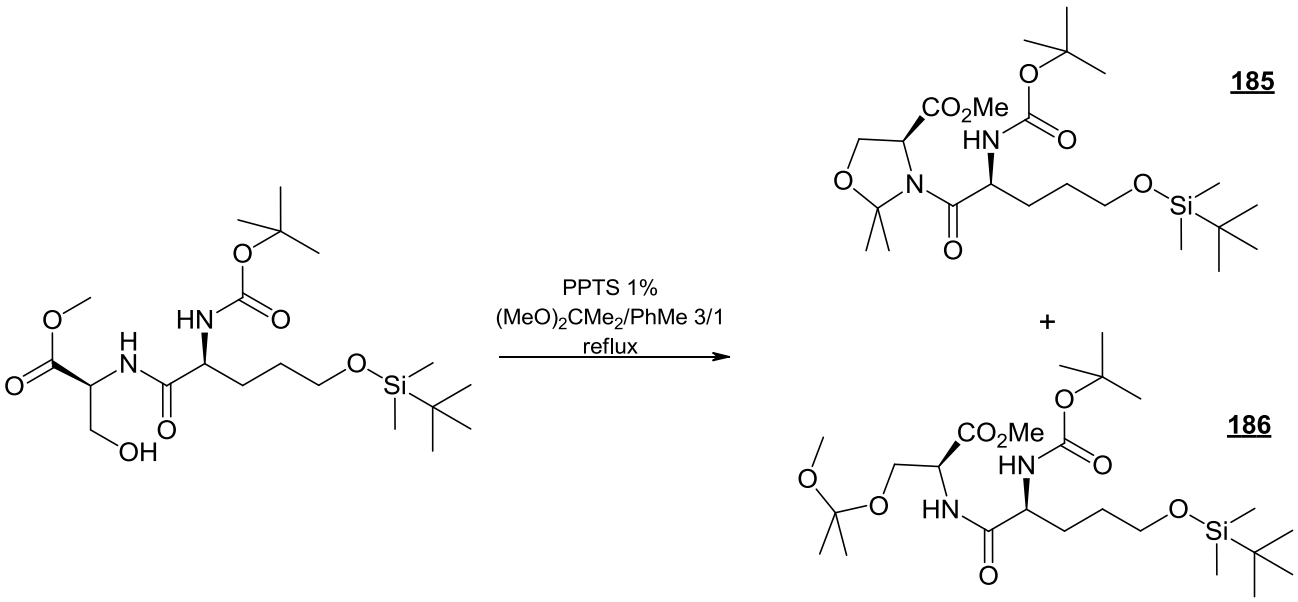
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, mixture of rotamers) δ (ppm): 165.9 (IV), 153.8 (IV), 139.5 (I), 136.1 (IV), 128.7 (III), 128.4 (III), 128.1 (III), 115.2 (II), 94.0 (IV), 67.6 (II), 64.8 (II), 59.4 (I) 58.6 (I), 58.4 (I), 40.0 (II), 39.6 (I), 26.0 (III), 23.5 (III).

IR (cm^{-1}): 2980, 2937, 2877, 1704, 1667, 1415, 1365, 1293, 1250, 1210, 1102, 1048, 1004, 920, 826, 755, 698.

HRMS (ESI TOF): calculated for $[C_{20}H_{24}N_2O_4+Na]^+$: (*M*/*z*) 379.1634, found: 379.1625.

***

(*S*)-methyl 3-((*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentanoyl)-2,2-dimethyloxazolidine-4-carboxylate 185



185: MW = 488.7 g/mol

$C_{23}H_{44}N_2O_7Si$

186: MW = 520.7 g/mol

$C_{24}H_{48}N_2O_8Si$

To a solution of the alcohol 135 (1 g, 2.23 mmol) in toluene (17 mL) were added dimethoxypropane (6 mL) and PPTS (5.6 mg, 0.023 mmol, 0.01 eq.). The reaction was heated at reflux for 15 h. A saturated solution of sodium hydrogen carbonate (25 mL) and ethyl acetate (25 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 8/2, 7/3, 6/4 and 5/5) to yield a pale yellow oil corresponding to 185 (350 mg, 31%) and a pale yellow oil corresponding to 186 (280 mg, 23%).

acetonide 185:

$[\alpha]_D^{25} = -27$ ° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, N**H** carbamate), 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, $MeCO_2C$**H**NHCO), 4.24 (dd, *J* = 1.4 and 9.3 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 4.23–4.15 (m, 1H, HNC(O)C**H**NHBoc), 4.08 (dd, *J* = 6.2 and 9.2 Hz, 2H, C**H$_2$**O), 3.73 (s , 3H, OC**H$_3$**), 3.66–3.53 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 1.78–1.49 (m, 4H, CHC**H$_2$**C**H$_2$**CH_2OTBS), 1.39 (s, 9H, $NHCO_2C(C$**H$_3$**$)_3$), 0.84 (s, 9H, $SiC(C$**H$_3$**$)_3$), 0.00 (s, 6H, $Si(C$**H$_3$**$)_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.4, 169.8, 155.0, 96.7, 79.4, 66.9, 61.9, 59.3, 59.0, 53.1, 52.1, 31.9, 30.1, 29.7, 29.6, 29.3, 28.3, 28.2, 28.1, 27.8, 26.0, 25.2, 23.3, 22.7, 18.3, 14.1, – 5.3.

IR (cm^{-1}): 3334, 2953, 2928, 2856, 2359, 1745, 1713, 1658, 1504, 1416, 1391, 1365, 1249, 1226, 1205, 1096, 1078, 1054, 1024, 1006, 939, 834, 775, 733, 660.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{23}H_{44}N_2O_7NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 511.2816, found 511.2807.

Ketal **186**:

$[\alpha]_D^{25}$ = + 3.2 ° (*c* 1.35, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, N**H** amide), 5.34 (m, 1H, N**H** carbamate), 4.56 (m, 1H, $MeCO_2C$**H**NHCO), 3.98 (q, J = 7.4 and 13.2 Hz, 1H, HNC(O)C**H**NHBoc), 3.89 (m, 2H, C**H$_2$**O); 3.72 (s , 3H, COOC**H$_3$**), 3.59 (t, *J* = 6.0 and 11.7 Hz, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 3.42 (s, 3H, O**Me**) 2.1 (s, 6H, 2 × **Me**), 1.91–1.60 (m, 2H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.60–1.51 (m, 2H, $CHCH_2$**CH$_2$**CH_2OTBS); 1.37 (s, 9H, $NHCO_2C(C$**H$_3$**$)_3$), 0.83 (s, 9H, $SiC(C$**H$_3$**$)_3$), 0.00 (s, 6H, $Si(C$**H$_3$**$)_2$).

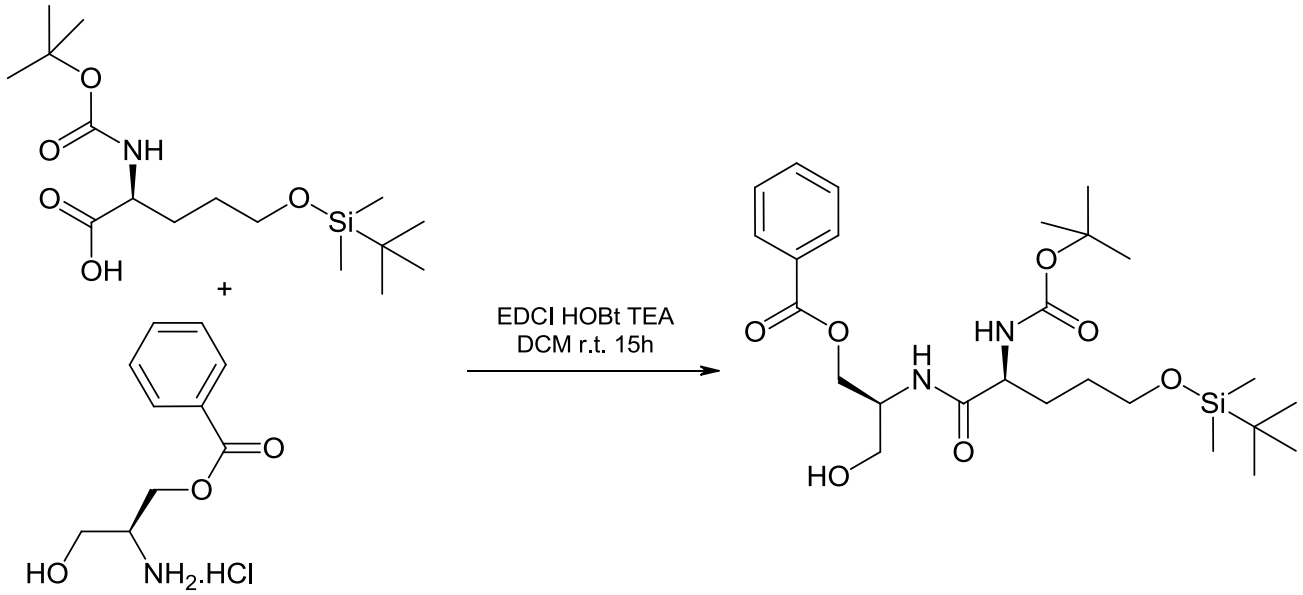
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172.5, 170.6, 62.6, 54.9, 52.7, 50.8, 31.9, 30.9, 29.7, 29.6, 29.3, 28.5, 28.3, 26.0, 22.7, 18.4, 14.1, –5.6.

IR (cm^{-1}): 3318, 2953, 2927, 2856, 1749, 1660, 1519, 1462, 1380, 1366, 1249, 1210, 1172, 1094, 1042, 1005, 939, 835, 804, 775, 660.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{24}H_{48}N_2O_8NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 543.3079, found 543.3078.

***

(*S*)-2-((*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentanamido)-3-hydroxypropyl benzoate <u>135</u>



MW = 524.7 g/mol

$C_{26}H_{44}N_2O_7Si$

To a solution of the carboxylic acid <u>136</u> (3,17 g, 13,78 mmol) in dichloromethane (120 mL) were added (*S*)–2–amino–3–hydroxypropyl benzoate hydrochloride(4,35 g, 1,1 eq.), EDCI (3,37 g, 1,4 eq.), HOBt (2,37g, 1,4 eq.) and triethylamine (7 mL, 4 eq.) at room temperature. After 15 h, a saturated solution of ammonium chloride (150 mL) and dichloromethane (150 mL) were added. The two layers were separated and aqueous layer is washed with dichloromethane (3 × 150 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/actetone 8/2) to yield a colourless oil (5.94 g, 90%).

$[\alpha]_D^{25}$ = – 5 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**$_{ar}$), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H**$_{ar}$), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, N**H** amide), 5.28 (m, 1H, N**H** carbamate), 4.44–4.41 (m, 2H, C**H$_2$**OH), 4.31–4.29 (m, 1H, OCHNC**H**CH_2OBz), 3.99 (m, 1H, HNC(O)C**H**NHBoc), 3.69 (m , 2H, C**H$_2$**OBz), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 1.90–1.61 (m, 2H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.61–1.45 (m, 2H,

$CH_2CH_2CH_2OTBS$), 1.38 (s, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$), 0.84 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.00 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$).

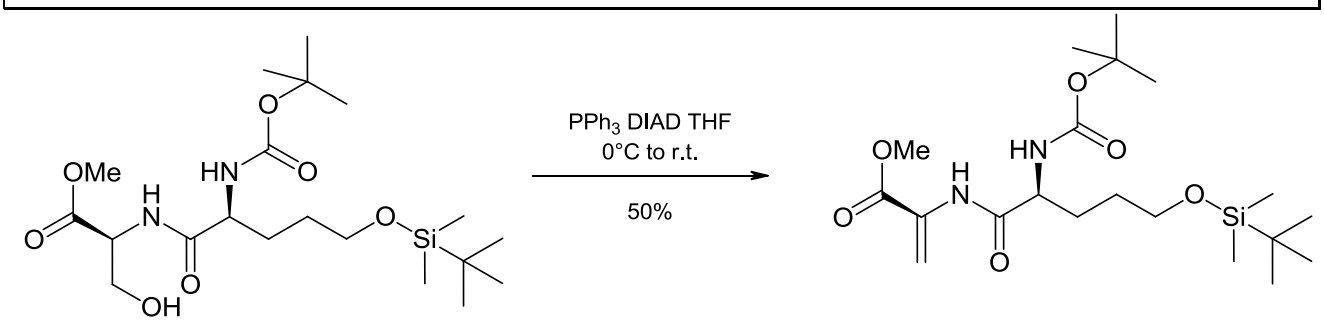
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.4, 133.4, 129.8, 128.4, 108.8, 63.0, 62.6, 61.6, 55.0, 53.2, 50.6, 28.5, 28.3, 26.0, –5.3.

IR (cm^{-1}): 3321, 2928, 2360, 1652, 1520, 1452, 1391, 1365, 1260, 1250, 1171, 1097, 1026, 833, 774, 709, 668.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{26}H_{44}N_2O_7NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 547.2816, found 547.2810.

***

(S)-methyl 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentanamido)acrylate <u>154</u>



MW = 430.3g/mol

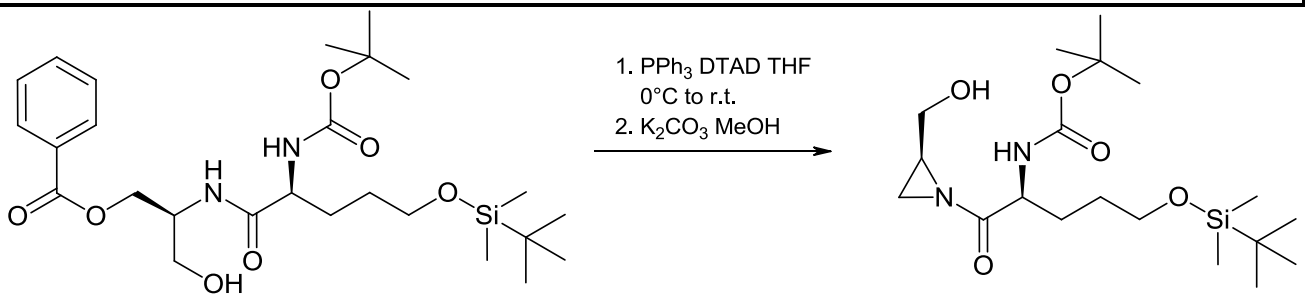
$C_{20}H_{38}N_2O_6Si$

To a solution of the alcohol <u>135</u> (50 mg, 0.112 mmol) in THF (1.2 mL) cooled at 0 °C were added triphenylphosphine (39 mg, 0.146 mmol, 1.3 eq.) and di-*iso*-propylazodicarboxylate (28 µL, 0.134 mmol, 1.2 eq.). The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. Water (5 mL) and ethyl acetate (5 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 7/3) to yield a colourless oil (24 mg, 50%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.46 (s, 1H, N**H** amide), 6.62 (s, 1H, NHC=C**H$_2$**), 5.92 (s, 1H, NHC=C**H$_2$**), 5.46 (s, br, 1H, N**H**Boc), 4.18 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H, C**H$_2$**OTBS), 2.00–1.70 (m, 2H, C**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.70–1.47 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**CH_2OTBS), 1.47(s, 9H, *t*-Bu Boc), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.08 (s, 6H, Si(C**H$_3$**)$_2$).

***

(S)-*Tert*-butyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((S)-2-(hydroxymethyl)aziridin-1-yl)-1-oxopentan-2-ylcarbamate 134



MW = 402.6 g/mol

$C_{19}H_{38}N_2O_5Si$

To a solution of the alcohol 135 (3.3 g, 6.3 mmol) in THF (350 mL) cooled at 0 °C were added triphenylphosphine (4.951 g, 18.9 mmol, 3 eq.) in one portion and di-*tert*-butylazodicarboxylate (2.9 g, 12.6 mmol, 2 eq.) in 4 portions at 5 minutes intervals. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. Ethanol was added (10 mL) and the reaction was concentrated. The residue was dissolve in diethyl ether (200 mL), the triphenylphosphine was crystallized at 0 °C for one hour and filtered. The substrate was concentrated and then dissolve in methanol (60 mL). Potassium carbonate (2.6g, 18.9 mmol, 3 eq.) was added at 0 °C. After 45 minutes at room temperature, the reaction was concentrated and water was added (300 mL) and ethyl acetate (300 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 300 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 4/6) to yield a colourless oil (2.254 g, 89%).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 31 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.22 (d, br, *J* = 6.4 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.33–4.12 (m, 4H, C**H$_2$**OH, HNC(O)C**H**NHBoc, OCHNC**H**CH_2OH), 3.76 (d , *J* = 12.2 Hz, 2H, C**H$_2$**NCO), 3.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 3.47 (d , *J* = 10.5 Hz, 2H, C**H$_2$**NCO), 2.44 (m, 1H, OH), 1.93–1.63 (m, 2H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.61–1.49 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**CH_2OTBS), 1.39 (s, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$), 0.84 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.00 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$).

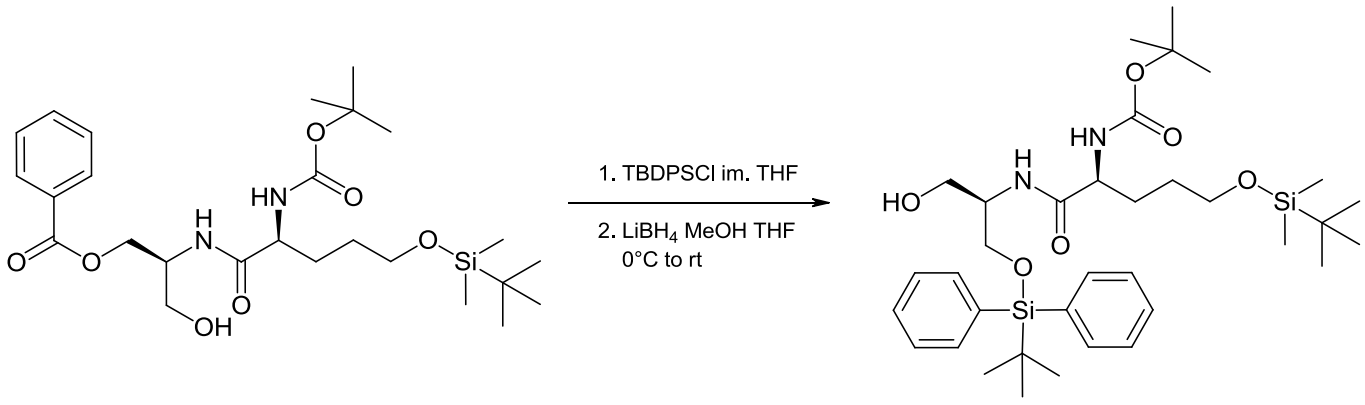
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.9, 155.4, 79.9, 69.7, 67.4, 64.0, 62.5, 49.2, 29.3, 28.4, 28.3, 26.0, 18.3, –5.3.

IR (cm^{-1}): 3333, 2955, 2929, 2858, 1716, 1665, 1503, 1473, 1390, 1366, 1252, 1172, 1100, 831, 776.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{19}H_{39}N_2O_5Na$ $[M+H]^+$: (M/z) 403.2628, found 403.2622.

***

Tert-butyl ((6R,9S)-6-(hydroxymethyl)-2,2,14,14,15,15-hexamethyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,13-dioxa-7-aza-3,14-disilahexadecan-9-yl)carbamate 185



MW = 658.4 g/mol

$C_{35}H_{58}N_2O_6Si_2$

To a solution of the alcohol 135 (600 mg, 1.3 mmol) in THF (15 mL) were added imidazole (177 mg, 2.6 mmol, 2 eq.) and TBDPSCl (534 mg, 1.95 mmol, 1.5 eq.). After 15 h at room temperature, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The

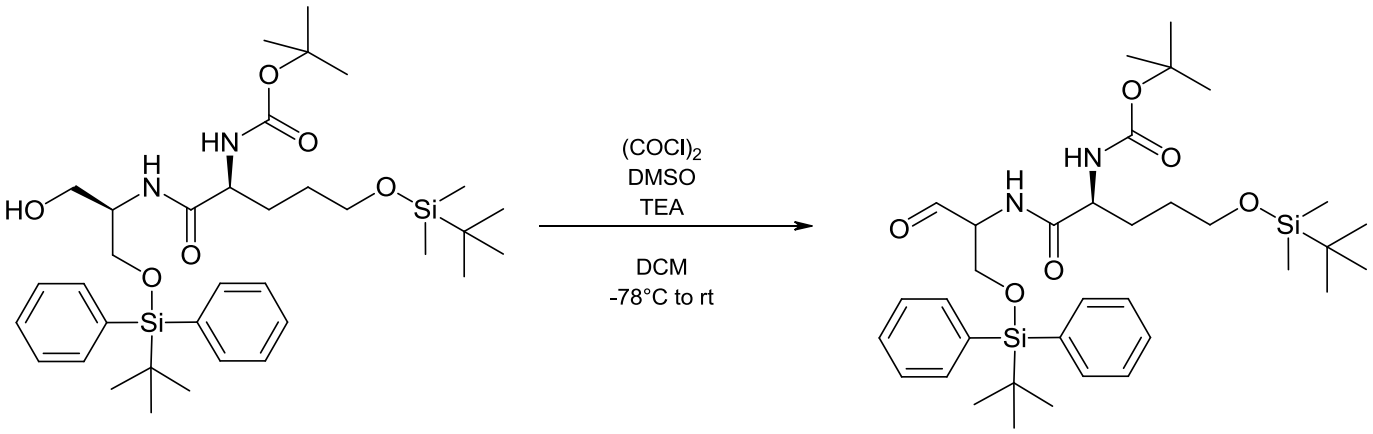
two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated.

The residue was dissolve in THF (15 mL) and cooled to 0 °C. To this solution was added lithium borohydride (114 mg, 5.2 mmol, 4 eq.) followed with dry methanol dropewise (210 µL, 5.2 mmol, 4 eq.). After 10 min, the reaction was allowed to warm to room temperature. After 45 min, a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 7/3) to yield a colourless oil (744 mg, 87%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 4H, **H**$_{ar}$), 7.48–7.41 (m, 6H **H**$_{ar}$), , 6.58 (d, br, J = 6.7 Hz, 1 H, N**H** amide), 5.41 (m, 1H, N**H**Boc), 4.05 (m, 2H, CH_2OTBDPS), 3.84–3.62 (m, 6H, C**H$_2$**OH, C**H$_2$**OTBS, C**H**CH_2OH, C**H**NHBoc), 2.62 (s, br, 1H, O**H**), 1.95–1.58 (m, 4H, C**H$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$**OTBS), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.10 (s, 9H, *t*-Bu TBDPS) 0.91 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.08 (s, 6H, Si(C**H$_3$**)$_2$).

***

tert-butyl ((9S)-6-formyl-2,2,14,14,15,15-hexamethyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,13-dioxa-7-aza-3,14-disilahexadecan-9-yl)carbamate 186



MW = 656.4 g/mol

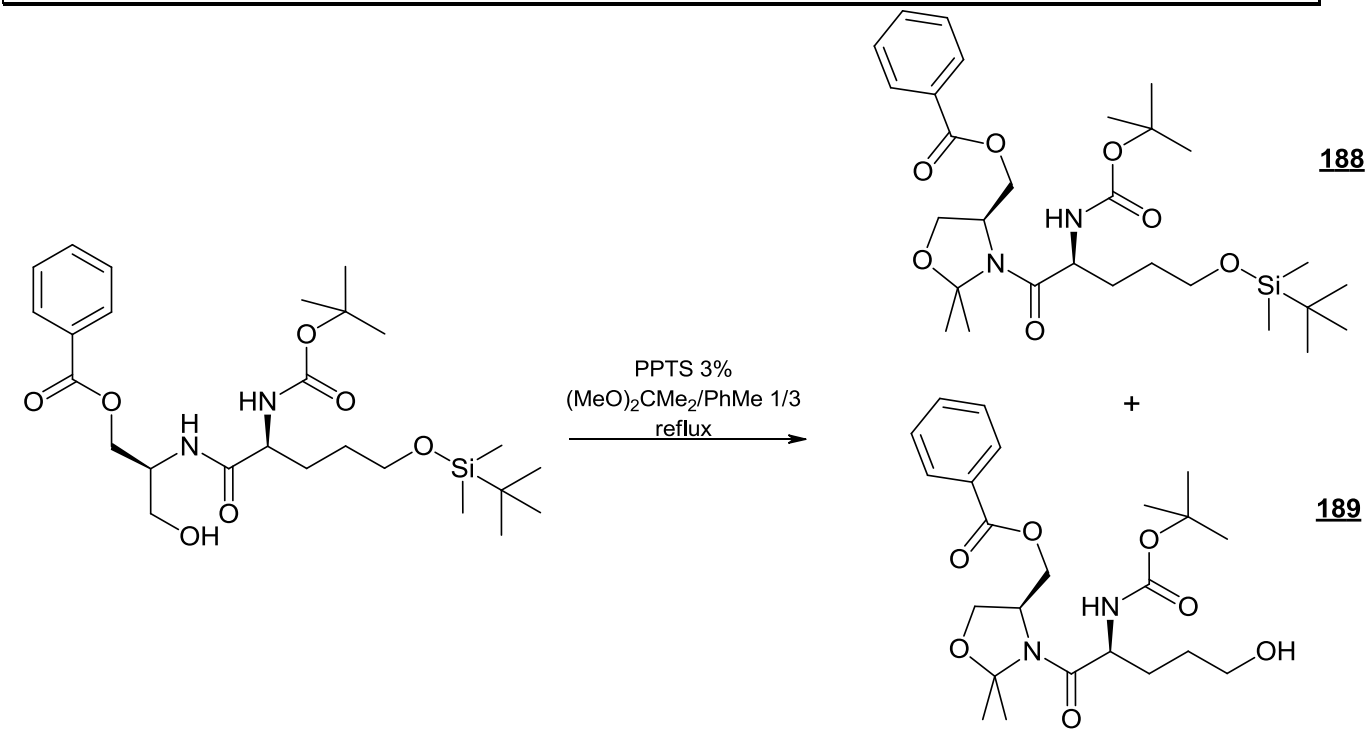
$C_{35}H_{56}N_2O_6Si_2$

To a solution of oxalyl chloride (193 µL, 2.24 mmol, 2 eq.) in DCM (3 mL) is added DMSO (238 µL, 3.36mmol, 4 eq.) at –78 °C. After 20 min a solution of the alcohol **185** (737 mg, 1.12 mmol) in DCM (2 mL) is added. After 20 min triethylamine is added (777 µL, 5.6 mmol, 5 eq.). After 10 min, the reaction is allowed to warm to room temperature. After 30 min, water is added (50 mL), ethyl acetate (50 mL). The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue is purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 8/2) to yield a colourless oil (477 mg, 65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 diastereomers δ (ppm): 9.64 and 9.61 (s, 1H, C**H**O), 7.61 (m, 4H, $\mathbf{H}_{ar}$), 7.43 (m, 6H $\mathbf{H}_{ar}$), , 6.60 (d, br, J = 6.7 Hz, 1 H, N**H** amide), 5.31 (m, 1H, N**H**Boc), 4.25 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$OTBDPS), 3.94 (m, 1H, C**H**CHO, 3.68 (m, 2H, C$\mathbf{H_2}$OTBS), 2.00–1.56 (m, 4H, C$\mathbf{H_2}$C$\mathbf{H_2}$C$\mathbf{H_2}$OTBS), 1.47 and 1.45 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu TBDPS) 0.92 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.00 (s, 6H, Si(C$\mathbf{H_3}$)$_2$).

***

((*S*)-3-((*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentanoyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl)methyl benzoate 188



188: MW = 564.8 g/mol

$C_{29}H_{48}N_2O_7Si$

189: MW = 450.4 g/mol

$C_{23}H_{34}N_2O_7$

To a solution of the alcohol 135 (567 mg, 1.05 mmol) in toluene (5 mL), dimethoxypropane (5 mL) and PPTS (8 mg, 0.031 mmol, 0.01 eq.) were added. The reaction was heated at reflux for 15 h. A saturated solution of sodium hydrogen carbonate (25 mL) and ethyl acetate (25 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 85/15, 75/25, 6/4 and 5/5) to yield a pale yellow oil corresponding to 188 (297 mg, 50%) and a pale yellow oil corresponding to 189 (132 mg, 28%).

acetonide 188:

$[\alpha]_D^{25}$ = + 8 ° (*c* 0.67, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) rotamers detected δ (ppm): 8.01 (dd, *J* = 1.4 and 8.5 Hz, 2H, **H**$_{ar}$), 7.4 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**ar), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, **H**ar), 5.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, N**H** carbamate), 4.63 (m, 2H, C**H**NHBoc and C**H**CH_2OCOPh), 4.26 (m, 1H, C**H$_2$**OCOPh), 4.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 3.94 (dd, *J* = 3.3 and 9.3 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 3.72–3.52 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS), 1.86–1.53 (m, 4H, CHC**H$_2$**C**H$_2$**CH_2OTBS), 1.67 (s, 3H, NC(C**H$_3$**)$_2$O), 1.48 (s, 3H, NC(C**H$_3$**)$_2$O), 1.39 (s, 9H, $NHCO_2C$(C**H$_3$**)$_3$), 0.83 (s, 9H, SiC(C**H$_3$**)$_3$), 0.00 (s, 3H, Si(C**H$_3$**)$_2$), –0.02 (s, 3H, Si(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.9, 166.0, 155.4, 133.2, 129.8, 129.5, 128.4, 95.6, 79.5, 65.4, 63.6, 61.9, 55.1, 52.2, 31.9, 29.9, 29.7, 29.6, 29.3, 28.4, 28.3, 26.9, 25.9, 22.7, 22.6, 18.2, 14.1, –5.4.

IR (cm^{-1}): 3326, 2930, 1980, 1716, 1651, 1414, 1364, 1267, 1247, 1168, 1095, 1044, 1025, 833, 775, 706.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{29}H_{48}N_2O_7NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 587.3143, found 587.3129.

alcohol **189**:

$[\alpha]_D^{25}$ = + 12 ° (*c* 0.85, $CHCl_3$).

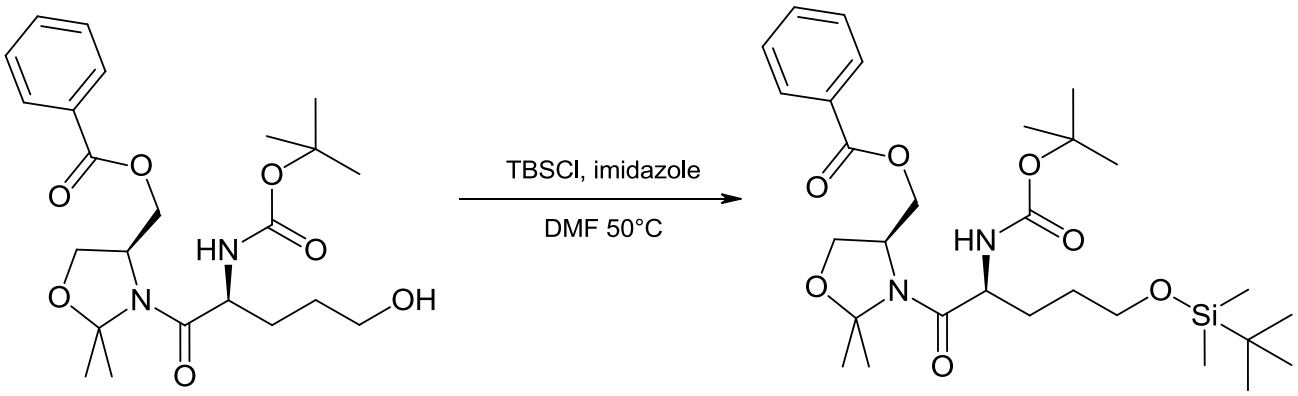
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) rotamers detected δ (ppm): 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **H**ar), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**ar), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, **H**ar), 5.26 (m, 1H, N**H** carbamate), 4.66 (m, 2H, C**H**NHBoc and C**H**CH_2OCOPh), 4.29 (m, 1H, C**H$_2$**OCOPh), 4.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 3.98 (dd, *J* = 3.9 and 9.3 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 3.42 (m, 2H, CH_2C**H$_2$**OTBS) 3.15 (s, 1H, O**H**), 1.82–1.56 (m, 4H, CHC**H$_2$**C**H$_2$**CH_2OTBS), 1,69(s, 3H, NC(C**H$_3$**)$_2$O), 1.52 (s, 3H, NC(C**H$_3$**)$_2$O), 1.41 (s, 9H, $NHCO_2C$(C**H$_3$**)$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.8, 166.0, 155.4, 133.3, 129.7, 129.5, 128.4, 99.8, 95.7, 79.6, 65.5, 63.6, 59.8, 55.2; 52.4, 48.4, 31.9, 30.5, 29.7, 29.6, 29.3, 28.9, 28.3, 26.9, 25.7, 24.4, 22.7, 14.1.

IR (cm^{-1}): 3306, 2931, 1715, 1650, 1415, 1365, 1267, 1247, 1152, 1105, 1042, 1026, 843, 710, 687, 639.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{23}H_{35}N_2O_7$ $[M+H]^+$: (M/z) 451.2444, found 451.2418.

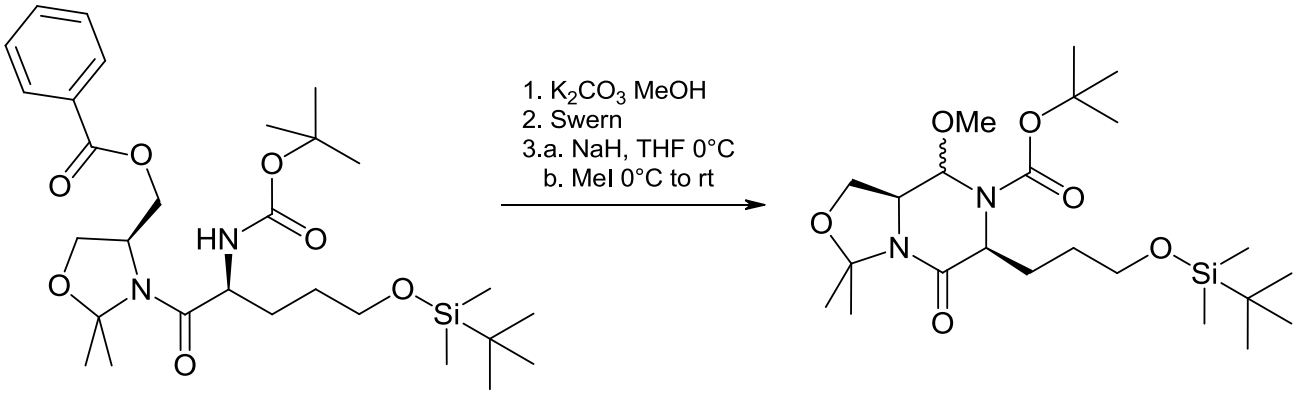
Alcohol **189** is re-protected with a TBS group as follows:



To a solution of the alcohol **189** (297 mg, 0.66 mmol) in DMF (5 mL) were added TBSCl (129 mg, 1.3 eq.) and imidazole (72 mg, 1.6 eq.). The reaction was heated at 50 °C for 15 h. Water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 8/2 and 7/3) to yield a pale yellow oil (347 mg, 93%).

***

(6S,8aS)-*tert*-butyl 6-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)-8-methoxy-3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazine-7(3H)-carboxylate **192**



MW = 472,3 g/mol

$C_{23}H_{44}N_2O_6Si$

To a solution of benzoate **188** (1.363g, 2.417 mmol) in methanol (25 mL) was added K_2CO_3 (1 g, 7.25 mmol, 3 eq.). After 30 min water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of oxalyl chloride (310 µL, 3.6 mmol, 1.5 eq.) in DCM (18 mL) was added a solution of DMSO (510 µL, 7.2 mmol, 3 eq.) in DCM (2 mL) at –78 °C. After 20 min a solution of the alcohol in DCM (10 mL) was added. After 20 min triethylamine was added (1.34 mL, 9.7 mmol, 5 eq.). After 10 min, the reaction was allowed to warm to room temperature. After 30 min, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of acetal in THF (20 mL) was added sodium hydride (120 mg, 2.9 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. After 1 h, iodomethane was added (200 µL, 3.14 mmol, 1.3 eq.), then the reaction was allowed to warm to room temperature. After 2 h, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 85/15) to yield a pale yellow oil (800 mg, 82% on 3 steps).

$[\alpha]_D^{25}$ = – 44 ° (*c* 1.80, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 diastereomers 2,5/1 δ (ppm): 5.43 (m, 0,2H, C**H**OMe), 5.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, C**H**OMe), 4.33 (dd, *J* = 6.8 and 8.8 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 4.17 (dd , *J* = 7.0 and 8.1 Hz, 0.4H, C**H$_2$**O), 4.00 (m, 0.9H, C**H$_2$**O and OCH_2C**H**NCO), 3.81 (t, *J* = 8.9 Hz, C**H$_2$**O), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, C**H$_2$**OTBS), 3.61 (m , 1H, OCH_2C**H**NCO), 3.45 (dd, *J* = 6.8 and 8.7, 1H, C**H**NBoc), 3.40 (s, 3H, O**Me**), 2.31–2.23(m, 1H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 2.12–2.00 (m, 1H, CHC**H$_2$**CH_2CH_2OTBS), 1.64 (s, 1.2H, CH**Me$_2$**), 1.63 (s, 3H, CH**Me$_2$**), 1.58 (s, 1.2H, CH**Me$_2$**), 1.52 (s, 3H, CH**Me$_2$**), 1.48

(s, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$), 0.92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.88 (s, 3.6H, $SiC(CH_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.05 (s, 2,4H, $Si(CH_3)_2$) ppm.

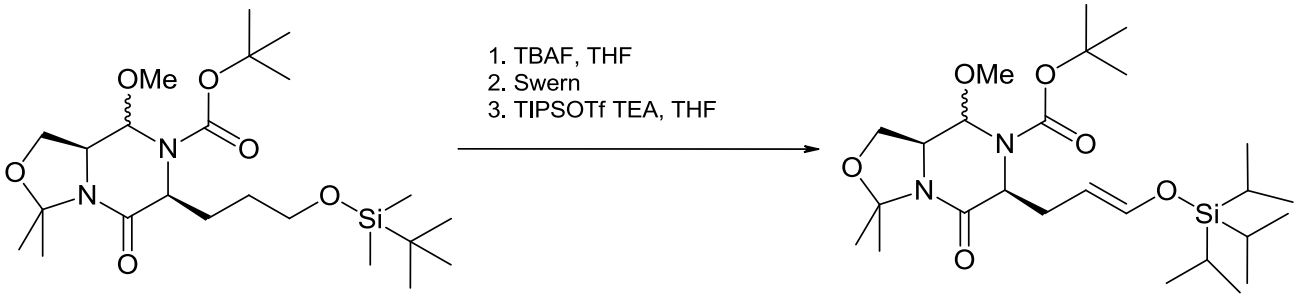
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 diastereomers δ (ppm): 168.0, 167.4, 165.1, 156.1, 95.3, 94.7, 94.3, 88.8, 81.9, 81.7, 68.8, 67.6, 65.0, 63.2, 62.9, 62.4, 60.1, 59.0, 58.2, 56.0, 55.9, 55.2, 30.0, 29.4, 28.4, 28.3, 28.2, 26.6, 26.0, 25.9, 27.7, 25.4, 25.2, 24.1, 23.7, 23.3, 23.0, 18.4, 18.3, –5.3 x 2.

IR (cm^{-1}): 2930, 1693, 1366, 1336, 1254, 1164, 1086, 971, 833, 773, 660.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{23}H_{45}N_2O_6Si$ $[M+H]^+$: (M/z) 473.3047, found 473.3031.

***

(6S, 8aS)–*tert*–butyl–8–mandhoxy–3,3–dimethyl–5–oxo–6–((*E*)–3–(tri-*iso*-propylsilyloxy)allyl) tetrahydro–1H–oxazolo[3,4–a]pyrazine–7(3H)–carboxylate 193



MW = 512.8 g/mol

$C_{26}H_{48}N_2O_6Si$

To a solution of acetal **192** (743 mg, 1.57 mmol) in THF (16 mL) at 0 °C was added a 1 M solution of TBAF in THF (2 mL, 2 mmol, 1.3 eq.). The reaction was allowed to warm at room temperature. After 1 h, a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of oxalyl chloride (200 µL, 2.36 mmol, 1.5 eq.) in DCM (18 mL) was added a solution of DMSO (334 µL, 4.71 mmol, 3 eq.) in DCM (2 mL) at –78 °C. After 20 min, a solution of the alcohol in DCM (10 mL) was added. After 20 min triethylamine was added (675 mL, 4.87 mmol, 3.1 eq.). After 10 min, the reaction was allowed to warm to room temperature. After 30 min, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of aldehyde in DCM (15 mL) were added triethylamine (964 µL, 6.95 mmol, 5 eq.) and freshly distilled TIPSOTf (746 mL, 2.78 mmol, 2 eq.). After 15 h, a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 8/2) to yield a pale yellow oil (612 mg, 76% on 3 steps).

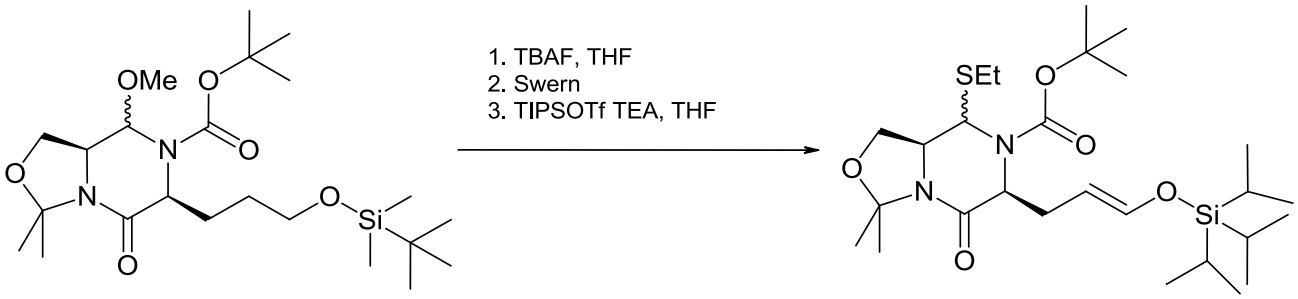
$[\alpha]_D^{22} = -45\ °$ (*c* 0.50, $CHCl_3$)

IR (cm^{-1}): 2944, 2867, 1689, 1662, 1463, 1392, 1366, 1337, 1293, 1255, 1164, 1118, 1093, 1065, 1015, 996, 957, 922, 882, 860, 835, 785, 752, 684, 664.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{26}H_{48}N_2O_6NaSi$ $[M+Na]^+$: (M/z) 535.3179, found 535.3163.

***

(6S,8aS)-*tert*-butyl 8-(ethylthio)-3,3-dimethyl-5-oxo-6-((E)-3-((tri-*iso*-propylsilyl)oxy)allyl)tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazine-7(3H)-carboxylate198



MW = 542.9 g/mol

$C_{27}H_{50}N_2O_5SSi$

To a solution of the acetal **193** (500 mg, 1.057 mmol) in DCM (9 mL) was added $Hf(OTf)_4$ (901 mg, 1.163 mmol, 1.1 eq.). After 1 min, a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of oxalyl chloride (181 µL, 2.11 mmol, 2.0 eq.) in DCM (10 mL) was added a solution of DMSO (300 µL, 4.23 mmol, 4 eq.) in DCM (1 mL) at –78 °C. After 20 min, a solution of the alcohol in DCM (8 mL) was added. After 20 min triethylamine is added (733 µL, 5.29 mmol, 5.0 eq.). After 10 min, the reaction was allowed to warm to room temperature. After 30 min, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the aldehyde in DCM (15 mL) was added triethylamine (440 µL, 3.17 mmol, 3 eq.) and freshly distilled TIPSOTf (510 µL, 1.9 mmol, 1.5 eq.). After 15 h, a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by

ethyl acetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 9/1) to yield a pale yellow oil (430 mg, 75% on 3 steps).

$[\alpha]_D^{22}$ = + 36 ° (*c* 0,5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 diastereomers δ (ppm): 6.29–6.21 (m, 1H, HC=C**H**OTIPS) 5,80 (m, 0,45H, C**H**SEt), 5,45 (m, 0,40H, C**H**SEt), 5,16–4.88 (m, 0.76H, **H**C=CHOTIPS), 4,73–4,63 (m, 0.25H, HC=C**H**OTIPS), 4.55–4.47 (m, 0.31H, HC=C**H**OTIPS), 4,36–4,29 (m, 1H, C**H**NBoc), 4,00–3.72 (m, 3H, OC**H$_2$**C**H**NCO), 3,12–2,97 (m, 0.26H, C**H$_2$**CH=CHOTIPS), 2,89–2,73 (m, 0.59H, C**H$_2$**CH=CHOTIPS), 2.72–2.40 (m, 2,47H, C**H$_2$**CH=CHOTIPS and SCH_2CH_3), 2,34–2,22 (m, 0.41H, C**H$_2$**CH=CHOTIPS) 1,57–1,50 (s, 6H, CH**Me$_2$**), 1,43 (m, br, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$), 1,24 (t, *J* = 7.3 Hz, SCH_2CH_3), 1.03–0.94 (m, 21H, OSi(***i*-Pr**)$_3$).

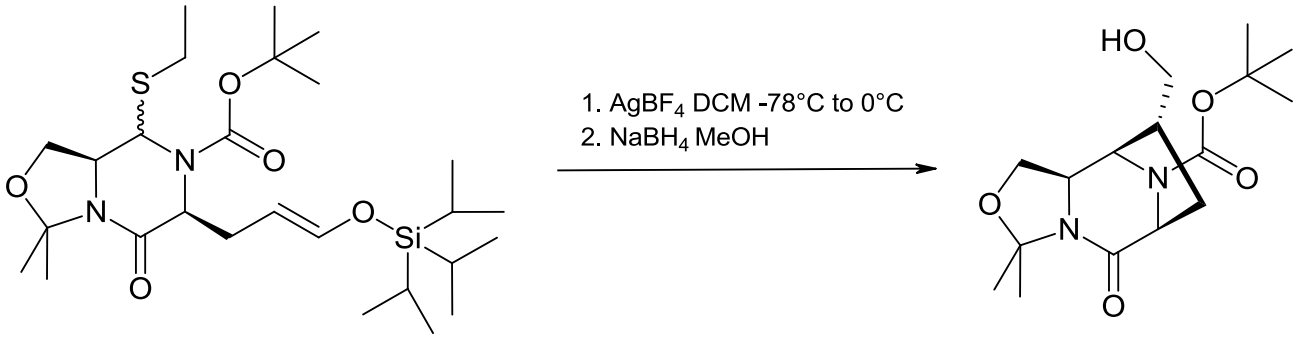
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 diastereomers δ (ppm): 164.7, 164.5, 141.7, 141.5, 139.7, 139.1, 108.5, 107.7, 107.6, 106.5, 95.4, 95.3, 81.7, 78.3, 66.3, 66.2, 65.1, 59.2, 59.1, 57.3, 56.7, 56.3, 55.9, 55.7, 55.6, 55.2, 28.2, 25.7, 25.5, 24.6, 23.3, 23.2, 23.0, 17.7, 12.0.

IR (cm^{-1}): 2943, 2867, 1694, 1659, 1367, 1333, 1294, 1254, 1165, 1115, 1093, 923, 882, 765, 686, 662.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{27}H_{50}N_2O_5SSiNa$ $[M+Na]^+$: (M/z) 565.3107, found 565.3129.

***

((6*S*,8a*S*)–*tert*–butyl–8–(andhylthio)–6–(3–hydroxypropyl)–3,3–dimandhyl–5–oxotandrahydro–1H–oxazolo[3,4–a]pyrazine–7(3H)–carboxylate 201



MW = 326.2 g/mol

$C_{16}H_{26}N_2O_5$

To a solution of the silyl enol ether **198** (56 mg, 0.103 mmol) in DCM (1 mL) was added $AgBF_4$ (22 mg, 0.114 mmol, 1.1 eq.) at -78 °C. The reaction was allowed to warm to 0 °C and after 30 min a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

The residue is dissolve methanol (1 mL) and $NaBH_4$ (8 mg, 0.206 mmol, 2 eq.) was added at 0 °C. After 20 minutes a solution of ammonium chloride (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted by ethyl acetate (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/acetone 7/3) to yield a colourless oil (18 mg, 54%).

$[\alpha]_D^{22} = -91$ ° (*c* 1.8, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.54–4.32 (m, 2H, NCOC**H**NBOC) 4.17–4.10 (m, 1H, C**H**CH_2O), 4.05 (d, J = 5.6 and 8.5 Hz, 1H, C**H$_2$**O), 3.65–3.55 (m, 2H, C**H$_2$**O and C**H$_2$**OH), 3.51–3.42 (m, 1H, C**H$_2$**OH), 2.45–2.34 (m, 1H, C**H**CH_2OH), 2.19 (s, 1H, O**H**),

2.18–2.06 (m, 1H, C**H₂**CHCH₂OH), 2.02–1.91 (m, 1H, C**H₂**CHCH₂OH), 1.56 (s, 6H, CH**Me₂**), 1.43 (s, 9H, NHCO₂C(C**H₃**)₃).

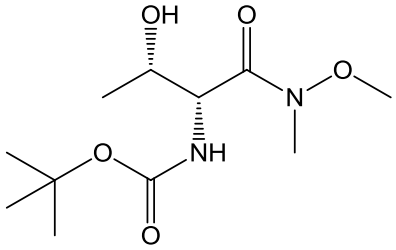
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.4, 165.3, 95.3, 93.9, 65.2, 64.9, 64.5, 59.5, 55.0, 38.0, 35.1, 28.3, 25.9, 23.4.

IR (cm^{-1}): 3408, 2978, 2935, 1699, 1669, 1651, 1454, 1393, 1367, 1326, 1301, 1253, 1168, 1153, 1110, 1077, 1054, 935, 828.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{26}H_{27}N_2O_5$ $[M+H]^+$: (M/z) 327.1920, found 327.1909.

*****

tert–butyl (2R, 3S)–3–hydroxy–1–(methoxy(methyl)amino)–1–oxobutan–2–ylcarbamate



MW = 262.2 g/mol

$C_{11}H_{22}N_2O_5$

To a solution of D–threonine (3.5 g, 29.4 mmol) in dioxane (60 mL) were added a saturated solution of sodium bicarbonate (60 mL) and di–*tert*–butyl dicarbonate (7.05 g, 32.3 mmol, 1.1 eq.) at room temperature. The solution was stirred for 24 h. After this period, an aqueous 3 M hydrochloric acid was added until the pH reaches 3. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated.

The residue was dissolved in Dichloromethane and *N,O*–dimethylhydroxylamine hydrochloride (3 g, 30.9 mmol, 1.05 eq.), *N*–methylmorpholine (3.4 mL, 30.9 mmol, 1.05 eq.) and EDCI (5.9 g, 30.5 mmol, 1.05 eq.) were added at –15 °C. After 1 h at this temperature, a cooled solution of hydrochloric acid 1 M was added. The aqueous layer was extracted by dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: dichloromethane/methanol 15:1) to yield a colorless oil (7.75 g, > 99 %).

$[\alpha]_D^{26}$ = + 14 ° (*c* 2.1, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, N**H**), 4.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 4.07 (dq, *J* = 2.2 and 6.4 Hz, 1H, C**H**OH), 3.76 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.21 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.96 (bs, 1H, O**H**), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOH).

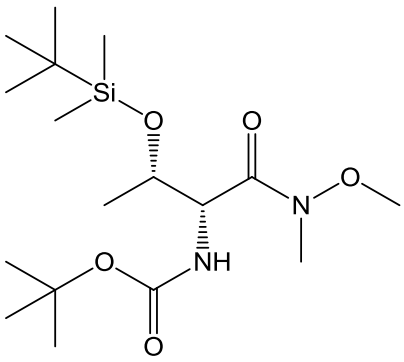
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 172.3 (IV), 156.2 (IV), 79.9 (IV), 67.8 (III), 61.7 (I), 54.1 (III), 32.1 (I), 28.4 (I), 19.4 (I).

IR (cm^{-1}): 3437, 3023, 3015, 2981, 2928, 1707, 1651, 1498, 1392, 1368, 1304, 1237, 1165, 1059, 993, 878.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{11}H_{22}N_2O_5+Na]^+$: (M/z) 285.1426, found 285.1444.

***

tert–butyl (5R, 6S)–3,6,8,8,9,9–hexamethyl–4–oxo–2,7–dioxa–3–aza–8–siladecan–5–ylcarbamate 218



MW = 376.2 g/mol

$C_{17}H_{36}N_2O_5Si$

To a solution of the alcohol in DMF were added imidazole (2.59 g, 38.0 mmol, 1.5 eq.) and *tert*–butyldimethylsilyl chloride (4.97 g, 33.0 mmol, 1.3 eq.). After 15 h, water was added (100 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: heptane/ethyl acetate 90:10 to 80:20) to yield a colorless oil (9.5 g, 99 %).

$[\alpha]_D^{26}$ = – 10 ° (*c* 3.2, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, N**H**), 4.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 4.26–4.20 (m, 1H, C**H**OTBS), 3.75 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.19 (s, 3H, NC**H$_3$**), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOTBS), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.01 (s, 3H, SiC**H$_3$**), – 0.02 (s, 3H, SiC**H$_3$**).

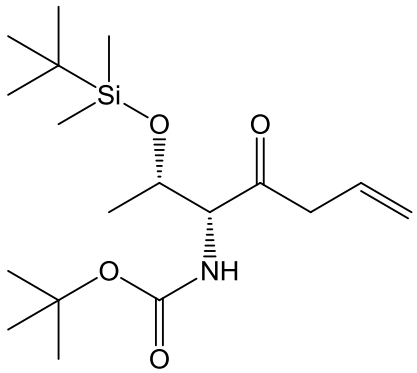
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 171.0 (IV), 156.4 (IV), 79.6 (IV), 68.4 (III), 61.5 (I), 56.7 (III), 32.2 (I), 28.5 (I), 25.9 (I), 21.3 (I), 18.1 (IV), – 4.5 (I), – 4.9 (I).

IR (cm^{-1}): 3442, 3021, 3011, 2932, 2858, 1705, 1690, 1500, 1391, 1368, 1308, 1257, 1169, 1099, 1068, 993.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{17}H_{36}N_2O_5Si+Na]^+$: (M/z) 399.2291, found 399.2287.

***

tert–butyl (2*S*, 3*R*)–2–(*tert*–butyldimethylsilyloxy)–4–oxohept–6–en–3–ylcarbamate 229



MW = 326.2 g/mol

$C_{18}H_{35}NO_6Si$

To a solution of the amide 218 (1 g, 2.66 mmol) in anhydrous THF was added a 1 M solution of allyl magnesium bromide in diethyl ether at –78 °C (5.32 mL, 5.32 mmol, 2 eq.). After 1 h at this temperature, a saturated solution of ammonium chloride was added (30 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: heptane/ethyl acetate 90:10) to yield a colorless oil (740 mg, 78 %).

$[\alpha]_D^{24}$ = – 26 ° (*c* 2.8, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.3 and 6.9 Hz, 1H, CH_2CH=CH_2), 5.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, N**H**), 5.17 (dq, *J* = 10.3 et 1.3 Hz, 1H, CH_2CH=C**H$_2$**), 5.09 (dq, *J* = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, CH_2CH=C**H$_2$**), 4.37 (qd, *J* = 6.2 and

2.1 Hz, 1H, C**H**OTBS), 4.15 (dd, *J* = 8.6 and 2.1 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.39 (ddt, *J* = 18.0, 6.7 and 1.3 Hz, 1H, C**H$_2$**CH=CH$_2$), 3.26 (ddt, *J* = 18.0, 6.9 and 1.3 Hz, 1H, CH$_2$CH=C**H$_2$**), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOTBS), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.05 (s, 3H, SiC**H$_3$**), 0.02 (s, 3H, SiC**H$_3$**).

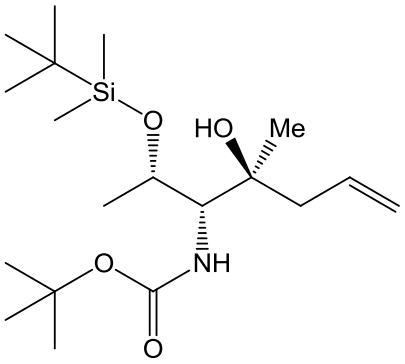
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 207.3 (IV), 156.0 (IV), 130.1 (I), 119.0 (II), 80.0 (IV), 68.7 (III), 64.9 (I), 45.5 (II), 28.5 (I), 25.9 (I), 20.4 (I), 18.0 (IV), – 4.3 (I), – 4.9 (I).

IR (cm^{-1}): 2958, 2929, 2897, 2856, 1710, 1489, 1365, 1314, 1257, 1168, 1062, 1012, 961, 836, 807, 777, 668.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{18}H_{35}NO_4Si+Na]^+$: (M=z) 380.2233, found 380.2246.

***

tert–butyl (2*S*, 3*R*, 4*S*)–2–(*tert*–butyldimethylsilyloxy)–4–hydroxy–4–methylhept–6 en–3–ylcarbamate 230



MW = 373.3 g/mol

$C_{19}H_{39}NO_4Si$

To a solution of the ketone **229** (1.4 g, 3.92 mmol) in anydrous THF (6 mL) was added at 0 °C a solution 3 M of methyl magnesium bromide in diethyl ether (5.2 mL, 15.7 mmol, 4 eq.). After 1 h, the analysis of the reaction by TLC showed a mixture of the tertiary alcohol and the starting material with a composition which didn't changed with time. A saturated solution of ammonium chloride (25 mL) and water (25 mL) were added. After separation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over

sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: heptane/ethyl acetate 90:10) to yield a colorless oil (635 mg, 43 % – 76% on 3 cycles).

$[\alpha]_D^{24}$ = – 17 ° (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm): 5.85 (dddd, *J* = 16.8, 10.5, 8.2 and 6.3 Hz, 1H, CH_2CH=CH_2), 5.19–5.07 (m, 3H CH_2CH=C**H$_2$** and N**H**Boc), 4.48 (qd, *J* = 6.2 and 1.7 Hz, 1H, C**H**OTBS), 3.66 (bs, 1H, O**H**), 3.36 (dd, *J* = 10.1 and 1.7 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 2.45 (ddt, *J* = 13.9, 6.3 and 1.5 Hz, 1H, C**H$_2$**CH=CH_2), 2.33 (dd, *J* = 13.9 and 8.4 Hz, 1H, C**H$_2$**CH=CH_2), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOTBS), 1.13 (s, 3H, C**H$_3$**COH), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu TBS), 0.16 (s, 3H, SiC**H$_3$**), 0,15 (s, 3H, SiC**H$_3$**).

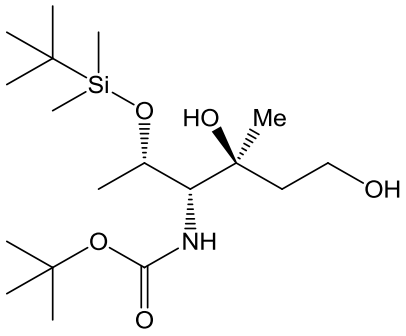
^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 158.9 (IV), 133.9 (I), 118.4 (II), 79.3 (IV), 75.3 (IV), 69.7 (III), 59.3 (III), 45.4 (II), 28.6 (I), 26.0 (I), 23.9 (I), 21.4 (I), 18.0 (IV), – 2.8 (I), – 4.6 (I).

IR (cm^{-1}): 3452, 2978, 2958, 2930, 2857, 1716, 1495,1366, 1255, 1171, 1059, 945, 906, 838, 777.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{19}H_{39}NO_4Si+Na]^+$: (M/z) 396.2546, found 396.2537.

***

tert–butyl (2_S_, 3_R_, 4_S_)–2–(_tert_–butyldimethylsilyloxy)–4,6–dihydroxy–4–methylhexan–3–ylcarbamate 233



MW = 377.3 g/mol

$C_{18}H_{39}NO_5Si$

In a solution of the alkene **230** (500 mg, 1.61 mmol) in dichloromethane (15 mL) was bubbled ozone at –78 °C until observation of a blue color, then argon is bubbled until total discoloration (20 min). Then a solution of sodium borohydride (407 mg, 10.7 mmol, 8 eq.) in a mixture of ethanol/water 1:1 (2 mL) was added slowly and dichloromethane was evaporated by heating at 50 °C for 30 min. After cooling, a 1 M aqueous solution of hydrochlroric acid (20 mL) was added. This aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was directly engaged in the next step without further purification.
Only a few sample of the residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ethyl acetate 90:10 to pure ethyl acetate) to analysis.

$[\alpha]_D^{26}$ = – 2 ° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.51 (qd, *J* = 6.1 and 1.6 Hz, 1H, C**H**OTBS), 4.15 (m, 1H, C**H$_2$**OH), 4.03 (m, 1H), 3.84–3.79 (m, 1H, C**H$_2$**OH), 3.36 (dd, *J* = 10.0 and 1.6 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 2.86 (bs, 1H,), 2.07–1.98 (m, 1H, C**H$_2$**CH_2OH), 1.67–1.58 (m, 1H, C**H$_2$**CH_2OH), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.21 (s, 3H, C**H$_3$**COH), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOTBS), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 0.16 (s, 3H, SiC**H$_3$**), 0.15 (s, 3H, SiC**H$_3$**).

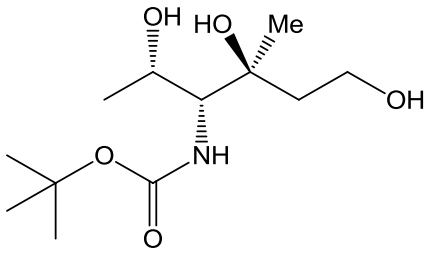
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 157.2 (IV), 79.6 (IV), 77.4 (IV), 69.0 (III), 60.8 (III), 59.8 (II), 40.3 (II), 28.5 (I), 26.0 (I), 23.2 (I), 21.8 (I), 18.0 (IV), – 3.0, – 4.4.

IR (cm^{-1}): 3434, 2885, 2956, 2931, 2858, 1719, 1700, 1693, 1499, 1391, 1366, 1307, 1254, 1171, 1125, 1058, 940, 837, 777.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{18}H_{39}NO_5Si+Na]^+$: (M/z) 400.2495, found 400.2513.

***

tert–butyl (2_S_, 3_R_, 4_S_)–2,4,6–trihydroxy–4–methylhexan–3–ylcarbamate 234



MW = 263.2 g/mol

$C_{12}H_{25}NO_5$

To a solution of the crude silyl ether **233** in THF (20 mL) was added a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (2 mL, 2 mmol, 1.5 eq.). After 3 h, a saturated solution of sodium hydrogen carbonate was added (20 mL). This aqueous layer was extracted by ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with ammonium chloride (20mL) and, brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: dichloromethane/methanol 95:5) to yield a colorless oil (257 mg, 73 % on two steps).

$[\alpha]_D^{26}$ = + 1 ° (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.45 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_3C**H**OH), 4.02 (td, *J* = 10.4 and 3.9 Hz, 1H, CH_2C**H_2**OH), 3.91–3.85 (m, 1H, CH_2C**H_2**OH), 3.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.02 (bs, 3H, O**H** × 3), 2.18–2.09 (m, 1H, C**H_2**CH_2OH), 1.62 (dt, *J* = 14.3 and 3.9 Hz, 1H, C**H_2**CH_2OH), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.27 (s, 3H, C**H_3**COH), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, C**H_3**CHOH).

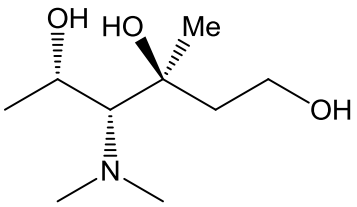
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 157.1 (IV), 79.5 (IV), 77.4 (IV), 66.6 (III), 59.9 (III), 59.9 (II), 39.8 (II), 28.5 (I), 23.6 (I), 20.6 (I).

IR (cm^{-1}): 3389, 2977, 2938, 1689, 1510, 1503, 1367, 1250, 1169, 1054, 985, 875, 668.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_{12}H_{25}NO_5+Na]^+$: (M/z) 286.1630, found 286.1629.

***

(3*S*, 4*R*, 5*S*)–4–(dimethylamino)–3–methylhexane–1,3,5–triol <u>236</u>



MW = 191.2 g/mol

$C_9H_{21}NO_3$

To a siolution of the triol **<u>234</u>** (10 mg, 38.0 µmol) in methanol, was added a 1.25 M solution of hydrochloric acid in methanol (400 µL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h a room temperature and concentrated. The residue was dissolve in methanol, a 37% aqueous solution of formaldehyde (57 µL, 760 µmol, 20 eq.) and sodium cyanoborohydride (7 mg, 114 µmol, 3 eq.) were added. Some drops of acetic acid were added to adjust the pH at 5. After 8 h, acetic acid was added (100 µL) and the solution was stirred for 1 h, then a 1 M aqueous solution of potassium hydroxide was added (5 mL). The aqueous layer was extracted by ethyl acetate (6 x 5 mL). The combined organic layer were dried on potassium carbonate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: pure dichloromethane to dichloromethane/methanol 50:50) to yield a colorless oil (6.3 mg, 90 %).

$[\alpha]_D^{24}$ = – 9 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

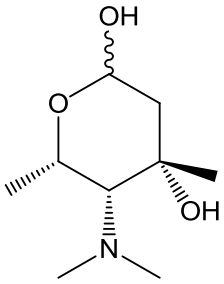
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4.75 (dt, *J* = 11.0 and 4.4 Hz, 1H, C**H$_2$**OH), 4.18 (dq, *J* = 7.7 and 6.3 Hz, 1H, C**H**OH), 4.03 (td, *J* = 11.0 and 2.9 Hz, 1H, C**H$_2$**OH), 2.64 (s, 6H, N(C**H$_3$**)$_2$), 2.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H C**H**NMe$_2$), 1.96 (ddd, *J* = 14.2, 10.6 and 4.4 Hz, 1H, C**H$_2$**CH_2OH), 1.46 (ddd, *J* = 14.2, 4.0 and 2.9 Hz, 1H, C**H$_2$**CH_2OH), 1.35 (s, 3H, C**H$_3$**COH), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, C**H$_3$**CHOH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$,75 MHz) δ (ppm): 77,5 (III), 74,9 (IV), 67,5 (III), 60,1 (II), 44,5 (I), 38,7 (II), 26,0 (I), 23,7 (I).

IR (cm^{-1}): 3350, 2966, 2927, 2796, 1456, 1372, 1133, 1110, 1050, 1023, 987, 878.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_9H_{21}NO_3+H]^+$: (M/z)192.1600, found 192.1603.

lemonose: (4*S*,5*R*,6*S*)–5–(dimethylamino)–4,6–dimethyltetrahydro–*2H*–pyran–2,4–diol 237



MW = 189.1 g/mol

$C_9H_{19}NO_3$

To a solution of the triol **235** (20 mg, 105 µmol) in DMSO (1 mL) was added trifluoroacetic acid (8,5 µL, 115 µmol, 1.1 eq.). After 5 min, IBX (35 mg, 125 µmol, 1.2 eq.) was added and stirring was continued for 2 h at room temperature. A saturated solution of sodium bicarbonate (5 mL) was added and extracted by ethyl acetate (4 x 5 mL). The combined organic layer were dried on potassium carbonate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (eluant: dichloromethane/methanol/ammonia 93:6:1) to yield a colorless oil (19 mg, 95 %).

$[\alpha]_D^{22}$ = – 154.3 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, mixture of anomers α/β 3:2) δ (ppm): 5.39–5.37 (m, 1H, OC**H**OH), 4.77 (dd, *J* = 10.0 and 2.6 Hz, 1H, OC**H**OH), 4.50 (qd, *J* = 6.9 and 2.5 Hz, 1H,OC**H**CH_3), 3.92 (qd, *J* = 6.8 and 2.6 Hz, 1H, OC**H**CH_3), 2.72 (s, 6H, N(C**H$_3$**)$_2$), 2.68 (s, 6H, N(C**H$_3$**)$_2$), 2.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C**H**NMe_2), 2.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C**H**NMe_2), 1.97 (dd, *J* = 13.3 and 2.6 Hz, 1H, C**H$_2$**C(O)OH), 1.87–1.86 (m, 2H, C**H$_2$**C(O)OH), 1.66 (dd, *J* = 13.3 and 10.0 Hz, 1H, C**H$_2$**C(O)OH), 1.46 (s, 3H,C**H$_3$**COH), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CHO), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CHO), 1.30 (s, 3H, C**H$_3$**COH).

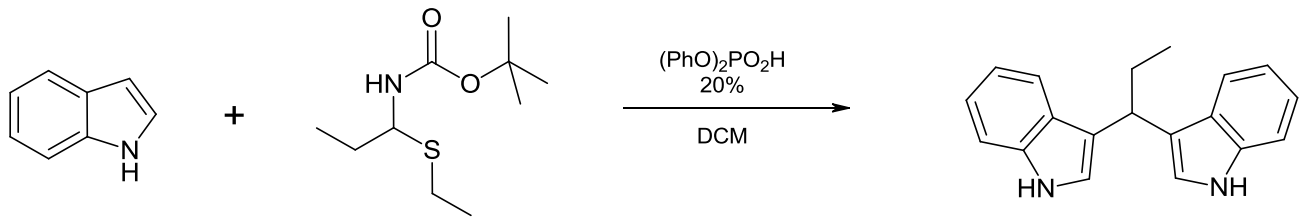
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, mixture of anomers) δ (ppm): 95.2, 92.4, 71.2, 69.5, 68.9, 68.4,
66.3, 65.5, 53.6, 45.1, 45.0, 41.0, 29.9, 29.7, 27.9, 19.3, 19.2.

IR (cm^{-1}): 3357, 2864, 2822, 1456, 1457, 1365, 1259, 1167, 1111, 1069, 1055, 1041, 1020, 998, 950, 911.

HRMS (ESI TOF) require for $[C_9H_{19}NO_3+H]^+$: (M/z) 190.1443, found 190.1439.

*****

3,3'-(3-phenylpropane-1,1-diyl)bis(1H-indole)



MW = 274.4 g/mol

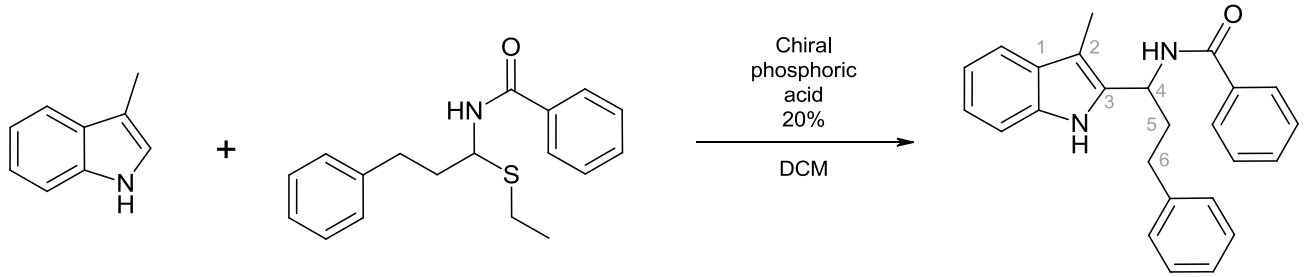
$C_{19}H_{18}N_2$

In a dry test tube is weighted indole (24 mg, 0.2 mmol, 2 eq.), α–aminosulfide (30 mg, 0.1 mmol) and diphenyl phosphate (5 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.). After 48 h, the reaction was directly purified by preparative TLC (eluent: heptane/ ethyl acetate 7/3) to yield a brown oil (36 mg, 93%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.91 (s, 2H, N**H** indole), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C**H**ar), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C**H**ar), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C**H**ar), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C**H**ar), 7.03 (s, 2H, C**H**ar), 4.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C**H**CH_2CH_3), 2.28 (quintuplet, *J* = 7.3 Hz, 2H, CHC**H$_2$**CH_3), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CHCH_2C$**H$_3$**) ppm.

***

N–(1–(3–methyl–1H–indol–2–yl)–3–phenylpropyl)benzamide 418



MW = 368.5 g/mol

$C_{25}H_{24}N_2O$

In a dry test tube were weighted skatole (88 mg, 0.668 mmol, 2 eq.), α–aminosulfide (100 mg, 0.334 mmol) and the corresponding phosphoric acid (0.067 mmol, 0.2 eq.). After 48 h, the reaction was directly purified by preparative TLC (eluent: heptane/ ethyl acetate 7/3 to yield a colourless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10,56 (s, 1H, N**H** indole), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H, N**H** amide), 7,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, C**H**ar), 7,58–7,42 (m, 4H, C**H**ar), 7,36–7,17 (m, 6H, C**H**ar), 7,06 (dd, *J* = 1,1 and 7,0 Hz, 1H, C**H**ar), 6,97 (dd, *J* = 1,1 and 7,5 Hz, 1H, C**H**ar), 5,40 (q, *J* = 7,95 Hz, 1H, C**H**NHBz), 2,75–2,54 (m, 2H, C**H$_2$**Ph), 2,46–2,27 (m, 2H, C**H$_2$**CH$_2$Ph), 2,23 (s, 3H, Me) ppm.

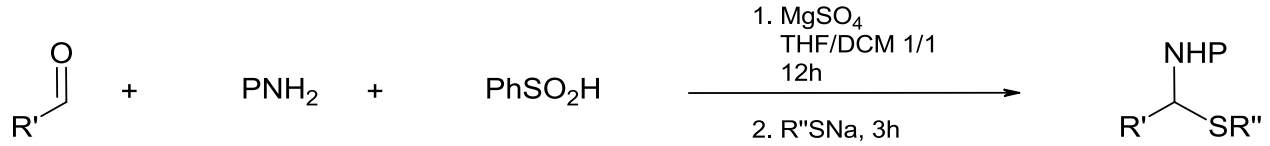
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): 165.6 (IV, **C** amide), 141.4 (IV), 135.5 (IV, **C**$_3$), 135.2 (IV), 134.5 (IV), 131.2 (IV), 128.4 (IV, **C**$_1$), 128.3 (2 x III), 128.2 (2 x III), 127.3 (2 x III), 125.8 (III), 120.7 (III), 118.2 (III), 118.0 (III), 111.0 (III), 105.8 (IV, **C**$_2$), 45.3 (III, **C**$_4$), 36.0 (II, **C**$_5$), 32.1 (II, **C**$_6$), 8.4 (I, Me) ppm.

IR (cm^{-1}): 3306, 3058, 2914, 1628, 1614, 1577, 1533, 1488, 1338, 1293, 1237, 739, 692.

HMRS (ESI TOF) require for $C_{25}H_{24}N_2ONa$ $[M+Na]^+$: (M/z) 391.1786, found 391.1802.

***

General procedures for α–amidosulfides 405 synthesis



Procedure A: One–pot synthesis of α–amidosulfides from aldehydes and amines

A flask equipped with a stirring bar and charged with anhydrous magnesium sulfate (0.83 eq.) was placed under vacuum and flame–dried. Once cool, benzenesulfinic acid (1.2 eq.) and the appropriate amine (1.2 eq.) were added and the flask was purged with argon. The solids were dissolved in a 1:1 mixture of THF and DCM (0.1 M). Then, the appropriate aldehyde (1.0 eq.) was added dropwise and the solution was left to stir overnight at room temperature. Sodium thiolate (2.0 eq.) was then added in one portion and the solution was left to stir for an additional 3 hours, during which time the sodium sulfinate precipitated as a white solid. This residue was removed by filtration and washed three time with a large volume of Et_2O. The solvent was removed under vacuum to give the product as a pale yellow or colourless oil. Crude product was purified by column chromatography on neutral aluminium oxyde and dried *in vacuo* to afford the desired product as a white crystalline solid.

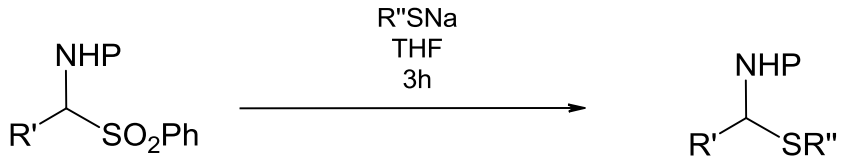
Procedure B: Sequential one–pot synthesis of α–amidosulfides from aldehydes and amines

A flask equipped with a stirring bar and charged with anhydrous magnesium sulfate (0.83 eq.) was placed under vacuum and flame–dried. Once cool, benzenesulfinic acid (1.2 eq.) and the appropriate amine (1.2 eq.) were added and the flask was purged with argon. The solids were dissolved in DCM (0.1 M). Then, the appropriate aldehyde (1.0 eq.) was added dropwise and the solution was left to stir overnight at room temperature. DCM was then removed under vacuum and the residue was dried in vacuo. This residue is dissolved in THF (0.1 M), and sodium thiolate (2.0 eq.) was then added in one portion. The solution was left to stir for an additional 3 hours, during which time the sodium sulfinate precipitated as a white solid. This residue was

removed by filtration and washed three times with a large volume of Et_2O. The solvent was removed under vacuum to give the product as a pale yellow or colourless oil. Crude product was purified by column chromatography on neutral aluminium oxyde and dried *in vacuo* to afford the desired product as a white crystalline solid.

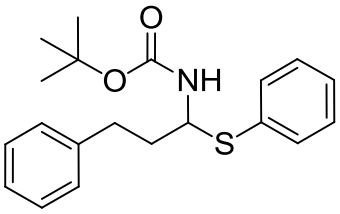
Procedure C: a two–step synthesis of α–amidosulfides

- **Synthesis of α–amidosulfides from α–amidosulfones.**



To a stirred suspension of α–amidosulfone (1 eq.) in THF (0.1 M) was added sodium thiolate (1.2 eq.) in one portion. The solution was left to stir at room temperature for 3 hours, during which time the sodium sulfinate precipitated as a white solid. This residue was removed by filtration and washed three times with a large volume of Et_2O. The solvent was removed *in vacuo* to give the product as a white solid. This product was usually clean and can be used without further purification, or else it can be purified by column chromatography on neutral aluminium oxide to afford the desired product as a white crystalline solid.

tert-butyl (3-phenyl-1-(phenylthio)propyl)carbamate 405b



MW = 343.2 g/mol

$C_{20}H_{25}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 231 mg (77%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 74–75 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.05–7.45 (m, 10H, H_{ar}), 5.04–5.09 (m, 1H, BocHNC**H**SPh), 4.25 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, N**H**), 2.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, PhC**H$_2$**), 1.84–2.07 (m, 2H, $PhCH_2C$**H$_2$**), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu).

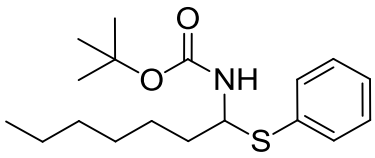
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 154.5 (C_q), 140.8 (C_q), 133.7 (CH), 132.5 (C_q), 128.9 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.8 (CH), 126.1 (2 × CH), 58.7 (CH), 79.9 (C_q), 32.7 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.3 (3 × CH_3).

IR (cm^{-1}): 3278, 2925, 2857, 1673, 1521, 1366, 1295, 1249, 1161, 1046, 1023.

HRMS (ESI TOF): m/z = 366.1504 $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{25}NO_2SNa$ requires 366.1504.

***

tert-butyl (1-(phenylthio)heptyl)carbamate 405j



MW = 323.2 g/mol

$C_{18}H_{29}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 219 mg (73%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 48–49 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.19–7.44 (m, 5H, H_{ar}), 5.04–5.07 (m, 1H, NocHNC**H**SPh), 4.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, N**H**), 1.20–1.75 (m, 10H, CHC**H$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$**CH_3), 1.25 (s, 9H, *t*-Bu), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2CH_2).CH

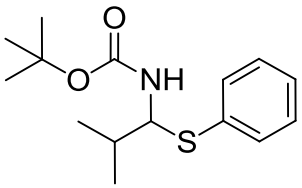
^{13}C NMR ($CDCl_{3CH}$, 75 MHz) δ (ppm): 154.5 (C_q). 133.4 (2 × CH), 132.9 (C_q), 128.8 (2 × CH), 127.6 (CH), 79.7 (C_q), 59.1 (CH), 36.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.2 (3 × CH_3), 26.2 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3333, 2956, 2928, 2857, 1698, 1494, 1366, 1243, 1165, 1044, 102.

HRMS (ESI TOF): m/z = 346.1828 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{29}NO_2SNa$ requires 346.1817.

***

tert-butyl (2-methyl-1-(phenylthio)propyl)carbamate 405h



MW = 281.1 g/mol

$C_{15}H_{23}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 207 mg (69%) of a white solid using procedure A.

Melting point: 108–109 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.37–7.41 (m, 2H, H_{ar}), 7.13–7.25 (m, 3H, H_{ar}), 4.98–5.02 (dd, J = 8.0 and 10.5 Hz, 1H, BocHNC**H**SPh), 4.65 (d, J = 10.5 Hz, 1H, N**H**), 1.94–1.98 (m, 1H, C**H**Me_2), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C**H$_3$**CH), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C**H$_3$**CH),

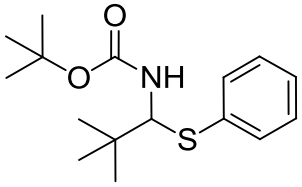
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 154.9 (C_q), 133.4 (C_q), 132.7 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.3 (CH), 79.7 (C_q), 64.9 (CH), 33.9 (CH), 28.2 (3 × CH_3), 19.5 (CH_3), 18.2 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3284, 2969, 2930, 1675, 1530, 1364, 1304, 1250, 1164, 1095, 1025.

HRMS (ESI TOF): m/z = 304.1356 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{23}NO_2SNa$ requires 304.1347.

***

tert-butyl (2,2-dimethyl-1-(phenylthio)propyl)carbamate 405i



MW = 295.2 g/mol

$C_{16}H_{25}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxyde using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 129 mg (43%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 105–106 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.39 (dd, J = 1.5 and 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.08–7.22 (m, 3H, H_{ar}), 4.95 (d, J = 10.5 Hz, 1H, BocHNC**H**SPh), 4.65 (d, J = 10.5 Hz, 1H, N**H**), 1.21 (s, 9H *t*-Bu Boc), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu).

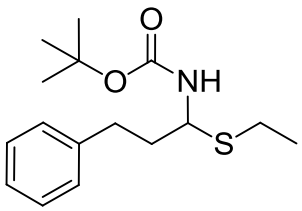
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.0 (C_q), 133.8 (C_q), 132.6 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.1 (CH), 79.6 (C_q), 69.1 (CH), 37.0 (C_q), 28.2 (3 × CH_3), 26.7 (3 × CH_3).

IR (cm^{-1}): 3302, 2962, 2928, 1674, 1523, 1364, 1277, 1167, 1048, 1002.

HRMS (ESI TOF): m/z = 318.1508 $[M+Na]^+$, $C_{16}H_{25}NO_2SNa$ requires 318.1504.

***

tert-butyl (1-(ethylthio)-3-phenylpropyl)carbamate 405a



MW = 295.2 g/mol

$C_{16}H_{25}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/AcOEt (9/1) as eluant to afford 289 mg (96%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 69–70 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.15–7.53 (m, 5H, H_{ar}), 4.96 (dt, *J* = 7.0 and 9.5 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 4.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, PhC**H$_2$**), 2.53–2.75 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.89–2.09 (m, 2H, $PhCH_2C$**H$_2$**), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

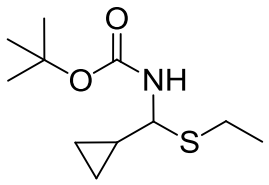
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.1 (C_q), 141.0 (C_q), 128.5 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.1 (CH), 79.8 (C_q), 55.6 (CH), 38.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 28.3 (3 × CH_3), 24.6 (CH_2), 15.1 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3292, 3027, 3017, 2971, 2947, 1738, 1454, 1366, 1229, 1206, 1162, 1024.

HRMS (ESI TOF): m/z = 318.1507 $[M+Na]^+$, $C_{16}H_{25}NO_2SNa$ requires 318.1504.

***

tert-butyl (cyclopropyl(ethylthio)methyl)carbamate 405e



MW = 231.1 g/mol

$C_{11}H_{21}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 234 mg (78%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 45–46 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4.67–4.69 (m, 1H, N**H**), 4.38–4.47 (m, 1H, BocHNC**H**SEt), 2.42–2.65 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**), 0.90–1.03 (m, 1H, C**H**-CH_2CH_2-), 0.27–0.60 (m, 4H, CH-C**H$_2$**C**H$_2$**-).

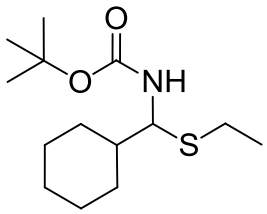
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.0 (C_q), 79.8 (C_q), 59.1 (CH), 28.3 (CH_3), 24.6 (CH_2), 16.7 (CH), 15.0 (3 × CH_3), 4.3 (CH_2), 3.8 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3332, 2977, 2930, 1691, 1498, 1366, 1245, 1167, 1043, 1015.

HRMS (ESI TOF): m/z = 254.1198 $[M+Na]^+$, $C_{11}H_{21}NO_2SNa$ requires 254.1191.

***

tert-butyl (cyclohexyl(ethylthio)methyl)carbamate 405f



MW = 278.2 g/mol

$C_{14}H_{27}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 219 mg (73%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 56–57 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4.79 (dd, *J* = 6.5 and 10.5 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 4.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, N**H**), 2.48–2.70 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.45–1.82 (m, 5H, CHC**H**-C**H$_2$**CH_2CH_2-), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**), 1.06–1.25 (m, 6H, CHCH-CH_2C**H$_2$**C**H$_2$**-).

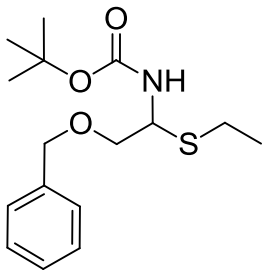
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 153.3 (C_q), 79.6 (C_q), 61.1 (CH), 43.7 (CH), 29.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.3 (3 × CH_3), 26.0 (2 × CH_2), 24.7 (2 × CH_2), 15.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3331, 3016, 2971, 2928, 2854, 1728, 1366, 1217, 1170.

HRMS (ESI TOF): m/z = 296.1651 $[M+Na]^+$, $C_{14}H_{27}NO_2SNa$ requires 296.1660.

***

tert-butyl (2-(benzyloxy)-1-(ethylthio)ethyl)carbamate 405g



MW = 311.2 g/mol

$C_{16}H_{25}N_3O_3S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 204 mg (68%) of a yellow oil, using procedure A.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.18–7.29 (m, 5H, H_{ar}), 5.02–5.12 (m, 2H, Boc**H**NC**H**SEt), 4.44–4.54 (m, 2H, PhC**H$_2$**O), 3.51–3.60 (m, 2H, BnOC**H$_2$**), 2.46–2.70 (m, 2H SC**H$_2$**CH_3), 1.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu).

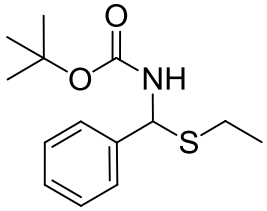
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.0 (C_q), 137.7 (C_q), 128.4 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.7 (CH), 79.9 (C_q), 73.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 55.7 (CH), 28.3 (3 × CH_3), 24.9 (CH_2), 15.1 (CH_3),

IR (cm^{-1}): 3332, 2972, 2929, 2865, 1711, 1495, 1453, 1365, 1327, 1164, 1104, 1016.

HRMS (ESI TOF): m/z = 334.1459 $[M+Na]^+$, $C_{16}H_{25}NO_3SNa$ requires 334.1453.

***

tert-butyl ((ethylthio)(phenyl)methyl)carbamate 405q



MW = 267.1 g/mol

$C_{14}H_{21}N_2O_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 264 mg (88%) of a white solid, using procedure C.

Melting point: 117–118 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.18–7.34 (m, 5H, H_{ar}), 5.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 5.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H, N**H**), 2.47–2.72 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

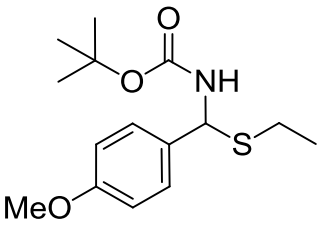
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 14.8 (CH_3), 154.6 (C_q), 139.9 (C_q), 128.7 (2 × CH), 128.0 (CH), 126.2 (2 × CH), 80.2 (C_q), 58.1 (CH), 28.3 (3 × CH_3), 25.6 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3325, 2982, 2928, 1679, 1522, 1369, 1174, 1020.

HRMS (ESI TOF): m/z = 290.1194 $[M+Na]^+$, $C_{14}H_{21}NO_2SNa$ requires 290.1191.

***

tert-butyl (cyclohexyl(ethylthio)methyl)carbamate 405r



MW = 297.1 g/mol

$C_{15}H_{23}N_2O_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 243 mg (81%) of a white solid, using procedure C.

Melting point: 108–109 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 5.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 5.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H, N**H**), 3.72 (s, 3H, OC**H$_3$**), 2.44–2.69 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

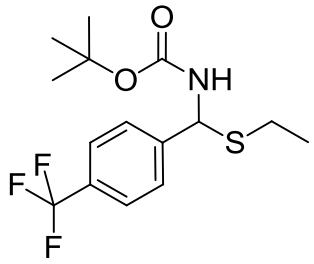
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 159.3 (C_q), 154.6 (C_q), 132.1 (C_q), 127.5 (2 × CH), 114.0 (2 × CH), 80.1 (C_q), 57.6 (CH), 55.3 (CH_3), 28.3 (3 × CH_3), 25.6 (CH_2), 14.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3331, 2971, 2929, 2871, 1692, 1612, 1509, 1366, 1241, 1164, 1033, 1014.

HRMS (ESI TOF): m/z = 320.1301 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{23}NO_3SNa$ requires 320.1296.

***

tert-butyl ((ethylthio)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)carbamate 405s



MW = 335.1 g/mol

$C_{15}H_{20}F_3NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 288 mg (96%) of a white solid, using procedure C.

Melting point: 95–96 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 5.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 5.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H, N**H**), 2.48–2.73 (m, 2H, SC**H_2**CH_3), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H_3**).

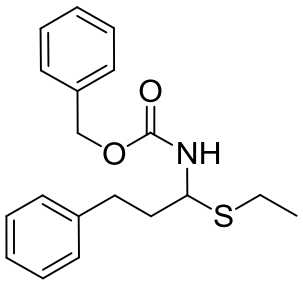
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 154.6 (C_q), 143.8 (C_q), 129.9 (C_q), 126.8 (2 × CH), 125.6 (2 × CH), 122.2 (C_q), 80.6 (C_q), 57.6 (CH), 28.3 (3 × CH_3), 25.7 (CH_2), 14.7 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3336, 3016, 2971, 2945, 1732, 1672, 1509, 1366, 1229, 1159, 1109, 1067, 1018.

HRMS (ESI TOF): m/z = 358.1067 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{20}F_3NO_2SNa$ requires 358.1065.

***

benzyl (1-(ethylthio)-3-phenylpropyl)carbamate 405p



MW = 329.1 g/mol

$C_{19}H_{23}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 270 mg (90%) of **XX** as a white solid, using procedure B.

Melting point: 50–51 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.19–7.42 (m, 10H, H_{ar}), 5.16 (s, 2H, PhC**H_2**), 4.90–5.04 (m, 2H, Boc**H**NC**H**SEt), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H, PhC**H_2**CH_2), 2.51–2.75 (m, 2H, SC**H_2**CH_3), 1.94–2.12 (m, 2H, $PhCH_2C$**H_2**), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H_3**).

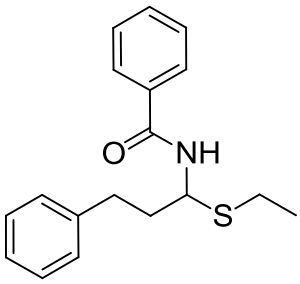
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.7 (C_q), 140.9 (C_q), 136.3 (C_q), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.8 (C_q), 126.1 (CH), 67.0 (CH_2), 56.1 (CH), 38.1 (CH_2), 32.6 (CH_2), 24.7 (CH_2), 15.0 (CH_3),

IR (cm^{-1}): 3320, 3029, 2929, 1707, 1498, 1454, 1363, 1220, 1040, 1028.

HRMS (ESI TOF): m/z = 352.1361 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{23}NO_2SNa$ requires 352.1347.

***

N-(1-(ethylthio)-3-phenylpropyl)benzamide 405k



MW = 299.1 g/mol

$C_{18}H_{21}NOS$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 186 mg (62%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 95–96 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.31–7.47 (m, 3H, H_{ar}), 7.08–7.23 (m, 5H, H_{ar}), 6.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H, N**H**), 5.25 (dt, J = 6.5 and 10.0 Hz, 1H, BzHNC**H**SEt), 2.66–2.85 (m, 2H, PhC**H$_2$**CH_2), 2.44–2.66 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 2.02–2.09 (m, 2H, $PhCH_2$C**H$_2$**), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

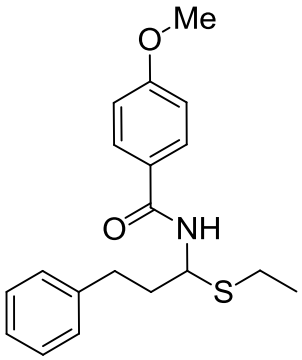
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 166.6 (C_q), 141.0 (C_q), 133.9 (C_q), 131.8 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 126.2 (CH), 54.2 (CH), 37.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.0 (CH_2), 15.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3290, 3061, 3027, 2969, 2926, 1635, 1527, 1489, 1454, 1334, 1049.

HRMS (ESI TOF): m/z = 322.1524 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{21}NO_2SNa$ requires 322.1242.

***

N-(1-(ethylthio)-3-phenylpropyl)-4-methoxybenzamide 405i



MW = 329.1 g/mol

$C_{19}H_{23}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 247 mg (75%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 109–110 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.35–7.19 (m, 5H, H_{ar}), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{ar}), 6.17 (d, J = 9.7Hz, 1H, N**H**), 5.54 (dt, J = 6.6 and 9.8 Hz, 1H, C**H**SEt), 3.88 (s, 3H, OC**H$_3$**), 2.96–2.52 (m, 4H, PhC**H$_2$**CH_2 and SC**H$_2$**CH_3), 2.17 (m, 2H, $PhCH_2C$**H$_2$**), 1.31 (t, J = 7.4, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

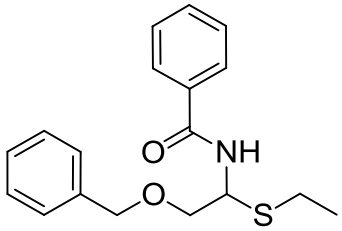
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 166.1 (C_q), 162.4 (C_q), 141.1 (C_q), 128.8 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.1 (CH), 113.8 (2 × CH), 55.4 (CH_3), 54.2 (CH), 37.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.0 (CH_2), 15.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3298, 3018, 2930, 1626, 1604, 1540, 1500, 1455, 1342, 1311, 1251, 1176, 1029, 843, 749, 739, 667, 698.

HRMS (ESI TOF): m/z = 352.1354 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{23}NO_2SNa$ requires 352.1347.

***

N-(2-(benzyloxy)-1-(ethylthio)ethyl)benzamide 405m



MW = 315.1 g/mol

$C_{18}H_{21}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 217 mg (69%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 57–58 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.80 (dd, *J* = 1.1 and 8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.44–7.58 (m, 3H, H**ar**),7.29–7.38 (m, 5H, H**ar**), 6.77 (d, *J* = 9.5 Hz 1H, N**H**), 5.67 (dt, *J* = 4.0 and 9.5 Hz, 1H, BzHNC**H**SEt), 4.64 (s, 2H, PhC**H_2**O), 3.80 (m, 2H, BnOC**H_2**), 2.62–2.85 (m, 2H, SC**H_2**CH_3), 1.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, SCH_2C**H_3**),

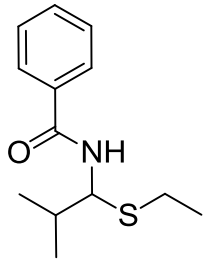
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 166.6 (C_q), 137.6 (C_q), 133.9 (C_q), 131.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 73.4 (CH_2), 72.4 (CH_2), 54.1 (CH_3), 25.3 (CH_2), 15.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3306, 2970, 2862, 1638, 1525,1490, 1366, 1334, 1294, 1125, 1093, 1073, 1029, 1017, 776, 731, 690, 666.

HRMS (ESI TOF): m/z = 338.1190 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{21}NO_2SNa$ requires 338.1191.

***

N-(1-(ethylthio)-2-methylpropyl)benzamide 405n



MW = 237.1 g/mol

$C_{13}H_{19}NOS$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 152 mg (64%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 78–79 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.81–7.85 (m, 2H, H_{ar}), 7.45–7.59 (m, 3H, H_{ar}), 6.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, N**H**), 5.34 (dd, *J* = 5.4 and 10.0 Hz, 1H, BzHNC**H**SEt), 2.52–2.76 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 2.05–2.20 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**), 1.10 (d, *J* = 1.8, 3H, CH(C**H$_3$**$)_2$), 1.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH(C**H$_3$**$)_2$).

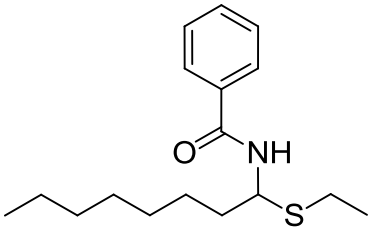
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 166.8 (C_q), 134.1 (C_q), 131.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 60.3 (CH), 33.9 (CH), 24.9 (CH_2), 19.5 (CH_3), 18.7 (CH_3), 15.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3303, 2966, 1632, 1603, 1578, 1526, 1489, 1330, 1312, 1265, 1128, 1047, 801, 743, 692, 653.

HRMS (ESI TOF): m/z = 260.1084 $[M+Na]^+$, 13C1H$_9$NOSNa requires 260.1085.

***

tert-butyl (1-(ethylthio)octyl)carbamate 405o



MW = 293.2 g/mol

$C_{17}H_{27}NOS$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (95/5) as eluant to afford 205 mg (70%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 64–65 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.70–7.74 (m 2H, H_{ar}), 7.34–7.48 (m, 3H, H_{ar}), 6.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H, N**H**), 5.37 (m, 1H, BzHNC**H**SEt), 2.42–2.68 (m, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.61–1.77 (m, 2H, CHC**H$_2$**), 1.40 (m, 2H, $CHCH_2C$**H$_2$**), 1.21 (m, 11H, SCH_2C**H$_3$** and $CHCH_2CH_2C$**H$_2$C H$_2$C H$_2$C H$_2$**CH_3), 0.80 (m, 3H, C**H$_3$**).

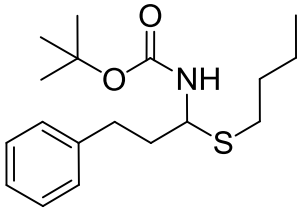
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)CH δ (ppm): 166.6 (C_q), 134.1 (C_q), 131.7 (CH), 128.7 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 54.4 (CH_3), 36.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 15.0 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3288, 2956, 2925, 2854, 1632, 1523, 1489, 1466, 1336, 1309, 1265, 1150, 1133, 775, 697, 660.

HRMS (ESI TOF): m/z = 316.1718 $[M+Na]^+$, $C_{17}H_{27}NOSNa$ requires 316.1711.

***

tert-butyl (1-(butylthio)-3-phenylpropyl)carbamate 405c



MW = 323.2 g/mol

$C_{18}H_{29}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 232 mg (77%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 60–61 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.27–7.35 (m, 2H, H_{ar}), 7.19–7.21 (m, 3H, H_{ar}), 4.93 (dd, J = 7.5 and 10.0 Hz, 1H, BocHNC**H**SEt), 4.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H, N**H**), 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H, PhC**H$_2$**CH_2), 2.49–2.74 (m, 2H, SC**H$_2$**$CH_2CH_2CH_3$), 1.90–2.08 (m, 2H, $PhCH_2$C**H$_2$**), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26–1.68 (m, 4H, SCH_2C**H$_2$**C**H$_2$**CH_3), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2$C**H$_3$**).

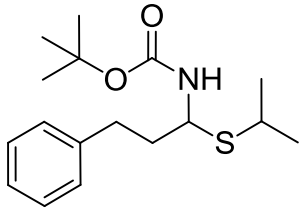
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.1 (C_q), 141.1 (C_q), 128.4 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 126.0 (CH), 79.8 (C_q), 55.8 (CH), 38.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.3 (3 × CH_3), 22.1 (CH_2), 13.6 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3331, 3027, 2954, 2970, 2862, 1708, 1496, 1455, 1366, 1217, 1163, 1044, 1021.

HRMS (ESI TOF): m/z = 346.1833 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{29}NO_2SNa$ requires 346.1817.

***

tert-butyl (1-(*iso*-propylthio)-3-phenylpropyl)carbamate 405d



MW = 309.2 g/mol

$C_{17}H_{27}NO_2S$

Purification by flash chromatography on neutral aluminium oxide using Heptane/EtOAc (9/1) as eluant to afford 225 mg (75%) of a white solid, using procedure A.

Melting point: 72–73 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.08–7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.79–4.93 (m, 1H, BocHNC**H**SBu), 4.51–4.71 (m, 1H, N**H**), 2.88–3.06 (m, 1H, SC**H**$(CH_3)_2$), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2H, PhC**H$_2$**CH_2), 1.78–1.98 (m, 2H, PhC**H$_2$**CH_2), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H, SCH(C**H$_3$**$)_2$) 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H, SCH(C**H$_3$**$)_2$), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 154.9 (C_q), 128.4 (2 × CH), 141.1 (CH), 128.4 (2 × CH), 126.0 (C_q), 79.8 (C_q), 55.1 (CH), 38.5 (CH_2), 34.5 (CH), 32.6 (CH_2), 28.3 (3 × CH_3), 24.3 (CH_3), 23.5 (CH_3),

IR (cm^{-1}): 3332, 2971, 2928, 2866, 1699, 1496, 1454, 1366, 1242, 1166, 1044, 1021.

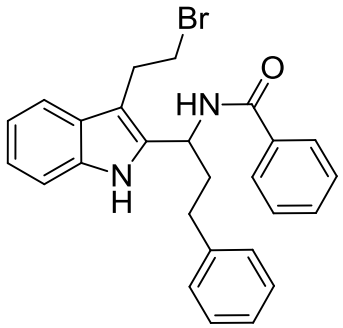
HRMS (ESI TOF): m/z = 332.1676 $[M+Na]^+$, $C_{17}H_{27}NO_2SNa$ requires 366.1660.

****

General procedure for C2–Friedel–Crafts of 3-alkylindole

α–Benzamidosulfide (0.15 mmol), 3–alkylindole (1.5 eq.) and phosphoric acid (0.2 eq.) were weighted in a flame–dried tube, and DCM (0.1M) is added. The tube was purged by a flux of argon and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h then the product was directly purified by preparative thin layer chromatography to afford the corresponding Friedel–Crafts product.

N-(1-(3-(2-bromoethyl)-1H-indol-2-yl)-3-phenylpropyl)benzamide 418a



MW = 460.1 g/mol

$C_{26}H_{25}BrN_2O$

60 mg of a white solid (87% yield) purified with heptane/ethyl acetate 7/3 as eluant for the preparative TLC.

Melting point: 151–152 °C.

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 9.99 (s, br, 1H, N**H** indole), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.75 (dd, *J* = 1.5 and 6.9 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.43–6.86 (m, 12H, **H$_{ar}$** + N**H** amide), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, C**H**NHBz), 3.65–3.54 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 3.49–3.34 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 3.34–3.16 (m, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_2Br$), 2.74–2.65 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Ph$), 2.65–2.49 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Ph$), 2.28–2.13 (m, 1H, $C\mathbf{H_2}CH_2Ph$), 2.49–2.35 (m, 1H, $C\mathbf{H_2}CH_2Ph$).

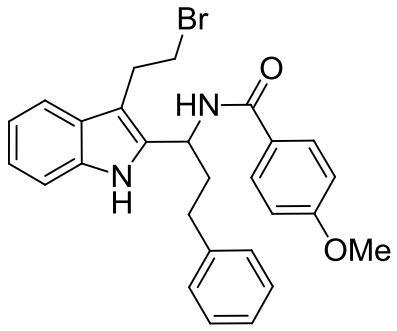
^{13}C NMR (Acetone-d_6, 75 MHz) δ (ppm): 167.1 (C_q), 142.5 (C_q), 137.6 (C_q), 136.9 (C_q), 135.7 (C_q), 132.1 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH × 2), 128.7 (C_q), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 122.4 (CH), 120.0 (CH), 119.1 (CH), 112.0 (CH), 110.3 (C_q), 46.8 (CH), 37.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3334, 2927, 2855, 1615, 1540, 1489, 1461, 1444, 1307, 1294, 1232, 1211, 1129, 1075, 1016, 748, 691.

HRMS (ESI TOF): m/z = 461.1207 $[M+H]^+$, $C_{26}H_{26}N_2OBr$ requires 461.1228.

***

N-(1-(3-(2-bromoethyl)-1H-indol-2-yl)-3-phenylpropyl)-4-methoxybenzamide 418b



MW = 460.1 g/mol

$C_{27}H_{27}BrN_2O_2$

61 mg of a white solid (83% yield) purified with heptane/ethyl acetate 7/3 as eluant for the preparative TLC.

Melting point: 152–153 °C.

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 9.99 (s, br, 1H, N**H** indole), 7.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**$_{ar}$), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 6.85–7.18 (m, 7H, **H**$_{ar}$), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H**$_{ar}$), 5.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, C**H**NHBz), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.65–3.56 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 3.37–3.46 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 3.12–3.35 (m, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_2Br$), 2.64–2.73 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Ph$), 2.51–2.62 (m, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Ph$), 2.35–2.47 (m, 1H, $C\mathbf{H_2}CH_2Ph$), 2.15–2.27 (m, 1H, $C\mathbf{H_2}CH_2Ph$).

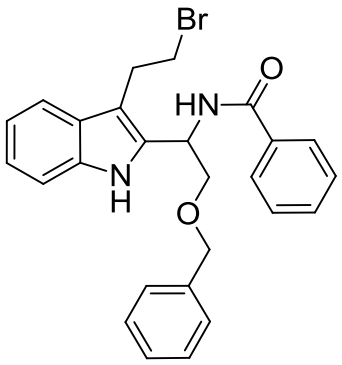
^{13}C NMR (Acetone-d_6, 75 MHz) δ (ppm): 166.6 (C_q), 163.13 (C_q), 142.5 (C_q), 137.9 (C_q), 136.9 (C_q), 130.1 (C_q), 129.3 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.7 (C_q), 126.8 (CH), 122.3 (CH), 119.9 (CH), 119.0 (CH), 114.3 (CH), 112.0 (CH), 110.1 (C_q), 55.8 (CH_3), 46.7 (CH), 37.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3338, 1620, 1614, 1540, 1459, 1291, 1245, 1189, 1028, 847,741, 690.

HRMS (ESI TOF): m/z = 491.1316 $[M+H]^+$, $C_{27}H_{28}N_2O_2Br$ requires 491.1334.

***

N-(2-(benzyloxy)-1-(3-(2-bromoethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl)benzamide 418c



MW = 476.1 g/mol

$C_{26}H_{25}BrN_2O_2$

43 mg of a white solid (60% yield) purified with heptane/ethyl acetate 7/3 as eluant for the preparative TLC.

Melting point: 60–61 °C.

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 10.15 (s, br, 1H, N**H** indole), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.92 (dt, *J* = 1.6 and 6.0 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.43–7.57 (m, 3H, **H$_{ar}$**), 7.25–7.39 (m, 6H, **H$_{ar}$**), 7.03–7.15 (m, 2H, **H$_{ar}$**), 5.82 (dt, *J* = 5.6 and 8.0 Hz, 1H, C**H**NHBz), 4.66 (s, 2H, OC**H$_2$**Ph), 4.09 (qd, *J* = 5.9 and 9.7 Hz, 2H, OC**H$_2$**CH), 3.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_2C**H$_2$**Br), 3.66 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH_2C**H$_2$**Br), 3.47 (t, *J* = 7.7, 2H, C**H$_2$**CH_2Br).

^{13}C NMR (Acetone-d_6 75 MHz) δ (ppm): 167.1 (C_q), 139.3 (C_q), 136.8 (C_q), 135.6 (2 × C_q), 132.2 (CH), 129.2 (4 × CH), 128.6 (CH), 128.5 (C_q), 128.4 (CH), 128.2 (2 × CH),

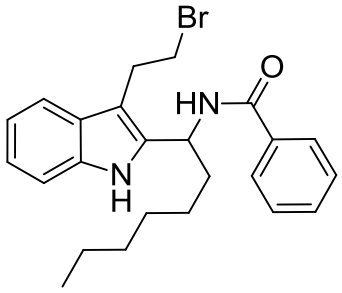
122.5 (CH), 120.0 (CH), 119.1 (CH), 112.1 (CH), 110.7 (C_q), 73.7 (CH_2), 72.5 (CH_2), 47.0 (CH), 33.8 (CH_2), 29.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3305, 2860, 1630, 1616, 1533, 1488, 1454, 1301, 1207, 1101, 1075, 739, 694.

HRMS (ESI TOF): m/z = 499.1013 $[M+Na]^+$, $C_{26}H_{25}N_2O_2NaBr$ requires 499.0997.

***

N-(1-(3-(2-bromoethyl)-1H-indol-2-yl)heptyl)benzamide 418d



MW = 454.2 g/mol

$C_{25}H_{31}BrN_2O$

51 mg of a white solid (75% yield) purified with heptane/ethyl acetate 8/2 as eluant for the preparative TLC.

Melting point: 107–108 °C.

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 10.14 (s, br, 1H, N**H** indole), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.92 (dt, *J* = 1.6 and 6.9 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.41–7.55 (m, 3H, **H$_{ar}$** + N**H**Bz), 7.35 (d, J = 7.3, 2H, **H$_{ar}$**), 7.07 (qd, *J* = 1.4 and 7.1 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.04 (qd, *J* = 1.2 and 7.0 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 5.54 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, C**H**NHBz), 3.84 (dt, *J* = 6.7 and 9.3 Hz, 1H, CH_2C**H_2**Br), 3.64 (dt, *J* = 6.7 and 9.6, 1H, CH_2C**H_2**Br), 3.40–3.56 (m, 2H, C**H_2**CH_2Br), 2.05–2.30 (m, 2H, C**H_2**CHNHBz), 1.29-1.59 (m, 8H $CHCH_2C$**H_2CH$_2$$CH_2$** C**$H_2$**$CH_3$), 0.88 (t, *J* = 7.0, 3H, CH_2**CH_3**).

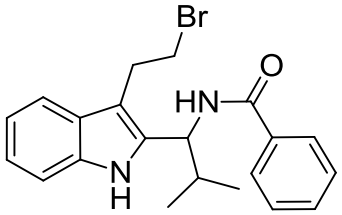
^{13}C NMR (Acetone-d_6, 75 MHz) δ (ppm): 166.9 (C_q), 138.0 (C_q), 136.8 (C_q), 135.8 (C_q), 135.1 (C_q), 132.1 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.7 (C_q), 128.1 (2 × CH), 122.3 (CH), 119.9 (CH), 119.0 (CH), 112.0 (CH), 110.1 (C_q), 47.0 (CH), 35.4 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 14.1 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3311, 2924, 2854, 1628, 1615, 1534, 1488, 1459, 1444, 1299, 740, 697, 691.

HRMS (ESI TOF): m/z = 477.1538 $[M+Na]^+$, $C_{25}H_{31}N_2ONaBr$ requires 477.1517.

***

N-(1-(3-(2-bromoethyl)-1H-indol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamide 418e



MW = 398.1 g/mol

$C_{21}H_{23}BrN_2O$

51 mg of a white solid (85% yield) purified with heptane/ethyl acetate 7/3 as eluant for the preparative TLC.

Melting point: 117–118 °C.

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm): 10.08 (s, br, 1H,NH indole), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.89 (dt, J = 1.2 and 6.9 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.40–7.55 (m, 3H, **H$_{ar}$** + N**H**Bz), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.08 (qd, J = 1.4 and 7.1 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 7.07 (qd, J = 1.3 and 7.1 Hz, 1H, **H$_{ar}$**), 5.20 (dd, J = 8.8 and 10.4 Hz, 1H, C**H**NHBz), 3.86 (dt, J = 6.3 and 9.4 Hz, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 3.62 (dt, J = 6.1 and 10.3, 1H, $CH_2C\mathbf{H_2}Br$), 2.49–2.61 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 3.44–3.52 (m, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_2Br$), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$), 0.91 (d, J = 6.7, 3H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$).

^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 167.2 (C_q), 137.2 (C_q), 136.9 (C_q), 135.8 (C_q), 132.1 (CH_3), 132.1 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.6 (C_q), 128.1 (2 × CH), 122.4 (CH), 120.0 (CH), 119.1 (CH), 112.0 (CH), 111.0 (C_q), 53.4 (CH), 33.4 (CH_2), 33.0 (CH), 29.4 (CH_2), 20.5.

IR (cm^{-1}): 3296, 2924, 2854, 1627, 1616, 1535, 1489, 1460, 1444, 1296, 1232, 1207, 738, 706, 692.

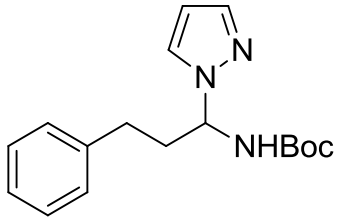
HRMS (ESI TOF): m/z = 421.0895 $[M+Na]^+$, $C_{21}H_{23}N_2ONaBr$ requires 421.0891.

****

General procedures for *N*-methamidation of pyrazole

To a solution of the α–amidosulfide (50 mg) in DCM (0.1M) was added silver acetate (1.05 eq.) and pyrazole (1.05eq.). After 5 minutes for the SPh- and 30 min for the SEt-α-amidosulfide, the reaction was directly purified by column chromatography (eluent : Heptane/Ethyle acetate 9/1) to afford the pure product.

tert-butyl (3-phenyl-1-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate 410a



MW = 301.2 g/mol

$C_{17}H_{23}N_3O_2$

Purification by preparative TLC (eluent : Heptane/Ethyle acetate 7/3)40 mg of a white solid, 91% yield.

Melting point: 86–87 °C.

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm): 7.63 (s, 1H, **H$_{ar}$**), 7.57 (s, 1H, **H$_{ar}$**), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H$_{ar}$**), 6.26 (s, 1H, **H$_{ar}$**), 5.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, N**H**Boc), 5.77 (m, 1H, C**H**NHBoc), 2.54–2.51 (m, 3H, C**H$_2$**C**H$_2$**Ph), 2.43–2.36 (m, 1H, C**H$_2$**CH$_2$Ph), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu Boc).

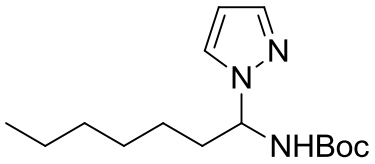
^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 154.7, 140.3, 140.2, 130.0, 128.6, 128.5, 126.3, 104.9, 80.3, 66.4, 36.0, 31.5, 28.3.

IR (cm^{-1}): 3249, 2973, 1698, 1529, 1446, 1407, 1366, 1294, 1239, 1148, 1095, 1047, 1010, 990, 958, 863, 804, 761, 698.

HRMS (ESI TOF): m/z = 324.1702 $[M+Na]^+$, $C_{17}H_{23}N_3O_2Na$ requires 324.1688.

***

tert-butyl (1-(1H-pyrazol-1-yl)heptyl)carbamate 410c



MW = 398.1 g/mol

$C_{15}H_{27}N_3O_2$

Purification by column chromatography (eluent : Heptane/Ethyle acetate 9/1) to afford 38 mg of a white solid, 87% yield.

Melting point: 60–61 °C.

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm): 7.48 (s, 2H, **H_{ar}**), 6.13 (s, 1H, **H_{ar}**), 5.63 (s, 2H, C**H**N**H**Boc), 2.08–1.87 (m, 2H, CHC**H_2**), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.28–1.08 (m, 8H, CHCH_2C**H_2**C**H_2**C**H_2**C**H_2**CH_3), 0.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH_2C**H_3**).

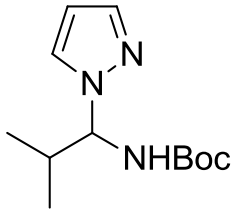
^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 154.8, 140.0, 129.6, 104.7, 80.2, 67.2, 34.7, 31.6, 28.6, 28.3, 25.3, 22.5, 14.0.

IR (cm^{-1}): 3213, 2930, 1702, 1537, 1448, 1404, 1390, 1363, 1299, 1280, 1248, 1158, 1088, 1046, 1000, 869, 760, 747, 686.

HRMS (ESI TOF): m/z = 304.2004 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{27}N_3O_2Na$ requires 304.2001.

***

tert-butyl (2-methyl-1-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate 410d



MW = 239.2 g/mol

$C_{12}H_{21}N_3O_2$

Purification by column chromatography (eluent : Heptane/Ethyle acetate 9/1) to afford 39 mg of a white solid, 92% yield.

Melting point: 116–117 °C.

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm): 7.56 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.54 (s, 1H, **H_{ar}**), 6.22 (s, 1H, **H_{ar}**), 5.98 (d, *J* = 8.4, 1H, N**H**Boc), 5.39 (t, *J* = 9.4, 1H, C**H**NHBoc), 2.42 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu Boc), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(C**H_3**)$_2$), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(C**H_3**)$_2$).

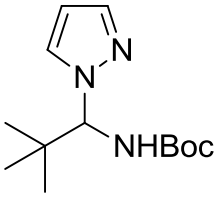
^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 155.2, 140.0, 130.0, 104.4, 80.1, 72.8, 33.1, 28.2, 18.8, 18.6.

IR (cm^{-1}): 3223, 2974, 1703, 1537, 1392, 1366, 1300, 1248, 1157, 1088, 1041, 1017, 939, 876, 853, 810, 754, 701.

HRMS (ESI TOF): m/z = 240.1715 $[M+H]^+$, $C_{15}H_{22}N_3O_2$ requires 240.1712 and m/z = 262.1534 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{21}N_3O_2Na$ requires 262.1531.

***

tert-butyl (2,2-dimethyl-1-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate 410e



MW = 253.2 g/mol

$C_{13}H_{23}N_3O_2$

Purification by column chromatography (eluent : Heptane/Ethyle acetate 9/1) to afford 32 mg of a white solid, 82% yield.

Melting point: 125–126 °C.

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ (ppm) 7.44 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.38 (s, 1H, **H_{ar}**), 6.13 (s, 1H, **H_{ar}**), 5.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, N**H**Boc), 5.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu Boc).

^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ (ppm): 155.2, 139.3, 130.2, 104.2, 80.2, 74.2, 36.5, 28.2, 26.0.

IR (cm^{-1}): 3251, 2968, 1702, 1530, 1390, 1365, 1329, 1269, 1242, 1176, 1154, 1046, 1009, 918, 868, 817, 765.

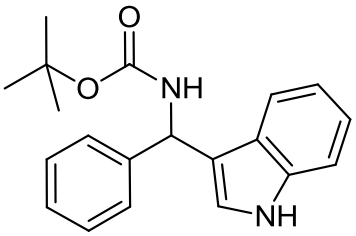
HRMS (ESI TOF): m/z = 276.1686 $[M+Na]^+$, $C_{13}H_{23}N_3O_2$ requires 276.1688.

****

General procedure for de-sulfurative alkylation

In a flame-dried test tube, were introduced the α-amidosulfide (0.131 mmol) and the nucleophile (0.157 mmol, 1.2 eq). DCM (1 mL) was added and the tube was purged with argon. The reaction was cooled to -78 °C with a bath of acetone/dry ice. *N*-iodosuccinimide (32 mg, 0.144 mmol, 1.1 eq) was added to reaction in one portion at -78 °C (the reaction went from yellow to orange to red in few minutes). After 5 min at -78 °C, 1 mL of a fresh solution of sodium thiosulfate ($Na_2S_2O_3$) was added, the bath was removed to allow the reaction warm to room temperature and stirring was set to maximum until total discoloration of the reaction. Then, 9 ml of a solution of sodium thiosulfate ($Na_2S_2O_3$) and 10 mL of DCM were added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted three times is ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic layer was washed with 10 mL of brine, dried with sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC to afford the pure product.

tert-butyl ((1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)carbamate 429i



MW = 322.4 g/mol

$C_{20}H_{22}N_2O_2$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 45 mg of a violet foam, 100% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 8.10 (s, 1H, N**H** indole), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.31–6.96 (m, 8H, **H**$_{ar}$), 6.58 (s, 1H, **H**$_{ar}$), 6.11 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 5.14 (s, br, 1H, N**H**Boc), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu).

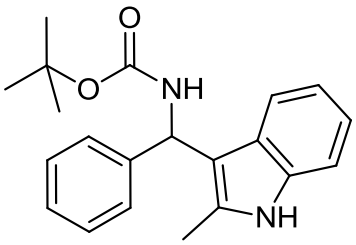
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.4, 136.8, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.1, 126.9, 126.0, 123.7, 123.4, 122.4, 122.0, 119.8, 119.4, 119.2, 111.4, 111.1, 79.5, 51.8, 40.2, 28.4, 28.2.

IR (cm^{-1}): 3405, 2977, 1687, 1493, 1456, 1420, 1365, 1160, 1045, 1012, 739, 698.

HRMS (ESI TOF): m/z = 345.1575 $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{22}N_2O_2Na$ requires 345.1579.

***

tert-butyl ((2-methyl-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)carbamate 429n



MW = 336.4 g/mol

$C_{21}H_{24}N_2O_2$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 38 mg of a red foam, 86% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.99 (s, 1H, N**H** indole), 7.28–7.07 (m, 7H, $\mathbf{H}_{ar}$), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{ar}$), 6.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{ar}$), 6.13 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 5.23 (s, br, 1H, N**H**Boc), 2.22 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu).

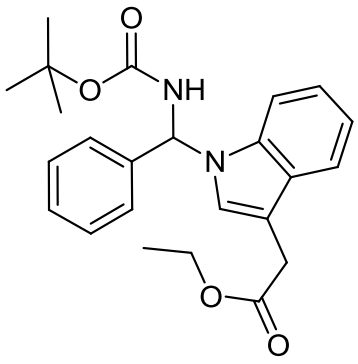
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.6, 142.3, 135.5, 132.7, 128.3, 126.7, 126.5, 121.2, 119.5, 118.7, 112.2, 110.6, 79.6, 50.7, 28.5, 12.0.

IR (cm^{-1}): 3328, 2977, 2928, 1686, 1489, 1460, 1365, 1245, 1160, 1013, 740, 697.

HRMS (ESI TOF): m/z = 359.1719 $[M+Na]^+$, $C_{21}H_{24}N_2O_2Na$ requires 359.1735.

***

Ethyl 2-(1-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)methyl)-1H-indol-3-yl)acetate 429p



MW = 408.5 g/mol

$C_{24}H_{28}N_2O_4$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 49 mg of a colourless oil, 92% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.56–7.53 (m, 1H, N**H** indole), 7.29–7.23 (m, 4H, **H**$_{ar}$), 7.16–7.11 (m, 3H, **H**$_{ar}$), 6.98 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 5.51 (d, br, *J* = 8.9 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OC**H$_2$**CH_3), 3.64 (s, 2H, C**H$_2$**COOEt), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2C**H$_3$**).

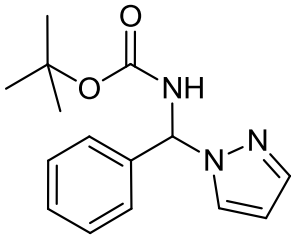
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 171.9, 154.6, 137.9, 135.9, 128.9, 128.7, 128.5, 126.5, 124.5, 122.3, 120.0, 119.3, 110.6, 108.6, 80.8, 64.9, 60.8, 31.5, 28.3, 14.3.

IR (cm^{-1}): 3317, 2980, 1692, 1521, 1450, 1366, 1246, 1146, 1023, 887, 737, 696.

HRMS (ESI TOF): m/z = 431.1955 $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{28}N_2O_4Na$ requires 431.1947.

***

tert-butyl (phenyl(1H-pyrazol-1-yl)methyl)carbamate 429r



MW = 273.3 g/mol

$C_{15}H_{19}N_3O_2$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 36 mg of a white solid, 100% yield.

Melting point: 115–116 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.29–7.22 (m, 3H, **H**$_{ar}$), 7.08–7.06 (m, 2H, **H**$_{ar}$), 6.90 (d, br, *J* = 8.5 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 6.21 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 5.96 (d, br, *J* = 9.0 Hz, 1H, N**H**Boc), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 154.6, 140.4, 138.2, 129.4, 128.8, 128.7, 126.2, 105.4, 80.8, 69.2, 28.3.

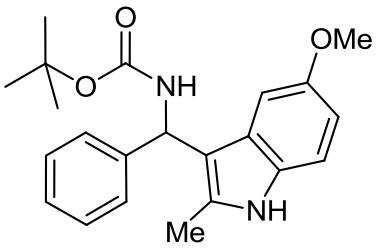
IR (cm^{-1}): 3312, 2978, 1692, 1524, 1497, 1368, 1335, 1249, 1163, 1086, 1056, 1041, 888, 754, 713, 695, 679, 662.

HRMS (ESI TOF): m/z = 296.1362 $[M+Na]^+$, $C_{15}H_{19}N_3O_2Na$ requires 296.1375.

***

tert-butyl ((5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)carbamate

429o



MW = 366.5 g/mol

$C_{22}H_{25}BrN_2O_3$

Eluent for the preparative TLC: heptane/THF 6/4, to afford 47 mg of a pink foam, 98% yield.

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz) δ (ppm): 10.67 (s, br, 1H, N**H** indole), 7.68 (d, br, *J* = 7.7 Hz, 1H, N**H**Boc), 7.37–7.11 (m, 6H, C**H**$_{ar}$), 6.76 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 6.61 (dd, *J* = 2.4 and 8.7 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 6.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 3.63 (s, 3H, OMe), 2.25 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu).

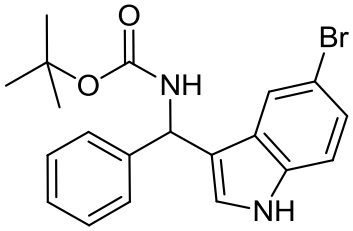
^{13}C NMR (DMSO d_6, 75 MHz) δ (ppm): 155.3, 152.7, 142.8, 133.4, 130.2, 127.9, 127.2, 126.6, 126.2, 111.5, 110.7, 109.3, 101.5, 77.7, 55.2, 49.9, 28.3, 11.8.

IR (cm^{-1}): 3380, 3325, 2990, 2941, 2522, 2467, 1673, 1521, 1482, 1447, 1403, 1365, 1251, 1221, 1163, 1096, 1036, 995, 830, 798, 756, 745, 707, 678, 643, 612.

HRMS (ESI TOF): m/z = 365.1861 $[M+H]^+$, $C_{22}H_{25}N_2O_3$ requires 365.1865.

***

tert-butyl ((5-bromo-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)carbamate 429m



MW = 401.3 g/mol

$C_{20}H_{21}BrN_2O_2$

Eluent for the preparative TLC: heptane/THF 6/4, to afford 50 mg of a colourless oil, 95% yield.

Melting point: 188–189 °C.

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz) δ (ppm): 11.12 (s, br, 1H, N**H** indole), 7.85 (d, br, *J* = 9.0 Hz, 1H, N**H**Boc), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.46–7.19 (m, 7H, C**H**$_{ar}$), 6.90 (s, 1H, C**H**$_{ar}$), 6.07 (d, br, *J* = 9.1 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.36 (s, 3H, OMe), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.1, 142.7, 135.2, 131.4, 128.1, 127.6, 127.0, 126.8, 125.0, 123.6, 122.0, 121.2, 117.0, 114.0, 113.6, 111.2, 78.0, 50.7, 28.3.

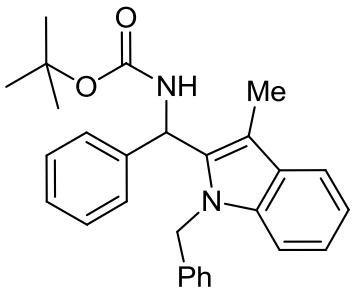
IR (cm^{-1}): 3396, 3325, 2974, 1692, 1506, 1486, 1452, 1368, 1238, 1162, 1019, 879, 801, 758, 703, 665.

HRMS (ESI TOF): m/z = 423.0691 $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{21}N_2O_2Na^{79}Br$ requires 423.0684.

***

tert-butyl ((1-benzyl-3-methyl-1H-indol-2-yl)(phenyl)methyl)carbamate

429q



MW = 426.6 g/mol

$C_{28}H_{30}N_2O_2$

For this nucleophile, the experiment is different:

In a flame-dried test tube, is introduced the α-amidosulfide *(80.1mg, 0.3 mmol, 1.5 eq)* and the *N*-benzyleskatole *(44.2 mg, 0.2 mmol)*. DCM (1.5 mL) is added and the tube is purged with argon. The reaction is cooled to -78 °C with a bath of acetone/dry ice (caution: sometime the reaction is mass at -78 °C, so allow the reaction warm until it becomes clear and put it back at -78 °C). *N*-iodosuccinimide *(72 mg, 0.32 mmol, 1.6 eq)* is added to reaction in one portion at -78 °C (the reaction goes from yellow to orange to red in few minutes). After 5 min at -78 °C, 1 mL of a fresh solution of sodium thiosulfate ($Na_2S_2O_3$) is added, the bath is removed to allow the reaction warm to room temperature and stirring is set to maximum until total discoloration of the reaction. Then, 9 ml of a solution of sodium thiosulfate ($Na_2S_2O_3$) and 10 mL of DCM were added. The two layers were separated and the aqueous layer is extracted three times is ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic layer is washed with 10 mL of brine, dried with sodium sulfate and concentrated. The residue is purified by a preparative TLC (eluant: heptane/ethyl acetate 7/3) to afford the pure product.

63 mg of a colourless oil, 74% yield.

Melting point: 155–166 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.37–7.21 (m, 11H, C**H**$_{ar}$), 7.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 6.49 (d, br, *J* = 7.4 Hz, 1H, N**H**Boc), 5.42 (d, J =

17.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 5.16 (d, J = 17.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.99 (d, br, *J* = 6.5 Hz, 1H, Me) 1.46 (s, 9H, *t*-Bu).

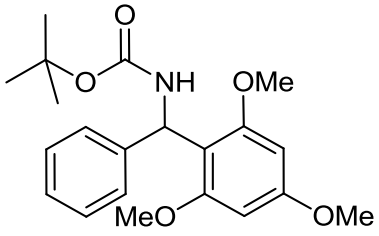
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.1, 140.1, 137.9, 135.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.5, 127.2, 126.2, 122.4, 119.4, 119.0, 110.1, 109.5, 79.7, 49.6, 47.0, 28.4, 9.2.

IR (cm^{-1}): 3418, 2977, 2928, 1698, 1494, 1466, 1453, 1365, 1160, 1045, 1020, 884, 735, 696.

HRMS (ESI TOF): m/z = 449.2203 $[M+Na]^+$, $C_{28}H_{30}N_2O_2Na$ requires 449.2205.

***

tert-butyl (phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate 429a



MW = 373.5 g/mol

$C_{21}H_{27}NO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 47 mg of a pink solid, 96% yield.

Melting point: 133–134 °C.

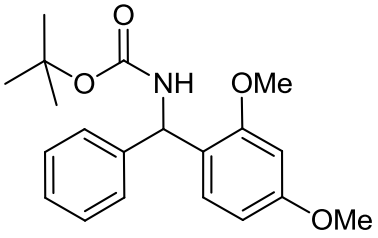
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.17–7.03 (m, 5H, C**H**$_{ar}$), 6.51 (d, br, *J* = 10.2 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 6.16 (d, br, *J* = 10.1 Hz, 1H, N**H**Boc), 6.07 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 6H, OMe × 2), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.6, 158.6, 155.7, 143.6, 127.9, 126.1, 126.0, 111.2, 91.2, 79.0, 55.9, 55.4, 49.2, 28.6.

IR (cm^{-1}): 3456, 2977, 1701, 1592, 1490, 1455, 1197, 1152, 1115, 1032, 1016, 951, 817, 701.

HRMS (ESI TOF): m/z = 396.1789 $[M+Na]^+$, $C_{21}H_{27}NO_5Na$ requires 396.1787.

tert-butyl ((2,4-dimethoxyphenyl)(phenyl)methyl)carbamate 429j



MW = 343.4 g/mol

$C_{20}H_{25}BrNO_4$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford35 mg of a white solid, 78% yield.

Melting point: 105–106 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.23–7.04 (m, 6H, C**H**$_{ar}$), 6.37 (m, 2H, H$_{ar}$), 5.95 (d, br, *J* = 8.2 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 5.51 (d, br, *J* = 6.6 Hz, 1H, N**H**Boc), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, OMe), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu).

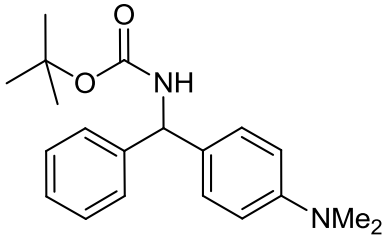
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.4, 158.0, 155.4, 142.7, 129.4, 128.1, 126.6, 122.7, 104.1, 99.3, 79.4, 55.4, 54.7, 28.5, 28.4.

IR (cm^{-1}): 3378, 2964, 2938, 1682, 1507, 1452, 1440, 1262, 1243, 1211, 1159, 1144, 1112, 1035, 1017, 879, 828, 793, 749, 698, 637, 616.

HRMS (ESI TOF): m/z = 366.1683 $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{25}NO_4Na$ requires 366.1681.

***

tert-butyl ((4-(dimethylamino)phenyl)(phenyl)methyl)carbamate 429k



MW = 326.4 g/mol

$C_{20}H_{27}N_2O_2$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 37 mg of a colourless oil, 87% yield.

Melting point: 131–132 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.27–7.11 (m, 5H, C**H**$_{ar}$), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 6.58 (d, br, J = 8.8 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 5.74 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 5.03 (s, br, 1H, N**H**Boc), 2.83 (s, 6H, Me × 2), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu).

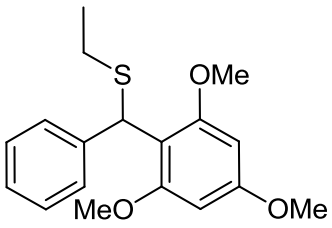
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 155.1, 149.9, 142.9, 130.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.0, 112.6, 79.6, 57.9, 40.6, 28.4.

IR (cm^{-1}): 3404, 2974, 2810, 1683, 1615, 1508, 1445, 1368, 1350, 1291, 1243, 1161, 1152, 1046, 1019, 879, 808, 760, 725, 703, 693.

HRMS (ESI TOF): m/z = 327.2069 $[M+Na]^+$, $C_{20}H_{27}N_2O_2$ requires 327.2073.

***

ethyl(phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)sulfane 432



MW = 318.4 g/mol

$C_{18}H_{22}O_5S$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 47 mg of a pink solid, 96% yield.

Melting point: 96–97 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 7.16 (m, 2H, C**H**$_{ar}$), 7.06 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 6.05 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 5.60 (s, 1H, C**H**SEt), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 6H, OMe × 2), 2.49 (qd, J = 1.3 and 7.4 Hz, 2H, SC**H$_2$**CH_3), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H, SCH_2C**H$_3$**).

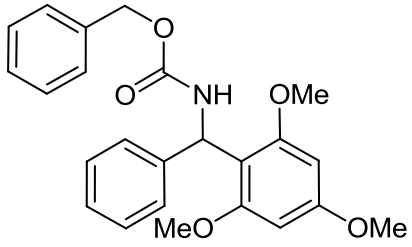
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.2, 158.5, 142.9, 127.9, 127.6, 125.8, 112.8, 91.4, 55.9, 55.3, 43.3, 29.7, 27.4, 14.8.

IR (cm^{-1}): 2926, 2837, 1586, 1452, 1413, 1333, 1225, 1202, 1149, 1111, 1060, 1036, 951, 807, 751, 725, 734, 699.

HRMS (ESI TOF): m/z = 341.1172 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{22}O_3SNa$ requires 341.1187.

***

benzyl (phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate 429b



MW = 407.5 g/mol

$C_{24}H_{25}NO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 50 mg of a colourless oil, 94% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.46–7.19 (m, 10H, C**H**$_{ar}$), 6.74 (d, br, J = 10.1 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 6.55 (d, br, J = 10.0 Hz, 1H, N**H**Boc), 6.21 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 5.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H$_2$**Ph), 5.16 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H$_2$**Ph), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 6H, OMe × 2).

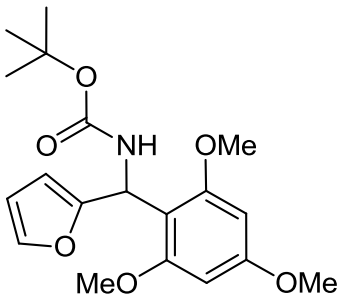
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.8, 158.6, 152.3, 143.0, 136.8, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.3, 126.0, 125.9, 110.8, 91.3, 66.8, 55.9, 55.4, 48.9

IR (cm^{-1}): 3442, 2940, 2839, 1717, 1592, 1494, 1453, 1228, 1204, 1151, 1115, 1035, 1025, 734, 697.

HRMS (ESI TOF): m/z = 430.1638 $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{25}NO_5Na$ requires 430.1630.

***

tert-butyl (furan-2-yl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate 429e



MW = 363.4 g/mol

$C_{19}H_{25}NO_6$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 43 mg of a light yellow oil, 90% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.19 (m, 5H, C**H**$_{ar}$), 6.49 (d, br, J = 10.2 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 6.07 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 6.03 (m, 1H, N**H**Boc), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 6H, OMe × 2), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu).

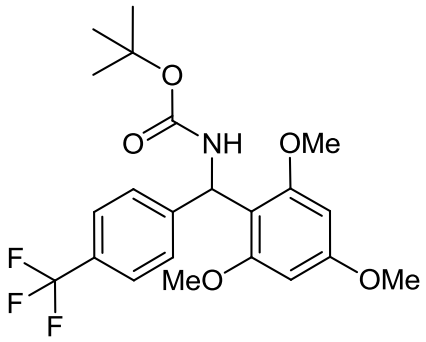
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.9, 158.9, 155.9, 155.5, 141.3, 110.0, 108.1, 105.1, 91.2, 79.2, 56.0, 55.3, 43.6, 28.5.

IR (cm^{-1}): 3456, 2974, 2940, 1709, 1607, 1593, 1489, 1455, 1204, 1148, 1117, 1040, 1008, 816, 729.

HRMS (ESI TOF): m/z = 386.1579 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{25}NO_6Na$ requires 386.1580.

***

tert-butyl ((4-(trifluoromethyl)phenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate 429d



MW = 441.4 g/mol

$C_{22}H_{26}F_3NO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 56 mg of an orange oil, 97% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H, **H**$_{ar}$), 6.53 (d, br, J = 9.9 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 6.13 (d, br, J = 9.9 Hz, 1H, N**H**Boc), 6.07 (s, 2H, **H$_{ar}$**), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 6H, OMe × 2), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.9, 158.4, 155.6, 147.9, 126.3, 124.8, 110.3, 91.2, 79.4, 55.9, 55.4, 48.1, 28.5

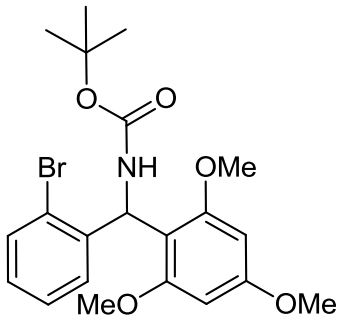
IR (cm^{-1}): 3450, 2972, 1706, 1609, 1592, 1491, 1456, 1323, 1205, 1153, 1114, 1066, 1042, 1016, 951, 811, 731.

HRMS (ESI TOF): m/z = 464.1672 $[M+Na]^+$, $C_{22}H_{26}NO_5F_3Na$ requires 464.1661.

***

tert-butyl ((2-bromophenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate

429c



MW = 452.4 g/mol

$C_{21}H_{26}BrNO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 56 mg of a white solid, 95% yield.

Melting point: 143–144 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 6.52 (d, br, J = 9.5 Hz, 1 H, C**H**NHBoc), 6.04 (s, 2H, **H$_{ar}$**), 5.64 (d, br, J = 9.4 Hz, 1H, N**H**Boc), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 6H, OMe × 2), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu).

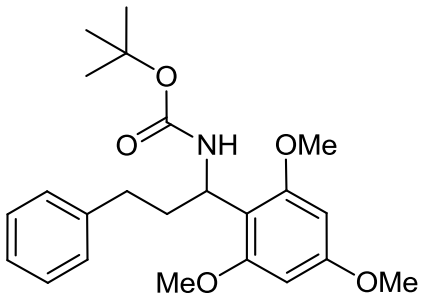
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.9, 159.0, 154.9, 141.5, 133.2, 129.2, 128.0, 126.4, 123.5, 109.6, 91.2, 79.1, 55.8, 55.3, 49.4, 28.5.

IR (cm^{-1}): 3387, 2969, 2937, 1715, 1604, 1595, 1500, 1461, 1225, 1203, 1167, 1152, 1136, 1108, 1064, 1041, 1032, 1015, 881, 811, 759.

HRMS (ESI TOF): m/z = 474.0892 $[M+Na]^+$, $C_{21}H_{26}NO_5BrNa$ requires 474.0892.

***

tert-butyl (3-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)carbamate 429f



MW = 401.5 g/mol

$C_{23}H_{31}NO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 44 mg of a light yellow oil, 84% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.17–7.02 (m, 5H, C**H**$_{ar}$), 6.04 (s, 2H, **H$_{ar}$**), 5.75 (d, br, J = 10.2 Hz, 1 H, N**H**Boc), 5.33 (dd, J = 7.6 and 10.1 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 6H, OMe × 2), 2.65–2.54 and 2.43–2.32 (m, 2H C**H$_2$**Ph), 2.09–1.82 (m, 2H, C**H$_2$**CH_2Ph), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu).

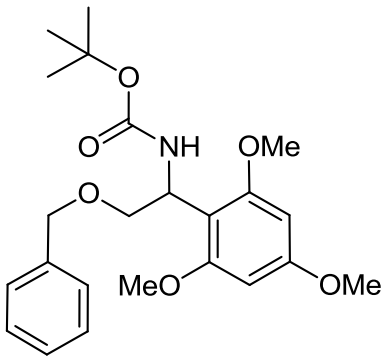
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.2, 158.6, 155.6, 142.7, 128.4, 128.2, 125.5, 111.0, 91.0, 78.7, 55.8, 55.3, 45.9, 37.6, 33.0, 28.6.

IR (cm^{-1}): 3453, 2937, 1705, 1607, 1591, 1493, 1454, 1364, 1204, 1149, 1117, 1041, 699, 730.

HRMS (ESI TOF): m/z = 424.2108 $[M+Na]^+$, $C_{23}H_{31}NO_5Na$ requires 424.2100.

***

tert-butyl (2-(benzyloxy)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethyl)carbamate 429g



MW = 417.5 g/mol

$C_{23}H_{31}NO_6$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 40 mg of a light yellow oil, 75% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.34–7.26 (m, 5H, C**H**$_{ar}$), 6.16 (s, 2H, **H$_{ar}$**), 5.86–5.74 (m, 2H, N**H**Boc and C**H**NHBoc), 4.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.83 (s, 9H, OMe × 3), 3.76 (dd, J = 8.4 and 10.2 Hz, 1H, OC**H$_2$**CH), 3.59 (dd, J = 5.8 and 10.4 Hz, 1H, OC**H$_2$**CH), 1.48 (s, 9H, *t*-Bu).

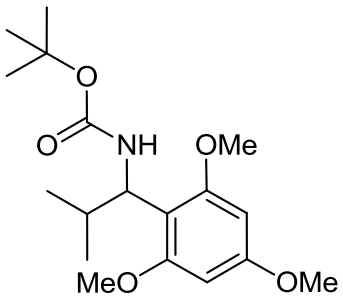
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160.6, 159.1155.7, 138.9, 128.1, 127.7, 127.3, 108.1, 100.0, 78.8, 72.8, 71.6, 55.8, 55.4, 44.7, 28.5.

IR (cm^{-1}): 3456, 2976, 2842, 1707, 1609, 1591, 1495, 1454, 1363, 1221, 1204, 1152, 1120, 1040, 909, 815, 729, 698.

HRMS (ESI TOF): m/z = 440.2059 $[M+Na]^+$, $C_{23}H_{31}NO_6Na$ requires 440.2049.

***

tert-butyl (2-methyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)carbamate 429h



MW = 339.5 g/mol

$C_{18}H_{29}NO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 37 mg of a white solid, 83% yield.

Melting point: 127–128 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.04 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 5.67 (d, br, J = 10.5 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.90 (t, J = 10.1 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 6H, OMe × 2), 2.02–1.88 (m, 1H, C**H**Me$_2$), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$), 0.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$).

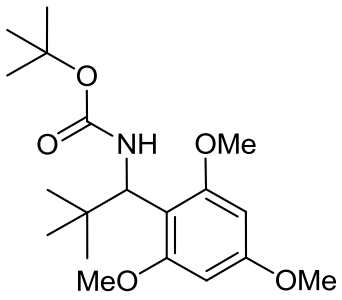
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 159.9, 158.7, 155.8, 111.3, 91.0, 78.4, 55.8, 55.3, 51.8, 33.4, 28.6, 19.8, 19.7.

IR (cm^{-1}): 3453, 2970, 2959, 1703, 1589, 1499, 1469, 1457, 1204, 1141, 1114, 1098, 1008, 806.

HRMS (ESI TOF): m/z = 362.1928 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{29}NO_5Na$ requires 362.1943.

***

tert-butyl (2,2-dimethyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)carbamate 429i



MW = 353.5 g/mol

$C_{19}H_{31}BrNO_5$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 7/3, to afford 32 mg of white solid, 69% yield.

Melting point: 127–128 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.08 (d, br, J = 8.8 Hz, 1 H, N**H**Boc), 6.04 (s, 2H, **H_{ar}**), 5.14 (d, J = 10.7 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 6H, OMe × 2), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 0.80 (s, 9H, *t*-Bu).

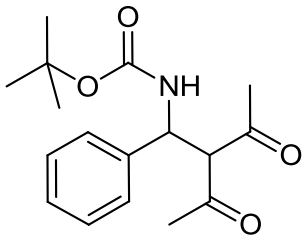
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 159.8, 159.4, 158.7, 155.9, 109.5, 91.3, 91.2, 90.7, 78.3, 56.7, 55.7, 55.3, 53.9, 37.7, 28.6, 27.1.

IR (cm^{-1}): 3448, 2965, 1703, 1587, 1499, 1460, 1225, 1205, 1156, 1113, 1046, 1034, 1002, 807.

HRMS (ESI TOF): m/z = 376.2085 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{31}NO_5Na$ requires 376.2100.

***

tert-butyl (2-acetyl-3-oxo-1-phenylbutyl)carbamate



MW = 305,4 g/mol

$C_{17}H_{23}NO_4$

Eluent for the preparative TLC: heptane/ethyl acetate 6/4, to afford 35 mg of a white solid, 88% yield.

This compound is already known:

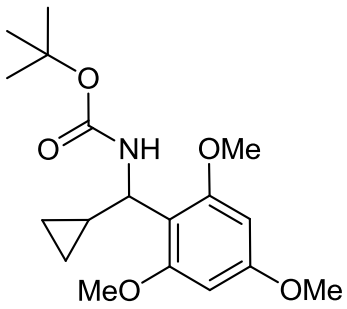
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.38–7.24 (m, 5H, H_{ar}), 5.83 (s, br, 1H, N**H**Boc), 5.52 (s, br, 1H, C**H**NHBoc), 4.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H, C**H**$(Ac)_2$) 2.20 (s, 3H, Me), 2.14 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 204.7, 202.4, 155.1, 139.9, 128.8, 127.7, 127.2, 126.4, 125.7, 80.1, 71.8, 53.8, 30.4, 30.1, 28.1.

General procedure for catalytic de-sulfurative alkylation:

In a flame-dried test tube, were introduced the α-amidosulfide (0.131 mmol) and the nuclephile (1.5 eq). DCM (1 mL) was added and the tube was purged with argon. The reaction was cooled to 0 °C and a DCM solution of NIS was added on one time. After 5 min, the reaction was directly purified by preparative TLC (eluent: heptane/ ethyl acetate 7/3) to afford the pure product.

tert-butyl (cyclopropyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate 429s



MW = 337.2 g/mol

$C_{18}H_{27}NO_5$

21 mg of a colourless oil, 48% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.16 (s, 2H, C**H**$_{ar}$), 5.95 (d, br, J = 10.1 Hz, 1H, N**H**Boc), 4.70 (t, J = 9.7 Hz, 1H, C**H**NHBoc), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 6H, OMe × 2), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45–1.24 (m, 1H, CH_2-C**H**-CH_2), 0.60–0.26 (m, 4H, C**H$_2$**-C**H$_2$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 173.5, 160.8, 139.2, 134.2, 133.0, 119.5, 118.7, 118.2, 76.1, 62.0, 61.0, 54.9, 53.9, 47.8, 46.7, 46.5; 37.8, 21.1.

IR (cm^{-1}): 3441, 2972, 2940, 1700, 1608, 1591, 1497, 1456, 1206, 1152, 1125, 1108, 1040, 1012, 956, 878, 809.

HRMS (ESI TOF): m/z = 360.1786 $[M+Na]^+$, $C_{18}H_{27}NO_5Na$ requires 360.1787.

****

RÉSUMÉ

La quinocarcine, la tétrazomine et la lémonomycine constituent une sous-famille appartenant à la famille des tétrahydroisquinoléines trisubstituées naturelles. Ce sont des puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques telles qu'antitumorales et antibiotiques. Leur complexité structurale, leurs intérêts biologiques ainsi que leur faible rendement d'extraction du milieu naturel font de ces molécules des cibles attrayantes pour les chimistes de synthèse.

Ces trois molécules sont constituées d'une tétrahydroisoquinoléine différemment substitué fusionnée avec un diazabicycle[3.2.1]octane commun. Le but de ce projet était de mettre au point une stratégie commune à cette sous-famille et divergente grâce à la synthèse du diazabicyclooctane en premier.

Une première stratégie faisant intervenir une aziridine n'a pas permis de construire le bicycle. Cet objectif a été réalisé grâce à une seconde stratégie. Elle repose sur une première cyclisation d'un hémiaminal puis d'une cyclisation par addition nucléophile d'un éther d'énol silylé sur un N-acylimmonium formé *in situ* au départ d'un N,S-acétal.

Parallèlement à cette étude synthétique, nous avons mis au point une réaction multicomposant séquentielle qui permet l'accès rapide et général aux a-amidosulfures, comblant un manque dans la littérature. Ensuite nous avons étudié la réactivité de ces composés en tant que précurseurs simples de N-acylimines en conditions acides douces. Trois conditions réactionnelles, nous ont permis d'accéder à cette objectif : l'utilisation stœchiométrique d'acétate d'argent, catalytique d'acide phosphorique ainsi que le NIS en quantité stœchiométrique et catalytique.

Cette dernière réaction est très attrayante. En effet, ce réactif doux et neutre permet l'élimination efficace du thiol formant la *N*-acylimine puis son activation pour se faire piéger *in situ* par un nucléophile. Les rendements atteints sont très hauts en moins de 5 minutes.

MOTS-CLÉS

Synthèse totale, Quinocarcine, Tétrazomine, Lémonomycine, tétrahydroisoquinoléine, antibiotique, *N*-acylimmonium, éther d'énol silylé, Mannich, diazabicyclo[3.2.1]octane, lemonose, 2,4,6-tridéoxy-4-(diméthylamino)-3-C-méthyle-L-lyxohexopyranose.

α-amidosulfure, α-amidosulfone, N,S-acétal, réaction multicomposant séquentielle, précurseur de *N*-acylimines, thioglycoside, *N*-iodosuccinimide, diiode, réaction de Friedel-Crafts.